

化滞柔肝颗粒联合硫普罗宁治疗非酒精性脂肪肝的临床研究

罗青¹, 魏仁东²

1. 青岛市第六人民医院 药学部, 山东 青岛 266033

2. 青岛市第六人民医院 肝病二区, 山东 青岛 266033

摘要: **目的** 探讨化滞柔肝颗粒联合硫普罗宁片治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。**方法** 选取2016年6月—2018年6月在青岛市第六人民医院进行治疗的100例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象, 根据用药的不同将患者分为对照组(50例)和治疗组(50例)。对照组患者口服硫普罗宁片, 2片/次, 3次/d; 治疗组患者在对照组治疗的基础上口服化滞柔肝颗粒, 1袋/次, 3次/d。两组均治疗8周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的血脂水平、肝功能指标和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为82.00%, 显著低于治疗组的96.00%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著增高($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血脂水平显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)水平均明显降低($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肝功能指标显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组瘦素(LEP)、摄食抑制因子-1(NSF-1)、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平均显著降低($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 化滞柔肝颗粒联合硫普罗宁片治疗非酒精性脂肪肝疗效确切, 可改善患者肝功能, 降低血脂和血清因子水平, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 化滞柔肝颗粒; 硫普罗宁片; 非酒精性脂肪肝; 血脂; 肝功能; 血清指标

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)05-1394-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.027

Clinical study on Huazhi Rougan Granules combined with tiopronin in treatment of non-alcoholic fatty liver disease

LUO qing¹, WEI Ren-dong²

1. Department of Pharmacy, Qingdao No.6 People's Hospital, Qingdao 266033, China

2. Department of Hepatology, Qingdao No.6 People's Hospital, Qingdao 266033, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Huazhi Rougan Granules combined with Tiopronin Tablets in treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Methods** Patients (100 cases) with non-alcoholic fatty liver disease in the Qingdao No.6 People's Hospital from June 2016 to June 2018 were divided into the control group (50 cases) and the treatment group (50 cases) according to the medication. Patients in the control group were *po* administered with Tiopronin Tablets, 2 tablets/ time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huazhi Rougan Granules on the basis of control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood lipid levels, liver function, and serological indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 82.00%, which was significantly lower than 96.00% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG, and LDL-C levels in two groups were significantly decreased, but HDL-C levels were increased ($P < 0.05$). After treatment, the blood lipid levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, and γ -GT in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the LEP, NSF-1, FGF-21, TXNIP, and HIF-1 α levels in two groups were significantly decreased

收稿日期: 2018-10-11

作者简介: 罗青(1970—), 女, 广东惠州人, 副主任药师, 主要研究方向为临床新的给药途径、治疗方案的个体规范化研究和合理用药。

E-mail: lylq9728@163.com

($P < 0.05$)。After treatment, the levels of serological indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huazhi Rougan Granules combined with Tiopronin Tablets has clinical curative effect in treatment of non-alcoholic fatty liver disease, can effectively improve patients' liver function, can reduce blood lipid and serum factor levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Huazhi Rougan Granules; Tiopronin Tablets; non-alcoholic fatty liver disease; blood lipid; liver function; serological indicator

非酒精性脂肪性肝病指的是在非酒精因素作用下发生肝细胞脂质贮积和肝脂肪变性为主要表现的临床综合征。近年来,随着我国经济水平的不断提升,人们的物质生活也得到了不断改善,饮食结构发生了巨大变化,使得非酒精性脂肪肝发病率逐年增高,已达 17%~33%^[1]。若得不到有效控制,随着病情进展,可发展为脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化,对患者生命健康造成严重影响^[2]。硫普罗宁具有保护肝脏组织、细胞的作用^[3]。化滞柔肝颗粒具有清热利湿、化浊解毒、祛瘀柔肝的功效^[4]。因此,本研究选取青岛市第六人民医院治疗的 100 例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象,采用化滞柔肝颗粒联合硫普罗宁片治疗,获得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 6 月在青岛市第六人民医院进行治疗的非酒精性脂肪肝患者 100 例作为研究对象,其中男性 58 例,女性 42 例;年龄 25~70 岁,平均(36.68±1.42)岁;病程 1~9 年,平均(3.75±0.48)年。

纳入标准:(1)均符合非酒精性脂肪肝诊断标准^[5];(2)年龄大于 18 岁者;(3)取得知情同意者。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)过敏体质者;(3)病毒性、药物性和自身免疫性肝炎者;(4)伴有精神疾病者;(5)妊娠、哺乳期女性;(6)遵医嘱差者;(7)长期饮酒者;(8)正在接受其他方案治疗者;(9)伴有恶性肿瘤、全身严重感染者;(10)中途退出治疗方案者;(11)患肝豆状核变性或血色病等遗传性疾病者;(12)未取得知情同意者。

1.2 分组和治疗方法

根据用药的不同将患者分为对照组(50 例)和治疗组(50 例)。对照组男性 30 例,女性 20 例;年龄 25~69 岁,平均(36.54±1.37)岁;病程 1~9 年,平均(3.62±0.35)年。治疗组男性 28 例,女性 22 例;年龄 25~70 岁,平均(36.76±1.58)岁;病程 1~9 年,平均(3.84±0.56)年。两组一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组者均给予饮食、健康指导,改善不良生活习惯。对照组口服硫普罗宁片(国药集团国瑞药业有限公司生产,规格 0.1 g/片,产品批号 160204、170508),2 片/次,3 次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服化滞柔肝颗粒(山东新时代药业有限公司生产,规格 8.0 g/袋,产品批号 160405、170309),1 袋/次,3 次/d。两组均治疗 8 周后进行效果比较。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

显效:经治疗,患者肝功能恢复正常,影像学提示脂肪肝治愈;有效:经治疗,患者肝功能水平降低到治疗前的 2/3 以下,影像学提示脂肪肝也明显改善;无效:未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血脂和肝功能指标 于治疗前后取外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,保存上清于 -20 °C 待测,使用全自动生化分析仪测定两组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、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)水平。

1.4.2 血清学指标 于治疗前后取外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,保存上清于 -20 °C 待测,采用 ELISA 法检测瘦素(LEP,北京晶美生物工程有限公司)、摄食抑制因子-1(NSF-1,上海依科赛生物制品有限公司)、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21,上海岚派生物科技有限公司)、硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP,上海酶联生物科技有限公司)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α ,上海江莱生物科技有限公司),所有操作均严格按照说明书进行。

1.5 不良反应观察

对患者可能发生的腹泻、胃部不适、味觉异常、口腔溃疡等药物相关的不良反应进行比较。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计分析软件对实验数据进行分析,两组肝功能、血脂水平,LEP、NSF-1、FGF-21、TXNIP、HIF-1 α 水平比较采用 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

治疗后，对照组显效 28 例，有效 13 例，总有效率为 82.00%，治疗组显效 34 例，有效 14 例，总有效率为 96.00%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组血脂水平比较

治疗后，两组 TC、TG、LDL-C 水平均明显降低，HDL-C 水平显著增高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血脂水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后，两组 ALT、AST 和 γ -GT 水平明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组肝功能指标显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后，两组 LEP、NSF-1、FGF-21、TXNIP、HIF-1 α 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血清学指标显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

随着人们生活节奏加快、生活习惯的改变，糖尿病、高脂血症和高血压等慢性疾病发生的危险因素增加，非酒精性脂肪肝病的患病率也逐年增加，且有低龄化趋势，已逐渐成为肝脏的第二大疾病^[1]。目前非酒精性脂肪肝病的发病机制尚不清楚，可能与遗传、代谢、环境等因素有关。目前临床主要采用降血糖、适量运动、合理饮食、禁烟酒等，再加用调脂药物进行对症治疗。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	28	13	9	82.00
治疗	50	34	14	2	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	TC/(mmol L ⁻¹)	TG/(mmol L ⁻¹)	LDL-C/(mmol L ⁻¹)	HDL-C/(mmol L ⁻¹)
对照	治疗前	6.82 ± 0.39	2.88 ± 0.34	4.87 ± 0.44	1.05 ± 0.14
	治疗后	4.27 ± 0.16*	2.17 ± 0.15*	3.38 ± 0.15*	1.47 ± 0.15*
治疗	治疗前	6.79 ± 0.36	2.85 ± 0.32	4.84 ± 0.42	1.04 ± 0.13
	治疗后	2.13 ± 0.12* [▲]	1.05 ± 0.13* [▲]	2.12 ± 0.11* [▲]	1.98 ± 0.16* [▲]

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 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison on liver function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	ALT/(U L ⁻¹)	AST/(U L ⁻¹)	γ -GT/(U L ⁻¹)
对照	治疗前	75.75 ± 10.36	65.86 ± 12.47	74.59 ± 11.19
	治疗后	35.63 ± 5.37*	36.64 ± 7.38*	38.85 ± 8.36*
治疗	治疗前	75.73 ± 10.38	65.82 ± 12.43	74.57 ± 11.16
	治疗后	28.24 ± 5.27* [▲]	29.25 ± 7.23* [▲]	32.34 ± 8.28* [▲]

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 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	LEP/($\mu\text{g L}^{-1}$)	NSF-1/(ng mL ⁻¹)	FGF-21/($\mu\text{g L}^{-1}$)	TXNIP/(pg mL ⁻¹)	HIF-1 α /($\mu\text{g L}^{-1}$)
对照	治疗前	6.54 ± 1.37	12.38 ± 3.39	1.97 ± 0.34	413.49 ± 82.68	57.32 ± 8.43
	治疗后	5.43 ± 0.49*	8.65 ± 0.79*	1.71 ± 0.15*	267.74 ± 72.53*	32.56 ± 4.37*
治疗	治疗前	6.56 ± 1.35	12.35 ± 3.34	1.95 ± 0.32	413.46 ± 82.63	57.36 ± 8.45
	治疗后	4.26 ± 0.42* [▲]	6.24 ± 0.72* [▲]	1.21 ± 0.12* [▲]	215.37 ± 72.48* [▲]	24.65 ± 4.26* [▲]

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

硫普罗宁可以使肝细胞线粒体中 ATP 酶的活性降低, 从而保护肝线粒体结构, 改善肝功能。此外, 还可以通过巯基与自由基的可逆结合, 清除自由基^[3]。化滞柔肝颗粒是由茵陈、墨旱莲、大黄、苍术、女贞子、柴胡、猪苓、陈皮、枸杞子、决明子、白术、小蓟、泽泻、瓜蒌等制成的中药制剂, 具有清热利湿、化浊解毒、祛瘀柔肝的功效^[4]。本研究中治疗后, 对照组总有效率为 82.00%, 显著低于治疗组的 96.00%。两组 TC、TG、LDL-C 均显著降低, HDL-C 水平增高, 且改善程度以治疗组更显著。两组 ALT、AST 和 γ -GT 水平显著降低, 且降低程度以治疗组最显著。

HIF-1 α 的高表达在酒精性肝病中被证实, 可诱导 NF- κ B 表达, 促进机体炎症反应并参与非酒精性脂肪肝发病^[7]。TXNIP 参与调节果糖诱导的肝细胞炎症小体的激活, 导致脂质积累^[8]。FGF-21 是肝脏脂质代谢的重要因子, 其表达下降可扭转肝脏脂肪变性, 改善血脂水平^[9]。NSF-1 不仅是糖脂代谢紊乱的伴随产物, 也是人体的一种保护性代偿反应, 可通过抑制摄食、减轻体质量等来改善糖脂代谢紊乱^[10]。LEP 是脂肪细胞分泌的一种脂源性内分泌多肽激素, 主要通过抑制食欲、增加能量消耗和抑制脂肪合成 3 种途径调节机体脂肪沉积^[11]。本研究中, 治疗后, 两组 LEP、NSF-1、FGF-21、TXNIP、HIF-1 α 水平均降低, 且降低程度以治疗组最为显著。

综上所述, 化滞柔肝颗粒联合硫普罗宁片治疗非酒精性脂肪肝疗效确切, 可改善患者肝功能, 降低血脂和血清因子水平, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] SHanab A A, Scully P, Crosbie O, et al. Small intestinal

bacterial overgrowth in non-alcoholic steatohepatitis: association with Toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(5): 1524-1534.

[2] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14): 1341-1350.

[3] 肖华勇. 硫普罗宁治疗青少年非酒精性脂肪肝疗效评价 [J]. *内蒙古中医药*, 2011, 30(4): 95-96.

[4] 李海霞, 周全, 王丽, 等. 化滞柔肝颗粒对非酒精性脂肪性肝炎患者胰岛素抵抗的影响 [J]. *中成药*, 2017, 39(8): 1586-1590.

[5] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2007, 10(1): 1-3.

[6] 中华医学会肝脏病学分会, 脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(5): 641.

[7] 陈海蛟, 刘鹏飞, 张伟, 等. HIF-1 α 、NF- κ B 在大鼠不同程度非酒精性脂肪肝中的表达 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(35): 5480-5485.

[8] 雷蕾, 罗和生, 谭诗云. 血清 TXNIP 在非酒精性脂肪性肝病中的临床意义 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(4): 391-393.

[9] 田媛, 谭莉莉, 王玉冰, 等. 非酒精性脂肪肝患者血浆成纤维细胞生长因子 21 水平与肥胖、脂代谢及胰岛素抵抗的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15): 3761-3763.

[10] Brailoiu G C, Dun S L, Brailoiu E, et al. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 5088-5094.

[11] 杨朝菊, 霍丽静, 王树松. 高脂血症、糖尿病患者血清摄食抑制因子-1、脂联素和瘦素水平及其相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(6): 1374-1376.