

基于健脾疏肝法观察超声药物透入治疗 非酒精性脂肪性肝病 30 例

苏冬梅¹ 李树斌¹ 李军祥² 李影华¹

(1 中国中医科学院广安门医院南区内科,北京,102618; 2 北京中医药大学东方医院消化科,北京,100078)

摘要 目的:观察健脾疏肝方采用超声药物透入治疗非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)的疗效。方法:选取2015年1月至2016年9月中国中医科学院广安门医院南区门诊及住院收治的NAFLD 30例,随机分成2组,治疗组采用健脾疏肝方超声药物透入,对照组单纯采用超声离子透入,疗程3个月,随访3个月。观察患者体重指数、血清转氨酶(ALT、AST)、肝/脾CT值变化以及临床症状的改善。结果:无论单纯超声离子透入或者配合中药进行超声药物透入治疗均可有效改善NAFLD患者血清ALT、AST水平,降低患者肝/脾CT值,减轻患者脂肪肝程度,差异有统计学意义($P < 0.001$);并可有效改善患者体重指数,差异有统计学意义($P < 0.001$),缓解患者肝区疼痛、脘腹胀满、乏力等临床症状。结论:本方采用超声药物透入外治NAFLD有较好疗效,其远期疗效体现饮食、运动等综合治疗在NAFLD治疗中的重要性。

关键词 超声药物透入;健脾疏肝法;非酒精性脂肪性肝病

Observation of 30 Cases of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Treated by Ultrasound Drug Penetration

Su Dongmei¹, Li Shubin¹, Li Junxiang², Li Yinghua¹

(1 Southern branch of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102618, China; 2 Department of Gastroenterology, Beijing University of Chinese Medicine Subsidiary Dong-fang Hospital, Beijing 100078, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy of ultrasound drug penetration in the treatment of NAFLD. **Methods:** A total of 30 patients were randomly divided into two groups. The treatment group were treated by ultrasound drug penetration of spleen-tonifying and liver-soothing medicine and the control group by ultrasound ion penetration. The treatment lasted for three months. Then, three-months' follow-ups were performed for each patient. The monitored indexes included BMI, serum transaminase, liver/spleen CT ratio and clinical symptoms. **Results:** Both treatments in the two groups effectively improved the serum ALT, AST levels, reduced the patient's liver/spleen CT value, improved the patient's BMI, and relieved the clinical symptoms including liver pain, abdominal distention, and fatigue ($P < 0.001$). **Conclusion:** The formula in the treatment of NAFLD has a good effect with the long-term efficacy reflected in diet and sports.

Key Words Ultrasound drug penetration; Spleen-tonifying and liver-soothing method; Non-alcoholic fatty liver disease

中图分类号:R285.6;R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.039

在我国一般人群中的脂肪肝患病率为10%~16%,在肥胖患者中,脂肪肝的检出率高达38%^[1]。北京健康人群脂肪肝检出率最高达31.58%,其中30~60岁为高发年龄,40~50岁年龄组所占比例最高^[2],近几年来脂肪肝的发病年龄已经趋于年轻化。研究发现,脂肪肝是隐源性肝硬化的重要原因之一,预后不佳。因此,针对脂肪肝防治的研究对降低肝硬化发生率,提高人们生命质量和工作效率,具有重要的意义。目前关于本病治疗,现代医学尚无特效的治疗药物,而中医学具有独特的作用和优势,疗效显著^[3]。前期在导师李军祥教授指导下进行临床研究,证实健脾疏肝方可通过网络调控非酒精性脂

肪性肝炎的脂质代谢,从而有效防治NASH^[4],但是疗程长,患者口服中药依从性不佳,且中药口服不良反应不易控制。因此,在前期研究基础上将健脾疏肝方通过超声离子透入外治NAFLD患者30例,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年9月中国中医科学院广安门医院南区门诊及住院的非酒精性脂肪肝病35例,按随机数字表随机分成2组,治疗组17例,对照组18例;其中,治疗组2例、对照组3例未能坚持治疗退出,实际统计入组的患者30例,每组15例。纳入的30例患者中男19例,

女 11 例,男女之比是 1.73:1;年龄最大 62 岁,最小 21 岁;其中治疗组男 9 例,女 6 例,平均年龄(43.16 ± 10.45)岁;对照组男 8 例,女 7 例,平均年龄(37.63 ± 11.79)岁。经统计学处理,性别用 χ^2 检验,年龄用非参数检验,结果显示 2 组间性别($\chi^2 = 0.136, P = 0.713$)、年龄($t = 1.939, P = 0.057$),差异无统计学意义,具有可比性。纳入的 30 例患者中病程最长的 19 年,最短的 1 周,其中治疗组病程为 1 周至 10 年,平均病程(41.68 ± 48.14)个月;对照组为 1 周至 19 年,平均病程(61.57 ± 52.14)个月;经统计学处理,差异无统计学意义($t = -1.549, P = 0.127$),具有可比性。纳入的 30 例患者中,治疗组平均体重指数(26.90 ± 3.06),对照组(27.58 ± 4.00);治疗组肝/脾 CT 值平均(0.629 ± 0.31),对照组(0.607 ± 0.154);经统计学处理,2 组间体重指数($P = 0.605, F = 0.273$)、肝/脾 CT 值($P = 0.81, F = 0.059$),差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 2006 年及 2010 年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学会制定的 NAFLD 诊断标准^[5]。

1.3 纳入标准 1) 门诊或住院病例,确诊为 NAFLD;2) 年龄 18~70 岁;3) 试验前 1 月内未接受药品治疗者;4) 自愿参加本研究,签署知情同意书,依从性好。

1.4 排除标准 1) 哺乳、妊娠期或正准备妊娠的妇女;2) 过敏体质及对本研究药物已知成分或其他药物过敏者;3) 合并有心血管、脑血管、肾、胆和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者;4) 肝硬化者及其他原因引起肝功能异常的患者;5) 1 个月内服用过药物治疗者;6) 目前参加其他临床试验的患者;7) 妊娠急性脂肪肝、脑病脂肪肝综合征、类脂质沉积病、局灶性脂肪肝、肝脂肪类肿瘤,丙肝引起的脂肪肝等。

1.5 脱落与剔除标准 已入组病例但符合以下之一者,应予剔除:1) 误诊、误纳;2) 符合排除标准;3) 无任何检测记录者;4) 由于使用某种禁用的药物,以致无法评价药效者。

经知情同意、并筛选合格进入随机化试验的受试者,因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期,因过敏,或治疗过程中安全性检查指标出现异常($ALT \geq 300 \text{ U/L}$, $Cr > 3$ 倍正常值上限, $PLT < 50 \times 10^9$, $WBC < 3.0 \times 10^9$ 等),或其他不良反应、治疗无效而退出试验的病例,均作为脱落病例。

1.6 治疗方法 在饮食、运动干预^[6]的基础上,治疗组采用健脾疏肝方(炒白术 20 g、吴茱萸 15 g、茯

苓 30 g、绞股兰 20 g、泽泻 20 g、丹参 30 g、生山楂 15 g,配方颗粒,由北京康仁堂药业提供)超声离子透入(超声电导仪 NAVA-01TD 由北京诺亚同舟医疗技术有限公司提供,输入功率 75VA;选穴:双侧足三里及丰隆),对照组单纯采用超声离子透入(双侧足三里及丰隆),1 次/d,疗程 3 个月,治疗结束后,有效病例随访 3 个月。

1.7 观察指标 按统一方案分别于入组前、治疗 3 个月后对患者腹部 CT(肝/脾比值)进行观察和记录,其中肝/脾 CT 比值为肝脏四个层面肝/脾比值的综合。观察患者治疗前后及随访 3 个月后症状、体重、肝脏酶学(ALT、AST)变化。

1.8 统计学方法 统计分析采用国际通用 SPSS 22.0 统计分析软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料组间采用单因素或多因素方差分析,组内采用重复测量方差分析,均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者肝/脾 CT 比值 2 组肝/脾 CT 值在治疗结束后均升高,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.001, F = 149.738$);其中,治疗结束后治疗组肝/脾 CT 值升高幅度及治疗前后差值均比对照组大,且差异有统计学意义($P = 0.025, F = 5.633, P < 0.001, F = 20.642$)。见表 1。

表 1 2 组患者肝/脾 CT 值比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	治疗前	治疗后	治疗前后差值
治疗组	0.629 ± 0.315	$0.946 \pm 0.262^{* \Delta}$	$0.317 \pm 0.123^{\Delta}$
对照组	0.607 ± 0.154	$0.752 \pm 0.177^{*}$	0.145 ± 0.079

注: * $P < 0.01$, 治疗前; $\Delta P < 0.05$, 对照组; $\Delta P < 0.01$ 治疗前后差值比较。

2.2 血清 ALT、AST 水平比较 治疗组及对照组血清 ALT、AST 水平均随着治疗而呈逐渐下降趋势,治疗前 2 组 ALT、AST 水平差异均无统计学意义($P = 0.692, P = 0.799$)。治疗结束后,无论治疗组或是对照组 ALT、AST 水平与治疗前比较均明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.001$),且 AST 水平恢复正常;与同时点的对照组比较,治疗组 ALT 水平下降更明显,差异有统计学意义($P = 0.004$)。随访 3 个月后,2 组 AST 水平均在正常范围内,而 ALT 水平均保持下降趋势,其中治疗组 ALT 水平仍低于西药组,且差异有统计学意义($P = 0.031$)。见表 2、表 3。

2.3 中医证候积分 治疗组及对照组中医症状总积分随着治疗呈逐渐降低趋势。治疗组及对照组均于治疗结束后症状总积分即明显下降,与治疗前比

较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$, $F = 36.038$); 随访 3 个月后 2 组症状总积分持续下降, 与治疗结束时比较差异均有统计学意义 ($P = 0.001$)。各结局点, 2 组间症状总积分差异无统计学意义。见表 4。

表 2 2 组血清 ALT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L, $n = 15$)

组别	治疗前	治疗后	随访 3 个月
治疗组	78.10 ± 25.61	41.17 ± 17.03 *▲	41.29 ± 15.32 *△
对照组	82.84 ± 38.11	69.80 ± 31.37 *	62.00 ± 31.80 *

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, △ $P < 0.05$, ▲ $P < 0.01$ 。

表 3 2 组血清 AST 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L, $n = 15$)

组别	治疗前	治疗后	随访 3 个月
治疗组	47.47 ± 12.39	31.32 ± 9.66 *	30.86 ± 8.95 *
对照组	49.52 ± 28.30	38.13 ± 14.63 *	35.68 ± 15.40 *

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$ 。

表 4 2 组中医症状总积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分, $n = 15$)

组别	治疗前	治疗后	随访 3 个月
治疗组	13.00 ± 8.09	3.87 ± 4.27 *	2.67 ± 3.52 △
对照组	10.40 ± 4.60	4.93 ± 3.15 *	2.80 ± 2.89 △

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, △ $P < 0.01$ 。

2.4 体重指数 治疗组及对照组体重指数随着治疗呈逐渐降低趋势。治疗组、对照组于治疗结束时及随访 3 月后体重指数均下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 随访 3 个月 after 体重指数较治疗结束时仍持续下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。各结局点, 2 组间差异无统计学意义。见表 5。

表 5 2 组体重指数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$)

组别	治疗前	治疗后	随访 3 个月
治疗组	26.90 ± 3.06	26.40 ± 3.10 *	26.15 ± 3.07 *△
对照组	27.58 ± 4.00	26.78 ± 3.94 *	26.62 ± 3.96 *△

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, △ $P < 0.01$ 。

2.5 安全性结局 本研究于治疗前、治疗 3 个月及随访 3 个月时对患者进行肾功、心电图、血尿便常规等安全性指标检测, 观察治疗对患者是否存在不良反应, 以明确其安全性。本研究结果显示: 各结局点, 2 组患者安全性指标均未见异常, 所有患者均未出现任何与本病无关的不良反应, 均未见不良事件。

2.6 结论 本研究显示: 1) 无论单纯超声离子透入治疗或者配合中药进行超声药物透入治疗均可有效改善 NAFLD 患者血清 ALT、AST 水平, 降低患者肝/脾 CT 值, 减轻患者脂肪肝程度; 2) 并可有效改善患者体重指数, 缓解患者肝区疼痛、脘腹胀满、乏力等临床症状; 3) 研究结果显示无论近期疗效还是远期疗效均较好, 且未见不良反应, 表明配合饮食、运动

等综合治疗可更好地改善患者脂肪肝。

3 讨论

NAFLD 常见于肥胖、糖尿病等代谢综合征患者。目前现代医学尚无治疗本病的特效药物, 而近年来, 中医药作为治疗本病的特色治疗途径之一, 对改善患者的临床症状, 降低 ALT、AST 和血脂水平, 促进 NASH 的逆转等方面有较好疗效, 已在临床研究取得很大进展。但是中药口服依从性、不良反应不易控制, 有加重肝损害风险, 而中医外治法历来应用广泛, 且不良反应小; 另外, 脂肪肝目前国内外对于外治法方面的研究不多; 因此本研究以超声药物透入外治脂肪肝。

超声药物透入是通过电脉冲致孔和超声波的空化作用, 使皮肤组织的通透性提高; 通过超声辐射压和对流转运作用以及离子导入作用, 使药物透过皮肤进入体内, 发挥治疗作用。该方法简单易行, 具备中医特色, 且不良反应小, 易于为患者接受, 不仅可降低患者医疗负担, 且可节省大量医疗资源。

本病多以病程较长, 缠绵日久而成, 故其病因病机较为复杂, 在其病理演变过程中各种病因相互影响, 互为因果。如暴饮暴食, 饮食不节, 伤及脾胃, 脾失健运, 或情志失调, 肝气郁结, 肝气犯脾, 脾失健运, 或病后失调, 脾胃虚弱, 脾失健运, 水湿内停, 湿聚成痰, 痰郁日久化热, 痰湿阻滞, 气机不畅, 瘀血内停, 阻滞脉络。该方从本病的关键病机“脾虚肝郁, 痰浊瘀阻”及传统医学“见肝之病, 当先实脾”的理论角度出发, 从肝脾论治, 以达健脾疏肝、活血化浊, 从而防治脂肪肝。其中白术甘、苦、温, 归脾胃经, 健脾益气、化湿降浊, 吴茱萸暖肝和胃, 降逆化浊, 二者共奏健脾疏肝, 故为君药; 茯苓甘、淡、平, 归心脾肾经, 健脾益气、淡渗利湿, 泽泻甘淡渗泄、利湿化浊, 绞股蓝甘、苦、寒, 归肺脾肾经, 健脾益气、活血降脂, 共为臣药; 丹参活血化瘀、清心安神, 山楂健胃消食、化瘀降浊, 共为佐使药。全方共奏健脾疏肝、活血化浊。前期研究已证实该方可通过多靶点网络调控 NASH 脂质代谢, 从而防治本病。本研究结果亦显示本方采用超声药物透入外治可明显改善 NAFLD 患者肝/脾 CT 值、体重指数、肝脏酶学及临床症状; 其远期疗效体现饮食、运动等综合治疗在 NAFLD 治疗中的重要性。考虑本研究样本量少, 今后需在此基础上扩大样本量、进行多中心研究, 制定完善的、具有中医特色的综合治疗方案, 以便更全面、系统的治疗 NAFLD, 更好地进行基层推广应用。

(下接第 1374 页)

性和非对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 水平, 影响结构型一氧化氮合酶 (eNOS) 活力和内皮素/一氧化氮 (ET/NO) 的平衡, 从而缓解动脉内皮舒张功能的损害和抑制血管内膜的增生, 达到抗动脉粥样硬化的作用^[15-17]。蒋文跃^[18]指出石菖蒲有轻度增高血浆纤维蛋白原含量的趋势, 并且指明化痰药降低血黏度的机制与降血脂及抗脂质过氧化有关, 印证化痰亦能祛瘀、瘀瘀同治的理论。另外本研究设立常规组, 作为介于中药治疗和不治疗的对照, 表明温水泡足可以产生热能, 从而产生扩张血管、增加血流量、降低血黏度、解除疼痛的作用, 并且指出泡足的水位及浸泡部位也至关重要^[19]。中医经络理论指出, 小腿上的穴位 66 个, 足部穴位 33 个。另外从踝关节到膝关节分布着六经的部分经穴、合穴、络穴、郄穴及六腑的下合穴, 故高位泡足其开通经络、促进气血运行、加强脏腑功能的作用优于低位泡足效果^[20]。本研究结果显示, 3 组治疗后血管内径、血管 IM 及血流速度均明显优于治疗前, 观察组对血管内径改善情况均优于常规组 and 对照组, 常规组对血管内径改善情况优于对照组, 且差异均有统计学意义, 提示经过中药外洗后, 可以明显增加瘀瘀阻络型下肢动脉粥样硬化患者的血管内径, 降低血管 IMT, 增加血流速度, 明显改善患者临床症状。

综上所述, 采用内病外治法治疗瘀瘀阻络型下肢动脉粥样硬化患者是其中治疗方法之一, 它作用部位直接, 无不良反应, 用途广泛, 疗效好, 是一个值得推广的很好的治疗方法, 但在无标准广泛的方剂、无统一的辨证分型标准、样本量小、随访时间短等方面成为其中医药发展研究的短板。

参考文献

- [1] 李小鹰. 踝臂指数在下肢动脉粥样硬化疾病中的诊断价值[J]. 中华老年医学杂志, 2010, 29(6): 441-442.
- [2] 张斌, 郑海滨, 尚咏. 11 例腰椎管狭窄症伴下肢动脉粥样硬化疾病的诊疗[J]. 颈腰痛杂志, 2014, 35(2): 151-152.
- [3] 姜恺, 沈融, 谢吟灵, 等. 益气活血化痰方治疗老年下肢动脉粥样硬化[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(4): 576-577, 584.
- [4] 魏成志, 栗力. 下肢动脉硬化闭塞症的外科治疗进展[J]. 中国老

年学杂志, 2009, 29(24): 3317-3319.

- [5] 史作磊, 王坤, 于振海. 下肢动脉硬化闭塞症手术或介入治疗后血管再狭窄的影响因子[J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2014(3): 183-185.
- [6] 杨文慧, 何燕, 魏云鸿, 等. 超声检测颈动脉粥样硬化对冠心病的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(8): 880-882.
- [7] 张艳平. Nrc-1/psk9 在脂质代谢与动脉粥样硬化发生中的作用[J]. 中国医药指南, 2011, 9(17): 51-52.
- [8] 庄春薇, 闵娟, 张文清, 等. 成年人群下肢动脉疾病早期变化与脂质代谢特点的相关性分析[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(10): 1200-1201, 1213.
- [9] 温绍君, 叶平, 李家增. 动脉粥样硬化与易损斑块[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(3): 259-260.
- [10] 下肢动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议(2007) 写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华医学会心血管病学分会, 等. 下肢动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议(2007)[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 26(10): 725-740.
- [11] 王会梅, 高荣芳, 吕金波. 中西医结合治疗下肢动脉硬化性闭塞症 65 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(4): 398-399.
- [12] 李欣, 陈咸川, 马绍骏, 等. 益气活血化痰方早期干预老年无症状期下肢动脉粥样硬化的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(6): 35-38.
- [13] 秦合伟, 刘萍. 中医药抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(9): 1107-1109.
- [14] 刁宏, 杨会林. 中药足浴治疗下肢动脉粥样硬化斑块的临床研究[J]. 医药卫生: 文摘版, 2016, 28(5): 108-109.
- [15] 陈骁, 林以诺, 方丹红, 等. 姜黄素对动脉粥样硬化家兔血管内皮功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(19): 3343-3347.
- [16] 兰莉, 秦俭, 陈运贞, 等. 复方虎杖颗粒对冠心病患者血管内皮依赖性舒张功能障碍的干预效应[J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(6): 877-878, 901.
- [17] 杨艳秋, 杨伟民, 曹淑杰, 等. 当归活性成分阿魏酸钠干预老年冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛患者血液抗氧化能力和保护内皮细胞功能[J]. 中国临床康复, 2006, 10(39): 101-103.
- [18] 蒋文跃, 杨宇, 李燕燕. 化痰药半夏、瓜蒌、浙贝母、石菖蒲对大鼠血液流变性的影响[J]. 中医杂志, 2002, 43(3): 215-216, 225.
- [19] 李英. 探讨中药足浴及联合西药治疗老年人下肢动脉粥样硬化的疗效[J]. 大家健康: 中旬版, 2016, 10(1): 70.
- [20] 钟小习. 高位温水泡足用于糖尿病早期下肢动脉粥样硬化患者效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(24): 5-7.

(2017-03-30 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1370 页)

参考文献

- [1] 范建高. 非酒精性脂肪肝的临床流行病学研究[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(2): 106-107.
- [2] 肖利力. 北京地区部分健康人群超声检查结果分析[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2005, 28(2): 70-71.
- [3] 李立, 苏冬梅, 韩海嘯, 等. 中医药治疗非酒精性脂肪肝临床研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(2): 195-203.

- [4] 苏冬梅, 诸葛丽, 李健. 健脾疏肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脂代谢分子网络的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(2): 91-99.
- [5] 中华医学会肝脏病学分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[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 161-163.
- [6] 蔡东联. 实用营养学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 377.

(2016-11-06 收稿 责任编辑: 张文婷)