

· 临床研究 ·

# 穴位注射对非酒精性脂肪肝胰岛素抵抗的影响

曾志华<sup>1</sup>, 曾明慧<sup>2</sup>, 陈康<sup>3</sup>, 黄思琴<sup>1△</sup>

(1. 重庆医科大学中医药学院 400050; 2. 重庆医科大学附属大学城医院 400050;

3. 中国人民解放军第三二四医院, 重庆 400020)

**摘要:**目的 观察穴位注射对非酒精性脂肪肝(NAFLD)胰岛素(IR)抵抗的影响。方法 将符合诊断标准的 NAFLD 患者 100 例, 随机分为观察组( $n=50$ )和对照组( $n=50$ )。观察组: 取足三里、丰隆穴(单侧), 每穴每次注射凯西莱注射液 1.5 mL, 左右侧穴间次轮换, 1 周 3 次, 疗程 3 个月。对照组: 口服凯西莱片, 每次 200 mg, 3 次/天, 疗程 3 个月。检测两组肝功能(ALT、AST)、血清游离脂肪酸(FFA)、空腹血糖(FBG)及空腹胰岛素(FINS)、肝脏 CT, 并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 观察组 ALT、AST、FBG、FINS、FFA、HOMA-IR 均明显下降, 优于对照组( $P<0.05$ ), 观察组肝脏 CT 值上升, 优于对照组( $P<0.05$ )。结论 穴位注射可通过改善 IR, 增加肝细胞对胰岛素的敏感性达到治疗 NAFLD 的作用。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抗药性; 穴, 足三里; 穴, 丰隆

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3481-02

## Effects of acupoint-injection on insulin resistance in the patient with non-alcoholic fatty liver

Zeng Zhihua<sup>1</sup>, Zeng Minghui<sup>2</sup>, Chen Kang<sup>3</sup>, Huang Siqin<sup>1△</sup>

(1. School of Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400050, China; 2 University City Hospital,

Chongqing Medical University, Chongqing 400050, China; 3. The 324th Hospital of Chinese

People's Liberation Army, Chongqing 400020, China)

**Abstract: Objective** To observe the acupoint-injection on insulin resistance of non-alcoholic fatty liver. **Methods** 100 cases of non-alcoholic fatty liver patients met the diagnostic criteria were collected, and randomly divided into experimental group( $n=50$ ) and control group( $n=50$ ). Experimental group: took the Zu sanli, Feng long points(unilateral), and each point injected Kai xi lai injection of 1.5 mL, Left and right side of rotation, three times a week, for 3 months. Control group: oral Tiopronin tablets, 200 mg every time, 3 times a day, for 3 months. The liver function(ALT, AST), serum free fatty acid(FFA), fasting blood glucose(FBG) and serum insulin(FINS), liver CT, and insulin resistance index of two groups were tested. **Results** Experimental group's ALT, AST, blood glucose, serum insulin, serum free fatty acids, insulin resistance index decreased significantly than those in control group ( $P<0.05$ ), and the liver CT value in experimental group increased more than the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion** Acupoint-injection can improve insulin resistance, and increase insulin sensitivity of liver cells to achieve therapeutic effect of non-alcoholic fatty liver disease.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; insulin resistance; point ST36(zusanli); point ST40(fenglong)

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史、以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理状态,随着经济的发展和人们生活水平的提高,NAFLD的发病率逐年上升并呈现全球化发病趋势,该病常与肥胖、高血压、高血脂、糖尿病等代谢异常同时或相继出现<sup>[1-2]</sup>。已有研究发现 NAFLD 与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)关系密切,是 IR 在肝脏的一个表现<sup>[3-4]</sup>。因此 IR 是 NAFLD 形成的原因之一<sup>[5-6]</sup>。本文应用穴位注射治疗 NAFLD 患者,重点观察其对 NAFLD 患者的治疗作用及对血清游离脂肪酸(FFA)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2008 年 7 月至 2011 年 7 月解放军第三二四医院消化科住院及门诊 NAFLD 患者 100 例,其中男 60 例,女 40 例;年龄 26~65 岁,平均(47.3±8.9)岁;病程均超过 6 个月。100 例患者按照统计学随机分组方法分为两组:观察组 50 例,其中男 32 例,女 18 例,平均(48.1±9.2)岁;对照组 50 例,其中男 28 例,女 22 例,平均(47.7±9.4)岁。两组患者在性别、年龄、病情等方面比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05)。治疗前两组患者肝 CT 值比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有患者均经临床表现、腹部 CT 等检查确诊,临床诊断符合中华医学会 2006 年 2 月修订的 NAFLD 诊疗指南<sup>[7]</sup>。CT 诊断依据参考中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会 2003 年 12 月修订的 NAFLD 诊断标准<sup>[8]</sup>。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 观察组:给予穴位注射,取足三里和丰隆穴(单侧),常规消毒穴位,用 7 号针直刺入穴位,进针约 2/3,有针感时提插回抽无血后注入药液,此时患者有酸胀感。每次每穴注射凯西莱注射液 1.5 mL,左右侧穴间次轮换,1 周 3 次,疗程 3 个月。对照组:口服凯西莱片,每次 200 mg,3 次/天,疗程 3 个月。

**1.2.2 观察指标** 血清 AST、ALT 测定按照试剂盒要求规范操作,选用南京建成生物医学工程研究所产品;用放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS),胰岛素放射免疫试剂盒购自北方生物工程研究所;HOMA-IR=空腹血糖(FBG)×FINS/22.5;采用比色法测定 FBG 和血清 FFA,严格按照试剂盒要求进行操作。试剂盒购自南京建成生物医学工程研究所;医院相关科室进行肝脏 CT 检查。

△ 通讯作者, Tel:13983223280; E-mail: SiSi71254335@126.com。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验及  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者肝功能、FFA、FBG 等指标比较** 两组患者肝功能、血清 FFA、FBG、FINS 水平及 HOMA-IR 变化情况比较,结果显示观察组各项指标改善均优于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者肝功能、FFA 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	FFA( $\mu\text{mol/L}$ )
观察组	50	4.52 $\pm$ 2.22 <sup>#</sup>	5.37 $\pm$ 2.43 <sup>#</sup>	410.76 $\pm$ 43.11 <sup>#</sup>
对照组	50	6.24 $\pm$ 2.17	6.84 $\pm$ 2.06	569.75 $\pm$ 37.51

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

表 2 两组患者 FBG、FINS 水平及 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
观察组	50	3.70 $\pm$ 0.31 <sup>#</sup>	23.07 $\pm$ 3.13 <sup>#</sup>	6.58 $\pm$ 1.07 <sup>#</sup>
对照组	50	5.64 $\pm$ 0.51	45.34 $\pm$ 2.06	12.55 $\pm$ 1.58

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

**2.2 两组患者肝脏 CT 值检查结果比较** 两组患者肝脏值变化情况比较见表 3。结果显示观察组治疗后肝脏 CT 变化情况优于对照组 ( $P < 0.05$ )。

表 3 两组患者治疗后肝脏 CT 变化情况 [ $n(\%)$ ]

组别	n	好转	无变化	恶化
观察组	50	40(80) <sup>*</sup>	10(20)	0(0)
对照组	50	24(48)	26(52)	0(0)

<sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

## 3 讨论

NAFLD 的确切发病机制目前尚未完全明确,医学界认为多种因素与其发生、发展相关<sup>[9]</sup>。现代医学广泛接受“二次打击”学说来阐释其发病机制,该学说认为:NAFLD 患者首先呈现 IR 状态,IR 导致了肝内脂质沉积,成为 NAFLD 发病过程中的第一次打击;而在肝脏脂肪沉积基础上所发生的氧化应激和脂质过氧化则形成第二次打击,最终导致了 NAFLD 的发生<sup>[10]</sup>。Samuel 等<sup>[11]</sup>曾构建高脂大鼠模型研究发现:IR 和脂质代谢紊乱是大鼠 NAFLD 发生、发展过程中的始动和重要因素,说明 IR 是其关键的致病因子。

发生 IR 时,胰岛素对脂肪代谢的调节作用减弱,使血清 FFA 水平增高,肝细胞对 FFA 的摄取和三酰甘油(TG)合成增多;另外,增多的血清 FFA 导致高胰岛素血症,高胰岛素血症促进脂肪合成,抑制其分解,进一步导致血脂升高,加重肝细胞内脂肪的蓄积和沉着,以及肝细胞变性和肿大,形成脂肪肝;同时,增多的血清 FFA 又可通过抑制胰岛素信号传导并减少胰岛素的清除,加重 IR。

本研究结果表明,足三里穴、丰隆穴注射凯西莱可以明显降低 NAFLD 患者的 FBG、FINS 水平和 IR 指数,提高胰岛素的敏感性,而且可以明显降低 NAFLD 患者的 FFA 水平,进一步改善 IR,减轻第一次打击,阻止 NAFLD 向二次打击的进展。推测穴位注射可能通过改善 NAFLD 患者 IR 状态,使外周皮下脂肪分解减慢,血清 FFA 水平降低,进入肝脏的 FFA 减少,从而减少肝细胞中 TG 合成,使肝组织脂肪变性程度得到明显改善。

中医学认为 NAFLD 的病位在肝,涉及脾胃,属于中医“积聚”、“痰湿”、“胁痛”等范畴,其发病多因过食肥甘厚味,生冷酒醴、饥饱失常或感受湿热疫毒、过度肥胖或情志因素等损伤脾胃所致,因脾虚无以升降清浊,湿浊内生,聚而为患,影响肝气条达,造成肝气郁结;肝失疏泄,脾失健运,湿热内蕴,痰浊内结,淤血阻滞,而最终形成痰、湿、瘀互结,痹阻于肝脏络脉而成。近年研究表明 IR 的形成与痰、瘀形成的原因极为相似<sup>[12-13]</sup>。《素问·奇病论》指出:“有病口干者,名曰脾瘵,肥美之所发。此人食甘美而多肥,肥者令人生之内热,甘者令人中满也,故其气上溢,转而消渴。”因此,痰、瘀既是 IR 综合征形成的原因,又是进一步导致 NAFLD 发生、发展的关键。

传统医学认为“穴位不同,主治各异”,不同穴位有其各自关联的靶器官。作者根据病变所在,选用足三里和丰隆两穴注射凯西莱。足三里为足阳明胃经之合穴,此穴有“肚腹三里留”之称,具有很好的增强代谢功效;丰隆穴为祛痰要穴,具有化湿、除痰、和胃醒脾之功效。有研究表明,穴位注射对肝细胞有较好的保护、修复和再生作用,可增加肝血流量,防止肝脏脂肪过度沉积,改善肝功能,改善肝细胞脂肪变性、减轻肝组织炎症<sup>[14]</sup>。二者合用,可起到健脾和胃、疏肝利胆、活血祛痰化淤的作用。

近年来有不少国内外资料报道凯西莱在临床上对病毒性、药物性肝损伤,以及脂肪肝和稳定期肝硬化有很好的疗效。本组临床观察证实,穴位注射凯西莱治疗 NAFLD 有显著疗效,观察组血清 ALT、AST、FBG、FINA、FFA、IR 指数均明显下降,与对照组相比,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );同时,对比两组患者治疗后肝脏 CT 值的变化发现,穴位注射治疗可显著升高 NAFLD 患者的肝脏 CT 值,提示肝脏脂肪浸润程度好转。本研究结果表明:(1)足三里穴、丰隆穴穴位注射凯西莱对 NAFLD 治疗作用明显。且穴位注射减少了药物的用量和治疗次数,而治疗效果却优于对照组,具有药效高效性<sup>[15]</sup>。(2)穴位注射操作简便,无明显不良反应,易于掌握,便于推广。(3)穴位注射由于用药量少,在一定程度上减轻了患者经济负担,符合卫生经济学要求。此方法简便易学,效果明显,为治疗 NAFLD 的一种有效方法,值得推广。

## 参考文献:

- [1] Williams R. Global challenges in liver disease[J]. Hepatology, 2006, 44(3): 521-526.
- [2] Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China [J]. J Hepatol, 2005, 43(3): 508-514.
- [3] McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40 Suppl 1: S17-29.
- [4] Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(12): 4753-4761.
- [5] von Eynatten M, Lepper PM, Liu D, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease[J]. Diabetologia, 2007, 50(9): 1930-1937.
- [6] Lewis JG, Shand BI, Elder PA, et al. Plasma retinol-binding protein is unlikely to be a useful marker of insulin resistance[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, (下转第 3485 页)

个月,差异无统计学意义,但在不良反应方面培美曲塞与多西他塞差异有统计学意义,培美曲塞与多西他塞的中性粒细胞减少的发生率分别为 5.3% 和 40.2%<sup>[10]</sup>,因此,采用培美曲塞和多西他塞交替化疗,既减轻了不良反应,同时减少了医疗资源的浪费,降低了多药耐药因子的产生。

本组病例提示:靶向治疗组和常规化疗维持治疗方案,在近期疗效、疾病控制率方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),在生存时间上,靶向治疗组的中位生存期略长于常规化疗组,但在生存率方面二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),另外靶向治疗组和常规治疗组与对照观察组之间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明维持治疗不管是选择哪种治疗方案都是十分必要的,与文献报道一致<sup>[11-13]</sup>。在不良反应方面,靶向治疗组和常规治疗组之间部分有差异性,因此,选择什么样的维持治疗方案可因人而异。

#### 参考文献:

- [1] 殷惠军,史大卓,张培彤,等.老年恶性肿瘤[M].北京:人民军医出版社,2010:351-252.
- [2] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:1200-1341,1350-1374.
- [3] Xu Y, Liu H, Chen J, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinoma to EGFR-tyrosine kinase inhibitors gefitinib and erlotinib[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(8):572-582.
- [4] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12):2237-2246.
- [5] Engelman JA, Janne PA. Factors predicting response to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005, 26(3):314-322.
- [6] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(16):2149-2158.

- [7] Oshita F, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Novel heteroduplex method using small cytology specimens with a remarkably high success rate for analyzing EGFR gene mutations with a significant correlation to gefitinib efficacy in non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(8):1070-1075.
- [8] Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID. Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(2):404-417.
- [9] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14):2636-2644.
- [10] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6):521-529.
- [11] Giovannetti E, Lemos C, Tekle C, et al. Molecular mechanisms underlying the synergistic interaction of erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with the multitargeted antifolate pemetrexed in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(4):1290-1300.
- [12] Van Schaeybroeck S, Kyula J, Kelly DM, et al. Chemotherapy-induced epidermal growth factor receptor activation determines response to combined gefitinib/chemotherapy treatment in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5):1154-1165.
- [13] Florian M, Erika M, Teresa T, et al. Sequence-dependent, synergistic antiproliferative and proapoptotic effects of the combination of Cytotoxic drugs and enzastaurin, a protein kinase CB inhibitor, in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(6):1698-1707.

(收稿日期:2012-03-18 修回日期:2012-07-24)

(上接第 3482 页)

- 80(1):e13-15.
- [7] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163-166.
- [8] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪肝病诊断标准[J].中华肝病杂志,2003,11(2):71.
- [9] 臧贵明,王洪瑛.脂肪肝相关因素调查分析[J].海南医学院学报,2012,7(5):28-33.
- [10] Raila J, Henze A, Spranger J, et al. Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(4):505-511.

- [11] Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(31):32345-32353.
- [12] 柴可夫,王亚丽.从痰瘀论治胰岛素抵抗[J].中华中医药杂志,2005,20(9):542-543.
- [13] 梁兴伦,朝明向.胰岛素抵抗模型大鼠的中医证候研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(7):528-530.
- [14] 田虹,金丽敏.电针艾灸治疗单纯肥胖性脂肪肝 30 例临床观察[J].针灸临床杂志,2004,20(12):32-33.
- [15] 诸毅晖,陈玉华.论穴位注射的穴药效应[J].中国针灸,2005,25(1):46-48.

(收稿日期:2012-04-10 修回日期:2012-09-07)