

条要高,实按灸虽然隔了七层红布,若操作不当,仍有灼伤之虞。岭南炎热多汗,人们更畏惧灼伤。这种改良方法,应该是后来出现的,仅在岭南流传。

唐代《外台秘要》谈及灸法应用时曾指出:“灸不过三分……若江南岭南寒气既少,当二分为准”^[13],说明在灸疗中也应注意“因地制宜”。“太乙神针”作为一种临床有显著效果的灸疗方法,在岭南出现的改良方法,也与地方气候环境有一定关系。太乙神针的“经典法”与“别种法”在疗效上是否有区别,还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 薛昊,张建斌,陈仁寿.雷火神针之“源”与“流”[J].中国针灸,2018,38(4):440.
[2] 王雪苔.太乙神针流传考[J].中医文献杂志,2001,19(2):1-2.
[3] 唐宜春,张建斌.实按灸源流考[J].中国针灸,2012,32(9):

852-855.

- [4] 韩贻丰.太乙神针心法[M].北京:中国中医药出版社,2016:69.
[5] 王谋文.介休县志[M].太原:山西人民出版社,2012.
[6] (日)松浦章.清代海外贸易史研究:上册[M].天津:天津人民出版社,2016:174.
[7] 范毓麟.太乙神针书[M].清刻本,吟香书屋.
[8] 周仲瑛,于文明.中医古籍珍本集成(续)·针灸推拿卷[M].长沙:湖南科学技术出版社,2014:149-151.
[9] 王星,罗家麒,王和生.雷火神针产生、发展及适应证探讨[J].山东中医药大学学报,2021,45(1):63-67.
[10] 周桂山.经验良方[M]//广州大典:第370册.广州:广州出版社,2008.
[11] 松亭居士.太乙神针[M].广州:聚贤堂,1874:2.
[12] 薛昊,郭静,赵占豪.雷火神针热传递特性的实验研究[J].上海针灸杂志,2016,35(6):745-750.
[13] 王焘.外台秘要[M].北京:人民卫生出版社,1955:534.

【责任编辑:贺小英】

运脾化积法治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

黄尚一¹, 李佳雨¹, 陈稼炳¹, 周凯莉¹, 王薛², 张东³, 高永¹

(1. 广州中医药大学科技创新中心, 广州中医药大学脾胃研究所, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东广州 510405; 3. 深圳市中医院, 广东深圳 518033)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指由多种原因引起的,以肝实质细胞脂肪变性和脂肪蓄积为特征的一类疾病,近年来在我国的发病率较高。中医认为,NAFLD可归属“肥气”“积聚”“癥瘕”等范畴,脾失健运是NAFLD的核心病机,以运脾化积法干预NAFLD可取得良好疗效。该文通过整理近10年有关运脾化积法治疗NAFLD的临床研究及其疗效机制的实验研究,发现运脾化积法治疗NAFLD可通过采用复方制剂内服及针推理疗外治取效,其疗效机制具有多功效、多靶点、多通路的特点。该文献综述可为中医临床诊疗NAFLD提供思路,为运脾化积法防治NAFLD的药物研发、机制探索等提供理论支撑。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 运脾化积法; 肥气; 积聚; 中药内服; 针推理疗; 研究进展

中图分类号: R259.755

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)05-1363-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.05.041

收稿日期: 2023-06-24

作者简介: 黄尚一(1996-),男,在读硕士研究生; E-mail: 609910956@qq.com

通信作者: 高永(1988-),男,研究员,教授,博士研究生导师; E-mail: gaoyong@gzucm.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 82070891)

Research Progress in Method of Activating Spleen and Resolving Accumulation for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

HUANG Shang-Yi¹, LI Jia-Yu¹, CHEN Jia-Bing¹, ZHOU Kai-Li¹,
WANG Xue², ZHANG Dong³, GAO Yong¹

(1. Science and Technology Innovation Center, Pi-Wei Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 3. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033 Guangdong, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a kind of disease caused by a variety of reasons, which is characterized by steatosis and fat accumulation in liver parenchymal cells. In recent years, the morbidity of NAFLD has been relatively high in China. In the field of traditional Chinese medicine, NAFLD can be classified into the categories of “hepatic mass”, “abdominal mass” and “concretions and conglomerations”. Spleen failing in transportation is the core pathogenesis of NAFLD, and the intervention of NAFLD with the method of activating spleen and resolving accumulation (shortened to *Yunpi Huaji* method) has achieved good results. In this paper, the clinical research of *Yunpi Huaji* method for the treatment of NAFLD and experimental research on its therapeutic mechanism in the past 10 years were reviewed. The results showed that the treatment of NAFLD by *Yunpi Huaji* method can be achieved by oral use of compound preparations and external treatment such as acupuncture, *tuina* and physiotherapy, and the therapeutic mechanism in the prevention and treatment of NAFLD was through multi-action, multi-target and multiple signaling pathways. The review will provide thoughts for the clinical diagnosis and treatment of NAFLD in traditional Chinese medicine, and will supply theoretical support for the medicine development and mechanism exploration of *Yunpi Huaji* method for the prevention and treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver; method of activating spleen and resolving accumulation; hepatic mass; abdominal mass; oral use of Chinese medicine; acupuncture, *tuina* and physiotherapy; research progress

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指无过量饮酒史条件下,排除明确的肝损伤因素后而出现的脂肪占肝脏质量的5%以上的一组慢性疾病。随着人们生活质量的改善,NAFLD的发病率持续上升,NAFLD在中国的总患病率为29.88%^[1]。NAFLD已成为全球范围内的最常见的肝脏疾病^[2],影响人数多达20亿人^[3]。2020年2月,国际脂肪肝命名专家小组达成共识,以“代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”取代“NAFLD”,并提出新的诊断标准。新的诊断标准更关注于患者的代谢功能的动态变化,而不仅仅局限在肝脏的变化;依据新的诊断标准,NAFLD的发病率可高达40.3%^[4]。NAFLD除可引起肝硬化、肝癌之外,还是糖尿病、心血管疾病、肿瘤、生殖功能障碍、神经退行性疾病等的主要风险因素,严重威胁民众的生命健康^[5-6]。

非酒精性脂肪性肝病在中医并无相对应的病名,程华焱等^[7]对121篇现代文献中脂肪肝的中医称谓进行统计,发现“肥气”“积聚”“癥瘕”3个病名占总病名的79.29%。中医认为,肥气病是肥脂膏浊过量积聚于肝所致,并与痰瘀有关;脾失健运导致的肥脂膏浊过量产生并蓄积于肝,正是导致肥气病的关键环节。肥气病的病位在肝,病机关键在脾,这与现代医学认为的糖脂代谢异常是NAFLD发病机制中的关键因素具有一定的相似性。以下从NAFLD的中医病因病机入手进行深入分析,并对运脾化积法治疗NAFLD的现状与研究进展等进行综述,以期对NAFLD的现代中医治疗提供参考。

1 运脾化积法治疗NAFLD的理论依据

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)按其临床表现可归属于中医学“肥气”“积聚”“癥瘕”等病症

范畴,2017年版的《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见》^[8]将其病症名定为“肥气”“肝癖”“积证”“积聚”“痰浊”“湿阻”“瘀证”等。《难经·五十六难》记载:“肝之积,名曰肥气,在左肋下,如覆杯,有头足,久不愈”,这是关于本病的最早记载。NAFLD多因饮食不节、劳逸失度、情志失调、禀赋不足等致脾失健运,引起水谷精微的生成输布失常,从而使肥脂膏浊过量产生并蓄积于体内,蕴结于肝而成肥脂膏浊蕴结;肥脂膏浊蕴结进一步加重气血津液运行不畅,血滞而瘀,津凝为痰,痰湿、痰瘀俱生,痰、湿、瘀三者均具有重浊腻滞之性,相兼为患,胶结难解,成为痼疾,则发展为肝硬化、肝纤维化,甚至肝癌。故饮食不节、情志失调、久病体虚、禀赋不足是NAFLD的主要发病诱因,脾虚运化无力是本病的核心病机^[8]。薛芮等^[9]的研究也表明,NAFLD的发病率不断增高与人们生活中膳食热量过高、膳食结构失衡等不健康的饮食习惯以及久坐少动等不健康的生活习惯息息相关。临床流行病学调查表明,过食肥甘厚腻、过度安逸、睡前加餐等不良生活习惯是NAFLD的主要危险因素^[10]。忧愁思虑,恼怒过度,情志不舒,肝气郁遏日久,脏腑失和,势必横逆乘脾,脾失健运而膏浊痰瘀积聚,且肝郁则气机阻滞,导致血液、水液运行障碍进一步加重痰瘀互结。研究^[11-13]表明,抑郁症与NAFLD独立相关;情志因素可通过胰岛素抵抗途径而诱发NAFLD,提示情志与NAFLD发病密切相关。温贻芳^[14]的研究发现,对压力的消极应对以及负性情绪均为本病的危险因素。天地万物皆有形质,中医认为,人之所生,其气禀(体质)各不相同,体质因素可造成机体对某些疾病的易感性。现代医学采用全基因组关联研究方式证实遗传因素在NAFLD的进展中起到关键作用^[15-17]。同时,越来越多学者从基因水平如脂联素基因^[18]、自噬相关基因^[19]探讨了本病的发生。

“脾主运化”是脾最重要的生理功能。《素问·经脉别论》曰:“食气入胃,散精于肝,淫气于筋……饮入于胃,游溢精气,上输于脾;脾气散精,上归于肺;通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行,合于四时五脏阴阳,揆度以为常也”;《素问·太阴阳明论》也有对脾主运化功能的论述:“今脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气……脾与胃以膜相连耳,而能为之行其津液”。“饮”

“食”进入胃肠道后经胃受纳腐熟,小肠受盛化物、泌清别浊后化为水谷精微,最后精微物质在脾的运化下,升清散精,使“水精四布,五经并行”,维持机体正常生理功能。“脾主运化”一词最早出自南宋的严用和编撰的《严氏济生方》:“夫人受天地之中以生,莫不以胃为主。盖胃受水谷,脾主运化,生血生气,以充四体者也”。至明代的张景岳,其在《类经》及《景岳全书》中首次概括性提出“脾主运化”理论^[20],即《类经·藏象类》所言:“脾主运化,胃司受纳”及《景岳全书·饮食门》:“胃司受纳,脾司运化,一纳一运,化生精气,津液上升,糟粕下降,斯无病也”。

“脾主运化”涵盖了“运”和“化”两个方面。具体而言,脾主“运”指脾对机体中水谷精微的消化、吸收和转运过程。脾之气促进了胃的蠕动功能,将“饮食水谷”消化为精微物质,并将其源源不断地转输至全身各处,同时,将精微物质利用完后所产生的废物和饮食糟粕排出体外。饮食经胃的受纳腐熟及小肠的分清泌浊后,分解为水谷精微和糟粕,这个过程必须依赖脾气的推动作用才能完成。脾主“化”指食物经胃和小肠的消化,吸收进入体内后,并不能为人体直接利用,必须在脾气的推动以及其他脏腑的协同作用下,转化为精、气、血、津液,才能内养五脏六腑,外养四肢百骸、皮毛筋肉^[21]。从现代医学观点看,脾“运”正常,则食物中的淀粉、脂肪、蛋白质经过消化,可分别分解为葡萄糖、甘油或脂肪酸、氨基酸后而被机体吸收^[22];脾“化”正常则进一步将吸收的葡萄糖、氨基酸、甘油或脂肪酸氧化分解产生能量,或合成各种组织蛋白、酶类和激素等,以及包括糖类、脂肪、蛋白质三大物质之间的相互转化^[23],从而维持物质和能量的代谢平衡^[24-25]。故脾失健运可影响机体消化系统、能量代谢、内分泌功能等方面,尤其与机体的物质能量代谢密切相关。脾运不健可致机体自身代谢(包括糖代谢、脂代谢等)发生紊乱,从而引发包括NAFLD、2型糖尿病(T2DM)等代谢性疾病^[26-27]。

现代诸多名老中医认为,NAFLD的病位在肝,与脾、肾紧密相关^[28];现代中医证型及证素研究表明,NAFLD的病位在肝,脾虚贯穿发病的始终^[29-30]。肝脏主疏泄,可调畅气机,协调脾胃升降,其排泄的胆汁可促进脾胃运化功能。脾脏的

运化功能正常, 营养吸收良好, 保证气血生成正常, 使肝得到气血的濡养而肝气正常, 有利于肝脏疏泄功能的发挥。《难经·七十七难》云: “见肝之病, 则知肝当传之于脾, 故先实脾气, 无令得受肝之邪”; 《金匱要略》记载: “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾, 四季脾旺不受邪……”。由此可见, 治肝重在治脾。脾虚可致正常的精微物质不能运化输布, 精微物质反而转化为肥脂膏浊, 进而产生湿浊瘀毒等有形或无形之邪, 积聚于肝。

治疗 NAFLD, 健脾助运当贯穿始终以治本; 同时需结合四诊辨证论治, 或行气、或祛湿、或化痰、或散瘀以化肥脂膏浊, 从而解除湿、浊、瘀蓄积于肝之标, 化肝之邪气积聚。

运脾化积法治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的中医病因病机机制如图 1 所示。

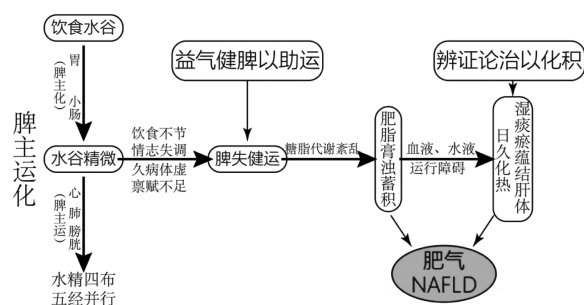


图1 运脾化积法治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的中医病因病机机制

Figure 1 The mechanism of therapy of activating spleen and resolving accumulation for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on its etiology and pathogenesis

2 运脾化积法治疗 NAFLD 的临床研究

运脾化积法治疗 NAFLD 可通过采用复方制剂内服及针推理疗外治, 复方制剂包括运脾为主的复方制剂以及化积为主的复方制剂。

2.1 复方制剂内服以运脾化积

2.1.1 以运脾为主的复方制剂 基于 NAFLD 的病因病机, 中医学认为 NAFLD 的治疗应以运脾化积法为主, 即健脾助运贯穿其治疗始终, 同时结合四诊辨证论治, 以治肥脂膏浊甚至湿、浊、瘀蓄积于肝之标。康学东等^[31]运用健脾消积之医院制剂化浊颗粒治疗痰湿困脾型 T2DM 合并 NAFLD 患者。化浊颗粒具有清热燥湿、健脾消积、化湿祛瘀之功效, 能够有效降低血糖水平, 改善胰岛素抵抗; 降低血脂水平, 以改善肝功能; 并可改善

患者临床症状。王静等^[32]运用健脾化浊法治疗 NAFLD 合并代谢综合征患者, 可显著提高临床有效率, 改善临床症状。陈欣等^[33]自拟健脾化痰中药颗粒剂治疗脾虚痰湿型非酒精性脂肪性肝炎患者, 结果显示该药能有效改善胰岛素抵抗, 降低血脂水平和炎性因子水平, 并能够抑制氧化应激状态, 进而达到改善肝功能、抗肝纤维化的效果。华鹏等^[34]运用健脾化浊消脂方 (主要由丹参、生白术、茯苓、泽泻、决明子、荷叶、炒山楂、海藻、柴胡、神曲等组成) 联合水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎, 结果显示该疗法能有效降低患者体质量和血脂水平, 改善肝功能, 从而起到减少肝脏脂肪沉积的作用。王文健教授自拟益气化聚方 (由黄芪、蒲黄、茵陈、泽泻、黄连等组成) 治疗 NAFLD 合并代谢综合征, 并加以辨证用药, 取得了保肝降酶、降血脂、降血压、降血糖等功效^[35]。王迪等^[36]的临床观察显示, 以疏肝健脾胜湿为治疗原则的疏肝健脾方可有效治疗肝郁脾虚型 NAFLD 患者。刘鸣昊等^[37]采用文献数据挖掘的方法对脂肪肝的中医用药规律进行分析, 结果发现使用频率最高的药物为健脾益气类中药。

上述针对 NAFLD 的用方选药虽不尽相同, 但均蕴含运脾化积之理念。治疗过程中健脾助运贯穿始终, 并结合辨证论治, 或清热燥湿, 或化湿祛瘀, 或清化浊邪等, 以化肝之肥脂膏浊或湿、浊、瘀之邪, 且疗效可观。

2.1.2 以化积为主的复方制剂 尽管多数医家从脾论治 NAFLD 并在临床上取得良好的疗效, 仍有部分医家着重于化肝之肥脂膏浊或湿、浊、瘀邪之积聚。国医大师张磊教授认为, 浊邪阻滞三焦为 NAFLD 的发病根本, 以《素问·汤液醴论》中“平治于权衡, 去宛陈莖, ……疏涤五脏”为原则, 立涤浊大法, 处方以苇茎汤加减^[38]。仝小林院士将膏浊壅滞视为 NAFLD 的疾病关键, 提倡通腑降浊、调脂消膏的治法, 选用红曲、大黄、茵陈 3 味药^[39]。卢双等^[40]运用清化方治疗痰浊内阻型 NAFLD 患者, 结果显示清化方通过降低患者的血清丙氨酸氨基转移酶、谷氨酰转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶以及甘油三酯、胆固醇水平, 从而有效降低肝脏的脂肪变性程度, 减缓肝细胞内炎症反应。田同儒等^[41]采用加味桃核承气汤治疗 NAFLD 痰阻血瘀证, 发现加味桃核承气汤能有效

改善患者的中医临床症状和肝功能,降低血脂水平。郑娜等^[42]的临床研究表明,膈下逐瘀汤合二陈汤治疗非酒精性脂肪性肝炎患者能有效降低患者的体质量、肝脏B超积分和血脂水平,提升临床治疗有效率。

随着NAFLD的进展,肥脂膏浊或湿、浊、瘀之邪愈发积蓄于内,通过涤浊、调脂消膏、清热祛湿化痰、活血化瘀等“化积法”,可有效提升NAFLD患者临床治疗的有效率。

2.2 针推理疗外治 以健脾助运为核心的针刺、埋线、拔罐或其他中医外治法治疗NAFLD,亦可取得显效。孟胜喜^[43]的临床观察表明,选取足三里、丰隆、三阴交、肾俞、太溪等穴位进行针刺以治疗NAFLD患者,可显著改善患者的血脂、血清酶学指标及肝脏影像学特征。黄晶晶等^[44]采用针刺联合减脂瘦身方治疗NAFLD患者,其针刺选穴为中脘、天枢、丰隆、足三里等,结果显示穴位针刺联合减脂瘦身方治疗NAFLD可加速脂肪代谢,控制患者体质量,其疗效较显著且安全性较高。钱静娟等^[45]采取针刺关元、足三里、中脘、合谷、丰隆、太冲、内关等穴位治疗NAFLD,疗效亦较显著。张丹璇等^[46]应用穴位埋线治疗湿浊内阻型NAFLD,穴位埋线选取肺俞、肝俞、脾俞、天枢、关元、中脘等穴位,结果表明穴位埋线的观察组在改善肝功能指标、血脂指标、肝/脾CT值等方面的效果优于口服脂必泰胶囊的对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。冯舒婷等^[47]的临床观察表明,应用穴位拔罐辅助治疗(选取神阙、天枢、大横、中脘、气海、关元等穴位)联合中药化湿降脂方调理可显著改善NAFLD患者的体质量、体质量指数(BMI)、腹围、臀围、臂围、腿围等指标。阴霄飞等^[48]采用改良中药离子穴位导入疗法治疗NAFLD,以期门、梁门、中脘为基本穴,痰湿重者加丰隆等,进行个体化辨证取穴治疗,每周1次,持续治疗12周。结果表明改良中药离子穴位导入疗法能显著降低患者甘油三酯、肝脏受控衰减等指标。

3 运脾化积法治疗NAFLD的疗效机制的实验研究

实验研究发现,四君子汤、理中汤、参苓白

术散加减等以益气健脾助运为主的复方对NAFLD有效,其机制与改善糖脂代谢、控制炎症、肠道菌群有关。常仁旭^[49]的研究表明,加味四君子汤可能通过调控内质网应激、核转录因子 κB 和胆固醇调节元件结合蛋白1c途径中的关键蛋白及基因等,以达到防治模型小鼠NAFLD的目的;杨家耀等^[50]的研究发现,附子理中汤能显著改善NAFLD大鼠肝脏病理变化,降低血脂含量,改善肝功能,降低肝指数,其作用机制可能与激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路、抑制核因子 κB p65(NF- κB p65)通路有关。王萌等^[51]发现,具有健脾助运、祛湿化积功效的经典复方参苓白术散可通过缓解机体胰岛素抵抗和降低血糖水平以达到治疗NAFLD的目的。此外,参苓白术散还可通过调节肝细胞内mTORC1/STAT3信号通路以达到控制炎症反应、缓解肝脏内脂肪蓄积的目的^[52]。参苓白术散可改变高脂饲料诱导的脂肪肝大鼠模型的部分肝脏脂质组学指标,其机制可能与激活肝脏沉默信号调节因子1,从而调节甘油磷脂和甘油肽代谢有关^[53];参苓健脾胃颗粒可清除NAFLD小鼠肝脏内聚集的脂类物质,减轻炎症反应,抑制和改善NAFLD向非酒精性脂肪性肝炎(NASH)发展^[54-55]。

行气、清热、祛湿、化痰、散瘀是NAFLD治疗中不可或缺的“化积”之法。李睿萍等^[56-57]的研究发现,以“清热祛痰疏肝”为治则而拟定的小陷胸汤化裁方可通过调控NAFLD大鼠模型肝脏的内质网应激相关蛋白,从而明显延缓肝脏损害的进展。孙琳^[58]的研究表明,具有疏肝解郁、活血化浊功效的化浊护肝方可调节中重度NAFLD模型大鼠的脂质代谢,保护肝细胞,降低炎症因子的作用。刘锐等^[59-61]的研究发现,具有清热利湿祛痰作用的丹苘软胶囊可以明显降低NAFLD模型大鼠血清的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平及肝脏的TG、TC含量,改善肝组织病理改变、肝细胞脂肪变性等。李自辉等^[62]采用16S rRNA技术联合肝脏代谢组学探讨茵陈蒿汤治疗NAFLD的作用机制,结果表明茵陈蒿汤能有效改善NAFLD机体的肠道菌群多样性及肝脏异常代谢产物,并与3个代谢通路(甘油磷脂代谢、嘌呤代谢和谷胱甘肽代谢)具有相关性。何栋^[63]的研究发现,具有清热利湿作用的茵陈五苓散可通过调控NAFLD模型大鼠的脂肪因子及相关

炎症因子的表达,从而减轻模型大鼠肝脏的脂质蓄积,改善脂质代谢,减轻肝细胞脂肪变性程度。隋晓丹^[64-66]的研究发现,针对湿热瘀积证而研制的具有化痰散瘀、疏肝健脾、解毒通络功效的肝脂溶颗粒,可降低NAFLD大鼠的血清转氨酶,降低血清TG、TC含量,改善胰岛素抵抗,改善脂质代谢紊乱;于跃^[67]的研究发现,肝脂溶颗粒可调节NAFLD合并T2DM的模型大鼠的糖脂代谢紊乱。马燕花等^[68]以HepG2细胞为研究对象,对具有解毒化痰、消降浊脂功效的慈菇消脂丸开展相关研究,结果发现慈菇消脂丸可改善HepG2细胞的脂肪变性及凋亡,下调NAFLD细胞模型的凋亡蛋白。郭雨雅^[69]从痰湿瘀阻论治入手,对具有活血化瘀功效的加味泽泻汤进行研究,结果表明加味泽泻汤可减少NAFLD大鼠模型的Toll样受体4(TLR4)的蛋白表达,减少NF- κ B的合成及活化,抑制炎症反应,缓解肝脏损伤。具有活血化瘀功效的血府逐瘀汤能显著降低NAFLD大鼠肝组织中肝X受体 α (LXR α)的表达,从而抑制与脂质合成相关基因的表达,降低脂质在肝脏的沉积^[70]。此外,血府逐瘀汤还能够通过调节分裂原激活的蛋白激酶(p38-MAPK)信号通路,显著减少肝小叶炎症及脂肪变性^[71]。王海燕等^[72-73]运用NAFLD大鼠模型探究二陈汤合桃红四物汤改善NAFLD的药理学作用,研究结果表明,该合用组方可通过缓解胰岛素抵抗,减少肝脂质沉积。

由以上分析可知,运脾化积法防治NAFLD具有多功效、多靶点、多通路的特点。

4 小结

NAFLD的发病率持续上升,预计到2030年,中国的患病人数将达3.1亿,中国将成为全球NAFLD发病率增长最快的国家^[74]。中医药具有多靶点、多途径干预疾病的特点,在治疗NAFLD方面已彰显其独特优势。顾立梅等^[75]对249例NAFLD患者证型分布的研究发现,NAFLD患者的主要证型为湿浊内停证、肝郁脾虚证、湿热蕴结证、痰瘀互结证、脾肾两虚证。赵文霞等^[76]对1 163例非酒精性脂肪肝患者的调查发现,NAFLD患者的主要病理体质是气虚质和痰湿质。以上研究结果提示,“运脾化积”当为治疗NAFLD的关键,临证实践亦表明从脾论治NAFLD可取得较好疗效^[77-78]。

NAFLD病位在肝,关键在脾,运脾乃重中之重,运脾化积法治疗NAFLD的内涵包括了标本兼治的理念。运脾以治本,当贯穿疾病始终,以阻断膏浊痰瘀之源。脾虚运化无力可致肥脂膏浊及湿、浊、瘀等蓄积于肝,日久化热,故治疗亦需化“肝积”之标。

中医药作为我国治疗NAFLD的重要手段,积极研究其作用机制、治疗靶点、信号通路,对推进中医药的现代化进程具有重要意义。然而迄今为止,中医药对NAFLD的研究大多集中于临床症状、肝脏生化功能以及肝组织病理改变的评估,对中医防治NAFLD的机制仍未明确。后续研究应结合现代科学技术,进一步从细胞生物学及分子水平揭示中药干预NAFLD的疗效机制,筛选更有效的中药及其有效成分,以期为临床医师提供用药思路。本文综述将有助于为中医从脾论治NAFLD提供依据,并为运脾化积法防治NAFLD的药物研发、机制探索等提供理论支撑。

参考文献:

- [1] WU Y, ZHENG Q, ZOU B, et al. The epidemiology of NAFLD in Mainland China with analysis by adjusted gross regional domestic product: a meta-analysis [J]. *Hepatol Int*, 2020, 14 (2): 259-269.
- [2] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease: a global public health perspective [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 531-544.
- [3] ALHARTHI J, ESLAM M. Biomarkers of metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an update [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(1): 134-139.
- [4] ZENG J, QIN L, JIN Q, et al. Prevalence and characteristics of MAFLD in Chinese adults aged 40 years or older: a community-based study [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21(2): 154-161.
- [5] ABELES R D, MULLISH B H, FORLANO R, et al. Derivation and validation of a cardiovascular risk score for prediction of major acute cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease: the importance of an elevated mean platelet volume [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(8): 1077-1085.
- [6] ZHAO G N, ZHANG P, GONG J, et al. Tmbim1 is a multivesicular body regulator that protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice and monkeys by targeting the lysosomal degradation of Tlr4 [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 742-752.
- [7] 程华焱, 曾斌芳. 脂肪肝中医病名的文献研究 [J]. *新疆中医药*, 2008, 26(6): 12-14.
- [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]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2270-2274.

- [9] 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.
- [10] 柳涛, 唐志鹏, 季光. 温阳化气论治非酒精性脂肪性肝病[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(2): 135-137.
- [11] KIM D, YOO E R, LI A A, et al. Depression is associated with non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(5): 590-598.
- [12] SHEA S, LIONIS C, KITE C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and potential links to depression, anxiety, and chronic stress[J]. Biomedicine, 2021, 9(11): 1697.
- [13] LEE J W, PARK S H. Association between depression and nonalcoholic fatty liver disease: Contributions of insulin resistance and inflammation[J]. J Affect Disord, 2021, 278: 259-263.
- [14] 温贻芳. 社会心理因素与非酒精性脂肪肝的关系[J]. 中国健康心理学杂志, 2018, 26(4): 565-568.
- [15] SEKO Y, YAMAGUCHI K, ITOH Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Clin J Gastroenterol, 2018, 11(2): 97-102.
- [16] 姜煜资, 聂红明, 汪蓉. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2588-2591.
- [17] MERONI M, LONGO M, RUSTICHELLI A, et al. Nutrition and genetics in NAFLD: the perfect binomial[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2986.
- [18] AHMAD A, ALI T, KIM M W, et al. Adiponectin homolog novel osmotin protects obesity/diabetes-induced NAFLD by upregulating AdipoRs/PPAR α signaling in ob/ob and db/db transgenic mouse models[J]. Metabolism, 2019, 90: 31-43.
- [19] 张璞. 自噬指标 ATG7、Beclin1 与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [20] 杨丽, 王彩霞. 脾主运化的源流及发展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1773-1777.
- [21] 宋厚盼, 李如意, 魏艳霞, 等. 脾虚证与机体物质能量代谢[A]/第九次全国中西医结合诊断学术研讨会论文集[C]. 中国中西医结合学会, 2015: 428-434.
- [22] 周昕欣, 杨关林, 王彩霞. 基于“脾主运化、统血”脾脏象理论探讨临床治疗皮肤病学术思想[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(8): 1629-1630.
- [23] 屈小虎, 陈慧, 黄玲, 等. 脾气虚证和脾不统血证模型大鼠脾脏能量代谢的比较研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1355-1358.
- [24] 刘毅, 冯晓桃, 王文健. “脾主运化”理论再认识——“脾主运”与“脾主化”之辨析[J]. 中医杂志, 2011, 52(15): 1264-1266.
- [25] 纪云西, 黄贵华, 蒋历, 等. 脾之“运与化”浅析[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 454-455.
- [26] 甄毕贤, 贾连群, 杨关林. 基于代谢组学技术探讨脾主运化统血等脾脏象理论科学内涵[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 412-414.
- [27] 王彩娥, 许文涛, 宫建, 等. 非酒精性脂肪性肝病治疗研究进展[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(9): 897-899, 903.
- [28] 童凌, 张海鸥. 名老中医治疗非酒精性脂肪性肝病经验荟萃[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(2): 230-232.
- [29] 高改娅, 李莎, 薛敬东, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型及证素研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 89-93.
- [30] 徐亮, 宓余强, 李萍. 非酒精性脂肪肝中医证型客观化研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2544-2547.
- [31] 康学东, 党晓娟, 王苑铭, 等. 化浊颗粒治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(痰湿困脾型)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 171-175.
- [32] 王静, 施志琴, 张汉新, 等. 健脾化浊法治疗非酒精性脂肪肝伴代谢综合征疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2132-2133.
- [33] 陈欣, 张俊富, 苏文弟, 等. 自拟中药治疗脾虚痰湿型非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(2): 82-84.
- [34] 华鹏, 郭薇, 薛敬东, 等. 健脾化浊消脂方治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效评价[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(5): 408-410.
- [35] 成扬, 袁莎莎, 王文健. 王文健教授运用益气化聚方治疗非酒精性脂肪肝合并代谢综合征经验报道[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5): 624-625.
- [36] 王迪, 曾松林, 王红梅, 等. 疏肝健脾方治疗非酒精性脂肪肝34例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(5): 63-65.
- [37] 刘鸣昊, 王胜超, 张丽慧, 等. 近10年脂肪肝的中医证治用药规律分析[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2852-2855.
- [38] 赵文霞, 张丽慧, 刘晓彦. 张磊运用涤浊法论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 中医杂志, 2019, 60(23): 1993-1996.
- [39] 杨浩宇, 金籽杉, 顾成娟, 等. 全小林运用茵陈、红曲、生大黄治疗中重度脂肪肝经验[J]. 吉林中医药, 2021, 41(1): 19-21.
- [40] 卢双, 吕生霞, 陈阳, 等. 清化方治疗痰浊内阻型非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(8): 1759-1765.
- [41] 田同儒, 张福文, 李柏, 等. 加味桃核承气汤治疗非酒精性脂肪肝痰阻血瘀证临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(9): 112-113, 119.
- [42] 郑娜, 戴孟. 膈下逐瘀汤合二陈汤加减治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究[J]. 新中医, 2018, 50(11): 98-101.
- [43] 孟胜喜. 针刺治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J]. 中国针灸, 2009, 29(8): 616-618.
- [44] 黄晶晶, 邓杰, 徐曦, 等. 针刺联合减脂瘦身方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(5): 288-289, 320.
- [45] 钱静娟, 华忠, 刘霞英, 等. 针灸治疗非酒精性脂肪肝疗效观察与护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(9): 998-999.
- [46] 张丹璇, 刘静, 张海英, 等. 穴位埋线治疗湿浊内阻型非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. 中医临床研究, 2021, 13

- (8): 46-49.
- [47] 冯舒婷, 李嫦, 孙凤凡, 等. 拔罐辅助治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(12): 1411-1414.
- [48] 阴霄飞, 孙岷, 李惠玲, 等. 改良中药离子导入疗法治疗非酒精性脂肪性肝病的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(31): 115-118.
- [49] 常仁旭. 加味四君子汤对小鼠非酒精性脂肪肝的预防作用及其机制的研究[D]. 黑龙江大庆市: 黑龙江八一农垦大学, 2020.
- [50] 杨家耀, 时昭红, 马威, 等. 附子理中汤通过激活 AMPK 通路及抑制 NF- κ B p65 通路降低非酒精性脂肪肝大鼠肝脏损伤[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3176-3183.
- [51] 王萌, 张会存, 刘欣, 等. 参苓白术散对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠瘦素及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(10): 35-39.
- [52] 吕锦珍, 徐拥建, 胡世平, 等. 参苓白术散对 NAFLD 大鼠肝细胞 mTORC1/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 6-12.
- [53] DENG Y, PAN M, NIE H, et al. Lipidomic analysis of the protective effects of Shenling Baizhu San on non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. Molecules, 2019, 24(21): 3943.
- [54] 林达. 参苓健脾胃颗粒对非酒精性脂肪肝模型小鼠 TNF- α 、Cytb 影响的实验研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [55] 姚政, 林达, 曹露, 等. 参苓健脾胃颗粒对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏 UCP-2 和 Cytb 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2330-2333.
- [56] 李睿萍, 杨成志, 狄灵, 等. 小陷胸汤化痰方对非酒精性脂肪肝模型大鼠内质网 GRP78 蛋白表达的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(7): 1309-1314.
- [57] 李睿萍, 杨成志, 狄灵, 等. 小陷胸汤化痰方对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝脏组织 Caspase-12 蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(8): 688-692.
- [58] 孙琳. “化浊护肝方”治疗大鼠中重度非酒精性脂肪肝的疗效和机制的实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [59] 刘锐, 李劲平, 范娟娟, 等. 丹苘软胶囊对非酒精性脂肪肝模型大鼠的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 175-178.
- [60] 刘锐, 李劲平, 伍娟娟, 等. 丹苘软胶囊对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝脏 SOCS-3 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(1): 191-193.
- [61] 刘锐, 刘秀芳, 伍娟娟, 等. 丹苘软胶囊对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠肝脏固醇调节元件结合蛋白-1c 蛋白表达的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(7): 1065-1070.
- [62] 李自辉, 张娜, 王宇, 等. 基于 16S rRNA 技术与代谢组学探究茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1908-1913.
- [63] 何栋. 茵陈五苓散对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Chemerin、CYP2E1 及 NLRP3 的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [64] 隋晓丹. 肝脂溶颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏组织 TNF- α 表达的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(15): 97-99.
- [65] 隋晓丹. 肝脂溶颗粒对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝脏组织 PPAR α 表达的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(9): 99-100.
- [66] 隋晓丹. 肝脂溶颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(17): 91-92.
- [67] 于跃. 肝脂溶颗粒对非酒精性脂肪肝合并糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [68] 马燕花, 师霞, 武燕, 等. 慈菇消脂丸含药血清对非酒精性脂肪肝细胞模型 Caspase-8、FasL、p-c-Jun 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 85-90.
- [69] 郭雨雅. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路对加味泽泻汤治疗非酒精性脂肪肝机制的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [70] 黄妙珍, 傅珍春, 谢军军, 等. 血府逐瘀汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏 LXR- α 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(12): 70-72.
- [71] 童继威. 血府逐瘀汤调控 LPS/p38MAPK 信号通路治疗 NAFLD 的效应机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [72] 王海燕, 杨清, 廖承建, 等. 二陈汤合桃红四物汤防治大鼠非酒精性脂肪肝的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(5): 713-717, 775.
- [73] 胡智闯, 车念聪, 夏蓉, 等. 二陈汤和桃红四物汤对非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗影响的动态实验研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(4): 305-307.
- [74] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1851-1864.
- [75] 顾立梅, 曹培让, 顾超, 等. 非酒精性脂肪肝中医证型及临床生化指标相关性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 738-740.
- [76] 赵文霞, 段荣章, 刘君颖. 1 163 例非酒精性脂肪肝患者与气虚痰湿质相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1543-1544.
- [77] 张杨, 吴伟东, 赵悦, 等. 从脾论治非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(11): 203-206.
- [78] 姜煜资, 聂红明, 王灵台. 从脾论治非酒精性脂肪性肝病[J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1382-1385.

【责任编辑: 贺小英】