

基于中医时间医学探讨非酒精性脂肪性肝病的发生与发展

郑攀攀¹, 赵方¹, 郑英伦¹, 王秋雨², 冯培民¹✉

1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市十二桥路 39 号, 610072; 2. 成都中医药大学

[摘要] 昼夜节律紊乱与代谢疾病密切相关, 其可通过直接影响肝脏或间接通过肝-脑轴、肠道菌群引起非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发生。中医时间医学中阴阳、营卫、十二时辰及四时变化的节律与现代生物节律内涵相似。从中医时间医学角度出发, 认为 NAFLD 的发病与阴阳消长日节律、营卫循行日节律、十二时辰节律以及四时节律的异常存在密切关系。通过分析 NAFLD 发生、发展相关的时间节律, 加强了从中医时间医学角度对 NAFLD 发病的认识, 为临床治疗提供新思路。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 中医时间医学; 昼夜节律; 肝-脑轴; 肠道菌群

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 可归属于中医学“肝着”“肥气”等范畴, 多与饮食、劳逸、情志、禀赋等相关, 各病因作用于机体, 导致肝之体用失调、脾肾亏虚而引发本病^[1]。现代医学认为, NAFLD 由一些损肝因素 (排除长期大量饮酒和其他明确病因) 所引起, 研究发现 NAFLD 的特征是肝脏中脂肪过度堆积, 后续可能进展为脂肪性肝炎, 并最终发展为肝硬化^[2]。据统计, 近 30 年来 NAFLD 逐渐影响到全球约 38% 的人口^[3]。不健康的生活方式和饮食习惯与 NAFLD 发病率不断增高密切相关, 伴随着糖尿病和肥胖症的流行, 我国 NAFLD 的患病率亦迅速增加^[4-5]。

昼夜节律为生物体固有的内源性生物节律^[6], 是指生物体在 24 h 内发生的生理、行为和分子事件的周期性模式^[7], 可调节肝脏脂质代谢^[8]。该节律与代谢疾病密切相关, 昼夜节律紊乱可通过直接作用于肝脏或间接通过肝-脑轴、肠道菌群作用于肝, 在 NAFLD 的发病中起重要作用^[9]。这些观点与中医时间医学中的认识相符。中医时间医学以“天人相应”理论为基础, 将阴阳、五行、脏腑、经络等有机结合, 进而探讨时间节律对人体生理、病理的影响, 并进一步指导临床诊治^[10]。阴阳、

营卫、十二时辰及四时变化的节律与现代生物节律内涵相似。本文以中医时间医学为基础, 分析 NAFLD 发病相关的时间节律, 探讨中医时间医学相关理论在 NAFLD 发生、发展过程中的重要作用, 为临床诊断与治疗提供理论依据。

1 生物节律紊乱与 NAFLD 发病

随着对时间生物学研究探索的日益深入, 昼夜节律已经逐渐成为临床治疗疾病的新靶点^[11]。充分认识昼夜节律紊乱在 NAFLD 发病中的直接或间接作用, 以期在临床实践中从 CLOCK 基因、肝-脑轴、肠道菌群着手, 为临床开展与昼夜节律相关的诊治提供新思路。

1.1 昼夜节律紊乱直接导致 NAFLD

肝脏受到昼夜节律的控制^[12], 昼夜节律振荡在肝脏中持续存在^[13], 可调节营养吸收和利用, 与肥胖和代谢紊乱密切相关^[13-14]。肝脏是昼夜节律计时系统与新陈代谢之间串扰的中心, 代谢和昼夜节律之间的串扰异常可影响脂肪肝的发生发展^[15]。当昼夜节律紊乱, 下丘脑两旁视交叉上核信号向外传递, 作为外周时钟的肝脏 CLOCK 基因的节律性表达降低^[16], 脂质代谢失调, 进而引起 NAFLD 的发生。与其他外周组织器官相比, 肝脏的昼夜节律更容易受到明暗变化的影响, 昼夜节律紊乱可以明显增加 NAFLD 的易感性^[17]。

✉ 通讯作者: fpmvv@126.com

1.2 昼夜节律紊乱间接引起 NAFLD

1.2.1 肝-脑轴、昼夜节律与 NAFLD 肝脏的合成物质及代谢产物可经由血液循环、内分泌和神经系统抵脑而产生影响,脑同样亦对肝脏发挥中枢调节作用,二者间相互作用构成肝-脑轴^[18]。一项双样本孟德尔随机化研究通过调查 NAFLD 与皮质结构间的关系验证了肝-脑轴的存在^[19]。肝脏作为生理过程的重要枢纽,参与机体的代谢调节。肝功能受损影响正常的葡萄糖、促炎细胞因子、尿素循环代谢,破坏肝-脑之间的通讯,引起代谢失稳,造成功能障碍^[20-21]。脑是中枢神经系统的最高级部位,参与体内的调节反馈活动,昼夜节律由位于下丘脑视交叉上核的中央时钟决定,视交叉上核感知来自环境的光信号,由中枢发出信号,与外周器官节律同步,协控人体各种生理功能和行为活动^[22]。肝脏是外周代谢变化的传感器和效应器,肝脏和大脑间存在直接和间接的双侧交流^[23]。脑的脂质代谢调控神经元的结构与功能,参与信号转导途径对肝脏的代谢发挥作用^[12]。昼夜节律可影响大脑中激素的释放,当昼夜节律失调,可干扰中枢调控与 NAFLD 发生、发展相关的激素如糖皮质激素、瘦素的合成和分泌^[24]。

1.2.2 肠道菌群、昼夜节律与 NAFLD 肠道菌群数量庞大,种类繁多,因为肠道菌群的相关成分及其代谢产物可吸收入血,经血液循环到达全身各组织器官^[25],其作用不仅局限于消化道,也会对远端器官组织产生重要影响。肠道菌群失衡导致的肠上皮屏障破坏是 NAFLD 发生的重要条件,屏障受损则内毒素易位到肝脏,导致脂肪堆积、炎症细胞因子活化和内毒素积聚^[26]。人体肠道菌群主要由厚壁菌门和拟杆菌门组成,维持宿主体内的能量平衡,菌群失调可引起脂质代谢紊乱^[27],可能导致脂质过多流入门静脉循环,造成脂质在肝脏的异常积聚。人体肠道菌群目前被视作决定 NAFLD 发病的关键因素^[28]。研究发现,与健康者相比,NAFLD 患者的肠道菌群生物多样性显著下降^[29]。菌群失调影响肠道和肝脏免疫功能,正常生态环境失于平衡,肠道屏障破坏,细菌内毒素经血入肝,从而加剧与 NAFLD 发病相关的炎症过程和脂肪堆积^[30-31]。

肠道微生物定植于胃肠,以细菌为主要成分,参与机体诸多生理过程,包括营养吸收、能量代谢、免疫反应等;肠道菌群自身受昼夜节律的影响^[32],主要体现在菌群的构成、数量、定植以及功能活动随昼夜更替而节律性变化^[33]。胃肠道管

腔黑暗的环境,使肠道微生物组成和丰度的昼夜变化主要受饮食信号调节^[34]。另外,宿主生物钟与肠道菌群昼夜节律间存在动态相互作用^[32]。昼夜节律长期紊乱会导致肠道菌群组成和结构发生改变^[35],可能破坏肠道上皮屏障的完整性,使得肠壁通透性增加,有害物质易于入血循环全身,导致远处器官组织病理改变。肠道微生物也可以反过来调节宿主的昼夜节律,主要通过“微生物-肠-脑轴”发挥作用^[36],改变宿主中枢和外周生物钟功能或直接影响其他代谢靶点来影响宿主代谢^[34]。

肠道菌群、昼夜节律与机体的代谢调节之间联系紧密,彼此相互作用在维持机体的代谢稳态方面意义重大,昼夜节律紊乱,肠道菌群失调,扰乱正常代谢,导致脂质代谢异常,可引起 NAFLD 的发生。

综上所述,从现代医学生物节律角度来看,NAFLD 的发生与昼夜节律联系紧密。此外,NAFLD 除了与昼夜节律息息相关,亦有研究表明 NAFLD 的发生与季节节律间同样存在着重要联系。丙氨酸氨基转移酶升高被认为是 NAFLD 的炎症指标,而与夏季相比,春季、秋季或冬季丙氨酸氨基转移酶升高的几率更大^[37]。

2 中医时间节律紊乱与 NAFLD 发病

现代医学以生命活动周期节律性与自然周期节律间的一致性为基点认识时间与生命间的关系,这与中医学相关理论中的时间医学相对应。古代医家早已认识到时间与人体关系的重要性,在马王堆汉墓出土的古医籍中便已经发现相关文字记载,如《五十二病方》在治疗伤痃的相关论述中提及“过四日自适”,指出了疾病随时间的转归变化。在《灵枢·顺气一日分为四时》中也有关于疾病随时间节律相应变化的诸多相关论述,如“夫百病者,多以旦慧、昼安、夕加、夜甚”等。中医学认为,人体与自然昼夜更迭、四时交替息息相关,人体气血阴阳与脏腑经络也随着昼夜、四时的更替而规律变化。因此,我们可以从中医阴阳消长日节律、营卫运行日节律、十二时辰节律以及四时节律来认识节律紊乱对 NAFLD 发病的影响。

2.1 阴阳消长日节律紊乱与 NAFLD

肠道微生态的动态平衡是阴平阳秘在机体内的具体表现^[38]。肠道菌群是机体内动态稳定的微生物群,在此统一体中,各菌群相互作用又对立制约,彼此有机协调,亢害承制^[39]。这种相互依赖与制约,正如阴阳之间的关系,既对立又统一,在

动态之间维持着平衡。以维持人体生命活动与生理功能,一旦阴阳偏盛或偏衰,平衡被破坏,将会导致疾病的发生^[40]。

人体气血阴阳的变化与自然界阴阳的节律性变化相应。《素问·生气通天论篇》曰:“平旦人气生,日中而阳气隆,日西而阳气已虚”,指出从平旦至日落,自然界一日之阴阳随着时间波动起伏,人体阴阳也是如此变化。白日阳气亢奋于外,机体处于活跃状态,温养得当,御邪有力,纳运如常;至夜阳气收敛入里,机体活动减弱,各机能以及消耗降低。

肝主疏泄,与食物的消化吸收关系密切。肝疏泄的功能有赖于肝气升发有度、调达舒畅,肝气正常运行关键在于肝阴与肝阳的协调。若不遵循阴阳日节律,夜间进食过多或进食膏粱厚味,则影响肝脏正常功能,不能助中焦正常纳运,食物过多蓄积易于导致肝脏相关疾病的产生。一般情况下,人们日出而作、日落而息,与阳昼行于外、阴夜盛主静一致,这种状态下机体处于阴阳和合的动态平衡之中。倘若昼夜工作颠倒,阴阳紊乱,机体稳态不复则易变生他病。研究证实,夜班持续时间越长,丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶异常升高发生率越高^[41]。另一项纵向队列研究进一步证明了轮班工作可使 NAFLD 发病率升高,在女性和老年人中尤为明显^[42]。阴阳昼夜节律紊乱影响肠道微生物的相对稳态,其组成、丰度的变化通过多种信号通路引起机体脂代谢异常和炎症的发生^[43],因此,NAFLD 的发病与阴阳昼夜节律变化关系密切。

2.2 营卫运行日节律紊乱与 NAFLD

除阴阳之外,营卫气血同样周期性循行,与昼夜节律相一致。《灵枢·营气》曰:“气行脉外曰卫,血行脉中曰营”,二者相倚相行,合称为营卫,皆本于水谷之精。《灵枢·营卫生会》载:“谷入于胃……其清者为营,浊者为卫。”《素问·痹论篇》曰:“荣者,水谷之精气也,和调于五藏,洒陈于六府……卫者,水谷之悍气也,其气慄疾滑利。”“营”,营养濡润之清者,依十二经之次序于脉内运行;“卫”,固护防御之浊者,循经行于脉外。二者各行其道,然夜半子时于手太阴肺经相会,昼夜运行,周流于全身经络脏腑、皮肤肌腠,循环无端。营卫之循行规律正是人体的生理活动顺应自然界时令变化所表现的时间节律^[44]。营卫运行有序可保证机体正常的夜寐昼寤,亦可以通过阴阳跷脉作用于睡眠节律。

脑借助经络和神参与机体的昼夜节律。脑通过阳跷脉、阴跷脉影响营卫昼夜节律^[45]。《灵枢·寒热病》曰:“入脑乃别阴跷、阳跷,阴阳相交,阳入阴,阴出阳,交于目锐眦,阳气盛则瞋目,阴气盛则瞑目”,可知阴跷、阳跷二脉于脑内分出,司眼睑开合,调节昼夜寤寐规律。卫气经阳跷入阴,觉醒向睡眠转化,与睡眠相关的脑区兴奋;反之,由阴出阳,与觉醒相关的脑区兴奋^[46]。另外,脑为元神之府,生命之枢机,五脏分藏五神。五神通过神志、情志改变引起脏腑变动,五脏变动可以通过五神来影响人体睡眠-觉醒^[47]。若昼夜节律失调,睡眠-觉醒失去正常规律,脑失主宰,神无法发挥其生理功能,引起脏腑功能紊乱,反映于肝,引起相应病变。肝、脑间的密切关系可体现在以下两方面:在经络上,头面部为“诸经之汇”,脑以经络为纽带与全身各脏腑器官相联通。肝通过足厥阴经的循行,向上联络于脑,二者借助经络系统沟通联系;在功能上,《本草纲目》云:“脑为元神之府”,元神旺盛则人体精力充沛、气血安和;肝主血,使脑滋养以清神,正常发挥调节全身的功能^[48]。肝藏血,夜卧血可归肝,血海蓄积充盈,肝气化生涵养有源,调达舒畅,疏泄得当,有助于包括脑在内的脏腑、经络、形体、官窍等生理功能有序进行。

肝、脑与营卫关系密切,彼此影响。肝脏条达,则脑清神聪,生命活动协调有节,觉醒与睡眠正常交替,气血流畅,生理功能正常,有助于维持机体昼夜节律的稳定。同样,当营血卫气和谐规律运行,脑功能正常,寤寐有节,诸脏得神则昌,包括肝在内的诸脏生理功能正常,气血充盛,邪无以致病。当人体日节律紊乱,营卫失和,脑功能异常,五神变动,失于调节,可引起肝生理活动异常;肝失其常度,藏血、疏泄失职,导致脑失滋养,神失清明,又将影响到肝,如此肝脏受损,不能协调脾胃升降、胆汁泌泄,水谷运化不当,日久化为膏脂和水湿,留滞体内,过度蓄积,引起 NAFLD。

2.3 十二时辰节律与 NAFLD

《灵枢·岁露》云:“人与天地相参也,与日月相应也。”“天人相应”是中医学对时辰与脏腑配属机理的基本认识。十二时辰各有其所应之脏,各脏在其所配属的时间段生理功能相对旺盛。如果各脏当旺不旺,或者旺而太过,皆属于病理状态,既可表现为该脏病变,也可根据五行生克制化规律影响相关脏腑。

成无己在《注解伤寒论》中云:“《内经》曰:

阳中之少阳，通于春气。寅卯辰，少阳木王之时。”《灵枢·顺气一日分为四时》认为“朝则为春”“肝为牡脏，其色青，其时春”，朝（寅卯）为春配属肝。肝属木，一日之中寅卯属木，两者相应，故肝旺于此时。平旦是指寅时，此时为木旺，其气疏泄条达，肝脏生理功能可以稳定发挥且不受抑制，NAFLD 患者肝之气血此时最旺，抗邪有力，故病情多稳定。张介宾《类经》记载：“下晡申酉，金之胜也。”下晡申酉时，五行归属于金，此时木为金所抑，肝气受金之克制而衰弱，生理功能无法正常发挥，NAFLD 其性属木，所以此时 NAFLD 患者病情易恶化加重。夜半者属水，为子时，水生木，木得充养，肝气滋养有源，病痛稍减，故《素问·藏气法时论篇》认为肝脏疾病者“平旦慧，下晡甚，夜半静”。

2.4 四时节律与 NAFLD

脏腑与春夏秋冬四时轮换休戚相关。《素问·四气调神大论篇》认为“夫四时阴阳者，万物之根本也”，又有“五脏应四时”，脏法于时，人体以五脏的节律性变化与四时自然节律变化相呼应，如朱震亨《格致余论》所言：“天地之气以五行更迭衰旺而成四时，人之五脏六腑亦应之而衰旺”。五脏各随其时节的节律变化规律周期发生盛衰演变，旺盛于同本脏阴阳五行属性相同的时令，衰弱于其所不胜之时令。五脏在一年之中各有所主之时，并且在所主之时脏气兴旺，此脏被称为主时之脏。《素问·六节藏象论篇》认为肝“通于春气”，春季为木气当令、肝脏主时，肝气自此而得以生发，在其所主之时脏腑功能增强，对外界的感应性有所提高。

四时五脏相应可用于指导临床治疗。一方面是根据四时变动节律判断病脏，遣方用药着眼于所在时令的主时之脏，并进行动态调整。《素问·藏气法时论篇》曰：“肝主春，足厥阴、少阳主治之”，春季与肝相通应，主要表现在肝疏泄之力增强，故在治疗时可着力于肝在时应春以求疗效。NAFLD 病机在于肝失疏泄、脾失运化，导致痰湿瘀相互胶结，壅滞于肝络，过多肥浊之气积聚于肝脏。若此时肝与春季失于相应，肝疏泄功能异常，则可能导致该病的发生，故在春季可运用相关药物以复肝之疏泄调畅，从而缓解病情。另一方面因四时节气的变化，可推断病情盛衰，在治疗过程中应兼顾五行间生克制化关系。夏属火，木生火，肝病在所生之时多可缓解，甚至治愈。秋属金，金克木，秋日肃降，抑制肝之升发调达，对肝病不利；冬属水，水

生木，木得母维护病情可渐自好转。在四时的周期变化中，把握《素问·藏气法时论篇》所言“病在肝，愈于夏；夏不愈，甚于秋；秋不死，持于冬，起于春，禁当风”，动态认识 NAFLD 随时间而表现出来的病变特点，因时制宜，采取恰当措施。

3 小结

中医时间医学将时间因素与生命节律性变化有机结合，以指导在最佳时间应用中医诊疗方式诊治疾病，这与传统哲学思想天人相应相一致。本文着重探讨阴阳消长日节律、营卫运行日节律、十二时辰节律以及四时节律四方面内容，阐明了时间节律与 NAFLD 发生、发展、转归息息相关，加强了从中医时间医学角度对 NAFLD 发病的认识，可为临床治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 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.
- [2] POURTEYMOUR S, DREVON CA, DALEN KT, et al. Mechanisms behind NAFLD: a system genetics perspective[J]. Curr Atheroscler Rep, 2023, 25(11): 869-878.
- [3] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347.
- [4] 丁雪娇, 赵双清, 李雅丽. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学及防治[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(6): 742-746.
- [5] 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]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 457-460.
- [6] LIU C, LIU Y, XIN Y, et al. Circadian secretion rhythm of GLP-1 and its influencing factors [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 991397. doi: 10.3389/fendo.2022.991397.
- [7] FOWLER S, HOEDT EC, TALLEY NJ, et al. Circadian rhythms and melatonin metabolism in patients with disorders of gut-brain interactions [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 825246. doi: 10.3389/fnins.2022.825246.
- [8] SHI D, CHEN J, WANG J, et al. Circadian clock genes in the metabolism of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Front Physiol, 2019, 10: 423. doi: 10.3389/fphys.2019.00423.
- [9] 韩智, 沈越利, 苟运浩. 昼夜节律紊乱与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(12): 1150-1152.
- [10] 王磊, 陈进法, 王硕硕, 等. 子午流注与生物节律的相

- 关性[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2485-2487.
- [11] YUAN M, LU W, LAN Y, et al. Current role and future perspectives of electroacupuncture in circadian rhythm regulation[J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e15986. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15986.
- [12] AL-DBASS A, BACHA AB, MOUBAYED N, et al. Comparative studies on phospholipase A2 as a marker for gut microbiota-liver-brain axis in a rodent model of autism[J]. *Curr Proteomics*, 2021, 18(2): 169-177.
- [13] SINTUREL F, GOS P, PETRENKO V, et al. Circadian hepatocyte clocks keep synchrony in the absence of a master pacemaker in the suprachiasmatic nucleus or other extrahepatic clocks[J]. *Genes Dev*, 2021, 35(5/6): 329-334.
- [14] YANG Y, ZHANG J. Bile acid metabolism and circadian rhythms[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(5): G549-G563.
- [15] COSTA R, MANGINI C, DOMENIE ED, et al. Circadian rhythms and the liver[J]. *Liver Int*, 2023, 43(3): 534-545.
- [16] 赵晨露, 赵文霞. 昼夜节律及其相关基因与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2225-2230.
- [17] 艾燕, 杨小倩, 潘晓莉, 等. 生物钟基因在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2327-2330.
- [18] 李永春, 宫凤英, 徐珊, 等. 肝-脑轴在中医肝病肝治中的认识与应用[J]. 新中医, 2022, 54(24): 184-188.
- [19] JIANG S, ZHANG J, LIU Y, et al. Unravelling the liver-brain connection: a two-sample Mendelian randomization study investigating the causal relationship between NAFLD and cortical structure[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 204: 110927. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110927.
- [20] HUANG Z, LIN HWK, ZHANG Q, et al. Targeting Alzheimer's disease: the critical crosstalk between the liver and brain[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4298.
- [21] JIANG DQY, GUO TL. Interaction between Per- and Polyfluorinated Substances (PFAS) and acetaminophen in disease exacerbation-focusing on autism and the gut-liver-brain axis[J]. *Toxics*, 2024, 12(1): 39.
- [22] AVIRAM R, MANELLA G, ASHER G. The liver by day and by night[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1240-1242.
- [23] YEO XY, TAN LY, CHAE WR, et al. Liver's influence on the brain through the action of bile acids[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1123967. doi: 10.3389/fnins.2023.1123967.
- [24] HU S, LUO L, ZENG L. Tea combats circadian rhythm disorder syndrome via the gut-liver-brain axis: potential mechanisms speculated[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(24): 7126-7147.
- [25] TILG H, ADOLPH TE, TRAUNER M. Gut-liver axis: pathophysiological concepts and clinical implications[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718.
- [26] LIU J, WU A, CAI J, et al. The contribution of the gut-liver axis to the immune signaling pathway of NAFLD[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 968799. doi: 10.3389/fimmu.2022.968799.
- [27] LIU M, SHI W, HUANG Y, et al. Intestinal flora: a new target for traditional Chinese medicine to improve lipid metabolism disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1134430. doi: 10.3389/fphar.2023.1134430.
- [28] JI Y, YIN Y, LI Z, et al. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1712.
- [29] 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.
- [30] HU H, LIN A, KONG M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(2): 142-158.
- [31] FANG J, YU CH, LI XJ, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 997018. doi: 10.3389/fcimb.2022.997018.
- [32] 左晓彤, 吴巧凤. 肠道疾病与生物钟节律紊乱关系研究进展[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(18): 2363-2366.
- [33] 张海森, 李超, 李雅婷, 等. 生物钟与肠道菌群调控哺乳动物能量代谢研究进展[J]. 生理学报, 2022, 74(3): 443-460.
- [34] CHOI H, RAO MC, CHANG EB. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(10): 679-689.
- [35] 赵国杰, 卢悦, 崔博, 等. 昼夜节律紊乱对大鼠肠道菌群及肠道屏障的影响[J]. 现代预防医学, 2022, 49(8): 1495-1500.
- [36] 王帆, 杨光锐, 黄文, 等. 生物钟与肠道微生物生态间的双向调控[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 889-896.
- [37] CLAUS M, ANTONI C, HOFMANN B. Factors associated with elevated alanine aminotransferase in employees of a German chemical company: results of a large cross-sectional study[J]. *BMC gastroenterology*, 2021, 21: 1-13. doi: 10.1186/s12876-021-01601-2.
- [38] 黄珍, 门奕年, 雷超芳, 等. 基于“阴平阳秘”理论探讨

- 肠道微生态对双相情感障碍的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3388-3391.
- [39] 姚晶晶, 吴勇, 王菀, 等. 中医在消化微生态调整中的应用进展[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(4): 159-163.
- [40] 莫超, 黄国东, 史伟, 等. 基于中医阴阳理论探讨肠道微生态对糖尿病肾脏病的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 178-186.
- [41] 崔运浩, 裘雪莹, 贾连群, 等. 基于“肠道菌群-脂质-线粒体”稳态失衡探讨“从脾论治”动脉粥样硬化[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 134-136.
- [42] LI Q, ZHANG S, YU M, et al. Rotating night shift work and liver enzymes-associated abnormalities among steelworkers: a cross-sectional study from a Chinese cohort [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2022, 95(10): 1935-1944.
- [43] XU J, NI S, WANG Y, et al. Shift work and nonalcoholic fatty liver disease incidence among Chinese rail workers: a 4-year longitudinal cohort study [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2023, 96(1): 179-190.
- [44] 宿晓娟, 路冰清, 谢红艳, 等. 基于营卫理论探讨昼夜节律紊乱与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3615-3618.
- [45] 薛小雯, 张阳普, 段芳芳, 等. 中医时间医学在脑卒中后睡眠-觉醒障碍的应用[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2467-2469.
- [46] 陈天玺, 汤军, 李俊伟. 基于《黄帝内经》的寤寐现象与生理机制探讨[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(11): 1029-1034.
- [47] 刘泽, 王金果, 周佳静, 等. 从“营卫之行, 脏腑之变”探析睡眠障碍机制及治疗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 182-186.
- [48] 杨雪鑫, 高连印. 基于肝肠脑轴理论浅析中医治疗肝性脑病进展[J]. 首都食品与医药, 2023, 30(11): 24-27.

Discussion on Occurrence and Development of Non-alcoholic Fatty Liver Disease based on Traditional Chinese Medicine Chronomedicine

ZHENG Panpan¹, ZHAO Fang¹, ZHENG Yinglun¹, WANG Qiuyu², FENG Peimin¹

1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 610072; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Circadian rhythm disorders are closely related to metabolic diseases, which can cause non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by directly acting on the liver or indirectly affecting the liver through the liver-brain axis and intestinal flora. The rhythms of *yin* and *yang*, *ying* (营) and *wei* (卫), twelve hours and four seasons in traditional Chinese medicine (TCM) chronomedicine are similar to the connotations of modern biological rhythms. From the perspective of chronomedicine of TCM, the incidence of NAFLD is closely related to the abnormality of the daily rhythm of the waxing and waning of *yin* and *yang*, the daily rhythm of the circulation of *ying* and *wei*, the rhythm of twelve hours and four seasons. Through analyzing the rhythms related to the occurrence, development and prognosis of NAFLD, it is helpful to enhance the understanding of NAFLD in relation to time, so as to better guide the clinical diagnosis and treatment.

Keywords non-alcoholic fatty liver disease; traditional Chinese medicine chronomedicine; circadian rhythm disorders; liver-brain axis; intestinal flora

(收稿日期: 2024-01-01; 修回日期: 2024-06-22)

[编辑: 王利芬]

广告

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本, 每本 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期)每册 15 元, 2018 年(缺 5、7、9 期)每册 20 元, 2020 年(缺 7、8、9 期)每册 20 元, 2021 年每册 20 元。2022、2023 年每册 30 元。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元; 2014 年合订本, 共 4 本, 全年 400 元; 2018—2021 年合订本, 每年 4 本, 全年 600 元; 2022、2023 年合订本, 共 4 本, 全年 800 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010)64089195。