



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

徐翠瑜¹, 张明香²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024)

摘要:代谢相关脂肪性肝病已成为临床常见慢性肝病, 国内外研究表明, 胆汁酸已被确定为参与糖脂代谢的重要信号分子, 胆汁酸代谢异常和肠道菌群紊乱与非酒精性脂肪肝的疾病严重程度密切相关, 这种病理机制与传统医学中肝脾损伤在代谢相关脂肪性肝病中的致病机制相符合。文章结合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, 以期为中西医结合防治代谢相关脂肪性肝病提供新的参考。

关键词:肝脾相关; 代谢相关脂肪性肝病; 胆汁酸代谢; 肠道菌群

中图分类号: R256.4

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2024)01-0049-04

Exploring Impact of Abnormal Bile Acid Metabolism on Metabolism – Related Fatty Liver Disease Based on Liver – Spleen Related Theory

XU Cuiyu¹, ZHANG Mingxiang²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Shenyang Ninth People's Hospital, Shenyang 110024, Liaoning, China)

Abstract: Metabolic fatty liver disease has become a common chronic liver disease. Domestic and international studies have

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81703933); 沈阳市科学技术计划公共卫生研发专项(沈科发[2022]4)

作者简介:徐翠瑜(1996-), 女, 山东威海人, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合消化。

通讯作者:张明香(1965-), 女, 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 研究方向: 消化系统疾病。E-mail: zmx6511@126.com。

- 田玉凤. 心通口服液联合针灸治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效[J]. 中国处方药, 2022, 20(10): 153-155.
- 赖振岸, 林泽辉, 王明霞, 等. 理气化痰祛痰辅助曲美他嗪对稳定型心绞痛气滞血瘀兼痰湿证患者心功能及血清炎症因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(9): 1837-1842.
- 秦性清. 理气活血滴丸联合他汀类药物在慢性稳定型心绞痛患者中的应用[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(25): 14-16.
- 盛阳, 甘霞, 杨百京. 杨百京教授调补宗气治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病经验[J]. 甘肃中医药大学学报, 2019, 36(4): 15-16.
- 程龙. 《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究指导原则》解读[J]. 中国执业药师, 2012, 9(3): 3-6.
- 赵志丽. 脑心通胶囊治疗气虚血瘀型稳定型心绞痛的临床效果观察[J]. 中国社区医师, 2022, 38(10): 85-87.
- 苑婧姣. 枳实半夏瓜蒌汤治疗冠心病心绞痛患者的效果及对心电图指标的影响[J]. 医疗装备, 2021, 34(16): 108-109.
- 周小玲, 杜艳华, 陈晓辉, 等. 补阳还五汤联合阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(4): 650-652.
- 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告 2017》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 3-6.
- 程继侠, 王西丽, 张媛, 等. 通脉降浊方加减对冠心病稳定型心绞痛患者血流动力学及血清 IL-6、MCP-1 水平的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(8): 66-69.
- 王敬民, 于古文, 韩丽莹, 等. 冠心宁片治疗气滞血瘀型稳定型心绞痛 52 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(10): 730-731.
- 张露露, 张其慧, 石玥. 和法治疗老年慢性稳定型心绞痛临床观察[J]. 北京中医药, 2022, 41(8): 917-920.
- 刘明涛, 侯国清, 范涛. 芪苈强心胶囊治疗气虚血瘀型慢性稳定型心绞痛的临床疗效及对患者血清超敏 C 反应蛋白、炎症因子和血液流变学的影响[C]//第十八届国际络病学大会暨第九届中西医结合血管病学大会, 2022.
- 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1880-1890.
- 汪思慧, 沈雁. 从“络以辛为泄”论治冠心病心绞痛研究进展[J]. 陕西中医, 2022, 43(12): 1822-1824.
- 徐兴维, 黄健, 陈琴, 等. 从脾胃论治冠状动脉粥样硬化性心脏病[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(7): 27-29.
- 李寻, 陈玉良, 徐宗佩. 宗气理论治疗冠心病稳定型心绞痛临床研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 110-113.
- 石云霄. 升补宗气通络法治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(16): 14-15.
- 杨源民. S100A8/A9 在细颗粒物加重心肌缺血中的作用及生脉饮干预机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- 冯利, 庄安琪, 李轶维, 等. 基于网络药理学和体外研究探究瓜蒌薤白半夏汤治疗动脉粥样硬化的机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(6): 904-912.



shown that bile acid has been identified as an important signaling molecule involved in glycolipid metabolism, and abnormal bile acid metabolism and intestinal flora disorders are closely related to the disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, this paper discussed the effects of abnormal bile acid metabolism on metabolism-related fatty liver disease in the context of liver and spleen-related theories and provided a new reference for the prevention and treatment of metabolism-related fatty liver disease by combining traditional Chinese and western medicine.

Keywords: liver and spleen being related; metabolism-related fatty liver disease; bile acid metabolism; intestinal flora

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是来自非酒精性脂肪肝病的一个新术语, 是基于组织病理学、影像学或血液生物标志物的阳性诊断^[1], 其特点是肝细胞内脂肪过度堆积和血脂异常, 全球患病率约为 25%^[2]。MAFLD 被视为代谢综合征的肝脏表现, 通常与代谢危险因素有关, 包括肥胖, 血脂异常, 高血压病和糖尿病^[3]。MAFLD 是全球肝功能障碍的常见原因之一, 而疾病的发展变化与肝内胆汁酸 (BA) 平衡的破坏, 先天免疫反应的异常激活, 胰岛素抵抗和肠道菌群失调密切相关^[4]。在过去的 20 年里, 胆汁酸已被确定为参与糖脂代谢的重要信号分子, 胆汁酸平衡失调与非酒精性脂肪肝的疾病严重程度有关。不同胆汁酸激活的核受体和 G 蛋白偶联受体的鉴定, 不仅大大扩展了目前对代谢相关脂肪性肝病进展的理解, 而且还为开发代谢相关脂肪性肝病的潜在治疗方法提供了机会。现代医学研究中的“肠-肝”轴是指肠道及其微生物群与肝脏之间的双向关系, 是由饮食、遗传和环境因素相互作用的结果。正常情况下, 微生物组和肝脏之间通过门静脉建立联系, 门静脉将肠道衍生产物输送到肝脏, 并将胆汁和抗体从肝脏反馈到肠道。胆汁酸除了与核受体相互作用以调节代谢功能外, 还通过肠道黏膜屏障严格控制肠道微生物群^[5]。研究发现, 代谢相关脂肪性肝病与胆汁酸代谢异常和肠道菌群失调密切相关, 这与现代医学中的“肠-肝”轴学说不谋而合^[6]。中医学中的“肝脾相关”理论是中医五脏关系理论中的重要组成部分, 而肝失疏泄, 脾失健运是 MAFLD 的重要中医发病机制。因此, 以中医学“肝脾相关”理论为基础, 探讨胆汁酸代谢异常在代谢相关脂肪性肝病中的作用, 以期为中西医结合防治代谢相关脂肪性肝病提供新的参考。

1 肝脾理论的内涵

《素问·至真要大论篇》指出:“厥阴之胜, 耳鸣头眩, 馈欲吐, 胃脘如寒……胃脘当心而痛, 上支两胁……甚则呕吐, 膈咽不通”。《素问·五常政大论篇》谓:“发生之纪, 此谓启陈, 土疏泄, 苍气达”, 王冰在《重广补注黄帝内经素问》中注解此篇时, 释义为:“生气上发, 故土体疏泄; 木之专政, 故苍气上达”。《难经·七十七难》提出:“见肝之病, 则知肝当传之与脾, 故先实其脾气, 无令得受肝之邪”。古人最早在《内经》《难经》中就强调了肝与脾之间的关系, 为后世医家奠定了“肝脾相关”的理论基础。不仅如此, 张仲景在秉承“肝脾同调”的原则基础上, 对此做了进一步延伸, 强调无论肝脏或脾脏发病, 在治疗过程中均需注意肝脾同调。肝主疏泄, 可调畅全身之气机, 气机流畅便可维持水液正常输布。脾主运化的功用主要表现在脾脏对食物的消化与吸收上, 并使之转变为将精微物质输布至身体以维持新陈代谢, 脾主为胃行其津液, 脾气散精, 中央

土以灌四旁。生理状态下, 肝主疏泄与脾主运化相互为用, 肝藏血与脾统血相互协调。肝为刚脏, 其性升发, 喜条达而恶抑郁, 肝主疏泄的功能须借助脾的运化和升清以通利气机, 张锡纯在《医学衷中参西录》指出:“脾土之运化水谷, 全赖肝木之升发疏泄而后才能畅达健运, 故曰:‘土得木而达’”。脾为阴土, 其性易壅, 为气机升降之枢纽, 脾的运化功能有赖于肝的疏泄以保证饮食物的消化吸收^[7]。病理状态下, 肝脾传变也相互累及。肝主疏泄失常, 横逆犯脾, 脾失健运, 而造成肝病传脾;《金匱要略·心典》有言:“食积太阴, 敦阜之气, 抑遏肝气, 故病在胁下”。清代周学海有言:“土虚不运, 则木气满闷”。脾失运化, 导致痰湿内生, 困阻脾气, 中焦气机不利致使肝失疏泄, 脾病及肝的形成^[8]。中医认为, 肝与脾的关系非常密切, “木之性主于疏泄, 食气入胃, 全赖肝木之气疏泄之, 而水谷乃化”。这是唐容川在《血证论·脏腑病机论》中所论述的, 为“肝脾相关”概念提供了依据。《医学衷中参西录》谓:“欲治肝者, 原当升脾降胃, 培养中土, 俾中宫气化痰厚, 以听肝木之自理”, 张锡纯强调了肝病应从治脾出发, 肝脾同调以达到治疗目的。

2 肝失疏泄, 脾失健运是 MAFLD 发病的关键机制

中医古籍虽然对代谢相关脂肪性肝病没有专门描述, 但各医家根据其病因病机和肝区不适、乏力、纳差、恶心、呕吐等临床症状及常见证候, 将其归为“胁痛”“痞满”“积聚”“肝癖”等范畴。现代中医学者认为饮食不节、肥胖、过度嗜酒或情志抑郁、年老体弱等为代谢相关脂肪性肝病发病的始动因素, 造成肝脾损伤, 肝失疏泄, 气机运行不畅, 脾主运化失于正常, 湿浊内生, 酿湿为痰, 痰瘀互结, 导致气滞、痰湿、血瘀。肝脾损伤为该病的发病基础, 故在治疗时可采取肝脾同调原则, 使肝的疏泄功能和脾的运化功能保持平衡状态。故该病发病机制与肝失疏泄和脾失健运密切相关, 朱丹溪在《丹溪心法》中言:“一有佛郁, 百病生焉”。提示百病生于气, 气滞可致水液代谢失常, 进而变生多种病证^[9]。肝木气郁, 气郁则血行不畅, 故气、血之郁责在肝; 脾土壅滞, 气机升降失常, 运化失司, 聚湿生痰, 故湿、痰之郁责在脾^[8]。

肝失疏泄, 脾失健运是胆汁酸代谢异常的重要病机。现代研究认为, 现代医学中的肠-肝轴作用机制与中医学中的肝脾相关理论不谋而合。《医原》谓:“凡人食后……肠头上逼胆囊, 胆汁渍入肠内, 利传渣滓”, 由此可见胆汁贮藏于胆, 排泄到肠腔内有利于饮食物的吸收传化^[10]。水谷精微可泛指被人体吸收的营养物质^[11], 如糖类、脂肪、蛋白质等, 故胆汁酸在人体糖脂代谢中发挥作用离不开脾主运化的正常生理功能, 而肝脏参与此类物质的代谢过程^[12], 这便将中医学脾脏与现代医学肝脏之间的关系相联通, 阐释了肝脾相关理论^[11]。



3 胆汁酸和肠道菌群是肝脾生理病理功能的现代生物学基础

现代医学肠道-胆汁酸-肝的关系与中医学脾-胆汁-肝的关系相对应。胆汁酸代谢与肠道菌群的相互作用在调节肠道内环境稳态过程中至关重要。一方面,胆汁酸的摄入可影响肠道菌群的结构及相关代谢产物;另一方面,肠道菌群中不同功能的菌株也可作用于胆汁酸合成、代谢和转化,并最终影响胆汁酸的构成和胆汁酸池的大小^[13-14]。肠道屏障功能受损,通透性增加,导致肠道菌群发生移位,内毒素入血,激活肝脏内免疫机制,发生炎性反应,脂肪和甘油三酯会在肝脏中沉积,因此,胆汁酸代谢异常会加速代谢相关脂肪性肝病的进展^[15]。胆汁酸与肠道菌群之间存在密切的双向调控关系,这与肝脾在生理上相互影响、相互促进的关系契合。故胆汁酸-肠道菌群相互作用是对中医学肝脾相关理论的丰富和补充^[16]。中医学中的肝主疏泄与现代医学的肝脏分泌胆汁功能相似^[17];中医学中“脾”的运化、升清功能与现代解剖中“胃肠”的消化、吸收功能相近^[18],脾为气血生化之源,脾虚湿困致运化失常,炼液为痰,痰湿夹杂,积于体内。根据胆汁酸的合成场所,应位于肝胆,为肝胆之液,肝胆与脾胃之间关系密切,肝主疏泄与脾主运化相互为用。木郁乘土,土壅木郁,因此脾因则胆汁酸代谢异常^[19]。胆汁酸与肠道菌群的相互作用充分体现了肝脾相关理论。王华文^[20]研究发现,运用健脾祛痰法能够使结合型胆汁酸的浓度下降,调节 FXR 信号传导通路相关基因和蛋白的表达,从而抑制 FXR 通路的负反馈作用,促进胆固醇转化为胆汁酸的代谢过程,以纠正血脂紊乱。

4 胆汁酸代谢异常是 MAFLD 的重要病理基础

胆汁酸是由胆固醇在肝脏中心静脉周围的肝细胞中合成的,经过胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的催化,产生鹅去氧胆酸(CDCA)和胆酸(CA)^[21],在消化和吸收饮食中的脂肪、胆固醇和脂溶性维生素等方面发挥着重要作用。肝中的初级胆汁酸会与甘氨酸或牛磺酸结合,形成结合型胆汁酸,主要由胆盐输出泵(BSEP)分泌到胆管中^[22],然后运送到胆囊中储存,进餐后会触发肠道内分泌细胞释放胆囊收缩素,引起胆囊收缩,并将胆囊或胆道排空,使初级胆汁酸进入十二指肠中^[23-24]。胆囊中95%的胆汁酸在整个肠道内被重新吸收,进入肠腔的结合型胆汁酸在肠道菌群的作用下形成石胆酸(LCA)和脱氧胆酸(DCA),而剩下的5%被排泄到粪便中。胆汁酸的信号特性通过法尼醇衍生物 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联的胆汁酸受体 TGR5 控制肝脏中的脂质和葡萄糖稳态、能量代谢、肝脏炎症^[25],将胆固醇转化为胆汁酸,储存葡萄糖并减少脂肪的储存。FXR 主要在肠肝组织中表达,作为 BA 的一个关键受体,FXR 通过抑制 BA 的合成和吸收,同时增加其排泄来管理 BA 的平衡^[26]。一般来说,胆汁酸的平衡是通过胆汁酸合成的多个负反馈回路和胆汁酸的肠肝循环紧密调节来维持的。细胞内胆汁酸水平的增加会激活肠道和肝脏中的 FXR,促进肠道中胆汁酸的摄取,抑制胆汁酸的合成并降低血液中摄取的胆汁酸含量,导致肝细胞内胆汁酸水平的下降,从而负向调节胆汁酸诱导的 FXR 激活^[27-28]。动物实验证实肠

道菌群紊乱与胆汁酸代谢失调导致小鼠通过 TGR5 和 FXR 的信号传递减少;以及通过补充 DCA 恢复 TGR5 和 FXR 的信号传递保护代谢相关脂肪性肝病^[29-30]。因此胆汁酸代谢异常是代谢相关脂肪性肝病的重要病因,调节胆汁酸代谢异常对防治代谢相关脂肪性肝病具有重要意义。

5 基于肝脾理论与胆汁酸代谢异常与肠道菌群紊乱探索 MAFLD 的治疗

随着生活方式的变化,代谢相关脂肪性肝病已经严重危害全球人类的身体健康,但还缺乏有效的药物治疗法。而中医药具有多环节、多靶点的优势,可通过影响胆汁酸代谢来调节脂质代谢从而达到治疗目的。成锦华^[31]研究发现阿拉伯木聚糖及其复合多糖可使血清胆汁酸水平显著降低,降低肝脏中 CYP7A1 表达水平,提高肠道微生态的重塑效果;王涛等^[32]总结常占杰教授运用中焦理三焦法研制消木丹方调肝理脾、祛瘀净脂。

基于肝脾相关理论,众多医家对于治疗代谢相关脂肪性肝病已经取得初步进展。从肝脾相关理论出发,肖倩^[33]研究表明,健脾软肝颗粒能有效改善肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病的临床症状,具有降低肝脏脂肪含量的作用,充分运用了肝脾相关理论。王敏等^[34]研究验证了肝脾相关理论的科学性,表明肝脾同治可以有效治疗非酒精性脂肪性肝病。寇少杰等^[35]研究以肝脾相关理论为指导,运用运脾化浊颗粒降低血脂指标,改善患者中医证候,具有显著的临床效果。李璐等^[36]研究显示小檗碱可减少促炎环境,防止小肠黏膜上皮细胞屏障损伤,从而调节次级胆汁酸,并促进法尼醇衍生物 X 受体的传递通道,进而调节肝脏代谢,避免非酒精性脂肪性肝病的出现。熊焰教授对肝区不适伴脾失健运的非酒精性脂肪性肝病患者从脾论治,认为脾健则痰消,临床常用茯苓等健脾利水渗湿等药,治疗效果甚好^[37]。

综上所述,胆汁酸代谢异常与肠道菌群失调在代谢相关脂肪性肝病发病过程中发挥着至关重要的作用,这与“肝脾相关”理论高度一致。同时,在肝脾相关理论指导下治疗代谢相关脂肪性肝病也取得较好疗效。因此,文章从分子生物学角度解析中医“肝脾”理论,以期为“肝脾相关”理论的深入研究和代谢相关脂肪性肝病的防治提供新思路。

参考文献

- [1] PRASOPPOKAKORN THANINEE, PITISUTTITHUM PANYAVEE, TREEPRASERTSUK SOMBAT. Pharmacological Therapeutics: Current Trends for Metabolic Dysfunction - Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) [J]. Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2021, 9(6): 939 - 946.
- [2] THOMAS G COTTER, MARY RINELLA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease [J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1851 - 1864.
- [3] LOOMBA ROHIT, FRIEDMAN SCOTT L, SHULMAN GERALD I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Cell, 2021, 184(10): 2537 - 2564.
- [4] XUE RUI, SU LIANYONG, LAI SHENGYI, et al. Bile Acid Receptors and the Gut - Liver Axis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease



- [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2806–2806.
- [5] AGUSTÍN ALBILLOS, ANDREA DE GOTTARDI, MARÍA RESCIGNO. The gut – liver axis in liver disease; Pathophysiological basis for therapy[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(3): 558–577.
- [6] CHEN J Z, LUIS VITETTA. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(15): 1–5.
- [7] 吕萍, 胡炜, 鲍建敏, 等. 探讨中医“肝”的本义与肝脾相关的临床意义[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(9): 985–989.
- [8] 马艺鑫, 宁顺宇, 吕晓明, 等. 基于“肝脾相关”理论探讨疏肝健脾法调控肠道微生态防治糖脂代谢性疾病[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(10): 2450–2452.
- [9] 周铂凡, 梁嘉品, 罗湛滨, 等. 从“肝脾相关”理论论治便秘型肠易激综合征[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(2): 20–22.
- [10] 吴皓萌, 郑欢, 秦书敏, 等. 从肠道菌群 – 胆汁酸代谢轴失调探讨腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3123–3127.
- [11] 陈越, 陈兰玲. 基于肠道微生态探讨中医药防治慢性肝病的作用机制[J]. *中医临床杂志*, 2020, 32(4): 646–650.
- [12] 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.
- [13] NI Y M, LU M N, XU Y, et al. The Role of Gut Microbiota – Bile Acids Axis in the Progression of Non – alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022(13): 908011–908011.
- [14] STALEY CHRISTOPHER, WEINGARDEN ALEXA R, KHORUTS ALEXANDER, et al. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2017, 101(1): 47–64.
- [15] 李鑫, 程琴, 贾雪薇, 等. 从土旺侮木角度探讨湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病病机演变规律[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(4): 453–455.
- [16] 高颖, 王钧冬, 肖冲, 等. 基于“肠道菌群 – 胆汁酸互作”论结直肠腺瘤癌变“土虚木郁”病机的生物学内涵[J]. *中医杂志*, 2021, 62(23): 2032–2036.
- [17] 周怡驰, 胡世平, 晏军, 等. 基于肠 – 肝轴与肝病实脾理论探讨脂肪肝的发病与治疗思路[J]. *新中医*, 2021, 53(14): 186–189.
- [18] 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.
- [19] 王华, 陈月, 陈淑雯, 等. 2型糖尿病患者总胆汁酸、甘胆酸水平及辨证分型与糖尿病大血管病变的相关性[J]. *中医药导报*, 2020, 26(1): 72–74.
- [20] 王华文. 健脾祛痰法通过调节肠道菌群和胆汁酸代谢改善血脂异常的作用及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [21] 田盟, 严俊, 李汛. 胆汁酸受体在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(5): 587–594.
- [22] 范圣先, 王剑, 李强, 等. 肠 – 菌 – 肝轴及其在肠衰竭相关性肝损害发生发展中的作用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(1): 94–100.
- [23] GRÜNER NIKLAS, MATTNER JOCHEN. Bile Acids and Microbiota; Multifaceted and Versatile Regulators of the Liver – Gut Axis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(3): 1397.
- [24] ALINE GOTTLIEB, ALI CANBAY. Why Bile Acids Are So Important in Non – Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Progression[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1358.
- [25] MASOODI MOJGAN, GASTALDELLI AMALIA, HYTYLINEN TUULIA, et al. Metabolomics and lipidomics in NAFLD; biomarkers and non – invasive diagnostic tests[J]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(12): 835–856.
- [26] DUAN R Q, GUAN X, HUANG K, et al. Flavonoids from Whole – Grain Oat Alleviated High – Fat Diet – Induced Hyperlipidemia via Regulating Bile Acid Metabolism and Gut Microbiota in Mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021(2021): 1–3.
- [27] SUN L L, CAI J, GONZALEZ FRANK J. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(5): 335–347.
- [28] LIU Y H, CHEN K F, LI F Y, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG Prevents Liver Fibrosis Through Inhibiting Hepatic Bile Acid Synthesis and Enhancing Bile Acid Excretion in Mice[J]. *Hepatology (baltimore, Md.)*, 2020, 71(6): 2050–2066.
- [29] GILLARD JUSTINE, PICALAUSA CORINNE, ULLMER CHRISTOPH, et al. Enterohepatic Takeda G – Protein Coupled Receptor 5 Agonism in Metabolic Dysfunction – Associated Fatty Liver Disease and Related Glucose Dysmetabolism[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2707.
- [30] LI D M, CUI Y, WANG X J, et al. Apple Polyphenol Extract Improves High – Fat Diet – Induced Hepatic Steatosis by Regulating Bile Acid Synthesis and Gut Microbiota in C57BL/6 Male Mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021(2021): 1–4.
- [31] 成锦华. 阿拉伯木聚糖及其复合多糖改善高脂饮食诱导的小鼠脂质代谢紊乱及其分子机制[D]. 雅安: 四川农业大学, 2020.
- [32] 王涛, 刘永刚, 南然, 等. 常占杰教授“运中焦理三焦”法治疗代谢综合征经验[J]. *现代中医药*, 2022, 42(2): 74–78.
- [33] 肖倩. 健脾软肝颗粒治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病疗效观察[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [34] 王敏, 闫曙光, 龚先琼. 应用“肝脾相关”理论干预非酒精性脂肪性肝病脂联素的研究[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(29): 3–4, 10.
- [35] 寇少杰, 薛敬东, 杨栓柱, 等. 运脾化浊颗粒治疗非酒精性脂肪肝的临床效果及对患者肠道菌群的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(10): 115–117.
- [36] 李璐, 王玉琳, 秦鸿宇, 等. 小檗碱调节肠肝轴治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(5): 1501–1509.
- [37] 杨亮, 张涛, 熊焰. 熊焰运用“肝主疏泄”理论辨治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. *山西中医*, 2022, 38(1): 4–6.