

运脾化浊颗粒对非酒精性脂肪性肝病患者 肝脾CT比值、胰岛素抵抗指数的影响

杨栓柱¹, 孙玲莉¹, 尹薇¹, 路波¹, 薛竹²

1. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003;

2. 陕西中医药大学, 陕西 西安 712046

【摘要】 **目的** 观察运脾化浊颗粒对胃热脾困证非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝脾CT比值、胰岛素抵抗指数的影响。**方法** 2018年5~11月通过临床招募的方法在陕西省中医医院选取92例胃热脾困证NAFLD患者, 采取随机数表法分为观察组和对照组各46例。两组患者均给予健康教育、控制饮食、加强运动等生活方式干预, 对照组在生活方式干预基础上口服盐酸二甲双胍250 mg, Bid, 疗程2个月; 观察组在生活方式干预基础上口服运脾化浊颗粒免煎中药, 每日1剂, 早晚各半剂开水冲服, 疗程2个月。比较两组患者治疗前后肝脏CT值、脾脏CT值, 计算肝脾CT比值, 治疗前后空腹静脉血糖(FPG)、空腹胰岛素(Fins), 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 以及治疗前后肝功能丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶(ALT、AST)、肾功能肌酐、尿素氮(Cr、BUN)、血常规、尿常规、粪常规、心电图等, 并评价其安全性及不良反应。**结果** 观察组患者的愈显率为78.26%, 明显高于对照组的54.35%, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗前两组患者的肝脏CT值、肝脾CT比值比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后观察组患者的肝脏CT值为(46.86±5.25) HU, 肝脾CT比值为0.95±0.13, 均明显高于对照组治疗后的(42.72±4.69) HU、0.87±0.12, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗前两组患者的ALT、AST、HOMA-IR水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后观察组患者的ALT、AST、HOMA-IR分别为(35.67±4.78) U/L、(35.69±4.89) U/L、1.44±0.30, 对照组治疗后分别为(42.41±4.76) U/L、(43.41±4.63) U/L、1.36±0.36, 其中观察组ALT、AST优于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者出现轻微腹泻1例, 不良反应发生率为2.17%, 对照组未出现不良反应, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者的血常规、尿常规、粪常规、Cr、BUN、心电图等与治疗前比较均无明显变化, 且均在正常范围内, 两组治疗过程中均未发生不良事件。**结论** 在健康教育、控制饮食、加强运动等生活方式干预基础上, 口服运脾化浊颗粒可以改善胃热脾困证非酒精性脂肪性肝病患者肝脾CT比值、改善胰岛素抵抗指数, 其安全性较高, 具有进一步研究价值。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 胃热脾困证; 抵抗指数; 中医药疗法; 运脾化浊颗粒; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R575 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)18-2327-04

Effect of Yunpi Huazhuo granule on CT ratio and insulin resistance index of liver and spleen in patients with nonalcoholic fatty liver disease. YANG Shuan-zhu¹, SUN Ling-li¹, YIN Wei¹, LU Bo¹, XUE Zhu². 1. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi, CHINA; 2. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 712046, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the effect of Yunpi Huazhuo Granule on CT ratio and insulin resistance index of liver and spleen in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** From May 2018 to November 2018, 92 patients with gastric hyperthermia and spleen syndrome enrolled in the Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were divided into the observation group and control group by random number table method, with 46 cases in each group. The two groups of patients were given health education, diet control, exercise, and other lifestyle interventions. The control group was given oral metformin hydrochloride 250 mg, Bid for 2 months on the basis of lifestyle intervention. The observation group was given Yunpi Huazhuo Granule on the basis of lifestyle intervention, 1 dose per day, taking orally twice on the morning and evening with boiled water, for 2 months. The liver CT value and spleen CT value of the two groups were compared before and after treatment. The CT ratio of liver and spleen was calculated. The fasting venous blood glucose (FPG) and fasting insulin (Fins) were calculated before and after treatment. The insulin resistance index (HOMA-IR), the liver function before and after treatment, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (ALT, AST), renal creatinine, urea nitrogen (Cr, BUN), blood routine, routine urinalysis, fecal routine, electrocardiogram were calculated, and their safety and adverse reactions were evaluated. **Results** The cure rate of the observation group was 78.26%, which was significantly higher than 54.35% of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the liver CT value and liver-spleen CT ratio between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the liver CT value, CT ratio of liver and spleen of the observation group were (46.86±5.25) HU and

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(编号: 2016SF-345); 陕西省科学技术厅, 陕西省重点研发计划项目(编号: 2017SF-312)

通讯作者: 薛竹, E-mail: 527525033@qq.com

0.95±0.13, which were significantly higher than corresponding (42.72±4.69) HU and 0.87±0.12 of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in ALT, AST and HOMA-IR between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The ALT, AST, and HOMA-IR of the patients were (35.67±4.78) U/L, (35.69±4.89) U/L, 1.44±0.30, respectively, and those of the control group were (42.41±4.76) U/L, (43.41±4.63) U/L, 1.36±0.36, respectively, of which ALT and AST in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was one case of mild diarrhea in the observation group, and the incidence of adverse reactions was 2.17%, there was no adverse reaction in the control group; there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the blood routine, routine urinalysis, routine stool examination, Cr, BUN, electrocardiogram of the two groups had no significant changes compared with those before treatment, and they were within the normal range. No adverse events occurred in the course of treatment in the two groups. **Conclusion** On the basis of health education, diet control, exercise and other lifestyle interventions, Yunpi Huazhuo granule can improve the liver-spleen CT ratio and insulin resistance index in patients with nonalcoholic fatty liver disease, which has higher safety and is worthy of further research.

【Key words】 Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); Spleen-stomach damp-heat syndrome; Resistance index; Chinese medicine therapy; Yunpi Huazhuo granules; Efficacy; Safety

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传密切相关^[1]。普通成人NAFLD患病率达20%~33%^[2],且发病率逐年增加,现已成为我国第一大慢性肝病^[1]。NAFLD与2型糖尿病(T2DM)、代谢综合征(MetS)、肥胖、高脂血症密切相关,其发病率高、治疗率低,危害严重且无特效药物,临床上多数患者对于NAFLD所带来的危害也未能足够重视。

NAFLD归属于中医“肝癖、积聚”范畴,病情多虚实夹杂,指南推荐证型有肝郁脾虚证、湿浊内停证、痰瘀互结证、湿热蕴结证、脾肾两虚证,而研究观察发现胃热脾困证在临床中较为常见。陕西省名中医,长安米氏内科流派传承人路波主任医师采取自拟方运脾化浊颗粒治疗胃热脾困证NAFLD临床使用已经超过10余年,疗效显著。本研究主要观察运脾化浊颗粒对NAFLD患者肝脾CT比值、胰岛素抵抗指数的影响及其安全性分析,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经陕西省中医医院伦理委员会批准,通过临床招募的方法,以2018年5~11月在陕西省中医医院确诊的92例胃热脾困证NAFLD患者为研究对象,按随机数表法将其分为观察组和对照组,各46例。观察组中男性26例,女性20例;平均年龄(40.24±13.10)岁;平均病程(3.62±1.90)年。对照组中男性26例,女性20例;平均年龄(40.28±12.10)岁;平均病程(3.41±1.71)年。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1)西医诊断标准:按照人民卫生出版社《内科学》教材第八版,非酒精性脂肪性肝病诊断标准执行^[3]。(2)中医辨证标准:胃热脾困证型参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中胃热证、湿热蕴脾证制定并分级量化症状,次症:身热不扬,大便黏滞或大便秘结,头身困重,小便黄赤,倦怠乏力;主症:口渴,脘腹胀闷,消谷善饥,肢体困重,舌红,苔黄。主症2项加次症2项,或主症3项,即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合NAFLD西医诊断标准;②符合胃热脾困证中医证候标准;③年龄18~65岁;④入选前2周已停用或未服用过降脂、降酶、减肥、保肝药;⑤签署知情同意书,配合服药。

1.4 治疗方法 两组患者均由我院营养科营养师及康复科运动康复医师给予健康教育,指导患者采取控制饮食、加强运动等生活方式干预的基础治疗,具体方法按照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(2010年修订版)执行^[5]。对照组采取生活干预方式加口服盐酸二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370)250 mg, Bid, 疗程2个月。观察组采取生活干预方式加口服运脾化浊颗粒免煎中药(组成:黄连、郁金、黄芩、白芍、山楂、党参、决明子、薤白、薏苡仁、川芎、干姜、半夏、甘草,陕西省中医医院免煎药房提供),每日1剂,早晚各半剂温水冲服,疗程2个月。

1.5 观察指标 (1)患者治疗前后的肝脏CT值、脾脏CT值、肝脾CT比值。其中,肝脾CT比值^[6]:轻度:0.7<比值≤1;中度:0.5<比值≤0.7;重度:比值≤0.5;(2)患者治疗前后的空腹静脉血糖(FPG)、空腹胰岛素(Fins)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。其中,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG (mmol/L)×FINS (mU/L)/22.5;(3)患者治疗前后的肝功能、心电图、肾功能、尿常规、血常规、粪常规,以评价用药的安全性。其中,肝功能包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST);肾功能包括肌酐(Cr)、尿素氮(BUN);(4)观察治疗过程中不良事件的发生情况。

1.6 疗效评价标准 痊愈:肝脏形态及实质恢复正常;显效:减少2个级别,CT检查示脂肪肝由重度恢复为轻度;有效:脂肪肝由重度恢复为中度或中度恢复为轻度;无效:脂肪肝程度无改善。愈显率=[(痊愈例数+显效例数)/总例数]×100%。

1.7 统计学方法 应用SPSS22.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 观察组患者的愈显率为78.26%，明显高于对照组的54.35%，差异具有统计学意义($P<0.05$)，见表1。

表1 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	愈显率(%)
观察组	46	12	24	9	1	78.26
对照组	46	9	16	19	2	54.35
χ^2 值						5.89
P 值						0.015

2.2 两组患者治疗前后的肝脏CT值、脾脏CT

值、肝脾CT值比较 治疗前两组患者的肝脏CT值、肝脾CT比值比较差异均无统计学意义($P<0.05$)；治疗后，两组患者的肝脏CT值、肝脾CT比值均较治疗前明显升高，且观察组优于对照组，差异均具有统计学意义($P<0.05$)，见表2。

2.3 两组患者治疗前后的ALT、AST、HOMA-IR比较 治疗前两组患者的ALT、AST、HOMA-IR水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，两组ALT、AST、HOMA-IR水平均较治疗前明显降低，且观察组ALT、AST水平低于对照组，差异均具有统计学意义($P<0.05$)，见表3。

表2 两组患者治疗前后的肝脾CT值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	肝脏CT值(HU)		脾脏CT值(HU)		肝脾CT比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	35.12±5.62	46.86±5.25 ^{ab}	49.14±3.47	49.15±3.64	0.71±0.11	0.95±0.13 ^{ab}
对照组	46	35.21±5.36	42.72±4.69 ^a	48.89±3.38	48.92±3.51	0.72±0.10	0.87±0.12 ^a
t 值		0.351	8.721	0.271	0.272	0.477	6.193
P 值		0.720	<0.05	0.772	0.761	0.422	0.009

注：与本组治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，^b $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后的ALT、AST、HOMA-IR比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)		AST (U/L)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	58.87±5.69	35.67±4.78 ^{ab}	58.65±5.07	35.69±4.89 ^{ab}	2.47±0.74	1.44±0.30 ^a
对照组	46	59.85±5.65	42.41±4.76 ^a	61.65±5.86	43.41±4.63 ^a	2.58±0.55	1.36±0.36 ^a
t 值		0.151	4.784	0.587	6.445	0.224	3.161
P 值		0.437	<0.05	0.256	<0.05	0.409	0.062

注：与本组治疗前比较，^a $P<0.05$ ，与对照组治疗后比较，^b $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的安全性指标及不良反应比较 治疗过程中，观察组患者出现轻微腹泻1例，持续时间为2 d，未特殊处理自行恢复正常，不良反应发生率为2.17%，对照组未出现不良反应。两组患者治疗前后血常规、尿常规、粪常规、肾功能、心电图均在正常范围，均未出现明显异常。两组患者的不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.011$, $P=0.315$)。

3 讨论

随着科学技术的发展和生产力水平的不断提升，人们已经脱离“吃饭靠天、出门靠走”的时代，但因为饱食摄入热量过多、因为过逸消耗能量较少的问题也随之而来，因此，NAFLD的发病率呈现逐年增高的趋势。临床中，大多数患者是在体检时发现转氨酶异常，或在检查腹部B超时被诊断为NAFLD。Brandon Orr-Walke等学者认为NAFLD的发病机制与肥胖、IR、“二次打击”学说、肠道菌群、高热量的饮食等有关^[6]，这些机制均可引起肝内甘油三酯(TG)代谢紊乱，最终导致TG在肝细胞中激增而发病。NAFLD的危害性较大且缺少确效药物，目前临床上以对症处理为主要治疗原则，疗效欠佳，治疗不充分时可导致T2DM、心脑血管疾病及肝内外恶性肿瘤等的发病率上升，增高全因死亡率。因此，积极的预防和治疗具有极为重要

的社会意义。

临床中大多数NAFLD患者处于单纯性脂肪肝阶段，改善IR和减重是治疗的首要目标，防治MetS、T2DM及其相关并发症至关重要。改变不健康的生活方式，减少过多热量的摄入，适当增加运动量，可减轻患者体重及腰围，是治疗NAFLD的重要基础措施，但多数患者由于无法坚持或方法不当导致效果不佳。目前临床常用的减肥药物有奥利司他，但需注意其带来的临床不良反应；二甲双胍是常用的改善胰岛素抵抗药物，具有辅助减肥的作用，2018版非酒精性脂肪性肝病防治指南建议将二甲双胍用于NAFLD患者T2DM的预防和治疗中^[1]。有研究报道，二甲双胍有改善肝纤维化、降低肝炎症反应的作用^[7]，且用药安全。本研究结果表明，对胃热脾困证NAFLD患者在健康教育、控制饮食、加强运动等生活方式干预的基础上，口服盐酸二甲双胍或运脾化浊颗粒均可改善NAFLD患者的胰岛素抵抗指数($P<0.05$)，但两组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)，说明两组效果相当，运脾化浊颗粒可能具有增加胰岛素敏感性的作用。

NAFLD以病理学上的明显肝脂肪变及影像学上确诊的脂肪肝为主要特征，其中影像学方法因简单方便、接受度高、伤害小等特点常首选用于临床，包括B

超、CT、MRI 等^[1]。大量临床研究对不同的影像学手段对比后发现,CT 在 NAFLD 诊断方面的准确率、检出率及敏感性均高于 B 超^[8-9]。黄玉洁等^[10]通过高脂饮食喂养成年狗,并采用不同诊断方法对狗的肝标本中的脂肪含量进行比较,发现 CT 定量结果与病理检查结果之间有明显相关性,认为 CT 定量能较为准确的评估肝的脂肪含量。正常人肝脏 CT 值高于脾脏 CT 值,两者具有明显相关性,若肝脏 CT 值低于脾脏 CT 值则提示可能患有脂肪肝,指南亦采用肝脾 CT 比值来判断 NAFLD 的病情程度及评价治疗效果。本研究在健康教育、控制饮食、加强运动等治疗的基础上,两组患者分别采取二甲双胍及运脾化浊颗粒进行干预,结果表明,两组均可升高患者的肝脏 CT 值、肝脾 CT 比值,且运脾化浊颗粒组疗效优于二甲双胍组。

中医认为 NAFLD 的病理特征是本虚标实,脾胃虚弱运化无力,肾虚水湿气化失司,产生“痰”“浊”“瘀”“湿”“热”等病理产物蕴结于肝,阻滞脉络,肝失疏泄而发为本病,病变脏腑涉及肝、脾、胃、肾,以脾胃为关键。陕西省名中医路波主任医师指出长期过饱和(或)喜食肥甘厚腻食物等不良饮食习惯是 NAFLD 发病的最主要原因;病机传变则为过饱饮食损伤脾胃或先天脾胃虚弱,脾胃运化无力产生阴之痰浊→痰浊阻滞脾胃气机→郁热积胃、湿困脾气→脾虚邪盛及肝→痰热湿浊瘀互结→升降失机而发为本病,并强调脾虚贯穿整个疾病过程,寒热虚实为本病复杂的病理性质,故非“辛开苦降法”而不能解。路波主任医师根据 NAFLD 病机传变特点将本病化分为痰湿阻脾证、胃热脾困证、肝郁脾虚证、痰热瘀结证等连续的四个证型,并指出胃热脾困证虽不是引发本病的起病病机,但却常是临床患者首诊所见最多的证型,也是决定病位是否由前期的脾胃传肝的关键点,故从此证入手治疗是非常必要的。胃热脾困证以湿热困阻脾胃为主要病机,但因胃为阳明易生、易招热邪而偏阳,加之湿邪则易困脾阳而偏阴,但以郁热重、阳损轻为特点,方选运脾化浊颗粒以达化痰浊、清郁热、护脾胃、祛血瘀、防肝变之功效。

运脾化浊颗粒由黄连、白芍、薤白、黄芩、半夏、干姜、党参、山楂、郁金、决明子、薏苡仁、川芎、甘草组成,有清热降气、开郁运脾、化痰活血的作用。临床用于中医辨证为胃热脾困证的脂肪肝、肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病等的治疗。方立善入脾胃之黄连为君,苦降以燥湿、清热,臣以苦降之黄芩、郁金和干姜、半夏以助君清开热邪、温脾化痰;佐以薤白、党参、薏苡仁以补助脾气,兼化制它药之苦寒以防伤脾阳而再生湿邪;佐加善消一切食积之山楂以消病源,加川芎、白芍、丹参、三七、决明子以行气活血助化痰,兼能疏补未受邪之肝;使以甘草为调和各药。全方以“辛开苦降、化痰去瘀”为原则,达到肝郁舒、脾滞行、湿邪散、

胃火降、痰浊消的目的。

本研究两组患者均由我院临床营养师制定合理的膳食计划,运动康复医师制定详细的运动计划,指导患者改善不合理的饮食习惯,培养每天适量合理运动的生活方式,患者热量摄入减少,运动量增加,在此基础上观察组给予口服运脾化浊颗粒,对照组给予口服盐酸二甲双胍,指导患者每天记录所摄入饮食、运动情况、体重变化等,定期随访,增加患者坚持治疗的信心和培养良好的生活方式。结果显示,观察组患者的愈显率明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前两组患者的肝脏 CT 值、肝脾 CT 比值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的肝脏 CT 值、肝脾 CT 比值均较治疗前明显升高,且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前,两组患者 ALT、AST、HOMA-IR 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 ALT、AST、HOMA-IR 水平均较治疗前明显降低,且观察组 ALT、AST 水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者的血常规、尿常规、粪常规、Cr、BUN、心电图等与治疗前比较均在正常范围内且无明显变化;两组治疗过程中均未发生不良事件。本临床观察样本量有限,病例来源地域局限,不能代表全部,有待于以后进一步深入研究。

综上所述,在健康教育、控制饮食、加强运动等生活方式干预基础上,口服运脾化浊颗粒可以改善胃热脾困证非酒精性脂肪性肝病患者的肝脾 CT 比值、改善胰岛素抵抗指数,其安全性较高,具有进一步研究的价值。

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,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]. 传染病信息, 2018, 31(5): 393-402, 420.
- [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] 葛均波,徐永健.内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 408-409.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 85-86.
- [5] 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, 4(7): 4-10.
- [6] BRANDON ORR-WALKER, 谈力欣, 许樟荣.非酒精性脂肪性肝病与糖尿病[J]. 临床荟萃, 2017, 32(8): 649-653.
- [7] 韩淑琴, 刘润, 刘俊霞, 等.二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝脏炎症、肝纤维化和胰岛素抵抗的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(12): 1769-1773.
- [8] 南胜天. CT 及 B 超在脂肪肝临床诊断中应用的价值[J]. 甘肃科技, 2017, 33(7): 102-103.
- [9] 何妙峰.腹部 B 超对健康体检者脂肪肝筛查的价值分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(10): 90-91.
- [10] 黄玉洁, 赵建卿, 王健, 等.基于 CT、MR 测量肝脏脂肪含量的动物实验研究[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(11): 1413-1416, 1419.

(收稿日期:2019-05-10)