

“苓荷方”治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病 (痰浊内阻证)临床观察[※]

林玥宏¹ 蔡虹² 黄文琪¹ 张如棉^{2▲}

摘要 目的:观察康良石教授“苓荷方”治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)痰浊内阻证的临床疗效。**方法:**采用随机对照临床试验,共纳入肥胖型NAFLD痰浊内阻证患者80例,随机分为苓荷方组与生活方式干预组,每组40例。生活方式干预组给予膳食控制及有氧运动的生活方式指导干预,苓荷方组在生活方式干预的基础上联合康老经验方“苓荷方”煎剂口服,疗程24 w。比较组内及两组间治疗前后中医证候积分、肝脏脂肪含量受控衰减参数(CAP)值、血生化[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、葡萄糖(GLU)]、身体质量指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等的变化,以判定临床疗效。**结果:**治疗后,苓荷方组中医证候总积分、CAP值和BMI改善的有效率分别为72.5%、67.3%和50.0%,生活方式干预组分别为41.7%、33.3%和22.2%,且两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与生活方式干预组比较,苓荷方组BMI、ALT、AST、GGT、TG、LDL-C、CAP值、HOMA-IR指标治疗前后差值更大($P<0.05$),且ALT、AST、LDL-C的复常率较生活方式干预组显著升高,两组间比较有统计学差异($P<0.05$)。**结论:**“苓荷方”较单纯生活方式干预能更好地提升NAFLD患者的临床治疗效果,并且能够改善患者肝功能、血脂、HOMA-IR,减轻肝脏脂肪沉积及身体质量指数,对本病有一定的防治作用。

关键词 “苓荷方”;非酒精性脂肪性肝病;肥胖型;痰浊内阻证;CAP值

非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic steatohepatitis, NAFLD)是一种与代谢功能障碍有关的,以肝脏中脂质蓄积引起的肝损伤为特征的临床病理学疾病,现称代谢相关脂肪性肝病。其全球患病率高达25%^[1],在中国的发病率约16.73%,乃我国健康体检中肝脏酶学异常的主要因素^[2]。目前尚无公认的用于治疗NAFLD的药物,仅以加强运动和改善饮食等为主要手段。因此,寻找能安全有效防治NAFLD的药物是目前国家医学领域的重大需求。NAFLD的中医治疗近年多有探讨。中医学将NAFLD称为“肝癖”,亦属“肥气”“积聚”等范畴,系过食肥甘,湿浊内生,脾胃乃伤,

食而不运,脂膏留积于肝,致疏泄不利,而引发的一系列症状。已故厦门市中医院肝病学科创始人康良石教授,是我国著名中医肝病学家。康老认为本病病因责之于“浊脂”蓄积^[3],运化失常,病机为痰湿瘀浊壅滞,三焦气机升降失职。而“浊脂”阻遏气机、郁滞三焦,既是NAFLD的致病因素,又是其病变发展中的病理产物以及疾病进展的关键因素。康老临床治疗脂肪肝重视审证求因,病证结合,以“柔肝行气、祛浊净脂”为法,创立“苓荷方”,临床疗效颇丰。为进一步探究本方治疗机理,笔者对“苓荷方”治疗NAFLD的临床效果进行了分析和总结,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年3月至2023年1月厦门市中医院肝病中心收治的80例NAFLD患者,按照随机数字表法,将患者随机分为苓荷方组与生活方式干预组,苓荷方组纳入40例,生活方式干预组纳入40例。生活方式干预组中,男性21例,女性19例;平均年龄(38.43±9.73)岁;病程1~21年,平均病程(6.50±

※基金项目 厦门市医疗卫生指导性项目(No.3502Z20224ZD1105);福建省科技厅引导性项目(No.2021D006);厦门市科技局医疗卫生科技计划项目(No.3502Z20214ZD1150);厦门市扶持中医药发展专项(No.XMZY-2023-0615);福建省科技厅自然科学基金项目(面上)(No.2023J011630)

▲通信作者 张如棉,女,副主任医师。研究方向:中西医结合肝病。E-mail:43797652@qq.com

•作者单位 1.厦门弘爱医院(福建 厦门 361000);2.厦门市中医院(福建 厦门 361000)

0.84)年。苓荷方组中,男性20例,女性20例;平均年龄(37.98±10.16)岁;病程1~19年,平均病程(6.45±0.72)年。两组性别构成比、年龄、病程、主要临床指标(CAP值、BMI、生化指标、HOMA-IR)等基线资料分布差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准(批件号:2022-K011-01)。

1.2 西医诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年)》^[4]制定。同时满足以下标准可诊断为NAFLD:①影像学(B型超声、受控衰减参数、磁共振波谱分析)表现或病理学符合脂肪肝的诊断标准;②男性饮酒量折合乙醇量 $<30\text{ g/d}$,女性 $<20\text{ g/d}$;③排除其他可导致脂肪肝的特定疾病(如病毒性肝炎、药物性肝病等)。

1.3 中医诊断标准 参照2017年《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见》^[5]关于“痰浊内阻证”的诊断标准制定。主症:①体态肥胖;②右胁不适或胀闷;③周身困重;④大便黏滞不爽。次症:①脘腹胀满;②倦怠无力;③食欲不振;④头晕恶心。舌脉:舌质淡,舌苔白腻,脉沉滑。证型确定:具备主症2项和次症1或2项,参考舌脉象和理化检查。

1.4 纳入标准 ①年龄18~60周岁,性别不限;②符合非酒精性脂肪性肝病诊断标准;③中医辨证为痰浊内阻证者;④BMI $\geq 28\text{ kg/m}^2$;⑤自愿参与试验、签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①丙氨酸氨基转移酶(ALT)/天冬氨酸氨基转移酶(AST) $>5\times\text{ULN}$ 、总胆红素(TBIL) $>2\times\text{ULN}$ 者;②合并糖尿病、恶性肿瘤及其他明确重大疾病者;③孕期或哺乳期女性,对药物过敏或有精神类疾病者;④近12个月内通过手术或近3个月内服用减肥药物体重下降 $>10\%$ 者;⑤3个月内服用其他药物,或者近30 d曾参加其他药物试验者。

1.6 剔除和脱落标准 ①未按时服用药物者,无法跟踪疗效及安全性者;②服药期间疾病明显改变者;③治疗期间自行服用其他可降低体重或治疗NAFLD的药物或保健品者;④撤回知情同意书者。

1.7 治疗方法 生活方式干预组接受膳食控制及有氧运动的生活方式指导干预^[6],每日减少热量摄入约500至1000千卡;改变饮食组成,给予优化脂肪和碳水化合物摄入量,限制含糖饮料等食物,增加谷物、膳食纤维等摄入;定时定量用餐,严格控制晚餐时间、热量,杜绝宵夜;坚持有氧运动,每周至少5次,每次至少30 min。共干预24 w。

苓荷方组在生活方式干预组治疗基础上联合“苓

荷方”(药物组成:荷叶、茯苓、生山楂、决明子、陈皮、佛手、丹参、玉米须)治疗,水煎服,每日1剂,每日2次,共治疗24 w。

1.8 观察指标

1.8.1 中医证候疗效 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]及相关文献^[8]制定中医证候积分评定量表,所有条目依照严重程度(没有、轻微、有、一般、比较严重、非常严重)或发作频率(没有、偶尔、有时、经常、一直持续)分别按0、1、2、3、4、5分进行量化。疗效评定标准:①症状、体征明显好转,证候积分减少不低于70%,为显效;②症状、体征有所好转,积分减少在30%至70%之间,为有效;③无效:症状、体征无显著好转或较前加重,证候积分减少低于30%,为无效。总有效率(%)包含显效率及有效率。

1.8.2 CAP值疗效 根据CAP值所属等级的变化来评定脂肪肝改善的效果:①治疗后CAP值减轻不低于一个等级,为有效;②CAP值对比治疗前无明显变化甚至加重,为无效。CAP值等级判定标准:正常为低于240 dB/m;轻度为240~265 dB/m;中度为266~295 dB/m;重度为大于295 dB/m。

1.8.3 BMI疗效 检测体重、腰围,根据BMI的变化来评定肥胖改善的效果,其中,BMI下降 $\geq 2\text{ kg/m}^2$ 为有效^[9]。

1.8.4 其他观察指标 肝功能(ALT、AST、GGT、ALP)、血脂(TC、TG、LDL-C)、GLU以及HOMA-IR。

1.8.5 安全性指标 生命体征、肾功能、心电图。

1.9 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数四分位分布表示,符合正态分布的组间差别采用方差分析,偏态分布则采用非参数秩和检验。计数资料以频数和百分比描述,采用卡方检验或Fisher精确概率比较组间差别。检验结果以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

随访中生活方式干预组有4例失访未纳入统计,最终完成试验者共76例,苓荷方组40例,生活方式干预组36例。脱落原因为患者依从性差、症状不明显要求提前退出等,此4例患者均未纳入统计分析。

2.1 两组患者中医证候疗效比较 治疗后苓荷方组中医证候总有效率为72.5%,显著高于生活方式干预组($P<0.01$)。见表1。

2.2 两组患者CAP值疗效对比 苓荷方组有效率为67.5%,明显高于生活方式干预组的33.3%($P<0.05$)。见表2。

表1 两组患者中医证候疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
苓苘方组	40	10(25.0)	19(47.5)	11(27.5)	29(72.5)**
生活方式干预组	36	5(13.9)	10(27.8)	21(58.3)	15(41.7)

注:与生活方式干预组比较,**P<0.01

表2 两组患者CAP值疗效比较[n(%)]

组别	n	有效	无效
苓苘方组	40	27(67.5)**	13(32.5)
生活方式干预组	36	12(33.3)	24(66.7)

注:与生活方式干预组比较,**P<0.01

表3 两组患者BMI疗效比较[n(%)]

组别	n	有效	无效
苓苘方组	40	20(50.0)*	20(50.0)
生活方式干预组	36	8(22.2)	28(77.8)

注:与生活方式干预组比较,*P<0.05

2.3 两组患者BMI疗效对比 苓苘方组有效率为50.0%,明显高于生活方式干预组的22.2%(P<0.05)。见表3。

2.4 两组患者肝功能、血脂指标复常率对比 治疗后,苓苘方组ALT、AST、LDL-C的复常率均明显高于生活方式干预组(P<0.05)。见表4。

表4 两组患者治疗后肝功能、血脂复常率比较[n(%)]

指标	组别	治疗前异常总人数	治疗后正常人数	治疗后异常人数
ALT	苓苘方组	40	29(72.5)***	11(27.5)
	生活方式干预组	36	11(30.6)	25(69.4)
AST	苓苘方组	40	27(67.5)**	13(32.5)
	生活方式干预组	36	10(27.8)	26(72.2)
GGT	苓苘方组	40	7(17.5)	33(82.5)
	生活方式干预组	36	5(13.9)	31(86.1)
TC	苓苘方组	40	26(65.0)	14(35.0)
	生活方式干预组	36	16(44.4)	20(55.6)
TG	苓苘方组	40	24(60.0)	16(40.0)
	生活方式干预组	36	14(38.9)	22(61.1)
LDL-C	苓苘方组	40	24(60.0)*	16(40.0)
	生活方式干预组	36	11(30.6)	25(69.4)

注:与生活方式干预组比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

2.5 两组患者各项指标治疗前后差值比较 与生活方式干预组比较,苓苘方组BMI、ALT、AST、GGT、TG、LDL-C、CAP值、HOMA-IR指标治疗前后差值更大(P<0.05)。见表5。

2.6 安全性指标 两组生命体征、肾功能、心电图等安全性指标治疗前后比较,均无统计学差异(P>0.05)。

3 讨论

肝脏脂肪积聚是NAFLD最基本的共同病理改变。本研究显示,“苓苘方”能有效降低患者血清TG及LDL-C水平,减轻肝脏CAP值等级。与生活方式干预组相比,该方LDL-C复常率、CAP改善率显著升高,并且TG下降程度也更加明显,提示其可有效减少肝脏脂肪沉积。由于非酒精性脂肪性肝炎(NASH)较

表5 两组患者各项指标治疗前后差值对比($\bar{x} \pm s$)

指标	苓苘方组(n=40)	生活方式干预组(n=36)
BMI(kg/m ²)	1.56±0.85***	0.37±0.55
ALT(U/L)	34.26±29.63***	9.69±15.13
AST(U/L)	15.62±11.48***	5.77±3.88
GGT(U/L)	29.76±24.02***	10.51±18.39
ALP(U/L)	5.02±10.94	3.68±7.31
TC(mmol/L)	1.78±8.39	0.19±0.32
TG(mmol/L)	0.47±0.38**	0.23±0.33
LDL-C(mmol/L)	0.65±0.52***	0.20±0.26
HDL-C(mmol/L)	0.16±0.26	0.12±0.20
GLU(mmol/L)	3.80±3.09	2.79±3.81
CAP(dB/m)	45.55±36.84*	21.49±56.72
HOMA-IR	0.39±0.21***	0.03±0.13

注:治疗前后差值=治疗前结果-治疗后结果;与生活方式干预组比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001

单纯性脂肪肝具有更高发展为肝硬化、肝癌的风险,而肥胖作为 NAFLD 的独立危险因素,肥胖症患者 NAFLD 发生后又更易引起非酒精性脂肪性肝炎(NASH)^[10],从而显著增加肝硬化、肝细胞癌、肝衰竭以及肝外不良事件的发生率。因此,如何控制患者肝脏炎症及改善肥胖在 NAFLD 的治疗中成了尤为重要的目标。本研究显示,“苓苳方”能有效改善患者肝功能,降低 ALT、AST、GGT 水平,减轻患者身体质量指数。与生活方式干预组相比,该方 ALT 复常率、AST 复常率、BMI 有效率显著提高,提示“苓苳方”可改善肝脏炎症及肥胖,从而可能在一定程度上降低患者未来发生肝硬化、肝细胞癌、肝衰竭以及肝外不良事件的风险。

临床试验证实,“苓苳方”可改善 NAFLD 患者肝脏炎症,减轻体重,降低血脂,减轻肝脏脂肪沉积,在 NAFLD 治疗上有较为良好的运用前景。“苓苳方”由茯苓、净山楂、荷叶、佛手、决明子、丹参、陈皮、玉米须组成。方中茯苓补益脾胃、利水祛湿,荷叶泻肝行气、清浊化湿、降脂解毒,二药合而为君;陈皮健脾燥湿、理气化痰,佛手疏肝行气、消痞除胀,和胃止痛,山楂消食健胃、行气散瘀、化浊降脂,丹参祛瘀止痛、理气活血,四药为臣共为助君之用;玉米须清热利胆、利尿消肿,决明子清肝明目、润肠通便,二药为佐使。诸药协同,升降有度,运化有序,可使湿邪内除,精微传输及时,气机枢纽得利,机体复常。据实验研究证实,“苓苳方”中君药之一“荷叶”,其水提取物能降低大鼠的血清 TG、TC 水平,可降低体重及肝脏重量,有较好的降脂作用^[11];“茯苓”中主要成分羧甲基茯苓多糖有保护肝细胞、促进肝细胞再生的作用^[12]。有学者对山楂、决明子、泽泻提取物进行实验研究,发现其能降低大鼠血脂水平,改善肝功能,减少肝脏脂肪变性^[13]。本研究还发现,“苓苳方”可以降低肥胖型 NAFLD 患者的 HOMA-IR,具有改善患者胰岛素抵抗的作用。胰岛素抵抗可引起肝细胞内 TG 的合成与转运功能紊乱,对肥胖及非酒精性脂肪性肝病的发生、发展起关键性作用。因此,“苓苳方”具有改善 NAFLD 患者胰岛素抵抗的作用,这也可能是其治疗 NAFLD 的潜在机制,其中的机制尚需进一步研究。此外,笔者另一项研究初步发现了“苓苳方”治疗 NAFLD 可能的信号通路及潜在作用靶点^[14]。下一步需要深入开展“苓苳方”的基础研究,努力揭示其治疗 NAFLD 药效的物质基础、作用靶点及作用机制,为临床运用提供更加客观、可靠的理论依据。

本试验虽采用了随机对照的研究方法,但样本例数较少,且未进行治疗结束后的随访,为本试验存在的不足之处。因此笔者团队进一步扩大样本量的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究正在进行中,并对患者进行了治疗后的随访。另外,本试验采用 CAP 值来评价 NAFLD 的临床疗效存在一定的局限性:因 CAP 值受肝脏炎症影响较大,若 NAFLD 患者存在显著肝功能异常或明显黄疸,则不能准确体现其肝脏脂肪变的程度。目前,质子密度脂肪分数(Magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction, MRI-PDFF)逐渐成为 NAFLD 疗效评估的“金标准”,而笔者团队以 MRI-PDFF 评估“苓苳方”对 NAFLD 患者临床疗效的研究也已开展,将为进一步验证“苓苳方”的有效性提供更高级别的循证医学依据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2270-2274.
- [3] 蔡虹, 曹永龙, 张如棉, 等. 康良石基于“浊脂”理论辨治脂肪肝经验撷英 [J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(7): 25-28.
- [4] 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]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957.
- [5] 李军祥, 陈諳, 王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(11): 805-811.
- [6] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020) [J]. *营养学报*, 2020, 42(6): 521.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 79-84.
- [8] 王鑫, 张华, 元唯安, 等. 中医慢性肝病报告结局指标量表建立的理论结构模型构想 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(11): 1386-1389.
- [9] 危北海, 贾葆鹏. 单纯性肥胖病的诊断及疗效评定标准 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(5): 317-319.
- [10] 中华医学会肝病学会. 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.
- [11] 刘佳, 朱建广, 孔令弋, 等. 荷叶水提取物的急性毒性及辅助降血脂功效研究. *现代食品*, 2021, 7(9): 85-90.
- [12] 陈春霞. 羧甲基茯苓多糖的保肝与催眠作用 [J]. *食用菌*, 2003, 25(S1): 46-47.
- [13] 胡慧明, 朱彦陈, 于城安, 等. 山楂、决明子泽泻提取物对高脂血症大鼠血脂水平、肝功能及 HMGCR 表达的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43(10): 2830-2834.
- [14] 陆奕宇, 张如棉, 赵超群, 等. 基于网络药理学和加权基因共表达网络探析苓苳颗粒治疗代谢相关脂肪性肝病的潜在靶点和作用机制 [J]. *中医学*, 2021, 10(4): 491-505.

(收稿日期: 2023-04-22)

(本文编辑: 蒋艺芬)