

中药汤剂联合UDCA治疗非酒精性脂肪肝

白洁, 史美媛, 白云驰, 闫素珍, 赵利

白洁, 史美媛, 白云驰, 闫素珍, 赵利, 华北煤炭医学院开滦医院

河北省唐山市 063000

项目负责人: 白洁, 063000, 河北省唐山市新华东道57号, 华北煤炭医学院开滦医院中西医结合肝胆病科。

电话: 0315-3025921

收稿日期: 2004-12-08 接受日期: 2005-01-13

摘要

目的: 采用中西医结合方法治疗非酒精性脂肪肝, 观察临床疗效。

方法: 选择106例非酒精性脂肪肝患者, 按每日就诊先后顺序随机分为中药汤剂组(C组)、中药汤剂加熊去氧胆酸组(C+U组)和护肝片组(H组)。C组以清热利湿、活血解郁为治则, 予自拟中药方剂“保肝降脂汤”口服, C+U组予同样中药方剂加熊去氧胆酸口服, H组予护肝片口服, 疗程均为3 mo。分别于治疗前后检测患者的肝功能、血脂, 并行肝脏的B超、CT影像学检查, 分析、比较三种治疗方案的临床效果。

结果: 治疗后, C+U组肝功能血清酶水平明显低于另两组(ALT: 622.29 ± 13.17 nkat/L vs 728.98 ± 15.17 nkat/L 和 622.29 ± 13.17 nkat/L vs 693.97 ± 15.17 nkat/L; AST: 511.77 ± 12.00 nkat/L vs 650.13 ± 11.50 nkat/L 和 511.77 ± 12.00 nkat/L vs 667.80 ± 12.34 nkat/L; ALP: 777.99 ± 11.84 nkat/L vs 1563.31 ± 16.00 nkat/L 和 777.99 ± 11.84 nkat/L vs 1605.32 ± 20.1 nkat/L; γ -GGT: 1605.32 ± 20.17 nkat/L vs 731.81 ± 15.00 nkat/L 和 1605.32 ± 20.17 nkat/L vs 756.32 ± 14.17 nkat/L; $P < 0.01$), C组与H组比较, 各血清酶水平相近(ALT: 728.98 ± 15.17 nkat/L vs 693.97 ± 15.17 nkat/L; AST: 650.13 ± 11.50 nkat/L vs 667.80 ± 12.34 nkat/L; ALP: 1563.31 ± 16.00 nkat/L vs 1605.32 ± 20.17 ; γ -GGT: 731.81 ± 15.00 nkat/L vs 756.32 ± 14.17 nkat/L; $P > 0.05$); C+U组、C组的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)较治疗前均明显下降(C+U组治疗前后 TC: 7.85 ± 0.08 mmol/L vs 2.47 ± 0.06 mmol/L, TG: 4.47 ± 0.05 mmol/L vs 0.79 ± 0.02 mmol/L; C组治疗前后 TC: 7.92 ± 0.06 mmol/L vs 4.37 ± 0.07 mmol/L, TG: 4.34 ± 0.05 mmol/L vs 2.46 ± 0.05 mmol/L; $P < 0.01$), C+U组下降较C组更为显著(2.47 ± 0.06 mmol/L vs 4.37 ± 0.07 mmol/L 和 0.79 ± 0.02 mmol/L vs 2.46 ± 0.05 mmol/L, $P < 0.01$); 影像学的改善为C+U组优于C组, C组优于H组, 三组脂肪肝消除率分别为41.7%、27.5%和6.67% ($P < 0.05$); 三组治疗方法的综合疗效显示, C+U组、C组的治愈率和总有效率均高于H组(治愈率: 30.6% vs 3.3%和20.0% vs 3.3%; 总有效率: 94.4% vs 56.7%和82.5% vs 56.7%; $P < 0.01$); C+U组的治愈率和总有效率高于C组, 但无统计学意义。

结论: “保肝降脂汤”治疗非酒精性脂肪肝, 在改善肝功

能的同时, 能有效地降低血脂, 消除或减轻脂肪肝; 该方剂与熊去氧胆酸合用, 则更能显著地降低肝功能血清酶和血脂水平, 肝脏的影像学改变也更加明显减轻, 从而进一步提高疗效。

白洁, 史美媛, 白云驰, 闫素珍, 赵利. 中药汤剂联合UDCA治疗非酒精性脂肪肝. 世界华人消化杂志 2005;13(5):682-685

<http://www.wjnet.com/1009-3079/13/682.asp>

0 引言

脂肪肝是由多种疾病和病因引起的肝脏脂肪性病变。近年来, 随着人们生活水平的提高, 脂肪肝的发病人数日趋增多, 且已成为肝纤维化和肝硬化重要的前期病变之一。本研究选择非酒精性脂肪肝患者106例, 随机分成三组, 分别采用自拟中药方剂“保肝降脂汤”、中药方剂加熊去氧胆酸(UDCA)和护肝片三种方法治疗, 观察临床效果, 以探讨非酒精性脂肪肝的最佳治疗方案。

1 材料和方法

1.1 材料 选择非酒精性脂肪肝患者106例, 诊断均符合2001年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会制定的非酒精性脂肪肝诊断标准^[1]。患者按每日就诊先后顺序随机分为中药汤剂组(C组)、中药汤剂加熊去氧胆酸组(C+U组)和护肝片组(H组)。C组40例, 其中男性17例, 女性23例; 年龄21-73岁, 平均51岁; 其中单纯性脂肪肝11例, 非酒精性脂肪性肝炎23例, 脂肪性肝纤维化或肝硬化6例; 合并高血压、糖尿病、高脂血症、胆囊结石病等28例。C+U组36例, 其中男性15例, 女性21例; 年龄19-76岁, 平均52岁; 其中单纯性脂肪肝10例, 非酒精性脂肪性肝炎21例, 脂肪性肝纤维化或肝硬化5例; 合并高血压、糖尿病、高脂血症、胆囊结石病等26例。H组30例, 其中男性13例, 女性17例; 年龄16-71岁, 平均50岁; 其中单纯性脂肪肝8例, 非酒精性脂肪性肝炎18例, 脂肪性肝纤维化或肝硬化4例; 合并高血压、糖尿病、高脂血症、胆囊结石病等22例。各组患者在性别、年龄、临床分型及并发症等方面差异无显著性 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 C组以清热利湿、活血解郁为治则, 予自拟中药方剂“保肝降脂汤”(主要成分为柴胡、茵陈、双花、泽泻、黄芩、草决明、大黄、山楂、虎杖、丹参等, 随证加减)口服, 100 mL/次(含干药65 g), 2次/d; C+U组予同样中药方剂加UDCA口服, UDCA 150 mg/次, 3次/d; H组予护肝片(由黑龙江葵花药业股份有限公司生产, 批号: 国药准字Z20003336)口服, 4片/次, 3次/d。疗程均为3 mo。

表1 各组治疗前后肝功能变化(mean ± SD, nkat/L)

组别		ALT	AST	ALP	γ-GGT
C组(n=40)	治疗前	1 242.75 ± 23.17	1 108.89 ± 16.67	2 946.09 ± 17.00	1 421.95 ± 12.50
	治疗后	728.98 ± 15.17 ^{bd}	650.13 ± 11.50 ^{bd}	1 563.31 ± 16.00 ^{bd}	731.81 ± 15.00 ^{bd}
C+U组(n=36)	治疗前	1 255.42 ± 14.50	1 098.05 ± 17.67	3 000.60 ± 17.84	1 436.29 ± 14.84
	治疗后	622.29 ± 13.17 ^{bafh}	511.77 ± 12.00 ^{bafh}	667.80 ± 12.34 ^{bafh}	1 605.32 ± 20.17 ^{bafh}
H组(n=30)	治疗前	1 239.75 ± 14.00	1 065.55 ± 15.67	2 969.43 ± 16.67	1 414.28 ± 15.50
	治疗后	693.97 ± 15.17 ^{bd}	667.80 ± 12.34 ^{bd}	1 605.32 ± 20.17 ^{bd}	756.32 ± 14.17 ^{bd}

^bP<0.01 vs 本组治疗前; ^dP<0.01, 治疗后三组间比较; ^fP<0.01 vs 治疗后H组; ^hP<0.01 vs 治疗后C组.

1.2.1 血清学检测 于清晨采取空腹血, 盲法检测患者的肝功能、血脂. 检测方法采用生化分光法, 试剂盒购自德国利德曼公司.

1.2.2 影像学检查 治疗前后, 行肝脏的B超、CT检查, 观察肝脏的影像学改变.

1.2.3 疗效判定标准 综合疗效判定: (1)痊愈: 血生化指标(肝功能、血脂)和B超、CT影像学表现均转为正常. (2)好转: 血生化指标(肝功能、血脂)仍高于正常值但较治疗前降低, B超、CT影像学仍有异常改变, 但较治疗前好转, 肝CT值有所升高; 或血生化指标(肝功能、血脂)和B超、CT影像学改变中有一项以上(包括一项)未转为正常而其他指标转为正常. (3)无效: 血生化指标(肝功能、血脂)和B超、CT影像学改变与治疗前相比无改善或加重. 影像学诊断结合B超和CT结果, 以CT值作为判断病变程度的主要依据. 根据B超特征判断病变程度^[2]: (1)轻度脂肪肝: 光点细密, 近场回声增强, 远场回声轻度衰减, 血管结构清晰. (2)中度脂肪肝: 光点细密, 前场回声增强, 远场衰减明显, 血管结构不清晰. (3)重度脂肪肝: 光点细密, 前场回声显著增强, 远场回声显著衰减, 血管结构不能辨认. 根据CT表现判断病变程度^[1]: (1)轻度: 肝脏密度降低, CT值稍低于脾脏, 肝/脾CT比值≤1.0. (2)肝/脾CT比值≤0.7, 肝内血管显示不清. (3)肝脏密度显著降低甚至呈负值, 肝/脾CT比值≤0.5, 肝内血管清晰可见.

统计学处理 所有检查项目均采用盲法检测并由专职统计人员进行统计学处理. 治疗前后肝功能、血脂的比较用配对t检验; 治疗前三组间肝功能、血脂的比较用方差分析; 治疗后三组间肝功能、血脂的比较用方差分析及q检验; 治疗前后三组间影像学变化的比较用 χ^2 检验; 综合疗效的比较用秩和检验.

2 结果

2.1 肝功能变化 疗程结束后, C组、C+U组和H组患者的肝功能血清酶水平均有不同程度下降, 统计学分析有显著性差异(P<0.01); 治疗后C+U组各血清酶水平明显低于另两组, 统计学分析有显著性差异(P<0.01); 治疗后C组各血清酶水平与H组相近, 统计学分析无显著性差异(P>0.05). (表1)

表2 各组治疗前后血脂变化(mean ± SD, mmol/L)

组别		TC	TG
C组(n=40)	治疗前	7.92 ± 0.06	4.34 ± 0.05
	治疗后	4.37 ± 0.07 ^{baf}	2.46 ± 0.05 ^{baf}
C+U组(n=36)	治疗前	7.85 ± 0.08 ^h	4.47 ± 0.05 ^h
	治疗后	2.47 ± 0.06 ^{baf}	0.79 ± 0.02 ^{baf}
H组(n=30)	治疗前	7.78 ± 0.07	4.34 ± 0.03
	治疗后	7.72 ± 0.07 ^d	4.30 ± 0.03 ^d

^bP<0.01 vs 本组治疗前; ^dP<0.01, 治疗后三组间比较; ^fP<0.01 vs 治疗后H组; ^hP<0.01 vs 治疗后C组.

表3 各组治疗前后影像学变化

组别		重度	中度	轻度	正常
C组(n=40)	治疗前	10	16	14	
	治疗后	4	14	11	11
C+U组(n=36)	治疗前	9	14	13	
	治疗后	2	7	12	15
H组(n=30)	治疗前	6	12	12	
	治疗后	6	11	11	2

$\chi^2=13.36$, P<0.05, 治疗后三组间比较.

2.2 血脂变化 疗程结束后, C组、C+U组TC、TG水平均明显下降, 统计学分析有显著性差异(P<0.01); C+U组TC、TG水平较C组更低, 统计学分析有显著性差异(P<0.01); H组TC、TG水平较治疗前稍有下降, 统计学分析无显著性差异(P>0.05). (表2)

2.3 影像学变化 疗程结束后, 结合B超和CT结果判断肝脏的影像学变化, 以肝/脾CT比值>1.0作为脂肪肝消除标准. C+U组脂肪肝消除15/36例, 消除率为41.7%; C组脂肪肝消除11/40例, 消除率为27.5%; H组脂肪肝消除2/30例, 消除率为6.67%. 影像学的改善情况为: C+U组优于C组, C组优于H组, 统计学分析有显著性差异(P<0.05). (表3)

2.4 综合疗效 C组治愈率20.0%, 好转率62.5%, 总有效率82.5%; C+U组治愈率30.6%, 好转率63.9%, 总

表4 ■ 三组治疗方法疗效比较 (n, %)

组别	n	疗效			总有效 n
		痊愈	好转	无效	
C组	40	8(20.0)	25(62.5)	7(17.5)	33(82.5) ^b
C+U组	36	11(30.6)	23(63.9)	2(5.6)	34(94.4) ^b
H组	30	1(3.3)	16(53.3)	13(43.3)	17(56.7)

^bP<0.01 vs H组.

有效率94.4%;H组治愈率3.3%,好转率53.3%,总有效率56.7%。两两比较,C+U组、C组的治愈率和总有效率均高于H组,经统计学分析,差异有显著性(P<0.01);C+U组的治愈率和总有效率高于C组,但无统计学意义(P>0.05)。(表4)

3 讨论

脂肪肝是由多种疾病和病因引起的肝脏脂肪性病变,可能主要与脂肪代谢异常、氧应激及脂质过氧化损伤、免疫反应、缺氧和肝微循环障碍等有关^[3-4]。过去曾认为非酒精性脂肪肝是一种良性可逆性病变,但随着对其研究的深入,目前已认为不再是良性病变,他也可以发展为肝纤维化、肝硬化而导致一系列严重并发症^[5]。因此,早期治疗脂肪肝以控制其病情进展,已成为我们当前面临的重要课题。

非酒精性脂肪肝的药物治疗目前尚不理想,由于大多降脂药物本身具有一定的肝损作用,因而限制了其在脂肪肝治疗中的应用^[6]。目前常用的有各种抗氧化剂、胆碱、多价不饱和卵磷脂及熊去氧胆酸(UDCA)等,以及中药中的丹参、川芎、泽泻、大黄、枸杞和黄芩等^[5]。

中医理论认为,脂肪肝以痰湿内停,淤阻气滞为主要病机。治疗慢性肝炎的常用中药制剂护肝片(主要成分为柴胡、茵陈、五味子等)因能疏肝解郁、清热利湿,故能减退黄疸,降低血清转氨酶,抑制肝细胞脂肪性变,促进肝细胞的修复和再生,对非酒精性脂肪肝具有一定的治疗作用^[7]。

为了探讨非酒精性脂肪肝的最佳治疗方法,提高疗效,我们以清热利湿、活血解郁为治则,并结合中药的现代药理研究和脂质的生化代谢途径选择药物,自拟中药方剂“保肝降脂汤”,主要成分为:柴胡、茵陈、双花、黄芩、泽泻、草决明、大黄、山楂、虎杖、丹参等。根据中医药理,方剂中的柴胡以疏肝解郁为主,茵陈可清热利湿,并长于利胆褪黄疏肝,此二药与双花、黄芩、泽泻、草决明等药配伍,充分发挥疏肝解郁、清热利湿的功效,并兼益肾阴。方中伍以大黄,可泻下攻积,活血祛瘀;伍以山楂,消食化积,活血散瘀。而虎杖不但清热利湿,并与丹参共同发挥活血化瘀软坚之功效。根据现代药理研究和脂质的生化代谢研究,这些药物可从降低血清胆固醇、甘油三酯以及β脂蛋白的含量,促进脂类在肝脏内的氧化,抑制肝脏胆固醇的合成,减轻脂质在肝脏内的沉积,以及减少其他途径如肠道对胆固醇的吸收等多方面协同作用,

达到降脂目的,同时发挥了利胆保肝作用,促进受损肝细胞的修复与再生,抑制肝脏的纤维化^[8-13]。治疗结果显示,该方剂在改善患者肝功能的同时,确实能明显降低血脂总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平,改善肝脏的影像学表现,从而提高了临床治愈率和有效率。

我们又将目前脂肪肝治疗用药中最有希望的药物UDCA与“保肝降脂汤”联合应用,观察临床效果。结果显示,UDCA明显提高了“保肝降脂汤”对非酒精性脂肪肝的疗效,在改善肝功能、降低血脂、减轻影像学改变等方面均优于单独用“保肝降脂汤”组,使临床疗效得到了进一步提高。

UDCA作为治疗脂肪肝较有希望的药物,他发挥作用的可能机制是:(1)有类似胆固醇树脂消胆胺的作用,可降低血脂。(2)具有利胆作用,可促进胆汁分泌,减轻胆汁酸淤积,改善肝功能^[14-15]。(3)抑制脂质过氧化反应,稳定肝细胞膜,保护线粒体^[16-18]。(4)调节免疫反应,抑制单核细胞产生细胞因子^[19-20]。(5)还可通过抑制转化生长因子TGF-β₁,从而抗肝细胞凋亡^[21]。UDCA与“保肝降脂汤”联合应用可能通过以上途径促进了脂肪性病变的肝组织的修复。

总之,以清热利湿、活血解郁为治则的中药组方“保肝降脂汤”治疗非酒精性脂肪肝,在改善肝功能的同时,能有效地降低血脂,消除或减轻脂肪肝;该方剂与熊去氧胆酸(UDCA)合用,则更能显著地降低肝功能血清酶和血脂水平,肝脏的影像学改变也明显减轻,从而进一步提高了临床疗效。该研究结果提示,采用中西医结合的方法治疗非酒精性脂肪肝是一条比较理想的途径。

由于非酒精性脂肪肝是一种多病因引起的疾病,常伴发其他全身性疾病,所以对高血压、糖尿病、高脂血症、胆囊结石病等这些相关性疾病的控制程度直接影响非酒精性脂肪肝的治疗效果。另外,饮食调整和体育运动在非酒精性脂肪肝的治疗中亦不容忽视。以上两点可能是本研究部分病例不能获得明显效果甚至无效的主要原因。我们也可从此得到启示,在考虑非酒精性脂肪肝的治疗方案时,应有整体的观点,重视病因的祛除、伴发病的控制和饮食、运动治疗的配合。这样,非酒精性脂肪肝的疗效将会得到进一步提高。

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪肝诊断标准(草案).中华肝脏病杂志 2001;9:325