

应用磁共振氢谱技术评价中药肝脂消胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效

董慧, 陆付耳, 王南, 饶晶晶, 魏世超, 徐丽君, 邹欣

董慧, 陆付耳, 徐丽君, 邹欣, 华中科技大学同济医学院附属
同济医院中西医结合研究所 湖北省武汉市 430030
王南, 饶晶晶, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射
科 湖北省武汉市 430030
魏世超, 华中科技大学同济医学院附属同济医院药剂科 湖
北省武汉市 430030
董慧, 主治医师, 主要从事内分泌代谢性疾病的研究.
湖北省重点攻关项目, No. 2002AA302B13
通讯作者: 陆付耳, 430030, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济
医学院附属同济医院中西医结合研究所. felu@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663275
收稿日期: 2007-04-11 接受日期: 2007-04-28

Application of proton magnetic resonance spectroscopy for evaluating the therapeutic effects of Ganzhixiao Capsules in treating nonalcoholic fatty liver disease

Hui Dong, Fu-Er Lu, Nan Wang, Jing-Jing Rao,
Shi-Chao Wei, Li-Jun Xu, Xin Zou

Hui Dong, Fu-Er Lu, Li-Jun Xu, Xin Zou, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Nan Wang, Jing-Jing Rao, Department of Radiology, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Shi-Chao Wei, Department of Pharmacy, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: Key Research Projects of Hubei Province, No. 2002AA302B13

Correspondence to: Dr Fu-Er Lu, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. felu@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2007-04-11 Accepted: 2007-04-28

Abstract

AIM: To investigate the application of proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) for evaluating the therapeutic effects of Ganzhixiao Capsules in treating nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Twenty-two patients were selected according to the Chinese Medical Association's (CMA) criteria for NAFLD and compared with 20 healthy persons (control group). Body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), and blood pressure (BP) were examined. The serum hepatic enzyme activity (ALT), the concentration of fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and uric acid (UA) were tested simultaneously. The severity of hepatosteatosis was evaluated by ^1H -MRS scans of the liver, and the intrahepatic content of lipid (IHCL) was measured. Patients in the NAFLD group were treated with Ganzhixiao Capsules for eight weeks. All the above parameters were retested after treatment.

RESULTS: The BMI, WHR, serum ALT activity, serum concentration of FBG, TG, UA and IHCL were all significantly elevated in the NAFLD group (BMI: 28.4 ± 2.4 , WHR: 0.91 ± 0.04 , DBP: 80 ± 10 mmHg, ALT: 71.5 ± 24.8 U/L, FBG: 5.67 ± 0.61 mmol/L, TG: 2.48 ± 1.46 mmol/L, UA: 420.7 ± 57.5 $\mu\text{mol/L}$, IHCL: $27.49\% \pm 12.27\%$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$) compared with the control group (BMI: 21.7 ± 2.2 , WHR: 0.83 ± 0.04 , DBP: 72 ± 8 mmHg, ALT: 20.4 ± 10.1 U/L, FBG: 4.72 ± 0.43 mmol/L, TG: 1.05 ± 0.40 mmol/L, UA: 372.1 ± 50.6 $\mu\text{mol/L}$, IHCL: $1.34\% \pm 0.79\%$, respectively). However, there was no correlation between clinical features and IHCL. After eight weeks treatment, serum ALT (54.6 ± 19.9 U/L, $P < 0.01$), TG (2.14 ± 1.38 mmol/L, $P < 0.05$) and IHCL ($19.7\% \pm 12.7\%$, $P < 0.01$) decreased significantly.

CONCLUSION: The intrahepatic content of lipid can be precisely measured by ^1H -MRS, and NAFLD can be treated effectively by Ganzhixiao Capsules.

Key Words: Proton magnetic resonance spectroscopy; Nonalcoholic fatty liver disease; Ganzhixiao Capsules

Dong H, Lu FE, Wang N, Rao JJ, Wei SC, Xu LJ, Zou X. Application of proton magnetic resonance spectroscopy

■背景资料

本文采用磁共振波谱技术评价中药肝脂消胶囊治疗脂肪肝的疗效, 属于中药药效学研究, 其目的是在目前临床缺乏有效治疗脂肪肝西药的背景下, 研制有开发前景的特色中药。

■研发前沿

肝脂消煎剂在前期动物实验中已经证实具有显著的降脂、降酶、护肝作用,本文采用胶囊剂型进行初步的临床试验进一步研究其疗效。

for evaluating the therapeutic effects of Ganzhixiao Capsules in treating nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(20):2231-2235

摘要

目的: 应用磁共振氢谱($^1\text{H-MRS}$)技术定量评价复方中药肝脂消胶囊治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)的疗效。

方法: 依中华医学会NAFLD诊断标准入选NAFLD患者22例,并与20例健康人对照。两组均进行常规体检,包括体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、血压(BP)、血清谷丙转氨酶(ALT)、空腹血糖(FBG)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿酸(UA)和肝脏 $^1\text{H-MRS}$ 扫描,计算肝内脂质含量(IHCL)。NAFLD组患者服用肝脂消胶囊8 wk,检测治疗前后血清生化指标和IHCL的变化。

结果: NAFLD组BMI, WHR, DBP, ALT, FBG, TG, UA, IHCL分别较正常组(BMI: 28.4 ± 2.4 vs 21.7 ± 2.2 , WHR: 0.91 ± 0.04 vs 0.83 ± 0.04 , DBP: 80 ± 10 mmHg vs 72 ± 8 mmHg, ALT: 71.5 ± 24.8 U/L vs 20.4 ± 10.1 U/L, FBG: 5.67 ± 0.61 mmol/L vs 4.72 ± 0.43 mmol/L, TG: 2.48 ± 1.46 mmol/L vs 1.05 ± 0.40 mmol/L, UA: 420.7 ± 57.5 $\mu\text{mol/L}$ vs 372.1 ± 50.6 $\mu\text{mol/L}$, IHCL: $27.49\% \pm 12.27\%$ vs $1.34\% \pm 0.79\%$, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)明显升高,但IHCL和上述指标之间没有明显相关性。经治疗后ALT(54.6 ± 19.9 U/L, $P < 0.01$), TG(2.14 ± 1.38 mmol/L, $P < 0.05$), IHCL($19.7\% \pm 12.7\%$, $P < 0.01$)均明显下降。

结论: 肝脏 $^1\text{H-MRS}$ 扫描可对肝脏内脂质含量进行准确定量,肝脂消胶囊可有效治疗NAFLD。

关键词: 磁共振氢谱; 非酒精性脂肪性肝病; 肝脂消胶囊

董慧, 陆付耳, 王南, 饶晶晶, 魏世超, 徐丽君, 邹欣. 应用磁共振氢谱技术评价中药肝脂消胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效. 世界华人消化杂志 2007;15(20):2231-2235
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2231.asp>

0 引言

非酒精性脂肪肝(NAFLD)的患病率逐年增长,其发生、发展与胰岛素抵抗(IR)之间有着密不可分的联系,临床上已经从改善IR入手治疗NAFLD并取得显著疗效。目前,临床上常用的无

创性检查方法,如B超、CT及MRI的抑脂序列对脂肪肝的定性诊断有一定价值,但均不能对脂肪肝作出定量诊断。人体组织含氢最多的是水和脂肪,活体磁共振($^1\text{H-MRS}$)检测信号最强的是水和脂肪,因此可以作为脂肪肝的一种新的无创性定性和定量诊断方法。我们用中药肝脂消煎剂治疗脂肪肝多年,取得了满意疗效;在防治大鼠酒精性和NAFLD的实验研究中,该复方也显示出显著的护肝、降脂效果。为进一步推广应用,我们拟进行初步的临床试验以判断其疗效和安全性,并且以 $^1\text{H-MRS}$ 计算出的肝内脂质含量(IHCL)做为疗效评定标准。

1 材料和方法

1.1 材料 我院体检中心采用中华医学会肝病学分会脂肪肝酒精性肝病组2006年修定的NAFLD诊断标准,入选NAFLD患者22例,所有病例均来源于我院体检中心,男20例,女2例,年龄 39.4 ± 15.6 岁。以我院健康职工20人为正常对照组,男18例,女2例,年龄 36.2 ± 16.7 岁。两组病例在年龄、性别上无差异,具有可比性。入选患者纳入本研究:年龄18-65岁,性别不限;入选前2 wk未服用过或已停用降糖、减肥、降酶、保肝、降脂药物和具有类似作用的保健品;患者在完全了解本研究的性质、本人疾病的性质、药物的特性、相关的治疗方法和参加本试验可能承担的风险后,能理解并签署了知情同意书。排除2型糖尿病、胰腺疾病者及高血压患者;除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、结缔组织病、甲状腺疾病、抑郁症患者;严重肝、肾功能不全;严重心脏疾病、癌症及其他严重疾病患者;服用影响疗效观察的药物者(包括降糖、减肥、降酶、保肝、降脂药物和具有类似作用的保健品)、孕妇、哺乳期妇女或准备受孕的育龄妇女。

1.2 方法 NAFLD组和正常对照组均进行常规体检和肝脏 $^1\text{H-MRS}$ 波谱检查,NAFLD组患者给予肝脂消胶囊(主要成分为柴胡、茵陈、虎杖、山楂等)治疗,每次3-4粒,每天3次。饭后半小时用温开水送服,8 wk后再次进行常规体检和肝脏 $^1\text{H-MRS}$ 波谱检查,判定疗效。包括血压(收缩压SBP和舒张压DBP),体质量指数(BMI),腰围、臀围,计算腰臀围比值(WHR)等。实验室检查包括血脂全套(TC, TG)、ALT,空腹血糖(FBG)及尿酸(UA)。肝脏 $^1\text{H-MRS}$ 波谱检查,采用GE公司1.5THD磁共振扫描仪。所有检查均由同一放射

表 1 NAFLD患者临床、生化和IHCL(means \pm SD)

指标	正常组($n = 20$)	NAFLD组($n = 22$)	治疗前($n = 19$)	治疗后($n = 19$)
BMI (kg/m^2)	21.7 \pm 2.2	28.4 \pm 2.4 ^b	28.2 \pm 2.6	28.1 \pm 2.6
腰围(cm)	81.4 \pm 6.2	94.5 \pm 5.8 ^b	94.3 \pm 5.9	93.4 \pm 6.1 ^c
WHR	0.83 \pm 0.04	0.91 \pm 0.04 ^b	0.91 \pm 0.05	0.90 \pm 0.05 ^c
SBP (mmHg)	110 \pm 15	118 \pm 13	119 \pm 12	116 \pm 13
DBP (mmHg)	72 \pm 8	80 \pm 10 ^a	80 \pm 10	79 \pm 9
ALT (U/L)	20.4 \pm 10.1	71.5 \pm 24.8 ^b	73.2 \pm 25.2	54.6 \pm 19.9 ^d
UA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	372.1 \pm 50.6	420.7 \pm 57.5 ^b	417.2 \pm 54.5	398.9 \pm 55.3
FBG (mmol/L)	4.72 \pm 0.43	5.67 \pm 0.61 ^b	5.68 \pm 0.66	5.79 \pm 0.60
TC (mmol/L)	4.39 \pm 0.59	4.85 \pm 1.02	4.86 \pm 1.09	4.65 \pm 0.85
TG (mmol/L)	1.05 \pm 0.40	2.48 \pm 1.46 ^b	2.44 \pm 1.52	2.14 \pm 1.38 ^c
IHCL (100%)	1.34 \pm 0.79	27.49 \pm 12.27 ^b	27.8 \pm 13.2	19.7 \pm 12.7 ^d

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 治疗前。

科医生施行。MRS扫描采用心脏线圈,加呼吸门控,扫描序列包括:肝脏MRI的三平面定位扫描序列,肝脏T2WI序列和肝脏单体素点分辨表面线圈波谱成像(single voxel point resolved surface coil spectroscopy, PRESS)序列。根据T2WI序列图像,选择波谱扫描的最佳层面,所有人均选择在肝右后叶,感兴趣区大小不限定,范围尽量设定得较大,以不包含较大胆管及血管为原则。感兴趣区周边设定饱和带,正式扫描前进行预扫描。PRESS序列主要参数如下:TR 1500 ms, TE 35 ms, Echo = 1, NEX = 8, 扫描采用Research模式,不应用水饱和技术。对所获得的原始波谱图像采用设备自带的SAGE软件进行后处理和计算,得到¹H-MRS波谱值(包括水峰峰值、水峰下面积、脂峰峰值和脂峰下面积),以脂峰下面积/(水峰下面积+脂峰下面积) $\times 100\%$ 表示IHCL。于治疗前后分别记录1次。

统计学处理 实验结果以mean \pm SD表示,应用SPSS软件包进行多因素相关性分析、独立样本 t 检验、配对 t 检验。

2 结果

2.1 NAFLD临床资料和IHCL NAFLD患者体质质量指数(BMI)、腰围、WHR较正常组明显升高($P < 0.01$), DBP较正常组明显升高($P < 0.05$), SBP与正常组无显著性差异。NAFLD患者血清ALT, FBG, TG较正常组明显升高($P < 0.01$), 血清UA较正常组明显升高, 两组之间有显著性差异($P < 0.01$), 但是两组之间血清TC无显著性差异($P > 0.05$); NAFLD患者IHCL较正常组明显升高, 两组之间有显著性差异($P < 0.01$, 表

1)。通过SPSS软件进行多因素相关性分析, 结果显示, IHCL和BMI, 腰围, WHR, SBP, DBP, ALT, UA, TC, TG, FBG等指标之间均没有相关性。

2.2 肝脂消胶囊治疗后的变化 治疗2 mo之后, 有3例患者依从性差没能完成治疗, 成为脱落病例, 予以剔除。余19例患者均完成2 mo的治疗。疗程中部分患者出现不同程度的腹泻症状, 在2 wk后可自行缓解, 余未诉不适。NAFLD患者治疗后BMI, SBP, DBP和血清UA, TC, FBG与治疗前比较没有显著性差异($P > 0.05$); 治疗后腰围、WHR、血清TG明显下降($P < 0.05$); 治疗后血清ALT明显下降($P < 0.01$); IHCL与治疗前比较明显下降($P < 0.01$, 表1)。正常对照组及所有病例的磁共振氢谱扫描均获得了成功, 得到了左高右低的原始谱线, 随后采用扫描仪自带的SAGE软件对原始谱线进行后处理, 得到了清晰显示水峰和脂峰的波谱曲线。水峰位置在4.7百万分之一附近, 脂峰位置在1.4百万分之一附近; 正常人中有15人仅见水峰, 而没有脂峰, NAFLD患者波谱图中可见到脂峰, 并且随着脂肪肝严重程度的加重, 脂峰逐渐升高(图1A-D)。通过计算得出的IHCL逐渐升高, 两组之间有显著性差异($P < 0.01$)。治疗后, NAFLD患者磁共振波谱图上脂峰都得到了不同程度的下降(图1E-F)。

3 讨论

NAFLD的患病率逐年增长, 尤其是在经济快速发展的我国, 虽然中国人素有注重饮食、养生的习惯, 但是随着生活的日趋全球化和都市化, 脂肪肝和相关的肥胖、2型糖尿病、动脉粥

■创新盘点

本文采用的磁共振波谱技术是目前唯一的无创性、准确的、可重复的肝脏脂肪含量检测方法, 有助于我们定量评价药物疗效。

■名词解释

磁共振波谱: 是研究人体组织生化和代谢过程的一种无创性检查方法, 正逐步从实验室走向临床。

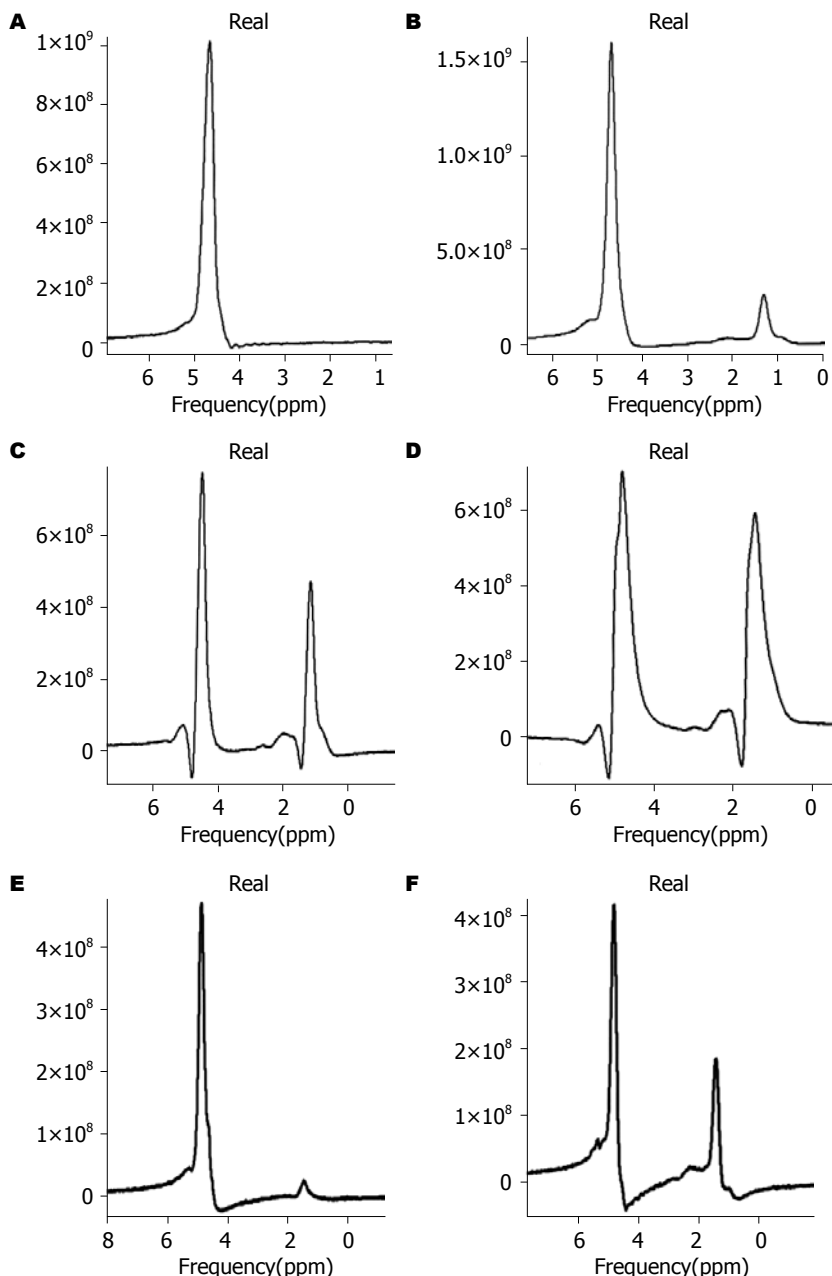


图 1 肝脏磁共振氢谱图. A: 正常人(仅见水峰); B: 轻度NAFLD; C: 中度NAFLD; D: 重度NAFLD; E: 轻度NAFLD治疗后; F: 重度NAFLD治疗后.

样硬化等一系列疾病已经对人们的健康造成了严重的威胁. 加强对NAFLD发病机制和防治方法的深入研究已经成为医学领域一个非常迫切的问题. 基于NAFLD的发生、发展与IR之间的关系有着密不可分的联系^[1], 临床上已经从改善IR入手治疗NAFLD并取得显著疗效. 研究表明, 改善IR的药物如二甲双胍^[2]和噻唑烷二酮类^[3]可以有效减轻肝脂肪变性的程度, 这些临床实验的结果进一步提示IR在NASH病理机制中的重要性. 但是如果要将这两类药物作为治疗脂肪肝的药物, 那么他们对肝脏不可忽视的副作用, 使其用于治疗脂肪肝的合理性受到质疑; 此外, 要明确这两类药物治疗脂肪肝这一新的适应症, 仍需要更大规模的多中心临床研究来共同验证.

目前, 临床依然缺乏可用于有效治疗脂肪肝的化学药物.

与此形成鲜明的对照, 某些中药及其提取物对于脂肪肝却显示出独特的令人鼓舞的治疗作用. 中医学认为, 脂肪肝是由于过食肥甘厚味, 伤食碍胃, 或久卧久坐, 体丰痰盛, 或七情内伤致肝疏泄失职, 脾运化无权, 水湿内停, 痰浊内生, 气滞血瘀而形成, 具有“痰、湿、瘀、积”的特性^[4]. 针对此病机, 我们组方肝脂消胶囊(主要成分为柴胡、茵陈、虎杖、山楂等)用于临床治疗脂肪肝, 其水煎剂和有效成分大黄素在前期动物实验中疗效满意^[5-8]; 本结果表明, 肝脂消胶囊能够有效治疗非酒精性脂肪性肝病, 表现在血清ALT, TG的下降. 但是, 经过8 wk的治疗,

患者BMI, WHR等没有明显下降,可能与疗程短有关,也说明肝脂消胶囊治疗NAFLD的机制有可能在于调节体内脂肪分布,减少内脏脂肪堆积,并不是单纯的减轻体质量。

脂肪肝的传统影像诊断方式有B超和CT两种,但是二者均不能对脂肪肝做出量化的诊断。此外,诊断的金标准还有肝脏活检,但是由于有创伤性而不易被患者接受^[9],因此,我们应用了一种新的影像学方法——磁共振氢谱无创性地、实时地、在体地、准确地对肝脏内脂肪含量进行定量,并且以此来评价药物疗效^[10-11]。结果显示,正常对照组与脂肪肝组谱线图上均出现水峰,脂肪肝组除水峰外,还出现高低不等的脂峰,我们以脂峰下面积/(水峰下面积+脂峰下面积)×100%表示IHCL。结果显示,随着脂肪肝严重程度的加重,波谱图像中的脂肪峰不断升高,计算出的IHCL也不断增加,而正常人波谱图像中脂肪峰几乎为0。有研究发现此种计算方法得出的IHCL与病理学检测结果密切相关,IHCL>5.5%即可以诊断脂肪肝。而如果仅仅比较脂峰下面积与水峰下面积比值,当脂峰下面积与水峰下面积比值大于20%时,即可诊断为脂肪肝^[12-13]。还有的研究人员设定了感兴趣区的大小,每个病例保持一致,比较软件分析得出的水峰和脂峰的峰值和峰下面积的具体数值,发现正常人和脂肪肝患者水峰和水峰下面积没有显著性差异,而脂肪肝患者的脂峰和脂峰下面积明显增加。我们认为,不设定感兴趣区大小比较符合实际情况,以脂峰下面积/(水峰下面积+脂峰下面积)×100%表示IHCL能够较好的反映肝内脂肪堆积的程度。本研究表明,肝脂消胶囊治疗2 mo之后,肝脏磁共振氢谱图中脂峰和脂峰下面积均下降,通过计算得出的IHCL也出现不同程度的下降。

MRS作为一种无创检查手段,可以对脂肪肝进行量化分级,区别轻、中、重度脂肪肝。磁共振波谱技术作为一种无创性测量人体内化学

成分的检查工具目前正在逐渐广泛地应用于基础医学及临床研究,其对人体的安全性及可进行重复性检查的特点受到临床的青睐。但是由于MRS检查及后处理过程复杂,时间较长,在临床上尚没有推广应用。

4 参考文献

- 1 高志强, 陆付耳. 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1043-1045
- 2 Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-28
- 3 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017
- 4 王江河, 洪慧闻. 脂肪肝的中医辨证分析. 中国中西医结合杂志 1999; 19: 248
- 5 陆付耳, 董慧, 高志强, 徐丽君, 魏世超, 王开富, 邹欣. 中药肝脂复煎剂对酒精和高脂饲养诱导的大鼠脂肪肝的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1596-1599
- 6 高志强, 陆付耳, 董慧, 徐丽君, 王开富, 邹欣. 肝脂复煎剂对实验性脂肪肝的治疗效应. 中国中西医结合消化杂志 2004; 12: 263-266
- 7 Dong H, Lu FE, Gao ZQ. Experimental study on effects of emodin on nonalcoholic fatty liver induced by high fat diet in rats. *Zhongguo Zhong Yi Yi Jie He Za Zhi* 2006; 26 Suppl: 64-67
- 8 Dong H, Lu FE, Gao ZQ, Xu LJ, Wang KF, Zou X. Effects of emodin on treating murine nonalcoholic fatty liver induced by high caloric laboratory chaw. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1339-1344
- 9 范建高. 肝活检在脂肪肝诊断中的作用. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 116-117
- 10 杜湘珂, 冯义廉. 医学磁共振波谱是人体功能代谢病生理检查的一种方法. 中华放射学杂志 2000; 34: 725-726
- 11 白亮彩, 郭顺林, 周怀琪, 雷军强, 窦郁, 张毅. 1H MRS在定量分析脂肪肝中的初步研究. 中国医学影像技术 2006; 22: 529-531
- 12 Ricci PE, Pitt A, Keller PJ, Coons SW, Heiserman JE. Effect of voxel position on single-voxel MR spectroscopy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 367-374
- 13 Lee JK, Dixon WT, Ling D, Levitt RG, Murphy WA Jr. Fatty infiltration of the liver: demonstration by proton spectroscopic imaging. Preliminary observations. *Radiology* 1984; 153: 195-201

■同行评价

本文应用磁共振氢谱技术评价肝脂消胶囊治疗NAFLD的疗效,所采用的技术先进,可以对肝脏内脂肪含量进行定量分析,具有潜在的应用价值。

编辑 程剑侠 电编 张敏