

多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参滴丸对非酒精性脂肪肝的临床研究

范红侠¹, 吕良山²

1. 西安医学院附属宝鸡医院 消化内科, 陕西 宝鸡 721006

2. 西安高新医院 消化科, 陕西 西安 710075

摘要: **目的** 研究多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参滴丸对非酒精性脂肪肝患者的临床治疗效果。**方法** 选择2012年1月—2015年12月在西安医学院附属宝鸡医院进行诊治的非酒精性脂肪肝患者116例, 随机分为观察组与对照组, 每组58例。对照组采用复方丹参滴丸治疗, 观察组采用多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参滴丸治疗, 均治疗3个月。比较两组的临床有效率; 分别于治疗前后检测肝功能指标: 天氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、总胆汁酸 (TBIL); 血脂指标: 总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG); 肝纤维化指标: 层粘连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA)、III型前胶原 (PCIII)、IV型胶原 (IV-C); 并进行上腹部CT平扫, 计算肝/脾CT比值。**结果** 观察组的有效率为91.4% (53/58), 明显高于对照组的72.4% (42/58) ($P < 0.05$); 与同组治疗前比较, 治疗后两组的AST、ALT、 γ -GT、TBIL、TC、TG水平均明显降低, 肝/脾CT比值明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组的改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$); 与治疗前比较, 两组治疗后的LN、PCIII、IV-C和HA水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组的降低程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参滴丸可以明显改善非酒精性脂肪肝患者的肝功能和肝纤维化, 降低血脂。

关键词: 复方丹参滴丸; 多烯磷脂酰胆碱; 非酒精性脂肪肝; 肝功能; 血脂; 肝纤维化

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)09-1327-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.027

Effect of Compound Danshen Dripping Pill combined with polyene phosphatidyl choline in treatment of nonalcoholic fatty liver disease

FAN Hong-xia¹, LV Liang-shan²

1. Gastroenterology Department, Xi'an Medical University Affiliated Baoji Hospital, Baoji 721006, China

2. Gastroenterology Department, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Danshen Dripping Pill (CDDP) combined with polyene phosphatidyl choline in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** Patients with nonalcoholic fatty liver disease (116 cases) treated in Xi'an Medical University Affiliated Baoji Hospital from January 2012 to December 2015 were selected and divided into two groups randomly. Control group was treated with CDDP, and observation group was treated with CDDP combined with polyene phosphatidyl choline, the two groups were treated for 3 months. The clinical efficiency of two groups was compared. The following indicators were detected before and after treatment respectively, such as liver function indicators: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltransferase (γ -GT) and total bile acid (TBIL); blood lipid indicators: total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG); and liver triglyceride fibrosis indicators: laminin (LN), hyaluronic acid (HA), procollagen III (PC III), and type IV collagen (IV-C), and carried on the upper abdomen CT plain scan, the liver/spleen CT ratio were calculated. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 91.4% (53/58), significantly higher than that of the control group 72.4% (42/58) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, ALT, γ -GT, TBIL, TC and TG in two groups were decreased significantly compared with the same group before treatment and lower in the observation group ($P < 0.05$), and liver/spleen CT ratio was increased significantly and higher in the observation group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LN, PC III, IV-C and HA in two groups were decreased significantly compared with the same group before treatment and lower in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** CDDP combined with polyene phosphatidyl choline can significantly improve the liver

收稿日期: 2017-01-17

作者简介: 范红侠 (1970—), 女, 陕西宝鸡人, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为消化内科方向常见疾病诊治。

Tel: 13991579186 E-mail: fanhongxia_1970@medthesisonline.com

function and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease, and lower blood lipid, which has high clinical value.

Key words: Compound Danshen Dripping Pill; polyene phosphatidyl choline; nonalcoholic fatty liver disease; liver function; blood lipid; hepatic fibrosis

非酒精性脂肪肝是一种临床常见的代谢应激性肝损伤疾病,主要包括非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性单纯性脂肪肝、肝硬化及肝癌^[1]。非酒精性脂肪肝的发病呈逐年升高且年轻化的趋势,目前是我国发病率仅次于慢性病毒性肝炎的主要肝病^[2]。临床治疗非酒精性脂肪肝多采用增加运动、避免肝损伤药物摄入、控制饮食以及药物等进行综合治疗,但目前尚无公认明确有效的治疗方案^[3-4]。研究发现,复方丹参联合多烯磷脂酰胆碱具有较强的护肝作用^[5]。本研究采用复方丹参滴丸联合多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝患者进行治疗,探讨其临床治疗效果,以及对患者肝功能、肝纤维化、血脂水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年1月—2015年12月在我院进行诊治的非酒精性脂肪肝患者116例,纳入标准:均符合2007年中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[6]中非酒精性脂肪肝的诊断标准;排除标准:药物性肝损伤、肝豆状核变性、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、全胃肠外营养等肝病,妊娠及哺乳期妇女、精神疾病史、半月内服用过治疗脂肪肝药物的患者。按照就诊的先后顺序用随机数字表法分为2组:观察组58例,男31例,女27例;年龄37~65岁,平均 (45.37 ± 12.13) 岁;病程1~9年,平均 (4.98 ± 1.52) 年;合并糖尿病9例,高脂血症15例,肥胖者29例,丙氨酸氨基转移酶(ALT) >40 U/L 11例,营养失调者3例。对照组58例,男32例,女26例;年龄37~66岁,平均 (44.92 ± 11.54) 岁;病程1~9年,平均 (5.12 ± 1.23) 年;合并糖尿病10例,高脂血症16例,肥胖者29例,ALT >40 U/L 12例,营养失调者3例。本研究获得本院伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均采取控制高脂肪、高糖饮食,均衡饮食结构,戒酒,控制体质量、适当增加有氧运动等生活方式干预。对照组患者口服复方丹参滴丸(天士力制药集团股份有限公司生产,规格25 mg,批

号111005、140322),每次250 mg,每天3次。观察组患者口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲(北京)制药有限公司生产,规格228 mg,批号2012029),每次465 mg,每天3次;并口服复方丹参滴丸,服用剂量和方法与对照组相同。两组患者均治疗3个月。

1.3 观察指标

比较两组的治疗效果,疗效判定标准^[6]:(1)痊愈:患者的临床症状完全消失,B超检查显示肝脏回声恢复正常,肝功能恢复正常;(2)显效:患者的临床症状基本改善,B超检查和肝功能明显改善;(3)有效:患者的临床症状有所减轻,B超检查和肝功能有一定程度的改善;(4)无效:患者的临床症状无改善甚至加重。

有效率 = (显效病例 + 有效病例) / 总例数

分别于治疗前后采用美国贝克曼 AU680 型全自动生化分析仪检测两组患者的肝功能指标:天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆汁酸(TBIL);血脂指标:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG);采用飞利浦 Briliance 64 排螺旋 CT 对两组患者进行上腹部 CT 平扫,计算肝/脾 CT 比值;采用放射免疫法检测肝纤维化指标:层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)。观察对比两组的不良反应,包括血常规、尿常规、肝肾功能等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 15.00 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比用 t 检验,组内对比用方差分析,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组的有效率为 91.4% (53/58),明显高于对照组的 72.4% (42/58) ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肝功能、血脂水平及肝/脾 CT 比值对比

与治疗前比较,治疗后两组的 AST、ALT、 γ -GT、TBIL、TC、TG 水平均明显降低、肝/脾 CT 比值明显升高 ($P < 0.05$);且观察组的改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 LN、PCIII、IV-C 和 HA 水平对比

与治疗前比较, 两组治疗后的 LN、PCIII、IV-C 和 HA 水平均明显降低 ($P<0.05$), 且观察组的降低程度明显优于对照组, 差异显著 ($P<0.05$), 见

表 3。

2.4 不良反应

两组的血常规、肝肾功能均正常, 表明两组治疗用药较安全。

表 1 两组临床疗效对比

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	有效率/%
对照	58	9	16	17	16	72.4
观察	58	13	19	21	5	91.4*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能、血脂指标及肝/脾 CT 比值对比 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

Table 2 Comparison on indicators of liver function and blood lipid, and liver/spleen CT ratio between two groups ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	γ -GT/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μ mol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	肝/脾 CT 比值
对照	治疗前	83.2±28.5	85.7±26.4	126.8±42.3	31.5±13.2	6.5±1.3	2.9±0.8	0.6±0.3
	治疗后	56.2±14.3 [#]	58.9±12.1 [#]	95.4±16.8 [#]	28.6±5.2 [#]	5.1±1.2 [#]	2.5±0.9 [#]	0.8±0.1 [#]
观察	治疗前	84.3±27.5	84.2±27.3	125.4±43.2	32.6±12.3	6.4±1.9	2.9±0.7	0.7±0.4
	治疗后	32.5±16.8 ^{**}	33.4±12.5 ^{**}	52.7±15.9 ^{**}	22.1±6.7 ^{**}	4.1±1.3 ^{**}	1.5±0.6 ^{**}	0.9±0.8 ^{**}

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 LN、PCIII、IV-C 和 HA 水平对比 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

Table 3 Comparison on LN, PCIII, IV-C and HA levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	时间	LN/(ng·L ⁻¹)	PCIII/(μ g·L ⁻¹)	IV-C/(ng·L ⁻¹)	HA/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	280.3±60.5	216.8±78.5	193.7±41.4	217.9±65.5
	治疗后	215.4±52.7 [#]	175.2±45.6 [#]	156.3±26.5 [#]	183.5±42.5 [#]
观察	治疗前	281.6±51.3	217.5±80.6	194.6±42.3	218.5±68.4
	治疗后	142.5±42.3 ^{**}	113.6±46.7 ^{**}	86.4±23.8 ^{**}	132.6±41.6 ^{**}

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

3 讨论

非酒精性脂肪肝作为一种临床常见的病理综合征, 是我国仅次于病毒性肝炎的第二大肝病^[7-8]。非酒精性脂肪肝的主要临床病理特征为弥漫性肝细胞大泡性脂肪变, 其发病原因可能与脂代谢异常、促炎性因子增加、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、高血压、免疫功能受损以及代谢综合征等紧密相关^[9-11]。脂肪肝可以进一步发展为肝纤维化、肝硬化, 积极治疗脂肪肝有助于阻断病情的进一步发展^[12-14]。复方丹参滴丸为一种中药制剂, 可以有效改善肝脏的微循环, 对超氧阴离子和羟自由基均有清除作用, 促进肝细胞炎症反应的消退, 加速对坏死组织的吸收, 并且可以有助于肝细胞的再生, 减轻肝纤维化程度; 还有较强的抗脂质过氧化功能, 能明显降低

胆固醇水平^[15-16]。

多烯磷脂酰胆碱作为一种从大豆中高度浓缩提取的磷脂, 一方面可以与肝细胞膜结合, 有效修复破损的细胞器膜和肝细胞膜, 使肝细胞膜的流动性增加, 体内脂肪分解速度加快, 较少脂肪的堆积, 并且使受损的转氨酶及肝细胞功能恢复正常; 另一方面, 还能通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症细胞因子的产生, 降低脂质过氧化和氧化应激反应, 从而有效降低炎症反应, 抑制肝细胞的凋亡, 并能降低转氨酶水平, 阻止炎症纤维化和肝细胞变性^[17-21]。本研究结果发现, 观察组的有效率为 91.4% (53/58), 明显高于对照组的 72.4% ($P<0.05$), 提示多烯磷脂酰胆碱与复方丹参滴丸两者联合使用治疗非酒精性脂肪肝有协同、互补的作用, 可明显提

高临床治疗效果。治疗后两组的 AST、ALT、 γ -GT、TBIL、TC、TG 水平和肝/脾 CT 比值, 以及 LN、PCIII、IV-C 和 HA 均明显改善 ($P<0.05$), 且观察组的改善程度明显优于对照组 ($P<0.05$); 提示多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参滴丸可能通过调节非酒精性脂肪肝患者肝脏脂质的代谢, 降低血脂水平, 从而降低肝脏脂类的蓄积, 发挥保肝、降酶、有效治疗非酒精性脂肪肝的功能。

综上所述, 多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参滴丸可以明显改善非酒精性脂肪肝患者的肝功能和肝纤维化, 降低血脂, 具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 许俊, 黄敏. 拉米夫定联合聚乙二醇干扰素初始和再治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝疗效观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(2): 210-211.
- [2] 张喜婷, 胡玲, 王宁, 等. 2 型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(12): 1332-1334.
- [3] 袁勇, 黄建安, 徐小江, 等. 茯苓中“金花”孢子粉提取物对体外诱导的非酒精性脂肪肝细胞内甘油三酯代谢的影响 [J]. 茶叶科学, 2011, 31(2): 129-135.
- [4] 刘波, 田海荣. 罗格列酮联合二甲双胍治疗合并 2 型糖尿病的非酒精性脂肪肝疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(7): 1269-1271.
- [5] 李玉霞, 黄丽娟. 多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参治疗非酒精性脂肪肝 42 例 [J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(3): 279-281.
- [6] 中华医学会肝病学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.
- [7] 徐静, 李楠, 王俊红, 等. 二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠肝脏 SIRT1 和 UCP2 表达的影响 [J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 32(9): 882-887.
- [8] 赵莹莹, 郝久营, 李凤敏, 等. 伴非酒精性脂肪肝的 2 型糖尿病患者的临床特点及与血清尿酸水平的关系 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(1): 57-59.
- [9] 冯丽英, 沈颖娟, 于书雷. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对高脂饮食所致大鼠非酒精性脂肪肝的疗效及机制探讨 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(7): 793-796.
- [10] 宗湘裕, 杜长海, 刘宝珍, 等. 非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗、脂质代谢与中医证型的关系分析 [J]. 北京中医药, 2012, 31(7): 493-495.
- [11] 杨璐, 宋美情, 张秋玲, 等. 吡格列酮、二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清视黄醇结合蛋白 4、脂联素水平的影响比较 [J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(3): 309-312.
- [12] 李芳, 雷飞飞, 谭华炳. 健肝降脂汤配合药物穴位贴敷治疗非酒精性脂肪肝 65 例的临床观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(5): 55-56.
- [13] 林爱萍, 于健, 祖颖, 等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者动脉硬化危险因素的分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(5): 404-406.
- [14] 马巧平, 钱毅, 李岭. 不同程度的非酒精性脂肪肝患者 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞的检测及其意义 [J]. 临床消化病杂志, 2011, 23(5): 289-291.
- [15] 郭建利, 张睦清, 韩雪, 等. 丹参不同组分防治大鼠非酒精性脂肪肝模型作用机制的研究 [J]. 河北中医学报, 2012, 27(1): 8-9.
- [16] 张娟惠, 蔡和利. 复方丹参滴丸联合易善复治疗非酒精性脂肪肝 45 例 [J]. 福建中医药, 2011, 42(4): 24-25.
- [17] 吴杭源, 尤德宏, 华忠, 等. 多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝患者血清脂联素的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(34): 3836-3837.
- [18] 陈静, 李永成. 瑞舒伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝合并颈动脉粥样硬化斑块的疗效评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10): 942-945.
- [19] 杨崎恩, 蒋亦明, 陆宇红. 双环醇联合多烯磷脂酰胆碱与熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝炎的对比 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2011, 38(4): 243-245.
- [20] 李志彬, 徐莎, 李霞, 等. 两种熊去氧胆酸辅助多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪性肝炎患者血脂、肝功能指标及影像学改善的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(4): 219-221.
- [21] 蒋继周. 水飞蓟宾葡甲胺联合多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 176-179.