

参泽舒肝胶囊联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究

高 鹏, 李广明, 刘俊华, 周凤蕊, 王佳乐

郑州市第六人民医院 肝病科, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 探讨参泽舒肝胶囊联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效。方法 以 2019 年 3 月—2020 年 3 月在郑州市第六人民医院进行诊治的 98 例非酒精性脂肪性肝炎患者为研究对象, 根据就诊顺序分成对照组 (49 例) 和治疗组 (49 例)。对照组口服谷胱甘肽片, 0.4 g/次, 3 次/d; 治疗组在对照组治疗基础上口服参泽舒肝胶囊, 1.5 g/次, 3 次/d。两组均治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后肝功能指标、血脂指标和血清学炎症因子的变化情况。结果 经治疗, 对照组总有效率为 81.63%, 显著低于治疗组 (95.92%, $P < 0.05$)。经治疗, 两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、总胆红素 (TBIL) 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肝功能指标显著低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均显著下降, 但高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 均升高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组, 而 HDL-C 高于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin)、成纤维细胞生长因子-21 (FGF21)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 水平均显著下降, 而可溶性白细胞分化抗原 163 (sCD163)、脂联素 (APN) 均显著上升 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 Vaspin、FGF21、PAI-1 水平低于对照组, 而 sCD163、APN 高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 参泽舒肝胶囊联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎具有较好的疗效, 可有效改善患者肝功能, 调节机体血脂水平, 改善血清细胞因子水平, 有着良好的临床应用价值。

关键词: 非酒精性脂肪性肝炎; 参泽舒肝胶囊; 谷胱甘肽; 丙氨酸氨基转移酶; 天冬氨酸氨基转移酶; γ -谷氨酰转肽酶; 总胆红素; 总胆固醇; 三酰甘油; 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; 丝氨酸蛋白酶抑制剂

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)01-0090-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.018

Clinical study on Shenze Shugan Capsules combined with glutathione in treatment of non-alcoholic steatohepatitis

GAO Peng, LI Guang-ming, LIU Jun-hua, ZHOU Feng-rui, WANG Jia-le

Department of Hepatology, Zhengzhou Sixth People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shenze Shugan Capsules combined with glutathione in treatment of nonalcoholic steatohepatitis. **Methods** A total of 98 patients with non-alcoholic steatohepatitis who received diagnosis and treatment in Zhengzhou Sixth People's Hospital from March 2019 to March 2020 were selected as the research subjects. According to the order of treatment, they were divided into control group (49 cases) and treatment group (49 cases). Patients in the control group were administered with Glutathione Tablets, 0.4 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were administered with Shenze Shugan Capsules on the basis of the control group, 1.5 g/time, three times daily. Both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of liver function indexes, blood lipid indexes and serological inflammatory factors were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 81.63%, significantly lower than that of the treatment group (95.92%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, γ -GT and TBIL in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, liver function indexes in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TC, TG and LDL-C in two groups were significantly decreased, but the levels of HDL-C were increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TC, TG

收稿日期: 2020-09-15

基金项目: 国家科技重大专项课题 (2018ZX09201016)

作者简介: 高 鹏, 副主任医师, 研究方向是肝脏内科疾病的诊疗。E-mail: ai38wu@163.com

and LDL-C in the treatment group were lower than those in the control group, while HDL-C was higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Vaspin, FGF21 and PAI-1 in two groups were significantly decreased, while the levels of sCD163 and APN were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Vaspin, FGF21 and PAI-1 in the treatment group were lower than those in the control group, while sCD163 and APN were higher than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Shenze Shugan Capsules combined with glutathione has good curative effect in treatment of non-alcoholic steatohepatitis, and can effectively improve the patient's liver function, also can regulate the body lipid level, improve the serum cytokine level, which has a good clinical application value.

Key words: Shenze Shugan Capsules; Glutathione Tablets; non-alcoholic steatohepatitis; ALT; AST; γ -GT; TBIL; TC; TG; LDL-C; HDL-C; Vaspin

普通人中非酒精性脂肪性肝病的患病率为6.3%~45%，而非酒精性脂肪性肝炎则占30%~40%，是非酒精性脂肪性肝病中最为严重的一种类型，其除了直接进展为肝硬化、肝癌等最终死亡外，还同心血管疾病、代谢综合征、2型糖尿病、结直肠癌等发生密切相关，成为重要的公共卫生问题^[1]。目前对其治疗是在干预生活方式的基础上，给予降脂、降糖、保肝、降酶等治疗，但尚无用于非酒精性脂肪性肝炎的保肝药物，也无确定的保肝疗程^[2]。谷胱甘肽是一种含有巯基的三肽类化合物，可活化机体氧化还原系统，具有激活巯基酶、解毒等生理活性^[3]。参泽舒肝胶囊具有祛湿降浊、舒肝健脾的功效^[4]。基于上述两种药物作用，本研究对非酒精性脂肪性肝炎患者在给予谷胱甘肽治疗的同时还给予参泽舒肝胶囊进行治疗，取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年3月—2020年3月在郑州市第六人民医院进行诊治的98例非酒精性脂肪性肝炎患者，其中男51例，女47例，年龄32~74岁，平均 (46.37 ± 2.35) 岁；病程4~13年，平均 (9.46 ± 0.53) 年。均符合非酒精性脂肪性肝炎的诊断标准^[5]。

排除标准：(1)过敏体质者；(2)酒精性、药物性、病毒性、自身免疫性、遗传性肝炎；(3)妊娠及哺乳期妇女；(4)伴有造血系统疾病者；(5)伴有肝脏恶性肿瘤者；(6)资料收集不全者；(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

参泽舒肝胶囊由吉林敖东药业集团延吉股份有限公司生产，规格0.5 g/粒，产品批号190213；谷胱甘肽片由重庆药友制药有限责任公司生产，规格0.1 g/片，产品批号190217。

1.3 分组和治疗方法

根据就诊顺序分成对照组(49例)和治疗组(49

例)。对照组男25例，女24例，年龄32~73岁，平均 (46.14 ± 2.07) 岁；病程4~12年，平均 (9.31 ± 0.42) 年。治疗组男26例，女23例，年龄32~74岁，平均 (46.53 ± 2.48) 岁；病程4~13年，平均 (9.57 ± 0.62) 年。两组一般资料比较没有明显差别，具有可比性。

所有患者均进行常规处置。对照组口服谷胱甘肽片，0.4 g/次，3次/d；治疗组在对照组治疗基础上口服参泽舒肝胶囊，1.5 g/次，3次/d。两组均治疗12周，进行效果评价。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

痊愈：治疗后，患者相关症状消失，肝功能、血脂和影像学结果均恢复正常；显效：治疗后，患者相关症状基本消失，肝功指标降低50%以上，影像学结果明显改善；有效：治疗后，相关症状有所好转，肝功指标降低20%以上，影像学结果有所改善；无效：未达到上述标准。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能指标和血脂指标 采用全自动生化分析仪(AU5800型，贝克曼库尔特)测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBIL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)水平，试剂盒购于上海派思柔生物科技公司，均严格按照说明书进行操作。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA法(DG5033A酶标仪，南京华东电子科技公司)检测丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)、可溶性白细胞分化抗原163(sCD163)、成纤维细胞生长因子-21(FGF21)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、脂联素(APN)水平，试剂盒购于北京科瑞美科技有限公司，均严格按照说明书进行操作。

1.6 不良反应观察

比较两组胃肠道不适、皮疹等药物有关不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0, 两组肝功能指标、血脂指标、细胞因子水平用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用 t 检验; 总有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 对照组总有效率为 81.63%, 显著低于治疗组 (95.92%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肝功能比较

经治疗, 两组 ALT、AST、 γ -GT、TBIL 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肝功能指标显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血脂水平比较

经治疗, 两组 TC、TG、LDL-C 水平均显著下降, 但 HDL-C 均升高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗

组 TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组, 而 HDL-C 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

经治疗, 两组 Vaspin、FGF21、PAI-1 水平均显著下降, 而 sCD163、APN 均显著上升 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 Vaspin、FGF21、PAI-1 水平低于对照组, 而 sCD163、APN 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

近年来, 非酒精性脂肪性肝炎的发病人数越来越多, 西医认为, 该病的发生是由多种因素所致肝细胞发生大空泡性脂肪性改变, 使得肝内脂质积聚, 代谢异常, 致使肝细胞损伤引发炎症, 进一步加重肝细胞的破坏, 甚至纤维化, 严重者可发展为肝硬化和肝癌^[5]。对患者生命健康产生严重影响, 所以积极有效的治疗措施非常重要。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	9	17	14	9	81.63
治疗	49	12	26	9	2	95.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	γ -GT/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	154.71 $\pm$ 12.78	97.43 $\pm$ 7.62	76.59 $\pm$ 9.58	24.51 $\pm$ 8.48
		治疗后	75.43 $\pm$ 7.62*	53.25 $\pm$ 3.34*	37.76 $\pm$ 8.23*	16.28 $\pm$ 1.46*
治疗	49	治疗前	154.65 $\pm$ 12.72	97.48 $\pm$ 7.65	76.53 $\pm$ 9.56	24.46 $\pm$ 8.45
		治疗后	56.36 $\pm$ 7.53* [▲]	42.17 $\pm$ 3.28* [▲]	31.05 $\pm$ 8.13* [▲]	13.24 $\pm$ 1.37* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of two groups of blood lipid levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	5.58 $\pm$ 0.47	2.46 $\pm$ 0.28	4.69 $\pm$ 0.38	1.03 $\pm$ 0.12
		治疗后	4.43 $\pm$ 0.22*	1.93 $\pm$ 0.17*	3.47 $\pm$ 0.19*	1.37 $\pm$ 0.13*
治疗	49	治疗前	5.52 $\pm$ 0.43	2.43 $\pm$ 0.27	4.65 $\pm$ 0.35	1.02 $\pm$ 0.11
		治疗后	3.04 $\pm$ 0.17* [▲]	1.51 $\pm$ 0.13* [▲]	2.07 $\pm$ 0.14* [▲]	1.89 $\pm$ 0.15* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Vaspin/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	sCD163/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	FGF21/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	PAI-1/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	APN/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	49	治疗前	1.95 $\pm$ 0.21	32.81 $\pm$ 5.72	276.53 $\pm$ 53.65	15.49 $\pm$ 1.74	6.67 $\pm$ 1.34
		治疗后	1.34 $\pm$ 0.12*	59.38 $\pm$ 8.47*	186.53 $\pm$ 15.47*	13.14 $\pm$ 0.57*	12.74 $\pm$ 1.42*
治疗	49	治疗前	1.97 $\pm$ 0.24	32.84 $\pm$ 5.75	276.48 $\pm$ 53.62	15.47 $\pm$ 1.72	6.65 $\pm$ 1.38
		治疗后	1.03 $\pm$ 0.07*▲	70.62 $\pm$ 8.43*▲	153.46 $\pm$ 15.37*▲	9.86 $\pm$ 0.45*▲	14.25 $\pm$ 1.47*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

谷胱甘肽是含有巯基的三肽类化合物,可活化机体内氧化还原系统,参与体内糖代谢和三羧酸循环,可促进机体能量生成,发挥辅酶作用;还可激活体内巯基酶,促进机体蛋白质、碳水化合物和脂肪的代谢,进而调节细胞膜的代谢过程;还参与多种外源性、内源性有毒物质结合生成减毒物质,发挥解毒作用^[3]。非酒精性脂肪性肝炎在中医上属于“胁痛”“痰证”“湿阻”的范畴,发病以痰浊和气滞为主要病机,治疗上多给予疏肝理气、祛湿化痰等^[7]。参泽舒肝胶囊是由山楂、大黄、葛根、茵陈、决明子、泽泻、丹参、柴胡、黄芪、虎杖等制成的药物,具有祛湿降浊、舒肝健脾的功效^[4]。基于上述两种药物作用,本研究对非酒精性脂肪性肝炎患者在给予谷胱甘肽的同时还给予参泽舒肝胶囊进行治疗,取得了满意效果。

非酒精性脂肪性肝炎的发生、发展同机体内细胞因子有密切关系。Vaspin具有可调节糖耐量和胰岛素敏感性的作用,并可促使脂肪发生变性及纤维化^[8]。sCD163可有效反应单核-巨噬细胞活化状态,也可介导单核-巨噬细胞活下游有关分子高表达,发挥抗炎、抗氧化的作用^[9]。FGF21是一种主要表达于脂肪细胞及肝脏中,是一种脂肪细胞因子,参与糖脂代谢和胰岛素分泌调控^[10]。PAI-1是一种急性反应蛋白,主要在内脏脂肪细胞和肝细胞中表达,参与纤维蛋白的溶解过程,当机体出现炎症、胰岛素抵抗等时,其水平会增高,进而抑制正常纤维蛋白溶解,使得纤维化物质沉积,促使血管内皮细胞损伤^[11]。APN对非酒精性脂肪性肝炎胰岛素抵抗情况进行反应,当非酒精性脂肪性肝炎发生时,机体血清中该因子水平会异常下降^[12]。本研究,经治疗,两组Vaspin、FGF21、PAI-1水平均显著下降,但APN、sCD163均显著上升($P<0.05$);且治疗后,治疗组Vaspin、FGF21、PAI-1水平低于对照组,而sCD163、APN高于对照组($P<0.05$)。说明参

泽舒肝胶囊联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组总有效率为81.63%,显著低于治疗组(95.92%, $P<0.05$)。经治疗,两组患者TC、TG、LDL-C均下降,而HDL-C均升高($P<0.05$);且治疗组更显著($P<0.05$)。经治疗,两组ALT、AST、 γ -GT、TBIL水平均显著下降,且治疗组更显著($P<0.05$)。说明参泽舒肝胶囊联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎效果显著。

总之,参泽舒肝胶囊联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎具有较好的疗效,可有效改善患者肝功能,调节机体血脂水平,改善血清细胞因子水平,有着良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(7): 549-554.
- [2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.
- [3] 姚莉亚. 还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效及其对患者血清 IL-6 浓度的影响 [J]. 海南医学, 2017, 28(8): 1242-1244.
- [4] 周海娟, 陈刚, 谢红丹. 参泽舒肝胶囊对非酒精性脂肪性肝炎湿热瘀结证作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1133-1137.
- [5] 中华医学会肝病学分会. 脂肪肝和酒精性肝病组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.
- [7] 陈成, 慕永平, 冯琴. 非酒精性脂肪性肝炎的中医病机特点探讨 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化,

- 2016, 18(9): 1483-1487.
- [8] 王俊俊, 陆伦根, 蔡晓波. 脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用 [J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(3): 149-152.
- [9] Zhi Y, Gao P, Xin X, *et al.* Clinical significance of scd163 and its possible role in asthma (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2931-2939.
- [10] Desai B N, Singhal G, Watanabe M, *et al.* Fibroblast growth factor21 (FGF21) is robustly induced by ethanol and has a protective role in ethanol associated liver injury [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(11): 1395-1406.
- [11] 田 霜, 刘海林, 钟雪晴. 血清纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平对非酒精性脂肪性肝病的诊断价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 585-588.
- [12] 翟 薇, 刘 蓓. 脂联素与非酒精性脂肪肝及病毒性肝炎肝纤维化的关系 [J]. 医学信息, 2020, 33(8): 22-25.

[责任编辑 金玉洁]