

基于“肝病实脾”理论探讨代谢相关脂肪性肝病继发2型糖尿病的生物医学内涵

刘祎凡¹, 贾佳龙¹, 刘 桢^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川 成都

收稿日期: 2025年6月7日; 录用日期: 2025年7月16日; 发布日期: 2025年7月30日

摘 要

全球代谢相关脂肪性肝病(MASLD)的患病率逐年增高, 且与2型糖尿病(T2DM)发病关系密切。流行病学证据表明, MASLD患者发生T2DM的风险是健康人的2倍以上, MASLD是T2DM的驱动因素, 可作为T2DM的“预警窗口期”。本文基于“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”理论, 结合现代医学研究进展, 从肝胰循环、肝与线粒体氧化应激、肝与肠道菌群和肝与胆汁酸代谢四个层面, 论述MASLD继发T2DM的病机及发病机制, 从“脾”论治以发挥中医“治未病”的优势, 对MASLD的治疗及T2DM的预防具有重要意义。

关键词

代谢相关脂肪性肝病, 2型糖尿病, 肝病实脾, 治未病

Exploring the Biological Connotation of Treating T2DM Secondary to MASLD Based on the Theory of “Treating Liver Disease by Nourishing Spleen”

Yifan Liu¹, Jialong Jia¹, Ya Liu^{2*}

¹College of Clinical Medical, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Jun. 7th, 2025; accepted: Jul. 16th, 2025; published: Jul. 30th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 刘祎凡, 贾佳龙, 刘桢. 基于“肝病实脾”理论探讨代谢相关脂肪性肝病继发 2 型糖尿病的生物医学内涵[J]. 中医学, 2025, 14(7): 3225-3232. DOI: 10.12677/tcm.2025.147477

Abstract

The global prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is increasing year by year, and it is closely related to the onset of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Epidemiological evidence shows that the risk of T2DM in patients with MASLD is more than 2 times that of healthy people, and that MASLD is a driver of T2DM and serves as an “early warning window” for T2DM. Based on the theory of “Knowing the liver disease will be transmitted to the spleen, strengthening the spleen”, combined with the progress of modern medical research, this paper discusses the pathogenesis of T2DM secondary to MASLD from four aspects: liver-pancreas circulation, oxidative stress between liver and mitochondria, liver and intestinal flora, and liver and bile acid metabolism, so as to give full play to the advantages of TCM in “preventive treatment of diseases” from the perspective of the “spleen”. It is of great significance for the treatment of MASLD and the prevention of T2DM.

Keywords

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, Treating Liver Disease by Nourishing Spleen, Preventive Treatment of Diseases

Copyright © 2025 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

近年来,人们生活方式、饮食结构的改变导致代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)等代谢性疾病的发病率显著上升。研究发现,长期不良的生活方式及饮食易导致机体能量代谢紊乱,继而诱发糖脂代谢紊乱。肝脏作为能量代谢的核心,其脂质积聚与胰岛素抵抗密切相关。同时,肝细胞胰岛素敏感性下降可影响肝糖产生及空腹血糖水平,是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发生的关键因素之一。因此,对MASLD的早期干预可有效延缓T2DM的发生发展[1]。一项涵盖1300万亚洲人群的荟萃分析指出[2],NAFLD(MASLD更名前)的发病率为29.62%,其中NAFLD患者发生T2DM的风险是正常人群的2倍以上[3],Chen等[4]通过调查2690名NAFLD患者发现,NAFLD的进展使DM发病风险增加了43%,而NAFLD的缓解使发生DM的风险降低了52%,证实NAFLD在T2DM的发生发展中扮演着重要角色[5]。上述证据表明,T2DM的发生与NAFLD密切相关,改善NAFLD可显著降低糖尿病发病风险、阻延疾病进展,这为临床早期防治糖尿病提供了一个适宜的“预警窗口期”[1]。

目前现代医学现有方法多通过护肝、降糖降脂、抗氧化等方式缓解症状,缺乏针对MASLD的针对性治疗手段,难以根本逆转病程。中医学“治未病”理论在慢病防控中独具优势。明代医家张景岳指出“祸始于微,危因于易,能预此者,谓之治未病”,说明了“未病先防、已病防变、已变防渐”的核心理念。结合中医药“多靶点、多层次、多途径”的整体调控特点,从源头调和脏腑功能,为阻断MASLD向T2DM的演进提供了理论依据与实践路径。

2. MASLD 继发 T2DM 的中医病因病机

虽古籍未有“脂肪肝”之名,但《内经》已有“脂膜、脂人”之述,《难经》亦言“肝之积,名曰肥

气”，首次提出了“肥气病”的概念。针对 MASLD、肥胖及高脂血症等代谢类疾病，郭姣[6]教授提出了“瘵浊”的概念，认为其以情志失调、饮食不节为主要病因，肝失疏泄为枢纽病机，湿、痰、瘀、热、毒为病理产物。MASLD 虽病位在肝，但脾胃功能失调为内在基础，尤以“脾不散精”为关键环节。现代中医学认为，胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与肝郁脾虚密切相关[7]。脂浊积聚于肝，脂浊郁阻肝络，肝气疏泄失调进而影响脾气运化，膏脂痰浊之物不得布散，沉积于脉管导致糖脂代谢紊乱。膏脂痰浊邪郁久化热，耗伤阴液，发为消渴[6]。综上所述，T2DM 与 MASLD 关系密切，肝脾失调是为其共病基础，其中脾虚为 MASLD 转化为 T2DM 的关键，肝郁则加重其病情进展，肝郁脾虚夹杂共同推动 T2DM 与 MASLD 的发生发展[8]。

3. “见肝之病，知肝传脾，当先实脾”的中医学内涵

张仲景《伤寒杂病论》中“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”是对“治未病”理论的应用与延伸，揭示了肝病传脾的病理演变与治疗关键。明代医家李中梓指出“治痰不理脾，非其治也”。而清代时期医家基于前人经验进一步指出了“脾土赖肝木之疏达之性，肝木亦靠脾土灌溉而升”，强调肝脾之间相生相制的生理病理关系[9]。张锡纯在《医学衷中参西录》中强调：“欲治肝者，原当升脾降胃，培养中宫，俾中宫气化敦厚，以听肝木自理”，说明脾胃作为气机升降之枢纽，对于肝主气化有着极大的辅助作用，治肝必要治脾。当代蒋士生教授[10]亦主张治疗 MASLD 应在疏理肝气的基础上健益脾气。由此可见，调肝理脾在中医治疗代谢性疾病中具有深厚的理论基础与临床指导价值。

因此，本文将从“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”的角度，探讨 NAFLD 继发 MASLD 继发 T2DM 的关键发病机制，聚焦于肝胰双向调控机制、线粒体氧化应激及能量代谢、肠道菌群稳态与胆汁酸代谢等现代医学热点，进一步阐述“健脾疏肝”在防控 MASLD 进展及 T2DM 发生中的现代科学基础与生物学内涵。

4. 健脾调节 NAFLD 患者“肝-胰双循环”预防 T2DM

现代医学研究表明，肝脏与胰腺之间的相互作用在代谢性疾病，尤其是 MASLD 与 T2DM 的发生发展中起到了至关重要的作用。肝脏是胰岛素的主要靶器官，而胰腺则通过分泌胰岛素、胰高血糖素等激素调控肝脏的糖脂代谢。在 MASLD 的进展过程中，肝细胞脂肪积聚与胰岛素抵抗的相互作用形成恶性循环，使得胰岛素分泌异常、肝糖异生增高，最终导致 2 型糖尿病的发生。因此，肝脏和胰腺的双向调控机制在 MASLD 转化为 T2DM 的过程中起着关键作用。

中医将胰腺的生理功能归属于“脾”的运化与升清作用，即所谓“脾胰同源”[11]。脾胃为后天之本，肝主疏泄，二者协同作用调节全身的代谢和生理功能。肝失疏泄、脾失健运，肝脾不和，脾虚无以运化水谷精微，则气血生化无源，进一步加重肝脏和胰腺的糖脂代谢功能。肝脏与胰腺参与机体能量代谢的过程与中医肝主疏泄、脾主运化功能相似。“脾不散精”是导致 IR 及 T2DM 的关键病机[12]。故 MASLD 患者糖脂代谢紊乱及 IR 与中医学“肝病传脾”理论相通。

现代研究发现，“肝-胰双循环假说”进一步阐释了 NAFLD 继发 T2DM 的机制。当机体膳食脂肪摄入过多时，乳糜微粒和游离脂肪酸传递到肝脏，促进胰岛素不依赖型脂肪生成，导致肝脏甘油三酯(TG)堆积，肝脏 IR，乙酰辅酶 a 对丙酮酸羧化酶的刺激增强，甘油向葡萄糖的转化增加，糖异生增加[13][14]。糖异生导致空腹血糖(FBG)升高，机体胰岛素分泌增加，再次刺激肝内碳水化合物转化成肝脂肪，形成“肝脏脂肪堆积”的恶性循环。此外，过量的肝脏脂肪向全身输出，胰腺组织将其吸收，胰腺脂肪含量增加导致胰岛功能损害，急性胰岛素的分泌减少，餐后血糖水平升高，此过程再次刺激机体分泌胰岛素，从而促使肝脏中碳水化合物向脂肪转变，增加胰腺组织的脂肪堆积，形成“胰腺脂肪堆积”的恶性循环。

“肝-胰双循环”的持续进展会促使胰岛 β 细胞功能进一步失衡,无法产生足够的胰岛素来补偿机体的IR,导致T2DM的发生。相关调查研究报道[15],脂肪胰是糖尿病前期和糖尿病发生的独立危险因素,且胰腺脂肪含量与胰岛素分泌能力呈负相关。由此可见,肝胰两脏脂肪过度沉积在双循环理论中扮演着重要角色,以减轻和逆转肝胰两脏脂肪沉积的策略是预防T2DM的关键。

中医“肝病实脾”理论在改善MASLD患者脂质代谢中占有优势。临床已有研究证实“健脾疏肝”类方剂对MASLD治疗有效,一项临床对照研究显示[16],疏肝健脾消脂颗粒对肝郁脾虚型MASLD患者的中医证候有明显的改善,干预后FBG、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、TG、低密度脂蛋白(LDL-C)水平明显下降,且糖脂代谢得到有效调节,IR得到改善。半夏泻心汤、健脾清肝饮调理肝脾可改善MASLD患者糖、脂代谢,增强胰岛素敏感性和提高HOMA- β 细胞功能,并能调节脂肪细胞因子、炎症因子,减轻临床症状和肝脏脂肪含量[17][18]。曾孟颜等[17]采用网络药理学分析方法,发现健脾益气类中药中所含的槲皮素、山奈酚、木犀草等主要活性成分,能调节机体脂质代谢,改善MASLD患者IR。

由此可见,通过健脾疏肝等治法调节“肝-胰双循环”在缓解MASLD患者临床症状、提升细胞功能、改善机体代谢等方面具有显著疗效。临床可适量配伍山楂、神曲、莱菔子、荷叶等化浊消脂类中药,共奏“健脾疏肝、消浊化脂”之功,减少脂肪沉积,逆转“肝-胰双循环”,改善IR,预防T2DM的发生。

5. 健脾改善MASLD患者线粒体氧化应激预防T2DM

线粒体是细胞能量代谢的中心,是胰岛素分泌的主要调节器,负责脂肪酸的氧化磷酸化(OXPHOS)和 β 氧化,对糖类、脂肪代谢以及三磷酸腺苷的合成至关重要。饮食入胃,于胃内腐熟水谷,通过小肠泌别清浊,依靠“脾”之运化布散水谷至关重要[18]。线粒体有“脾”实质的亚细胞结构之说[19],为细胞的中医之“脾”,线粒体参与机体能量代谢是“脾气散精”水谷精微滋养全身。此过程与机体消化吸收并在细胞内进行能量代谢过程相似。线粒体是细胞的“动力工厂”,通过三羧酸循环和氧化磷酸化,腐熟消化系统(胃腑)吸收而来的糖、脂、蛋白质等营养物质(水谷精微),生成ATP(气),为机体新陈代谢供能(脾气散精),由此可见“脾”与“线粒体”密切相关[20]。

MASLD患者线粒体功能异常继发T2DM为“肝病传脾”的微观体现。研究表明,在MASLD中,随着脂肪细胞中TG的水解增加,释放的游离脂肪酸增加,肝细胞内超负荷的脂肪酸氧化导致线粒体氧化磷酸化,此过程可产生大量的反应性氧化产物(reactive oxygen species, ROS)。ROS可以造成多种组织损伤,引起ATP生成障碍、钙离子超载、线粒体损伤,以及细胞凋亡[21]。胰岛 β 细胞对ROS敏感,过量的ROS导致 β 细胞功能障碍、细胞凋亡,从而引发T2DM[22]。

药理学研究证实具有健脾化湿功效的中药单体如苍术、黄芪、藿香、葛根、薏苡仁,其所含的活性成分如苍术素、黄芪甲苷、刺槐黄素、葛根素等均能降低ROS、MDA水平,抑制氧化应激[23]。相关动物实验表明,健脾疏肝方[24]能有效降低非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠的肝酶和肝脂,抑制脂质过氧化诱导的氧化应激反应所引起的线粒体损伤、凋亡和内质网应激,起到调节脂质代谢、减轻IR的作用,并在维持糖代谢稳态方面药效显著。化积健脾汤可使MASLD小鼠肝脏组织中ROS、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平明显降低,并可通过激活AMPK相关信号通路抑制氧化应激[25]。临床研究证实,具有健脾利湿功效的苓桂术甘汤、加味大柴胡汤等能明显改善MASLD患者的临床症状、降低患者血脂水平,两者干预后超氧化物歧化酶(SOD)升高,ROS生成抑制,表明两者在减少氧化应激损伤方面具有显著疗效[26][27]。由此可见,MASLD患者可通过健脾以“促脾散精”降低机体ROS水平,抑制脂质过氧化,改善线粒体氧化应激,调节糖代谢,减缓MASLD进展,预防T2DM。

6. 健脾调节 MASLD 患者“肝-肠”轴稳态防治 T2DM

现代医学“消化系统”归属于中医学“脾胃”范畴[26],肠道为消化系统的组成部分之一,研究发现[27],肠道菌群促进机体代谢、帮助消化吸收的功能与中医“脾脏”功能具有相似性。MASLD 患者肝脏损伤诱发的“肝-肠”轴紊乱[28][29]与中医学“肝病传脾”相契合。

肝脏与肠道之间关系密切,在生理解剖结构中,肠道与肝脏均起源于前肠,肠道的淋巴细胞来源于发育中的肝脏。二十世纪九十年代,Marshall[30]首次提出了“肝-肠”轴概念,是指肝脏和肠道之间的一条双向交流的通路。肝脏可将生物活性介质通过门静脉释放入体循环中,或通过胆道与肠道相通[31]。直至近年来,科学家们进一步阐明了“肝-肠”轴与 T2DM 的关联机制,发现肠道微生物群紊乱会导致肠道通透性增加,肠道内细菌及其代谢产物则可以通过门静脉到达肝脏,形成代谢性内毒素血症,发生免疫反应及相关炎症反应,释放一系列炎性因子和血管活性物质,启动氧化应激、内质网应激,发生 IR,导致 MASLD 疾病发展及后续 T2DM 的发生[32][33]。神经酰胺在急性营养超负荷时可以保护细胞和生物体,但在 MASLD 等肥胖情况下是有害的。实验结果表明[34],小鼠肠道拟杆菌门等共生菌可调控神经酰胺,通过降解转基因小鼠的神经酰胺,改善肝脏脂肪变性及 IR。TLR4 通路的异常激活与胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱发生密切相关,研究表明肠道菌群可通过激活 CD14/Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) 通路引发体内毒素血症与炎症反应,影响胰岛素敏感性,可能进展为 T2DM [35]。

在“肝病实脾”理论指导下,亦可通过调节 MASLD 患者肠道菌群延缓 T2DM 进展。动物实验研究显示[36],大黄泽泻汤能改善 MASLD 大鼠肠道菌群结构,下调致病菌比例,上调有益菌比例,减少肠道 TLR4 的配体脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的产生,降低 TLR4 信号通路活性,从而改善肠粘膜机械屏障紧密连接蛋白的表达及分布,降低肠粘膜屏障通透性,减少致病菌及其代谢产物由肠道血流经门静脉入肝,改善胰岛素敏感性。绞股蓝[37]益气健脾、清热解毒,其主要活性成分绞股蓝总皂苷可显著降低高脂喂养小鼠厚壁菌门与拟杆菌门比值,显著增加阿克曼菌属、乳杆菌属、疣微菌门等菌群丰度,改善 IR。临床采用消脂化浊健脾法[38]治疗 MASLD,发现大肠杆菌、肠球菌含量降低,双歧杆菌、乳酸杆菌含量升高,证实健脾可调节肠道菌群失调及改善患者的 IR,提高临床疗效。现代研究认为[39],“肝-肠”轴作用机制与中医学的肝脾相关理论不谋而合。故 MASLD 患者从脾调节“肝-肠”轴稳态,对减少肠道粘膜通透性,减轻肠道炎症,改善肠道菌群紊乱,增加胰岛素敏感性,预防 T2DM 的发生具有重要意义。

7. 健脾改善 MASLD 患者胆汁酸代谢重编程防治 T2DM

《东医宝鉴》云:“肝之余气,溢入于胆,聚而成精”,古代医家认为胆汁由肝的精气所化生,胆汁分泌有赖肝之疏泄。肝气调达,则胆汁分泌旺盛,脾胃升降有序,脾主运化功能正常。现代医学认为胆汁是由肝细胞所分泌的一种黄绿色碱性液体,其中胆汁酸是胆汁作用于胃肠道的主要物质,其在促进食物的消化吸收、糖脂代谢、维持肠道免疫稳态及黏膜屏障中发挥巨大作用[40]。“胆汁酸”参与机体代谢与“脾主运化”功能相同。MASLD 患者常伴有胆汁酸代谢异常,表现为原发性和继发性胆汁酸增加[39],一项包含 3414 例的前瞻性队列研究显示[41],在糖尿病发病前,胆汁酸共同调节的扰动就已经存在。胆汁酸水平升高诱发的 IR 和 T2DM [42]与中医学“肝病传脾”相契合。

胆囊释放的初级胆汁酸在肠道菌群的作用下转化为次级胆汁酸,次级胆汁酸能够通过激活胆汁酸受体(FXR 和 TGR5)在抑制糖异生、提高胰岛素敏感性、促进胰高血糖素样肽 1 (GLP-1)与胰岛素的分泌、抑制炎症反应、调节肠道微生物平衡等方面发挥作用[43]。动物研究表明,全身 FXR 敲除小鼠表现出胰岛素敏感性降低,相反,使用选择性非甾体 FXR 激动剂 GW4064 治疗可改善小鼠的 IR 及葡萄糖稳态,表明胰岛素敏感性受 FXR 受体调节。MASLD 患者表现为原发性和继发性胆汁酸改变,其中 FXR 拮抗剂脱氧胆酸增加,而 FXR 激动剂熊去氧胆酸减少[44]。

相关动物实验表明,具有健脾利水功效的泽泻汤[45]可改善 MASLD 小鼠胆汁酸蓄积情况,调节糖耐量。柴胡疏肝散[46]健脾疏肝可有效减少总胆汁酸蓄积,提高 MASLD 大鼠胰岛素敏感性。同时,临床研究证实,柴胡疏肝散[47]干预后, MASLD 患者总胆汁酸、FPG、FINS 等指标均较治疗前显著下降。上述证据表明,健脾可调节 MASLD 患者胆汁酸代谢重编程,减少总胆汁酸蓄积,增加胰岛素敏感性,调节糖耐量,预防 T2DM 的发生。

8. 讨论

目前 MASLD 无一线用药,治疗方法局限于通过生活方式、降糖、降脂药物达到减轻体质量、改善 IR 的目的,但大部分患者难以长期保持良好的生活方式及持续降低体质量,整体疗效不甚理想。肝为木脏,脾属土脏。生理上,肝主疏泄,肝木可助脾土升清,肝气舒畅则脾胃升降适度,运化健全。此外,肝依赖脾所散之水谷精微的滋养发挥正常的疏泄功能,并滋生肝血,使肝有所藏,若肝气郁滞,肝失疏泄,脾失健运,脾精不散,则气血生化乏源,湿浊痰瘀内生。病理上,木壅可导致土郁,进而脾运失司,脾不散精导致机体能量代谢失衡。因此,肝脾在生理病理上是相互联系、密不可分的。中医从整体出发,基于“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”理论,可通过健脾疏肝等中医治疗发挥多靶点、多途径的综合干预优势,把“治未病”理论充分运用于临床。

防治 MASLD 继发 T2DM 的重点在于预防机体代谢紊乱的发生,针对病因,及早干预,防微杜渐。规律饮食及运动是缓解 MASLD 预防 T2DM 的关键。研究表明[48],低热量饮食有助于减掉肝脏和胰腺的脂肪,70%患者在肝脏脂肪含量减少后,糖化血红蛋白和 FBG 均显著降低,随着肝脏脂肪含量的回升,其数值相应升高。MASLD 与胰岛素敏感性降低有关, MASLD 患者应早期筛查是否存在 T2DM [49],并进行早期干预。大量中医药研究表明,健脾可改善 MASLD 患者糖代谢紊乱及 IR,具有防治 T2DM 的作用。肝郁、脾虚贯穿 MASLD 发病始终,本文基于“肝病实脾”综述了健脾以调节脂质代谢、线粒体氧化应激、肠道菌群和胆汁酸代谢以改善 MASLD、防治 T2DM 的微观机制,赋予了“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”现代生物学内涵,为临床防治 MASLD 及 T2DM 提供了参考。

基金项目

四川省中医药管理局基金项目(2023MS071)。

参考文献

- [1] 胡晗,田彩云,张国远,等.肝源性糖尿病发病机制的最新进展[J].临床肝胆病杂志,2021,37(2):429-432.
- [2] Li, J., et al. (2019) Prevalence, Incidence, and Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asia. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 389-398.
- [3] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会.中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2021(7):589-598.
- [4] Chen, C., Zhang, Y., Fan, Y., Ying, Z., Su, Q., Li, X., et al. (2023) The Change of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Risk of Incident Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1108442. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1108442>
- [5] Targher, G., Corey, K.E., Byrne, C.D. and Roden, M. (2021) The Complex Link between NAFLD and Type 2 Diabetes Mellitus—Mechanisms and Treatments. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 599-612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>
- [6] 郭姣.糖脂代谢病(瘴浊)中西医结合诊疗技术规范[J].世界中医药,2019,14(3):771-782.
- [7] 陈霞波.糖耐量低减与脾不散精[J].浙江中医杂志,2005(3):29-30.
- [8] 陈淼,周语平,刘臻华.2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的中医研究进展[J].甘肃中医药大学学报,2016,33(1):86-89.

- [9] 赵小军. 肝脾相关的理论研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [10] 邓芳, 蒋士生. 蒋士生教授从脾论治非酒精性脂肪肝经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(7): 65-67.
- [11] 富晓旭, 刘桢, 高泓, 等. “脾气散精”环节在机体糖调节中发挥核心作用的理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(3): 398-399+426.
- [12] 张立志, 许能贵, 杨小林, 等. 基于“脾气散精”理论探讨从脾论治胰岛素抵抗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6): 875-877.
- [13] Taylor, R., Al-Mrabeh, A. and Sattar, N. (2019) Understanding the Mechanisms of Reversal of Type 2 Diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7, 726-736. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30076-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30076-2)
- [14] Roden, M. and Shulman, G.I. (2019) The Integrative Biology of Type 2 Diabetes. *Nature*, 576, 51-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- [15] 左盼盼, 冯纪涛, 楼青青. 胰腺脂肪沉积与2型糖尿病的相关性研究和进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2019(12): 818-820.
- [16] 卢姗姗, 陈君, 牟君, 等. 疏肝健脾消脂颗粒联合健康管理干预非酒精性脂肪性肝病临床观察[J]. 广西中医药大学学报, 2022, 25(5): 16-20.
- [17] 曾孟颜, 姚嘉欣, 张茜, 等. 基于网络药理学探讨四君子汤治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中医临床研究, 2022, 14(16): 1-8.
- [18] 陈奕任, 陶人川, 梁韬. 线粒体质量控制在2型糖尿病发生发展及治疗中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(2): 89-92.
- [19] 郑敏麟. 中医藏象实质细胞生物学假说之一——“脾”与线粒体[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002(5): 10-12.
- [20] 宋旭东, 刘旺华, 夏琳, 等. 基于脾-线粒体相关理论探讨加味四君子汤对脑缺血再灌注线粒体自噬的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 848-852.
- [21] 王遂军, 吴松华. 线粒体与糖尿病发病关系的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2005(6): 473-474+477.
- [22] 刘福君, 常李李, 王为兰, 等. 肝脏胰岛素抵抗与2型糖尿病[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(4): 699-708.
- [23] 吴珺, 张馨元, 任月乔, 等. 中医药调控铁死亡治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 138-144.
- [24] 姜慧, 李军祥, 韩海啸, 等. 健脾疏肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7): 449-454.
- [25] 张淼. 化积健脾汤对非酒精性脂肪肝脂质积聚及氧化应激的调控作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 保定: 河北大学, 2022.
- [26] 王占国. 中医“脾”与消化道正常菌群[J]. 中国微生态学杂志, 1991(2): 65-68.
- [27] El Aidy, S., van Baarlen, P., Derrien, M., Lindenberg-Kortleve, D.J., Hooiveld, G., Levenez, F., *et al.* (2012) Temporal and Spatial Interplay of Microbiota and Intestinal Mucosa Drive Establishment of Immune Homeostasis in Conventionalized Mice. *Mucosal Immunology*, 5, 567-579. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.32>
- [28] Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., *et al.* (2007) Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, 56, 1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- [29] Akash, M.S.H., Fiaryaz, F., Rehman, K., Sabir, S. and Rasool, M.H. (2019) Gut Microbiota and Metabolic Disorders: Advances in Therapeutic Interventions. *Critical Reviews in Immunology*, 39, 223-237. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.2019030614>
- [30] Marshall, J.C. (1998) The Gut as a Potential Trigger of Exercise-Induced Inflammatory Responses. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76, 479-484. <https://doi.org/10.1139/y98-049>
- [31] Wang, R., Tang, R., Li, B., Ma, X., Schnabl, B. and Tilg, H. (2020) Gut Microbiome, Liver Immunology, and Liver Diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 18, 4-17. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00592-6>
- [32] 陈腾千, 蒋义贵, 姜丽华, 等. 非酒精性脂肪肝与酒精性脂肪肝患者的肠道菌群丰度对照研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(4): 468-471.
- [33] 辜雪莲, 李俊峰, 毛小荣. 肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展[J]. 肝脏, 2021, 26(12): 1418-1420.
- [34] Tilg, H., Adolph, T.E. and Trauner, M. (2022) Gut-Liver Axis: Pathophysiological Concepts and Clinical Implications. *Cell Metabolism*, 34, 1700-1718. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.017>
- [35] Muller, P.A., Matheis, F., Schneeberger, M., Kerner, Z., Jové, V. and Mucida, D. (2020) Microbiota-Modulated CART⁺ Enteric Neurons Autonomously Regulate Blood Glucose. *Science*, 370, 314-321. <https://doi.org/10.1126/science.abd6176>

- [36] 方晶. 基于肠道菌群对肠粘膜机械屏障影响探讨大黄泻汤治疗NAFLD机制的研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [37] Liu, J., Li, Y., Yang, P., Wan, J., Chang, Q., Wang, T.T.Y., *et al.* (2017) Gypenosides Reduced the Risk of Overweight and Insulin Resistance in C57BL/6J Mice through Modulating Adipose Thermogenesis and Gut Microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 9237-9246. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03382>
- [38] 罗华兵, 何文忠, 李东生, 等. 消脂化浊健脾法治疗 NAFLD 的效果及对患者胰岛素抵抗水平、肠道菌群失调状态的影响[J]. 广西中医药大学学报, 2021, 24(4): 23-26.
- [39] 徐翠瑜, 张明香. 基于肝脾相关理论探讨胆汁酸代谢异常对代谢相关脂肪性肝病的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(1): 49-52.
- [40] 许趁意, 岳仁宋, 龙涛, 等. 从“助脾散精”法探讨“胆汁酸-肠道激素”轴对 2 型糖尿病血糖稳态的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2231-2234.
- [41] Lu, J., Wang, S., Li, M., Gao, Z., Xu, Y., Zhao, X., *et al.* (2020) Association of Serum Bile Acids Profile and Pathway Dysregulation with the Risk of Developing Diabetes among Normoglycemic Chinese Adults: Findings from the 4C Study. *Diabetes Care*, **44**, 499-510. <https://doi.org/10.2337/dc20-0884>
- [42] 钟浩, 王俭, 冯凤琴, 等. 高脂膳食、肠道菌群和胆汁酸代谢与胰岛素抵抗之间关系的研究进展[J]. 中国食品学报, 2023, 23(3): 347-364.
- [43] de Aguiar Vallim, T.Q., Tarling, E.J. and Edwards, P.A. (2013) Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metabolism*, **17**, 657-669. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>
- [44] 王俊俊, 蔡晓波, 陆伦根. 胆汁酸与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1166-1171.
- [45] 施晶莹. 基于小鼠非酒精性脂肪肝模型的泽泻汤生物标志物发现研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所), 2023.
- [46] 李丹. 柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝胰岛素抵抗大鼠的防治作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [47] 黄腊平, 陈焰. 基于 Fibroscan 技术的柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝患者临床疗效分析[J]. 清远职业技术学院学报, 2020, 13(2): 35-38.
- [48] Al-Mrabeh, A., Zhyzhneuskaya, S.V., Peters, C., Barnes, A.C., Melhem, S., Jesuthasan, A., *et al.* (2020) Hepatic Lipoprotein Export and Remission of Human Type 2 Diabetes after Weight Loss. *Cell Metabolism*, **31**, 233-249.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.018>
- [49] Rinella, M.E., Neuschwander-Tetri, B.A., Siddiqui, M.S., Abdelmalek, M.F., Caldwell, S., Barb, D., *et al.* (2023) AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **77**, 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>