DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2023.07.06

从肠道菌群与炎症角度探讨代谢相关脂肪性肝病从痰湿论治本质*

张燕洁^{1,2}, 杜宏波³, 李晓玲², 张莹雪¹, 孙凤霞²

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 3. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要:代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种多重发病机制相互作用的异质性疾病,目前尚无公认有效的治疗药物,中医药治疗以其多靶点的作用优势在治疗该病时显示出优越性。痰湿是目前普遍认可的 MAFLD 病机,但具体机制尚未完全阐明。现代研究显示,肠道微生物群紊乱可促进 MAFLD 的发生,而炎症是肠道菌群紊乱触发 MAFLD 发病的必经途径。文章通过阐述 MAFLD 痰湿病因病机、体质与肠道菌群紊乱的相关性,并将痰湿特性与慢性炎症致病特点及 MAFLD 的疾病演变过程相联系,提出肠道微生物群紊乱是 MAFLD 痰湿产生的物质基础,慢性炎症是痰湿的本质体现。并在此基础上提出了从痰湿论治 MAFLD 应强调健脾和调理气血,其作用机制与调节炎症和肠道菌群有关。

关键词:肠道微生物群;代谢相关脂肪性肝病;脂肪肝;炎症;痰湿

中图分类号:R575.5

文献标志码:A

文章编号:1672-1519(2023)07-0848-06

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种多系统代谢功能紊乱累及肝脏、引起肝脏脂肪变性的常见慢性肝病^[1]。该病是目前全球最常见的肝病,给人类带来严重健康和经济负担。现阶段,MAFLD 的治疗以减体质量和改善生活方式为主,由于该病存在异质性,目前尚无公认有效的治疗药物^[2]。MAFLD 发病机制复杂,目前学界较为推崇“多重打击”学说,即胰岛素抵抗、肠道微生物群紊乱、遗传易感性及免疫紊乱等多个机制相互作用而发病^[3]。西医在大量投入单个靶点的治疗药物研究中并未找到安全有效的药物,越来越多学者认同针对多种不同机制药物的联合应用或许是未来 MAFLD 治疗的出路。随着中医药研究的广泛开展,中药以其多成分、多靶点作用优势在复杂疾病治疗中的作用日益凸显。临床研究表明^[4-5],中医药能够降低 MAFLD 患者肝酶、血脂和血糖水平,改善胰岛素抵抗,减轻脂肪变

程度和体质量,缓解症状,提升临床总有效率,调节患者肠道菌群失调等。实验研究证实^[6-7],中医药可以改善 NAFLD 小鼠的血脂和肝功能水平,改善高脂饮食诱导的肝脂肪变性、氧化应激、肝线粒体损伤和线粒体 DNA 释放,降低肝脏病理恶化程度,下调肝脏炎症水平,调控 NAFLD 大鼠氨基酸代谢、脂质代谢、糖及半乳糖代谢等。笔者从肠道微生物群与炎症关系角度入手,深入探讨 MAFLD 痰湿病机的现代内涵和本质,以期开发中医药治疗 MAFLD 提供新思路。

1 痰湿是 MAFLD 发病的关键病机

MAFLD 在中医属于“肝癖”“积证”“肥气”“肝痞”“胁痛”等范畴^[8]。早在《灵枢·百病始生》中就指出积之所成与津液运行输布失常有关,如“湿气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣”。湿邪客于经络血脉,留而不去,阻滞气血津液正常运行,日久痰湿内生成积。痰湿内阻瘀滞是导致积证发病的重要原因。

关幼波教授提出 MAFLD 应从痰湿论治,指出该病的主要病理变化为湿热凝痰,痰瘀阻络,病位主要在肝脾^[9]。国医大师周仲瑛认为“痰湿瘀滞”是该病的基本病机,MAFLD 的发病乃肝胆疏泄失常,肝郁气滞,气血津液运行不畅而致^[10]。王灵台认为,该病与肝脾肾密切相关,乃肝气不舒,脾气不健,肾

* 基金项目:国家科技重大专项“十三五”课题(2018ZX10725-505);首都卫生发展科研专项(2018-2-2173)。

作者简介:张燕洁(1993-),女,博士研究生在读,研究方向为中医药防治肝病研究。

通讯作者:孙凤霞,E-mail:sunfengxia01969@163.com。

引用格式:张燕洁,杜宏波,李晓玲,等.从肠道菌群与炎症角度探讨代谢相关脂肪性肝病从痰湿论治本质[J].天津中医药,2023,40(7):848-853.

精不足,湿热、痰浊、瘀血郁结阻滞,痹阻肝络而成^[11]。卢秉久教授认为该病乃因肝脾不调,痰湿内蕴,气血阻滞,最终导致痰湿、瘀血互结,肝络痹阻,从而形成肝失调达,痰湿内停,瘀血阻滞,脂浊沉积于肝的基本病理变化^[12]。有关 NAFLD 中医证候分布特点研究和专家共识意见提示^[8,13],痰湿内蕴、脾虚痰湿、痰瘀互结是该病的主要证候,肝脾是该病的关键病位。

2 肠道微生物群与炎症在 MAFLD 发病中的作用

人类胃肠道内涵盖超过 100 万亿微生物栖息,其中包括 100 多种肠道菌群,不同部位胃肠道的主导菌群、菌群多样性及数量各异,这些肠道微生物群在调节人体免疫、代谢、神经调节及提供营养、能量,甚至防御各种病原体的侵犯方面发挥重要作用。研究报道多个系统疾病均与肠道菌群紊乱有关,其中就包括 MAFLD^[14]。

肠道微生物群紊乱可促进 MAFLD 的发生。MAFLD 患者与健康成人的肠道微生物群组成有异。对 MAFLD 患者肠道微生物群进行 16S 测序表明,与健康个体相比,MAFLD 患者的物种丰富度和多样性降低。在门水平上,MAFLD 患者拟杆菌、假单胞菌和梭杆菌的相对丰度增加,芽孢杆菌减少。在属一级,普雷沃泰菌、拟杆菌、埃希氏菌-志贺氏菌等的相对丰度增加^[15]。而将来自瘦弱健康供体的粪菌移植(FMT)给予 NAFLD 患者,会明显改善患者的胰岛素抵抗和肝组织病理表现,使肠道微生物群结构和肠道通透性发生变化^[16-17]。同时,这种差异同样也见于动物实验。对小鼠粪便的 16S rDNA 分析显示,高脂饮食小鼠相较于正常饲养小鼠粪便显著过量表达毛螺菌科和肠道巴氏杆菌菌种,显示出诱导 NAFLD 的效力^[18]。而 FMT 通过有益调节肠道微生物群能够缓解小鼠高脂肪饮食诱导的脂肪性肝炎^[19]。可见,肠道微生物群紊乱与 MAFLD 的发生密切相关,调节肠道菌群能够减轻 MAFLD。

肠道微生物群失调与炎症密切相关,两者相互作用,共同促进 MAFLD 的发生发展。目前普遍认为肠道微生物群失调是通过短链脂肪酸(sSCFA)代谢的改变、Toll 样受体(TLR)和炎症小体的肠通透性增加和脂多糖(LPS)激活、内源性乙醇生成、胆碱可用性降低和三甲胺生成等“多重打击”的方式介导 NAFLD 的^[20]。不同机制在 NAFLD 发病中的重要性可能因人而异,然而其触发的最后途径必定是激发免疫系统的紊乱引发炎症。SCFA 是人体摄入小肠

难以消化的膳食多糖,经由盲肠和结肠中厌氧菌发酵而成的主要最终产物,是肠道微生物群和 NAFLD 之间的重要介质。SCFA 可以调节肝组织炎症反应及脂质代谢和糖代谢,保护肠黏膜屏障,从而在 NAFLD 的发生进展中起积极作用^[21]。而 TLR 和炎症小体的肠通透性增加和 LPS 激活则会诱发肝脏炎症,促进 NAFLD 的发生和进展。LPS 是主要的毒性细菌产物之一,肠道菌群紊乱会导致肠黏膜屏障受损,增大肠道通透性,使 LPS 不断渗入血液,形成低度代谢性内毒血症,LPS 可与其受体 CD14 形成复合物而被免疫细胞表面 TLR4 识别,随后激活包括应激激活蛋白激酶、JNK、p38、干扰素调节因子 3 和核因子 κ B(NF- κ B)在内的炎症级联反应,这些途径已被证明对胰岛素抵抗、肥胖、肝脏脂肪积累和非乙醇性脂肪性肝炎(NASH)的形成起促进作用^[22]。炎症小体是由来源于病原微生物或受伤细胞释放出的半胱天冬酶和分子组成的细胞质多蛋白复合物,作为先天免疫系统活动的一部分,炎症小体有助于响应不同刺激的免疫激活。炎症小体响应于脂肪酸,氧化应激和其他促炎代谢物的激活,随后产生白细胞介素(IL)- 1β ,通过诱导过氧化物酶体增殖体激活的受体 α (PPAR- α)的抑制,并促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的细胞死亡的间接作用,从而诱发 NAFLD 进展^[23]。此外,炎症小体还可直接作用于肝星状细胞而促进肝纤维化。肠道微生态失调增加了肠道内源性乙醇的产生,内源性乙醇可通过增加肠道通透性和门静脉 LPS 水平加速肝损伤,引发 TLR 和炎性激活^[24]。胆碱水平降低和毒性胆碱代谢产物水平上升一定程度上能够促进 NAFLD 进展。胆碱作为细胞膜磷脂的组成部分在肝脏脂质运输中发挥重要作用,除了胆碱缺乏可导致肝脏三酰甘油蓄积外,一个重要的作用机制是,肠道菌群通过产生酶类催化胆碱生成甲胺等有毒化合物,甲胺进一步可被肝脏吸收而转化为氧化三甲胺,从而诱导炎症和肝损伤。最近一项研究表明,微生物群失调可通过降低胆碱水平或增加甲胺水平促进 NASH^[25]。

3 从肠道微生物群紊乱与炎症角度谈 MAFLD 痰湿病机

3.1 肠道微生物群紊乱是痰湿产生的物质基础

肠道微生物群紊乱是痰湿产生的物质基础这一观点与中医对 MAFLD 的体质及病因病机认识是相通的。

首先,从体质来讲,MAFLD 的发生大抵与人体的痰湿体质有关,而肠道微生物群失调与痰湿体质

的形成有密切联系。《丹溪治法心要》指出“肥白人多痰湿”，《张聿青医案》云：“形体丰者多湿多痰。”《素问·奇病论》云：“肥者令人内热，甘者令人中满，其气上溢，传为消渴。”反映出 MAFLD 患者多形体丰满、肥胖，体内多痰湿。研究也证实^[26]，痰湿体质是 NAFLD 患者的最主要体质类型。体质决定人体对致病因素易感程度和病变类型倾向性，同样人体肠道微生物群也呈现出宿主差异性，与宿主血液代谢和疾病具有潜在因果关系，提示肠道微生物对个体疾病易感性的影响^[27]。临床研究表明，痰湿质与平和质体质受试者的肠道菌群在丰度及物种组成方面均存在差异，其中拟杆菌门/厚壁菌门的比值降低以及罗氏菌属相对丰度的下降是痰湿质肠道菌群的特征^[28]。可见，体质与肠道微生物群有一定相通之处，痰湿质的形成与肠道微生物群紊乱具有一定的内在本质联系。

其次，从病因病机来讲，MAFLD 的发生乃因饮食不节，日久过食肥甘厚味、饮酒过度，湿热痰浊壅遏中焦；或久坐少动，脾运失健；或情志内伤，疏泄失司，日久肝郁气滞，气血津液运行失常，瘀浊阻滞于肝；或感受湿浊毒邪，脾气不运，痰湿内滞等有关。湿浊毒邪、肥膏厚脂、久坐少动、情志抑郁等带来的痰湿、郁滞之致病之因，影响脾胃健运，使水谷精微不归正化，聚湿生痰，痰浊阻络，血行不畅，痰瘀互结于肝，阻滞肝脉发为 MAFLD。MAFLD 的这些病因病机的内在本质均是肠道菌群紊乱基础上产生的痰湿，进而促进 MAFLD 形成，这在很大程度上得到西医研究的佐证。如高脂高糖饮食等肥膏厚脂可引发肠道菌群紊乱等从而促进 MAFLD 发生^[29]。运动可调节甚至逆转肠道菌群紊乱，从而有效改善肥胖症状、减轻肝脏脂肪堆积和改善胰岛素抵抗。Denou 等^[30]的研究发现，间断高强度运动可明显丰富肥胖小鼠肠道菌种多样性，尤其可提升结、盲肠中拟杆菌丰度，显著下调盲肠中厚壁菌门水平，缓解肥胖^[31]。作为可以调节人类情绪、睡眠和食欲的 5-羟色胺(5-HT)是脑-肠轴的关键要素。小鼠研究表明，来自肝脏的自主神经信号传导通过激活 5-HT 表达，推动高脂肪饮食和胆碱缺乏 L-氨基酸定义饮食喂养小鼠的 NAFLD/NASH 进展，而给予 5-HT 拮抗剂则会使小鼠 NAFLD/NASH 改善，并且这种效应可能与改变肠道紧密连接蛋白表达、微生物群和 SCFAs 组成有关^[32]。这些研究均为 MAFLD 痰湿病因病机与肠道微生物群紊乱相关的生物学实质提

供了一定的科学依据。

3.2 慢性低度炎症是痰湿病机的本质体现 传统中医并无慢性炎症一说，考虑到慢性炎症隐匿、缓慢且持续的特点，正好与痰湿黏腻、病情缠绵难愈的特性相契合，故可将慢性炎症归属于“痰湿”范畴。将痰湿与慢性炎症相联系目前中医界虽无相应说法，但基本已被学者普遍认同^[33]。李瑞等^[34]通过分析患者血清 C-反应蛋白(CRP)水平、血液透析及 CRP 与中医证候间的关系，发现慢性肾衰竭患者微炎症状态普遍存在，血清 CRP 升高是湿浊证患者的特点。而 CRP 被公认为是慢性炎症产生的标志物^[35]，其在湿浊证中的高表达，提示慢性炎症与湿浊证具有相关性。动物实验也提示^[36]，温胆汤可能通过调节 JAK2/STAT3 信号通路，从而改善机体的慢性炎症状态，改善肥胖大鼠痰湿病理状态。将肥胖病的中医病理因素与血清脂肪因子相关性进行研究提示，炎症可能是肥胖病痰证形成的生物学基础之一^[37]。

纵观 NAFLD 疾病的进展其实是一种慢性炎症的演变过程。致炎因子持续存在并损伤组织是发生慢性炎症的根本原因。潜隐缓慢地逐渐发生是慢性炎症的重要特点。而这一点刚好与 NAFLD 的疾病特点较为符合，NAFLD 疾病早期症状不明显，较为隐匿，一般要发展到 NASH 阶段才会出现相应的表现。另外，从慢性炎症变质、渗出和增生的基本病理变化来看，早期常以变质和渗出变化为主，而后期增生突出，三者环环相扣。变质是一种损伤过程，在 NAFLD 患者中表现为肝细胞的水肿、脂肪变性，NAFLD 在早期一般表现为单纯性肝脂肪变，而不会在一开始即出现肝细胞炎症、坏死等急性炎症的表现。而随着脂肪在肝脏的堆积，即启动了机体的抗损伤/免疫活动。NASH 主要表现为肝小叶中淋巴细胞和 Kupffer 细胞的浸润，与慢性炎症灶巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润的特征相吻合。NASH 对应慢性炎症的渗出部分，而 NAFLD 持续进展所形成的肝脏纤维化即是对应慢性炎症中以增生为主的病理变化。

随着研究的深入，目前 MAFLD 发病的“多重打击”学说为目前学术界所推崇。而不管是饮食习惯、环境及遗传因素的复杂作用导致的胰岛素抵抗、伴脂肪细胞增殖的肥胖，或是肠道菌群的改变，最终都会诱发炎症通路的激活、促炎因子的释放，从而引发 MAFLD 疾病。研究报道^[38]，脂肪组织产生的促炎细胞因子有助于维持低级别炎症状态，并且

NAFLD患者内脏和皮下脂肪组织中炎症基因表达和巨噬细胞活化增加与从单纯性脂肪肝到脂肪性肝炎和纤维化的进展有关。肠道微生物群中的革兰氏阴性菌含有的脂多糖,可与TLR4结合激活广泛的细胞信号通路,诱导慢性亚临床炎症过程,并可导致胰岛素抵抗。

综上所述,肠道微生物群紊乱是MAFLD痰湿产生的物质基础,而MAFLD痰湿的本质是慢性炎症;肠道菌群紊乱和炎症改变充斥着MAFLD的发病过程,因此痰湿是MAFLD的基本病机之一。

4 从痰湿论治MAFLD应注重健脾和调理气血

从痰湿论治MAFLD,除了祛湿化痰外,还应强调健脾和调理气血。肠道微生物群与脾土功能密切相关,一方面肠道微生物群紊乱则会影响脾土对水谷精微等营养物质的吸收,导致或加重脾虚;另一方面,已报道的调节肠道菌群的中药多为健脾药。因此对肠道微生物群的调节应立足于健脾,此举可防患于未然,防止肝脂肪变性进一步向炎症进展。朱丹溪将治气列为治痰湿之关键,指出“善治痰者,不治痰而治气。气顺则一身之津液亦随气而顺矣”。而气滞往往又会导致血瘀,血瘀日久又可化生痰湿,故在治疗时必定要调理气血。对NAFLD中医证候及用药特点的数据挖掘研究也提示^[39],肝脾是NAFLD的主要病位,痰、湿、瘀、气滞是NAFLD致病之关键,强调攻补兼施的基本治则。

健脾之治,一则要健脾益气以运湿,防止津液停聚酿生痰湿,常用党参、生黄芪、茯苓、炒白术等;二则要健脾以燥已生之湿,可用苍术、麸炒薏苡仁、佩兰、藿香、白豆蔻、砂仁之品;此外还可加入炒莱菔子、焦三仙等健脾消食之品。健脾固然重要,然健脾是基础治法,在临床施治同样要审因论治,重视祛除治病之因,如减体质量、戒酒、清淡饮食、运动等。调理气血,可用枳壳、青皮、厚朴、陈皮、香附、郁金、延胡索、川楝子、大腹皮、槟榔、香橼、木香等疏肝理气、调畅气机,用当归、丹参、牡丹皮、香附、三七、泽兰、红花之品调血通经活络,以使气血、津液、经络通达调畅,而不至停滞为湿。临证时,依据患者舌苔、脉象调整攻补比例。

5 结语

综上所述,从痰湿论治MAFLD有其科学内涵。肠道微生物群紊乱可促进MAFLD的发生,而炎症是其介导MAFLD多重发病机制的必经途径。肠道微生物群失调与炎症联系紧密,在MAFLD发病中

发挥重要作用。痰湿是MAFLD发病的关键病机,MAFLD患者以痰湿质为主,与机体肠道菌群失调存在相关性;诸多引起MAFLD痰湿的病因均可引发肠道菌群紊乱,可见肠道微生物群紊乱与MAFLD痰湿的产生具有一定的内在本质联系。痰湿特性与慢性炎症特点相符,而MAFLD疾病的进展其实是一种慢性炎症的演变过程,慢性炎症可能是MAFLD痰湿病机的本质。基于此认识,对肠道菌群紊乱与炎症的调节可作为MAFLD从痰湿论治的主要切入点,具体到中医的辨证论治,除了祛湿化痰外,还应强调健脾和调理气血。今后可深入研究从痰湿论治MAFLD相关中药及有效成分调节肠道菌群所涉及的具体免疫机制与靶点,以期中医药防治MAFLD提供科学依据。

参考文献:

- [1] 薛芮,范建高.代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J].临床肝胆病杂志,2020,36(6):1224-1227.
XUE R,FAN J G. Brief introduction of an international expert consensus statement:a new definition of metabolic associated fatty liver disease[J]. Journal of Clinical Hepatology,2020,36(6):1224-1227.
- [2] MUTHIAH M D,SANYAL A J. Current management of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Liver International:Official Journal of the International Association for the Study of the Liver,2020,40(Suppl 1):89-95.
- [3] BUZZETTI E,PINZANI M,TSOCHATZIS E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Metabolism,2016,65(8):1038-1048.
- [4] 郁强,张声生,周滔,等.调肝理脾方治疗非酒精性脂肪性肝病肝郁脾虚证的随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2015,35(4):401-405.
YU Q,ZHANG S S,ZHOU T, et al. Randomized controlled study on the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with liver depression and spleen deficiency by Tiaogan Lipi Recipe[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine,2015,35(4):401-405.
- [5] 娄少颖,刘毅,马宇滢,等.益气散聚方治疗非酒精性脂肪性肝病随机对照临床试验[J].中西医结合学报,2008,6(8):793-798.
LOU S Y,LIU Y,MA Y Y, et al. Effects of Yiqi Sanju Formula on non-alcoholic fatty liver disease:a randomized controlled trial [J]. Journal of Integrative Medicine,2008,6(8):793-798.
- [6] CAO L,XU E,ZHENG R, et al. Traditional Chinese medicine Linggui Zhugan Decoction ameliorate HFD-induced hepatic-lipid deposition in mice by inhibiting STING-mediated inflammation in macrophages[J]. Chinese medicine,2022,17(1):7.
- [7] 郭继龙,李若瑜,关伟,等.基于血清代谢组学探究逍遥丸干预肝郁脾虚非酒精性脂肪肝的作用机制[J].中华中医药杂志,2019,34(11):5446-5450.
GUO J L,LI R Y,GUAN W, et al. Research on mechanism of

- Xiaoyao Pill in treating non-alcoholic fatty liver of liver depression and spleen deficiency syndrome based on serum metabolomics[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2019, 34(11):5446–5450.
- [8] 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]. *中医杂志*, 2017, 58(19):1706–1710.
- ZHANG S S, LI J X. Expert consensus opinion on TCM diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease(2017)[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 58(19):1706–1710.
- [9] 齐京, 王新颖, 徐春军. 关幼波中医药防治脂肪肝学术思想及临床经验[J]. *北京中医药*, 2012, 31(11):824–825, 847.
- QI J, WANG X Y, XU C J. GUAN Youbo's academic thought and clinical experience on prevention and treatment of fatty liver with traditional Chinese medicine [J]. *Journal of Beijing University of Chinese Medicine*, 2012, 31(11):824–825, 847.
- [10] 徐朝阳, 叶放. 周仲瑛教授从痰湿瘀滞论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(36):81–82.
- XU C Y, YE F. Professor ZHOU Zhongying from the phlegm stasis in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *China Modern Doctor*, 2012, 50(36):81–82.
- [11] 王见义. 王灵台从痰论治脂肪肝经验撷萃[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(5):832–833.
- WANG J Y. WANG Lingtai draws from the experience of phlegm treatment of fatty liver[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 38(5):832–833.
- [12] 崔颖, 杨新莉. 卢秉久教授治疗脂肪肝经验撷菁[J]. *实用中医内科杂志*, 2008, 22(2):13–14.
- CUI Y, YANG X L. Professor LU Bingjiu's experience in treating fatty liver[J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*, 2008, 22(2):13–14.
- [13] 李志国, 姜韩雪, 焦云涛, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型分布的文献分析[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10):4713–4715.
- LI Z G, JIANG H X, JIAO Y T, et al. Literature analysis of TCM syndrome distribution of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2017, 32(10):4713–4715.
- [14] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(24):2369–2379.
- [15] YANG L, DAI Y, HE H, et al. Integrative analysis of gut microbiota and fecal metabolites in metabolic associated fatty liver disease patients[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13:969757.
- [16] CRAVEN L, RAHMAN A, NAIR PARVATHY S, et al. Allogenic fecal microbiota transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease improves abnormal small intestinal permeability: a randomized control trial[J]. *American Journal of Gastroenterol*, 2020, 115(7):1055–1065.
- [17] WITJES J J, SMITS L P, PEKMEZ C T, et al. Donor fecal microbiota transplantation alters gut microbiota and metabolites in obese individuals with steatohepatitis[J]. *Hepatology Communications*, 2020, 4(11):1578–1590.
- [18] LE R T, LLOPIS M, LEPAGE P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Gut*, 2013, 62(12):1787–1794.
- [19] ZHOU D, PAN Q, SHEN F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):1–11.
- [20] KOLODZIEJCZYK A A, ZHENG D, SHIBOLET O, et al. The role of the microbiome in NAFLD and NASH[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2019, 11(2):e9302.
- [21] ZHOU D, PAN Q, XIN F Z, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(1):60.
- [22] AN L, WIRTH U, KOCH D, et al. The role of gut-derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases[J]. *Journal of Gastrointest Surgery*, 2022, 26(3):671–683.
- [23] HENAO-MEJIA J, ELINAV E, JIN C C, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. *Nature*, 2012, 482(7384):179–185.
- [24] ZHU L X, BAKER R D, ZHU R X, et al. Gut microbiota produce alcohol and contribute to NAFLD[J]. *Gut*, 2016, 65(7):1232.
- [25] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1038–1048.
- [26] 孙静文, 孙铭良, 袁静云, 等. 基于“土壅木郁”探析非酒精性脂肪肝的痰湿体质分布研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(2):956–958.
- SUN J W, SUN M L, YUAN J Y, et al. Exploration on the distribution of phlegm-dampness constitution of nonalcoholic fatty liver disease based on “soil obstructed and wood obstructed”[J]. *China Industrial Economics*, 2020, 35(2):956–958.
- [27] CHEN L M, WANG D M, GARMAEVA S, et al. The long-term genetic stability and individual specificity of the human gut microbiome[J]. *Cell*, 2021, 184(9):2302–2315.e12.
- [28] 景彩, 肖宁, 张昕, 等. 基于16SrDNA测序技术研究痰湿质受试者肠道菌群的组成及丰度[J]. *中医杂志*, 2019, 60(23):2045–2049.
- JING C, XIAO N, ZHANG X, et al. Study on the composition and abundance of intestinal flora in phlegm-dampness constitution subjects based on 16S rDNA sequencing[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 60(23):2045–2049.
- [29] LE R T, LLOPIS M, LEPAGE P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Gut*, 2013, 62(12):1787–1794.
- [30] DENOUE E, MARCINKO K, SURETTE M G, et al. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity [J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2016, 310(11):E982–E993.
- [31] KANG S S, JERALDO P R, KURTI A, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associ-

- ations with anxiety and cognition[J].Molecular Neurodegeneration, 2014,9(1):1-12.
- [32] KO M, KAMIMURA K, OWAKI T, et al. Modulation of serotonin in the gut-liver neural axis ameliorates the fatty and fibrotic changes in non-alcoholic fatty liver[J]. Disease Models & Mechanisms, 2021, 14(3):dmm048922.
- [33] 陈雪吟, 康福琴, 杨丽虹, 等. 中医证与微炎症状态的相关性探讨[J]. 中医杂志, 2021, 62(21):1841-1845, 1854.
CHEN X Y, KANG F Q, YANG L H, et al. Correlation between micro-inflammatory state and dampness syndrome in traditional Chinese medicine[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 62(21):1841-1845, 1854
- [34] 李瑞, 张国胜, 段明亮, 等. C-反应蛋白与慢性肾脏病患者微炎症状态及中医证候关系的探讨[J]. 中医学报, 2016, 31(10):1592-1596.
LI R, ZHANG G S, DUAN M L, et al. Study on the relationship between C-reactive protein and micro inflammatory state and TCM syndrome in patients with chronic kidney disease[J]. Acta Chinese Medicine, 2016, 31(10):1592-1596.
- [35] PANICHI V, MIGLIORI M, DE PIETRO S, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients[J]. Blood Purification, 2000, 18(3):183-190.
- [36] 喻松仁, 舒晴, 白洋, 等. 温胆汤对肥胖痰湿证大鼠相关炎症因子及 JAK2/STAT3 通路关键分子 STAT3 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6):39-44.
YU S R, SHU Q, BAI Y, et al. Effect of Wendan Decoction on related inflammatory factors and expression of STAT3 as a key molecule in JAK2/STAT3 pathway of rats with obesity phlegm-dampness syndrome[J]. China Industrial Economics, 2019, 25(6):39-44.
- [37] 廖凌虹, 李灿东, 黄守清, 等. 肥胖病的中医病理因素及其与血清脂肪因子相关性的研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12):3057-3060.
LIAO L H, LI C D, HUANG S Q, et al. Investigation on TCM pathological factors of obesity and their associations with serum adipokines[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012, 27(12):3057-3060.
- [38] FARRELL G C, VAN ROOYEN D, GAN L, et al. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications[J]. Gut and Liver, 2012, 6(2):149-171.
- [39] 韩莉, 王观龙, 杨钦河, 等. 数据挖掘非酒精性脂肪性肝病中医证候及用药特点[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(7):496-500.
HAN L, WANG G L, YANG Q H, et al. Laws of TCM syndromes of non-alcoholic fatty liver disease and characteristics of Chinese medicinal herbs used: a data mining based on literature[J]. Journal of Beijing University of Chinese Medicine, 2015, 38(7):496-500.

(收稿日期:2023-04-28)

(本文编辑:滕晓东,徐一兰)

Discussion of the essence of treating metabolism-related fatty liver disease from phlegm and dampness from the perspective of intestinal flora and inflammation

ZHANG Yanjie^{1,2}, DU Hongbo³, LI Xiaoling², ZHANG Yingxue¹, SUN Fengxia²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a heterogeneous disease with multiple pathogenesis interactions. There is currently no recognized effective therapeutic drug, and traditional Chinese medicine treatment has shown superiority in the treatment of this disease with its multi-target advantages. Sputum wetness is the commonly recognized pathogenesis of MAFLD at present, but the specific mechanism has not been fully elucidated. Modern studies have shown that intestinal microbiota disorders can promote the occurrence of MAFLD, and inflammation is the only way for intestinal microbiota disorders to trigger the pathogenesis of MAFLD. In this paper, by elaborating the correlation between the etiology, constitution and intestinal flora disorder of MAFLD sputum dampness, and linking the characteristics of sputum wetness with the pathogenic characteristics of chronic inflammation and the evolution of MAFLD. This paper proposes that intestinal microbiota disorder is the material basis for the production of sputum dampness in MAFLD, and chronic inflammation is the essence of sputum dampness. On this basis, it is proposed that the treatment of MAFLD from phlegm and wetness should emphasize strengthening the spleen and regulating *qi* and blood, and its mechanism of action is related to the regulation of inflammation and intestinal flora.

Keywords: gastrointestinal microbiome; metabolism-related fatty liver disease; fatty liver; inflammation; phlegm-damp