

三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热蕴结证)的疗效及对肝纤维化和血清IL-1 β 、内脂素、HO-1水平的影响

姚春苗, 杨玲, 尚雪妍, 曹永年, 霍璞(运城市中医医院 肝病科, 山西 运城 044000)

摘要: **目的** 探讨三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的临床疗效以及其对患者肝纤维化和血清白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、内脂素、血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)水平的影响。**方法** 选择运城市中医医院2019年1月至2022年1月收治的120例NAFLD湿热蕴结证患者为研究对象,采用随机数字表法分成观察组与对照组,每组60例。观察组采用三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗,对照组单用多烯磷脂酰胆碱治疗。均连续治疗12周后观察两组临床疗效。治疗前后采用全自动生化分析仪检测血脂[甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]和肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)],采用放射免疫法检测肝纤维化指标[III型前胶原(type III procollagen, PC-III)、层粘连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)],并于治疗前后进行瞬时弹性超声成像检查检测肝脏硬度(liver stiffness measurement, LSM)值,采用酶联免疫法测定血清IL-1 β 、内脂素和HO-1水平。记录两组患者不良反应。**结果** 观察组总有效率为95.00%(57/60),显著高于对照组的78.33%(47/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 7.212$, $P = 0.007$)。观察组和对照组治疗后血清TG[(1.91 \pm 0.35) mmol/L vs (3.26 \pm 0.48) mmol/L; (2.44 \pm 0.42) mmol/L vs (3.24 \pm 0.51) mmol/L]、TC[(4.32 \pm 0.75) mmol/L vs (6.83 \pm 1.23) mmol/L; (5.46 \pm 0.86) mmol/L vs (6.77 \pm 1.18) mmol/L]、LDL-C[(2.52 \pm 0.34) mmol/L vs (3.72 \pm 0.58) mmol/L; (2.89 \pm 0.42) mmol/L vs (3.68 \pm 0.64) mmol/L]、ALT[(46.56 \pm 7.03) U/L vs (67.27 \pm 8.13) U/L; (55.42 \pm 7.34) U/L vs (68.62 \pm 7.95) U/L]、AST[(69.23 \pm 8.25) U/L vs (94.21 \pm 10.24) U/L; (81.23 \pm 8.32) U/L vs (93.62 \pm 9.86) U/L]、GGT[(62.15 \pm 8.28) U/L vs (81.23 \pm 11.23) U/L; (71.45 \pm 9.23) U/L vs (80.56 \pm 10.85) U/L]水平均较治疗前显著降低(P 均 < 0.05),血清HDL-C[(1.65 \pm 0.23) mmol/L vs (1.13 \pm 0.14) mmol/L; (1.33 \pm 0.20) mmol/L vs (1.15 \pm 0.17) mmol/L]浓度均较治疗前显著升高,且均以观察组改善更显著(P 均 < 0.05)。观察组和对照组治疗后血清PC-III[(118.34 \pm 15.95) μ g/L vs (216.74 \pm 25.24) μ g/L; (155.38 \pm 18.48) μ g/L vs (215.57 \pm 23.09) μ g/L]、LN[(93.45 \pm 17.34) μ g/ml vs (185.76 \pm 23.55) μ g/ml; (125.31 \pm 20.35) μ g/ml vs (183.48 \pm 22.84) μ g/ml]、HA[(110.38 \pm 22.45) mg/ml vs

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.03.009

基金项目: 山西省中医药管理局科研课题计划(2019ZYCC086)

通讯作者: 曹永年 Email: cl287932@163.com

(268.45 ± 31.24) mg/ml; (161.23 ± 26.34) mg/ml vs (267.16 ± 30.45) mg/ml] 水平和LSM值 [(6.53 ± 1.02) kPa vs (8.13 ± 1.44) kPa; (7.37 ± 1.15) kPa vs (8.07 ± 1.34) kPa] 均较治疗前显著降低, 且均以观察组下降更显著 (P 均 < 0.05)。观察组和对照组患者治疗后血清IL-1 β [(17.45 ± 3.61) pg/ml vs (30.74 ± 5.67) pg/ml; (24.29 ± 4.25) pg/ml vs (29.86 ± 6.22) pg/ml]、HO-1 [(5.87 ± 0.42) ng/ml vs (3.68 ± 0.31) ng/ml; (4.56 ± 0.35) ng/ml vs (3.72 ± 0.29) ng/ml] 水平均较治疗前显著下降, 血清内脂素 [(10.23 ± 1.77) mg/L vs (16.67 ± 2.04) mg/L; (13.22 ± 1.56) mg/L vs (16.58 ± 1.82) mg/L] 水平均较治疗前显著升高, 且观察组改善更显著 (P 均 < 0.05)。所有对象均未见明显不良反应。**结论** 三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗NAFLD湿热蕴结证可安全有效调节患者血清IL-1 β 、内脂素和HO-1表达水平, 促进病情缓解, 改善血脂水平, 减轻肝纤维化, 促进肝功能恢复。

关键词: 三仁汤; 茵陈五苓散; 多烯磷脂酰胆碱; 脂肪性肝病, 非酒精性; 湿热蕴结证; 肝纤维化

Sanren decoction and Yincheng Wuling powder combined with polyene phosphatidylcholine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (dampness-heat retention syndrome) and the effects on liver fibrosis and serum levels of IL-1 β , visfatin and HO-1

Yao Chunmiao, Yang Ling, Shang Xueyan, Cao Yongnian Huo Pu (*Department of Liver Diseases, Yuncheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China*)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Sanren decoction combined with Yincheng Wuling powder and polyene phosphatidylcholine on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) (dampness-heat retention syndrome) and its effects on liver fibrosis and serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), visfatin and heme oxygenase 1 (HO-1). **Methods** A total of 120 patients with dampness and heat accumulation syndrome of NAFLD who were admitted to Yuncheng Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to January 2022 were selected and divided into observation group and control group by random number table method, 60 cases in each group. Patients in observation group were treated with Sanren decoction plus Yincheng Wuling powder combined with polyene phosphatidylcholine, and patients in control group were treated with polyene phosphatidylcholine alone. After 12 weeks of continuous treatment, the clinical efficacy of the two groups were observed. Blood lipid indexes [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] and liver function indexes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and gamma-glutamyltransferase (GGT)] were detected by automatic biochemical analyzer before and after treatment. Liver fibrosis indexes [type III procollagen (PC-III), laminin (LN), hyaluronic acid (HA)] were detected by radioimmunoassay, and liver stiffness measurement (LSM) values were detected by transient elastic ultrasonography before and after treatment. Serum levels of IL-1 β , visfatin and HO-1 were determined by enzyme-linked immunoassay. The adverse reactions of patients in two groups were recorded.

Results The total effective rate of patients in observation group was 95.00% (57/60), which were significantly higher than that of control group [78.33% (47/60)], the difference was statistically significant ($\chi^2 = 7.212, P = 0.007$). The levels of serum TG [(1.91 ± 0.35) mmol/L vs (3.26 ± 0.48) mmol/L; (2.44 ± 0.42) mmol/L vs (3.24 ± 0.51) mmol/L], TC [(4.32 ± 0.75) mmol/L vs (6.83 ± 1.23) mmol/L; (5.46 ± 0.86) mmol/L vs (6.77 ± 1.18) mmol/L], LDL-C [(2.52 ± 0.34) mmol/L vs (3.72 ± 0.58) mmol/L; (2.89 ± 0.42) mmol/L vs (3.68 ± 0.64) mmol/L], ALT [(46.56 ± 7.03) U/L

vs (67.27 ± 8.13) U/L; (55.42 ± 7.34) U/L vs (68.62 ± 7.95) U/L], AST [(69.23 ± 8.25) U/L vs (94.21 ± 10.24) U/L; (81.23 ± 8.32) U/L vs (93.62 ± 9.86) U/L] and GGT [(62.15 ± 8.28) U/L vs (81.23 ± 11.23) U/L; (71.45 ± 9.23) U/L vs (80.56 ± 10.85) U/L] of patients in observation group and control group after treatment decreased significantly compared with those before treatment, and the level of serum HDL-C [(1.65 ± 0.23) mmol/L vs (1.13 ± 0.14) mmol/L; (1.33 ± 0.20) mmol/L vs (1.15 ± 0.17) mmol/L] increased significantly, and the improvement in observation group were more significant (all $P < 0.05$). The serum levels of PC-III [(118.34 ± 15.95) $\mu\text{g/L}$ vs (216.74 ± 25.24) $\mu\text{g/L}$; (155.38 ± 18.48) $\mu\text{g/L}$ vs (215.57 ± 23.09) $\mu\text{g/L}$], LN [(93.45 ± 17.34) $\mu\text{g/ml}$ vs (185.76 ± 23.55) $\mu\text{g/ml}$; (125.31 ± 20.35) $\mu\text{g/ml}$ vs (183.48 ± 22.84) $\mu\text{g/ml}$], HA [(110.38 ± 22.45) mg/ml vs (268.45 ± 31.24) mg/ml; (161.23 ± 26.34) mg/ml vs (267.16 ± 30.45) mg/ml] and LSM [(6.53 ± 1.02) kPa vs (8.13 ± 1.44) kPa; (7.37 ± 1.15) kPa vs (8.07 ± 1.34) kPa] of patients in observation group and control group decreased significantly after treatment compared with those before treatment, and the decrease was more significant in observation group (all $P < 0.05$). Serum IL-1 β [(17.45 ± 3.61) pg/ml vs (30.74 ± 5.67) pg/ml; (24.29 ± 4.25) pg/ml vs (29.86 ± 6.22) pg/ml] and HO-1 [(5.87 ± 0.42) ng/ml vs (3.68 ± 0.31) ng/ml; (4.56 ± 0.35) ng/ml vs (3.72 ± 0.29) ng/ml] levels in observation group and control group after treatment decreased significantly compared with those before treatment, serum levels of visfatin [(10.23 ± 1.77) mg/L vs (16.67 ± 2.04) mg/L; (13.22 ± 1.56) mg/L vs (16.58 ± 1.82) mg/L] increased significantly and the improvement in observation group were more significant (all $P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions observed in all subjects. **Conclusions** Sanren decoction combined with Yincheng Wuling powder and polyene phosphatidylcholine in the treatment of NAFLD damp-heat accumulation syndrome can safely and effectively regulate serum IL-1 β , visfatin and HO-1 expression levels, promote disease remission, improve blood lipid indicators, reduce liver fibrosis and promote liver function recovery.

Key words: Sanren decoction; Yincheng Wuling powder; Polyene phosphatidylcholine; Fatty liver disease, non-alcoholic; Damp-heat accumulation syndrome, Liver fibrosis

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 系指除乙醇或其他明确肝损伤因素所引发的一种慢性肝脏疾病, 以肝实质细胞变性与脂肪沉积为主要病理特征^[1]。相关流行病学资料显示, NAFLD发病率在全球范围内呈明显升高趋势, 且趋于年轻化, 在我国其发病率为13%~43%^[2,3]。该病初期以高脂血症和肝功能异常为主要表现, 随着病情进展, 可能进一步发展为脂肪性肝纤维化、肝硬化乃至肝衰竭、肝细胞癌等终末期肝病, 威胁患者生命^[4]。目前针对该病临床尚缺乏特效药, 主要采取的措施是合理饮食、适量运动、控制体质量、改善胰岛素抵抗等, 并适当给予保肝药物治疗, 如多烯磷脂酰胆碱、谷胱甘肽、复方甘草酸苷等, 但临床多选用多烯磷脂酰胆碱以防止肝损伤进一步加重, 然而整体疗效并不十分理想^[5]。近年来, 随着我国对于中医技术的重视, 临床上越来越多地将中西医结合方案应用于NAFLD

的临床治疗中, 且大量研究证实中西医结合治疗NAFLD可取得更为显著的疗效^[6,7]。为进一步探讨中西医结合治疗在NAFLD中的应用价值, 本研究对湿热蕴结型NAFLD患者给予三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱进行治疗, 并与单用多烯磷脂酰胆碱治疗进行对照。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以2019年1月至2022年1月在运城中医医院接受治疗的120例NAFLD湿热蕴结证患者, 按随机数字表法分为观察组与对照组, 每组60例。本研究经医院医学伦理委员会同意, 批件文号: 2021-L-004。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合2018年中华医学会肝病学分会制定的《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》^[8]中NAFLD的诊断标准: ①无过量饮酒史(饮酒折合乙醇量男性 $< 30 \text{ g/d}$, 女性 $< 20 \text{ g/d}$);

②除外酒精性肝病、肝豆状核变性、自身免疫性肝炎等可引发脂肪性肝病的特定肝病,或药物、炎症性肠病等其他引发脂肪性肝病的特殊情况;③肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪性肝病的诊断标准且除外其他原因可供解释或肝组织学改变符合脂肪性肝病的病理诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 中医辨证为湿热蕴结证,参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[9]拟定。主症:右胁肋部胀痛,脘腹胀满或疼痛,周身困重,大便黏腻不爽;次症:口干口苦或口中黏滞,食少纳呆,身目发黄,小便色黄;舌脉象:舌红,苔黄腻,脉弦滑或濡数。具备主症2项+次症2项,结合舌脉象,可确诊。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:①符合NAFLD西医诊断标准;②中医辨证为湿热蕴结证;③年龄18~70岁;④近3个月内未使用过保肝、降脂等药物;⑤自愿签署知情同意书;⑥既往无肝胆手术史。排除标准:①合并病毒性肝炎、药物性肝病或肝豆状核变性;②病情进展为肝硬化、肝癌;③合并严重的心、肺、肾等其他重要器官功能障碍;④既往对三仁汤合茵陈五苓散加减方、多烯磷脂酰胆碱中任何成分过敏;⑤妊娠与哺乳期女性;⑥存在精神疾病或沟通障碍;⑦既往有减肥手术史。

1.4 方法 所有对象均给予相同的常规干预,包括有氧运动、低脂清淡饮食、调节血脂、控制体质量、忌烟酒等。在此基础上,对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药,规格228 mg/粒]治疗,每次2粒,每日3次,疗程12周。观察组在对照组基础上联合三仁汤合茵陈五苓散加减内服治疗,方药组成:苦杏仁15 g,滑石6 g,通草6 g,白蔻仁15 g,竹叶15 g,厚朴10 g,薏苡仁15 g,半夏10 g,茵陈15 g,茯苓10 g,泽泻15 g,猪苓10 g,桂枝6 g,白术10 g。随症加减:恶心呕吐甚者,加枳实12 g,姜半夏10 g,竹茹10 g;黄疸明显者,加虎杖10 g;胸脘痞满、周身困重等湿邪较重者,加车前草10 g,通草6 g,苍术10 g。用法用量:每日1剂,水煎取汁250 ml,分早晚2次温服,疗程12周。

1.5 观察指标 治疗前后采集受试者空腹外周静脉血9 ml,分装在3个微量离心管(EP管)中,每份3 ml,均以3000 r/min,离心半径15 cm,离心15 min,取上清液,-40℃冻存备用。1份用于检测血脂及肝功能指标,1份用于检测血清肝纤维化指标水平,余下1份用于测定血清白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、内脂素、血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)水平。采用日本

OLYMPUS公司的AU640型全自动生化分析仪测定血脂及肝功能指标,包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)。使用放射免疫法检测肝纤维化指标,包括血清III型前胶原(type III procollagen, PC-III)、层粘连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA),试剂盒均购自北京北方生物。采用酶联免疫法测定血清IL-1 β 、内脂素、HO-1水平,试剂盒均由南京海克尔生物提供,操作均按说明书。采用无锡海斯凯尔公司产的FibroTouch型无创肝纤维化检测系统对每位受试对象进行瞬时弹性超声成像检查,检测其肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)。记录两组患者不良反应发生情况。

1.6 疗效判定标准 参照文献^[8-10]拟定本研究疗效评价标准。治愈:临床症状体征消失或基本消失,中医证候总积分下降>95%,超声提示脂肪肝消失,肝功能复常,血脂恢复正常;显效:临床症状体征显著好转,中医证候总积分下降>70%~95%,超声提示脂肪肝改善至少2级,肝功能指标下降>50%,TC下降>20%或TG下降>40%;有效:临床症状体征有所好转,中医证候总积分下降>30%~70%,超声提示脂肪肝改善1级,肝功能指标下降>30%~50%,TC下降>10%~20%或TG下降>20%~40%;无效:未达上述标准或病情恶化。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.7 统计学处理 采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,年龄、体重指数、血脂指标、肝功能指标和肝纤维化指标等计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组间治疗前后比较采用配对 t 检验。性别和总有效率为计数资料,以例数或百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 两组性别、年龄、体重指数、病程及危险因素等基线资料差异无统计学意义(P 均>0.05),见表1。

2.2 两组患者临床疗效 观察组治愈12例,显效27例,有效18例,无效3例,总有效率为95.00%(57/60),

对照组治愈3例，显效20例，有效24例，无效13例，总有效率为78.33%（47/60），观察组总有效率显著高于对照组（ $\chi^2 = 7.212$ ， $P = 0.007$ ）。

2.3 两组患者治疗前后血脂指标 两组患者治疗后血清TG、TC、LDL-C水平均较治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ），血清HDL-C浓度均较治疗前显著升高（ $P < 0.05$ ）；且均以观察组改善更显著（ $P < 0.05$ ）。见表2。

2.4 两组患者治疗前后肝功能指标 两组患者治疗后血清ALT、AST、GGT水平均较治疗前显著下降（ $P < 0.05$ ），且均以观察组改善更显著（ $P < 0.05$ ）。见表3。

2.5 两组患者治疗前后肝纤维化指标 两组患者治疗后血清PC-III、LN、HA水平和LSM值均较治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ）；且均以观察组患者改善更显著（ $P < 0.05$ ）。见表4。

2.6 两组患者治疗前后血清IL-1 β 、内脂素和HO-1水平 两组患者治疗后血清IL-1 β 、HO-1水平均较治疗前显著下降（ $P < 0.05$ ），血清内脂素水平均较治疗前显著升高（ $P < 0.05$ ）；且治疗后观察组血清IL-1 β 、HO-1水平的降低及内脂素水平升高更显著（ $P < 0.05$ ）。见表5。

2.7 不良反应 所有患者在治疗期间均未见明显药物相关不良反应。

表1 观察组和对照组 NAFLD 湿热蕴结证患者基线资料

组别	例数	男性	年龄	体重指数	病程	危险因素 [例（%）]			
		[例（%）]	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	($\bar{x} \pm s$, 年)	肥胖	高血压	糖尿病	血脂异常
观察组	60	38 (63.33)	46.85 \pm 5.82	25.72 \pm 3.12	5.32 \pm 1.82	34 (56.67)	17 (28.33)	24 (40.00)	45 (75.00)
对照组	60	35 (58.33)	45.77 \pm 5.46	25.24 \pm 2.94	5.15 \pm 1.68	31 (51.67)	14 (23.33)	27 (45.00)	42 (70.00)
统计量值		$\chi^2 = 0.315$	$t = 1.048$	$t = 0.867$	$t = 0.532$	$\chi^2 = 0.302$	$\chi^2 = 0.391$	$\chi^2 = 0.307$	$\chi^2 = 0.376$
P值		0.575	0.297	0.388	0.596	0.583	0.532	0.580	0.540

表2 观察组和对照组 NAFLD 湿热蕴结证患者治疗前后血脂指标 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	TG				TC			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	60	3.26 \pm 0.48	1.91 \pm 0.35	17.603	< 0.001	6.83 \pm 1.23	4.32 \pm 0.75	13.496	< 0.001
对照组	60	3.24 \pm 0.51	2.44 \pm 0.42	9.379	< 0.001	6.77 \pm 1.18	5.46 \pm 0.86	6.950	< 0.001
t 值		0.221	7.509	-	-	0.273	7.739	-	-
P 值		0.825	< 0.001	-	-	0.786	< 0.001	-	-
组别	例数	LDL-C				HDL-C			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	60	3.72 \pm 0.58	2.52 \pm 0.34	13.826	< 0.001	1.13 \pm 0.14	1.65 \pm 0.23	14.959	< 0.001
对照组	60	3.68 \pm 0.64	2.89 \pm 0.42	7.994	< 0.001	1.15 \pm 0.17	1.33 \pm 0.20	5.312	< 0.001
t 值		0.359	5.304	-	-	0.704	8.132	-	-
P 值		0.720	< 0.001	-	-	0.483	< 0.001	-	-

注：“-”为无相关数据。

表3 观察组和对照组 NAFLD 湿热蕴结证患者治疗前后肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	例数	ALT				AST				GGT			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	60	67.27 \pm 8.13	46.56 \pm 7.03	14.926	< 0.001	94.21 \pm 10.24	69.23 \pm 8.25	14.715	< 0.001	81.23 \pm 11.23	62.15 \pm 8.28	10.593	< 0.001
对照组	60	68.62 \pm 7.95	55.42 \pm 7.34	9.450	< 0.001	93.62 \pm 9.86	81.23 \pm 8.32	7.439	< 0.001	80.56 \pm 10.85	71.45 \pm 9.23	4.954	< 0.001
t 值		0.920	6.753	-	-	0.322	7.933	-	-	0.322	5.810	-	-
P 值		0.360	< 0.001	-	-	0.748	< 0.001	-	-	0.740	< 0.001	-	-

注：“-”为无相关数据。

表4 观察组和对照组 NAFLD 湿热蕴结证患者治疗前后肝纤维化指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PC-III ($\mu\text{g/L}$)				LN ($\mu\text{g/ml}$)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	60	216.74 \pm 25.24	118.34 \pm 15.95	25.528	< 0.001	185.76 \pm 23.55	93.45 \pm 17.34	24.450	< 0.001
对照组	60	215.57 \pm 23.09	155.38 \pm 18.48	15.765	< 0.001	183.48 \pm 22.84	125.31 \pm 20.35	14.729	< 0.001
<i>t</i> 值		0.265	11.753	-	-	0.538	9.231	-	-
<i>P</i> 值		0.792	< 0.001	-	-	0.591	< 0.001	-	-

组别	例数	HA (mg/ml)				LSM (kPa)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	60	268.45 \pm 31.24	110.38 \pm 22.45	31.828	< 0.001	8.13 \pm 1.44	6.53 \pm 1.02	7.023	< 0.001
对照组	60	267.16 \pm 30.45	161.23 \pm 26.34	20.380	< 0.001	8.07 \pm 1.34	7.37 \pm 1.15	3.071	0.003
<i>t</i> 值		0.299	11.381	-	-	0.236	4.233	-	-
<i>P</i> 值		0.819	< 0.001	-	-	0.814	< 0.001	-	-

注：“-”为无相关数据。

表5 观察组和对照组 NAFLD 湿热蕴结证患者治疗前后血清 IL-1 β 、内脂素和 HO-1 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1 β (pg/ml)				内脂素 (mg/L)				HO-1 (ng/ml)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	60	30.74 \pm 5.67	17.45 \pm 3.61	15.315	< 0.001	3.68 \pm 0.31	5.87 \pm 0.42	32.497	< 0.001	16.67 \pm 2.04	10.23 \pm 1.77	18.470	< 0.001
对照组	60	29.86 \pm 6.22	24.29 \pm 4.25	5.727	< 0.001	3.72 \pm 0.29	4.56 \pm 0.35	14.315	< 0.001	16.58 \pm 1.82	13.22 \pm 1.56	10.858	< 0.001
<i>t</i> 值		0.810	9.501	-	-	0.912	18.560	-	-	0.255	9.817	-	-
<i>P</i> 值		0.420	< 0.001	-	-	0.363	< 0.001	-	-	0.799	< 0.001	-	-

注：“-”为无相关数据。

3 讨论

NAFLD是常见的慢性肝脏疾病，是代谢综合征在肝脏的表现，影像学检查可见肝体积增大、肝回声细密增强，血清学检测有肝功能异常并可伴肝纤维化指标异常。NAFLD发病机制十分复杂，肝细胞脂代谢紊乱、脂质过氧化损伤、线粒体功能损害、胰岛素抵抗等均与该病的发生有关^[1]。由于其发病机制目前尚不十分清楚，临床缺乏特效治疗药物，尚无标准化的治疗方案，临床干预主要以饮食及运动指导、调节血脂等为主，效果有限。多烯磷脂酰胆碱是近年来新研发的一种药物，系从大豆中提取的高纯度磷脂酰胆碱，其活性成分是细胞膜的重要组成部分。该药物主要作用机制是通过与肝细胞膜结合，修复损伤的肝细胞膜结构，进而对肝脏起到保护作用^[12]。此外，本品还能抑制脂质过氧化，加速脂肪分解，改善脂质代谢^[13]。在NAFLD治疗上，多烯磷脂酰胆碱尽管在一定程度上能调节血脂，减轻脂肪堆积，但单用时疗效仍旧有限。近年来大量临床实践证实，在西医治疗基础上联合中医辨证论治能有效提高NAFLD的临床治疗效果^[14,15]。本研究中，观察组在多烯磷脂酰胆碱基础上联合三仁汤合茵陈五苓散加减治疗后临床总有效率达

95.00%，显著高于单用西药治疗组。

中医学并无NAFLD病名，但根据其症状表现可将其归于“胁痛”“积聚”“肥气”“痞满”等范畴。清·叶天士《临证指南医案》记载，“而但湿从内生者，必其人膏粱酒醴过度”。中医认为，饮食不节，过食肥甘厚味，可致脾胃运化失司，水谷不化，水湿痰浊内生，湿久化热，湿热中阻，于肝内互结，使肝失疏泄，发为本病。该病病位在肝，但与脾、胃、肾等脏腑密切相关，湿热蕴结型脂肪肝多以脾虚为本，湿热、痰浊等为关键病理产物。针对NAFLD湿热蕴结证，治宜清热利湿、健脾化浊之法。本研究采用的三仁汤合茵陈五苓散加减方是由三仁汤和茵陈五苓散化裁而来，其中三仁汤出自清·吴鞠通的《温病条辨》，主治湿重于热之湿温病，具有宣畅气机、清热利湿、调理肠胃等功效^[16]。茵陈五苓散出自东汉·张仲景《金匮要略》，主治湿热黄疸，小便不利，湿重于热，身目俱黄者，具有温阳化气、利水渗湿、利湿退黄、健脾祛湿等功效^[17]。本研究将三仁汤与茵陈五苓散合用，可有效增强清热化湿的功效，适用于NAFLD湿热蕴结证。方中苦杏仁助化气湿、通调水道；白蔻仁化湿行气、温通中焦，与半夏配伍苦温燥湿；

薏苡仁健脾渗湿、除痹止泻、疏导下焦;厚朴宽中健脾、消痞散满、燥湿化痰;通草、竹叶、滑石清热利湿;茵陈善清利脾胃肝胆湿热;茯苓、白术健脾利湿、利尿消肿;泽泻、猪苓利水渗湿、泄热通淋;桂枝温阳化气。诸药共用可奏清热化湿、健脾消肿之功效。在上述组方基础上,对于黄疸明显者加虎杖,以清热解毒、利湿退黄;恶心呕吐明显者加枳实、姜半夏、竹茹,以消痞散满、降逆止呕;湿邪较重者加车前草、通草、苍术,可清热利水化湿。现代药理研究表明^[18,19],茵陈五苓散利尿、保肝作用明显,并具有良好的降脂、抑制高脂血症的作用,且能拮抗自由基代谢、增强机体抗氧化能力;三仁汤能调节三焦气化功能,降低血脂。

血脂代谢紊乱是引发NAFLD的重要病因,肝脏是人体消化代谢的重要器官,在脂肪代谢中发挥重要作用,肝脏内过多堆积脂肪可导致肝脏脂肪变性,从而损伤肝功能^[20]。本研究两组患者治疗后血脂与肝功能均有明显改善,但均以观察组改善更显著。提示在多烯磷脂酰胆碱治疗基础上加用三仁汤合茵陈五苓散加减治疗能进一步调节NAFLD湿热蕴结证患者的血脂,保护肝功能。这与三仁汤合茵陈五苓散加减方及其拆方中多味中药具有的降血脂、保肝等药理作用有关,如半夏能显著降低血脂、预防和治疗高脂血症,茵陈能利胆退黄、保护肝脏,泽泻能调节血脂、改善肝脏脂质沉积,薏苡仁可改善高血脂、高血糖引发的代谢综合征^[21,22]。脂肪性肝病所致肝纤维化是因肝内脂肪过多堆积,造成肝细胞脂质代谢紊乱,肝脏内结缔组织增生,进而促进了肝纤维化的发生发展。瞬时弹性超声成像可准确评估肝纤维化程度,LSM值越高,提示肝纤维化程度越高^[23]。PC-III、LN、HA均是反映肝纤维化的敏感且可靠的血清学指标。本研究表明两组患者治疗后血清PC-III、LN、HA水平及LSM值均较治疗前显著降低,且均以观察组下降更显著。提示三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗湿热蕴结型NAFLD能更有效地降低患者血清PC-III、LN、HA水平及LSM值,抑制肝纤维化进程。

炎症因子可加剧胰岛素抵抗,加快NAFLD病程进展^[24]。IL-1 β 是重要的免疫与炎性因子,可促进肝细胞内脂质沉积,参与肝纤维化进程。付淑姣等^[25]研究表明,NAFLD患者血清IL-1 β 水平与健康对照组相比显著升高,且与病情严重程度呈正相关。本研究中,观察组治疗后血清IL-1 β 水平较治疗前显著降低,且显著低于对照组。提示三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗NAFLD湿热蕴

结证能更有效地降低患者血清IL-1 β 水平,促进机体炎症反应的缓解。NAFLD的发生与脂肪因子表达异常有关^[26]。内脂素是一种脂肪细胞因子,最先于内脏脂肪中发现,分子量为52 ku。大量研究证实内脂素与肥胖、2型糖尿病、代谢综合征等疾病的发生呈正相关,但与NAFLD的相关性研究存在争议^[27]。洪文忠等^[28]研究表明,NAFLD患者的内脂素水平显著低于健康人群,内脂素是NAFLD的保护因素。本研究结果显示,两组患者治疗后血清内脂素水平均较治疗前显著升高,以观察组升高更明显。HO是血红素降解过程中的限速酶,HO-1是其亚型之一,可将血红素降解为游离铁、一氧化碳与胆绿素。研究表明,HO-1在肝脏炎症及氧化应激损伤中发挥重要作用,与NAFLD的发生及进展有关^[29]。HO-1在NAFLD患者中水平升高可能是机体对抗脂质过氧化反应的保护机制。本研究结果显示,两组患者治疗后血清HO-1水平均显著降低,但观察组下降更明显。上述结果提示,三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱可能通过调节湿热蕴结型NAFLD患者血清内脂素、IL-1 β 、HO-1的表达水平,进而发挥相应的治疗作用。

综上所述,与单用多烯磷脂酰胆碱相比,在多烯磷脂酰胆碱基础上联合三仁汤合茵陈五苓散加减治疗NAFLD湿热蕴结证的整体疗效更显著,其可能通过显著上调血清内脂素水平及下调血清IL-1 β 、HO-1水平,进而促进血脂指标下降,改善肝功能及肝纤维化,安全性较好。后期尚需前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究进一步验证。

参考文献

- [1] 童光东,邢宇峰,周晓玲,等.肝癖(非酒精性脂肪性肝炎)诊疗方案[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(1):1-9.
- [2] 靳睿,王晓晓,刘峰,等.非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2022,38(7):1634-1640.
- [3] YOUNOSSI Z, TACKE F, ARRESE M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology,2019,69(6):2672-2682.
- [4] LOOMBA R, WONG R, FRAYSSE J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data[J]. Aliment Pharmacol Ther,2020,51(11):1149-1159.
- [5] 南月敏,苑喜微,张思雨.非酒精性脂肪性肝病的药物治疗[J].中华消化杂志,2020,40(9):591-594.
- [6] 赵红,谢雯.非酒精性脂肪性肝病的中西医结合治疗现状[J].中国临床医生杂志,2020,48(1):16-18.
- [7] 邵俊侠,王静.血滞通胶囊联合阿托伐他汀对老年非酒精性脂肪肝病肝纤维化的影响以及疗效分析[J].实用老年医学,2020,34(9):930-933.
- [8] 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年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177-186.
- [9] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1706-1710.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第1辑[S]. 1993: 150-151, 361-374.
- [11] MAKRI E, GOULAS A, POLYZOS S A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Arch Med Res, 2021, 52(1): 25-37.
- [12] 陈丽芬, 蓝婧, 姚朝光, 等. 多烯磷脂酰胆碱胶囊联合不同剂量阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(6): 421-423.
- [13] 李传元, 石益海. 多烯磷脂酰胆碱对酒精性脂肪肝肝纤维化及肝功能的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(13): 1649-1651.
- [14] 王慧丽, 贾淑亚. 当归芍药散合枳术丸治疗非酒精性脂肪性肝病(肝郁脾虚型)临床观察[J]. 现代中医临床, 2019, 26(2): 48-51, 55.
- [15] 程晓毅, 刘惠霞. 茵陈五苓散联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝临床疗效及药物不良反应分析[J]. 贵州医药, 2020, 44(1): 106-107.
- [16] 单良园. 三仁汤加减治疗湿热内蕴型肾病综合征疗效及对血清白蛋白、炎症细胞因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(20): 2247-2250.
- [17] 张井虹, 尚海涛, 刘军舰, 等. 茵陈五苓散对阻塞性黄疸湿重于热证患者术后肝功能损害影响的随机对照试验[J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 539-543.
- [18] 蔡小蓉, 杨建云, 肖炳坤, 等. 茵陈五苓散对 α -萘异硫氰酸酯致大鼠黄疸型肝炎损伤的血清代谢组学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 848-851.
- [19] 季旭明, 庄凌云, 崔有利, 等. 三仁汤对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型的多靶点干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1287-1289, 后插1-后插2.
- [20] 徐文静. PPAR α 参与脂代谢通路与非酒精性脂肪性肝病[J]. 肝脏, 2020, 25(8): 894-896.
- [21] 毛毛, 邵敏敏, 梁韬. 茵陈草水提物对四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠的保护作用研究[J]. 中国药师, 2020, 23(11): 2085-2089.
- [22] 张建民, 张娜娜, 崔瑾, 等. 薏苡仁提取物改善大鼠非酒精性脂肪肝游离脂肪酸的代谢机制研究[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 25-29.
- [23] ISOURA Y, CHO Y, FUJIMOTO H, et al. Effects of obesity reduction on transient elastography- based parameters in pediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. Obes Res Clin Prac, 2020, 14(5): 473-478.
- [24] 陈洁, 陈佳良, 肖琨珉, 等. 炎症因子与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(15): 2949-2954.
- [25] 付淑姣, 杨志欣. 非酒精性脂肪肝患者血清HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin水平与HOMA-IR的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2132-2138.
- [26] 尹静亚, 王琦. 脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(1): 1-5.
- [27] HIMANI K, VANI G, MISHRA S, et al. Association of serum Interleukin-10, omentin-1 and visfatin concentration with metabolic risk factors in obese children[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(3): 2069-2074.
- [28] 洪文忠, 李奕萍. 血清 γ -GT、CHE、Apelin及内脂素水平在非酒精性脂肪肝病患者的诊疗价值[J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 463-466.
- [29] 苑喜微, 李冬冬, 刘领弟, 等. 血红素氧合酶1在非酒精性脂肪性肝病诊断中的应用研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(4): 291-297.

收稿日期: 2022-06-21

姚春苗, 杨玲, 尚雪妍, 等. 三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热蕴结证)的疗效及对肝纤维化和血清IL-1 β 、内脂素、HO-1水平的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(3): 56-63.