

中医药治疗不同证型非酒精性脂肪性肝病的研究进展

张滨滨*, 高喜岩

台州市黄岩区中医院, 浙江 台州

收稿日期: 2024年5月10日; 录用日期: 2024年6月20日; 发布日期: 2024年6月29日

摘要

中医药治疗非酒精性脂肪性肝病取得了一定成效, 但NAFLD形成的中医病机复杂, 主要分为4种证型, 不同证型, 治疗方法亦不同, 通过查阅相关文献, 本文论述近年来中医药在治疗不同证型NAFLD方面的研究进展。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 不同证型, 中医药治疗

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Treating Different Syndromes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Binbin Zhang*, Xiyan Gao

Taizhou Huangyan District Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou Zhejiang

Received: May 10th, 2024; accepted: Jun. 20th, 2024; published: Jun. 29th, 2024

Abstract

Traditional Chinese medicine has achieved certain results in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. However, the traditional Chinese medicine pathogenesis of NAFLD is complex and is mainly divided into 4 syndrome types. Different syndrome types have different treatment methods. By reviewing relevant literature, this article discusses the research progress of traditional Chinese medicine in treating different types of NAFLD in recent years.

*通讯作者。

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Different Syndrome Types, Traditional Chinese Medicine Treatment

Copyright © 2024 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(Insulin Resistance, IR)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脂肪肝变(Non-Alcoholic Hepatic Steatosis)、非酒精性脂肪性肝炎(Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC) [1] [2]。NAFLD 不仅可以导致肝病残疾和死亡,还与代谢综合征(Metabolic Syndrome, MetS)、2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)、动脉硬化性心血管疾病以及结直肠癌肿瘤等的高发密切相关。NAFLD 的中医病名为“肝癖”,病因为饮食不节、劳逸失度、情志失调、久病体虚、禀赋不足,病位在肝,涉及脾、肾等脏腑,脾虚运化失常为病机之根本,痰饮、湿热、瘀血为主要病理因素[3]。非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识(2023)将肝癖的证型分为 4 种,即:肝郁脾虚证、湿浊内停证、湿热蕴结证、痰瘀互结证[3]。本文通过总结中医药治疗 4 种证型的肝癖,从而探讨中医治疗的临床优势。

2. 肝郁脾虚证

此型为情志失调,肝气郁结,肝气乘脾,脾失健运,精微物质输布异常,反化为水湿痰饮,治当疏肝健脾。冯丽辉等[4]研究发现柴苓术芍饮(柴胡、当归、芍药、白术、茯苓、炙甘草、煨生姜、薄荷,泽兰、决明子、丹参、山楂、垂盆草、五味子)能使肝郁脾虚型 NAFLD 大鼠肝组织 SOD 活性升高明显,MDA 含量、肿瘤坏死因子(TNF- α)及白介素-1 β (IL-1 β)含量及其蛋白表达降低明显,从而改善肝郁脾虚型 NAFLD 大鼠肝脏氧化应激损伤,降低炎症因子表达。乔会秀等[5]发现逍遥散合调脂方(金钱草 20 g,丹参、黄芪各 15 g,茯苓、丝瓜络、决明子各 12 g,当归、炒山楂、炒白术、炒白芍、芍药各 10 g,柴胡、茵陈蒿各 9 g,沉香曲 8 g,炒枳壳、生甘草、川芎、三七花各 6 g,荷叶、红花各 5 g)治疗 NAFLD (肝郁脾虚型)的效果显著,可有效改善患者临床症状,降低其血清 LEP、LPS、NSF-1 水平,调节患者糖脂水平,改善其肝脏功能,且安全性较高。刘二兰等[6]采用疏肝健脾法结合穴位埋线治疗青少年非酒精性脂肪肝(肝郁脾虚型),发现中医症候(胁肋胀痛、腹胀不适、乏力倦怠、食少纳呆、便溏)积分、肝功能指标(ALT、AST、GGT)水平、脂代谢指标(TC、TG、LDL-C)水平和炎症因子(IL-6、IL-8、TNF- α)水平均降低,HDL-C 水平升高。李铁强等[7]研究发现当归芍药散(当归 10 g,白芍 15 g,茯苓 10 g,白术 10 g,泽泻 15 g,川芎 10 g)联合运动疗法能降低非酒精性单纯性脂肪肝(肝郁脾虚证)ALT、AST、GGT、TG、TC 水平及肝脏 CAP 值、BMI 值。谢维宁等[8]研究发现柴胡疏肝散(柴胡 15 g,陈皮 10 g,川芎 15 g,香附 15 g,枳壳 15 g,芍药 15 g,甘草 10 g)能降低肝郁脾虚型非酒精性脂肪肝患者 BMI,ALT,AST,TC,LDL-C,GGT,升高 HDL-C,降低 IL-6, TNF- α , IL-1 β , TLR-4, CAP 及 LSM,肠道菌群方面,双歧杆菌及乳杆菌丰度显著升高,而大肠埃希菌及肠球菌丰度则显著下降。

3. 湿浊内停证

脾虚为 NAFLD 的根本病机,脾虚则运化失常、统摄失司,化生浊邪,停聚中焦,发为本病,治当

祛湿化浊[3]。高晓慧等[9]研究发现参芪降脂汤(党参 20 g、黄芪 20 g、佛手 30 g、苍术 30 g、薏苡仁 30 g、泽泻 10 g、焦山楂 30 g、虎杖 10 g、枳实 6 g)对缓解湿浊内停证代谢相关脂肪性肝病患者的中医症状, 调节肝功能和血脂, 降低脂肪肝程度的整体效果, 要优于服用多烯磷脂酰胆碱胶囊。洪丹等[10]采用五苓散加味(泽泻 15 g, 猪苓 10 g, 茯苓 10 g, 白术 10 g, 桂枝 10 g, 薏苡仁 20 g, 陈皮 10 g, 法半夏 15 g)治疗湿浊内停型非酒精性脂肪性肝病, 发现在改善 BMI 指数、肝脏 B 超、CAP 值、肝功能、血脂水平、中医证候疗效方面均优于对照组(维生素 E 软胶囊 + 二甲双胍片)。徐兴龙[11]发现祛湿化浊汤(茯苓 15 g, 白术 10 g, 泽泻 6 g, 陈皮 10 g, 郁金 15 g, 五味子 10 g, 僵蚕 10 g, 山楂 15 g 等)对湿浊内停型非酒精性脂肪肝病有保肝降酶、调节血脂功能。郑珏[12]研究发现在运动 + 饮食作为基本干预方式下, 采用推拿拍打操联合耳穴贴压干预轻度非酒精性脂肪肝(湿浊内停证), 能清除肝内脂肪蓄积, 降低 ALT、AST、GGT 及 BMI。

4. 湿热蕴结证

随着疾病的进展, 浊邪停聚中焦日久, 郁而化热, 出现湿热内蕴, 病机由虚转实, 虚实夹杂, 治当清热化湿。郑丁[13]研究发现加味茵陈五苓散(茵陈 20 g, 猪苓 15 g, 茯苓 15 g, 泽泻 15 g, 生白术 15 g, 桂枝 10 g、白扁豆 10 g、炒麦芽 15 g、生山楂 15 g、陈皮 10 g)能够改善湿热蕴结证 NAFLD 患者临床症状、肝功能、血脂水平、IR 及糖耐量, 对改善体重指数及腰臀围无明显作用, 提高血清 FGF21 水平; 其作用机制可能通过降低肝脏 miR-34a 表达, 进而上调 PPAR- α 、FGF21 的表达。刘巧红[14]研究发现中药复方祛湿化瘀方(茵陈 16 g, 田基黄 12 g, 虎杖 12 g, 姜黄 8 g, 生栀子 8 g)能够有效降低 NAFLD 湿热蕴结证患者血清肝酶 ALT、GGT 水平及影像学下肝脏脂肪含量, 改善 NAFLD 湿热蕴结证患者中医证候及证候相关临床症状, 且在降低血清 GGT 水平、中医证候积分及改善中医症状大便黏腻不爽评分方面优于阳性对照药当飞利肝宁胶囊; 并能纠正 NAFLD 湿热蕴结证患者肠道菌群的结构紊乱。袁庆亮等[15]研究发现与单纯常规西药治疗方法相比, 柴胡化浊饮(柴胡 10 g, 法半夏 10 g, 黄芩 10 g, 枳实 10 g, 虎杖 10 g, 生白芍 20 g, 半枝莲 10 g, 绞股蓝 10 g, 生山楂 10 g, 丹参 10 g, 炙甘草 10 g)联合常规疗法治疗 NAFLD 老年患者效果满意, 且能更好地改善临床症状、血管凝血条件、动脉硬度等, 从而降低老年患者心脑血管疾病发生的风险, 把针对 NAFLD 治疗合并到全身脂质代谢相关疾病的治疗上, 体现了中医治病的整体观和“治未病”理念。王争艳等[16]研究发现大黄利胆片能降低非酒精性脂肪性肝病湿热蕴结证患者 ALT、AST、LDL-C、TC、TG、IL-1 β 、IL-18 及湿热蕴结证证候评分, 升高 HDL-C、IL-1RA, 肠道双歧杆菌、乳酸杆菌显著高于对照组, 大肠杆菌明显低于对照组。杨书山等[17]研究发现化滞柔肝颗粒(茵陈, 决明子, 大黄, 泽泻, 猪苓, 山楂, 苍术, 白术, 陈皮, 瓜蒌, 女贞子, 墨旱莲, 枸杞子, 小蓟, 柴胡, 甘草)可改善湿热蕴结型非酒精性脂肪肝临床证候, 保护肝功能, 促进血脂好转, 降低患者血清 β -arrestin-1 和升高 OCN 水平。

5. 痰瘀互结证

先天禀赋不足, 或久病及肾, 肾精亏虚, 病机又由实转虚, 气化失司, 痰浊不化, 内结阻滞气机, 气滞血瘀, 瘀血阻络, 痰瘀互结, 治当活血化痰, 化痰散结。张金付[18]采用橘丹汤(橘皮 12 g、丹参 18 g、荷叶 15 g、决明子 15 g、川芎 12 g、泽泻 18 g、海藻 12 g、山楂 12 g、柴胡 9 g)治疗痰瘀互结证型非酒精性脂肪肝, 发现其能改善患者血脂、肝功能指标。邓芳等[19]发现六君子汤合膈下逐瘀汤加减治疗能降低痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者中医证候积分、ALT、AST、GGT、TC、TG 水平。张思淼等[20]发现当飞利肝宁胶囊加中药茶饮(太子参、葛根、茵陈、丹参、荷叶、金银花各 10 g, 玫瑰花 6 g, 山楂和鸡骨草 15 g)能降低非酒精性脂肪肝痰瘀互结证患者 HDL-c、LDL-c、TC、TG、GGT、AST、ALT、

HA、PCIII、IV-C、LN 水平。郭召平等[21]发现化痰助运通络方(苦参 15 g, 虎杖 15 g, 玉米须 30 g, 皂角刺 10 g, 威灵仙 10 g, 丹参 15 g, 红花 10 g)能改善痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者临床症状、部分肝功能指标、血脂及血清肝纤维化等指标。

6. 讨论与展望

随着饮食习惯、生活方式的改变, NAFLD 已成为我国第一大慢性肝病, 大陆地区成年人 NAFLD 总体患病率已达 29.88% [22], 可导致肝硬化乃至肝癌, 严重危害人民生命健康。因此, 如何有效地防治非酒精性脂肪性肝病成了临床中急需解决的一个重要难题。本病的治疗目标在于纠正代谢紊乱, 减少肝脏脂肪沉积, 阻止肝病进展和最小化心血管风险。西医治疗主要是生活方式干预(调整饮食结构和减重)、代谢综合征治疗及保肝抗炎药物。严重肥胖患者及肝移植术后 NAFLD 复发的患者可以考虑代谢手术。肝移植适用于 NAFLD 相关终末期肝病和肝细胞癌患者[3]。

NAFLD 中医病名为“肝癖”, 根本病机为脾虚, 治疗当以健脾化湿为基础。并根据疾病特定时期的病机特点, 采用祛湿化浊、清热化湿、化痰散结等治法。当注意, 临床复合证型常见[23], 应不图于脾虚、痰湿、瘀血之限, 在“证”病机的基础上, 加深对“病”病机的认识, 以提高中医药治疗 NAFLD 的临床疗效, 提升中医药防治 NAFLD 的学术水平。现代中医名家有很多 NAFLD 的临床经验, 比如张磊认为涤除浊邪应从治肺入手, 开流澄源, 清肺化浊, 恢复肺主治节功能, 以绝生浊之源, 主方为苇茎汤[24]。周仲瑛认为应从脂浊内聚、痰瘀痹阻、水湿内停入手, 采用燥湿化痰、活血利水之法, 临证多以苍术、茯苓、泽泻等燥湿健脾利水, 制南星、法半夏、莱菔子等化痰祛湿, 鬼箭羽、马鞭草、生山楂等活血祛瘀, 同时配伍天仙藤、路路通等通络药以加强利水之功[25]。李振华认为 NAFLD 属痰饮为患, 治疗当从脾论治, 临证验方多以白术、茯苓、泽泻、玉米须健脾利湿; 桂枝振奋脾阳, 助膀胱之气化以通阳利湿; 旱半夏、橘红、厚朴、砂仁等理气燥湿, 祛痰导滞; 山楂、鸡内金消积化瘀; 桃仁、丹参、莪术活血化瘀[26]。罗凌介认为脂肪肝当分期辨治, 早期多为肝郁脾虚证, 当以疏肝健脾为主; 中期肝郁脾虚迁延反复, 病情进展, 水湿内停, 聚而生痰, 辨证当为痰湿内停; 若湿浊不化, 郁而化热, 当辨证为湿热蕴结; 疾病后期气滞血瘀、痹阻肝脉, 辨证则为瘀血阻络, 治以祛瘀通络, 兼顾扶正[27]。

除中药内治外, 中医外治法亦取得一定疗效, 比如针刺和埋线疗法是目前循证医学证据最为丰富的外治疗法。中医药治疗 NAFLD 安全有效, 有效性主要体现在三方面: 一是明显改善症状; 二是显著保肝降酶作用; 三是长期治疗或可病理逆转脂肪肝。但缺乏多中心、大量本的临床研究, 无法形成高质量的循证医学证据[28]。未来, 中医药治疗 NAFLD 的研究可参考国内外权威指南规范进行设计和实施, 并选择公认的结局指标, 同时提高研究方案和结果报告的透明度, 不断丰富中医药治疗 NAFLD 的循证医学体系。

基金项目

2021 年台州市社会发展科技计划项目(21ywb90)。

参考文献

- [1] Rinella, M.E. (2015) Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *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. *New England Journal of Medicine*, 377, 2063-2072. <https://doi.org/10.1056/nejmra1503519>
- [3] 张莉, 季光. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识(2023) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(1): 1-7.
- [4] 冯丽辉, 万雪峰, 郑忠蕊, 等. 柴苓术芍饮对肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织氧化应激及炎症因子

- 的影响[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(3): 360-362.
- [5] 乔会秀, 徐萍萍, 张望. 逍遥散合调脂方治疗非酒精性脂肪肝(肝郁脾虚型)的效果及对血清 LPS、LEP、NSF-1 的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(4): 101-102.
 - [6] 刘二兰, 李悦, 黄勇. 疏肝健脾法结合穴位埋线治疗对青少年非酒精性脂肪肝(肝郁脾虚型)患者脂质代谢及炎症因子的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(1): 114-116.
 - [7] 李铁强, 周瑾, 蒋琴. 当归芍药散联合运动疗法治疗非酒精性单纯性脂肪肝肝郁脾虚证疗效观察[J]. 河北中医, 2021, 43(8): 1295-1297.
 - [8] 谢维宁, 彭红兵, 李烨, 等. 柴胡疏肝散对肝郁脾虚型非酒精性脂肪肝患者的临床疗效及肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 129-137.
 - [9] 高晓慧. 参芪降脂汤治疗湿浊内停证代谢相关脂肪性肝病的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2023.
 - [10] 洪丹. 五苓散加味治疗湿浊内停型非酒精性脂肪性肝病的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
 - [11] 徐兴龙. 祛湿化浊汤治疗湿浊内停型非酒精性脂肪性肝病的临床观察研究[J]. 大家健康, 2016, 10(21): 40-41.
 - [12] 郑珏. 推拿拍打操联合耳穴贴压干预轻度非酒精性脂肪肝(湿浊内停证)患者的临床疗效观察[J]. 贵州医药, 2022, 46(3): 372-373.
 - [13] 郑丁. 加味茵陈五苓散治疗非酒精性脂肪性肝炎(湿热蕴结证)的临床观察及机制研究[D]: [博士学位论文]. 恩施: 湖北中医药大学, 2021.
 - [14] 刘巧红. 祛湿化瘀方治疗非酒精性脂肪性肝病湿热蕴结证患者的临床疗效评价及对肠道菌群紊乱的调节作用[D]: 上海: 上海中医药大学, 2021.
 - [15] 袁庆亮, 周芳, 谌向忠, 等. 柴胡化浊饮对非酒精性脂肪肝老年患者(湿热蕴结证)血栓弹力图、脂联素及动脉硬度的影响[J]. 湖北中医杂志, 2021, 43(6): 3-7.
 - [16] 王争艳, 李正军. 大黄利胆片对非酒精性脂肪性肝病湿热蕴结证患者血清 IL-1RA、IL-1 β 、IL-18 水平和肠道菌群的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 762-766.
 - [17] 杨书山, 郭洋, 李彤, 等. 化滞柔肝颗粒治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪肝[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24): 157-160.
 - [18] 张金付. 橘丹汤治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2021, 13(35): 53-55.
 - [19] 邓芳, 蒋士生. 六君子汤合膈下逐瘀汤加减治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝 46 临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(9): 13-15.
 - [20] 张思淼, 赵晓威, 彭清华, 等. 当飞利肝宁胶囊加中药茶饮治疗非酒精性脂肪肝痰瘀互结证的疗效观察[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(12): 1537-1541.
 - [21] 郭召平, 苏琴, 黄天生. 化痰助运通络方治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝肝纤维化临床研究[J]. 西部中医药, 2021, 34(5): 122-126.
 - [22] Wu, Y., Zheng, Q., Zou, B., Yeo, Y.H., Li, X., Li, J., et al. (2020) The Epidemiology of NAFLD in Mainland of China with Analysis by Adjusted Gross Regional Domestic Product: A Meta-Analysis. *Hepatology International*, 14, 259-269. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10023-3>
 - [23] 李敏谦, 林育, 项磊, 等. 基于临床文献的非酒精性脂肪性肝病证候分布规律研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 6-11.
 - [24] 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.
 - [25] 吴大真, 李瑶, 杨建宇. 国医大师验案良方-肝胆肾卷[M]. 北京: 学苑出版社, 2010: 104-105.
 - [26] 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.
 - [27] 蔡媛媛, 程亚伟, 蔡敏, 等. 罗凌介辨治脂肪肝的经验总结[J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 129-131.
 - [28] Liang, Z., Chen, X., Shi, J., Hu, H., Xue, Y. and Ung, C.O.L. (2021) Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicines for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Chinese Medicine*, 16, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00422-x>