

· 非酒精性脂肪性肝病中医临床探索专题 ·

[编者按] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤,已超越慢性乙型肝炎跃居为我国慢性肝病第1位,且发病率仍在持续上升。NAFLD与肝硬化,肝癌,代谢综合征,2型糖尿病,动脉硬化性心血管疾病的高发密切相关,对人民身体健康危害极大。目前,西医对NAFLD暂无明确有效的药物治疗,而中医药独特的理论体系以及临床疗效优势对NAFLD这一复杂性代谢性疾病的治疗干预具有广阔前景。目前多项研究证实肠道微生态和NAFLD之间有着错综复杂的联系,肠道微生态亦是中医药治疗NAFLD的潜在靶点。本课题组科室具备较为完整的临床研究体系,先后研究了多种方式治疗NAFLD,对NAFLD的中医辨证及治疗有比较深刻的认识和理解。为此,本课题组基于脾胃升降理论与肠道微生态关系,就NAFLD的组方用药思路进行了深入探讨,为NAFLD中医临床论治拓展新的视野。目前,NAFLD的中医药治疗多是长期口服中药,对患者来说坚持难度较高,结肠水疗则是将传统的中医外治法结合现代化的仪器,在传统中药保留灌肠的基础上,使中药能更深入肠道中,让药物能更好的吸收,对肠道菌群可能有一定调节作用,更能协助脾胃升降功能正常,在短时间内获取可视化临床疗效,增强患者治疗信心,提高后续治疗依从性。因此,课题组就NAFLD临床常见两类中医证候患者采用了不同中药复方结肠水疗,取得了初步临床疗效,未来将进一步探索中药复方肠道给药途径发挥疗效的肠道微生态机制。

## 三子养亲汤加味结肠水疗治疗痰湿内阻型非酒精性脂肪性肝病的临床疗效

蒋开平\*, 黄凯舟, 李建鸿, 邱腾宇, 莫小艾, 胡洪涛, 郭文强,  
任健, 张磊, 黄清华, 左映, 崔海璐, 陈旭丽  
(佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

[摘要] 目的:探讨三子养亲汤加味结肠水疗治疗痰湿内阻型非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的临床疗效。方法:选取痰湿内阻型NAFLD患者100例,经随机数字表法分为治疗组和对照组,各50例。两组患者均予口服水飞蓟宾胶囊与甘草酸二胺胶囊为基础治疗,治疗组则在基础治疗上加用三子养亲汤加味结肠水疗,对照组则加用生理盐水结肠水疗,疗程均为7 d。记录两组患者治疗前后主要中医证候评分、肝脏酶学指标[丙氨酸氨基转氨酶(ALT),天冬氨酸氨基转氨酶(AST), $\gamma$ -谷氨酸转氨酶(GGT)],血脂指标[胆固醇(TCH),甘油三酯(TG)],炎症因子指标[白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )],FibroScan测量值[肝脏硬度值(LSM),受控衰减参数(CAP)],尿酸及体质量的变化,并观察不良反应,评价患者的用药安全性。结果:与本组治疗前比较,两组患者治疗后中医证候评分,肝脏酶学指标,血脂指标,炎症因子指标,FibroScan CAP,尿酸,体质量均明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。治疗后两组在肝脏酶学指标,TCH,IL-6,LSM较对照组未见统计学差异,治疗后治疗组中医证候评分,UA,TNF- $\alpha$ ,FibroScan CAP较对照组明显降低( $P < 0.05$ )。结论:三子养亲汤加味结肠水疗,不仅能明显改善痰湿内阻型NAFLD的临床症状,而且还显著降低TG,UA,TNF- $\alpha$ ,FibroScan CAP及体质量,可在短期取得内取得一定的临床疗效。

[关键词] 三子养亲汤加味; 中药结肠水疗; 非酒精性脂肪性肝病; 痰湿内阻证

[中图分类号] R22;R242;R2-031; R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)03-0031-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20200326

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191017.1148.004.html>

[网络出版时间] 2019-10-17 13:37

[收稿日期] 20190924(002)

[基金项目] 广东省省中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2017]17号);佛山市卫生强市医学科技创新平台建设入库项目(佛卫函[2018]250号);国家中医药管理局医学重点专科培育项目(Fspy2-2015007)

[通信作者] \* 蒋开平, 硕士, 主任中医师, 教授, 硕士生导师, 从事中西医结合肝病临床研究, E-mail: jkpingfs@126.com

## Clinical Efficacy of Modified Sanzi Yangqintang and Colon Hydrotherapy on Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Phlegm-dampness

JIANG Kai-ping\*, HUANG Kai-zhou, LI Jian-hong, QIU Teng-yu, MO Xiao-ai, HU Hong-tao, GUO Wen-qiang, REN Jian, ZHANG Lei, HUANG Qing-hua, ZUO Ying, CUI Hai-jun, CHEN Xu-li  
(Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical efficacy of modified Sanzi Yangqintang combined with colon hydrotherapy in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with phlegm-dampness. **Method:** Totally 100 patients with NAFLD were selected and randomly divided into treatment group (50 cases) and control group (50 cases). Both groups were orally given silybin and glycyrrhizic acid diamine capsules. The treatment group was also added with modified Sanzi Yangqintang and colon hydrotherapy. The treatment lasted for 7 days. The control group was also added with saline colon hydrotherapy. Main traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and liver function indexes before and after treatment [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT)], blood lipid routine [cholesterol (TCH), triglyceride (TG)], inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], FibroScan measurement [liver stiffness measurement (LSM), controlled attenuation parameters (CAP)], uric acid and body weight changes were observed. Adverse reactions were observed, and the patient's medication safety was evaluated. **Result:** TCM syndrome score, liver enzyme index, blood lipid index, inflammatory factor index, FibroScan CAP, uric acid and body weight of the two groups were significantly reduced than those before treatment ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in liver enzymes, TCH, IL-6 and LSM between treatment group and control group. And TCM syndrome scores, UA, TNF- $\alpha$ , FibroScan CAP decreased were significantly different from control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Modified Sanzi Yangqintang combined with colon hydrotherapy can not only alleviate NAFLD with phlegm-dampness symptoms, but also significantly reduce triglyceride, tumor necrosis factor and FibroScan CAP and body mass, with certain clinical efficacy in a short term.

**[Key words]** modified Sanzi Yangqintang; Chinese medicine colon hydrotherapy; non-alcoholic fatty liver disease; phlegm-dampness

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种获得性代谢类疾病,其发病关键因素与胰岛素抵抗、遗传易感性密切相关,可导致肝硬化、肝癌的发生<sup>[1]</sup>。近年来,NAFLD 已替代慢性乙型病毒性肝炎,成为全世界最常见的慢性肝病,影响着世界四分之一的人群<sup>[2]</sup>。我国一项关于 NAFLD 患病率的调查报告显示<sup>[3]</sup>,1900—2013 年,NAFLD 人群由 18.2% 上升到 20.9%。目前,NAFLD 已成为我国第一大慢性肝病和健康检查肝脏生化指标异常的首要原因<sup>[4-5]</sup>,是慢性肝病临床业务的重点领域。NAFLD 的治疗主要以控制饮食及增强运动等生活方式干预为主,尚无明确有效的药物治疗用于临床,而中医中药的积极探索一直成为行业领域的关注热点。

中医学认为,NAFLD 属“肝癖”“肥气”“胁痛”等范畴,由各种原因产生的痰、湿、浊、瘀、热蕴结肝体而发病<sup>[6]</sup>。《丹溪治法·心要》指出“肥白人多痰

湿”,NAFLD 现代中医体质辨识及临床辨证亦表明,痰湿体质中 NAFLD 患病人群多<sup>[7]</sup>,痰湿内阻证是 NAFLD 最常见、最主要证型<sup>[8]</sup>。长期临床实践发现,早期 NAFLD 以痰湿内阻证居多,此时整合中医内治、外治方法,化解痰湿内阻病理状态而针对“痰湿”之标,阻断“痰、湿(浊)-瘀、热”病理基础演变链条,有望防范 NAFLD 病情的进一步发展。三子养亲汤载自《韩式医通》,具有温肺化痰、降气消食之功效,明·吴昆《医方考》论述:“治痰先理气,此治标之论耳……但气实之证,则养亲汤亦捷径之方矣”,用于 NAFLD 治疗,通过清理贮痰肺器而正对痰湿阻滞,方证相应。肺与大肠相表里,中药复方结肠水疗不仅通过新给药途径发挥治疗作用,还可通降腑气而肃降肺气,有助于痰湿化解。大肠传化正常有助于肝脏的疏泄,全身之气皆能流利循行,而肝脏疏泄功能协调亦可助大肠排泄体内糟粕。《医经精义》

也提到“大肠所以能传导者,以其为肺之腑,肺气下达,故能传导”,表明肺气肃降与大肠传导功能密切相关。因此,本课题组运用三子养亲汤加味结肠水疗治疗痰湿内阻型 NAFLD,并通过中医证候评分、肝脏生化指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST), $\gamma$ -谷氨酸转氨酶(GGT)],炎症因子[白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )],尿酸(UA),血脂[胆固醇(TCH),甘油三酯(TG)],体质量变化,肝脏硬度值(LSM),受控衰减参数(CAP)等指标,评估短期临床疗效。

## 1 资料方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 4 月至 2019 年 3 月在广东省佛山中医院肝病科门诊及住院部治疗的患者,并确诊为痰湿内阻型 NAFLD 患者,采用随机数字表法,分为对照组和治疗组,各 50 例,在治疗期间治疗组脱落 2 例,对照组脱落 7 例,实际完成例数 91 例。治疗组的 48 例中,男 41 例,女 7 例,平均年龄( $35.04 \pm 10.30$ )岁;平均身体质量指数( $28.75 \pm 3.78$ ) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。对照组 43 例,男 37 例,女 6 例,平均年龄( $36.02 \pm 10.19$ )岁;平均身体质量指数( $28.17 \pm 4.20$ ) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究经佛山中医院伦理委员会审核(编号 2018017),符合伦理学要求。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 NAFLD 西医诊断标准** 参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》<sup>[9]</sup>制定如下,凡具备下列前 5 项和第 6,7,8 项中任何一项者都可诊断为 NAFLD,①无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周 < 140 g,女性每周 < 70 g。②除外病毒性肝炎、自身免疫性肝病等可引起脂肪肝的特定疾病。③可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异症状及体征。④可有超重或肥胖、血糖异常、血脂紊乱、高血压等代谢综合征(MS)相关组分。⑤血清氨基转移酶和 GGT 水平可有轻至中度增高(< 5 倍正常值上限),通常 ALT 增高为主。⑥影像学表现符合脂肪肝诊断标准。⑦组织学检查符合脂肪肝诊断标准。⑧FibroScan CAP 检查符合脂肪肝诊断标准( $\text{CAP}/\text{dB} \cdot \text{m}^{-1} > 259$ )。

**1.2.2 NAFLD 中医辨证标准** 参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[6]</sup>,结合科室优势病种等相关内容制定中医诊断标准,临床辨证标准如下,主证为①体态肥胖;②右肋不适或胀闷;③周身困重;④大便黏滞不爽。次证为①脘腹

胀满;②倦怠无力;③食欲不振;④头晕恶心。舌象为舌淡,苔白腻。脉象为弦滑。具备 2 项主证加 1~2 项次证,参考舌脉象,即可确定辨证。

**1.3 纳入标准** 既符合 NAFLD 西医诊断标准,又符合以上中医辨证为痰湿内阻型诊断标准的患者;依从性良好且愿意参加本试验的患者;年龄在 18~60 岁,男女不限;均签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 年龄 < 18 岁及 > 60 岁的患者;患有病毒性肝病、药物性肝病等可导致脂肪肝的其他疾病的患者;患有严重痔疮、肛裂等其他肛肠疾病患者;长期使用降糖药物的患者;存在严重肝病倾向或肝衰竭的患者或严重脏器衰竭者;妊娠、哺乳者;正在参加其他药物临床试验的患者。

## 1.5 治疗方法

**1.5.1 基础治疗** 两组患者均予口服甘草酸二铵胶囊(甘利欣,江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字 H10940191,50 mg),150 mg/次,3 次/d,温水吞服。水飞蓟宾(水林佳,天士力制药集团股份有限公司,国药准字 H15040299),70 mg/次,3 次/d,温水吞服。

**1.5.2 治疗组** 在基础治疗上予以三子养亲汤加味结肠水疗。三子养亲汤加味主要由紫苏子 20 g,白芥子 30 g,莱菔子 30 g,葶苈子 30 g 等药物组成。本研究药物均来自本院中药房,由中药制剂中心蓝义坤副主任药师鉴定为正品,经本院药剂科代煎为水煎剂,1 剂/d,每剂浓煎至 100 mL(含生药  $1.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。通过肛管插入肛门,注入药液,嘱患者尽量保留 0.5 h。1 次/d,7 d 为 1 个疗程。

**1.5.3 对照组** 在基础治疗上予以生理盐水 100 mL,结肠水疗治疗,1 次/d,7 d 为 1 个疗程。

**1.5.4 结肠水疗操作方法** 采用长沙市雄飞科技实业有限公司生产的 CTJ-A 型结肠透析机,按操作程序进行全结肠清洗。之后,患者采取侧卧位,对照组与治疗组均取采结肠水疗法,用 20 号以下肛管插入肛门 15~20 cm,对照组注入生理盐水 100 mL,治疗组注入三子养亲汤加味复方药液 100 mL,嘱患者尽量保留 0.5 h。1 次/d,连续 7 d。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 中医证候评分表**<sup>[6]</sup> 参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[6]</sup>将患者临床症状如周身困重、倦怠乏力等,分为无、轻、中、重四级。患者治疗的第 1 日及治疗第 7 日,由两名与本研究无关的中医医师床边客观收集患者临床症状,并分别记录积分。

**1.6.2 观察指标** 检测 ALT, AST, GGT, TCH, TG, UA 水平均采用 ADVIA2400-1 型德国西门子全自动生化分析仪, ALT, AST, GGT, TCH, TG 试剂盒购自德赛诊断系统(上海)有限公司, 批号分别为 07741, 07432, 07321, 07511, 07612; UA 所需试剂盒购自武汉生之源生物科技有限公司, 批号 18091329-A1。

**1.6.3 炎症因子** 检测 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平采用 DPC1000 型美国德普化学发光免疫分析仪, 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 批号均为 20171127。

**1.6.4 肝脏 FibroScan 检测值**<sup>[10]</sup> 采用法国巴黎 Echosens 公司 FibroScan® 502 仪器, 检测方法参照 FibroScan® 用户手册, 由专业培训的操作者独立完成。检测区域为右侧腋前线至腋中线第 7, 8, 9 肋间, 连续成功检测 10 次, 取中位值 (M) 为最后测定结果, 并以测量值肝脏硬度值 (LSM/Kpa) 及受控衰减参数 (CAP/db·m<sup>-1</sup>) 表示。

**1.7 安全性指标** 治疗前后分别复查心电图、胸片、血常规、尿常规、大便常规。

**1.8 统计学方法** 运用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析。服从正态分布的独立样本计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间计量资料的比较分析采用独立样本 *t* 检验, 计数资料比较采用秩和检验。  $P < 0.05$  可

认为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后中医证候评分比较** 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后中医证候评分均降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后与对照组比较, 治疗组中医证候评分降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者中医证候评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	中医证候评分/分
治疗	48	治疗前	17.68 ± 6.02
		治疗后	8.18 ± 4.96 <sup>1,2)</sup>
对照	43	治疗前	16.69 ± 6.19
		治疗后	10.51 ± 5.88 <sup>1)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗前后肝脏生化指标比较** 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后 ALT, AST, GGT 水平均降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 治疗后与对照组比较, 对照组 ALT, AST, GGT 水平组间无明显降低, 比较差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of liver function before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

U·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	ALT	AST	GGT
治疗	48	治疗前	100.48 ± 44.72	41.23 ± 25.42	85.99 ± 59.67
		治疗后	55.35 ± 25.41 <sup>2)</sup>	29.31 ± 14.09 <sup>2)</sup>	64.53 ± 48.37 <sup>2)</sup>
对照	43	治疗前	105.79 ± 66.95	42.29 ± 26.67	85.17 ± 43.28
		治疗后	58.25 ± 43.74 <sup>2)</sup>	31.25 ± 19.50 <sup>1)</sup>	61.44 ± 31.16 <sup>2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.3 两组患者治疗前后血脂及尿酸比较** 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后 TCH, TG, UA 水平均降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 治疗后与对照组比较,

治疗组 TCH, UA 水平降低 ( $P < 0.05$ ), TG 水平较对照组无明显降低, 比较差异无统计学意义。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血脂及尿酸的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	例数	时间	TCH	TG	UA
治疗	48	治疗前	5.03 ± 1.03	2.35 ± 1.63	511.50 ± 118.54
		治疗后	4.28 ± 1.08 <sup>2,3)</sup>	1.87 ± 1.16 <sup>2)</sup>	421.95 ± 89.11 <sup>2,3)</sup>
对照	43	治疗前	5.28 ± 0.95	2.29 ± 2.03	487.53 ± 122.15
		治疗后	4.73 ± 1.01 <sup>2)</sup>	1.88 ± 0.99 <sup>1)</sup>	464.33 ± 109.38 <sup>1)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$  (表 4~6 同)。

**2.4 两组患者治疗前后炎症因子比较** 与本组治疗前比较, 治疗后两组患者 IL-6, TNF- $\alpha$  水平均降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 治疗后与对照组比较, 治疗组 TNF- $\alpha$  水平降低 ( $P < 0.05$ ), IL-6 水平较对照组无明显降低, 比较差异无统计学意义。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of inflammatory factors before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	IL-6	TNF- $\alpha$
治疗	48	治疗前	5.26 $\pm$ 4.11	10.27 $\pm$ 2.42
		治疗后	2.86 $\pm$ 2.30 <sup>2)</sup>	8.83 $\pm$ 2.27 <sup>2,3)</sup>
对照	43	治疗前	3.94 $\pm$ 2.87	9.80 $\pm$ 2.68
		治疗后	2.86 $\pm$ 2.54 <sup>2)</sup>	9.97 $\pm$ 2.93 <sup>1)</sup>

**2.5 两组患者治疗前后 FibroScan 检测值比较** 与本组治疗前比较, 两组患者 FibroScan LSM 值水平无明显降低, CAP 值降低 ( $P < 0.05$ ), 治疗后与对照组比较, 治疗组 CAP 值降低 ( $P < 0.05$ ), LSM 值较对照组无降低, 比较差异无统计学意义。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 FS 检测值的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of FS detection values before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	LSM/kPa	CAP/dB $\cdot$ m <sup>-1</sup>
治疗	48	治疗前	7.41 $\pm$ 3.29	333.14 $\pm$ 30.27
		治疗后	7.68 $\pm$ 3.76	304.89 $\pm$ 42.07 <sup>2,3)</sup>
对照	43	治疗前	7.87 $\pm$ 5.04	324.90 $\pm$ 27.26
		治疗后	7.36 $\pm$ 2.93	321.16 $\pm$ 31.30 <sup>1)</sup>

**2.6 两组患者治疗前后体质量减轻幅度比较** 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后体质量均降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后治疗组体质量下降幅度较对照组降低, 但无统计学差异。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后体质量减轻幅度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of body mass before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	体质量/kg
治疗	48	治疗前	81.85 $\pm$ 12.99
		治疗后	80.16 $\pm$ 12.45 <sup>2)</sup>
对照	43	治疗前	77.62 $\pm$ 11.58
		治疗后	76.45 $\pm$ 11.57 <sup>2)</sup>

**2.7 安全性评价** 研究期间过程中, 两组患者治疗前均行血常规、大便常规、尿常规、肾功能、胸片、心电图检查等安全性检查, 患者检查合格后方可入组。

研究结束后, 复查安全性指标, 均未出现异常。研究过程中, 治疗组中出现 3 例肛门红肿热痛, 对照组中出现 2 例头晕症状, 均对症处理后症状缓解, 继续当前治疗方案。经 Fisher  $\chi^2$  检验, 两组患者不良反应比较无显著性差异。

### 3 讨论

近年来, 非酒精性脂肪性肝病的患病率受国内人民生活水平的提高、传统饮食的改变、久坐少动的生活方式等多种因素影响, 呈逐年上升趋势, 与肥胖, 2 型糖尿病, 代谢综合征患病率相平行。NAFLD 治疗目标具有多样性与综合性, 因此单一靶点的药物针对此病尚无明确疗效, 而中药复方多成分的物质基础决定了多靶点的治疗效果。且中医药在 NAFLD 的辨证治疗、证候规律研究等诸多方面在近几年取得了显著进展<sup>[6]</sup>, 临床和实验研究显示中医药针对痰湿内阻型 NAFLD 具有抑制炎症、保肝降酶、调节血脂代谢、改善 IR 等多重作用<sup>[11-13]</sup>。

痰湿内阻型 NAFLD 中医临床治疗的重要选择是祛痰除湿, 选择三子养亲汤加味治疗依据: 方中苏子理气而降肺, 白芥子温肺而除痰, 莱菔子消食以破滞, 清·张秉承《成方便读》论曰: “三者皆治痰之药, 而又能于治痰之中各呈其长”; “肺为贮痰之器”, 肺气利则痰湿易解, 故方中加入葶苈子, 泻肺降气而除痰; 现代药理及临床应用研究显示, 莱菔子具有促进胃肠道排空、降血脂等作用<sup>[14-15]</sup>, 紫苏子具有护肝、改善胰岛素抵抗、降血脂等作用<sup>[16-18]</sup>, 白芥子具有提高肝细胞抗氧化能力来发挥抗肝纤维化的作用<sup>[19]</sup>。葶苈子具有降血脂等作用<sup>[20]</sup>。

NAFLD 的发病机制处于进一步研究与探索中, 现已进一步提出“多重打击”理论<sup>[21]</sup>, 其包括胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、氧化应激、炎症因子和肠道菌群都可能参与到 NAFLD 的各个阶段的发病机制<sup>[22]</sup>。当肝脏发生脂质代谢紊乱时, 大量游离脂肪酸进入肝脏, 促进甘油三酯合成, 并抑制肝内脂肪氧化, 最终导致肝脏脂质广泛贮积<sup>[23]</sup>。本研究结果显示, 相对于对照组, 治疗组能更好的降低 CAP 水平。可见, 三子养亲汤加味结肠水疗可以调控肝脏内的脂质代谢, 从而降低了脂质氧化应激反应, 减轻了肝脏的损伤。当肝脏脂质贮积时, 可导致肾脏对 UA 的重吸收增加, 从而导致高尿酸血症的发生<sup>[24]</sup>。本研究结果显示, 治疗后治疗组 UA 水平低于对照组, 可见三子养亲汤加味结肠水疗对肾脏的代谢有一定的促进的作用。炎症因子所造成的炎症损伤是肝脏损害的重要因素, TNF- $\alpha$ , IL-6 等炎症因子高表达

引起的炎症损伤是进一步诱发肝脏损伤发生、发展<sup>[25]</sup>。本组研究显示治疗后治疗组 TNF- $\alpha$  低于对照组,可见三子养亲汤加味具有抑制炎症反应,从而起到减轻早期肝损伤的发展的作用。

综上所述,三子养亲汤加味结肠水疗治疗痰湿内阻型 NAFLD 可明显改善患者症状,提高临床疗效,其机制可能与降低 TG, UA, TNF- $\alpha$ , CAP 水平有关。临床短期疗效的取得,值得进一步深入探索研究,但本研究样本量尚少,远期疗效及口服三子养亲汤加味治疗对照证据未完善,特别是对肠道微生物的干预效应将是下一步继续深入研究的重要切入点。

#### [参考文献]

[1] Rinella M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review[J]. JAMA, 2015, 313(22): 2263-2272.

[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] LI Z Z, XUE J, CHEN P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a Meta-analysis of published studies[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1): 42-51.

[4] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 61(6): 2099-2108.

[5] FAN J G, Kim S U, WONG V W. New trends on obesity and NAFLD in Asia [J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 862-873.

[6] 张声生, 李军祥. 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.

[7] 李红, 刘璇, 陈斌, 等. 长沙地区 1386 例非酒精性脂肪性肝病患者中医体质分布特征及其与血压、体重指数、血脂、肝功能酶学的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(5): 263-266.

[8] 林立, 梁惠卿, 陈少东, 等. 非酒精性脂肪肝病同病异证与肝活检病理学的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1462-1465.

[9] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(6): 483-487.

[10] 蒋开平, 李建鸿, 胡洪涛, 等. 慢性乙型肝炎湿热蕴结证和肝郁脾虚证患者肝纤维化 Fi-broScan 测定与肝组织病理学诊断的比较[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(19): 2768-2773.

[11] 史晓伟, 王一强, 张玉香, 等. 清肝祛湿活血方治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 181-184.

[12] 康学东, 党晓娟, 王苑铭, 等. 化浊颗粒治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(痰湿困脾型)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 171-175.

[13] 吕佳, 江云, 张鑫, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 238-241.

[14] 朱金照, 冷恩仁, 桂先勇, 等. 白术、藿香等中药对胃排空、肠推进影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(1): 24-26.

[15] 张国侠, 盖国忠. 莱菔子总生物碱对 Apo E 基因敲除小鼠血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(6): 844-845.

[16] 耿芹, 郑床木, 管政, 等. 代谢组学法评价紫苏子抗小鼠急性肝损伤的作用[J]. 食品科学, 2014, 35(17): 260-265.

[17] 朴颖, 费宏扬, 权海燕. 紫苏叶提取物对肥胖小鼠的影响及作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3992-3996.

[18] 高冰冰, 苏洁, 王楠楠, 等. 复方紫苏子提取物对高脂血症模型大鼠血脂、肝脂及肝脏病变的影响[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(5): 332-334.

[19] 曹思, 常欣峰, 尹宝, 等. 白芥子药组对肝纤维化大鼠的治疗作用及机制探讨[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 265-268.

[20] 周喜丹, 唐力英, 周国洪, 等. 南北葶苈子的最新研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4699-4708.

[21] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1038-1048.

[22] YU J, Marsh S, HU J, et al. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: interplay between diet, gut microbiota, and genetic background [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, doi: 10. 1155/2016/2862173.

[23] 翁小刚, 朱晓新, 杨庆, 等. 非酒精性脂肪肝的实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 104-109.

[24] ZHENG X Y, GONG L L, LUO R, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(10): 202.

[25] 谢伶俐, 周力, 李丽滨, 等. TNF- $\alpha$  和 IL-6 在非酒精性脂肪性肝病患者血清中的水平及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(14): 1492-1496.

[责任编辑 张丰丰]