

多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗非酒精性脂肪性肝病 患者肝脏超声脂肪变性评分变化*

陈凯 居峰

【摘要】 目的 探讨多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者的疗效及对肝脏超声脂肪变性评分的影响。方法 2018 年 1 月~2020 年 1 月我院诊治的 NAFLD 患者 132 例,采用随机数字表法分为对照组 66 例和联合组 66 例,分别给予多烯磷脂酰胆碱或多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗 24 周。采用 ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平,采用化学发光法检测血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和白介素-10 (IL-10) 水平,采用超声肝脏脂肪变性评分。结果 在治疗结束时,联合组血清 ALT、AST 和 GGT 水平分别为 (39.4 \pm 4.1) U/L、(35.8 \pm 6.6) U/L 和 (81.4 \pm 10.1) U/L,显著低于对照组 [分别为 (54.3 \pm 5.2) U/L、(50.9 \pm 7.4) U/L 和 (108.8 \pm 12.6) U/L, P <0.05]; 联合组血清 TC、TG 和 LDL-C 水平分别为 (3.5 \pm 1.0) mmol/L、(2.2 \pm 0.6) mmol/L 和 (2.7 \pm 0.6) mmol/L,显著低于对照组 [分别为 (4.2 \pm 1.2) mmol/L、(2.9 \pm 0.8) mmol/L 和 (3.4 \pm 0.8) mmol/L, P <0.05]; 而血清 HDL-C 水平为 (1.7 \pm 0.6) mmol/L,显著高于对照组 [(1.3 \pm 0.5) mmol/L, P <0.05]; 联合组肝脏超声脂肪变性评分和血清 TNF- α 水平分别为 (0.9 \pm 0.2) 分和 (3.5 \pm 0.8) ng/L,显著低于对照组 [分别为 (1.7 \pm 0.3) 分和 (4.2 \pm 1.0) ng/L, 而血清 IL-10 水平为 (28.9 \pm 7.4) ng/L,显著高于对照组 (24.1 \pm 6.7) ng/L, P <0.05]。结论 应用多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗 NAFLD 患者可更好地发挥肝功能改善和降脂效果,改善了肝脏脂肪变性,可能与抑制了炎症反应有关。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 多烯磷脂酰胆碱; 扶正化瘀片; 肝脂肪变; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.02.017

Observation of hepatic steatosis score by ultrasonography in patients with nonalcoholic fatty liver diseases after polyene phosphatidylcholine and Fuzheng Huayu capsule combination treatment Chen Kai, Ju Feng. Department of Pharmacy, Fifth People's Hospital, Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to investigate the efficacy of polyene phosphatidylcholine and Fuzheng Huayu capsule, a herbal medicine, combination in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) and its effect on hepatic steatosis score (HSSu) by ultrasonography. **Methods** A total of 132 patients with NAFLD were recruited in our hospital between January 2018 and January 2020, and were randomly divided into control ($n=66$) and observation group ($n=66$), receiving orally polyene phosphatidylcholine or polyene phosphatidylcholine and Fuzheng Huayu combination therapy for 24 weeks. Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-10 (IL-10) levels were assayed. The hepatic steatosis scores was evaluated by ultrasonography. Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamine transferase (GGT), serum alkaline phosphatase (ALP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) levels were detected routinely. **Results** At the end of 24 week observation, serum ALT, AST and GGT levels in the observation group were (39.4 \pm 4.1) U/L, (35.8 \pm 6.6) U/L and (81.4 \pm 10.1) U/L, significantly lower than [(54.3 \pm 5.2) U/L, (50.9 \pm 7.4) U/L and (108.8 \pm 12.6) U/L, respectively, P <0.05] in the control; blood TC, TG and LDL-C levels were (3.5 \pm 1.0) mmol/L, (2.2 \pm 0.6) mmol/L and (2.7 \pm 0.6) mmol/L, significantly lower than [(4.2 \pm 1.2) mmol/L, (2.9 \pm 0.8) mmol/L and (3.4 \pm 0.8) mmol/L, respectively, P <0.05], while blood HDL-C level was (1.7 \pm 0.6) mmol/L, significantly higher than [(1.3 \pm 0.5) mmol/L, P <0.05] in the control group; the hepatic steatosis score and serum TNF- α level were (0.9 \pm 0.2) and (3.5 \pm 0.8) ng/L, significantly lower than [(1.7 \pm 0.3) and (4.2 \pm 1.0) ng/L, while serum IL-10 level was (28.9 \pm 7.4) ng/L, significantly higher than (24.1 \pm 6.7) ng/L, P <0.05] in the control. **Conclusion**

The oral administration of polyene phosphatidylcholine and Fuzheng Huayu combination in the treatment of patients with NAFLD could improve liver function test normal and decrease blood lipids, which might be related to the intrahepatic steatosis

作者单位: 214000 江苏省无锡市 江南大学附属无锡市第五人民医院药剂科(陈凯); 消化科(居峰)

第一作者: 陈凯 男 32 岁 大学本科 药师

通讯作者: 居峰 E-mail: 529369742@qq.com

and inflammatory reactions.

【Key words】 Nonalcoholic fatty liver diseases; Polyene phosphatidylcholine; Fuzheng Huayu capsule; Hepatic steatosis; Therapy

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是非酒精因素导致的以肝内脂肪过度沉积为特征的疾病。近年来,随着人们生活质量的提高,肥胖人群的比例随之增加,NAFLD 患病群体也呈现出升高趋势^[1-2]。在既往 NAFLD 相关的研究中已有学者指出,我国 NAFLD 发病率约为 20.9%,并呈低龄化趋势,而欧美等西方国家普通人、2 型糖尿病和高脂血症患者 NAFLD 发病率分别为 20%~33%、28%~55% 和 27%~92%^[3-5]。大多数 NAFLD 患者无明显症状,仅有少部分可出现乏力、肝区隐痛、肝脾肿大等。若治疗不及时或不控制疾病进展,NAFLD 则会形成肝纤维化和肝硬化,部分患者甚至还具有癌变的风险。现阶段,针对 NAFLD 多以饮食和运动干预结合护肝药物治疗,其中多烯磷脂酰胆碱是临床常用的治疗药物,其疗效已得到较多临床医师的认可^[6-7]。扶正化瘀片是一种中药制剂,具备活血祛瘀、益精养肝等功效,在临床应用过程中已表现出较好的护肝和抑制肝组织炎症作用。本研究应用多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗 NAFLD 患者,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 1 月~2020 年 1 月我院诊治的 NAFLD 患者 132 例,男 80 例,女 52 例;年龄为 34~64 岁,平均年龄为 (46.2±8.4) 岁。参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2018 年修订版)》^[8] 的标准诊断。排除标准:(1) 对本研究所用药物过敏;(2) 合并恶性肿瘤或严重的心、肾功能异常;(3) 合并药物性肝损伤、病毒性肝炎、自身免疫性肝病;(4) 既往有肝脏手术史;(5) 近 3 个月内有应用降糖、调脂、护肝等药物史;(6) 未能遵医嘱用药或失访者;(7) 精神异常,无法配合本研究。采用随机数字表法将患者分为两组,每组 66 例,两组基线资料比较,无显著性差异 ($P>0.05$)。患者签署知情同意书,本研究经我院医学伦理学委员会审核、通过。

1.2 治疗方法 给予所有患者饮食控制,保持规律作息,鼓励积极参与户外体育锻炼,控制体质量。在对照组,给予多烯磷脂酰胆碱 [赛诺菲(北京)制

药有限公司,国药准字: H20159010] 2 粒口服 3 次/d; 观察组在对照组治疗的基础上加用扶正化瘀片 (上海黄海制药有限责任公司,国药准字: Z20050546) 5 粒口服 3 次/d。两组均连续用药治疗观察 24 周。

1.3 血生化指标检测 使用西门子公司生化分析仪检测血生化指标;采用 ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平 (南京卡米洛生物工程有限公司);采用化学发光法检测血清高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein hs-CRP) 和白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 水平 (苏州长光华生物试剂有限公司)。

1.4 肝脂肪变性评估 参照郑瑞丹^[9] 等人的研究行常规超声检查,依据肝脂肪变性程度分为无、轻度、中度、重度,分别记为 0、1、2、3 分。其中轻度:前半部分肝切面回声稍密集增高,后半部分回声稍减低,肝切面可见光带和清晰的血管结构;中度:前半部分肝切面回声密集增高,后半部分回声减低,出肝面光带增强,可见远程增益,血管结构显示不清晰;重度:前半部分肝切面回声明显密集增高,后半部分回声消失,出肝面光带消失,血管结构无法显示。

1.5 统计学方法 应用 IBM SPSS Statistics 24.0 软件行统计学分析,对正态分布的计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,采用独立 t 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝功能指标比较 治疗后,联合组血清 ALT、AST 和 GGT 水平显著低于对照组 ($P<0.05$, 表 1)。

2.2 两组血脂指标比较 在治疗后,联合组血清 TC、TG 和 LDL-C 水平显著低于,而血清 HDL-C 水平显著高于对照组 ($P<0.05$, 表 2)。

2.3 两组肝脏超声脂肪变性评分和血清炎症因子水平比较 治疗后,联合组肝脏超声脂肪变性评分及血清 TNF- α 水平显著低于,而血清 IL-10 水平显著高于对照组 ($P<0.05$, 表 3)。

表 1 两组肝功能指标 [U/L ($\bar{x}\pm s$)] 比较

| | 例数 | ALT | AST | GGT | ALP |
|--------|----|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------|
| 联合组治疗前 | 66 | 84.2±8.0 | 75.1±9.3 | 144.2±29.4 | 84.2±18.4 |
| 治疗后 | 66 | 39.4±4.1 ^① | 35.8±6.6 ^① | 81.4±10.1 ^① | 65.4±13. |
| 对照组治疗前 | 66 | 83.9±7.9 | 75.3±9.4 | 144.3±29.8 | 84.3±18.5 |
| 治疗后 | 66 | 54.3±5.2 | 50.9±7.4 | 108.8±12.6 | 70.4±15.4 |

与对照组比 ① $P<0.05$ 表 2 两组血脂指标 [mmol/L ($\bar{x}\pm s$)] 比较

| | 例数 | TC | TG | HDL-C | LDL-C |
|--------|----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 联合组治疗前 | 66 | 5.8±1.9 | 4.2±1.0 | 0.8±0.3 | 4.5±1.1 |
| 治疗后 | 66 | 3.5±1.0 ^① | 2.2±0.6 ^① | 1.7±0.6 ^① | 2.7±0.6 ^① |
| 对照组治疗前 | 66 | 5.8±1.7 | 4.3±1.1 | 0.8±0.4 | 4.5±1.0 |
| 治疗后 | 66 | 4.2±1.2 | 2.9±0.8 | 1.3±0.5 | 3.4±0.8 |

与对照组比 ① $P<0.05$ 表 3 两组肝超声脂肪变性评分和血清炎症因子水平 ($\bar{x}\pm s$) 比较

| | 例数 | 肝脂肪变性评分(分) | TNF- α (ng/L) | IL-10(ng/L) | hs-CRP(mg/L) |
|--------|----|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| 联合组治疗前 | 66 | 2.4±0.5 | 5.7±1.5 | 18.8±5.7 | 4.8±1.4 |
| 治疗后 | 66 | 0.9±0.2 ^① | 3.5±0.8 ^① | 28.9±7.4 ^① | 4.1±0.7 |
| 对照组治疗前 | 66 | 2.3±0.5 | 5.6±1.6 | 19.0±5.8 | 5.0±1.4 |
| 治疗后 | 66 | 1.7±0.3 | 4.2±1.0 | 24.1±6.7 | 4.1±0.9 |

与对照组比 ① $P<0.05$

3 讨论

现代医学研究指出,NAFLD 是一种脂肪过度沉积于肝细胞内所引发的疾病,疾病的发生发展与胰岛素抵抗、系统性炎症和氧化应激反应激活关系密切。一般认为,针对该疾病的治疗应当以控制疾病进展、护肝、调脂和抗炎为主^[10,11]。在祖国医学中并无 NAFLD 这一病名,但依据其临床症状、体征可分为“积聚”、“胁痛”、“痞满”等范畴,认为形体肥胖、喜卧少动、情志失调致血、气、痰淤积于肝为病因,认为病机为正虚血瘀,正虚则气阴两虚,血瘀则瘀血阻络,治疗当以活血、祛瘀、通络为主^[12]。扶正化瘀片是近年来应用于临床的一种中药制剂,在多种肝脏疾病的治疗方面表现出较好的效果,如肝硬化^[13]、慢性乙型肝炎^[14]等,为寻找治疗 NAFLD 的新方法,本研究在多烯磷脂酰胆碱治疗 NAFLD 的同时加用扶正化瘀片,观察患者用药安全性及用药前后肝功能、血脂、炎症相关指标的变化,为 NAFLD 治疗时用药方法的选择提供参照。

本研究结果显示,用药 6 个月后联合组血清

ALT、AST、GGT 及 TC、TG 和 LDL-C 改善优于对照组,提示相对于多烯磷脂酰胆碱单独治疗,多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗 NAFLD 患者可更好地发挥护肝、调脂作用。多烯磷脂酰胆碱是植物大豆中提纯的磷脂,也是现阶段治疗 NAFLD 的常用药物之一,其药物的化学结构与内源性卵磷脂基本相同,可有效发挥护肝作用,改善肝功能、血脂代谢,降低肝内脂肪沉积。同时,多烯磷脂酰胆碱与肝细胞膜结合后还能促进肝细胞再生^[15,16]。在既往的研究中已有较多学者对多烯磷脂酰胆碱治疗的作用机制和临床效果进行了探讨^[17,18]。扶正化瘀片是由丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子等制成的一种中药制剂,其中丹参为君药,具有活血祛瘀的作用;发酵虫草菌粉、桃仁为臣药,发挥补虚损、益精气的作用,同时桃仁还能助丹参活血祛瘀;松花粉、绞股蓝为佐药,具有益气润燥、清热解毒、护肝的作用;五味子则为使药,调和诸药。共奏活血祛瘀、益精养肝的功效,促使肝内血流畅通,降解肝纤维化成分,调整血脂代谢,从而改善肝功能和血脂指标。联

合组发挥更好的改善作用,我们认为与扶正化瘀片和多烯磷脂酰胆碱发挥协同治疗作用有关。

在两组肝脏超声脂肪变性评分及血清 TNF-α、IL-10 和 hs-CRP 水平监测过程中发现,治疗后联合组上述指标得到更好的改善,表明多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗 NAFLD 患者具有较好的缓解肝脂肪变性和抑制炎症反应作用。联合治疗更好地降低了肝脂肪变性评分可能与扶正化瘀片调节肝内脂肪代谢和降低血脂水平密不可分,与过去一些类似研究结果相互印证。联合组患者血清 TNF-α 和 hs-CRP 水平改善更加显著,我们分析具体原因认为,扶正化瘀片在改善肝内血流的同时还能抑制脂质过氧化反应,促进肝细胞的修复与再生,从而控制肝内炎症反应^[19-20]。另外,在用药安全性的分析方面发现两种药物的应用均无不良反应发生,提示多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗 NAFLD 患者并不会明显增加药物不良反应,临床应用安全性较好。

综上所述,临床应用多烯磷脂酰胆碱联合扶正化瘀片治疗 NAFLD 患者能够有效地改善患者肝功能和血脂指标,降低超声肝脏脂肪变评分,可能与两药联合治疗能够抑制肝脂肪变性和肝内炎症反应有关。但 NAFLD 患者的药物治疗还在起步阶段,患者服药的依从性可能受多种因素的影响,而最基本的运动和饮食控制治疗在很大程度上影响着治疗效果的观察。合并存在的其他代谢综合征也会严重干扰临床试验结果的评判,这些均需认真控制。

【参考文献】

[1] Mitsuro C ,Kunio N ,Hitoshi A ,et al. Onset of ulcerative colitis in a patient with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Dramatic effect of plant-based diet for NAFLD. *Inflamm Bowel Dis* , 2019 ,25(11) : 146-147.

[2] José DC ,Rocío GD ,Paloma G ,et al. Genetic and epigenetic regulation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) . *Int J Mol Sci* , 2018 ,19(3) : 911-911.

[3] Aterina C ,Perla FM ,Olivero F ,et al. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* , 2018 ,24 (19) : 2083-2094.

[4] You N ,Xu J ,Wang L ,et al. Fecal fungi dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity* ,2021 ,29(2) : 350-358.

[5] Wang L ,Chen J ,Ning C ,et al. Endoplasmic reticulum stress related molecular mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) . *Curr Drug Targets* ,2018 ,19(9) : 1087-1094.

[6] Cao M ,Li X ,Zhang B ,et al. The effect of polyene phosphatidyl

choline intervention on nonalcoholic steatohepatitis and related mechanism. *Ame J Transl Res* ,2016 ,8(5) : 2325-2330.

[7] Lu LG ,Zeng MD ,Xu J ,et al. The effect of diammonium glycyrrhizinate lipid ligand on alcoholic fatty liver. *Chin J Nat Med* , 2004 ,2(6) : 372-375.

[8] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪肝专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年版).*实用肝脏病杂志* 2018 21(2):177-186.

[9] 郑瑞丹,陆伦根,孟家榕,等.非酒精性脂肪性肝病临床和病理学研究. *中华肝脏病杂志* ,2006 ,14(6) : 449-452.

[10] Mohamed RZ ,Jalaludin MY ,Zaini AA . Predictors of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among children with obesity. *J Pediatr Endocr Met* ,2020 ,33(2) : 247-253.

[11] Machado MV ,Polcarpo S ,Coutinho J ,et al. What is the role of the new index relative fat mass (RFM) in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ? *Obes Surg* ,2020 ,30(4) : 1-9.

[12] 李志国,姜韩雪,焦云涛,等.非酒精性脂肪性肝病中医证型分布的文献分析. *中华中医药杂志* ,2017 ,32(10) : 4713-4715.

[13] 戈雪婧,赵长青,徐列明.扶正化瘀胶囊对肝硬化患者生存率的影响. *中华肝脏病杂志* ,2017 ,25(11) : 834-840.

[14] 黄运坤,赵长青,胡义扬,等.扶正化瘀胶囊对慢性肝病患者血清氨基酸谱异常的调整作用. *中华肝脏病杂志* ,2005 ,13(3) : 230-231.

[15] Duan RL ,Sun X ,Liu J ,et al. Mixed micelles loaded with silybin-polyene phosphatidylcholine complex improve drug solubility. *Acta pharmacol Sin* ,2011 ,32(1) : 108-115.

[16] Zhang H ,Jiang T ,Yu H ,et al. Polyene phosphatidylcholine protects against radiation induced tissue injury without affecting radio-therapeutic efficacy in lung cancer. *Am J Cancer Res* , 2019 ,9 (6) : 1091-1103.

[17] Okiyama W ,Tanaka N ,Nakajima T ,et al. Polyene phosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in pparα - null mice through attenuation of increases in oxidative stress. *J Hepatol* , 2009 ,50(6) : 1236-1246.

[18] Pan W ,Hao WT ,Xu HW ,et al. Polyene phosphatidylcholine inhibited the inflammatory response in LPS-stimulated macrophages and ameliorated the adjuvant-induced rat arthritis. *Am J Transl Res* ,2017 ,9(9) : 4206-4261.

[19] Xiang DM ,Zheng XH ,Wang QY . Effects of adefovir dipivoxil capsules single and combined with fuzheng huayu capsule in the treatment of chronic hepatitis b. *Chin J Clin Pharmacol* ,2010 ,26 (11) : 810-812.

[20] Liu P . Fuzheng huayu capsule in the treatment of liver fibrosis: Clinical evidence and mechanism of action. *Chin J Integr Med* , 2012 ,18(5) : 398-400.

(收稿:2021-08-04)

(本文编辑:刘波)