

健脾疏肝方颗粒治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病临床效果及对肠道菌群的影响

施晓军¹ 侯秀娟¹ 李军祥² 章妍² 姚玉璞² 谢春娥² 王允亮²

1.北京中医药大学东方医院风湿病科,北京 100078;2.北京中医药大学东方医院脾胃肝胆科,北京 100078

[摘要] 目的 评价健脾疏肝方颗粒治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的临床效果,探讨其对肠道菌群的影响。方法 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月来自北京中医药大学东方医院脾胃肝胆科门诊 NAFLD 肝郁脾虚证患者 40 例,采用随机数字表法分为中药组与西药组各 20 例,中药组予健脾疏肝方颗粒和多烯磷脂酰胆碱胶囊模拟剂,西药组予多烯磷脂酰胆碱胶囊和健脾疏肝方颗粒模拟剂,治疗 12 周。入组前后检测谷丙转氨酶(GPT)、中医证候评分、肝脏 B 超、FibroScan 受控衰减参数(CAP)、安全性指标及中药治疗前后肠道菌群改变。结果 受试者脱落 3 例,剔除 1 例,最终纳入 36 例(中药组 19 例,西药组 17 例)。治疗后,两组 GPT 低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组中医证候积分、CAP 值低于治疗前,且中药组低于西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组肝脏 B 超改善有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。中药治疗后,患者粪便普雷沃菌属、拟杆菌属等比例相对有所提高,变形菌门比例明显下降。结论 健脾疏肝方能降低肝郁脾虚型 NAFLD 患者 GPT 水平,改善中医证候,降低肝脏脂肪含量,调节肠道菌群组成,显示出良好的安全性。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;临床研究;肠道菌群;健脾疏肝方

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2024)01(c)-0014-05

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.03.03

Clinical effect of Jianpi Shugan Fang Granules on non-alcoholic fatty liver disease with syndrome of stagnation of liver-qi and spleen-deficiency and its influence on intestinal flora

SHI Xiaojun¹ HOU Xiujuan¹ LI Junxiang² ZHANG Yan² YAO Yupu² XIE Chune² WANG Yunliang²

1.Department of Rheumatology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2.Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Jianpi Shugan Fang Granules in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) of liver-qi and spleen-deficiency type, and to explore its influence on intestinal flora. **Methods** From December 2019 to December 2021, a total of 40 patients with NAFLD of liver-qi and spleen-deficiency syndrome from the Spleen, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine were selected and divided into Chinese medicine group and western medicine group by random number table method, 20 cases in each group. The Chinese medicine group was given Jianpi Shugan Fang Granules and Polyene Phosphatidylcholine Capsules simulator. The western medicine group was treated with Polyene Phosphatidylcholine Capsules and Jianpi Shugan Fang Granules Simulator for 12 weeks. Glutamic-pyruvic transaminase (GPT), traditional Chinese medicine syndrome score, liver B-ultrasound, FibroScan controlled attenuation parameter (CAP), safety index, and intestinal flora changes before and after traditional Chinese medicine treatment were detected. **Results** Three cases fell off, one case was excluded, and 36 cases were included (19 cases in the Chinese medicine group and 17 cases in the western medicine group). After treatment, GPT of the two groups were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine syndrome and CAP value in the two groups were lower than before treatment, and those of the traditional Chinese medicine group were lower than those of the western medicine group, with

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81503407);北京中医药大学科研创新岐黄团队项目(2019-JYB-TD004)。

[作者简介] 施晓军(1995-),男,北京中医药大学 2022 级中医内科学专业在读博士研究生;研究方向:中医药防治脾胃肝胆病。

[通讯作者] 王允亮(1986-),男,博士,副主任医师;研究方向:中医药防治消化系统疾病。

statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference in the improvement efficiency of liver B-ultrasound between the two groups ($P > 0.05$). After treatment with Chinese medicine, the proportion of *Prevotella* and *Bacteroides* in the stool of the patients increased relatively, while the proportion of *Proteobacteria* decreased significantly.

Conclusion Jianpi Shugan Fang Granules can reduce GPT

level, improve traditional Chinese medicine syndromes, reduce liver fat content, and regulate intestinal flora in patients with NALFD with liver-qi and spleen-deficiency, showing good safety.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease; Clinical research; Intestinal flora; Jianpi Shugan Fang

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是目前慢性肝病的主要病因之一。NAFLD 发病率逐年上升, 全球总患病率约为 32.4%^[1], 一旦进展到非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 将显著提高肝硬化、肝衰竭和肝癌的风险^[2-4]。目前 NAFLD 发病机制仍未完全阐明, 西医缺乏特效治疗药^[5]。中医药对 NAFLD 的治疗在改善临床症状及肝功能方面具有一定优势, 其作用可能与肠道菌群有关^[6-7]。健脾疏肝方是临床治疗 NAFLD/NASH 的效验方, 已获专利授权 (ZL201110042447.1)。本研究通过双盲、双模拟、随机对照方法, 观察健脾疏肝方治疗肝郁脾虚型 NAFLD 临床效果, 以期为本方临床应用提供更多证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2019 年 12 月至 2021 年 12 月来自北京中医药大学东方医院脾胃肝胆科门诊 NAFLD 受试者 40 例, 随机分为中药组与西药组各 20 例。中药组男 15 例, 女 5 例; 年龄 (43.75 ± 8.14) 岁, 西药组男 15 例, 女 5 例; 年龄 (42.70 ± 10.05) 岁。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经北京中医药大学东方医院医院伦理委员会批准 (JDF-IRB-2019034903)。

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 年更新版)》^[8] 中 NAFLD 诊断。中医诊断标准: 参照《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见》^[9] 及《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见》^[10] 拟定肝郁脾虚证。

主症: ①胁肋胀满或疼痛; ②倦怠乏力; ③抑郁不舒; ④腹痛欲泻。次症: ①腹胀不适; ②周身困重; ③恶心想吐; ④食欲不振; ⑤大便黏滞不爽; ⑥时欲太息。舌脉: 舌淡红, 苔薄白或白, 有齿痕, 脉弦细。证型确定: 具备主症 2 项 (第 1 项必备) 加次症 2 项, 参考舌脉即可诊断。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准

①符合 NAFLD 诊断; ②符合肝郁脾虚证; ③GPT 升高 ($<$ 正常高线 5 倍) > 6 个月; ④18 ~ 65 岁; ⑤试验前 2 周内未接受同类药品及益生菌治疗; ⑥自愿参加并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准

①伴主要脏器严重病变或精神疾病; ②孕妇及哺

乳期妇女; ③对本研究药物已知成分及辅料过敏。

1.4 脱落标准

①自行退出; ②失访。

1.5 剔除标准

①未曾使用研究用药; ②试验期间, 使用保肝降酶药或微生态制剂等。

1.6 研究设计

本研究使用双盲、双模拟、随机对照方法, 采用随机数字表法, 将受试者随机分配至中药组和西药组。

1.7 治疗方案

中药组: 健脾疏肝方颗粒 (华润三九医药股份有限公司, 批号: 1910003, 规格: 8.4 g/袋), 2 次/d, 1 袋/次, 温水冲服; 多烯磷脂酰胆碱胶囊模拟剂 (浙江广聚缘生物科技有限公司, 批号: 20170002; 规格: 24 粒/板), 3 次/d, 2 粒/次, 口服。

西药组: 健脾疏肝方颗粒模拟剂 (华润三九医药股份有限公司, 批号: 1911005; 规格: 8 g/袋), 2 次/d, 1 袋/次, 温水冲服; 多烯磷脂酰胆碱胶囊 [赛诺菲 (北京) 制药有限公司, 批号: 9BJD266, 规格: 228 mg/粒], 3 次/d, 2 粒/次, 口服。

健脾疏肝方组成: 炒白术、茯苓、泽泻、白芥子、绞股蓝、决明子、丹参、郁金、生山楂。治疗 12 周, 统一进行饮食、运动教育。

1.8 观察指标及疗效判定标准

1.8.1 疗效评价指标

①血清谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, GPT): 使用全自动生化分析仪检测血清 GPT 水平。②中医证候评分: 所有症状分为无、轻、中、重 4 级, 主症分别记 0、2、4、6 分, 次症分别记 0、1、2、3 分; 舌脉不记分^[9]。③肝脏脂肪含量: 使用 Fibroscan 检测 CAP。④肝脏 B 超有效率: 与基线比较, 判定脂肪肝程度。痊愈: 肝脏恢复正常, B 超显示无脂肪肝; 显效: 减少 2 个级别; 有效: 减少 1 个级别; 无效: 无改善或加重^[10]。

1.8.2 肠道菌群分析

使用粪便提取试剂盒提取菌群 DNA, 进行 PCR 扩增、纯化、定量后, 构建文库。基于 NovaSeq 平台对文库进行测序后分析菌群多样性及组成。

1.8.3 安全性评价

血、尿、便常规, 肾功能和心电图。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数

间距[M(Q)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随访中因失访脱落 3 例,因自行服用保肝中药剔除 1 例,最终受试者 36 例。其中,中药组 19 例,西药组 17 例。

2.1 两组治疗前后 GPT 比较

治疗前,两组 GPT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 GPT 低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);两组组间 GPT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 GPT 比较[U/L,M(Q)]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
中药组	19	84.3(45.4)	49.0(46.3)	3.783	<0.001
西药组	17	87.4(65.0)	60.7(48.5)	2.769	0.006
Z 值		0.590	1.090		
P 值		0.558	0.274		

注 GPT:谷丙转氨酶。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组中医证候积分低于治疗前,且中药组低于西药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 CAP 值比较

治疗前,两组 CAP 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,中药组 CAP 值低于治疗前,且中药组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较[分,M(Q)]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
中药组	19	13(3)	5(2)	3.84	<0.001
西药组	17	15(5)	10(5)	3.28	<0.001
Z 值		0.91	4.22		
P 值		0.36	<0.001		

表 3 两组治疗前后 CAP 值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	P 值
中药组	19	319.3 $\pm$ 37.5	286.8 $\pm$ 38.3	4.119	0.001
西药组	17	321.7 $\pm$ 41.3	314.5 $\pm$ 34.8	1.237	0.234
<i>t</i> 值		0.170	2.257		
P 值		0.274	0.003		

注 CAP:FibroScan 受控衰减参数。

2.4 两组肝脏 B 超有效情况比较

治疗后,两组肝脏 B 超有效情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组肝脏 B 超有效情况比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
中药组	19	1	0	1	17
西药组	17	0	0	0	17
Z 值				1.357	
P 值				0.175	

2.5 肠道菌群变化

2.5.1 Alpha 多样性分析

治疗后,Observed species、Shannon、Chao、Ace 水平高于治疗前,Coverage 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前后,Simpson 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

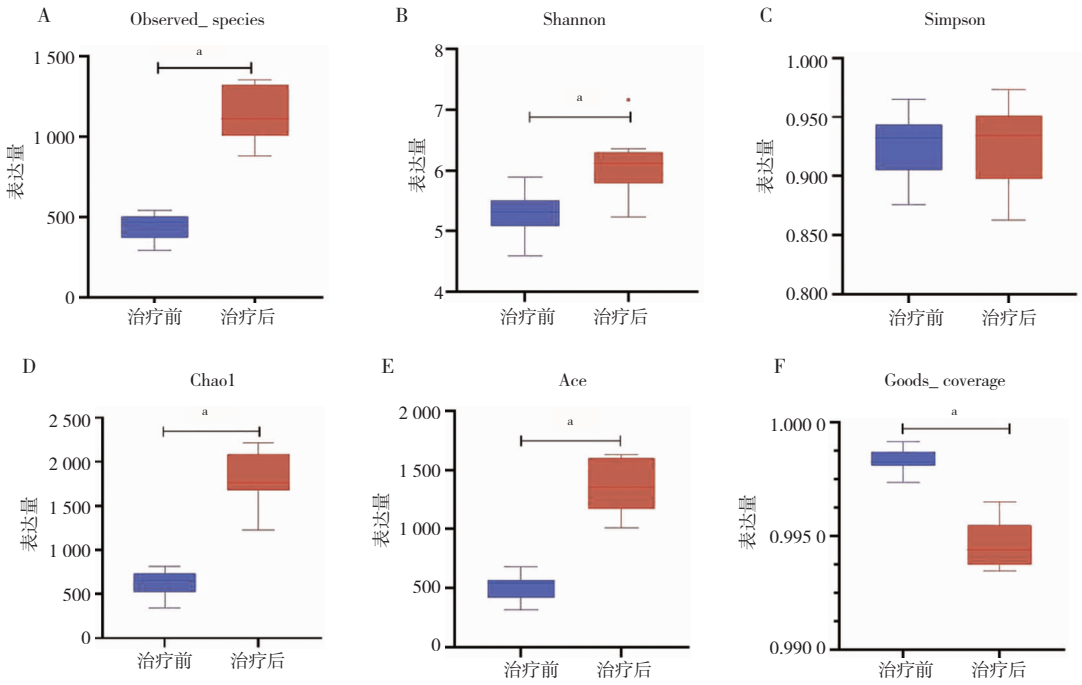


图 1 Alpha 多样性指数比较

2.5.2 物种组成分析

2.5.2.1 门水平 在门水平,中药治疗前后主要由厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门和放线菌门组成。治疗前,其丰度依次为 48.5%、18.2%、16.0%和 4.4%;治疗后,其丰度依次为 54.9%、3.9%、32.7%和 4.0%。

2.5.2.2 属水平 在属水平,中药治疗前后主要由拟杆菌属、栖粪杆菌属、布劳特菌属和普雷沃菌属组成。治疗前,其丰度依次为 10.7%、9.2%、6.3%和 3.0%;治疗后,其丰度依次为 19.5%、12.3%、6.5%和 8.6%。见图 2。

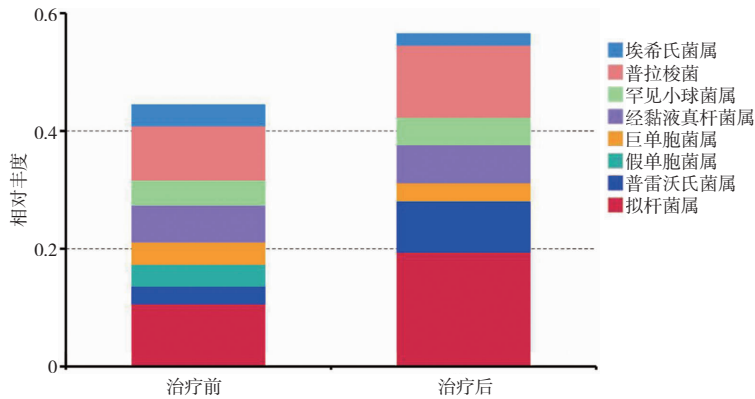


图 2 属水平相对丰度柱形图

2.6 安全性评价

治疗前后,所有受试者血、尿、便常规,肾功能、心电图均在正常值范围。治疗期间,西药组有 1 例患者出现腹泻,持续约 1 周,后自行缓解。

3 讨论

NAFLD 属于中医“积聚、胁痛、肝胀、肝癖(痞)”等范畴。李军祥教授结合多年临床经验和历代医家论述,认为本病早期以肝郁脾虚为重,中后期以痰湿瘀热等标实为先^[1]。针对此病机,李教授创制了以健脾疏肝为主,兼顾化痰活血祛湿的健脾疏肝方。方用绞股蓝健脾益气化湿,郁金疏肝,白术、茯苓及泽泻健脾祛湿,草决明清肝化浊,丹参、山楂活血降浊,白芥子温化痰湿,全方配伍,共奏健脾疏肝、清热化湿、祛痰化瘀之功。现代药理学研究表明,以上诸药可能参与调节肝脏氧化应激、改善糖脂代谢水平等多种机制治疗本病^[12-16]。

本研究结果显示,健脾疏肝方颗粒与多烯磷脂酰胆碱胶囊均具有良好的保肝降酶作用,这与团队前期的基础研究结果一致^[17-18]。在减少肝脂肪含量和改善临床证候方面,健脾疏肝方较多烯磷脂酰胆碱胶囊临床优势更加明显。遗憾的是,两组在肝脏 B 超改善上都没有达到预期的效果,该结果与其他研究不符,推测可能与本研究治疗时间短、受试者数量较少有关^[19-20]。

菌群紊乱可能是 NASH 发生的机制之一^[21-22]。诸多中药可能通过调节肠道菌群紊乱,实现治疗 NAFLD 的目的^[23-24]。健脾疏肝方治疗后,受试者肠道

菌群多样性和丰富度得到改善,拟杆菌属和普雷沃菌属丰度增加最为明显。两菌可利用膳食纤维产生丙酸盐,进入肝脏后,可改变代谢过程以降低肝脏脂质含量^[25]。这可能是健脾疏肝方的作用机制之一。

综上所述,本研究初步证明健脾疏肝方能有效降低 NAFLD 患者 GPT 及肝脏肝脂肪含量,改善胁肋胀痛、乏力等症状,其作用机制可能与调节肠道菌群组成有关。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7 (9): 851-861.

[2] 张澍, 钟明, 张俊慧. 非酒精性脂肪性肝炎预防与干预的研究进展[J]. 现代预防医学, 2023, 50(14): 2676-2682.

[3] Ioannou GN. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC [J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1476-1484.

[4] 陈利, 朱风尚, 杨长青. 非酒精性脂肪性肝炎相关肝细胞癌特征及诊治进展[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2020, 10(6): 267-271.

[5] Zhang C, Yang M. Current Options and Future Directions for NAFLD and NASH Treatment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (14): 7571.

[6] 贺怡宁, 冯皖, 徐艺, 等. 中医药调节肠道微生物防治非酒精性脂肪性肝病概述[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(1):

- 110-114.
- [7] Guo K, Xu S, Zeng Z. "Liver-gut" axis: A target of traditional Chinese medicine for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1050709.
- [8] 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防治指南(2018 年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177-186.
- [9] 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.
- [10] 李军祥, 陈詒, 王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.
- [11] 李军祥, 王允亮, 郭一, 等. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病专题笔谈[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 801-804.
- [12] 蔡宇, 周红俐, 段文涛, 等. 绞股蓝总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠氧化应激及肝细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1256-1259.
- [13] 贾宁, 方丽, 石书龙, 等. 绞股蓝对非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 99-102.
- [14] 任琦. 对药茯苓-泽泻干预血脂异常痰浊证大鼠 AMPK 通路和肠道菌群的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [15] 刘静, 苏洁, 吴雯琰, 等. 白术不同提取物对非酒精性脂肪肝模型小鼠的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(5): 75-82.
- [16] 拓文娟, 刘永琦, 修明慧, 等. 山楂及其有效成分治疗代谢综合征的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(5): 831-838.
- [17] 张宁怡, 余轶群, 寇富舜, 等. 健脾疏肝方对非酒精性脂肪性肝大鼠肝细胞超微结构和功能的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(12): 2113-2120.
- [18] 姜慧, 李军祥, 韩海啸, 等. 健脾疏肝方对非酒精性脂肪性肝大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7): 449-454.
- [19] 吴紫红, 宋恩峰, 梅莎莎. 柴归汤联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 146-148.
- [20] 陈杨, 夏磊, 龙华. 参泽舒肝胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(2): 110-113.
- [21] Tilg H, Adolph TE, Dudek M, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(12): 1596-1607.
- [22] Barber TM, Hanson P, Weickert MO. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and the Gut Microbiota [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2023, 52(3): 485-496.
- [23] 买娟娟, 韩莉, 李玲玉, 等. 单味中药治疗非酒精性脂肪肝机制研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(6): 83-88.
- [24] 李艳, 韩瑞婷, 盛丽莉, 等. 四妙方通过调节肝脏代谢和肠道菌群改善非酒精性脂肪性肝病[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 745.
- [25] Tett A, Pasolli E, Masetti G, *et al.* Prevotella diversity, niches and interactions with the human host [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(9): 585-599.

(收稿日期: 2023-07-19)