

半夏泻心汤加减对非酒精性脂肪肝的临床疗效及对胰岛素抵抗的调节效果观察

绽永华, 王学红*, 王芳
(青海大学附属医院, 西宁 810001)

[摘要] 目的:观察半夏泻心汤加减治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)的临床疗效及对胰岛素抵抗(IR)调节效果。方法:将140例患者按1:1随机按数字表法分为对照组和观察组。对照组脱落/失访4例,违背方案剔除3例,完成63例;观察组脱落/失访5例,完成65例。两组均给予生活方式干预、保肝和调脂等处理。对照组口服化滞柔肝颗粒,1袋/次,3次/d;观察组内服半夏泻心汤加减,1剂/d;两组疗程均为治疗12周,并随访12周。采用瞬时弹性记录仪测量肝脏脂肪含量,测量空腹血糖(FGP)和空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素敏感指数(ISI),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β),治疗前、治疗后和随访时各评价1次;进行治疗前后腹部B超检查;测量肝/脾CT;检测治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),脂联素、瘦素、丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin),肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平;进行治疗前后中医证候评分;进行安全性评价。结果:观察组患者治疗后和随访期CAP和HOMA-IR均低于对照组($P<0.01$),ISI和HOMA- β 均高于对照组($P<0.01$);观察组患者血脂各指标的改善均高于对照组($P<0.01$);观察组ALT,AST,FBG和FINS均低于对照组($P<0.01$);观察组中医证候评分低于对照组($P<0.01$),肝/脾CT高于对照组($P<0.01$);观察组TNF- α ,IL-6,Vaspin和瘦素水平均低于对照组($P<0.01$),脂联素水平高于对照组($P<0.01$);观察组腹部B超疗效和肝脏脂肪含量测定疗效均高于对照组($P<0.05$)。两组试验期间均无严重不良事件,没有发现与药物相关不良反应。结论:半夏泻心汤加减治疗NAFLD肝胃不和、湿浊内停型患者,可调节糖、脂代谢,提高了胰岛素敏感性和HOMA- β 细胞功能,改善了IR,并能调节脂肪细胞因子、炎症因子,减轻了临床症状和肝脏脂肪含量,提高了肝/脾CT,有着较好的临床疗效和安全性。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝炎;肝胃不和、湿浊内停证;半夏泻心汤;胰岛素抵抗;胰岛 β 细胞功能指数;脂肪细胞因子;炎症因子

[中图分类号] R289;R25;R259 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2021)03-0117-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200833

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200528.0846.002.html>

[网络出版日期] 2020-5-28 10:28

Regulatory Effect of Modified Banxia Xiexintang on Insulin Resistance of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver

ZHAN Yong-hua, WANG Xue-hong*, WANG Fang
(Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Banxia Xiexintang on nonalcoholic fatty liver (NAFLD) and the regulatory effect on insulin resistance (IR). **Method:** One hundred and forty patients were randomly divided into control group and observation group. A total of 63 patients in control group completed the therapy (4 patients fell off or were lost to follow-up, 3 were eliminated), while 65 patients in observation group completed the therapy (5 patients fell off or were lost to follow-up, none was eliminated).

[收稿日期] 20200416(024)

[基金项目] 青海省临床医学研究中心项目(2019-SF-L3)

[第一作者] 绽永华,副主任医师,从事中西医结合肝病的临床诊疗工作,E-mail:zhanyonghua@163.com

[通信作者] *王学红,硕士,主任医师,从事中西医结合消化系统疗效的临床诊疗工作,E-mail:lindawang0710@hotmail.com

Both groups' patients got lifestyle intervention, liver protection and lipid regulation. Patients in control group got Huazhi Rougan granule, 1 pack/time, 3 times/day. Patients in observation group got modified Banxia Xiexintang, 1 dose/day. And the course of treatment for the two groups was 12 weeks, and a 12 week follow-up was recorded. Before and after treatment and during the follow-up, fat content of liver was recorded by instantaneous elastic recorder, fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) were detected, and insulin sensitivity index (ISI), insulin resistance index (HOMA-IR) and islet β cell function index (HOMA- β) were detected. After treatment, B-mode ultrasonography and ratio of liver/spleen CT were detected. And levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), adiponectin, leptin, serine protease inhibitor (Vaspin), tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin-6 (IL-6) were detected. And the safety was evaluated. **Result:** CAP and HOMA-IR in observation group were lower than those in control group after treatment and during the follow-up ($P<0.01$), and ISI and HOMA- β were higher than those in control group ($P<0.01$). Amelioration of indexes of blood lipid was better than those in control group ($P<0.01$). Levels of ALT, AST, FBG and FINS were lower than those in control group ($P<0.01$). Scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes were lower than those in control group ($P<0.01$), ratio of liver/spleen CT and adiponectin was higher than that in control group ($P<0.01$). Levels of TNF- α , IL-6, vaspin and leptin were lower than those in control group ($P<0.01$). B-ultrasound efficacy and fat content of liver were superior to those of control group ($P<0.05$). There were no serious adverse events and drug-related adverse reactions. **Conclusion:** Modified Banxia Xiexintang can regulate glucose and lipid metabolism, improve insulin sensitivity and HOMA- β cell function, improve IR, regulate adipocytokines and inflammatory factors, relieve clinical symptoms and liver fat content, and improve CT ratio of liver/spleen, with a better clinical efficacy and safety.

[Key words] nonalcoholic steatohepatitis; disharmony of liver and stomach; stagnation of dampness and turbidity; Banxia Xiexintang; insulin resistance; HOMA- β cell; adipocyte factor; inflammatory factor

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗 (IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤, 普通成人患病率为 6.3% ~ 45%, 其中非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 占 30% ~ 40%, 为 NAFLD 的严重类型, NASH 除直接进展至肝硬化、肝细胞癌导致肝病残疾和死亡外, 还与代谢综合征 (MetS), 2 型糖尿病 (T2DM), 心血管疾病 (CVD), 结直肠肿瘤等高发密切相关, 成为目前重要的公共卫生问题^[1-2]。NAFLD 与 MetS, T2DM 互为因果, 多数学者甚至将 NAFLD 作为 MetS 的组分之一, 其中间机制可能是 IR^[3]。目前以生活方式干预为基础, 以调节糖脂代谢, IR, MetS 及保肝降酶等对处理, 临床无公认的用于 NASH 保肝药物, 亦无明确的最佳保肝疗程^[1]。

NAFLD 属中医“肝癖”“胁痛”“积聚”等范畴, 发病与饮食不节、劳逸失度、情志失调等有关, 乃痰、湿、浊、瘀、热, 蕴结肝体, 导致本病的发生^[4]。基于整体观和辨证论治指导下的中药复方具有多成分、多靶点的特点与效应, 恰好契合了 NASH 这类复杂代谢性疾病的治疗需求, 是目前研究的慢性肝病热点之一^[5]。半夏泻心汤为张仲景《伤寒论》所

创, 有散痰消痞、泄热燥湿、调和肝脾的功效, 具有调节血糖和血脂代谢、抗细胞凋亡、调节肠道菌群、降血糖、改善 IR 等药理效应^[6], 可调节胃肠内分泌激素, 增加胰岛 β 细胞数目、改善胰岛 β 细胞功能而起到治疗 T2DM 的作用^[7]。临床上亦有学者以半夏泻心汤辨治脂肪肝, 收效颇丰^[8]。本研究笔者基于随机对照原则评价了半夏泻心汤加减治疗 NAFLD (肝胃不和、湿浊内停证) 的效果, 并从调节 IR 方面探讨了其治疗 NAFLD 的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 140 例符合要求的患者均来源于 2018 年 4 月至 2019 年 10 月青海大学附属医院消化内科, 采用随机按数字表法, 根据入组先后以 1:1 分为对照组和观察组各 70 例。本研究经医院伦理委员会审查通过 (批号 2018QYLY01026-02)。两组患者的基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)》^[1] 和《非酒精性脂肪性肝病

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别/男/女	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	病程($\bar{x}\pm s$)/年	BMI($\bar{x}\pm s$)/kg·m ⁻²	ALT($\bar{x}\pm s$)/U·L ⁻¹	AST($\bar{x}\pm s$)/U·L ⁻¹	WHR($\bar{x}\pm s$)
对照	53/17	44.87±4.66	3.93±0.41	26.14±2.35	118.74±10.93	109.36±9.81	0.92±0.11
观察	52/18	44.71±4.79	4.02±0.49	26.22±2.37	116.91±11.63	110.28±10.40	0.94±0.10
χ^2/t	0.069	0.481	0.386	0.437	0.429	0.489	0.512
<i>P</i>	0.744	0.502	0.492	0.438	0.386	0.513	0.537

注: BMI(身体质量指数), ALT(丙氨酸氨基转移酶), AST(天门冬氨酸氨基转移酶), WHR(腰臀比)。

与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)^[3]制定标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[4] 肝胃不和、湿浊内停证辨证标准。主证见右胁肋胀满或走窜作痛;次证见形体肥胖,周身困重,腹胀,倦怠乏力,胸脘痞闷,头晕,口中黏滞,恶心;舌脉,舌淡红,苔白腻;脉弦滑。主证必备,加3项次证,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①经生活方式干预2个月后,仍符合上述NAFLD诊断标准;②符合肝胃不和、湿浊内停证辨证标准;③年龄18~65岁,性别不限;④不明原因ALT或(和)AST持续升高,但<5 N(正常值上限);⑤近2个月未采用过降脂、降酶保肝药物治疗者;⑥患者配合治疗,并取得其签署的同意书。

1.4 排除标准 ①合并病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性、药物性肝炎等肝病者;②长期而大量饮酒引起的酒精性脂肪肝的患者;③NAFLD已经进至肝硬化或肝细胞癌患者;④妊娠期或备孕、哺乳期妇女;⑤对本研究已知药物过敏者;⑥合并心、肺功能严重不全者,合并肾、消化系统、造血系统严重疾病者;⑦肿瘤患者、精神病患者。

1.5 治疗方法 基础治疗见文献[1],给予饮食、运动指导的生活方式干预措施。保肝措施口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字H20059010],2粒/次,3次/d;血脂异常,口服辛伐他汀片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030705),10 mg/次,1次/d。对照组口服化滞柔肝颗粒(山东新时代药业有限公司,国药准字Z20090077),1袋/次,3次/d。观察组内服半夏泻心汤加减,药物组成见党参片20 g,甘草片5 g,大枣10 g^(掰),法半夏12 g,黄芩片10 g,干姜5 g,黄连5 g,北柴胡10 g,白芍10 g,麸炒白术15 g,泽泻10 g,决明子15 g,炒山楂10 g,姜黄10 g,僵蚕10 g。随证加减变化,湿浊化热者去干姜,加茵陈15 g,薏苡仁30 g;右胁肋胀满者加香附、郁金各10 g;腹胀者加厚朴、枳壳各10 g;倦怠乏力气短者加黄芪30 g,茯

苓15 g;右胁走窜作痛者加川楝子、延胡索、香附各10 g。1剂/d,饮片由医院中药房提供,经刘萍副主任药师鉴定为合格药材。采用煎药机,经常规水煎煮2次,合并药液约350 mL,分早晚2次服用。两组疗程均为治疗12周,随访12周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①肝脏脂肪含量测量^[4,9],采用瞬时弹性记录仪测量右侧腋前线至腋中线第7,8,9肋间区域,成功检测10次,测量成功率≥60%为有效测量,以测量数据的中位数为最终结果,即受控衰减参数(CAP),治疗前、治疗后和随访期各评价1次。②胰岛素抵抗,治疗前、治疗后和随访期空腹抽静脉血3 mL,测量空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素敏感指数(ISI)=ln/[1/(FBG×FINS)],胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FBG×FINS)/22.5,胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)=20×FINS/(FBG-3.5),其中FBG单位为mmol·L⁻¹,FINS单位为mU·L⁻¹。

1.6.2 次要疗效指标 ①中医证候评分见文献[4],对右胁胀满,右胁疼痛,神疲乏力、形体肥胖、周身困重、腹胀、胸脘痞闷、头晕、口中黏滞、恶心等症状进行分级评分;治疗前后各评价1次。②肝/脾CT和腹部彩超检查,治疗前后各评价1次。③理化指标,检测治疗前后总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。

1.6.3 机制研究 检测治疗前后脂联素、瘦素、丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin),肿瘤坏死因子(TNF)-α和白细胞介素-6(IL-6)水平等脂肪细胞因子和炎症因子,均采用酶联免疫吸附法测量,试剂盒(上海盈公生物技术有限公司,批号分别为20191047,20191125,20191091,201912036,20200174)。

1.6.4 安全性评价 记录治疗期间的不良事件,并与药物相关进行分析。

1.7 疗效标准 评价肝脏脂肪含量测定疗效评价和腹部B超疗效评价,具标准参照文献[4]。

1.8 统计学方法 数据采用SPSS 22.0统计分析软件进行,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病例完成情况 试验期对照组脱落/

失访4例,违背方案剔除3例,完成63例;观察组脱落/失访5例,剔除0例,完成65例。

2.2 两组患者不同时点CAP, ISI, HOMA-IR 和 HOMA- β 水平变化比较 治疗后和随访期两组患者CAP和HOMA-IR均有下降($P < 0.01$), ISI和HOMA- β 均有升高($P < 0.01$);观察组治疗后和随访期CAP和HOMA-IR均低于对照组($P < 0.01$), ISI和HOMA- β 均高于对照组($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组患者不同时点CAP, ISI, HOMA-IR 和 HOMA- β 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes of CAP, ISI, HOMA-IR and HOMA- β between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CAP/db·m ⁻¹	HOMA-IR	ISI	HOMA- β
对照	63	治疗前	281.47±17.43	3.61±0.39	-5.58±0.69	32.78±3.65
		治疗后	259.65±12.74 ¹⁾	2.43±0.26 ¹⁾	-2.71±0.35 ¹⁾	43.94±5.16 ¹⁾
		随访	265.81±14.56	2.59±0.24	-3.13±0.37	40.82±4.67
观察	65	治疗前	283.13±19.65	3.59±0.37	-5.61±0.65	32.12±3.55
		治疗后	235.51±12.24 ^{1,2)}	2.04±0.19 ^{1,2)}	-2.29±0.30 ^{1,2)}	48.62±5.77 ^{1,2)}
		随访	240.99±13.47 ^{1,2)}	2.11±0.23 ^{1,2)}	-2.48±0.33 ^{1,2)}	45.37±4.96 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表3~6同)。

2.3 两组患者治疗前后血脂变化情况比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者TC, TG, LDL-C均有降低($P < 0.01$), HDL-C均有升高($P < 0.01$);治疗后观察组TC, TG, LDL-C均低于对照组($P < 0.01$), HDL-C高于对照组($P < 0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后血脂变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes of blood fat between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	63	治疗前	2.31±0.28	5.47±0.58	3.79±0.42	1.01±0.09
		治疗后	1.93±0.21 ¹⁾	4.36±0.47 ¹⁾	3.25±0.36 ¹⁾	1.26±0.13 ¹⁾
观察	65	治疗前	2.29±0.26	5.50±0.54	3.75±0.40	1.02±0.10
		治疗后	1.65±0.17 ^{1,2)}	3.91±0.43 ^{1,2)}	2.87±0.32 ^{1,2)}	1.39±0.21 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后ALT, AST, FBG 和 FINS 水

平变化比较 治疗后两组患者ALT, AST, FBG 和 FINS均有下降($P < 0.01$);治疗后观察组ALT, AST, FBG 和 FINS均低于对照组($P < 0.01$)。见表4。

2.5 两组患者治疗前后中医证候评分和肝/脾CT比较 治疗后两组患者中医证候评分均下降($P < 0.01$), 肝/脾CT升高($P < 0.01$);治疗后观察组中医证候评分低于对照组($P < 0.01$), 肝/脾CT高于对照组($P < 0.01$)。见表5。

2.6 两组治疗前后TNF- α , IL-6, Vaspin, 脂联素和瘦素水平变化比较 治疗后两组患者TNF- α , IL-6, Vaspin 和瘦素水平均有下降($P < 0.01$), 脂联素水平均升高($P < 0.01$);治疗后观察组TNF- α , IL-6, Vaspin 和瘦素水平均低于对照组($P < 0.01$), 脂联素水平高于对照组($P < 0.01$)。见表6。

表4 两组患者治疗前后ALT, AST, FBG 和 FINS 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of ALT, AST, FBG and FINS between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	FBG/mmol·L ⁻¹	FINS/mU·L ⁻¹
对照	63	治疗前	118.74±10.93	109.36±9.81	5.79±0.54	30.48±3.76
		治疗后	57.38±6.52 ¹⁾	52.41±5.53 ¹⁾	5.38±0.46 ¹⁾	24.92±2.81 ¹⁾
观察	65	治疗前	116.91±11.63	110.28±10.40	5.81±0.57	30.76±3.84
		治疗后	50.24±5.56 ^{1,2)}	46.65±5.13 ^{1,2)}	4.92±0.44 ^{1,2)}	20.15±2.23 ^{1,2)}

2.7 两组患者腹部B超疗效比较 对照组痊愈20例, 显效23例, 有效12例, 无效8例, 观察组分别为29例, 27例, 7例和2例, 经秩和检验, 比较差异有统

计学意义($Z = 2.004, P < 0.05$), 观察组腹部B超疗效优于对照组。

2.8 两组肝脏脂肪含量测定疗效比较 对照组痊

表5 两组患者治疗前后中医证候评分和肝/脾CT比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of scores of TCM syndrome and of liver / spleen CT between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	中医证候/分	肝/脾CT
对照	63	治疗前	17.54±2.05	0.68±0.07
		治疗后	8.03±1.17 ¹⁾	0.88±0.09 ¹⁾
观察	65	治疗前	18.21±2.14	0.69±0.08
		治疗后	4.53±0.79 ^{1,2)}	0.96±0.10 ^{1,2)}

表6 两组治疗前后TNF- α , IL-6, Vaspin, 脂联素和瘦素水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes of TNF- α , IL-6, Vaspin, adiponectin and leptin between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	脂联素/pg·L ⁻¹	Vaspin/ μ g·L ⁻¹	瘦素/ μ g·L ⁻¹
对照	63	治疗前	24.34±3.02	33.65±3.82	24.42±2.57	1.89±0.21	20.55±2.27
		治疗后	19.73±2.22 ¹⁾	22.93±2.78 ¹⁾	36.76±4.15 ¹⁾	1.47±0.15 ¹⁾	15.47±1.82 ¹⁾
观察	65	治疗前	24.67±3.11	33.52±3.76	25.03±2.64	1.87±0.19	20.41±2.13
		治疗后	16.45±1.87 ^{1,2)}	19.06±2.14 ^{1,2)}	45.18±5.27 ^{1,2)}	1.14±0.11 ^{1,2)}	11.76±1.38 ^{1,2)}

发生、发展的核心机制^[10]。IR可起糖、脂代谢异常,使脂肪组织TG水解增加,游离脂肪酸(FFA)释放增多,使肝脏加速合成TG和LDL-C,肝细胞出现TG堆积,从而形成NAFLD^[10]。FFA可使胰岛素受体底物-1信号,激活NK-B/核因子通路和诱导胰岛 β 细胞凋亡引发IR,而IR又通过提高脂肪组织外周脂质的分解,使FFA分泌增加进入肝脏,加重NAFLD^[11]。脂肪组织可分泌抵抗素等多种脂肪因子,可诱导促炎因子TNF- α , IL-6等表达,脂肪因子和促炎因子也会降低ISI,诱发或加重IR^[12],可见IR可导致NAFLD的发生、发展,NAFLD可加重多种代谢紊乱,加重IR,他们之间存在相互促进的作用。

中医认为IR发生肝、脾脏腑功能失调有关。情志失调,肝气郁结,肝失疏泄,气机紊乱,使气血津液等精微物质不能输布,积聚不化,湿浊内生,化生痰瘀等病理产物,继而引起脏腑功能紊乱,导致IR的产生发展,如《黄帝内经·灵枢·本脏》所言:“肝脆则善病消瘵易伤”^[13]。暴饮暴食或过食肥甘使脾胃受损,精微物质输布异常,脾运化无权,湿浊内生,痰湿内聚,日久生热生瘀,蕴结肝体,阻滞气机、损及脉道,这与IR导致胰岛素虽多但不能被正常利用,糖、蛋白质、脂肪不能被正常代谢的病理现象基本吻合^[14]。可见IR病机关键也在于脾气虚损、升降失常,和肝气郁滞、肝体失用,从而化生痰湿、瘀血等病理因素,这与NAFLD的病机基本上是完全一致的^[4],因此改善IR就是治疗NAFLD,临床多从疏肝理气、健脾和胃、化湿散瘀等法进行论治本病。

半夏泻心汤加減中党参健脾益气,大枣、甘草片补中益气养胃,麸炒白术健脾益气、燥湿消痰,法

愈18例,显效24例,有效14例,无效7例,观察组分别为28例,28例,6例和3例,经秩和检验差异有统计学意义($Z=2.019, P<0.05$),观察组肝脏脂肪含量测定疗效高于对照组。

2.9 安全性分析 两组患者试验期间均无严重不良事件,没有发现药物相关不良反应。

3 讨论

IR是NAFLD病理生理学的核心因素,是NAFLD

半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结,干姜温中和胃止呕,黄连、黄芩清肠燥湿、泻热解毒,泽泻渗湿泻热,北柴胡疏肝解郁,白芍养血敛阴、柔肝止痛,炒山楂消食健胃、行气散瘀、化浊降脂,决明子清热润肠通便,姜黄破气消滞、散瘀通经,僵蚕化痰散结。全方共奏健脾疏肝,益气和胃,除湿化痰,理气散瘀之功。

本研究显示治疗后观察组CAP和中医证候评分均低于对照组,肝/脾CT高于对照组,ALT,AST,TC,TG,LDL-C均低于对照组,HDL-C高于对照组,腹部B超疗效和肝脏脂肪含量测定疗效均高于对照组,提示了内服半夏泻心汤加減可减轻肝脏脂肪含量,减轻中医症状,调节脂代谢,提高肝/脾CT,临床治疗NAFLD的疗效优于化滞柔肝颗粒。

研究还显示治疗后观察组FBG, FINS和HOMA-IR均低于对照组,而ISI和HOMA- β 均高于对照组,结果表明了内服半夏泻心汤加減能调节糖代谢,降低高胰岛素血症,提高了胰岛素敏感性和HOMA- β 细胞功能,从而改善了IR,这可能是治疗NAFLD的重要机制。

进一步的随访观察显示,观察组CAP和HOMA-IR均低于对照组,ISI和HOMA- β 均高于对照组,提示了半夏泻心汤加減内服的作用持久,能在较长时期内改善IR,减轻肝脏脂肪含量。

瘦素可抑制胰岛素的分泌、抑制肝脏葡萄糖和脂肪生成,提高胰岛素的敏感性,抵抗脂肪变性,NAFLD患者存在瘦素抵抗和脂肪组织瘦素受体mRNA表达减低现象,特别是发生IR时,瘦素抗脂化作用降低,引起糖、脂代谢紊乱,从而起肝脂肪

变性,并促进肝巨噬细胞分泌TNF- α ,引起炎症反应,并促进肝巨噬细胞分泌转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),介导肝细胞(HSC)凋亡,促进了肝炎症反应和纤维化的进展^[15-16]。脂联素则与瘦素作用相反,可减轻氧化应激反应,可抑制TNF- α ,IL-6,C-反应蛋白等炎症介质的合成与释放,并可减少TGF- β_1 等因子表达,抑制HSC活化和增殖,起到抗炎、抗脂肪变、抗纤维化作用,从而减轻了NAFLD,并抑制了其病情的进展^[17-18]。Vaspin可调节胰岛素敏感性和糖耐量,研究证明Vaspin可在NAFLD中可能发挥了促脂肪变、促纤维化作用^[19]。TNF- α ,IL-6是肝损伤的反应重要促进因子,早期的FFA增加是促成TNF- α ,IL-6增加的重要因素,后期则有内毒素,而TNF- α 可影响IR,调节胰岛素的敏感性,IL-6可抑制肝脏胰岛素信号,产生IR,诱导肝细胞凋亡^[20]。本组资料显示治疗后观察组TNF- α ,IL-6,Vaspin和瘦素水平均低于对照组,脂联素水平高于对照组,可见内服半夏泻心汤加减可调节脂肪细胞因子、炎症因子,减轻了肝炎症反应、肝细胞损伤,改善了IR,抑制了NAFLD的肝纤维化进展。

综上,半夏泻心汤加减治疗NAFLD肝胃不和、湿浊内停型患者,可调节糖、脂代谢,提高了胰岛素敏感性和HOMA- β 细胞功能,改善了IR,并能调节脂肪细胞因子、炎症因子,减轻了临床症状和肝脏脂肪含量,提高了肝/脾CT,有着较好的临床疗效和安全性,值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会,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]. 中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [2] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016, 64(1):73-84.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2018,34(7):549-554.
- [4] 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.
- [5] 陈成,慕永平,冯琴. 非酒精性脂肪性肝病的中医病机特点探讨[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(9):1483-1487.

- [6] 彭林佳,刁建新,王琳琳. 半夏泻心汤药理作用研究进展[J]. 中国医药导报,2019,16(36):37-39,45.
- [7] 史丽伟,杜立娟,倪青. 半夏泻心汤治疗糖尿病的理论探讨与临床应用[J]. 中医杂志,2018,59(3):246-250.
- [8] 陈怡,刘文华. “半夏泻心汤-积证、大柴胡汤-肝浊”经方辨治脂肪肝[J]. 实用中医内科杂志,2017,31(1):61-62.
- [9] LEDINGHEN V D, WONG L H, VERGNIOL J, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016,31(4):848-855.
- [10] 姚诚子,冯巩,宇文思,等. 非酒精性脂肪性肝病发生及进展的危险因素[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(2):433-436.
- [11] 王虎,滕田,王莉,等. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(4):769-773.
- [12] KANWAR P, KOWDLEY K V. The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis [J]. Clin Liver Dis, 2016, 20(2):225-243.
- [13] 王虎,滕田,王莉,等. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(4):769-773.
- [14] 姜雯,梁晓春. 中医药防治代谢综合征胰岛素抵抗的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(7):1028-1032.
- [15] POLYZOS S A, KLUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review[J]. Metabolism, 2015, 64(1):60-78.
- [16] INZAUGARAT M E, DE MATTEO E, BAZ P, et al. New evidence for the therapeutic potential of curcumin to treat nonalcoholic fatty liver disease in humans[J]. PLoS One, 2017,12(3):e0172900.
- [17] YAMAUCHI T, IWABU M, OKADA-IWABU M, et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2014,28(1):15-23.
- [18] SAXENA N K, ANANIA F A. Adipocytokines and hepatic fibrosis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(3):153-61.
- [19] 王俊俊,陆伦根,蔡晓波. 脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 国际消化病杂志,2019,39(3):149-152,215.
- [20] 李建鸿,黄清华,莫小艾,等. 桃核承气汤加减结肠水疗对痰热瘀结型重度非酒精性脂肪肝炎因子及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(3):37-42.

[责任编辑 何希荣]