

大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究

李向阳, 高春耕, 王全智

许昌市中心医院 消化内科, 河南 许昌 461000

摘要: **目的** 探讨大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺片治疗非酒精性脂肪性肝病患者的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 6 月—2020 年 3 月在许昌市中心医院治疗的非酒精性脂肪性肝病患者 124 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 62 例。对照组口服水飞蓟宾葡甲胺片, 100 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服大黄利胆胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肝功能、血脂水平、肝纤维化指标、炎症因子单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白细胞介素-17A (IL-17A) 和 IL-10 水平及脂质过氧化损伤产物水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 75.81%, 显著低于治疗组的 90.32%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、血清总胆固醇 (TC)、血清三酰甘油 (TG)、透明质酸 (HA)、层黏连蛋白 (LN)、IV 型胶原蛋白 (IV-C)、丙二醛 (MDA) 和 8-异前列腺素 F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更为明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MCP-1、IL-17A 均显著降低, IL-10 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 MCP-1、IL-17A、IL-10 水平改善程度更为明显 ($P < 0.05$)。**结论** 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺片可显著改善非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能、血脂、肝纤维化指标, 有效抑制炎症反应, 减轻脂质过氧化损伤, 疗效较佳, 安全性高。

关键词: 大黄利胆胶囊; 水飞蓟宾葡甲胺片; 非酒精性脂肪性肝病; 肝功能; 肝纤维化; 脂质过氧化

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)02-0340-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.027

Clinical study on Dahuang Lidan Capsules combined with silybin meglumine in treatment of nonalcoholic fatty liver disease

LI Xiang-yang, GAO Chun-geng, WANG Quan-zhi

Department of Gastroenterology, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Dahuang Lidan Capsules combined with silybin meglumine in treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** Patients (124 cases) with nonalcoholic fatty liver disease in Xuchang Central Hospital from June 2019 to March 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 62 cases. Patients in the control group were *po* administered with Silibin Meglumine Tablets, 100 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dahuang Lidan Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the liver function and blood lipid levels, liver fibrosis indexes, inflammatory factors of MCP-1, IL-17A and IL-10 levels, the levels of lipid peroxidation damage products in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 75.81%, which was significantly lower than 90.32% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, GGT, TC, TG, HA, LN, IV-C, MDA and 8-iso-PGF_{2α} in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MCP-1 and IL-17A levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the IL-10 levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the improvement of MCP-1, IL-17A and IL-10 in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dahuang Lidan Capsules combined with silybin meglumine in treatment of nonalcoholic fatty liver disease can significantly improve liver function, blood lipid, liver fibrosis indexes, effectively control inflammatory reaction, reduce lipid peroxidation damage, with better clinical efficacy and higher safety.

Key words: Dahuang Lidan Capsules; Silibin Meglumine Tablets; nonalcoholic fatty liver disease; liver function; liver fibrosis; lipid peroxidation

收稿日期: 2020-08-02

作者简介: 李向阳, 男, 本科, 副主任医师, 研究方向为胃肠、肝病、胰腺等临床诊治。E-mail: leonshuo@163.com

非酒精性脂肪性肝病是指临床上排除酒精和其他明确因素所致的以肝实质细胞脂肪变性和肝小叶内炎症为特点的一种常见的临床病理综合征^[1]。随着饮食方式朝着高热量、低纤维的发展,久坐少动,非酒精性脂肪性肝病的发病率呈现逐年升高的态势。研究调查发现非酒精性脂肪性肝病已成为影响我国人民健康的第一大慢性肝病^[2]。目前主要的治疗药物包括胰岛素增敏剂、抗氧化剂、改善脂类代谢药、护肝药、肠道菌群调节药物等。在非酒精性脂肪性肝病的发生发展中,患者血清中肝功能、肝纤维化、炎症因子、脂质过氧化指标水平可随病情发生发展出现相应的改变,可体现疾病的分期进展、转归和预后。水飞蓟宾葡甲胺片是由水飞蓟宾与葡甲胺组成,广泛应用于各种肝病,具有抗氧自由基、保护肝细胞膜、抗脂质过氧化等作用^[3]。大黄利胆胶囊具有清热利湿、解毒退黄、益气养阴的功效^[4]。本研究选取许昌市中心医院收治的124例非酒精性脂肪性肝病患者作为研究对象,以探讨大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺片治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2019年6月—2020年3月许昌市中心医院收治的124例非酒精性脂肪性肝病患者作为研究对象,所有患者均符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》中非酒精性脂肪性肝病的诊断标准^[5]。其中男71例,女53例;年龄28~65岁,平均年龄(44.68±9.57)岁;体质量指数(BMI)为(28.46±3.39) kg/m²。本研究方案中患者均签订知情同意书。

纳入标准:(1)确诊为非酒精性脂肪性肝病;(2)肝功能异常,临床症状体征及检查有肝纤维化表现;(3)4周内未使用过任何药物治疗;(4)对本次研究药物无过敏。

排除标准:(1)妊娠和哺乳期妇女;(2)有严重心脑血管肾等基础疾病者;(3)其他原因导致的肝功能异常、肝纤维化;(4)近期服用保肝药物等可能影响本次研究的药物;(5)近4周行针刺、艾灸、埋线等中医治疗;(6)对本研究使用药物过敏。

1.2 药物

大黄利胆胶囊由重庆海默尼制药有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号20190408、20200124;水飞蓟宾葡甲胺片由江苏中兴药业有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号20190509、20200217。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组(62例)和治疗组(62例),其中对照组男34例,女28例;年龄28~65岁,平均年龄(44.87±9.58)岁;BMI为(28.43±3.23) kg/m²。治疗组男37例,女25例,年龄30~65岁,平均年龄(44.44±9.67)岁;BMI为(28.52±3.41) kg/m²。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均行规范化调节饮食和改变生活方式、基础疾病治疗。对照组口服水飞蓟宾葡甲胺片,100 mg/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服大黄利胆胶囊,2粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。

1.4 疗效评价标准

参照《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年)》制定的疗效判定标准^[6]。痊愈:肝脏形态和实质恢复正常;显效:减少2个级别,从重度恢复为轻度;有效:重度脂肪肝恢复为中度或中度脂肪肝恢复为轻度;无效:脂肪肝程度无改善。

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、血脂水平 分别在治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL,室温下3 000 r/min离心5 min,取上层血清标本。采用全自动生化分析仪测定两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、血清总胆固醇(TC)、血清三酰甘油(TG)水平。

1.5.2 肝纤维化指标水平 分别在治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL,室温下3 000 r/min离心5 min,取上层血清标本。采用放射免疫法检测两组患者透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、IV型胶原蛋白(IV-C)水平。试剂盒均购于南京海克尔生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 炎症因子水平 分别在治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL,室温下3 000 r/min离心5 min,取上层血清标本。使用酶联免疫吸附法检测两组患者单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-17A(IL-17A)、白细胞介素-10(IL-10)水平。试剂盒均购于南京海克尔生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.4 脂质过氧化损伤产物水平 分别在治疗前后采集两组患者空腹肘静脉血5 mL,室温下3 000 r/min离心5 min,取上层血清标本。使用酶联免疫

吸附法检测两组患者丙二醛 (MDA)、8-异前列腺素 F2α (8-iso-PGF2α) 水平。试剂盒均购于南京海克生物技术有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组患者在治疗过程中出现的恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹等不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件对本研究产生的数据进行处理分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈 4 例,显效 20 例,有效 23 例,总有效率为 75.81%;治疗组痊愈 12 例,显效 32 例,有效 12 例,总有效率为 90.32%,两组临床有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肝功能、血脂水平比较

治疗后,两组患者 ALT、AST、GGT、TC、TG

水平均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$),且治疗组 ALT、AST、GGT、TC、TG 水平降低更为明显,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肝纤维化指标水平比较

治疗后,两组患者 HA、LN、IV-C 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),且治疗组患者 HA、LN、IV-C 水平降低更为明显,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后,两组患者 MCP-1、IL-17A 水平均比治疗前显著降低,IL-10 水平比治疗前显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组患者 MCP-1、IL-17A、IL-10 水平改善程度更为明显,两组比较差异存在统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组脂质过氧化损伤产物水平比较

治疗后,两组患者 MDA、8-iso-PGF2α 水平均显著下降 ($P < 0.05$),且治疗组患者 MDA、8-iso-PGF2α 水平下降更明显,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

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	62	4	20	23	15	75.81
治疗	62	12	32	12	6	90.32*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能、血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)
对照	62	治疗前	76.14 ± 10.46	69.44 ± 10.71	84.41 ± 11.12	5.63 ± 0.69	2.99 ± 0.92
		治疗后	44.57 ± 2.96*	43.21 ± 6.28*	56.34 ± 9.21*	4.87 ± 0.42*	1.87 ± 0.47*
治疗	62	治疗前	78.84 ± 10.17	70.41 ± 10.67	86.01 ± 13.34	5.79 ± 0.85	2.86 ± 1.13
		治疗后	38.77 ± 4.38*▲	33.77 ± 5.95*▲	48.62 ± 11.12*▲	4.45 ± 0.31*▲	1.36 ± 0.48*▲

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 两组肝纤维化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HA/(U·L ⁻¹)		LN/(U·L ⁻¹)		IV-C/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	191.41 ± 27.82	169.98 ± 30.85*	150.95 ± 23.41	138.74 ± 20.43*	133.84 ± 16.02	115.49 ± 12.95*
治疗	62	186.99 ± 32.24	125.45 ± 28.54*▲	147.38 ± 25.81	112.78 ± 20.19*▲	131.37 ± 15.14	65.89 ± 10.08*▲

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 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MCP-1/(pg·mL ⁻¹)		IL-17A/(pg·mL ⁻¹)		IL-10/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	40.48±24.87	31.65±19.36*	5.38±1.07	4.84±0.86*	6.24±0.72	6.65±0.94*
治疗	62	41.56±25.01	26.97±15.64*▲	5.44±1.12	4.51±0.72*▲	6.19±0.83	7.26±1.21*▲

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 5 两组脂质过氧化损伤产物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on levels of lipid peroxidation damage products between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MDA/(pg·mL ⁻¹)		8-iso-PGF2 α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	48.28±1.48	42.88±2.15*	19.36±4.09	16.56±3.41*
治疗	62	49.20±1.93	31.22±2.64*▲	19.27±4.22	14.74±2.08*▲

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

2.6 两组不良反应比较

在治疗过程中, 两组患者均未出现明显的不良反应事件。

3 讨论

非酒精性脂肪性肝病的发病机制目前尚未完全明确, 目前广泛接受的学说是“二次打击”学说。“一次打击”是指胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱, 造成肝脏脂质堆积, 从而出现肝细胞脂肪变性。“二次打击”是指氧化应激与过氧化损伤, 激活致炎因子或肝星状细胞, 从而出现肝脏功能受损^[7]。因此改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢、改善氧化应激与过氧化损伤可有效非酒精性脂肪性肝病患者肝硬化、肝细胞癌的发生率。

大黄利胆胶囊由大黄、手掌参、余干子等药材组成, 具有清热利湿、解毒退黄、益气养阴的功效。有研究显示, 大黄利胆胶囊可有效改善肝细胞脂类代谢, 抑制肝脏脂肪堆积, 减轻肝细胞的炎性损伤, 提高肝脏抗氧化能力, 减轻脂质过氧化损伤, 从而发挥肝脏保护作用^[4]。临床试验发现, 大黄利胆胶囊对非酒精性脂肪性肝炎具有较好的疗效^[8]。水飞蓟宾葡甲胺片是由水飞蓟宾与葡甲胺组成, 在肝病治疗领域得到广泛的应用, 有修复受损肝细胞、改善肝功能、抗肝纤维化等作用, 实验研究表明水飞蓟宾葡甲胺片通过对炎症因子的释放的抑制作用而起到保护肝脏的作用^[9]。本研究选取 124 例非酒精性脂肪性肝炎患者, 采取大黄利胆胶囊联合水飞蓟

宾治疗, 结果显示大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾治疗对非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能、血脂、肝纤维化指标改善显著, 具有良好的临床疗效。

非酒精性脂肪性肝病不仅是一种脂质沉积性疾病, 还是一种慢性低度炎症。炎症因子在非酒精性脂肪性肝病的发生发展过程中起到了重要的作用。研究显示, 单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 参与炎症和胰岛素抵抗的发展, 其参与了脂肪变性、炎症和纤维化发展^[10]。IL-17A 是 TH-17 细胞分泌的特征性炎症因子, 肝脏脂质沉积可增加内脏脂肪 IL-17A 表达, 引起内脏脂肪胰岛素抵抗, 并抑制肝脏脂质的 β 氧化, 增强肝脏炎症性损伤^[11]。IL-10 是一种由 T 辅助细胞分泌的抗炎因子, IL-10 水平与脂肪肝程度呈显著负相关, 可抑制巨噬细胞分化与活化、降低促炎因子的分泌从而抑制肝细胞脂质积累及胰岛素抵抗, 降低肝细胞损伤^[12]。MDA 是反映脂质过氧化损伤程度严重性的标志物, 通过与蛋白质结合或直接导致免疫应答, 诱发自身免疫反应, 又能激活库普弗细胞和星状细胞, 促进纤维化甚至肝硬化^[13]。8-iso-PGF2 α 是反映体内氧化应激的指标, 是体内自由基损伤细胞膜脂质花生四烯酸导致其发生脂质过氧化而形成的稳定的终末产物, 8-iso-PGF2 α 只与自由基相关, 具有稳定、可靠的优点^[14]。本研究显示, 两组患者经治疗后 MCP-1、IL-17A、MDA、8-iso-PGF2 α 水平均显著降低, IL-10 显著提高均有升高, 且治疗组升高更显著。以上结

果表明, 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺片可有效控制炎症反应, 减轻脂质过氧化损伤。

综上所述, 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺片可显著改善非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能、血脂、肝纤维化指标, 有效抑制炎症反应, 减轻脂质过氧化损伤, 临床疗效较佳, 且安全性高, 值得临床广泛应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Diehl A M, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2063-2073.
- [2] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1-49.
- [3] 孙 东, 胡仕琦, 王宇明. 水飞蓟药理作用及其在肝病中的临床应用 [J]. *中国全科医学*, 2007, 10(22): 1891-1893.
- [4] 和丽芬, 杜俊蓉, 余 录, 等. 大黄利胆胶囊对大鼠酒精性脂肪肝的保护作用 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(11): 1663-1664.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 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]. *传染病信息*, 2018, 31(5): 393-402.
- [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] 邵幼林, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的基础研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(6): 377-381.
- [8] 江宇泳, 林 静, 董培玲, 等. 大黄利胆胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(5): 539-542.
- [9] 黄 静, 龙子江, 李 丽, 等. 水飞蓟宾葡甲胺对非酒精性脂肪肝大鼠的作用 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(8): 771-772.
- [10] 陈 冰. 单核细胞趋化蛋白-1 与代谢综合征 [J]. *内科*, 2011, 6(5): 473-475.
- [11] 卫 星, 李 明, 谭国群. 非酒精性脂肪肝病进展中白介素 17 的促炎机制研究 [J]. *中国实用医药*, 2018, 13(10): 188-191.
- [12] 秦 青, 周冬生, 梁志清, 等. 非酒精性脂肪性肝病大鼠血清白介素 18、白介素 10 及其比值的变化和意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(9): 1041-1043.
- [13] 王 曦, 周俊英. 脂毒性脂凋亡与酒精性脂肪性肝病 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(4): 307-309.
- [14] 赵 华, 乐文卿, 周海波, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者维生素 D 与 8-异前列腺素 F_{2α} 的相关性 [J]. *临床消化病杂志*, 2020, 32(1): 38-40.

[责任编辑 金玉洁]