

本文引用:万霞,万涛.加减苍附导痰汤对痰湿阻滞型非酒精性脂肪性肝病氧化应激水平及脂质代谢的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):918-921.

## 加减苍附导痰汤对痰湿阻滞型非酒精性脂肪性肝病 氧化应激水平及脂质代谢的影响

万霞<sup>1</sup>,万涛<sup>2\*</sup>

(1.湖北省荆州市中医医院,湖北 荆州 434000;2.湖北省随州市中医医院,湖北 随州 441300)

**〔摘要〕**目的 观察加减苍附导痰汤对痰湿阻滞型非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)氧化应激水平及脂质代谢的影响。**方法** 将82例痰湿阻滞型NAFLD患者随机分为治疗组42例和对照组40例。治疗组给予口服加减苍附导痰汤,对照组给予口服奥利司他胶囊,两组的疗程均为12周。观察两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平、肝脏脂肪含量(LFC)及不良反应的发生情况。**结果** 治疗后两组患者TC、TG、LDL-C、HDL-C均较治疗前显著改善( $P<0.05$ ),且治疗组各项指标的改善优于对照组( $P<0.05$ );两组血清ALT、AST、MDA及LFC较治疗前明显降低,而血清SOD水平升高( $P<0.05$ ),且治疗组各项指标的改善优于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 加减苍附导痰汤对痰湿阻滞型NAFLD患者保肝降酶及降低肝脏脂肪含量有较好的疗效,可能与其提高抗氧化及脂质代谢水平有关。

**〔关键词〕** 非酒精性脂肪性肝病;加减苍附导痰汤;氧化应激;脂质代谢

**〔中图分类号〕** R256.4;R575.5

**〔文献标志码〕** B

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.07.027

### Effects of Modified Cangfu Daotan Decoction on Oxidative Stress and Lipid Metabolism in Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Syndrome of Phlegm-damp Obstruction

WAN Xia<sup>1</sup>, WAN Tao<sup>2\*</sup>

(1. Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou, Hubei 434000, China;

2. Suizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suizhou, Hubei 441300, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the effects of modified Cangfu Daotan Decoction on lipid metabolism and oxidative stress level in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with syndrome of phlegm-damp obstruction. **Methods** A total of 82 patients of NAFLD with syndrome of phlegm-damp obstruction were randomly divided into treatment group with 42 cases and control group with 40 cases. The treatment group was treated with modified Cangfu Daotan Decoction orally and the control group was treated with Orlistat Capsules orally. The course of treatment was 12 weeks. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), serum alanine aminotransferase (ALT), serum aspartate aminotransferase (AST), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD), liver fat content (LFC) and adverse reactions were observed before and after the treatment. **Results** After the treatment, the TC, TG, LDL-C and HDL-C of the 2 groups were significantly improved compared with those before the treatment ( $P<0.05$ ), and the improvement of each index in the treatment group was better than that in the control group ( $P<0.05$ ). The serum ALT, AST, MDA and LFC in the 2 groups were significantly decreased compared with those before the treatment, while serum SOD level was increased ( $P<0.05$ ), and the improvement of each index in the treatment group was better than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There is good efficacy of modified Cangfu Daotan Decoction in NAFLD patients with syndrome of phlegm-damp obstruction to protect liver, reduce enzymes and liver fat content, which may be related to its improving anti-oxidation and lipid metabolism.

**〔Keywords〕** non-alcoholic fatty liver disease; modified Cangfu Daotan Decoction; oxidative stress; lipid metabolism

**〔收稿日期〕** 2018-08-28

**〔基金项目〕** 荆州市科技局医疗卫生科技计划项目荆科技发((2016)26-65)。

**〔作者简介〕** 万霞,女,主管护师,研究方向:中医护理。

**〔通讯作者〕** \*万涛,男,主治医师,E-mail:784602397@qq.com。

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤,以弥漫性肝细胞脂肪变性为特征的病理性变化,包括单纯性脂肪肝及其演变而成的脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化,部分患者出现肝功能衰竭或肝细胞癌等从轻到重的病理阶段<sup>[1-2]</sup>。NAFLD的发病机制尚不清楚,可被多个不同的机制影响,包括营养因素、肠道微生物群、氧化应激损伤、遗传和表观遗传因素。肥胖症和代谢综合征在全球范围日益流行,NAFLD是目前常见的一种肝脏疾病,是我国健康体检肝脏生物化学指标异常的首要原因<sup>[3]</sup>,它影响到20%~45%的一般人群,60%~75%的肥胖人群<sup>[4]</sup>,30%~40%患者从慢性肝病发展为肝硬化和肝癌<sup>[4]</sup>,且西医迄今尚无较理想的针对性治疗药物。NAFLD属于中医学“胁痛”“痞满”“积聚”等范畴,病机主要与劳逸失度、饮食不节、肝郁脾虚、痰湿内蕴有关,针对本病“浊脂内聚”的病理特点<sup>[5]</sup>,本研究以苍附导痰汤治疗痰湿阻滞型NAFLD取得了较好疗效,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本次研究选择本院健康体检中心2017年1月至2018年6月的体检人员,经过严格筛选纳入,随机分为2组。对照组40例,男28例,女12例,年龄31~60(42.28±5.73)岁;治疗组42例,男27例,女15例,年龄30~61(43.61±5.47)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组联合修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》<sup>[6]</sup>标准:(1)肝脏病理学和影像学变化与酒精性肝病相似;(2)排除酒精性肝病、病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝炎、肝豆状核变性、全胃肠外营养、Mauriac综合征等导致脂肪肝的其他原因;(3)存在营养过剩、肥胖和代谢综合征相关表现。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见》<sup>[7]</sup>中关于痰湿阻滞证辨证标准:主症:(1)右胁肋不适或胀闷或肋下痞块;(2)舌质红,苔黄腻边有瘀斑。次症:(1)右胁肋刺痛;(2)形体肥胖;(3)身疲体倦、沉困、嗜睡、乏力;(4)面色晦滞;(5)舌质紫暗或有瘀斑、瘀点;(6)脉弦滑或涩。主

症必备,加次症2项以上即可。

1.2.3 纳入标准 (1)符合非酒精性脂肪性肝病的西医诊断标准,中医辨证属痰湿阻滞型;(2)年龄30~65岁;(3)患者无精神或意识障碍疾患;(4)患者清楚本次研究目的,签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 (1)近期使用抗氧化应激类药物、降脂类药物、通便剂及肠道微生态制剂等影响血浆氧化应激水平及代谢指标的患者;(2)存在心、脑血管肾脏疾病或恶性肿瘤;(3)孕前状态、妊娠期、哺乳期妇女。

### 1.3 治疗方法

对照组:给予奥利司他胶囊[注册证号:H20130243,规格0.12g,RocheS.p.A.(意大利)上海罗氏制药有限公司分装]随餐口服,每次0.12g,每天3次。同时指导患者改变不良生活方式,调整膳食结构,建议低脂、高纤维类食物,选择适宜的体育锻炼方式。

治疗组:给予加减苍附导痰汤治疗。药物组成:苍术15g,法半夏15g,茯苓15g,制南星9g,枳壳15g,香附10g,焦山楂30g,生山楂30g,决明子15g,丹参20g,黄连6g。每日1剂,水煎,分早晚服用,并根据临床症状加减:脾虚胃脘胀满者加厚朴12g,薏苡仁30g;口苦黏腻者加广藿香10g,泽兰15g;潮热烦躁者,加银柴胡8g,地骨皮8g,牡丹皮10g;肝区痛甚者加郁金10g,元胡10g;大便秘结不通者加酒大黄15g,枳实10g,厚朴10g。

两组均连续治疗12周。

### 1.4 观察指标

1.4.1 实验室指标 治疗前后抽取空腹10h以上静脉血,3000 r/min离心10 min,收集血清,于-70℃下保存。检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.4.2 超声影像指标 肝脏脂肪含量(liver fatty content, LFC)测定:超声测得肝右叶肋间切面和肝右肾矢状切面超声图像测定平均灰阶强度,将两者相除即获得超声测定的肝肾回声比值,同时计算肝脏衰减系数,并通过腹部标准化模型对测定的肝脏超声定量指标进行标准化,利用NIHimage图像分析软件计算肝脏衰减系数和肝肾回声比值,应用超声定量公式推算LFC。

1.4.3 安全性指标 治疗期间对患者肝功能进行检测,并记录服药过程中的不良反应如恶心、呕吐、腹部不适、低血糖、腹泻等。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, $t$  检验;计数资料用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后脂代谢指标比较

治疗前两组患者的脂代谢相关指标 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者 TC、TG、LDL-C、HDL-C 均较治疗前显著改善( $P<0.05$ ),且治疗组各项指标的改善优于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后脂代谢指标比较(mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗组	42 治疗前	7.21±1.07	2.59±0.76	3.62±0.91	0.82±0.23
	42 治疗后	5.54±1.16*#	1.64±0.42*#	2.98±0.76*#	1.22±0.35*#
对照组	40 治疗前	7.28±1.26	2.58±0.72	3.58±0.86	0.78±0.16
	40 治疗后	5.98±1.19*	1.71±0.54*	3.12±0.82*	1.08±0.26*
<i>t</i> 值		3.610	3.016	3.044	3.097
<i>P</i> 值		0.036	0.049	0.046	0.040

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

### 2.2 两组治疗前后氧化指标及 LFC 比较

治疗前两组患者氧化指标及 LFC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组 SOD 值上升而 MDA 和 LFC 值下降( $P<0.05$ ),且治疗组各项指标的改善优于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后氧化指标及 LFC 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	SOD/(mmol·L <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mL <sup>-1</sup> )	LFC/%
治疗组	42 治疗前	89.83±8.51	7.63±1.01	10.91±2.41
	42 治疗后	104.32±9.35*#	5.32±0.34*#	6.43±1.08*#
对照组	40 治疗前	89.64±8.62	7.59±1.04	10.84±2.14
	40 治疗后	95.72±6.35*	6.76±0.54*	7.28±1.39*
<i>t</i> 值		14.511	2.547	2.081
<i>P</i> 值		0.031	0.039	0.042

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

### 2.3 两组治疗前后肝功能比较

治疗前两组患者血清 ALT、AST 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者血清 ALT、AST 均明显下降( $P<0.05$ ),且治疗组各项指标的改善优于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 ALT、AST 比较(U/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>		ALT	AST
治疗组	42	治疗前	59.83±7.51	54.19±10.46
		治疗后	42.75±8.35*#	36.43±6.08*#
对照组	40	治疗前	58.64±7.62	53.84±10.34
		治疗后	50.72±6.35*	42.28±8.39*
<i>t</i> 值			4.733	4.370
<i>P</i> 值			0.047	0.038

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

### 2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均无严重的不良反应发生,仅出现恶心、呕吐、腹部不适、低血糖、腹泻等不良反应,治疗组不良反应发生率低于对照组( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 两组不良反应比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	恶心、呕吐	腹部不适	低血糖	腹泻	总发生
治疗组	42	1(2.38)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.38)	2(4.76)*
对照组	40	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)	8(20.00)
$\chi^2$ 值						4.036
<i>P</i> 值						0.038

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

## 3 讨论

NAFLD 以肝实质细胞脂肪变性和游离脂肪酸及甘油三酯堆积为特征,其确切的发病机制颇为复杂,最普遍和经典的解释为“二次打击理论”(Two-Hit-Theory),第一次打击包括:久坐不动的生活方式、高脂肪饮食、肥胖、肝脂质沉积和胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>,胰岛素抵抗同样是代谢综合征(MetS)的病理基础<sup>[9]</sup>,胰岛素抵抗使胰岛素作用的靶器官对胰岛素敏感性下降,脂肪组织的脂解作用降低,诱发脂肪在肝细胞内堆积,同时肝脏过多摄取游离脂肪酸(FFA);第二次打击包括:氧化应激、促炎症因子、脂肪因子及线粒体机能障碍导致肝细胞损伤、炎症及纤维化<sup>[10]</sup>,脂质在肝细胞过量沉积,引发氧化应激和脂质过氧化,氧化应激可直接损伤生物膜,线粒体功能障碍,跨膜电位的丧失,导致线粒体肿胀、破裂,最终导致细胞坏死,高胰岛素血症可以通过阻断线粒体的脂肪酸氧化,导致肝脏脂肪酸的聚集,过氧化物酶体( $\beta$  氧化)和微粒体( $\omega$  氧化)路激活,形成额外的活性氧簇(reactiveoxygenspecies, ROS)和脂质过氧化产物(lipid peroxide, LPO)如 MDA,MDA 的半衰期比活性氧长,其可以扩散到其他区域产生氧化应激。MDA 是介导

应激反应的重要物质,其水平增高提示氧化应激反应扩大。SOD 主要存在于胞液和线粒体基质中,是防御生物体氧化损伤的一种十分重要的酶,通过歧化作用清除体内氧自由基,其水平高低反应了机体抗氧化能力的强弱。国内研究 NAFLD 患病率变化与肥胖症、高脂血症、代谢综合征、2 型糖尿病的流行趋势相平行,NAFLD 患者已成为高脂血症、代谢综合征、2 型糖尿病疾病的高危人群,因此对 NAFLD 的早诊断、早干预,对防治其相关疾病具有重要的意义,超声定量测量 LFC 的方法能较准确、稳定地估测肝脏脂肪浸润程度,为早期无创诊断 NAFLD 的有效影像学依据<sup>[1]</sup>。

NAFLD 在中医学无特定病名,历代医家根据其临床症状或病因病机将其归为“痰浊”“胁痛”“积聚”“肥气”等范畴。《素问·经脉别论篇》:“食气入胃,散精于肝,淫气于筋……饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”临床中非酒精性脂肪性肝病患者多嗜食肥甘厚味、饮食营养失衡、睡眠功能障碍,导致脾胃虚弱水湿内停、浊占清位,形成本病的发病基础,饮停、浊留、脂聚之标虽实,但本系脾虚,脾失健运则水湿内滞,湿聚成痰,痰湿瘀阻胶着,蓄久化热,内生火热邪毒,煎灼津液,脉道失充,血行不畅,导致血瘀肝络而致胁痛,肝脉不利或脂膏挟湿阻滞肝络而致肋下痞块,痰湿瘀内蕴,阻滞气机,“津随气行”气机不利痰湿得不到有效的清除,膏脂蓄积于肝,正所谓《难经》所述“肝之积,名曰肥气”,薛博瑜教授等人亦认为该病病机总属痰湿瘀滞<sup>[2]</sup>,痰浊内阻、痰瘀阻络,痰、瘀贯穿疾病始终,痰湿瘀血积于肝中,则成此病。苍附导痰汤出自《广嗣纪要》,是治疗脾失健运、痰浊内蕴的经典方剂,本研究以此为主方,根据 NAFLD 疾病特点痰浊阻滞肝脉、内生火热,瘀血内生、血瘀肝络,痰瘀互结,加入消积除膏脂、活血散瘀之焦山楂、生山楂、决明子、丹参,以开胃消脂、畅

血脉、行痰浊,佐以黄连清热燥湿而除内热。本研究结果表明,加减苍附导痰汤可显著降低 NAFLD 患者血清 MDA 水平而升高血清 SOD 水平,改善血脂,降低肝脏脂肪含量,肝酶水平亦随之明显好转;同时可降低患者恶心、呕吐、腹部不适、低血糖、腹泻等不良反应发生率,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. JAMA, 2015, 313(22):2263-2273.
- [2] DIEHL A M, DAY C. Cause Pathogenesis and treatment of nonalcoholic Steatohepatitis[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 377(21): 2063-2073.
- [3] FAN J G, KIM S U, WONG V W. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. Journal of Hepatology, 2017, 67(4):862-873.
- [4] PEREIRA K, SALSAMENDI J, CASILLAS J. The global nonalcoholic fatty liver disease epidemic: what a radiologist needs to know[J]. Journal of Clinical Imaging Science, 2015, 5(1):32.
- [5] 徐春霞,杨勤,刘永年从“浊脂论”论脂肪肝[J].上海中医药杂志, 2017, 51(4):33-35.
- [6] 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. 会非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J].实用肝脏病杂志, 2018, 21(2):177-186.
- [7] 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共识意见(2017)[J].中医杂志, 2017, 58(19):1706-1710.
- [8] 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.
- [9] 仲茂凤,方凡夫.中医体质学说与代谢综合征相关性研究概况[J].湖南中医药大学学报, 2016, 36(10):100-102.
- [10] PEVERILL W, POWELL L W, SKOEN R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15 (5): 8591-8638.
- [11] 解育新,季学磊.超声定量分析非酒精性脂肪肝肝脏脂肪含量与代谢综合征及大血管病变的关系[J].临床超声医学杂志, 2018, 20(4):250-253.
- [12] 郭雨雅,方南元,薛博瑜.基于数据挖掘对非酒精性脂肪肝病辨治思路的研究[J].辽宁中医杂志, 2017, 44(2):233-236.