

论著·临床研究

# 清化方治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病临床研究

李运东<sup>1</sup>,王怡群<sup>2</sup>,王德鹤<sup>2</sup>,吴眉<sup>1</sup>,李莹<sup>2</sup>

(1.上海中医药大学附属曙光医院肝病科,上海 201203; 2.上海中医药大学附属龙华医院感染科,上海 200032)

**【摘要】**目的:观察清化方治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的临床疗效。方法:将66例NAFLD患者按随机数字表法分为对照组和观察组各33例,因研究过程中有脱落,对照组、观察组最终完成研究的患者例数分别为30例、32例。两组均给予生活方式干预,观察组在此基础上给予清化方干预。两组均以12周为1个疗程,共治疗2个疗程。观察两组患者干预前、干预12周、干预24周的受控衰减参数(CAP)、血脂代谢指标、肝功能指标、血糖代谢指标及体质量指数(BMI),并评价干预24周的腹部B超疗效和中医证候疗效。结果:①干预12周、24周后,两组CAP较干预前均降低( $P<0.05$ );干预24周后,两组CAP较干预12周均降低( $P<0.05$ )。干预12周、24周后,观察组CAP均低于对照组( $P<0.05$ )。②干预24周后,观察组血清TG水平较干预前及干预12周降低( $P<0.05$ ),且低于同时点对照组( $P<0.05$ )。③干预24周后,观察组空腹胰岛素(FINS)水平和HOMA胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数较干预前降低( $P<0.05$ ),且低于同时点对照组( $P<0.05$ )。④干预12周、24周后,两组BMI较干预前均降低( $P<0.05$ )。干预24周后,观察组BMI较干预12周降低( $P<0.05$ ),且低于同时点对照组( $P<0.05$ )。⑤干预24周后,观察组腹部B超疗效和中医证候疗效均优于对照组( $P<0.05$ )。结论:清化方联合生活方式干预有助于改善NAFLD患者肝脏脂肪沉积,并可改善患者中医证候,疗效确切。

**【关键词】**非酒精性脂肪性肝病;清化方;湿热;糖脂代谢;受控衰减参数;中医证候

**【中图分类号】** R256.43

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 0257-358X(2024)06-0578-07

DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2024.06.005

## Clinical Study on Qinghua Formula(清化方) in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Dampness-Heat Accumulation Syndrome

LI Yundong<sup>1</sup>, WANG Yiqun<sup>2</sup>, WANG Dehe<sup>2</sup>, WU Mei<sup>1</sup>, LI Ying<sup>2</sup>

(1.Department of Hepatology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Infectious Disease, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**【收稿日期】** 2023-12-25

**【基金项目】**上海市中医药高层次人才引领计划项目(批文号:沪卫中发[2021]2号);上海中医药大学附属龙华医院“龙医科技创新培育计划”项目(编号:YD202209)

**【作者简介】**李运东(1966—),男,山东聊城人,医学博士,主任医师,主要从事中西医结合诊治肝病的临床研究。邮箱:liyundong66@163.com。

**【通信作者】**李莹(1977—),女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事感染性疾病和慢性肝脏疾病的临床诊疗和发病机制研究。邮箱:13817270542@163.com。

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of Qinghua Formula(清化方) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods:** A total of 66 patients with NAFLD were divided into a control group and an observation group by the random number table method, with 33 cases in each group. Due to dropouts during the study, there

were ultimately 30 cases in the control group and 32 cases in the observation group. Both groups received lifestyle interventions, while the observation group also received intervention with Qinghua Formula. In both groups, each course of treatment lasted for 12 weeks, and a total of two courses were administered. Controlled attenuation parameter (CAP), blood lipid metabolism indicators, liver function indicators, blood glucose metabolism indicators, and body mass index (BMI) were observed before intervention, after 12 weeks of intervention, and after 24 weeks of intervention in both groups. The clinical curative efficacy on abdominal B-ultrasound and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome after 24 weeks of intervention were evaluated. **Results:** ① After 12 weeks and 24 weeks of intervention, the level of CAP was decreased compared to that before intervention in both groups ( $P < 0.05$ ). After 24 weeks of intervention, the level of CAP was lower than that after 12 weeks of intervention in both groups ( $P < 0.05$ ). After 12 weeks and 24 weeks of intervention, the level of CAP in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). ② After 24 weeks of intervention, the level of TG in the observation group was lower than that before intervention and that after 12 weeks of intervention ( $P < 0.05$ ), and it was also lower than that in the control group at the same time point ( $P < 0.05$ ). ③ After 24 weeks of intervention, the level of fasting insulin (FINS) and the result of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in the observation group were lower than those before intervention, and they were also lower than those in the control group at the same time point ( $P < 0.05$ ). ④ After 12 weeks and 24 weeks of intervention, the BMI was lower than that before intervention and that after 12 weeks of intervention in both groups ( $P < 0.05$ ). After 24 weeks of intervention, the BMI in the observation group was decreased compared to that after 12 weeks of intervention ( $P < 0.05$ ), and it was also lower than that in the control group at the same time point ( $P < 0.05$ ). ⑤ After 24 weeks of intervention, both the clinical curative efficacy of abdominal B-ultrasound and the clinical curative efficacy of TCM syndrome in the observation group were better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The combination of Qinghua Formula and lifestyle interventions can help improve liver fat deposition in NAFLD patients and relieve their TCM symptoms, with definite clinical curative efficacy.

**Keywords** non-alcoholic fatty liver disease; Qinghua Formula; dampness-heat; glucolipid metabolism; controlled attenuation parameter; traditional Chinese medicine syndrome

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指在排除其他公认的脂肪肝原因 (如病毒、酒精、药物、自身免疫) 的情况下通过放射成像技术确定肝脏内存在 5% 以上脂肪堆积的一种代谢性肝损伤<sup>[1]</sup>。NAFLD 病程进展受胰岛素抵抗、线粒体功能、肠道菌群、遗传易感性等多种因素影响<sup>[2]</sup>。近 10 年来, 随着各种代谢综合征逐渐全球化, NAFLD 的发病率呈上升趋势, 在我国, NAFLD 的发病率为 29.2%<sup>[3]</sup>, 且发病年龄趋于低龄化, 说明 NAFLD 已逐步成为最常见的慢性肝脏疾病。NAFLD 进展至后期会导致非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝纤维化、肝硬化, 甚至发展成肝细胞癌 (HCC)<sup>[2,4]</sup>。近年来, 有关 NAFLD 的研究主要聚焦在相关慢性肝病、代谢综合征、内分泌系统疾病、心血管疾病及慢性肾脏疾病等方面<sup>[5]</sup>, 现已明确本病可通过影响肝外器官及相关通路对人体健康产生严重威胁。

NAFLD 的发病机制目前尚未明确, 可能涉及炎症、细胞凋亡、肝纤维化等<sup>[6]</sup>。目前临床对 NAFLD 的干预多以饮食和运动调控为主, 尚无治疗 NAFLD 的特效药。相关研究发现, 中医药具有多作用位点、多反应通道、不良反应少等优势<sup>[7]</sup>, 对 NAFLD 患者能起到改善代谢、抑制肝脏炎症反应、延缓细胞凋亡以及纤维化的作用, 可降低 NAFLD 的肝硬化、肝衰竭转化率。

中医学认为 NAFLD 的发病主要与先天禀赋不足、后天饮食失节、劳逸失度、情志不畅等因素相关, 病机涉及肝失疏泄、脾失健运、痰湿内蕴、瘀血阻滞等, 并且在疾病变化过程中病机可出现虚实转化。本课题组根据前期的临床和实验研究结果, 将 NAFLD 的病机归纳为“痰、湿、虚、瘀互结, 气血失调”, 并以清化痰湿为治疗大法, 形成临床经验方“清

化方”。本研究通过观察受控衰减参数(CAP)、肝脏B超等影像学表现以及肝功能、血脂等血清生化学指标的变化,评估清化方治疗湿热蕴结型NAFLD的临床疗效,报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选择2020年6月至2023年6月就诊于上海中医药大学附属曙光医院和龙华医院的湿热蕴结型NAFLD患者66例,按随机数字表法将纳入患者分为对照组和观察组各33例。研究结束时,对照组有3例脱落,观察组有1例脱落,均为观察不满4周主动退出者。两组患者入组时性别分布、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性( $P>0.05$ ),见表1。本研究经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会审查批准,批号:2020-084。

### 1.2 诊断标准

西医诊断标准:参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)》<sup>[8]</sup>中NAFLD的诊断标准。

中医证型诊断标准:参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[9]</sup>中NAFLD湿热蕴结证的诊断标准。

### 1.3 纳入标准

①年龄18~75岁;②符合上述西医和中医诊断标准;③自愿参加本研究并签署研究知情同意书;④血清丙氨酸转氨酶(ALT)≤2倍正常值上限,总胆红素(TBil)≤2倍正常值上限,体质量指数(BMI)≤31 kg/m<sup>2</sup>。

### 1.4 排除标准

①其他疾病引起的脂肪肝患者;②有肝硬化表现者;③近3个月使用过其他治疗脂肪肝的中西药物者;④患有严重基础性疾病或严重影响生存质量的疾病,如严重心血管病变、肾脏疾病、肝脏疾病、血液系统疾病、肺脏疾病、神经系统疾病,以及肿瘤、艾滋病等;⑤精神或法律上的残疾患者;⑥有酗酒、药物滥用史者,或治疗依从性差者;⑦已知对本研究所用药物组成成分过敏者。

### 1.5 剔除标准

①入组后发现伴有其他系统严重疾病者;②随

访时间小于4周、主动退出者。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

两组均给予生活方式干预,观察组在此基础上给予清化方干预。两组均以12周为1个疗程,共治疗2个疗程。

#### 2.1.1 生活方式干预

①饮食调理:多吃新鲜蔬菜、粗粮等含膳食纤维丰富的食物,适量补充鸡蛋、鱼、虾、精肉等优质蛋白,少吃油炸、油煎、盐腌、含糖量高及富含胆固醇的食物,每天盐摄入量尽量控制在3~5 g。忌咖啡、浓茶、烟酒,注意饮食平衡,切忌暴饮暴食或节食减肥。

②运动锻炼:建议以有氧运动(如骑自行车、跑步、游泳等)为主,运动强度为中等至剧烈,每次30~60 min最为适宜,每周3~5次,至少3个月为1个疗程,注意循序渐进、劳逸结合、因人而异。合并血脂异常、肥胖、糖尿病或冠心病的患者应采取有氧和适当力量训练相结合的方式。

③每周由专人进行电话随访,记录患者基础干预执行情况。

#### 2.1.2 清化方干预

观察组患者每日口服清化方汤剂,药物组成:荷叶15 g,炒白术12 g,泽兰15 g,泽泻9 g,绞股蓝9 g,垂盆草15 g,茯苓9 g,玉米须9 g,丹参15 g,牡丹皮12 g。日1剂,每次150 mL,日2次。

## 2.2 观察指标

### 2.2.1 受控衰减参数(CAP)

由项目组专职人员应用FibroScan分别于干预前、干预12周后和干预24周后对两组患者进行检测。

### 2.2.2 生化指标

干预前、干预12周后和干预24周后采用Roche Modular DP全自动生化分析仪及Roche配套试剂对两组患者的下列指标进行检测。①血脂代谢指标:甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL);②肝功能指标:ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)、TBil、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT);③血糖代谢指标:空腹血糖

表1 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄( $\bar{x} \pm s$ )/岁	病程( $\bar{x} \pm s$ )/年
		男	女		
对照组	30	19	11	44.33 ± 12.40	4.08 ± 1.72
观察组	32	20	12	48.09 ± 14.57	3.67 ± 1.83

(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、HOMA胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数, HOMA-IR指数=FINS×FPG/22.5。

### 2.2.3 体质指数(BMI)

干预前、干预12周后、干预24周后分别计算两组患者的BMI。

## 2.3 疗效判定标准

### 2.3.1 腹部B超疗效判定标准

参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[9]</sup>中腹部B超疗效评价标准执行。

### 2.3.2 中医证候疗效判定标准

参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[9]</sup>与《上海市中医病证诊疗常规》<sup>[10]</sup>的中医证候疗效判定标准制定。痊愈:主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数≥95%;显效:主要症状、体征明显改善,疗效指数≥70%但<95%;有效:主要症状、体征明显好转,疗效指数≥30%但<70%;无效:主要症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数<30%。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%;总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

## 2.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,否则以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。计量资料若服从正态分布且方差齐,多个时间点相关样本比较采用重复测量方差分析或 $t$ 检验;若不服从正态分布或方差不齐则采用非参数检验。计数资料以例数或百分比(%)表示,采用卡方检验或

秩和检验。本研究均采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

## 3 结果

### 3.1 两组干预前后CAP比较

两组干预前CAP比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预12周、24周后,两组CAP较干预前均降低( $P<0.05$ );干预24周后,两组CAP均低于干预12周后( $P<0.05$ )。干预12周、24周后,观察组CAP均低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

### 3.2 两组干预前后生化指标水平比较

#### 3.2.1 两组干预前后血脂代谢指标水平比较

干预前,两组TG、TC、LDL水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预12周、24周后,对照组TG、TC、LDL水平与干预前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。干预24周后,观察组TG水平较干预前及干预12周降低( $P<0.05$ ),且低于同时点对照组( $P<0.05$ );观察组TC、LDL水平干预前后比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

#### 3.2.2 两组干预前后肝功能指标水平比较

两组ALT、AST、GGT、TbIL水平干预前后组内比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );组间比较,差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

#### 3.2.3 两组干预前后血糖代谢指标水平比较

干预前,两组FPG、FINS、HOMA-IR指数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预24周后,观察组FINS水平和HOMA-IR指数较干预前降低( $P<0.05$ ),且低于同时点对照组( $P<0.05$ );干预24周后,观察组

表2 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者干预前后受控衰减参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	dB/m		
		干预前	干预12周	干预24周
对照组	30	287.00 ± 15.55	277.37 ± 14.70*	268.37 ± 15.54*#
观察组	32	284.22 ± 12.85	263.25 ± 14.09* <sup>△</sup>	252.44 ± 12.32*# <sup>△</sup>

注:与本组干预前比较,\* $P<0.05$ ;与本组干预12周比较,# $P<0.05$ ;与对照组同时点比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

表3 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者干预前后血脂代谢指标水平比较

组别	例数	时间	mmol/L		
			TG $[M(P_{25}, P_{75})]$	TC( $\bar{x} \pm s$ )	LDL( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	30	干预前	2.06(1.44, 2.98)	5.04 ± 1.32	3.40 ± 0.80
		干预12周	2.41(1.98, 3.34)	5.28 ± 1.03	3.69 ± 0.72
		干预24周	2.38(1.78, 3.15)	5.22 ± 1.19	3.61 ± 0.83
观察组	32	干预前	2.58(1.40, 3.61)	5.58 ± 1.66	3.40 ± 0.80
		干预12周	2.33(1.48, 3.15)	5.48 ± 1.02	3.53 ± 0.82
		干预24周	1.59(1.26, 1.95)*# <sup>△</sup>	5.25 ± 1.00	3.46 ± 0.79

注:TG为甘油三酯,TC为胆固醇,LDL为低密度脂蛋白。

与本组干预前比较,\* $P<0.05$ ;与本组干预12周比较,# $P<0.05$ ;与对照组干预24周比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

FINS水平和HOMA-IR指数与干预12周时比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

### 3.3 两组干预前后BMI比较

干预前,两组BMI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预12周、24周后,两组BMI较干预前均降低( $P<0.05$ )。干预24周后,观察组BMI较干预12周降低( $P<0.05$ ),且低于同时点对照组( $P<0.05$ )。见表6。

### 3.4 两组肝脏B超疗效比较

干预24周后,观察组肝脏B超总有效率高于对照组,疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表7。

### 3.5 两组中医证候疗效比较

干预24周后,观察组中医证候总有效率高于对照组,疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表8。

表4 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者干预前后肝功能指标水平比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	时间	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	GGT/(U/L)	TbIL( $\mu$ mol/L)
对照组	30	干预前	34.50(24.50, 55.50)	32.50(23.75, 51.25)	45.00(24.50, 92.75)	13.15(9.63, 16.80)
		干预12周	32.05(20.50, 54.50)	30.50(20.83, 40.00)	48.00(25.25, 95.25)	11.50(9.33, 15.43)
		干预24周	34.20(22.50, 59.00)	30.00(25.00, 47.75)	41.50(25.00, 68.00)	11.40(10.10, 15.00)
观察组	32	干预前	27.50(18.75, 40.75)	25.00(20.25, 33.25)	43.00(28.00, 66.00)	12.55(10.25, 14.93)
		干预12周	26.50(20.25, 40.25)	31.00(20.25, 38.00)	42.50(24.33, 69.43)	13.50(10.93, 15.88)
		干预24周	23.50(19.25, 33.50)	28.50(22.25, 36.75)	38.00(22.50, 60.75)	12.50(10.88, 14.75)

注:ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,GGT为 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶,TbIL为总胆红素。

表5 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者干预前后血糖代谢指标水平比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	时间	FPG/(mmol/L)	FINS/(pmol/L)	HOMA-IR指数
对照组	30	干预前	5.33(4.76, 6.15)	107.50(58.73, 230.23)	3.42(2.41, 8.69)
		干预12周	5.36(4.93, 6.44)	105.00(66.20, 218.25)	4.24(2.20, 8.16)
		干预24周	5.29(4.74, 7.45)	106.50(60.08, 229.83)	3.41(2.73, 7.98)
观察组	32	干预前	5.53(5.03, 7.39)	101.75(67.43, 169.58)	4.01(2.24, 6.75)
		干预12周	5.62(4.94, 6.26)	100.00(60.45, 164.43)	3.36(2.06, 6.41)
		干预24周	5.52(5.08, 6.34)	73.40(53.83, 97.15)* $\Delta$	2.58(1.97, 4.13)* $\Delta$

注:FPG为空腹血糖,FINS为空腹胰岛素,HOMA-IR为HOMA胰岛素抵抗。与本组干预前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组同时点比较, $\Delta P<0.05$ 。

表6 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者干预前后体质量指数比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	干预前	干预12周	干预24周	kg/m <sup>2</sup>
对照组	30	27.14(25.34, 29.77)	26.84(24.76, 29.15)*	26.25(24.54, 28.95)*	
观察组	32	27.95(26.06, 29.51)	26.35(24.22, 28.11)*	25.27(23.61, 27.09)* $\Delta$	

注:与本组干预前比较,\* $P<0.05$ ;与本组干预12周比较,# $P<0.05$ ;与对照组同时点比较, $\Delta P<0.05$ 。

表7 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者肝脏B超疗效比较

组别	例数	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	30	0	1	12	17	43.33
观察组	32	2	6	17	7	78.13 $\Delta$

注:与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表8 两组湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病患者中医证候疗效比较

组别	例数	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	30	2	3	16	9	70.00
观察组	32	6	9	15	2	93.75 $\Delta$

注:与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

#### 4 讨论

NAFLD是一种广泛的组织病理学异常,是代谢紊乱在肝脏的表现,包括单纯性脂肪性肝病、NASH及肝硬化。研究发现,10%~20%的单纯性脂肪性肝病可以发展为NASH<sup>[11]</sup>,约三分之一的NASH患者会进展为肝硬化<sup>[12]</sup>,NASH已成为肝移植的第二大常见原因<sup>[13]</sup>。关于NAFLD发病机制的演变,首先被业内接受的是1998年提出的“二次打击”学说<sup>[14]</sup>。“二次打击”学说认为,在NAFLD发病过程中,“第一次打击”是由于脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗(IR)造成肝实质细胞中TG和TC聚集过多,进而引起脂肪变性,并且增加对“第二次打击”的临床易感性;“第二次打击”是指氧化应激、线粒体功能障碍等病理过程使体内活性氧(ROS)含量增多,引起内质网应激反应,炎症因子生成过多,加速NAFLD的病程,导致NASH、肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌。随着医学的不断发展,人们发现“二次打击”学说存在较大的局限性,于是“多重打击”假说便应运而生,该假说认为:胰岛素抵抗、肠道微生态失调、炎症反应、线粒体功能障碍等多种机制共同影响NAFLD的发生发展<sup>[6]</sup>。

根据临床表现,NAFLD可归于中医学积聚、胁痛、肝癖等范畴,其中肝癖是肝脏脂肪变性程度较重的表现。本病主要病位在肝,与脾、肾关系密切,水湿、痰浊、血瘀等病理因素相互搏结导致肝脏脂肪变性。课题组前期对450例NAFLD患者进行中医体质研究发现,NAFLD主要体质类型为痰湿质(占38.2%)。清化方是清化痰湿的临床经验方:荷叶健脾清热,白术健脾除湿,两者共为君药;泽兰泄热行血,绞股蓝益气健脾,泽泻清热利湿,三者共为臣药;茯苓、垂盆草、丹参、牡丹皮、玉米须共为佐药,功在清热化湿、活血降浊。全方诸药共奏清化痰湿、健脾降浊之功。药理学研究表明:荷叶的主要有效成分槲皮素可通过减少ROS含量抑制游离脂肪酸(FFA)诱导的肝细胞脂肪变性<sup>[15]</sup>,还可通过降低白细胞介素-18(IL-18)与白细胞介素-10(IL-10)的比值缓解NAFLD发生发展过程中的炎症及氧化应激反应<sup>[16]</sup>;白术可降低肝组织的TG、FFA含量<sup>[17]</sup>,通过提升胰岛素敏感性调节糖耐量异常,还可增加肠道菌群活性<sup>[18]</sup>;绞股蓝有效成分总皂苷能通过参与脂肪酸代谢、调节白细胞介素-6(IL-6)水平抑制肝脏炎症脂肪浸润<sup>[19]</sup>;茯苓提取物茯苓多糖可通过调控胆固醇逆向转运基因表达抑制肝脏脂肪聚集<sup>[20]</sup>,还可通过增强肝脏抗氧化、

抗炎作用降低血清ALT、AST含量<sup>[21]</sup>。本研究中,观察组干预24周的TG、FINS水平和HOMA-IR指数、BMI低于对照组,腹部B超疗效和中医证候疗效优于对照组,说明清化方联合生活方式干预有助于改善NAFLD患者肝脏脂肪沉积,并可改善患者中医证候,疗效确切。

因条件限制,本研究尚存在以下不足:首先,虽然研究中重视生活方式干预,定期随访患者的饮食和运动情况,但部分患者由于个人因素未达到饮食和运动要求,后续还需完善患者饮食运动的监督和随访方法,进一步提高患者依从性;其次,本研究样本数量和观察指标有限,后续应扩大样本量,并结合炎症因子、肠道菌群等指标更全面地探究清化方对NAFLD的临床疗效及相关机制。此外,本研究中,两组患者入组时的ALT、AST、GGT基线水平均不高,所以治疗过程中这些指标水平变化不明显。

#### [参考文献]

- [1] SCORLETTI E, CARR R M. A new perspective on NAFLD: focusing on lipid droplets[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4):934-945.
- [2] 刘颖初,汪红兵,于金德,等. MicroRNA调控非酒精性脂肪肝及中医药干预研究进展[J]. *西藏科技*, 2022(10): 28-33.
- [3] ZHOU F, ZHOU J H, WANG W X, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1119-1133.
- [4] SMITH G I, SHANKARAN M, YOSHINO M, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1453-1460.
- [5] 朱露颖,李雨晨,邓利华,等. 非酒精性脂肪性肝病相关肝外疾病的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(9): 2215-2219.
- [6] 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.
- [7] 赵鑫,吕文良,刘爽,等. 基于网络药理学探讨黄芪治疗代谢相关脂肪性肝病作用机制[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(1): 89-97.
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中华医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. *传染病信息*, 2018, 31(5): 393-402, 420.

- [9] 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专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1706-1710.
- [10] 上海市卫生局. 上海市中医病证诊疗常规[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2003: 41.
- [11] SCHUSTER S, CABRERA D, ARRESE M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(6): 349-364.
- [12] ALBHAISI S, NOUREDDIN M. Current and potential therapies targeting inflammation in NASH [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 767314.
- [13] NOUREDDIN M, VIPANI A, BRESEE C, et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(11): 1649-1659.
- [14] JAMES O F, DAY C P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance [J]. J Hepatol, 1998, 29(3): 495-501.
- [15] 李丽红, 李欣, 李硕, 等. 解偶联蛋白2在槲皮素改善肝细胞脂肪变性中的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16): 1892-1896.
- [16] 周惠雯, 洪译, 朱丽晨, 等. 基于网络药理学探讨荷叶抗非酒精性脂肪肝的作用机制[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(10): 150-156.
- [17] 夏建萍, 应豪, 胡爱荣, 等. 非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪转运环节的变化及白术多糖的干预作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(4): 461-463, 476.
- [18] 王龙, 白云. 近10年白术多糖的研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(17): 88-89.
- [19] 钟方为, 李庚喜, 曾立. 基于肠道菌群和短链脂肪酸代谢探讨绞股蓝总皂苷改善大鼠非酒精性脂肪肝病的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2500-2508.
- [20] 王琪格, 曹媛, 宋囡, 等. 茯苓多糖对ApoE<sup>-/-</sup>AS小鼠肝脏脂质沉积及胆固醇逆向转运相关蛋白表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7): 2637-2643.
- [21] 姜悦航, 张越, 王妍妍, 等. 茯苓多糖提取物调控CYP2E1及NF- $\kappa$ B炎症通路改善小鼠酒精性肝病[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 134-140.

(上接第577页)

#### 4 结束语

子宫腺肌病病位在胞宫, 其病机在于冲任虚损, 胞宫易感外邪, 寒邪克于内, 寒凝而血瘀, 瘀血日久, 积化成癥, 瘀久亦可阻滞气血而化热, 故患者既有畏寒肢冷、小腹冷痛之寒象, 又兼见口燥、便干、舌红、苔黄、脉弦之热象。因此, 临床治疗应病证结合, 分清寒热虚实, 必要时寒温并用, 攻下消癥亦不忘扶正固本, 使气旺则血行, 瘀去则络通, 冲任调达, 胞宫得气血之濡养, 则氤氲而受孕。

#### [参考文献]

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会. 子宫腺肌病诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 376-383.
- [2] 李澄, 李盼盼, 张芳, 等. 中药治疗子宫腺肌病疗效优势及评价指标探讨[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2667-2671.
- [3] 夏馨, 杜尘, 庄梦斐, 等. 清瘀温通方治疗子宫腺肌病痛经的临床疗效[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(6): 37-41.
- [4] 睢丛璐, 金哲, 佟庆, 等. 川夏宁坤汤治疗子宫腺肌病痰湿瘀结证临床研究[J]. 河北中医, 2017, 39(2): 212-216.
- [5] 代学华, 叶永梅, 郭婷. 扶正化瘀法联合西医疗法治疗子宫腺肌病的疗效观察[J]. 世界临床药物, 2018, 39(5): 334-337.
- [6] 宋楠, 王艳艳, 冷金花. 散结镇痛胶囊对子宫内膜异位症及子宫腺肌痛经治疗效果观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(3): 222-223.
- [7] 车璇, 杨柏财, 江晓红. 子宫腺肌病子宫内膜-肌层交界区PGP9.5与S100的表达及其临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(12): 924-927.
- [8] 缪希红, 冯晓静, 杨新蕊, 等. 佛香饮方对寒凝血瘀型痛经模型大鼠痛反应及血液流变学的影响[J]. 河北医学, 2017, 23(11): 1791-1795.
- [9] 李天真, 付先芸, 魏绍斌. 蒲灵化痰止痛方对子宫腺肌病模型小鼠异位和在位内膜血管生成相关因子的影响[J]. 西部中医药, 2014, 27(11): 17-21.
- [10] 段培培, 韩雪梅, 王毅, 等. 补肾活血方对肾虚血瘀型大鼠着床期子宫内膜血供相关因子的调控[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 3193-3196.
- [11] JIANG M M, QIU J H, ZHANG L L, et al. Changes in tension regulates proliferation and migration of fibroblasts by remodeling expression of ECM proteins [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1542-1550.
- [12] 孙媛媛. TGF- $\beta$ 1和CTGF与子宫腺肌病纤维化的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.