

- [21] 周莉莉. 补肾通络法对血管性痴呆患者 BDNF 血浆浓度和血清 BACE1、S100 $\beta$  蛋白水平的影响 [J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 76-80.
- [22] 唐志会, 陈蓓, 苏牟潇, 等. 头穴丛刺针法结合盐酸美金刚片治疗阿尔兹海默症的临床疗效及对 BDNF、BACE1 水平的影响 [J]. 四川中医, 2022, 40(3): 202-205.
- [23] 刘璐. 健脾补肾益智方治疗脾阳虚型阿尔兹海默病的临床疗效观察 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [24] 曾鹏, 叶朝媛, 苏泓妃, 等. 补肾益智方治疗阿尔兹海默病的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 9(5): 1-12.
- [25] 张雷, 范占芳, 张作鹏, 等. 阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(6): 438-446, 469.
- [26] 陈广田, 曹兰秀. 中医临床治疗阿尔兹海默病研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(6): 593-596.
- [27] 易娅静, 于颖, 刘旭, 等. 中医药治疗阿尔兹海默病研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(4): 99-105.

【责任编辑: 陈建宏】

## 二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊对非酒精性脂肪肝患者脂肪肝指数、炎症因子及自噬相关基因水平的影响

陈平, 龚晓清, 李晓红, 尹春燕, 滕佳欢

(自贡市第一人民医院, 四川自贡 643020)

**摘要:**【目的】探讨二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊对非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 患者脂肪肝指数、炎症因子及自噬相关基因水平的影响。【方法】将 126 例痰瘀互结型 NAFLD 患者随机分为对照组和观察组, 每组各 63 例。对照组给予水飞蓟宾胶囊口服治疗, 观察组在对照组的基础上给予二黄祛脂颗粒口服治疗, 疗程为 3 个月。观察 2 组患者治疗前后脂肪肝指数、炎症因子 [白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )]、肝功能及血脂指标 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 $\gamma$  谷氨酰转氨酶 (GGT)、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)]、自噬相关基因 [自噬相关基因 7 (ATG7)、肌球蛋白样 BCL2 结合蛋白 (Beclin 1)] 水平的变化情况, 并评价 2 组患者的临床疗效和安全性。【结果】(1) 疗效方面, 治疗 3 个月后, 观察组的总有效率为 90.48% (57/63), 对照组为 71.43% (45/63), 组间比较 ( $\chi^2$  检验), 观察组的疗效明显优于对照组 ( $P < 0.01$ )。(2) 脂肪肝指数方面, 治疗后, 2 组患者的脂肪肝指数均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组对脂肪肝指数的降低幅度明显优于对照组 ( $P < 0.01$ )。(3) 炎症因子方面, 治疗后, 2 组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组对血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的降低幅度均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。(4) 肝功能方面, 治疗后, 2 组患者血清 ALT、AST、GGT 水平均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组对血清 ALT、AST、GGT 水平的降低幅度均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。(5) 血脂方面, 治疗后, 2 组患者血清 TG、TC、LDL-C 水平均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ), 血清 HDL-C 水平均较治疗前明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组对血清 TG、TC、LDL-C 水平的降低幅度及对血清 HDL-C 水平的升高幅度均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。(6) 自噬相关基因方面, 治疗后, 2 组患者的血清 ATG7、Beclin 1 水平均较治疗前明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组对血清 ATG7、Beclin 1 水平的升高幅度均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。(7) 安全性方面, 用药过程中 2 组患者均未见肝、肾功能损害或严重不良反应。【结论】二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊治疗痰瘀互结型 NAFLD 患者疗效确切, 有助于缓解脂肪肝症状, 降低炎症因子水平, 改善肝功能及血脂水平, 调节自噬相关基因表达。

**关键词:** 二黄祛脂颗粒; 水飞蓟宾胶囊; 非酒精性脂肪肝 (NAFLD); 痰瘀互结型; 脂肪肝指数; 炎症因子; 自噬相关基因

中图分类号: R259.755

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)06-1422-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.06.008

收稿日期: 2023-09-19

作者简介: 陈平 (1985-), 女, 主管药师, 主治中医师; E-mail: rx30785@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81802062)

## Effects of *Erhuang Quzhi* Granules Combined with Silibinin Capsules on Fatty Liver Index, Inflammatory Factors and Autophagy-Related Gene Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

CHEN Ping, GONG Xiao-Qing, LI Xiao-Hong,  
YIN Chun-Yan, TENG Jia-Huan

(Zigong First People's Hospital, Zigong 643020 Sichuan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of *Erhuang Quzhi* Granules combined with Silibinin Capsules on fatty liver index, inflammatory factors and autophagy-related gene levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 126 patients with NAFLD of phlegm blended with blood stasis type were randomly divided into control group and observation group, with 63 cases in each group. The control group was treated with oral use of Silibinin Capsules, and the observation group was treated with oral use of *Erhuang Quzhi* Granules on the basis of treatment for the control group. The course of treatment lasted for 3 months. Before and after treatment, the two groups were observed in the changes of fatty liver index, and the levels of inflammatory factors of interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), liver function and blood lipid indicators of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and autophagy-related genes of autophagy-related gene 7 (ATG7) and myosin-like BCL2 binding protein (Beclin 1). After treatment, the clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. **Results** (1) After 3 months of treatment, the total effective rate of the observation group was 90.48% (57/63), and that of the control group was 71.43% (45/63). The intergroup comparison (tested by chi-square test) showed that the efficacy of the observation group was significantly superior to that of the control group ( $P < 0.01$ ). (2) After treatment, the fatty liver index of the two groups was significantly decreased compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease of fatty liver index in the observation group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.01$ ). (3) After treatment, the serum levels of inflammatory factors of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in the observation group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (4) After treatment, the serum levels of liver function indicators of ALT, AST and GGT in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease of serum ALT, AST and GGT levels in the observation group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (5) After treatment, the serum levels of blood lipids of TG, TC and LDL-C in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the serum HDL-C level was significantly higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ). The decrease of serum TG, TC and LDL-C levels and the increase of serum HDL-C level in the observation group were significantly superior to those in the control group ( $P < 0.05$ ). (6) After treatment, the serum levels of autophagy-related genes of ATG7 and Beclin 1 in the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the increase of serum ATG7 and Beclin 1 levels in the observation group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). (7) During the medication, no liver or kidney function damage or serious adverse reactions were found in the two groups. **Conclusion** *Erhuang Quzhi* Granules combined with Silibinin Capsules are effective for the treatment of NAFLD patients with phlegm blended with blood stasis type, which is helpful to relieve the symptoms of fatty liver, reduce the levels of inflammatory factors, improve liver function and blood lipid levels, and regulate the expression of autophagy-related genes.

**Keywords:** *Erhuang Quzhi* Granules; Silibinin Capsules; nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); phlegm blended with blood stasis type; fatty liver index; inflammatory factors; autophagy-related genes

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种非酒精性的以肝细胞脂肪变性、脂肪过度沉积为特点的代谢性肝损伤<sup>[1]</sup>。NAFLD可进一步发展为肝纤维化、脂肪性肝炎、肝硬化,甚至肝癌<sup>[2]</sup>。随着人类生活水平的不断提升,NAFLD在欧美等发达国家以及我国富裕地区患病率逐年上升,据统计发现NAFLD的患病率为10%~30%<sup>[3]</sup>。自噬是细胞自我保护机制之一,有研究<sup>[4]</sup>发现自噬功能紊乱与NAFLD的发生与发展有关。水飞蓟宾胶囊可降低NAFLD患者伴随的异常肝功能及高血脂,提高肝脏B超复常率,现已用于NAFLD的治疗<sup>[5]</sup>,但其疗效仍有一定局限性。二黄祛脂方是袁今奇教授在临床实践中总结出来的护肝抑毒方,现已获国家发明专利号<sup>[6]</sup>。二黄祛脂颗粒是由大黄、姜黄、僵蚕、白术、泽泻、丹参等13味中药饮片的配方颗粒组成,这种新型制剂弥补了中药饮片煎煮繁琐、携带不便等不足,提高了患者用药依从性<sup>[7]</sup>。有基础研究<sup>[8]</sup>显示,二黄祛脂颗粒可通过调控核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)通路对NAFLD发挥治疗效果。但目前二黄祛脂颗粒应用于NAFLD治疗的临床研究较少。基于此,本研究拟探讨二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊对痰瘀互结型NAFLD患者脂肪肝指数、炎症介质及自噬相关基因水平的影响,以期为NAFLD的临床治疗提供参考和指导,现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象及分组** 经自贡市第一人民医院医学伦理委员会审核批准,选取2021年4月至2023年4月自贡市第一人民医院收治的126例痰瘀互结型NAFLD患者为研究对象,根据就诊先后顺序,采用随机数字表法将患者随机分为对照组和观察组,每组各63例。

### 1.2 病例选择标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》<sup>[9]</sup>中的NAFLD诊断标准;②中医辨证为痰瘀互结型;③年龄 $\geq 18$ 岁;④认知与沟通能力正常;⑤自愿参加本研究并签署知情同意书的患者。

**1.2.2 排除标准** ①合并甲状腺功能亢进(甲亢)或甲状腺功能减退(甲减)、药物性肝炎、酒精性肝炎、病毒性肝炎、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病、心肝肾功能不全的患者;②妊娠期或哺乳期女性;③肝硬化患者;④近1个月内有保肝药物使用史的患者;⑤伴有精神疾病的患者;⑥过敏体质及对本研究所用药物过敏的患者;⑦正在参加其他临床试验的患者;⑧依从性差,未按规定方案进行治疗,或临床资料严重缺失,从而影响疗效和安全性判定的患者。

### 1.3 治疗方法

**1.3.1 基础治疗** 2组患者均给予调整饮食(包括减少动物性脂肪、碳水化合物和海鲜类食物的摄入),适当运动,控制体质量。

**1.3.2 对照组** 给予口服水飞蓟宾胶囊治疗。用法:水飞蓟宾胶囊(天津天士力制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字H20040299;规格:35 mg/片),口服,每天3次,每次3片。连续治疗3个月后评价疗效。

**1.3.3 观察组** 在对照组的基础上给予口服二黄祛脂颗粒治疗。方药组成:姜黄12 g、绞股蓝10 g、大黄9 g、僵蚕10 g、白术10 g、泽泻10 g、丹参10 g、葛根10 g、荷叶10 g、虎杖15 g、礞石10 g、甘草6 g、水蛭3 g。上述中药均采用江阴天江药业有限公司生产的颗粒剂。每日1剂,分2次温开水冲服。连续治疗3个月后评价疗效。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 临床疗效评价标准** 参照《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》<sup>[10]</sup>中的疗效评价标准。显效:NAFLD患者肝功能恢复至正常,症状和体征基本消失;有效:NAFLD患者肝功能指标改善超过50%,症状和体征较治疗前明显减轻;无效:NAFLD患者肝功能无变化,症状和体征较治疗前未缓解,或病情有恶化趋势。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

**1.4.2 脂肪肝指数评估** 计算公式<sup>[11]</sup>:脂肪肝指数 =  $[e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GCT) + 0.053 \times WC - 15.745}] / [1 + e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GCT) + 0.053 \times WC - 15.745}] \times 100$ ,其中e、ln、BMI、WC、TG、GCT分别为自然对数底数、自然对数、体质量指数、腰围、甘油三酯(triglyceride, TG)、 $\gamma$ 谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)。分别于治疗前后各评估1次。

1.4.3 实验室指标检测 (1)血样本采集: 分别于治疗前后采集患者空腹外周静脉血 3 mL, 离心 15 min (离心速率为 3 500 r/min, 离心半径为 13.5 cm), 收集血清, 于 -20 °C 冰箱保存待测。(2)炎症因子检测: 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中的肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)水平, 试剂盒均购自武汉华美生物科技工程有限公司, 分别于治疗前后各检测 1 次。(3)肝功能及血脂指标检测: 采用西门子全自动生化分析仪(上海聚慕医疗器械有限公司)检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、GGT、TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平, 分别于治疗前后各检测 1 次。(4)自噬相关基因检测: 采用 ELISA 法测定血清中的自噬相关基因 7 (autophagy-related gene 7,

ATG7)、肌球蛋白样 BCL2 结合蛋白(myosin-like BCL2 interacting protein, Beclin 1)水平, 试剂盒均购自上海联迈生物科技工程有限公司, 分别于治疗前后各检测 1 次。

1.5 统计方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据的统计分析。计量资料(均符合正态分布和方差齐性要求)用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组内治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 计数资料用率或构成比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。均采用双侧检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的基线资料比较 表1结果显示: 2组患者入组时的性别、年龄、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、脂肪肝程度分级以及合并糖尿病、高脂血症、高血压情况等基线资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 表明2组患者的基线特征基本一致, 具有可比性。

表1 2组非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者基线资料比较  
Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	年龄/岁	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	病程/年	性别/例(%)		脂肪肝程度/例(%)		合并疾病/例(%)		
					男性	女性	轻中度	重度	糖尿病	高脂血症	高血压
对照组	63	45.67 $\pm$ 5.96	22.19 $\pm$ 2.43	3.16 $\pm$ 0.75	25(39.68)	38(60.32)	51(80.95)	12(19.04)	18(28.57)	32(50.79)	22(34.92)
观察组	63	46.41 $\pm$ 5.72	22.27 $\pm$ 2.17	3.28 $\pm$ 0.80	21(33.33)	42(66.67)	48(76.19)	15(23.81)	16(25.40)	35(55.56)	24(38.10)
$t/\chi^2$ 值		0.711	0.194	0.868		0.547		1.658	0.161	0.286	0.137
$P$ 值		0.478	0.845	0.387		0.459		0.197	0.688	0.592	0.711

注: BMI: 体质量指数

2.2 2组患者临床疗效比较 表2结果显示: 治疗3个月后, 观察组的总有效率为 90.48% (57/63), 对照组为 71.43% (45/63), 组间比较( $\chi^2$ 检验), 观察组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3 2组患者治疗前后脂肪肝指数比较 表3结果显示: 治疗前, 2组患者的脂肪肝指数比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患者的脂肪肝指数均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), 且观察组对脂肪肝指数的降低幅度明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.4 2组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 表4结果显示: 治疗前, 2组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水

表2 2组非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者临床疗效比较  
Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [例(%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
对照组	63	28(44.44)	17(26.98)	18(28.17)	45(71.43)
观察组	63	38(60.03)	19(30.16)	6(9.52)	57(90.48) <sup>①</sup>
$\chi^2$ 值					7.411
$P$ 值					0.006

注: ① $P < 0.01$ , 与对照组比较

平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), 且观察组对血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平

表3 2组非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者治疗前后  
脂肪肝指数比较

Table 3 Comparison of fatty liver index between the two groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	治疗前	治疗后
对照组	63	46.92 ± 6.63	36.77 ± 4.23 <sup>①</sup>
观察组	63	47.78 ± 5.94	31.18 ± 3.11 <sup>①②</sup>
<i>t</i> 值		0.764	8.450
<i>P</i> 值		0.446	<0.001

注：①*P*<0.05，与治疗前比较；②*P*<0.01，与对照组治疗后比较

的降低幅度均明显优于对照组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.5 2组患者治疗前后肝功能指标比较 表5结果显示：治疗前，2组患者血清ALT、AST、GGT水平比较，差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后，2组患者血清ALT、AST、GGT水平均较治疗前明显降低(*P*<0.05)，且观察组对血清ALT、AST、GGT水平的降低幅度均明显优于对照组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.6 2组患者治疗前后血脂指标比较 表6结果

表4 2组非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者治疗前后  
血清炎症因子水平比较

Table 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) before and after treatment [ $\bar{x} \pm s$ , (pg·mL<sup>-1</sup>)]

组别	时段	例数/例	IL-6	TNF-α
对照组	治疗前	63	162.45 ± 15.26	12.51 ± 2.13
	治疗后	63	89.79 ± 10.40 <sup>①</sup>	9.91 ± 1.77 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	63	161.57 ± 14.98	12.42 ± 2.09
	治疗后	63	81.16 ± 12.56 <sup>①②</sup>	6.28 ± 1.25 <sup>①②</sup>

注：IL-6：白细胞介素6；TNF-α：肿瘤坏死因子α。  
①*P*<0.05，与治疗前比较；②*P*<0.05，与对照组治疗后比较

显示：治疗前，2组患者血清TG、TC、HDL-C、LDL-C水平比较，差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后，2组患者血清TG、TC、LDL-C水平均较治疗前明显降低(*P*<0.05)，血清HDL-C水平均较治疗前明显升高(*P*<0.05)，且观察组对血清TG、TC、LDL-C水平的降低幅度及对血清HDL-C水平的升高幅度均明显优于对照组，差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

表5 2组非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者治疗前后肝功能指标比较

Table 5 Comparison of liver function indicators between the two groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) before and after treatment [ $\bar{x} \pm s$ , (U·L<sup>-1</sup>)]

组别	时段	例数/例	ALT	AST	GGT
对照组	治疗前	63	72.48 ± 8.33	58.80 ± 12.64	76.46 ± 13.27
	治疗后	63	42.17 ± 6.58 <sup>①</sup>	39.19 ± 8.16 <sup>①</sup>	46.27 ± 12.02 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	63	71.51 ± 7.49	57.43 ± 12.77	76.94 ± 12.67
	治疗后	63	32.14 ± 7.15 <sup>①②</sup>	27.28 ± 7.63 <sup>①②</sup>	32.22 ± 9.63 <sup>①②</sup>

注：ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天冬氨酸氨基转移酶；GGT：γ谷氨酰转肽酶。①*P*<0.05，与治疗前比较；②*P*<0.05，与对照组治疗后比较

表6 2组非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者治疗前后血脂指标比较

Table 6 Comparison of blood lipid indicators between the two groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) before and after treatment [ $\bar{x} \pm s$ , (mmol·L<sup>-1</sup>)]

组别	时段	例数/例	TG	TC	HDL-C	LDL-C
对照组	治疗前	63	3.50 ± 0.82	6.88 ± 1.66	0.81 ± 0.20	3.98 ± 0.94
	治疗后	63	2.15 ± 0.50 <sup>①</sup>	5.66 ± 1.38 <sup>①</sup>	1.12 ± 0.26 <sup>①</sup>	3.19 ± 0.76 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	63	3.48 ± 0.79	6.91 ± 1.64	0.83 ± 0.19	3.95 ± 0.92
	治疗后	63	1.69 ± 0.36 <sup>①②</sup>	4.51 ± 1.09 <sup>①②</sup>	1.52 ± 0.35 <sup>①②</sup>	2.35 ± 0.49 <sup>①②</sup>

注：TG：甘油三酯；TC：总胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇。①*P*<0.05，与治疗前比较；②*P*<0.05，与对照组治疗后比较

2.7 2组患者治疗前后自噬相关基因水平比较 表7结果显示:治疗前,2组患者的血清ATG7、Beclin 1水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,2组患者的血清ATG7、Beclin 1水平均较治疗前明显升高( $P<0.05$ ),且观察组对血清ATG7、Beclin 1水平的升高幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表7 2组非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者治疗前后自噬相关基因水平比较

Table 7 Comparison of autophagy-related gene levels between the two groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) before and after treatment [ $\bar{x} \pm s$ , (ng·mL<sup>-1</sup>)]

组别	时段	例数/例	ATG7	Beclin 1
对照组	治疗前	63	3.56 ± 0.71	3.21 ± 0.62
	治疗后	63	4.69 ± 0.97 <sup>①</sup>	4.45 ± 0.89 <sup>①</sup>
观察组	治疗前	63	3.54 ± 0.73	3.19 ± 0.65
	治疗后	63	5.78 ± 1.40 <sup>①②</sup>	5.94 ± 1.46 <sup>①②</sup>

注:ATG7:自噬相关基因7;Beclin 1:肌球蛋白BCL2结合蛋白。① $P<0.05$ ,与治疗前比较;② $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较

2.8 安全性分析 用药过程中,2组患者均未见肝、肾功能损害或严重不良反应。

### 3 讨论

水飞蓟素属于黄酮木脂素类化合物,从菊科植物水飞蓟种子中提取,水飞蓟宾为其主要成分。相关研究<sup>[12]</sup>表明,水飞蓟宾胶囊可稳定肝细胞膜,促使肝细胞内活性氧自由基清除,保护肝细胞酶系统,增强肝细胞耐受性,提升肝脏解毒能力,抑制肝脏内脂肪沉积。黄静等<sup>[13]</sup>的药理研究显示,水飞蓟宾胶囊可改善大鼠酒精性肝组织损伤,并能延缓肝纤维化。另有临床研究<sup>[14]</sup>显示,水飞蓟宾胶囊有助于降低非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者体内炎症水平和胰岛素抵抗,改善患者的血管内皮功能,对于NAFLD患者有较好的治疗效果。

中医方面,根据NAFLD的临床表现,可将其归属于中医学“肝癖”“浊瘀”“胁痛”等范畴,病因病机多为恣食油腻肥甘、劳逸失常、情志失调,伤及脾胃,脾失健运,体内水谷无法正常化生精微,积湿生痰,痰湿交阻于肝,进而导致肝气郁结,血运受阻而瘀血内生,日久痰瘀互结,

积聚于机体肝脏而引发此病<sup>[15]</sup>。故而健脾化痰、活血祛脂为NAFLD的基本治法。

二黄祛脂颗粒中的绞股蓝、白术具有健脾化痰降脂之效;姜黄、大黄可行气解郁、化瘀通腑;葛根、泽泻、荷叶具有降浊升清、调节血脂之效;丹参、虎杖可祛痰解毒与养血活血;礞石可治顽痰癖积;僵蚕、水蛭可化痰消癥和祛风化痰;甘草和中解毒,调和诸药。纵观全方,可奏健脾益气、涤痰降脂、通腑化瘀、升清降浊之效。现代药理研究<sup>[16-19]</sup>表明,绞股蓝总皂苷可抑制NAFLD大鼠的肝细胞凋亡和氧化应激反应,并能改善大鼠肝功能;葛根素可通过抑制核因子 $\kappa$ B P65蛋白(nuclear factor- $\kappa$ B P65 protein, NF- $\kappa$ B P65)/核因子 $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (nuclear factor  $\kappa$ B inhibitory protein  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ )缓解非酒精性脂肪肝损伤;姜黄素可通过抑制肝11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶1(11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1, 11 $\beta$ -HSD1)表达水平,改善胰岛素抵抗,对高热量饲料所致大鼠NAFLD起到一定治疗作用;虎杖苷可改善NAFLD大鼠胰岛素敏感性、抑制炎症反应以及上调肝脏中胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)表达量。

本研究结果显示,经二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊治疗后,观察组患者的血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著升高,脂肪肝指数、氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ 谷氨酰转肽酶(GGT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)显著降低,治疗总有效率达到90.48%(57/63),治疗效果显著优于单一水飞蓟宾胶囊治疗的对照组,由此说明二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊的治疗方案有利于减少NAFLD患者肝脏脂肪含量,调节血脂水平,改善其肝功能。

近年来的多项研究<sup>[20-22]</sup>表明,NAFLD的发生、发展与肝脏中炎症因子关系密切,炎症因子可引发肝脏局部炎症,诱导肝细胞凋亡及肝纤维化。白细胞介素6(IL-6)为促炎细胞因子之一,可抑制脂蛋白酯酶活性,并能抑制脂肪分解,促使脂肪肝形成;肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )主要由巨噬细胞、单核细胞产生,能够参与机体炎症、免疫反应,与NAFLD的病情相关<sup>[23]</sup>。本研究中,经二黄

祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊治疗后, 观察组患者的血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平显著降低, 且其降低效果显著优于单一水飞蓟宾胶囊治疗的对照组, 提示二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊有利于降低NAFLD患者的血清炎症因子水平。

自噬是依赖溶酶体途径降解细胞内细胞器、蛋白的一个生物过程, 是机体细胞对代谢应激或环境变化的适应性反应, 自噬增强或抑制均可引起细胞损伤, 与包括NAFLD在内的多种疾病有密切关系<sup>[24-25]</sup>。NAFLD早期即会发生肝细胞内脂质沉积, 而体内脂代谢紊乱是导致肝脏脂质沉积的关键因素, 而有研究<sup>[26]</sup>发现自噬可通过分解TG以及阻止脂肪变性来调节脂质代谢。有基础研究<sup>[27]</sup>报道, 在高脂诱导的NAFLD早期(8周)炎症反应启动, 自噬功能尚未出现损伤, 而是代偿性增强(ATG7、Beclin 1上调), 在此阶段, 自噬作为一种适应性反应, 表现出保护作用, 清除损伤的线粒体等细胞器, 以减轻机体炎症和损伤; 12周时NAFLD大鼠自噬水平降低, 自噬功能明显受损(ATG7、Beclin 1下调); 故推测自噬对受损细胞的保护作用有限, 随着体内炎症增强, 细胞供能不足, 自噬现象减弱。一项动物研究<sup>[28]</sup>表明, 通过在肝脏中过表达ATG7而诱导自噬, 能缓解肝脏脂肪变性。另有研究<sup>[29]</sup>显示, 上调自噬相关基因Beclin 1表达可发挥对NAFLD的保护作用。本研究结果显示, 经二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊治疗后, 观察的患者的血清ATG7、Beclin 1水平显著升高, 且其升高效果显著优于单一水飞蓟宾胶囊治疗的对照组, 提示二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊的疗效机制可能与调节NAFLD患者血清中自噬相关基因表达有关。

综上所述, 二黄祛脂颗粒联合水飞蓟宾胶囊治疗NAFLD患者的疗效确切, 有助于缓解脂肪肝症状, 降低炎症因子水平, 改善肝功能及血脂水平, 调节自噬相关基因表达。

#### 参考文献:

[1] TOTH P P, SCHWARTZ G G, NICHOLLS S J, et al. Reduction in the risk of MACE with apabetalone in patients with recent acute coronary syndrome and diabetes according to NAFLD fibrosis score: exploratory analysis of the BETonMACE trial[J]. *Eur Heart J*, 2021, 12(1): 1125-1127.

[2] PU Y, XIANG J, ZHANG X, et al. CD36 as a molecular target

of functional DNA aptamer NAFLD01 selected against NAFLD cells[J]. *Anal Chem*, 2021, 78(11): 102-105.

[3] NOBUHARU T, VEERAL A, ROHIT L. Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in NAFLD[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 4(1): 18-22.

[4] 寇萱萱, 张华, 邓婧鑫, 等. 肝内微环境诱导的自噬在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1440-1445.

[5] 龙爽爽, 姜伟, 董亚楠, 等. 自拟消癖化痰颗粒联合水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎(痰湿内阻证)的临床研究[J]. *中医药导报*, 2022, 7(2): 28-33.

[6] 何惊婧. 二黄祛脂方治疗非酒精性脂肪性肝病的系统药理学及机制研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2023.

[7] 李斯, 陈文. 二黄祛脂颗粒对小鼠非酒精性脂肪肝病的治疗作用及机制研究[J]. *药学学报*, 2022, 57(9): 8-11.

[8] 李斯, 吴希, 陈文. 基于NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路探究二黄祛脂颗粒治疗非酒精性脂肪肝病的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(7): 1371-1377.

[9] 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(2010年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 167-170.

[10] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2012, 8(7): 7-10.

[11] 曾震军, 李墨航. 血清学指标和脂肪肝指数诊断非酒精性脂肪性肝病价值分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(2): 48-54.

[12] 黄佩佩, 胡云明, 吴建胜. 水飞蓟宾胶囊联合盐酸小檗碱片治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效以及对Th17/Treg细胞失衡的影响[J]. *药物生物技术*, 2019, 12(4): 4-9.

[13] 黄静, 龙子江, 李丽, 等. 水飞蓟宾胶囊对酒精性肝纤维化大鼠的保护作用[J]. *中成药*, 2016, 38(2): 6-8.

[14] 毕毅强. 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝病49例临床观察[J]. *热带病与寄生虫学*, 2012, 6(2): 256-259.

[15] 刘文华, 汤宇, 刘辉, 等. 健脾化痰祛瘀法治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝病疗效观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(12): 3-4.

[16] 蔡宇, 周红俐, 段文涛, 等. 绞股蓝总皂苷对非酒精性脂肪肝病大鼠氧化应激及肝细胞凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 41-42.

[17] 胡波, 徐颖, 丁辉, 等. 葛根素通过抑制I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B p65信号轴缓解大鼠非酒精性脂肪肝病损伤[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(2): 78-82.

[18] 孙红爽, 李鹏霖, 刘永双, 等. 姜黄素对非酒精性脂肪肝病大鼠肝11 $\beta$ -HSD1表达及胰岛素抵抗的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(5): 64-69.

[19] 黄冠华. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝病大鼠炎症反应, 胰岛素敏感性及信号转导的调节作用[J]. *数理医药学杂志*, 2022, 12(5): 35-39.

[20] 梁金成, 谭文惠, 谢梅娟, 等. 平胃散加味对非酒精性脂肪肝病大鼠炎症介质及氧化应激的影响研究[J]. *世界中医药*,

- 2022, 8(15): 17-18.
- [21] 姜云, 吴大强, 马克龙, 等. 丹皮酚对非酒精性脂肪肝大鼠炎症因子表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 5-10.
- [22] 马威, 杨家耀, 安柳, 等. 附子理中汤减轻非酒精性脂肪肝大鼠炎症损伤的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 10(12): 36-37.
- [23] 王瑞峰, 王小兵. 血清TNF- $\alpha$ 与IL-6检测在非酒精性脂肪肝诊断中的意义[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(5): 34-37.
- [24] 周帆, 彭君伟, 范伏岗, 等. 自噬与氧化应激在非酒精性脂肪肝肝病发病机制中的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(8): 44-46.
- [25] 赵佳鹤, 马欣雨, 徐敬娅, 等. 自噬与非酒精性脂肪肝肝病调控相关因子的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 51-54.
- [26] 任俞霏, 陈小青, 孔维宗, 等. 丹酚酸B对非酒精性脂肪肝肝病细胞模型自噬功能的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 48-52.
- [27] 罗燕, 王燕, 庄振杰, 等. 自噬相关基因在大鼠非酒精性脂肪肝肝病中的表达及意义[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 29(1): 41-47.
- [28] 陈洁, 熊吉, 陈潇迪, 等. Calpain 2调节自噬相关基因ATG7的表达在非酒精性脂肪肝肝病中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(20): 2162-2165.
- [29] 郭静. 基于III型PI3K/Beclin1通路研究加味茵芍散含药血清对非酒精性脂肪肝的体外调控作用[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.

【责任编辑: 陈建宏】

## 《广州中医药大学学报》征稿启事

《广州中医药大学学报》(ISSN 1007-3213/CN 44-1425/R)是由广东省教育厅主管、广州中医药大学主办的综合性中医药学术类期刊, 国内外公开发行人。本刊为中国科技核心期刊、T2级高质量中医药科技期刊、RCCSE中国核心期刊(A)、中文核心期刊(2011年版)、国家期刊方阵双效期刊, 先后被国内外多个重要检索系统/数据库收录, 并多次获国家、省部级优秀期刊奖项。

本刊为广大临床、教学、科研工作者提供学术交流平台, 全方位、多角度报道中医药领域各学科具有前瞻性、创造性和较高学术水平的科研成果和临床诊疗经验, 主要开设的栏目有: 中医理论探讨、中医药临床研究、中西医结合研究、针灸与经络、中药药理、中药资源研究、南药园地、名医经验传承、中医证候研究、专家论坛、新学科与新技术、中医文献研究和岭南医学研究等。本刊从2019年起改为月刊, 于每月20日出版。邮局发行, 邮发代号: 国内为46-275, 国外为M7077。每期定价20.00元。编辑部地址: 广州市番禺区广州大学城环东路232号, 广州中医药大学办公楼722室, 邮编: 510006; 电话: 020-39354129; 电子邮箱: gzzyxb@gzucm.edu.cn; 投稿官网: <http://xb.zyxy.com.cn>。欢迎投稿! 欢迎订阅!

投稿要求: (1)来稿要求立意新颖、资料真实、数据准确、方法科学、统计合理、结论合乎逻辑, 文字使用规范, 图表清晰、参考文献出处明确, 缩略语注明中文全称, 附中英文摘要、第一作者与通信作者简介(包括姓名、性别、出生年份、学历、职称等)及联系方式(电话及E-mail)。(2)来稿应经作者工作单位审核以保证稿件资料来源真实、无争议等。收到本刊收稿回执后3个月内未接到稿件处理通知者, 可向本编辑部查询。如欲改投他刊, 请先与本刊联系, 切勿一稿多投。来稿超过6个月未与作者联系, 可另投他刊。(3)依照《著作权法》, 本刊将按相关规范和标准对来稿进行文字修改、删节, 凡涉及原意的修改、补充或删节提请作者考虑, 并退回原稿请作者修改。作者应遵守《著作权法》, 避免侵犯他人知识产权, 引用他人的资料应以参考文献或注释等形式标明出处。对决定录用的稿件本刊酌情收取论文版面费, 并用正式函件发出录用通知, 由作者签署《论文著作权》书回函同意在本刊发表, 保证论文内容真实, 文责自负。稿件刊出后酌致稿酬(为方便作者, 稿酬已于收取版面费时扣除), 并赠当期杂志2册。(4)本刊对国家及省部委基金资助项目的稿件优先录用, 请作者准确标注项目(课题)编号, 并附课题资助证明复印件。(5)本刊已被国内外多家数据库收录, 并已加入《中国学术期刊(光盘版)》等。凡在本刊发表的论文, 其著作权归作者所有, 版权属本刊所有。本刊有权将其编辑的刊物制成电子版, 统一纳入相关数据库, 作者如未做特殊声明则视为同意。本刊所付稿酬包含著作权使用费及数据库使用费, 不再另外付酬。

·《广州中医药大学学报》编辑部·