

[10] 孙阳. 自体软骨移植联合富血小板血浆技术治疗膝关节软骨缺损的临床观察[D]. 南京:南京医科大学, 2019.

[11] 张泽, 靳云龙. 关节镜清理术联合玻璃酸钠注射治疗膝关节骨性关节炎的效果分析[J]. 中国当代医药, 2018, 25(7):103-105.

[12] 王成海, 刘彩霞, 李永胜, 等. 关节镜下膝关节清理术联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(9):31-33.

[13] 卢颖. 膝关节骨性关节炎患者关节镜清理术后药物辅助治疗的临床应用效果[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(11):62-66.

[14] COOK C S, SMITH P A. Clinical update: why PRP should be your first choice for injection therapy in treating osteoarthritis of the knee[J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2018, 11(4):583-592.

[15] DAI W L, ZHOU A G, ZHANG H, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arthroscopy, 2017, 33(3):659-670.

[16] DHILLON M S, PATEL S, BANSAL T. Improving PRP for use in osteoarthritis knee- upcoming trends and futuristic view[J]. J Clin Orthop Trauma, 2019, 10(1):32-35.

[17] O' DONNELL C, MIGLIORE E, GRANDI F C, et al. Platelet-rich plasma (PRP) from older males with knee osteoarthritis depresses chondrocyte metabolism and up-regulates inflammation[J]. J Orthop Res, 2019, 37(8):1760-1770.

[18] BENNELL K L, HUNTER D J, PATERSON K L. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2017, 19(5):24-28.

[19] LAVER L, MAROM N, DNYANESH L, et al. PRP for degenerative cartilage disease: a systematic review of clinical studies[J]. Cartilage, 2017, 8(4):341-364.

[20] DE SANTIS M, DI MATTEO B, CHISARI E, et al. The role of wnt pathway in the pathogenesis of OA and its potential therapeutic implications in the field of regenerative medicine[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:7402947.

[21] SOUTHWORTH T M, NAVEEN N B, TAURO T M, et al. The use of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis[J]. J Knee Surg, 2019, 32(1):37-45.

[22] O'CONNELL B, WRAGG N M, WILSON S L. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis[J]. Cell Tissue Res, 2019, 376(2):143-152.

(收稿日期:2020-10-22 修回日期:2021-02-19)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.13.024

## 调肝理脾法对非酒精性脂肪性肝病的临床疗效和机制研究\*

朱伟<sup>1</sup>, 施国荣<sup>2</sup>, 宋明霞<sup>3△</sup>

上海市金山区中西医结合医院:1. 中医内科;2. 超声介入科;3. 针灸科, 上海 201501

**摘要:**目的 探讨调肝理脾法对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的临床疗效和可能机制。方法 纳入134例NAFLD患者,采用随机数字表法将患者分为西医组和联合组,每组67例。西医组患者给予阿托伐他汀钙和水飞蓟宾治疗,联合组在西医组的基础上给予调肝理脾法(方药由柴胡、赤芍、枳实、川芎、川朴、陈皮、三棱、莪术、茯苓、炒白术、黄芩、香附、半夏、焦三仙、炙甘草等组成)治疗,两组患者均连续治疗8周后比较临床效果。对比观察两组治疗效果及实验室检查结果。结果 联合组总有效率高于西医组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗前三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)、二胺氧化酶(DAO)、内皮素(ET)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组患者治疗后上述指标均明显改善,联合组改善更为明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 调肝理脾法联合西医治疗NAFLD可改善患者临床效果,改善患者脂代谢、胰岛素抵抗和保护肠黏膜屏障可能是其重要作用机制。

**关键词:**非酒精性脂肪性肝病; 调肝理脾法; 胰岛素抵抗; 肠黏膜屏障

**中图分类号:**R242

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2021)13-1918-05

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)指非因饮酒过量引起的、以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的

临床病理综合征,主要包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化<sup>[1]</sup>。NAFLD的全球发

\* 基金项目:上海市金山区第六周医学重点专科项目(JSZK2019H04)。

△ 通信作者, E-mail:xygaodang@126.com。

本文引用格式:朱伟,施国荣,宋明霞. 调肝理脾法对非酒精性脂肪性肝病的临床疗效和机制研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13): 1918-1922.

病率约为 25.0%，我国成人年发病率为 12.5%~35.4%，其发病率呈逐年升高和年轻化趋势，如未得到及时干预可进展为肝癌或肝功能衰竭，此外，NAFLD 多合并肥胖、糖尿病等代谢性疾病，增加了心脑血管疾病的发生风险<sup>[2]</sup>。NAFLD 的发病机制涉及脂代谢异常、氧化应激、胰岛素抵抗、脂质过氧化等多个病理生理环节，运动、减服、调整饮食结构等生活方式干预具有一定作用，他汀类药物在改善脂代谢异常方面显示了良好的效果，但作用靶点单一，且存在肝脏损害、血糖升高等不良反应的发生风险<sup>[3]</sup>。中医药从整体出发，注重辨证施治，在改善患者的临床症状、降低血脂、恢复肝功能等方面具有一定优势。中医无 NAFLD 之病名，多根据临床症状、体征将其归于中医“肥胖、胁痛、黄疸、积证”等范畴，认为过食厚腻肥甘、情志不畅、体虚久病等引起的肝失疏泄和脾失健运是发病的关键，临床治疗应疏肝健脾以治本，化痰祛瘀去其标<sup>[4]</sup>。本研究选择 2017 年 3 月至 2020 年 1 月在本院就诊的肝郁脾虚 NAFLD 患者作为研究对象，观察中药疏肝理脾法治疗 NAFLD 的临床效果和初步作用机制，现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 134 例患者均为本院 2017 年 3 月至 2020 年 1 月收治的 NAFLD 患者，中医辨证为肝郁脾虚。所有患者根据临床症状、体征及实验室检查均符合西医 NAFLD 诊断标准和中医肝郁脾虚型诊断标准。根据随机数字表法将 134 例患者被随机分为西医组和联合组，每组各 67 例。联合组中男 41 例，女 26 例；年龄 27~66 岁，平均(43.87±13.79)岁；合并疾病：糖尿病 42 例，高血压 25 例，三酰甘油(TG)异常 59 例；病情严重程度：轻度 21 例，中度 27 例，重度 19 例。西医组中男 38 例，女 29 例；年龄 30~66 岁，平均(42.19±12.51)岁；合并疾病：糖尿病 44 例，高血压 21 例，TG 异常 61 例；病情严重程度：轻度 19 例，中度 28 例，重度 20 例。两组患者性别、年龄、合并疾病、病情严重程度等一般资料比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准，两组 134 例患者均对本次研究的目的、用药方法知情同意并签署知情同意书。

**1.2 西医诊断标准** 根据中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会制订的《非酒精性脂肪肝诊疗指南(2010 年修订版)》<sup>[5]</sup>进行诊断，需符合以下 3 个条件：(1)无饮酒史或虽有饮酒史但折合乙醇摄入量男性 $<140$  g/周，女性 $<70$  g/周；(2)排除慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等所致脂肪性肝病；(3)肝活检组织学改变符合脂肪肝病理学诊断标准，或 CT 诊断显示肝/脾比值 $<1.0$ 。

**1.3 中医辨证标准** 参照中华中医药学会脾胃病分

会主编李乾构等<sup>[6]</sup>执笔的《中医消化病诊疗指南》进行辨证分型为肝郁脾虚型：(1)右胁肋胀满或走窜作痛；(2)常由烦恼郁满诱发或加重，食欲不振，腹胀，腹痛腹泻，便溏不爽，时欲太息，倦怠乏力；(3)舌淡边有齿痕，苔腻或薄白；(4)脉弦或弦细。

**1.4 纳入和排除标准** 纳入标准：(1)符合西医 NAFLD 诊断及中医肝郁脾虚证候类型；(2)年龄 $\geq 18$  岁，性别不限；(3)患者多次复查丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST) $>$ 正常值但 $<100$  U/L，需进行保肝治疗；(4)初次确诊或经 4 周洗脱期；(5)对研究知情并签署知情同意书。排除标准：(1)存在感染、结缔组织病及肿瘤等疾病；(2)对他汀类药物或中药过敏；(3)合并严重心脑血管、代谢学疾病、肝胆系统其他疾病及血液系统疾病；(4)妊娠期或哺乳期；(5)合并精神疾病或认知功能障碍。

**1.5 剔除标准** 治疗过程中出现合并疾病，合并疾病用药可能影响疗效观察者；失访患者；治疗过程中出现严重并发症，需要中断治疗者；强烈要求退出研究者。

**1.6 研究方法** 西医组患者均由营养师给予健康饮食干预包括禁食辛辣、控制总热量摄入、给予低脂饮食、增加膳食纤维指导，并给予合理的有氧运动，并根据患者合并疾病情况给予控制血压、血糖等治疗，给予阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051407，10 mg)20 mg 口服，1 次/天，水飞蓟宾(天津天士力圣特制药有限公司，国药准字 H20040299，35 mg)70 mg 口服，3 次/天，连续治疗 8 周。联合组则在西医组的基础上给予调肝理脾法治疗，方剂组成：柴胡、赤芍、枳实、川芎、川朴、陈皮、三棱、莪术、茯苓、炒白术各 20 g，黄芩、香附、半夏、焦三仙各 15 g，炙甘草 10 g，由本院中药房代煎，每付水煎至 200 mL，分装两份，早晚分服，连续应用 8 周。

**1.7 观察指标** (1)治疗前后采集患者清晨空腹血 5 mL，3 000 r/min 离心 10 min 取上清 $-20$  °C 保存待检，由经验丰富的检验人员采用奥林巴斯-AU2700 全自动生化分析仪检测 TG、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、ALT、AST、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)、二胺氧化酶(DAO)、内皮素(ET)水平，计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FBG $\times$ FINS/22.5。(2)观察两组的临床疗效，显效指治疗后证候积分减少 $\geq 70\%$ ，超声检查病情降低两个级别，肝功能正常，血脂指标降低超过 50%，有效指证候积分减少 $\geq 30\%$ ，超声检查病情降低 1 个级别，肝功能和血脂减少 $\geq 30\%$ ，无效指未达有效标准，显效+有效患者所占百分比为有

效率<sup>[7]</sup>。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS23.0 进行统计学数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用频数或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组临床治疗效果比较** 联合组有效率明显高于西医组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 治疗前后两组患者血脂水平比较** 两组治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );两组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平均

明显降低,HDL-C 水平升高,联合组上述指标变化更为明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组治疗前后肝功能指标比较** 两组治疗前 ALT、AST、GGT 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );两组治疗后 ALT、AST、GGT 水平均明显降低,联合组降低程度更为明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组临床治疗效果比较

组别	<i>n</i>	显效[n(%)]	有效[n(%)]	无效[n(%)]	总有效率(%)
西医组	67	30(44.78)	21(31.34)	16(23.88)	76.12
联合组	67	44(65.67)	18(26.87)	5(7.46)	92.54 <sup>a</sup>

注:与西医组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	<i>n</i>	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
西医组	47	治疗前	5.54±0.63	3.21±0.47	4.21±0.58	1.01±0.11
		治疗后	3.75±0.52 <sup>a</sup>	1.93±0.35 <sup>a</sup>	2.94±0.41 <sup>a</sup>	1.27±0.13 <sup>a</sup>
联合组	47	治疗前	5.61±0.71	3.25±0.52	4.26±0.55	0.98±0.14
		治疗后	3.08±0.43 <sup>ab</sup>	1.51±0.32 <sup>ab</sup>	2.21±0.42 <sup>ab</sup>	1.48±0.15 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同期西医组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

组别	<i>n</i>	时间	ALT	AST	GGT
西医组	47	治疗前	72.63±12.37	62.38±10.45	75.26±12.84
		治疗后	39.19±8.26 <sup>a</sup>	37.32±7.57 <sup>a</sup>	44.53±10.17 <sup>a</sup>
联合组	47	治疗前	71.33±16.35	61.43±12.09	77.32±11.63
		治疗后	32.74±7.14 <sup>ab</sup>	28.47±6.78 <sup>ab</sup>	36.40±6.09 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同期西医组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 两组治疗前后 SREBP-1c、TNF- $\alpha$  和 HOMA-IR 比较** 两组治疗前 SREBP-1c、TNF- $\alpha$  和 HOMA-IR 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );两组治疗后 SREBP-1c、TNF- $\alpha$ 、HOMA-IR 与治疗前比较均明显降低,且联合组降低程度更为明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组治疗前后 SREBP-1c、TNF- $\alpha$  和 HOMA-IR 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	HOMA-IR	SREBP-1c
西医组	47	治疗前	432.83±48.09	5.24±1.23	24.08±4.32
		治疗后	312.89±41.74 <sup>a</sup>	3.14±0.85 <sup>a</sup>	17.43±3.03 <sup>a</sup>
联合组	47	治疗前	443.85±56.93	5.31±1.16	24.54±4.79
		治疗后	265.62±38.04 <sup>ab</sup>	2.64±0.57 <sup>ab</sup>	13.05±3.61 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同期西医组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.5 两组治疗前后 DAO 和 ET 水平比较** 两组治疗前 DAO、ET 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );两组治疗后 DAO、ET 水平与治疗前比较均明显降低,且联合组降低程度更明显,差异有统计学意

义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组治疗前后 DAO 和 ET 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	DAO(U/mL)	ET(ng/mL)
西医组	47	治疗前	3.48±1.14	18.35±3.42
		治疗后	2.53±0.52 <sup>a</sup>	10.41±2.86 <sup>a</sup>
联合组	47	治疗前	3.51±1.08	18.73±3.58
		治疗后	2.03±0.35 <sup>ab</sup>	5.28±3.14 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同期西医组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨 论

NAFLD 的肝外器官危害主要包括糖尿病、动脉粥样硬化、肝外肿瘤等,已成为重要的慢性非传染性肝病类型,严重威胁人类健康<sup>[8]</sup>。西医临床上常规使用保肝药物包括水飞蓟宾、熊去氧胆酸等,但是其治疗效果尚有待进一步验证,临床不断致力于寻求安全性高、疗效确切的治疗药物,而中医药被寄予厚望<sup>[9-10]</sup>。此外,胰岛素增敏剂(如二甲双胍)和调脂药物(如他汀类)虽在一定程度上改善胰岛素抵抗和代谢紊乱,但长期服用会导致较强的不良反应。而在本研究中,基础用药给予阿托伐他汀和水飞蓟宾,并未出现明显不良反应。究其原因阿托伐他汀用量为 20 mg/d,疗程控制为 8 周,既确保了阿托伐他汀的临床应用效果,控制了血脂,又有效避免因剂量过大或应用时间较长引起胃肠道及肝功能损伤等不良反应,且与水飞蓟宾联合用药可促进肝脏的代谢功能,增强其解毒作用,降低毒物对肝细胞的损伤<sup>[11]</sup>。

中医理论认为,NAFLD 病变部位在肝,和脾、胃、

胆、肾等密切相关,中国中医药学会肝病委员会将 NAFLD 分为湿热内阻、肝郁脾虚、肝肾阴虚、瘀血阻络等证型,张贞贞<sup>[12]</sup>、邱汉平<sup>[13]</sup>、许传芳等<sup>[14]</sup>研究均显示,肝郁脾虚是 NAFLD 的常见类型。因此,脾失健运、肝失疏泄为 NAFLD 的发病关键,其病理产物为痰、瘀,本研究所用方剂基于调肝理脾的中医思想,以柴胡疏泄肝郁滞之气机,黄芩苦寒清泻肝火,二者一升一降相配而为君药,增强疏肝解郁、清肝泻火之功效,香附、川芎、赤芍、枳实、川朴等药物调气活血,助君药疏肝理气,助肝之条达,是为臣药,茯苓、白术、半夏、陈皮四药共用既可燥湿健脾以化痰又可健脾渗湿以止泻,三棱、莪术则可破血行瘀、行气止痛,焦三仙可助脾之健运以健胃消食,共为佐药,炙甘草补脾、祛痰,调和诸药,是为使药,全方君臣佐使共用,共奏调肝行气解郁、健脾化痰祛瘀之功效。

本研究中,联合组治疗后肝功能改善程度和临床治疗效果均优于西医组。目前 NAFLD 的发病机制尚未完全阐明,目前广为接受的是“二次打击学说”,脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗导致肝脏内 TG 堆积,发生氧化应激与脂质过氧化损伤引发肝细胞炎症、肝纤维化甚至肝硬化,胰岛素抵抗是公认的关键“打击”因素<sup>[15]</sup>。炎症因子 TNF- $\alpha$  也是 NAFLD 的重要致病因素,有基础研究显示, TNF- $\alpha$  可上调 SREBP-1c mRNA 表达,引起其下游基因表达上调<sup>[16]</sup>。SREBP-1c 是核转录因子 SREBPs 亚型,参与引发脂代谢紊乱和 NAFLD 发病,动物试验表明,高脂膳食诱导的 NAFLD 大鼠模型 SREBP-1c 水平升高,造成肝脏脂肪聚积,影响肝脏、骨骼肌和脂肪组织处理葡萄糖的功能,诱导胰岛素抵抗,下调 SREBP-1c 表达可改善肝细胞的脂代谢失衡和胰岛素抵抗,因此认为干预 SREBP-1c 过表达有望成为 NAFLD 防治的有效途径<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,联合组治疗后 TNF- $\alpha$ 、SREBP-1c、HOMA-IR 改善程度均高于西医组,结果提示,调肝理脾法可能通过降低 TNF- $\alpha$  和 SREBP-1c 水平改善肝脏脂肪代谢,从而减轻胰岛素抵抗程度。

肠黏膜屏障与肠道微生态平衡、血清内毒素水平密切相关,近年来的研究显示,NAFLD 患者摄入高脂高糖饮食时肠黏膜通透性发生明显改变,NAFLD 的发生和发展与肠道生物屏障、机械屏障、化学屏障、免疫屏障等关系密切,肠黏膜屏障破坏可导致肠道菌群及其产物进入肝脏,引发肝脏一系列的免疫和炎症反应,推动 NAFLD 的疾病进程<sup>[18]</sup>。基础研究显示,肠黏膜屏障功能受损,产生的 ET 等物质通过机体天然免疫系统的病原体相关分子模式和损伤相关分子模式激活肝细胞、Kuffer 细胞和星状细胞表面和细胞内的 Toll 样受体,激活炎症反应进程,促进 NAFLD 的进展<sup>[19]</sup>。临床研究显示,NAFLD 患者多数存在高内

皮素血症,与其 NAFLD 患者改善胰岛素抵抗治疗效果不佳可能存在高内皮素血症,对治疗结果产生水平影响有关<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,联合组治疗后 DAO 和 ET 改善程度优于西医组,结果提示,改善 NAFLD 患者的肠黏膜屏障可能是调肝理脾法治疗 NAFLD 效果较好的重要机制。

## 参考文献

- [1] 张远杰. 自拟肝脂清膏方治疗非酒精性脂肪肝[J]. 吉林中医药,2018,40(4):413-416.
- [2] 王俐钧,吕宝伟,孙建光. 茵杞调脂饮对非酒精性脂肪肝大鼠脂代谢影响的实验研究[J]. 上海中医药杂志,2019,53(3):93-99.
- [3] 邱腾宇,蒋开平,林建鸿,等. 苓桂术甘汤加减合结肠水疗治疗脾虚痰湿型非酒精性脂肪肝[J]. 实用中西医结合临床,2019,19(2):63-64.
- [4] 闫国华. 益气疏肝健脾汤治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及对患者血清血脂代谢指标及 Cys C、LPa 水平的影响[J]. 四川中医,2019,37(3):128-130.
- [5] 中华医学会肝病学会分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(3):163-166.
- [6] 李乾构,周学文,单兆伟. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:143-149.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:85.
- [8] 何剑,阳学风. 甘草酸二铵肠溶胶囊联合硫普罗宁肠溶片治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(9):833-835.
- [9] 琚婉君,吴家胜,米秀华,等. 消脂益肝汤用于肝郁脾虚型非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(4):454-456.
- [10] 连雅君,王庆国,程发峰,等. 基于数据挖掘探讨非酒精性脂肪肝证型、证素的分布规律[J]. 中医药导报,2017,23(5):28-31.
- [11] 章良员,简玉华,林春兰. 水飞蓟宾联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病临床观察研究[J]. 重庆医学,2018,47(10):1416-1418.
- [12] 张贞贞. 非酒精性脂肪肝中医病因病机探讨[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(1):17-19.
- [13] 邱汉平. 非酒精性脂肪肝的中医病因病机和证候特点分析[J]. 中外医学研究,2014,12(25):62-64.
- [14] 许传芳,穆湘霖,胡振斌,等. 非酒精性脂肪肝中西医结合发病机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(6):177-179.
- [15] 郭亮,汤其群. 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展[J]. 生命科学,2018,30(11):1165-1172.
- [16] 杨林辉,陈东风. TNF- $\alpha$  对脂肪变性肝细胞 SREBP-1c 的表达及甘油三酯含量的影响[J]. 第三军医大学学报,2006,28(23):2354-2357.
- [17] 吴明方,陆阿明. 有氧运动及其联合饮食干预影响非酒精性脂肪肝患者血浆 SREBP-1c、RBP4 水平的研究[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(2):132-137.

[18] WONG R J, AGUILAR M, CHEUNG R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(11): 547-555.

[19] 刘涛, 徐秋玲, 赵岩. 非酒精性脂肪肝大鼠肠道黏膜屏障功能的实验研究[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(11):

1124-1127.

[20] 卫波, 陈晓宏, 罗丹英, 等. 化滞柔肝颗粒对非酒精性脂肪肝患者肠屏障功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(18): 2007-2009.

(收稿日期: 2020-09-29 修回日期: 2021-03-01)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 13. 025

## 张家港地区 14 242 例女性人乳头瘤病毒 27 种分型检测和感染情况分析\*

周勤峰, 陈媛媛, 翟丽华, 王 蓉<sup>△</sup>

南京中医药大学附属张家港医院检验科, 江苏苏州 215600

**摘要:**目的 分析南京中医药大学附属张家港医院就诊女性人乳头瘤病毒(HPV)27 种分型, 以期了解该地区 HPV 感染状况。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 8 月就诊于南京中医药大学附属张家港医院妇科、妇产科、皮肤科及体检中心等 14 242 例女性作为研究对象, 采用上海透景生命科技股份有限公司提供的 HPV 核酸分型检测试剂盒、杭州博日公司提供的 PCR 仪及美国 Luminex 公司提供的 Luminex 200 多功能流式点阵仪进行 HPV 分型检测。结果 14 242 例受检女性 HPV 感染的主要高危亚型是 HPV52、HPV16、HPV58、HPV53, 在阳性标本中所占比例分别为 16. 35%、11. 48%、11. 48%、10. 45%。HPV 总阳性率为 22. 38%(3 187/14 242), 其中以 HPV 单一感染多见, 且各年龄段间单一感染与多重感染比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 HPV 27 种分型检测可反映张家港地区 HPV 感染的基本情况, 开展 HPV 分型检测的流行病学分析有利于临床合理诊疗, 对临床宫颈癌的防治具有重要指导意义。

**关键词:** 人乳头瘤病毒; 分型检测; 人乳头瘤病毒感染

**中图分类号:** R711. 3

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2021)13-1922-03

宫颈癌是我国女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 几乎 90% 的宫颈癌病例是由人乳头瘤病毒(HPV)感染引起<sup>[1]</sup>。HPV 几乎是所有宫颈癌的发病原因, 此外, 它还会引发其他部位的癌症, 比如阴茎、阴道、外阴、肛门和口咽等<sup>[2]</sup>。目前已知的 HPV 有 170 多种<sup>[3]</sup>, 根据其致癌潜力将其分为高危型和低危型两类<sup>[4]</sup>。由于宫颈癌发病率居高位, HPV 的感染率也因地区和人群而异, 因此, 制订完善的防治策略, 开展 HPV 分型检测的流行病学分析, 对临床宫颈癌的防治具有重要指导意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 标本来源于南京中医药大学附属张家港医院 2018 年 1 月至 2020 年 8 月妇科、妇产科、皮肤科及体检中心等 14 242 例女性, 年龄 16~86 岁。其中, 阳性病例共 3 187 例, 根据患者年龄分为 3 组, 其中 <30 岁 555 例; 30~45 岁 1 526 例; >45 岁 1 106 例。

**1.2 仪器与试剂** 试剂为上海透景生命科技股份有限公司提供的 HPV 核酸分型检测试剂盒, PCR 仪为杭州博日公司生产, 多功能流式点阵仪为美国 Lumi-

nex 公司生产。

### 1.3 方法

**1.3.1 标本采集** 医护人员以窥阴器暴露宫颈口, 用无菌棉拭子擦去宫颈口分泌物, 将宫颈刷伸入宫颈口处, 顺时针轻柔转动 4~5 周, 慢慢取出宫颈刷, 将其放入装有细胞保存液的取样管中, 旋紧管盖, 并保持标本取样管直立放置, 立即送实验室检查或 4℃ 短期保存, 或 -20℃ 长期保存。

**1.3.2 标本检测** 采用 HPV 核酸分型检测试剂盒(流式荧光杂交法)进行模板制备。(1)DNA 模板的提取: 标本振荡混匀, 取 200 μL 样本混合液加入 1.5 mL EP 管内, 置于高速离心机内 14 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液。加入 200 μL 核酸提取液, 混匀, 100℃ 干浴 15 min, 14 000 r/min 离心 5 min, 吸取 5 μL 上清液作为 PCR 的模板, 同时设立阴性、阳性对照。(2)PCR 反应液的配置: 每个 PCR 反应液的总体积为 15.8 μL, 组成为预混液 10.0 μL、引物混合液 5.0 μL, 聚合酶 0.8 μL, 试剂混匀备用。(3)加样: 在 PCR 反应管内每孔加入 15 μL 配置好的 PCR 反应

\* 基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2017063); 张家港市科技计划项目(ZKS2022)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wrrwr860222@126.com。

本文引用格式: 周勤峰, 陈媛媛, 翟丽华, 等. 张家港地区 14 242 例女性人乳头瘤病毒 27 种分型检测和感染情况分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13): 1922-1924.