

# 非酒精性脂肪性肝病从脾虚论治的研究进展

夏雪碧露<sup>1</sup>, 高鹏飞<sup>2\*</sup>, 胡春兰<sup>1</sup>, 姚绮霞<sup>1</sup>

<sup>1</sup>金山区石化社区卫生服务中心, 上海

<sup>2</sup>复旦大学附属金山医院中医科, 上海

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月22日

## 摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年升高, 治疗上西医多采用保肝药、降脂药及胰岛素增敏剂等来控制疾病。而中医治疗NAFLD从病因病机出发, 临床辨证中发现本病患者多呈脾虚症候, 结合仲景之“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”的理论, 考虑脾失健运是NAFLD的关键病机, 而健脾治肝为根本大法。本文将纵览从脾论治NAFLD相关临床和基础研究文献, 从多角度论述中医药治疗本病的研究现状, 为临床上运用健脾法治疗NAFLD提供理论依据, 为深入中医药防治NAFLD的机制研究拓宽思路。

## 关键词

非酒精性脂肪性肝病, 中医药, 脾虚

# Research Progress on Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease from Spleen Deficiency

Xuebilu Xia<sup>1</sup>, Pengfei Gao<sup>2\*</sup>, Chunlan Hu<sup>1</sup>, Qixia Yao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shihua Community Health Service Center of Jinshan Distric, Shanghai

<sup>2</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increases year by year. In western medi-  
\*通讯作者。

cine, liver-protecting drugs, lipid-lowering drugs and insulin sensitizers are usually used to control the disease. In the treatment of NAFLD in traditional Chinese medicine, the etiology and pathogenesis were firstly investigated, and it was found in clinical syndrome differentiation that most patients with NAFLD presented the syndrome of spleen deficiency. In combination with Zhong Jing's theory of "seeing the liver disease, knowing the liver and transmitting the spleen, and tonifying the spleen", it was considered that the key pathogenesis of NAFLD was the spleen failing to be healthy and moving, and invigorating the spleen and treating the liver was the fundamental solution. This paper will review the related clinical and basic research articles on the treatment of NAFLD from the perspective of spleen, and discuss the research status of TCM treatment for NAFLD from multiple views, in order to provide a theoretical basis for the clinical treatment of NAFLD with the method of invigorating spleen, and broaden the thinking for further research on the mechanism of TCM prevention and treatment of NAFLD.

## Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liverdisease, Traditional Chinese Medicine, Spleen Deficiency

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤, 疾病谱包括非酒精性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌[1] [2]。2020 年国际专家组提出以“代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”取代非酒精性脂肪性肝病的命名[3] [4], 提示了 NAFLD 与代谢相关性疾病的高度相关性。多项研究表明 NAFLD 会增加糖尿病的患病风险, 系正常人的 5~9 倍[5] [6], 另外消化道和心脑血管等疾病的发病率也相应增高[7] [8]。因此, 在治疗方面, NAFLD 的诊治重点已逐渐转移到 2 型糖尿病、肥胖、高脂血症等代谢功能障碍相关疾病的联合诊疗中。在强调生活方式的改变包括饮食、运动干预心理等干预之外, 个体化药物治疗如胰岛素增敏剂、保肝降酶药以及降脂药等多学科协作的治疗方式已被普遍采用[9]。这类诊疗虽带来了临床获益, 但多药并用的负担以及无法避免的药物副作用都影响了此类患者的治疗依从性。而中医药在防治 NAFLD 方面具有多生物、多靶点、个体化治疗的优点, 通过辨证论治, 不同证型的差异化治疗在临床治疗中取得了良好的效果。代三红[10]在治疗 516 例 NAFLD 病人的过程中, 根据临床表现的不同, 通过辨证分为四种证型并分别进行中药方剂治疗, 治愈率均在 85%以上, 差异化治疗的效果显著。常言: “急性求胃气, 慢性求脾气”, 肝病为标而脾虚为本, 故必求治于中土。故本文将从中医辨治“脾虚”为本的病因病机总纲作为切入, 综合目前的文献资料综述其相关的研究进展与趋势。

## 2. 中医对 NAFLD 病名的认识

中医既往并无对标 NAFLD 的病名, 将查阅古籍, 虽没有“脂肪肝”病名的记载, 但根据其症状, 可以看到很多相关描述, 如《黄帝内经》曰: “肝壅, 则两胁痛是也”。故可将 NALFD 归属于“积证”、“痞满”、“肝着”、“痰证”、“痰浊”、“肥气”等范畴[11]。而其发病的主要原因, 传世文献中亦有提及, 历代医家主张本病多因肝失疏泄, 脾失健运所致, 因此虽为肝病, 但更准确地应说为肝脾同病,

因为此二脏脏腑功能失常，而引发了后续一系列病理产物的产生，如湿、痰、浊、瘀等，这些病理产物后又互相作用影响，形成了以胁胀或痛、右胁下肿块为主要临床表现的病例特征。国家中医药管理局于“十一五”工作中进一步规范明确了NAFLD中医病名确“肝癖”[12]，同时由专家组牵头制定了NAFLD的中医诊疗规范和临床路径。

### 3. 病因病机探讨

肝病治脾的理论是基于中医基础理论之上的临证法则，当从两方面理解：一是先健脾运，使运输得当，则可以达肝郁之结。凡肝郁不达，脾陷生湿，气机壅滞，升降违和，症见脘痞胁痛，纳呆恶心，面乏华色，肢体倦怠，腹胀便溏，舌苔粘腻，脉象濡弦者，治以升健脾运以疏理肝郁。NAFLD的病变虽然为肝病，但是其发生发展离不脾脏的脏腑变化。目前对于本病病因病机的主张与饮食不节、劳逸失度、情志失调、久病体虚和禀赋不足有关，下将分节论述。

#### 3.1. 饮食不节，过食肥甘厚腻，脾失健运，湿浊内生

《临证指南医案》指出“湿从内生者，必其人膏粱酒醴过度”。脾主运化，嗜食肥甘酒醴，使脾胃受损，运化功能失司，水谷精微不能输布到全身，《灵枢》“五谷之精液和合而为膏者”，积为膏脂，即脂肪沉积于肝脏，发为脂肪肝。又因脾失健运，酿成内湿，水湿内停，聚为痰浊，日久则郁而化热，湿热内蕴。

#### 3.2. 劳逸失度，起居无常，代谢失常，脏腑失养

《张氏医通·胁痛》云：“饮食劳倦之伤，皆足以致痰凝气聚。”过劳疲倦或好逸恶劳，缺乏运动，作息不规律等不良的生活方式会导致脏腑气血新陈代谢紊乱，从而影响脂质的代谢而发病。又久劳伤肾，肾主水和气化，肾阳不足，气化失司，则精微不能荣阳脏腑，导致脾阳不振，脾虚运化不力。

#### 3.3. 情志失调，气机不畅，肝郁脾虚，气滞血瘀

《金匱翼·胁痛统论》曰“肝郁胁痛者，悲哀恼怒，郁伤肝气”，情志失调，致使肝失于疏泄条达，肝气郁结，横逆犯脾而使脾气虚弱，运化失职。气能行血，气机郁滞则血行不畅，瘀阻脉络，发为胁痛。

#### 3.4. 久病体虚，禀赋不足，脏腑虚衰，气虚血瘀

肾为先天之本，肝肾同源，肝久病必累及肾。脾为后天之本，脾肾两者共同主持水液代谢，主人体一身之精微传布、运化、营养等多环节，故久病必同时损及肝、脾、肾三脏。脏腑虚衰，阳气不足，推动无力，气血精液运行不畅，湿滞气阻，瘀结血络。肝的机能运作，需要阳气的温煦和推动，方能有序如常的进行，要使其疏泄有度，则气血条畅而不致病。然先天禀赋之差，难以纠正，医家多主张以后天培补先天之不足，故脾土的调摄尤为重要。

## 4. 临床常见分型

2017版《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见》中，将本病分为肝郁脾虚、脾肾两虚、湿热蕴结、湿浊内停以及痰瘀互结这5个证型[11]。顾立梅等[13]将249例NAFLD患者根据以上专家共识进行分型，发现湿浊内停证占比30.1%，肝郁脾虚证占比28.1%、湿热蕴结证占比25.7%、痰瘀互结证占比8.8%、脾肾两虚证占比7.2%，其中与“脾虚”病因病机相关者诸如肝郁脾虚证、湿热内蕴证和湿浊内停证在NAFLD病人中较为常见，三者累计占总体的83.9%。郭雨雅等[14]通过搜寻总结了73个NAFLD相关病案，进行数据深入挖掘与分析，统计结果发现证型多为“湿热蕴结、肝郁脾虚、肝肾亏虚”。季光

教授、魏华凤及其团队[15]将证候群作为公因子代表基本证型,分析每个患者的公因子组合情况,根据两次因子分析和聚类分析结果,总结出脂肪肝的基本证型为肝郁脾虚、脾虚、脾虚湿阻、痰湿内阻、肝肾不足、阴虚火旺、湿热内蕴、血瘀,其中脾虚证或兼有脾虚表型的证型最为常见。马宏涛等[16]总结李润东教授临床经验,认为 NAFLD 中医证型主要有脾虚湿蕴、肝郁痰浊、瘀血阻滞、肾虚不足等。综上,虽然各家对 NAFLD 总体的中医证型莫衷一是,但是却对基于脾虚病因病机引发的证型判断呈现了高度的一致性。也正因此,目前临床治疗上亦均以治脾法为基础治疗 NAFLD,遣方用药,临证加减,疗效显著。

## 5. 中医药的肝病治脾法

《难经》、《金匱》皆载肝病与脾的相传之轮,亦多为后世“肝病治脾”的引据之言。《金匱发微》谓:“肝脏血虚,则其叶挺燥而压于脾”,指出肝脾相传,血不荣是其本质。在病理上肝脾互为因果,脾为统血之帅,其病则血失所统,生化伐源无所司令,肝的脏腑功能又依赖于脾的运化,肝失所养,而生病变,使肝病进一步加重。故肝病治脾,不仅使病不相传,更主要的是养肝治肝的基础。中医认为肝为刚脏,主疏泄,喜条达。若肝为病,极易传变于脾,但李振华教授认为本病位虽在肝,但病机发于脾,故应从脾论治,通过健脾,而绝生痰之源,同时后天得养而能使气血生化有源,肝得气血濡养而疏泄畅达,气血冲和,肝病方能得愈[17]。故在治疗上,健脾需贯穿始终,而临床症候变化万千,多有兼证,因为出现了较多以健脾为基的组合法,下将胪列以示。

### 5.1. 疏肝健脾

叶天士在《临证指南医案》中提出“补脾必以疏肝,疏肝即所以补脾也”[18]。临床症状一般表现为两胁胀痛,善太息,腹胀,纳呆便溏,苔白腻,脉弦等,治疗上需疏肝健脾,常选用柴胡疏肝散或逍遥散等加以健脾中药,或自拟疏肝健脾方。

何毅芳等基于“肠-肝轴”学说和中医肝脾相关理论的相似之处,认为慢性肝病的主要病机为肝郁脾虚,痰、湿、瘀等为其发病的关键[19],治疗上应疏肝健脾,佐以祛痰、化湿、逐瘀等法。高改娅等[20]用计算机检索 2010 年 1 月~2020 年 3 月各大数据库公开发表关于疏肝健脾治疗非酒精性脂肪肝的随机对照试验共 1241 例,认为疏肝健脾法可有效改善肝功能、调节血脂,缓解临床症状。李红阁[21]自拟中药方疏肝健脾汤治疗 NAFLD,该研究共纳入 NAFLD 患者 81 例(治疗组  $n=60$ ,对照组  $n=21$ ),治疗组经干预后发现丙氨酸氨基转移酶、三酰甘油、血清总胆固醇三项指标明显下降,可见疏肝健脾汤治疗 NAFLD 的疗效显著。

### 5.2. 健脾化湿

湿与脾的关系密不可分,脾喜燥而恶湿,主运化水液,若脾虚失运,则水液代谢的功能失调,故而会出现水湿内停,痰浊内生。而湿的形成又将反馈造成脾的功能进一步恶化,形成了恶性的“互因”循环,致使疾病的发生。其临床上常见面色不华,胸胁胀满,肢体困重乏力,口腻,胃纳欠佳,便溏,苔白腻,脉濡缓等,治疗予健脾化湿,方选参苓白术散或香砂六君子汤等加减。

陈建杰教授[22]结合数十年临床经验认为 NAFLD 系脾失健运,痰热郁结于肝所致,主张从脾论治,以健脾化湿为法,自拟健脾去脂方(茵陈 15 g、苍术 12 g、白术 12 g、茯苓 15 g、决明子 15 g、菊花 12 g、泽泻 10 g、生山楂 6 g、荷叶 6 g)结合饮食、运动指导治疗脂肪肝。刘军城[23]选取 2014 年 11 月~2015 年 9 月收治的 156 例非酒精性脂肪肝患者作为研究对象,对照组使用多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,研究组使用多烯磷脂酰胆碱胶囊 + 健脾化湿汤治疗,结果研究组治疗总有效率显著优于对照组(91% vs 79.5%),

并推测健脾化湿汤能明显增强脾的运化功能,消除脾失健运所产生的的水湿,结合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗可降脂保肝,促进肝细胞再生。

### 5.3. 温阳健脾

脾阳不足,运化失司,则水谷之精无力布散至各脏腑,致使脾病及肝,产生水湿痰饮等病理产物。温阳健脾法治疗 NAFLD 也是临床常见治疗方法之一。临床患者症见面色晄白,畏寒肢冷,胁胀,脘闷食少,大便溏薄甚至泄泻,苔白腻,脉濡缓等,用药可选苓桂术甘汤或附子理中汤等。

季光教授[24]带领团队研究苓桂术甘汤的临床与应用开发并获得科技成果,首次发现苓桂术甘汤通过肝细胞甲状腺激素受体途径提高脂肪酸水溶性和增加脂肪酸氧化治疗 NAFLD 脾阳虚的作用新机制,证实温阳健脾是防治 NAFLD 的有效方法。杨家耀、陶冬青等[25]通过油酸诱导正常肝细胞株 LO2 构建非酒精性脂肪肝细胞模型,研究温阳健脾汤对 NAFLD 肝细胞的影响,发现四君子汤、理中汤和附子理中汤均能有效促进非酒精性脂肪肝细胞的增殖并抑制其凋亡,且附子理中汤的作用效果最佳。柳涛等[26]将四君子汤与苓桂术甘汤的中药配伍进行比较,两方都有茯苓利水渗湿,其中四君子汤中的党参增强了益气健脾的功效,而苓桂术甘汤中桂枝有温阳化气的功效,配伍茯苓后功能温阳利水,故均对脂肪代谢具有正向调控作用。

### 5.4. 益脾补肾

肝肾关系密切,肝病日久必耗损肾中精气。肾为水脏,主水液代谢,若肾气不足,导致蒸腾气化不利,水液运行失调,痰浊渐生,聚于脾则脾运失职。临床症状除面色不华,胁胀,脘闷食少,便溏等外,还可见腰酸乏力、尿频等肾虚症状,舌淡、苔薄或薄腻,脉沉细。治疗以益肾健脾,方用四君子汤或参苓白术散化裁加补肾中药如补骨脂、吴茱萸、黄精、枸杞等,或自拟方药。

王绪霖教授运用益肾健脾、涤痰软坚散结法治疗 NAFLD 在临床上可以取得很好的疗效[27]。王雁翔等[28]强化行为干预结合补肾益脾法治疗 NAFLD,将 210 例 NAFLD 患者随机分为单纯强化行为干预组(A 组)、强化行为干预结合补肾益脾组(B 组)及一般行为干预结合补肾益脾治疗组(C 组),总干预观察为期半年,各组患者的各项指标均有所改善,在降低脂肪肝 B 超分级程度、降低 ALT 水平方面 B 组优于 A 组和 C 组( $P < 0.01$ ),在降低 AST、提高 HDL-C 水平方面 B、C 两组明显优于 A 组( $P < 0.01$ ),认为采用科学合理的生活方式干预并跟踪患者遵医行为,可以有效地改善患者的 BMI、影像及相关的肝酶、血脂,而补肾益脾法不仅改善了患者的腰围、体重、BMI 和症状,还降低转氨酶,升高 HDL-C,改善糖代谢,通过多个环节治疗非酒精性脂肪性肝炎。李先行[29]给造模成功后的小鼠连续 14 d 灌胃益肾健脾利湿方,结果显示益肾健脾利湿方对小鼠非酒精性脂肪肝具有保护作用,肝脏组织中 TC、TG 水平及血清中 TC、TG、ALT、AST 含量显著降低。

### 5.5. 健脾活血

久病易导致气血瘀滞,肝失疏泄,脾失健运,肾气化失司,日久均能导致气血运行不畅,瘀阻脉络。因“不通则痛”,而致胁肋刺痛,临床还可见头晕头痛,面色晦暗,舌暗有瘀点瘀斑,苔腻,脉沉弦涩等,治疗上用膈下逐瘀汤化裁或自拟健脾活血汤。

洪亮和徐宇杰[30]自拟健脾化浊消瘀汤,将 92 例患者随机分成两组,治疗组用自拟健脾化浊消瘀汤治疗,对照组用易善复胶囊加熊去氧胆酸治疗。治疗 3 个月后,观察患者的体重指数、影像学结果和肝功能、血脂,发现治疗组患者各项指标均改善更明显,认为健脾化浊散瘀汤能有效的改善肝功能和肝脏的质地,降血脂,且能一定程度上控制和降低患者的体重指数。郑佳连和卢秉久[31]根据著名中医大家王文彦教授治疗非酒精性脂肪肝性肝炎的临床经验,确立活血祛湿的治疗方法,化裁自拟活血祛湿方,建

立大鼠模型进行实验。得出结论自拟活血祛湿方能改善肝功能, 调节血脂, 对大鼠的体重和肝脏肝脏湿重有降低作用, 另能促进排除血清以及肝脏中脂质氧化反应的产物 MDA, 抑制肝脏中 CYP2E1 基因以及蛋白的表达, 增加肝细胞抗氧化能力。

## 6. NAFLD 动物模型验证

动物模型的构建是通过对客观的、稳定的实验环境和实验对象为基础, 以更好地阐述 NAFLD 发病及药物药代、药效的机制, 有助于筛选更有效的防治的药物。目前较多的中药研究仍单纯采用西医 NAFLD 疾病动物模型, 例如饮食模型、基因修饰通过肝脏脂肪聚集模型、链脲佐菌素高脂饮食模型(糖尿病合并 NAFLD 模型)、CCl<sub>4</sub> 合并高脂饮食模型——(模拟 NAFLD 中肝纤维化进展模型)等, 虽然方法多种多样, 但却无法较好地体现中医证型特征, 而更贴切地用于中医药的疗效评价。因此, 随着中医药科研的不断发展, 中医病证结合动物模型的构建是兼具西医疾病特征和中医证候因素, 应用于中医药研究[32]的大势所趋。近年来, 国内学者逐步总结并成功构建了多种 NAFLD 病证结合动物模型, 主要包括有肝郁脾虚型、血瘀型、脾虚痰湿型三类[33], 见表 1 [34] [35] [36]。由此也不难看出 NAFLD 脾虚证的本质。而病证结合模型的构建基础, 是以中医理论为出发。如肝郁脾虚型 NAFLD 模型则是基于《景岳全书》中“失饥伤饱, 损及脾胃”的理论, 通过高脂高糖喂养合并隔日禁食的方法, 模拟了饮食失节, 损伤脾气的环节, 并通过束缚制动诱发大鼠出现恼怒、激动的情志改变, 形成肝气郁滞的情况, 二者联合完成了肝郁脾虚大鼠模型的复制。而脾的生理功能为调节水液代谢, 若脾失健运, 则会导致水液在体内停聚, 从而产生痰湿。故常言“脾为生痰之源”, 痰湿内生瘀滞于肝络, 最终形成痞块, 导致了 NAFLD 的疾病发生发展。大黄乃苦寒泻下之品, 久服可伤人脾阳。故柯斌等人饮食失节、寒凉攻下、劳倦过度多因素制备脾虚痰湿模型[36], 于造模过程中采用大黄使大鼠脾阳受损, 加重了痰湿, 使其气机升降失调, 此法甚妙。

**Table 1.** NAFLD animal model method and model evaluation index based on combination of disease and syndrome

**表 1.** 基于病证结合的 NAFLD 动物模型方法及模型评价指标

证型	方法	造模成功评判指标
肝郁脾虚型 NAFLD 模型[34]	高脂高糖饲料, 同时隔日禁食, 建立饥饱失常; 给予慢性束缚应激刺激; 造模 10 周。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝脏组织病理学;</li> <li>● 血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、谷丙转氨酶(ALT)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;</li> <li>● 脑组织内 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE);</li> <li>● 尿液 D-木糖排泄率。</li> </ul>
血瘀型 NAFLD 模型[35]	高脂饲料; 以 4、8、12 周 3 个时间点分批处死大鼠; 尾静脉注射小牛血清清蛋白, 时间为每批处死前的第 18 天及第 28 天, 浓度为 50 g/L, 给药剂量为 2.5 mL/kg。在每个时相点处死前 21 天起尾静脉缓慢注射浓度为 0.1 g/L 的去甲肾上腺素, 起始剂量为 0.5 mL/kg qd, 每 2 天增加 0.25 mL/kg, 直至增加到 1.0 mL/kg qd 后持续至处死。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝脏组织病理学;</li> <li>● 皮肤微循环检测(耳部、脚部);</li> <li>● 大鼠行为学判定;</li> <li>● 血清血液流变学;</li> <li>● 血瘀证体征评分。</li> </ul>
脾虚痰湿型 NAFLD 模型[36]	高脂高糖饲料; 一次性腹腔注射链脲佐菌素(浓度 1%, 30 mg/kg)建立胰岛素抵抗模型; 隔日禁食; 单日以大黄水煎剂 1 mL/100g 灌胃, 2 次/天; 双日予充足饲料加猪油(每只 2 mL)灌胃, 1 次/天; 每日 8~10 时令大鼠站在 50 cm 深水中, 自由游泳达到耐力极限(沉入水底 2~3 s), 连续 4 周。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝脏组织病理学;</li> <li>● 中医证候评分;</li> <li>● 大鼠行为学判定。</li> </ul>

NAFLD病症结合动物模型的开发,是为NAFLD从脾虚论治的疗效验证提供更多的科学依据的前期。在此基础上,不少学者完成了对于从脾虚论治这一根本大法的中医药防治NAFLD机制的探索与研究。徐慧超[37]通过对非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证模型大鼠肝脏组织中Toll样受体4(TLR4)基因启动子甲基化水平、TLR4/ $\beta$ 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TRIF)/p65信号通路表达水平变化,使用逍遥散干预实验,结果发现逍遥散通过上调NAFLD肝郁脾虚证模型大鼠中TLR4基因甲基化水平,下调TLR4/TRIF/p65信号通路的表达,从而改善肝脏组织脂肪变性程度、炎症反应及有效缓解模型大鼠肝郁脾虚症状。孙晓琦[38]认为NAFLD是脾虚不运,痰浊内阻为病,实验采用《金匱》中泽泻汤加熟大黄汤进行治疗,结果提示使用低剂量和中剂量加味泽泻汤的治疗,可最佳程度上减轻血清AST水平,降脂并改善肝脏炎症,减少肝脏内胶原纤维沉积,减小脂肪细胞体积,降低由高脂模型诱导的肝脏内炎症因子的高表达。杨钦河、孟民杰等[39][40][41]探讨不同治法方药对脂肪肝大鼠血脂、肝组织核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ Bp65)及Kupffer细胞p38MAPK、ERK1/2蛋白活性的影响,建立大鼠脂肪肝实验动物模型后,同时给予疏肝(柴胡疏肝散)、健脾(参苓白术散)、活血(膈下逐瘀汤)、祛湿(平胃散)、综合(自拟方)等不同方药进行干预,发现疏肝组、健脾组NF- $\kappa$ Bp65阳性表达最低,p38MAPK、ERK1/2蛋白及磷酸化蛋白表达下降最为明显,肝组织脂肪变最轻,由此可见疏肝、健脾法对于改善脂肪肝有效,且有可能是通过降低肝组织炎症相关信号表达有关。以上证据的不断公布与提出,都将进一步反馈指导至临床对于NAFLD的诊疗中,同时亦对中医基础理论的当代实践与应用提供了珍贵的科研数据。

## 7. 小结

目前的研究证据已经明确了NAFLD的发病率逐年升高,发病年龄也越来越年轻化,与不良生活方式密切相关。生活方式的改善与中医强调的调摄思想趋于一致,如饮食不节,过食肥甘厚腻,脾胃运化不及,脂质代谢失常,加上劳逸失度,缺乏运动锻炼,又或情志失调,肝失疏泄,导致各种病理因素产生,终而致病。张仲景有“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的理论,脾失健运是NAFLD的关键病机,健脾是主要治法。从古至今,在NAFLD的治疗上,历代医家为从脾论治提供了众多的理论和实践依据,并证明了其疗效。《黄帝内经》中提到:“上工治未病”,这与当下医疗中所提倡的三级预防理念一致,凡病于未发或发于微时即干预则可大大降低其危害程度。NAFLD的治疗要注重治病和防病相结合,通过对生活方式的干预可以有效的改善脂肪肝患者的各项指标,预防脂肪肝的进展。同样的,如果在早期,甚至未发展为脂肪肝前,就做好对患者的健康教育,提倡合理的饮食结构和健康的生活方式,加强运动,减少体内脂肪的蓄积,在一定程度上都能起到很好的防病作用。

总之,目前西医针对NAFLD尚无特效的治疗手段,而中医从其病因病机出发,需抓住脾虚是NAFLD的发病关键,临床施治需时时顾护调养脾气,使后天得养。而动物实验的开展亦为中医理论调治NAFLD以健脾为先提供了可靠支撑,本文总结了现有的文献证据,望能起抛砖引玉之用。中医药治疗NAFLD的前景仍然广阔,思维上需联系传统医学与现代医学的各自长处,同时依托现代化的科学技术,针对NAFLD进行更多的、广泛的、深入的研究,制定标准化、系统化和规范化的诊治路径,对进一步发展和发扬中医药的优势有一定的意义。

## 基金项目

金山区中医专病联盟建设项目(JSZY-ZBLM-20200201)。

## 参考文献

- [1] Rinella, M.E. (2015) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *JAMA*, **313**, 2263-2273. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>

- [2] Diehl, A.M. and Day, C. (2017) Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 2063-2073. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503519>
- [3] Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., *et al.* (2020) A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of Hepatology*, **73**, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
- [4] Eslam, M., Sanyal, A.J., George, J., *et al.* (2020) MAFLD: A Consensus-Driven Proposed nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1999-2014. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- [5] Wu, J., Xu, H., He, X., *et al.* (2017) Six-Year Changes in the Prevalence of Obesity and Obesity-Related Diseases in Northeastern China from 2007 to 2013. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 41518. <https://doi.org/10.1038/srep41518>
- [6] Pervez, M.A., Khan, D.A., Ijaz, A., *et al.* (2018) Effects of Delta-Tocotrienol Supplementation on Liver Enzymes, Inflammation, Oxidative Stress and Hepatic Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*, **29**, 170-176. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17297>
- [7] 范慧, 张鹏睿, 徐援. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗及心血管病变发生的关系研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2): 147-150.
- [8] 苏沛珠, 吴李贤, 李兆滔, 等. 非酒精性脂肪肝患者的肠道菌群特点及其与肠道炎症的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(7): 826-833.
- [9] 刘素彤, 苏凯奇, 赵晨露, 等. 代谢相关脂肪性肝病的内科治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(4): 947-950.
- [10] 代三红. 中医辨证治疗非酒精性脂肪肝 516 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(11): 1478-1479.
- [11] 中华中医药学会脾胃病分会. 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.
- [12] 赵文霞, 张丽慧. 非酒精性脂肪性肝病应归属“肝癖”论[J]. 河南中医, 2015, 35(8): 1820-1822.
- [13] 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.
- [14] 郭雨雅, 方南元. 基于数据挖掘局对非酒精性脂肪肝辨治思路的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 233-236.
- [15] 魏华凤, 柳涛, 王淼, 等. 脂肪肝中医证候分类研究中多元统计方法的应用[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 65-69.
- [16] 马宏涛, 李润东. 李润东教授中医治疗非酒精性脂肪性肝炎经验[J]. 中医临床研究, 2017, 9(30): 70-72.
- [17] 李合国. 国医大师李振华教授从脾论治非酒精性脂肪肝经验[J]. 中医研究, 2011, 24(7): 62-63.
- [18] 叶天士. 临证指南医案[M]. 上海: 上海卫生出版社, 1958: 42-44.
- [19] 何毅芳, 杨钦河, 张玉佩, 等. 从肝脾相关理论探讨中医药防治慢性肝病的思路与方法[J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1206-1208.
- [20] 高改娅, 薛敬东. 疏肝健脾法治疗非酒精性脂肪肝的 meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(17): 1307-1314, 1322.
- [21] 李红阁. 疏肝健脾汤治疗非酒精性脂肪性肝病 60 例[J]. 河南中医, 2016, 36(8): 1375-1377.
- [22] 薛建华, 张银华, 杜秀萍. 陈建杰教授从脾论治非酒精性脂肪肝经验[J]. 河北中医, 2017, 39(12): 1765-1767.
- [23] 刘军城. 自拟健脾化湿汤佐治非酒精性脂肪肝 78 例疗效分析[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(6): 43-45.
- [24] 季光. 苓桂术甘汤治疗脂肪肝脾阳虚证临床与应用开发[Z]. 上海: 上海中医药大学附属龙华医院, 2018-05-09.
- [25] 杨家耀, 陶冬青, 刘嵩. 3 种温阳健脾汤药对非酒精性脂肪肝细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1591-1596.
- [26] 柳涛, 杨丽丽, 张莉, 等. 不同治法复方防治非酒精性单纯性脂肪肝的效应差异[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(10): 1120-1126.
- [27] 姚明鹤, 王静. 王绪霖从脾肾论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(11): 1333.
- [28] 王雁翔, 臧金旺, 傅志泉. 强化行为干预结合补肾益脾法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, 2016, 26(2): 76-78.
- [29] 李先行, 杜昊炎. 益肾健脾利湿方对乙硫氨酸诱导的非酒精性脂肪肝小鼠的保护作用[J]. 中医药信息, 2020, 37(3): 40-43.
- [30] 洪亮, 徐宇杰. 自拟健脾化浊消瘀汤治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(5): 358-360.

- 
- [31] 郑佳连, 卢秉久. 王文彦教授经验方自拟活血祛湿方对大鼠非酒精性脂肪性肝炎模型影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(4): 19-23.
- [32] 纪冬琛, 李昌煜. 病证结合动物模型的制作、评价与展望[J]. 浙江中医药大学学报. 2010, 34(4): 615-618.
- [33] 杜朋丽, 赵丹阳, 谷诺诺, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医病证结合动物模型研究概况[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(3): 280-282.
- [34] 贾飞, 苗宇船, 苏赵威, 等. 逍遥丸对肝郁脾虚证非酒精性脂肪肝病大鼠 TLR4 表达的影响[J]. 山西中医, 2016, 32(3): 48-50.
- [35] 陈芝芸, 蔡丹莉, 杨茂祥, 等. 血瘀型非酒精性脂肪性肝病病证结合模型的建立和评价[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 727-731.
- [36] 柯斌, 师林, 张俊杰, 等. 脾虚痰湿型肥胖糖尿病胰岛素抵抗大鼠病证结合模型的建立[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 1036-1040.
- [37] 徐慧超. TLR4 基因甲基化对非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证作用机制的影响[D]: [硕士学位论文]. 晋中: 山西中医药大学, 2020.
- [38] 孙晓琦. 加味泽泻汤对 NAFLD 小鼠肠道微生物干预作用的研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [39] 杨钦河, 谢芳, 王凤珍, 等. 不同治法方药对脂肪肝大鼠肝组织 NF- $\kappa$ Bp65 及 Kupffer 细胞 p38MAPK 蛋白表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(2): 141-147+199.
- [40] 杨钦河, 周迎春, 郭桃美, 等. 不同治法方药对脂肪肝大鼠血脂作用的比较研究[J]. 新中医, 2004, 36(5): 74-75.
- [41] 孟民杰, 杨钦河, 王强, 等. 不同治法方药对大鼠脂肪肝 Kupffer 细胞 ERK1/2 蛋白活性的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(8): 1551-1555.