

茵陈蒿汤合四逆散治疗非酒精性脂肪肝伴 高同型半胱氨酸血症临床观察

冯健茹^{1*}, 许光远²

(1. 北京市西城区什刹海社区卫生服务中心, 北京 100053;

2. 首都医科大学附属复兴医院, 北京 100045)

[摘要] **目的:**探讨茵陈蒿汤合四逆散对非酒精性脂肪肝(NAFLD)伴高同型半胱氨酸血症(HHcy)患者的临床疗效。**方法:**病例来源于北京市西城区什刹海社区卫生服务中心门诊共 126 例 NAFLD 伴 HHcy 患者,随机数字表法分为脂肪肝对照组(安慰剂)、西药组(多烯磷脂酰胆碱胶囊和叶酸片)、中药组(茵陈蒿汤合四逆散方),42 例/组,治疗期间无脱落;连续治疗 3 个月。观察治疗前后临床有效率,观察肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)],同型半胱氨酸(Hcy),血脂[总胆固醇(TC),总甘油三酯(TG),低密度脂蛋白(LDL),高密度脂蛋白(HDL)],氧化炎症指标[丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)],安全性评价指标肾功能(血肌酐(Scr),血尿素氮(BUN)]以及症状评分。**结果:**中药组总有效率 92.86%;西药组总有效率 88.10%;两组总有效率比较无统计学差异。各组患者治疗前各指标无差异。治疗后中药组、西药组 ALT,AST,Hcy,TC,TG,MDA,hs-CRP,症状积分较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且低于脂肪肝对照组($P < 0.05$);HDL,SOD 明显升高($P < 0.05$),且高于脂肪肝对照组($P < 0.05$);与西药组比较,中药组 ALT,Hcy,TC,TG,MDA,hs-CRP,症状积分明显降低($P < 0.05$),SOD 明显升高($P < 0.05$)。**结论:**茵陈蒿汤合四逆散改善 NAFLD 伴 Hcy 患者的高同型半胱氨酸血症、肝功能、血脂以及氧化、炎症状态。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;高同型半胱氨酸血症;茵陈蒿汤;四逆散

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0061-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190828

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190102.1122.012.html>

[网络出版时间] 2019-01-04 14:42

Clinical Efficacy of Yinchenhao Tang Combined with Sinisan in Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Hyperhomocysteinemia

FENG Jian-ru^{1*}, XU Guang-yuan²

(1. Beijing Shichahai Community Health Service Center, Beijing 100053, China;

2. Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Yinchenhao Tang combined with Sinisan (YCSN) on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hyperhomocysteinemia (HHcy). **Method:** Totally 126 cases of NAFLD with HHcy in Beijing Shichahai Community Health Service Center were randomly divided into NAFLD control group, traditional Chinese medicine (TCM) group, and modern medicine group, with 42 cases in each group. The TCM group was treated with YCSN orally, the modern medicine group was treated with polyene phosphatidylcholine capsules and folic acid tablets, and the NAFLD control group was treated with placebo. The course of treatment was 3 months. The clinical efficiency, liver function, Hcy, blood lipid, oxidative inflammation index and symptom score in two groups were observed before and after treatment. **Result:** The total effective rate of

[收稿日期] 20180917(018)

[基金项目] 北京中医药科技发展资金项目(QN2018-35)

[通信作者] *冯健茹,主治医师,从事中医全科防治代谢疾病临床研究,E-mail: feng_dai_fu@163.com

the TCM group was 92.86%, while that of the modern medicine group was 88.10%. There was no significant difference in the clinical efficiency between the two groups. There was no difference in the indexes of groups before treatment. After treatment, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Hcy, total cholesterol (TC), total triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL), malondialdehyde (MDA), high-sensitive C reactive protein (hs-CRP), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), and symptom scores in the TCM group and the modern medicine group were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$), and lower than those in the NAFLD control group ($P < 0.05$); and high-density lipoprotein (HDL) and superoxidase dismutase (SOD) in the TCM group and the modern medicine group significantly increased ($P < 0.05$), and higher than those of NAFLD control group ($P < 0.05$). Compared with the modern medicine group, ALT, Hcy, TC, TG, MDA, hs-CRP, and symptom scores in TCM group were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$), while SOD in the TCM group was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** YCSN can improve hyperhomocysteinemia, liver function, blood lipid, oxidation and inflammation in patients with NAFLD and HHcy.

[Key words] nonalcoholic fatty liver disease; hyperhomocysteinemia; Yinchenhao Tang; Sinisan

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是肝脏的一种慢性代谢性疾病,肝细胞脂肪沉积是其最主要病理特征^[1],其发病与机体的多种疾病状态相关,如炎症、氧化应激、脂代谢紊乱、高血压、动脉硬化、糖尿病、高尿酸血症等^[2-4]。高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 也是与以上诸多疾病相关的一种代谢性疾病,在美国卒中预防指南中将血浆 Hcy 高于 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 定义为 HHcy^[5]。HHcy 作为心脑血管疾病的独立危险因素^[6]为临床工作中所重视,同时也是 NAFLD 发生的风险因素^[7]。因此,对于 NAFLD 伴 HHcy 患者的临床研究逐步得到重视。NAFLD 的临床治疗除外饮食、运动并无特效药物,而对于伴有 HHcy 的患者是否存在既有效地改善肝脏脂肪沉积、抗氧化,同时又降低 Hcy 水平的药物,鲜有报道。中医近年随着本病患病率升高,在治疗上积累了丰富经验,大量研究报道中药具有明显改善 NAFLD 患者症状及生化指标的作用。

中医并没有“脂肪肝”定义,多归为“胁痛、积聚”等范畴,认为其发病机制多是由饮食不节、情志失调等导致脾失健运,肝郁气滞,痰湿内生,日久则化热,痹阻于肝脏脉络,痰浊结聚于肝脏发为本病^[8]。茵陈蒿汤、四逆散出自《伤寒杂论》,前者清理湿热,后者疏肝理气,二者合用功在清理湿热、疏理气机,切合 NAFLD 病机,临床研究也表明其具有改善脂肪肝的作用^[9],但关于 NAFLD 伴 HHcy 的临床研究鲜有报道。本研究通过观察经方茵陈蒿汤合四逆散方对 NAFLD 伴 HHcy 患者的疗效及其对 Hcy,血脂和氧化炎症的影响,为 NAFLD 伴 HHcy 患者的治疗提供依据,也为经方的临床应用积累经验。

1 材料与方法

1.1 一般资料 病例源自北京市西城区什刹海社区卫生服务中心门诊 2016 年 3 月至 2017 年 12 月 126 例 NAFLD 伴 HHcy 患者,随机数字表法分为脂肪肝对照组、西药组、中药组,42 例/组。治疗前后各组无失访、脱落病例。脂肪肝对照组男性 25 例,女性 17 例,年龄 (51.80 ± 14.30) 岁。西药治疗组男性 20 例,女性 22 例,年龄 (51.16 ± 15.81) 岁。中药治疗组男性 24 例,女性 18 例,年龄 (52.36 ± 16.17) 岁。各组性别、年龄无差异;治疗前肝功能、血脂、Hcy 等指标无差异。本研究经北京市西城区什刹海社区卫生服务中心伦理委员会审查批准,编号 2016002。

1.2 诊断标准 西医诊断标准,符合中华医学会发布的《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》^[10]对 NAFLD 的诊断,即无饮酒史或饮酒折合乙醇量 $< 140 \text{ g/周}$ (女性 $< 70 \text{ g/周}$); 除外可导致脂肪肝的特定疾病,如病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等;肝组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。HHcy 符合《H 型高血压诊断与治疗专家共识》中诊断,血浆 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

中医诊断标准,符合中华中医药学会脾胃病分会颁布的《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》^[11]对湿热蕴结证的诊断,主证为胁肋胀痛;次证为恶心、呕吐、胸脘痞满、黄疸、周身困重、纳呆、舌质红、苔黄腻、脉濡数或滑数。

1.3 纳入标准 ①符合 NAFLD 的中、西医诊断标准;②年龄在 18 ~ 70 岁的独立行为者;③病程在

3 个月以上且近期为进行其他药物治疗;④患者及家属了解本研究实施情况,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①其他原因导致的肝脏损伤,如病毒性、自身免疫性、酒精性等因素;②正在或 2 周内服用过叶酸、维生素 B₁₂ 等药物;③患有其他系统(心、脑、肾、血液、免疫、肿瘤等)严重疾病;④妊娠及哺乳期妇女;⑤存在精神类疾病。

1.5 治疗方法 中药组口服茵陈蒿汤合四逆散方(茵陈 30 g, 栀子 10 g, 熟大黄 10 g, 柴胡 15 g, 赤芍 10 g, 枳实 12 g, 炙甘草 6 g)治疗,药物经医联体医院护国寺中医院蒋剑副主任药剂师鉴定,药物日 1 剂,水煎服,200 mL/付,每天分 2 次服用。西药组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲制药有限公司,国药准字 H20059010,228 mg/粒),2 粒/次,2 次/d;叶酸片(常州制药厂有限公司,国药准字 H32023302,5 mg/片),5 mg/次,3 次/日。脂肪肝对照组口服安慰剂 2 粒/次,分 2 次服用(安慰剂由麦芽、糊精等组成的胶囊,500 mg/颗,由中农博信科技公司制作,批号 20160302);各组组均连续治疗 3 个月。治疗期间要求患者清淡饮食、适当运动。

1.6 检测指标及方法

1.6.1 症状评分^[12] ①乏力,疲乏倦怠、不影响工作,计 2 分;乏力气短,勉强坚持工作,计 4 分;全身无力,不愿活动,计 6 分。②胁痛,偶见隐痛,不影响工作,计 2 分;持续胀痛、隐痛,计 4 分;长期胀痛,工作困难,计 6 分。③腹胀,偶有腹胀,计 2 分;较长时间腹胀,可缓解,计 4 分;整日腹胀,计 6 分。④大便,偶有大便稀薄、不爽,计 2 分;大便溏稀, >3 次/日,可缓解,计 4 分;长期大便溏稀,无缓解,计 6 分。

1.6.2 生化指标检测 患者治疗前后空腹抽血,全自动生化仪检测总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白(LDL),高密度脂蛋白(HDL),同型半胱氨酸(Hcy),超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),试剂盒均购自中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为 176962,176962,170698,170697,160932,160712;天冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号分别为 20160632,20160621。采用羟胺法检测超氧化物歧化酶(SOD),硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(MDA),试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20160412,20160414);血肌酐(SCr),血尿素氮(BUN),试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为 YZB/国 2100-2016, YZB/国 2102-2016。

1.6.3 超声检测 参照 WHO 制定的肝脏脂肪浸润程度分级标准^[13],轻度,显示光点细密,近场回声轻度增强,远场回声衰减约 1/3,肝内管状结构可见;中度,显示肝光点细密,近场回声增强,远场回声衰减约 1/2,肝内管状结构模糊;重度,显示肝光点细密,近场回声增强,远场回声衰减 3/4,肝内管状结构可辨认。

1.6.4 临床疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14],显效,症状、体征消失或明显减轻,症状积分减少 70%,超声检查结果正常,肝功,血脂, Hcy 正常或降低 50% 以上;有效,症状、体征缓解明显,症状积分减少 50%,超声检查结果病情降低 1 级,肝功,血脂, Hcy 降低 30% 以上;无效,症状、体征改善不明显,症状积分减少 30% 以下,超声检查结果未发生明显变化,肝功,血脂, Hcy 降低 <30%。

1.6.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较,满足方差齐性时用 LSD 检验,不满足方差齐性时用非参数检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者治疗前后疗效比较 经治疗后各组患者未出现不良反应。与西药组比较,中药组总有效率升高,但差异无统计学意义,见表 1。

表 1 各组患者治疗后疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect after treatment in each group

| 组别 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|-------|------|------|------|--------|
| 脂肪肝对照 | 0 | 0 | 42 | - |
| 西药 | 18 | 19 | 5 | 88.10 |
| 中药 | 21 | 18 | 3 | 92.86 |

2.2 各组患者治疗前后 ALT,AST,Hcy 水平比较 与本组治疗前比较,西药组、中药组治疗后 ALT,AST,Hcy 明显降低($P < 0.05$)。治疗后与脂肪肝对照组比较,西药组、中药组 ALT,AST,Hcy 明显降低($P < 0.05$)。治疗后与西药组比较,中药组 ALT, Hcy 明显降低($P < 0.05$),见表 2。

2.3 各组患者治疗前后血脂水平比较 与本组治疗前比较,西药组、中药组治疗后 TC,TG,LDL 明显降低($P < 0.05$),HDL 明显升高($P < 0.05$)。治疗后与脂肪肝对照组比较,西药组、中药组 TC,TG,LDL 明显降低($P < 0.05$),HDL 明显升高($P < 0.05$)。治疗后与西药组比较,中药组 TC,TG 明显降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组患者治疗前后 ALT,AST,Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 2 Comparison of ALT,AST,Hcy before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s, n = 42$)

| 组别 | 时间 | ALT/U·L ⁻¹ | AST/U·L ⁻¹ | Hcy/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|-------|-----|--------------------------------|------------------------------|--|
| 脂肪肝对照 | 治疗前 | 70.33 ± 11.54 | 66.53 ± 13.05 | 14.95 ± 5.31 |
| | 治疗后 | 73.43 ± 9.63 | 69.64 ± 9.45 | 15.56 ± 5.67 |
| 西药 | 治疗前 | 70.75 ± 11.64 | 67.53 ± 11.14 | 15.42 ± 4.46 |
| | 治疗后 | 44.38 ± 9.46 ^{1,2)} | 41.26 ± 4.36 ^{1,2)} | 7.86 ± 1.57 ^{1,2)} |
| 中药 | 治疗前 | 71.24 ± 12.36 | 65.33 ± 10.57 | 16.27 ± 6.24 |
| | 治疗后 | 31.62 ± 6.47 ^{1,2,3)} | 31.62 ± 6.47 ^{1,2)} | 4.48 ± 1.45 ^{1,2,3)} |

注:与本组治疗前组比较¹⁾ $P < 0.05$;与脂肪肝对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$;与西药组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ (表 3~5 同)。

表 3 各组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 3 Comparison of serum lipid before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s, n = 42$)

| 组别 | 时间 | TC | TG | HDL | LDL |
|-------|-----|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 脂肪肝对照 | 治疗前 | 5.98 ± 0.72 | 3.89 ± 0.80 | 1.16 ± 0.31 | 4.56 ± 0.68 |
| | 治疗后 | 6.13 ± 0.52 | 4.15 ± 1.03 | 1.05 ± 0.24 | 5.63 ± 0.74 |
| 西药 | 治疗前 | 5.94 ± 0.83 | 3.67 ± 0.70 | 1.27 ± 0.35 | 4.63 ± 0.79 |
| | 治疗后 | 4.43 ± 0.35 ^{1,2)} | 2.65 ± 0.37 ^{1,2)} | 1.65 ± 0.23 ^{1,2)} | 3.46 ± 0.63 ^{1,2)} |
| 中药 | 治疗前 | 6.04 ± 0.68 | 3.74 ± 0.61 | 1.07 ± 0.41 | 4.74 ± 0.85 |
| | 治疗后 | 2.87 ± 0.33 ^{1,2,3)} | 1.51 ± 0.22 ^{1,2,3)} | 1.93 ± 0.62 ^{1,2)} | 2.83 ± 0.51 ^{1,2)} |

表 4 各组患者治疗前后氧化、炎症指标比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 4 Comparison of oxidation and inflammation before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s, n = 42$)

| 组别 | 时间 | MDA/U·mL ⁻¹ | SOD/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | hs-CRP/mg·L ⁻¹ |
|-------|-----|-------------------------------|--|-------------------------------|
| 脂肪肝对照 | 治疗前 | 6.53 ± 1.16 | 31.84 ± 3.32 | 4.65 ± 1.05 |
| | 治疗后 | 7.06 ± 1.36 | 23.56 ± 5.35 | 6.56 ± 1.82 |
| 西药 | 治疗前 | 6.27 ± 1.14 | 31.69 ± 3.36 | 4.72 ± 1.16 |
| | 治疗后 | 4.86 ± 1.37 ^{1,2)} | 43.38 ± 8.41 ^{1,2)} | 3.26 ± 0.85 ^{1,2)} |
| 中药 | 治疗前 | 6.33 ± 1.54 | 32.58 ± 4.56 | 4.83 ± 1.35 |
| | 治疗后 | 3.65 ± 1.13 ^{1,2,3)} | 65.26 ± 7.64 ^{1,2,3)} | 1.94 ± 0.53 ^{1,2,3)} |

西药组比较,中药组症状积分明显降低($P < 0.05$),见表 5。

表 5 各组患者治疗前后症状积分比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 5 Comparison of symptom scores before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s, n = 42$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 |
|-------|--------------|-------------------------------|
| 脂肪肝对照 | 15.32 ± 2.52 | 16.31 ± 2.34 |
| 西药 | 15.04 ± 1.78 | 7.84 ± 1.62 ^{1,2)} |
| 中药 | 15.43 ± 2.16 | 4.43 ± 1.13 ^{1,2,3)} |

2.4 各组患者治疗前后氧化、炎症状态比较 与本组治疗前比较,西药组、中药组治疗后 MDA,hs-CRP 明显降低($P < 0.05$),SOD 明显升高($P < 0.05$)。治疗后与脂肪肝对照组比较,西药组、中药组 MDA,hs-CRP 明显降低($P < 0.05$),SOD 明显升高($P < 0.05$)。治疗后与西药组比较,中药组 MDA,hs-CRP 明显降低($P < 0.05$),SOD 明显升高($P < 0.05$),见表 4。

2.5 各组患者治疗前后中医症状积分比较 与治疗前比较,西药组、中药组治疗后症状积分明显降低($P < 0.05$)。治疗后与脂肪肝对照组比较,西药组、中药组症状积分明显降低($P < 0.05$)。治疗后与

2.6 各组患者治疗前后安全性评价 与本组治疗前比较,西药组、中药组治疗后 SCr,BUN 无统计学差异。治疗后,脂肪肝对照组、西药组、中药组比较 SCr,BUN 无统计学差异。见表 6。

表 6 各组患者治疗前后 SCr,BUN 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 6 Comparison of SCr,BUN before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s, n = 42$)

| 组别 | 时间 | SCr | BUN |
|-------|-----|--------------|-------------|
| 脂肪肝对照 | 治疗前 | 60.21 ± 6.13 | 6.31 ± 1.03 |
| | 治疗后 | 57.24 ± 7.25 | 5.67 ± 1.23 |
| 西药 | 治疗前 | 62.52 ± 7.32 | 7.03 ± 1.47 |
| | 治疗后 | 61.64 ± 8.36 | 6.32 ± 2.06 |
| 中药 | 治疗前 | 61.52 ± 8.42 | 5.89 ± 1.17 |
| | 治疗后 | 59.46 ± 9.53 | 6.37 ± 1.57 |

3 讨论

NAFLD 是肝脏慢性代谢性疾病,虽然其发病机制尚未明确,但多认为与诸多后天获得性因素相关,如氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗、高尿酸等在肝细胞损伤中发挥重要作用。尤其在“二次打击”

学说中提到的胰岛素抵抗首次“打击”导致肝细胞脂肪变性,功能代谢出现异常,发生氧化应激、炎症反应“再次打击”加重肝细胞脂肪变性、坏死以至纤维化^[15-16]。HHcy 是机体能量代谢产物异常聚集导致疾病,可以直接促进胰岛素抵抗、诱导机体氧化应激和炎症反应损伤肝细胞^[17-18],与 NAFLD 的形成密切相关,研究发现 HHcy 是 NAFLD 新的危险因素^[19]。此外,NAFLD 和 HHcy 均是心脑血管疾病的危险因素,临床研究也发现 NAFLD 发生多伴有 HHcy^[20],因此对于二者的临床研究成为目前关注点。

NAFLD 治疗主要以控制饮食和运动为主,缺乏针对性药物;而 HHcy 治疗以补充叶酸为主,能够降低 20% Hcy 水平,降低 18% 患者的脑卒中风险^[21],但其作用仅限于促进 Hcy 代谢,不能兼顾 HHcy 导致的氧化应激、炎症以及内皮损伤等。中医虽然没有 NAFLD 的记载,但根据症状特点可归为“积聚”“胁痛”等,多与饮食不节、过食肥甘导致脾胃损伤,运化失常,或土雍木郁,肝失疏泄、湿热停聚、气血瘀阻等相关,故多从肝脾论治,以化浊、疏肝、理气为法^[22-23]。茵陈蒿汤出自《金匱要略》,主治湿热停聚导致的阳黄,“谷疸之为病,寒热不食,食即头眩,心胸不安,久久发黄,为谷疸,茵陈蒿汤主之”,论述了茵陈蒿汤治疗的黄疸与饮食相关;其症“身黄如橘子色”与临床脂肪性肝炎表现相同;有实验研究表明茵陈蒿汤能够有效改善 NAFLD^[8]。四逆散是《伤寒论》治疗气机郁滞的方剂,以疏肝理脾为主,调理脾胃气机。二方合用重在清热化浊、疏肝理脾,方中以茵陈、栀子、熟大黄清热化浊;柴胡、枳实、赤芍疏肝理气;赤芍、大黄亦有凉血化瘀之功。全方疏利、消导,气血兼顾,共奏清热化浊、理气疏肝之效。现代实验研究表明,茵陈具有保肝利胆、降低血脂的作用^[24];栀子能够抗炎抗氧化、利胆降脂^[25-26];柴胡则可以调节脂肪代谢,降低胆固醇、降酶^[27-28]等。

本研究中利用茵陈蒿汤合四逆散方干预 NAFLD 伴 HHcy 患者,能够明显改善患者症状;降低肝酶、血脂, Hcy 水平;改善机体炎症、氧化状态;其效果优于西药治疗。这表明茵陈蒿汤合四逆散方能够全面、有效、多途径的治疗 NAFLD 伴 HHcy,为进一步机制研究提供临床依据,也为经方的临床应用积累经验。

[参考文献]

[1] 王柏果,程婉红,唐聪聪,等. 中医药治疗非酒精性脂

肪肝的用药规律研究[J]. 湖南中医杂志,2018,34(1):130-132.

[2] Ofosu A, Ramai D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions[J]. *Ann Gastroenterol*, 2018,31(3):288-295.

[3] 王源源,肖新华. 高尿酸血症与非酒精性脂肪肝病相关性研究进展[J]. *临床与病理杂志*,2017,37(10):2215-2219.

[4] Pervez M A, Khan D A, Ijaz A, et al. Effects of delta-tocotrienol supplementation on liver enzymes, inflammation, oxidative stress and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Turk J Gastroenterol*,2018,29(2):170-176.

[5] Visram M, Radulovic M, Steiner S, et al. Homocysteine regulates fatty acid and lipid metabolism in yeast[J]. *J Biol Chem*,2018,293(15):5544-5555.

[6] XU Z B, WANG W D, ZHANF L F, et al. Yinxingye capsule intervened vascular endothelial cell apoptosis of hyperhomocysteinemia rats; an experimental study[J]. *Chin J Integr Trad West Med*, 2015,35(9):1099-104.

[7] Polyzos S A, Kountouras J, Patsiaoura K, et al. Serum homocysteine levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*,2011,11(1):68-76.

[8] 张夏,罗伟生,胡振斌,等. 非酒精性脂肪肝中医药研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*,2018,20(7):180-182.

[9] 赵嘉晶,汪颖珏,朱永新,等. 茵陈蒿汤加减方对非酒精性脂肪肝患者糖、脂及尿酸代谢的影响[J]. *四川中医*,2018,36(3):112-114.

[10] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*,2012,4(7):4-10.

[11] 张声生,李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *临床肝胆病杂志*,2017,33(12):2270-2274.

[12] 贺晓芳,邓力军,季菲. 疏肝清热祛湿法治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2017,25(2):85-88.

[13] 赖小莲. 基于脂肪衰减参数评价非酒精性单纯性脂肪肝中医体质的临床研究[D]. 福州:福建中医药大学,2017.

[14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药卫生出版社,2002:383-385.

[15] 周雨,张智伟,王京奇. 从“二次打击”学说探讨中药防治非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. *中医药导报*,2017,23(18):109-111.

[16] 刘瑞侠,黄有焯,胡红琳. 肥胖症 非酒精性脂肪肝病

- 的发病机制研究进展[J]. 安徽医学, 2017, 38(4): 512-516.
- [17] 张颖. 高同型半胱氨酸血症在脑梗死氧化应激机制中的作用研究[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(10): 1851-1852.
- [18] 程雯, 王华, 陈淑雯, 等. 2 型糖尿病患者同型半胱氨酸水平与糖尿病肾病、胰岛素抵抗及糖脂代谢的关系探讨[J]. 上海预防医学, 2016, 28(2): 125-128.
- [19] DAI Y, ZHU J, MENG D, et al. Association of homocysteine level with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis[J]. J Clin Biochem Nutr, 2016, 58(1): 76-83.
- [20] Zviagintseva T D, Hlushchenko S V. Hyperhomocysteinemia-a predictor of inflammatory changes in the liver[J]. Lik Spr, 2014, 33(11): 154-155.
- [21] YANG H T, Lee M, Hong K S, et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(8): 745-754.
- [22] 穆杰, 王庆国, 王雪茜, 等. 论肝郁生痰为非酒精性脂肪肝病机[J]. 环球中医药, 2017, 10(1): 34-36.
- [23] 黄立飞. 浅谈中医对非酒精性脂肪肝病因病机的认识及辨证论治[J]. 中医临床研究, 2017, 9(9): 88-90.
- [24] 陈一凡, 孙会卓, 罗懋婧, 等. “茵陈-郁金”药对配伍对肝纤维化模型大鼠作用效果研究[J]. 贵阳中学院学报, 2018, 40(2): 13-15, 26.
- [25] 张海燕, 邬伟魁, 李芳, 等. 栀子保肝利胆作用及其肝毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2610-2614.
- [26] 张海虹, 卫璐戈, 李会芳. 栀子苷对正常和黄疸模型大鼠的亚急性肝、肾毒性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 140-144.
- [27] 王雪芹, 赵洋, 汪新体, 等. 醋炙柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 163-168.
- [28] 尚立芝, 王付, 王琦, 等. 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 125-128.

[责任编辑 张丰丰]