

当飞利肝宁联合卵磷脂治疗非酒精性脂肪性肝炎临床观察

占国清 谭华炳 李芳 李儒贵 张薇薇

【摘要】 目的 观察当飞利肝宁联合卵磷脂对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者的临床疗效。方法 116例NASH患者被随机分成3组。联合治疗组(45例)给予当飞利肝宁和卵磷脂片,当飞利肝宁组(38例)和卵磷脂组(33例)分别给予当飞利肝宁和卵磷脂片口服治疗,疗程均为3个月。观察患者治疗前后主要症状、肝功能、血脂及B超检查脂肪肝程度的变化。结果 联合治疗组在纳差、乏力、肝区不适改善方面优于卵磷脂组($\chi^2=3.94, \chi^2=10.63, \chi^2=8.54, P<0.05$ 或 $P<0.01$),当飞利肝宁组乏力改善也优于卵磷脂组($\chi^2=3.97, P<0.05$);联合治疗组和当飞利肝宁组AST、ALT较卵磷脂组降低($P<0.05, P<0.01$),联合治疗组AST、ALT、TG、TC降低也优于当飞利肝宁组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后联合治疗组和卵磷脂组B超发现脂肪肝程度的变化均有显著改善($P<0.01$ 或 $P<0.05$),联合治疗组与当飞利肝宁组减轻更明显($P<0.01$);少数患者服用当飞利肝宁后有腹胀、恶心、厌食等胃肠道反应。结论 当飞利肝宁联合卵磷脂治疗NASH有较好的疗效和安全性。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝炎;当飞利肝宁;卵磷脂;治疗

doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2012.02.006

A clinical observation of Dangfei Liganning combined with lecithin for treating patients with non-alcoholic steatohepatitis Zhan Guoqing, Tan Huabing, Li Fang, et al. Institute of Hepatology, People's Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of Dangfei Liganning combined with lecithin for treating patients with non-alcoholic steatohepatitis(NASH). **Methods** 116 patients with NASH were randomly divided into three groups. The combination therapy group (n=45) was treated with Dangfei Liganning and lecithin tablets, and the Dangfei Liganning group (n=38) and lecithin group (n=33) were treated with Dangfei Liganning and lecithin tablets orally, respectively. The regimen lasted for three months. Before and after treatment, clinical data including main symptoms, hepatic function parameters, blood cholesterol and fatty liver image under B ultrasound in the three groups were monitored respectively. **Results** The rates of symptoms alleviation such as fatigue, anorexia, abdominal discomfort in the combination therapy group were higher than in the lecithin group ($\chi^2=3.94, \chi^2=10.63, \chi^2=8.54, P<0.05$ or $P<0.01$). Fatigue improvement was better in the Dangfei Liganning group than in the lecithin group ($\chi^2=3.97$ or $P<0.05$); The levels of AST and ALT were declined obviously in the combination therapy group and Dangfei Liganning group than in the lecithin group after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). AST, ALT, TG, TC were also lower in the combination therapy group than in the Dangfei Liganning group ($P<0.05$ or $P<0.01$); Fatty liver under B ultrasound in the combination therapy group and lecithin group were obviously improved after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$); Some patients had abdominal distension, nausea, anorexia and other gastrointestinal reactions after taking Dangfei Liganning. **Conclusion** Dangfei Liganning combined with lecithin has good clinical efficacy and security for the treatment of patients with NASH.

【Key words】 Non-alcoholic steatohepatitis; Dangfei Liganning; Lecithin; Therapy

随着人们生活方式和饮食结构的改变,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发

病率逐年上升。NAFLD可由单纯的脂肪变性到脂肪性肝炎、进展性纤维化和脂肪性肝硬化,严重危害人民健康。研究显示^[1],NAFLD可影响任何年龄和任何种族的人群。最近的一系列影像学 and 肝活检资料显示,NAFLD已成为西欧、美国、澳大利亚、日本第一大慢性肝病以及肝功能异常的首要病因,普通成年人

作者单位:442000 湖北省十堰市 湖北医药学院附属人民医院肝病研究所

第一作者:占国清 男,45岁,主任医师。主要从事肝病的临床和分子生物学研究。E-mail:syrmhospital@yahoo.com.cn

NAFLD 患病率为 17% ~ 33%，其中 1/3 ~ 1/2 可能为 NASH，后者 10 年内肝硬化发生率为 15% ~ 25%，其中 30% ~ 40% 将会死于肝癌、肝功能衰竭和肝移植后的疾病复发^[2]。NAFLD 的防治已成为医学多个学科和社会关注的重要课题。当飞利肝宁由天然植物当药的提取物和水飞蓟素配伍而成，具有清热利湿、解毒退黄功效，多用于治疗各类肝炎。卵磷脂是合成脂蛋白的原料，脂蛋白是脂肪的运转形式，可将肝内脂肪运出肝外，参与机体的脂肪代谢，具有防治脂肪肝的作用^[3]。我们应用当飞利肝宁联合卵磷脂治疗肝功能异常的 NAFLD 患者 45 例，现将结果总结、报告如下。

资料与方法

一、临床资料 自 2008 年 6 月至 2010 年 12 月入选 116 例我院门诊体检发现的肝功能异常伴有脂肪肝患者，符合中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会 2006 年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》的诊断标准^[4]。入组标准：血总胆固醇及甘油三酯增高，B 超明确诊断为脂肪肝，ALT 和 / 或 AST 增高。排除标准：①每周乙醇摄入量：男性 ≥ 140g，女性 ≥ 70g；②各种肝炎病毒感染、药物性、自身免疫性或代谢性肝病等；③治疗前 3 个月内使用降脂药物、降血糖药物、熊去氧胆酸及维生素 E 等。将入选病例依入院先后随机分为 3 组。联合治疗组 45 例，男 33 例，女 12 例，年龄 20 ~ 56 岁，平均年龄 36.5 ± 11.5 岁；当飞利肝宁组 38 例，男 28 例，女 10 例，年龄 21 ~ 52 岁，平均年龄 35.8 ± 12.0 岁；卵磷脂组 33 例，男 25 例，女 8 例，年龄 21 ~ 57 岁，平均年龄 36.0 ± 11.8 岁。3 组在性别、年龄、临床症状（乏力、纳差、腹胀、肝区不适）、血生化指标及脂肪肝程度等方面均具有可

比性(P>0.05)。

二、治疗方法 所有患者积极进行基础治疗(包括节食、低脂低糖饮食、增加运动及控制体重等)。联合治疗组给予当飞利肝宁片(江西心正药业有限责任公司，国药准字 Z20050170，每粒 0.45g) 2 片，每日 3 次口服，卵磷脂片(酒泉大得利制药有限公司，国药准字 H62020988，每粒 0.1g) 4 片，每日 3 次口服；当飞利肝宁组给予当飞利肝宁 2 片，每日 3 次口服；卵磷脂组给予卵磷脂片 4 片，每日 3 次口服。疗程均为 3 个月。

三、检测 采用 ELISA 法检测血清甲、乙、戊型肝炎病毒标记物(上海科华生物工程股份有限公司)和丁型肝炎标志物(北京贝尔生物工程有限公司)；采用间接免疫荧光法检测自身免疫性抗体[欧蒙(杭州)医学实验有限公司]；采用日立 7600 全自动生化分析仪及其配套试剂检测肝功能指标。

四、B 超诊断脂肪肝标准 使用美国 LOGIQ7 彩色多普勒超声诊断仪行肝脏检查。参照文献 [4] 中 NASH 诊断标准，分为 4 个等级：无脂肪肝、轻度脂肪肝、中度脂肪肝及重度脂肪肝。

五、统计学方法 应用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，脂肪肝分度资料用 Ridit 分析法，P < 0.05 被认为有统计学意义。

结果

一、3 组患者临床症状改善情况 联合治疗组在纳差改善($\chi^2=3.94, P<0.05$)、在乏力和肝区不适改善($\chi^2=10.63$ 和 $\chi^2=8.54, P<0.01$) 方面比卵磷脂组治疗效果好；当飞利肝宁组在乏力改善($\chi^2=3.97, P<0.05$) 方面与卵磷脂组比，效果好(表 1)。

表 1 3 组患者治疗后症状改善(%)情况的比较

	例数	时间	乏力	纳差	腹胀	肝区隐痛
联合组	45	治疗前	40(88.9)	23(51.1)	8(17.8)	36(80.0)
		治疗后	18(40.0) ^②	7(15.6) ^①	2(4.4)	5(11.1) ^②
利肝宁	38	治疗前	33(86.8)	20(52.6)	6(15.8)	30(78.9)
		治疗后	20(52.6) ^①	8(21.1)	3(7.9)	8(21.1)
卵磷脂	33	治疗前	30(90.9)	16(48.5)	5(15.2)	25(75.8)
		治疗后	25(75.8)	10(30.3)	3(9.1)	12(36.4)

与卵磷脂组比，①P<0.05，②P<0.01

二、3组患者肝功能和血脂变化情况 当飞利肝宁组在AST降低($t=2.46, P<0.05$)、ALT降低($t=2.95, P<0.01$)方面和联合治疗组在AST、ALT降低($t=5.13, P<0.01$)方面均优于卵磷脂组;联合治疗组在

ALT、TG、TC降低($t=2.14, t=2.12, t=2.07, P<0.01$)和AST降低($t=2.80, P<0.01$)方面也较当飞利肝宁组更明显(表2)。

表2 3组患者治疗前后肝功能和血脂($\bar{x}\pm s$)变化的比较

	例数	时间	AST(IU/L)	ALT(IU/L)	GGT(IU/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
联合组	45	治疗前	68.3 ± 19.3	89.8 ± 28.5	78.5 ± 25.8	2.5 ± 1.4	5.5 ± 1.1
		治疗后	39.6 ± 10.5 ^{②③}	45.3 ± 15.4 ^{②③}	62.4 ± 18.6 ^③	1.8 ± 1.0 ^③	4.6 ± 0.8 ^③
利肝宁	38	治疗前	65.8 ± 18.5	92.2 ± 27.9	75.4 ± 26.9	2.5 ± 1.3	5.3 ± 1.1
		治疗后	46.5 ± 12.1 ^①	52.8 ± 16.9 ^②	65.5 ± 22.2	2.3 ± 1.1	5.0 ± 0.9
卵磷脂	33	治疗前	70.3 ± 19.1	86.9 ± 26.1	77.1 ± 24.2	2.6 ± 1.3	5.4 ± 1.0
		治疗后	54.5 ± 15.2	65.8 ± 20.2	64.4 ± 20.4	2.0 ± 1.0	4.9 ± 0.9

与卵磷脂组比,① $P<0.05$,② $P<0.01$;与当飞利肝宁组比,③ $P<0.05$,④ $P<0.01$

三、3组患者脂肪肝程度变化情况 联合治疗组治疗后脂肪肝程度较治疗前明显改善($U=3.87, P<0.01$),卵磷脂组脂肪肝程度也较治疗前明显改善

($U=2.12, P<0.05$);联合治疗组治疗后脂肪肝程度改善($U=2.69, P<0.01$)明显优于当飞利肝宁组(表3)。

表3 3组患者脂肪肝分度情况的比较

	例数	时间	正常	轻度	中度	重度
联合组	45	治疗前	0	6	27	12
		治疗后	9	16	15	5 ^①
利肝宁	38	治疗前	0	5	23	10
		治疗后	3	6	20	9
卵磷脂	33	治疗前	0	4	21	8
		治疗后	5	9	13	6

与当飞利肝宁组比,① $P<0.01$

四、不良反应 经全程观察,少数患者服用当飞利肝宁后有轻微的腹胀、恶心、厌食等胃肠道反应,在用餐后口服症状消失;卵磷脂无明显的不良反应。

讨论

NAFLD是以肝细胞脂肪变性和脂肪贮积为病理特征但无过量饮酒史的临床综合征,是代谢综合征或胰岛素抵抗综合征在肝脏中的表现。随着肥胖和糖尿

病发病率的增加,NAFLD的发病率日益上升,已成为我国常见的慢性肝病之一。NAFLD在不同国家一般人群中的患病率为10%~24%,而在肥胖人群中可达57%~74%^[9]。由于部分NAFLD患者可合并脂肪性肝炎、肝纤维化,甚至发展为肝硬化,因此寻求相关的有效治疗药物具有重要的临床意义。

NAFLD发病机制复杂,国内外学者多认可非酒

精脂肪性肝炎的发生、发展与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、氧化应激、脂质过氧化损伤和细胞因子异常等有关^[6,7]。高血脂、脂肪肝患者常面临着降脂与保肝治疗的矛盾。目前使用较多的降血脂药物主要包括以促进甘油三酯代谢为主的贝特类及以促进胆固醇代谢为主的他汀类药物, 这些药物均具有一定的肝脏毒性, 且不能有效地改善肝内脂肪沉积, 停药后易反弹。因此, 它们在脂肪肝的治疗中尚存在争议。当飞利肝宁是以当药和水飞蓟的提取物配伍制成, 具有清热解毒, 化湿利胆的作用^[8], 是临床护肝治疗的常用药物之一。动物实验证明, 当飞利肝宁可明显降低高脂血症脂肪肝大鼠血清转氨酶水平, 减轻肝细胞的脂肪变性及肝脏炎症反应, 兼有解毒保肝及祛脂保肝的作用^[9]。研究表明, 当飞利肝宁中的有效成分当药有增加肝细胞处理脂质的能力, 能促进胆固醇转化为胆酸, 增加胆固醇在胆汁中的排泄, 具有选择性降低血脂的作用^[10]; 水飞蓟素是一种细胞膜稳定剂, 具有抗脂质过氧化、清除自由基、维持细胞膜的稳定性、促进肝细胞再生及直接或间接的抗肝纤维化等作用^[11,12]。卵磷脂的主要成分为磷脂酰胆碱, 由甘油与脂肪酸和磷酸胆碱结合而成, 是构成脑、神经组织和细胞膜等生物膜的主要成分。研究表明, 人体补充卵磷脂可以改善膜磷脂组分, 增加膜流动性和膜酶活性修补, 从而修复损伤的细胞膜, 同时卵磷脂具有的抗氧化功能, 进一步提高其修补受损的细胞膜能力^[13]。磷脂酰胆碱是脂蛋白的合成原料, 脂蛋白可将肝内脂肪运到肝外, 参与机体的脂肪代谢^[14]。磷脂酰胆碱还能降低血清胆固醇和三酰甘油, 使高密度脂蛋白升高, 低密度脂蛋白降低, 有防治动脉粥样硬化的作用^[9]。

本研究结果显示, 当飞利肝宁和卵磷脂在一定程度上均能改善 NASH 患者的临床症状, 联合治疗组乏力、纳差及肝区不适改善方面明显优于卵磷脂组 ($P<0.05, P<0.01$), 当飞利肝宁组改善乏力症状也优于卵磷脂组 ($P<0.05$)。治疗后对 3 组患者肝功能和血脂指标比较发现, 联合治疗组降低 AST、ALT 水平明显优于其它两组 ($P<0.05, P<0.01$), 降低 TG、TC 水平方面优于当飞利肝宁组 ($P<0.05$), 当飞利肝宁组较卵磷脂组更有效地降低异常升高的转氨酶 ($P<0.05, P<0.01$),

但 3 组在降低 γ -GT 水平方面差异无统计学意义。从 B 超声像学的改变看, 治疗后卵磷脂组和联合治疗组脂肪肝程度明显好转 ($P<0.05, P<0.01$), 联合治疗组优于当飞利肝宁组 ($P<0.01$)。虽然少数患者服用当飞利肝宁有轻微的胃肠道反应, 但通过改变服药方式后症状消失。以上结果表明, 当飞利肝宁与卵磷脂联合可以更有效地改善 NASH 患者的自觉症状, 降低转氨酶和血脂水平, 改善肝脏脂肪变的组织结构, 药物服用安全, 未见不良反应。

参考文献

- [1] Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(8):883-889.
- [2] 何淑梅, 孔俭, 牛俊奇. 非酒精性脂肪性肝病研究现状及进展. *中国老年学杂志*, 2008, 28(7):725-727.
- [3] 刘媛, 张小东, 刘久红. 卵磷脂治疗脂肪肝 142 例效果观察. *华北国防医药*, 2005, 17(5):358-359.
- [4] 中华医学会肝病学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. *实用肝病杂志*, 2007, 10(1):1-3.
- [5] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 2002, 346 (16):1221-1231.
- [6] 余灏东, 任孟军. 水林佳治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察. *现代医药卫生*, 2008, 24(13):1921-1922.
- [7] Day CP, Alwis NM. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*, 2008, 48(Suppl1):S104-112.
- [8] 黄欣, 张哲永. 当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病 32 例临床观察. *中医杂志*, 2007, 48(6):524-525.
- [9] 刘翎, 谢贤春, 吉中和, 等. 当飞利肝宁治疗实验性脂肪肝的研究. *中国中药杂志*, 2003, 28(8):787-789.
- [10] 吴佳玉, 江南, 黄仁刚. 当飞利肝宁治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究. *四川省卫生管理干部学院学报*, 2008, 27 (3):192-193.
- [11] 李克敏. 当飞利肝宁对四氯化碳致大鼠慢性肝损害的保护作用. *中药药理与临床*, 1998, 14(1):38-40.
- [12] 胡振斌, 邱华, 毛德文. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18 (23):2801-2802
- [13] 李巍巍, 任丽娜. 卵磷脂对妊娠期高血压疾病高风险孕妇血浆前列环素、血栓素水平的影响. *大连医科大学学报*, 33(3):232.
- [14] 李涛, 王天志. 卵磷脂的研究进展. *中药材*, 2002, 25(10):752-756.

(收稿:2011-11-09)

(校对:陈从新)