

基于肝脾相关理论辨治非酒精性脂肪性肝病*

李水洪,韩秀珍,李岩,任娜,商洪涛

南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210009

摘要:肝脾两大藏象系统之间密切相关,在生理状态下相互促进,如疏泄与运化相互为用,藏血与统血相互协调;在病理状态下相互传变,如肝病传脾,脾病及肝,故肝脾不调是非酒精性脂肪性肝病的基本病机。治疗上以理气化湿、祛痰化瘀为主。肠-肝轴是肠道及其微生物群与肝脏之间双向沟通的重要途径,肠道黏膜屏障及肝脏的固有免疫系统对于防止肠道中的有害菌或毒性产物传播至关重要。异常的肠道微生物群可引起肠黏膜屏障破坏,从而使肠道抗原、细菌及其产物进入肝脏,引发肝脏炎症、损伤,释放的血管活性物质和炎症因子等物质随血液循环至肠道,又可进一步造成肠黏膜缺血、缺氧以及血管通透性增加等,加重肠道功能障碍,形成恶性循环。肠道微生态紊乱通过肠-肝轴途径促进非酒精性脂肪性肝病的发生发展。调和肝脾类中药可通过调控肠道微生物组成、修复肠黏膜屏障及平衡胆汁酸代谢等方面,改善非酒精性脂肪性肝病。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;肠-肝轴;肝脾相关;微生态失衡;调和肝脾

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.092

中图分类号:R259.751 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)03-0534-08

Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease
Based on Theory of Liver and Spleen Relating

LI Shuihong, HAN Xiuzhen, LI Yan, REN Na, SHANG Hongtao

Affiliated Hospital to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu China 210009

Abstract:The Liver and Spleen are closely related and promote each other in physiological states, such as the mutual use of drainage and transportation, the coordination of blood storage and blood circulation, and the mutual transmission and transformation in pathological states, such as Liver disease transmitting to the Spleen, Spleen disease to Liver disease, therefore Liver and Spleen imbalance is the basic pathogenesis of non-alcoholic fatty Liver disease. The treatment mainly focuses on regulating Qi and Dampness, removing Phlegm and removing blood stasis. The gut liver axis is an important pathway for bidirectional communication between the gut, its microbiota, and the liver. The gut mucosal barrier and the liver's innate immune system are crucial in preventing the spread of harmful bacteria or toxic products in the gut. Abnormal gut microbiota can cause damage to the intestinal mucosal barrier, leading to the entry of intestinal antigens, bacteria, and their products into the liver, causing liver inflammation and damage. The released vasoactive substances and inflammatory factors circulate in the bloodstream to the intestine, further causing intestinal mucosal ischemia, hypoxia, and increased vascular permeability, exacerbating intestinal dysfunction and forming a vicious cycle. The disruption of gut microbiota promotes the occurrence and development of non-alcoholic fatty liver disease through the gut liver axis pathway. Traditional Chinese medicine for harmonizing liver and spleen can improve non-alcoholic fatty liver disease by regulating intestinal microbial composition, repairing intestinal mucosal barrier, and balancing bile acid metabolism.

Key words:non-alcoholic fatty liver disease; intestinal Liver axis; Liver and Spleen relating; Micro-ecological imbalance; regulating Liver and Spleen

* 基金项目:江苏省老年健康科研项目(LD2021004)

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种代谢应激性肝病,与胰岛素抵抗、遗传易感性等因素密切相关,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要病理特征,疾病谱包括非酒精性脂肪肝变、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌^[1]。随着人们生活方式以及社会环境的改变,NAFLD 已成为大多数地区主要的慢性肝病类型,其发病率正在逐年上升^[2]。近年来,随着肠道微生物相关研究的不断深入,发现肠道微生物失衡与 NAFLD、肝硬化、自身免疫性肝病以及肝癌等多种肝病密切相关。1998 年,Marshall 首次提出“肠-肝轴”概念,指肠道与肝脏在解剖上共同源于内胚层,在功能上相互影响,主要通过门静脉循环、胆道系统以及肝肠淋巴系统等途径沟通^[3],与中医的肝脾相关理论相似,即肝藏象与脾藏象系统相互协调,克而为用,维持协调人体的消化吸收、气血运行及水液代谢等功能^[4]。肠道菌群被认为是一种代谢“器官”,不仅帮助宿主摄取营养和能量、修饰免疫系统,还能产生一系列代谢物以调节宿主代谢,使得肠道与远端器官存在联系^[5]。NAFLD 被认为是以肝脏病变为主的代谢综合征,结合现代医学对其发病机制的研究,肠-肝轴可能是 NAFLD 区别于其他代谢综合征组分的关键。因此,本文基于中医藏象学说,阐述中医肝脾相关理论与肠-肝轴之间的关系,并回顾相关临床研究,从调节肠-肝轴角度为 NAFLD 提供可行的中医药治疗方案。

1 NAFLD 的中医病因病机

NAFLD 属于中医学“肝癖”“胁痛”“积证”“肥气”等范畴,饮食不节、劳逸失度、情志失调、久病体虚、禀赋不足为主要病因,病机总属本虚标实,脾虚失运为本,痰浊瘀血为标,涉及湿、痰、浊、热、瘀等病理因素,病位在肝,与脾、肾相关^[6]。NAFLD 与胰岛素抵抗、脂毒性密切相关,为代谢紊乱性肝病,中医认为脂质、葡萄糖等营养物质相当于脾胃运化的水谷精微之气,当饮食不节、劳逸失度或情志失调、肝郁乘脾导致脾失健运时,物不归正化,湿从内生,或久病体虚、禀赋不足者,肾气化失司,气血津液运行不畅,可化生痰饮、膏浊、瘀血等病理产物,日久可蕴湿生热,沉积于肝脏,发为肝癖。治疗上以理气化湿、祛痰化瘀为主。过多的脂质异常沉积于肝脏而引发的慢性低度炎症是 NAFLD 的重要机制,现代医

学研究显示此病与肠道微生物生态紊乱密切相关,肠道微生物生态紊乱可通过改变肠道微生物组成、破坏肠黏膜屏障、干扰物质代谢及破坏免疫稳态等方式引起肝脏代谢营养物质异常、激活炎症损伤,相当于中医理论中的肝脾不调、升降清浊功能紊乱。

2 中医学肝脾相关理论

2.1 肝脾相关的中医学内涵 《素问·玉机真脏论》言:“五脏相通,移皆有次,五脏有病,则各传其所胜。”指出脏腑之间在生理功能上相互联系,在病理变化上按一定规律相互传变。肝脾相关是指肝脾两大藏象系统之间密切相关,在生理状态下相互促进,如疏泄与运化相互为用,藏血与统血相互协调,在病理状态下相互传变,如肝病传脾,脾病及肝。

生理上,肝性主动,内藏启迪升发之气,有助于脾升胃降,推动脾胃运化功能的正常发挥,使中焦气机协调,周流不息,同时将胆汁排泄至小肠,进一步帮助饮食物的消化吸收。如《血证论》云:“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,而水谷乃化。”周学海在《读医随笔》论述脾:“性镇静……静则易郁,必借木气以疏之。”脾土为至阴之类,主静,性善壅滞易郁,需要借助肝的疏泄之性才可避免发生阴凝壅滞之证。脾气健旺,则水谷精气充足,布散精气,灌溉诸脏,肝气得以濡养,则肝气条达、疏泄有职。如刘完素在《名医方论》云:“肝为木气,全赖土以滋培……中气虚,则九地不升,而木因之郁……人知木克土,不知土升木,知言哉!”脾为气血之源,主生血、统血,脾气健运,统血有度,精血化源充足,则肝有所藏,藏泻有权,可根据人体生理活动的需要调节血液分布,使气血运行无阻。

若肝失疏泄,气机郁滞,可横逆犯脾,中焦气机斡旋失司,则脾失健运,升降失职。或脾滞湿阻,壅滞气机,影响肝气条达,蕴湿化热,郁蒸肝胆,形成土壅木郁之证。均可表现情志抑郁、胸闷太息、纳呆腹胀、便秘或腹泻等肝脾不调证候。若脾气亏虚,血液生化无源或失于统摄,血溢脉外,可致肝血不足,失于濡养。

2.2 肝脾不调是 NAFLD 的基本病机 脾为人体物质代谢的中心环节,“饮食自倍,肠胃乃伤”,当人体过食肥甘厚腻,超出脾胃运化的能力时,易引起脾胃气机阻滞,或素体脾虚,运化功能不足,或因脾主四肢肌肉,人体活动减少,壅滞气机,脾失健运,水谷

精微不归正化,失于输布,则化为水湿,湿聚成痰,停积于体内。土病及木,湿性黏滞,阻滞气机,肝气条达不畅,调节人体津液代谢失职,胆汁排泄受阻,不能促进脾胃运化,加重中焦气机壅滞,不能“泌糟粕,蒸津液”,清浊难分,浊从中而化,形成病理循环。另一方面,肝喜条达而恶抑郁,现代社会人们常处于高压、慢性应激以及不良作息习惯的状态下,易导致暗耗肝血、肝气虚弱,肝气疏泄不畅,三焦气化失调,推动人体代谢失职,湿阻气郁日久,易蕴湿生热,血行不畅,易于化瘀,湿、痰、浊、热、瘀等病理产物沉积于肝脏,发为“肝癖”。

3 肠-肝轴紊乱是 NAFLD 的重要机制

NAFLD 发病机制复杂,主要涉及代谢、遗传以及肠道微生态等多种因素^[2]。人体肠道微生态由肠道微生物及其所生活的环境构成,与宿主之间是一种互利共生的关系^[5]。在健康状态下,宿主与微生物处于生态平衡状态,宿主可以影响肠道微生物的组成和功能,肠道微生物参与宿主的物质代谢、免疫系统的形成及中枢神经系统的功能等。饮食、抗生素、年龄、环境、遗传等多种因素可扰乱肠道微生态,使肠道共生菌和致病菌物种的比例异常,引起微生物组结构和功能紊乱,即肠道微生态失衡^[7]。肠-肝轴是肠道及其微生物群与肝脏之间双向沟通的重要途径,如肝脏分泌的抗体以及胆汁排入肠道后,可调节肠道菌群组成,肝脏中约 3/4 的血供来自肠道,肠道的血液经门静脉系统回流到肝脏,其中包含饮食分子、环境毒素、微生物代谢产物和肠促胰岛素等物质,使肝脏长期暴露于来自胃肠道的多种抗原,因此肠道黏膜屏障及肝脏的固有免疫系统对于防止肠道中的有害菌或毒性产物传播至关重要^[8-10]。NAFLD 患者较正常人群的微生物组成有异,异常的肠道微生物群可引起肠黏膜屏障破坏,从而使肠道抗原、细菌及其产物进入肝脏,引发肝脏炎症、损伤,释放的血管活性物质和炎症因子等物质随血液循环至肠道,又可进一步造成肠黏膜缺血、缺氧以及血管通透性增加等,加重肠道功能障碍,形成恶性循环^[11]。肠道微生态紊乱通过肠-肝轴途径促进 NAFLD 的发生发展,可能的作用机制有以下几种情况。

3.1 肠道微生物成分改变 NAFLD 患者具有肠道菌群总多样性和丰富度降低的特点,通常转变为更

多的厚壁菌和更少的拟杆菌,粪杆菌、粪球菌及瘤胃球菌丰度降低、普雷沃氏菌及链球菌丰度增加,与促进全身炎症有关^[12]。有研究发现,高脂饮食小鼠与正常饮食小鼠的肠道菌群组成相比,革兰阴性细菌比例增加^[13],弗格森埃希菌(*Escherichia fergusonii*)是一种促进 NAFLD 发生发展的特定细菌,该菌及其产物可抑制脂质氧化并促进肝脂生成^[14]。

3.2 肠道屏障功能破坏 肠道菌群失调可损伤肠上皮细胞和细胞间连接、破坏血管屏障而引起肠道通透性增加,细菌、毒素、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和炎症因子等有害物质可通过门静脉系统易位至肝脏,激活肝脏固有免疫反应,上调肝脏门静脉系统 TLP 配体水平,激活了肝巨噬细胞和星状细胞上的 TLR4,促进炎症和纤维化,TLR 通路的激活可以促使细胞核中 NF- κ B 异位,诱导多种细胞因子的产生,触发促炎级联反应,肝巨噬细胞还可分泌肿瘤生长因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、肿瘤生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF),并刺激肝星状细胞, TNF- α 可抑制胰岛素受体及其底物-1,导致胰岛素抵抗^[15-16]。

3.3 肠道菌群代谢产物变化 如过量碳水饮食与肠道蠕动减少引起的结肠细菌过度生长都可增加内源性乙醇的发酵生成,乙醇可影响肠道微生物组成及功能、破坏肠黏膜屏障、损伤肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT),对肝细胞有一定的毒性^[17-18];胆碱合成减少,导致处理脂肪酸的 VLDL 水平降低,导致肝脂肪沉积和胰岛素抵抗^[19];短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是结肠菌群降解机体难以消化的多糖生成的,主要包括乙酸盐、丁酸盐和丙酸盐,具有调节糖脂代谢、修复肠黏膜屏障等作用,肠道微生态紊乱时生成减少,影响功能发挥^[20];胆汁酸由肝脏代谢胆固醇生成,由肠道菌群进行脱羟基及差异异构化修饰,肠道菌群失调可影响胆汁酸池水平,进而导致胆汁酸受体肠道 FXR 信号表达下降,可损伤肠黏膜屏障及影响糖脂代谢平衡^[21]。

3.4 免疫功能紊乱 肝脏是一个先天免疫器官,富含多种免疫细胞,并产生人体中的大部分免疫分子,肠道微生物对宿主免疫系统具有调节和促进发育的作用,由于肝脏不断接收来自肠道的富含菌群代谢

物、饮食和环境抗原的血液,肝脏既需要耐受这些无害物质又要时刻警惕有害物质,肠道与肝脏之间的免疫稳态可以避免过度免疫引起的无菌性炎症或免疫不足引起的慢性感染和癌症,当免疫稳态被打破时,可引起肝脏剧烈的免疫反应,造成肝脏病变和损伤,释放的炎性因子等物质可随血液循环至肠道等器官,引起慢性低度炎症^[5,22-23]。

3.5 内分泌不足 肠道是人体最大的内分泌器官,肠道上皮中的内分泌细胞(enteroendocrine cell, EEC)可分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(glucose-dependent insulintropic peptide, GIP)等肠促胰岛素,与胃肠蠕动、食欲控制和葡萄糖稳态等生理功能有关,可刺激胰腺分泌胰岛素和胰高血糖素,有助于维持人体糖脂代谢平衡。有研究发现高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肠道菌群组成改变,结肠 L 细胞数量减少, GLP-1 分泌和受体数量下降,从而促进疾病发生发展^[24]。目前已有大量基础实验和临床试验表明, GLP-1 类似物、 DDP-1 或 DDP-4 抑制剂具有减轻体质量、减少脂质沉积、降肝酶、抗炎等作用,在改善 NAFLD 方面具有较好的效果^[25-27]。

4 肝脾相关理论与肠-肝轴相通

4.1 生理方面 中医学认识饮食物的消化吸收与现代医学涉及的脏器、过程大致相似。《素问·六节藏象论》云:“脾胃大肠小肠三焦膀胱者,仓廩之本,营之居也,名曰器,能化糟粕,转味而入出者也……此至阴之类,通于土气。”脾与胃、大肠、小肠、三焦、膀胱均为仓廩之本,通于土气,共同参与水饮食物的消化、吸收、代谢及排泄过程,胃受纳腐熟后,下送小肠以分清泌浊,浊者由大肠排泄至体外,清者由脾吸收,脾气散精,使五脏六腑、形体官窍得以充养。现代研究发现,肠道微生态不仅能帮助宿主进行饮食物的分解、吸收、代谢,还能调节和修饰宿主的免疫系统,这与“脾为之卫”理论相似,卫气是护卫机体的正气,与肺、脾、肾有关,重点在脾,脾气健运,则气血充足,充养卫气,卫气循行于人体皮肤、黏膜、体内的肠腔等组织发挥御邪防病作用,类似于肌表屏障、肠道黏膜屏障^[28]。由于古早时期的社会文化等影响,中医关于人体解剖学的内容相对欠缺,张锡纯认为:“古人不名胰而名散膏……而时时散其膏液于十二指肠之中……故曰散膏,为脾之

附脏。”明确提出胰腺附于脾,与胃、大肠、小肠等同属于脾藏象系统,胰腺分为外分泌腺和内分泌腺两部分,外分泌腺分泌胰液,排入十二指肠中,参与食物的消化吸收,与中医脾主运化水谷相似;内分泌腺分泌胰岛素、胰高血糖素等激素,中医脾气散精与胰岛素促进人体细胞摄取葡萄糖,获取能量以供各组织正常活动的功能类似^[29]。中医藏象理论认为,脾包含了胃、大肠、小肠、胰腺等脏器的功能活动,共同为人体提供水谷精微并增强卫气,现代医学发现肠道微生态参与上述功能。有学者认为,中医脾的生物学内涵是肠道菌群参与宿主营养吸收、御邪护体、代谢及免疫调节等功能,肠道微生态是中医脾重要的物质基础^[4,30]。

解剖医学中的肝脏具有解毒、代谢、分泌胆汁、造血储血及调节血量、免疫等功能,与中医肝主疏泄、主藏血功能相类。有研究认为肝主疏泄主要是通过分布在各种管腔平滑肌的舒缩,实现推动气、血、精、津液等物质在体内运行的调节功能^[31]。大肠具金体而兼土性,功能降泻浊气,明代李梴在《医学入门·脏腑》中首次提出“肝与大肠相通”“肝病宜疏通大肠,大肠病宜平肝经”。肝与胆互为表里,胆为清净之腑,内藏精气,藏而不泻,无法为肝排泄浊气,而大肠末端之魄门“亦为五脏使”,可为肝泄浊气,使肝气条畅,肝气疏泄又可调节大肠降浊,故肝与大肠相通^[32-33],这与肠-肝轴理论相似。现代医学认为肝与肠道之间通过门静脉、胆道、体循环等途径相互联系,胃肠道可将富含营养物质的血液经门静脉输送至肝脏,即“食气入胃,散精于肝”,肠道菌群可调控胆汁酸池水平及胆汁酸的合成,促进胆固醇代谢,肠黏膜屏障作为机体与外界接触的重要“防线”,使肝脏免受外源性抗原侵害,可看作大肠为肝泻浊,免受浊邪侵袭的生理表现;肝脏可生成胆汁,帮助胃肠道消化食物并调节肠道菌群组成。

4.2 病理方面 若情志不舒,肝疏泄失职,横逆犯脾,脾失健运,水谷精微失于敷布,清浊不分。肝疏泄失职,即调节胃肠道平滑肌舒缩功能失调,可导致胃肠蠕动不足、胆汁排泄不畅、肠道微循环阻滞以及微生态紊乱等,影响机体消化代谢功能。过食肥甘或劳逸失度,脾失健运,湿邪中阻,困阻气机,影响肝气疏泄,为脾病及肝。即饮食、环境等因素可影响胃肠道消化吸收功能及肠道微生态,如肠道菌群组成变化、肠黏膜屏障破坏,引起细菌和内毒素移位,激

发肝脏免疫反应,产生的炎症因子及血管活性物质又可加重肠道微生态损害。无论肝病及脾或脾病及肝,两者常互为因果,形成恶性循环,常表现为胁肋胀痛、情志抑郁、脘腹痞满、大便黏滞不爽或泄泻、纳差、困倦乏力等肝脾不调症状。治疗上常遵循“肝病实脾,脾病调肝”的肝脾同调原则^[34],健脾化湿与疏泄肝气兼施,使肝调达则和、脾健运则顺。

综上,中医肝、脾与肠道及其微生态联系密切,肠道及肠微生态属于脾藏象系统的内容,肝脾相关可表现为现代医学中肝与肠道的联系,肠-肝轴学说丰富了中医肝脾相关理论。根据肝脾相关理论及肠-肝轴学说的联系,中医从调和肝脾角度入手,以调节肠-肝轴的代谢与免疫平衡,是防治 NAFLD 的重要思路。

5 从调和肝脾论治 NAFLD

传统中医药在整体观和辨证论治原则的指导下,从调和肝脾角度诊治肝脾相关疾病,在现代消化系统疾病中,尤其是与肠-肝轴相关的疾病中,获得了较好的治疗效果^[35]。目前已有大量研究表明中药单体、中药成分、中药复方可通过调控肠-肝轴防治 NAFLD^[36]。本文将从调节肠道微生物组成、修复肠黏膜屏障以及平衡胆汁酸代谢 3 个方面,梳理调和肝脾类中药复方治疗 NAFLD 的效果,阐述与肠-肝轴相关的药理机制,为调和肝脾类中药用于治疗 NAFLD 提供科学理论依据。

5.1 调节肠道微生物组成 四逆散出自《伤寒论》,主要由柴胡、枳壳、白芍、炙甘草组成,是调和肝脾的经典方剂,具有疏肝理脾、透邪解郁的功效,临床常用于治疗肝胆、胃肠等疾病。Wei 等^[37]应用四逆散治疗高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠,可减轻体质量,降低谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆固醇、低密度脂蛋白、三酰甘油、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 、TNF- α 水平,肝组织学显示肝总胆固醇、三酰甘油和脂滴含量减低,表明四逆散可改善肝脏脂肪变性和炎症。Zhu 等^[38]发现高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠在服用四逆散后,肠道菌群组成及功能发生了改变,其中振荡螺旋菌 *Oscillospira* 可能是四逆散组的特殊微生物,与高蛋白饮食有关,对 NAFLD 或宿主都产生有益影响。

逍遥散由四逆散加减而得,具有调和肝脾、疏肝解郁、养血健脾功效。纳入了 12 项临床研究的荟萃

分析显示,逍遥散可通过降低 NAFLD 患者的血清总胆固醇、三酰甘油、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶和脂联素水平^[39],还可改善肝纤维化,调节肠道菌群组成,降低内毒素,对肝脏有保护作用^[40]。周志强^[41]应用逍遥散治疗高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠,研究显示,逍遥散可通过增加梭菌、*Faecalibaculu* 类有益菌群,减少 *Muribaculaceae* 类有害菌群来调节肠道菌群组成。

5.2 修复肠黏膜屏障 当归芍药散是张仲景创制的调和肝脾经典方。彪雅宁等^[42]将此方用于高脂饮食的 NAFLD 模型大鼠,治疗后血清和肝组织中总胆固醇、三酰甘油、丙二醛 (malonic dialdehyde, MDA) 水平下降,Keap1/Nrf2 信号通路表达升高,以抵抗 NAFLD 的氧化应激损伤。此方可修复肠黏膜屏障,紧密连接蛋白是肠道机械屏障的重要结构,主要由闭塞素 occludin、闭塞蛋白、连接黏附分子和 ZO 蛋白组成,其中闭塞素和 ZO-1 蛋白结合可形成 TJ 的基础结构^[43]。有研究显示,当归芍药散可能通过促进回肠及结肠的 occludin、ZO-1 蛋白表达,对 NAFLD 模型大鼠发挥保护肠黏膜屏障、降低肠道通透性的作用^[44]。

参苓白术散,功能补脾益肺,在调节胃肠运动、改善代谢和免疫等方面具有较好疗效,一项 Meta 分析显示,参苓白术散组的有效率均高于对照组,可显著降低血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆固醇、三酰甘油水平^[45]。Zhang 等^[46]发现参苓白术散可减轻高脂喂养的 NAFLD 模型大鼠的体质量,改善肝功能,降低血清内毒素及抑制相关炎症因子的表达,在肠道微生态方面,参苓白术散减轻了结肠充血水肿,增加闭塞素含量,修复肠黏膜,并增加了双歧杆菌、厌氧菌这类产生 SCFAs 的细菌丰度,SCFAs 中的丁酸盐和丙酸盐成分可结合结肠上皮细胞表面的 G 蛋白偶联受体 GPR43,对于保护肠黏膜、维持正常的肠道通透性具有重要意义。

大柴胡汤是治疗肝胆病的经典方剂。Cui 等^[47]利用大柴胡汤对 NAFLD 模型大鼠进行实验,发现大柴胡汤可增加 *Romboutsia*、拟杆菌、乳酸杆菌、*Akkermansia* 和 *Turicibacter* 这类有益菌的相对丰度,有利于 SCFAs 的合成及调节血脂异常。此外,有研究认为 *Akkermansia* 可改善高脂饮食小鼠的肠道屏障功能和 IR^[48]。高誉珊等^[49]应用大柴胡汤及其拆方治疗 NAFLD 大鼠,利用电镜观察肠组织可见肠细胞

间隙显著缩小。Yang 等^[50]认为大柴胡汤可降低肝组织炎性因子表达,上调肠道 sIgA、肠闭塞素、ZO-1 蛋白和 mRNA 表达(肠道 sIgA 是肠道免疫屏障的重要成分,可中和外来抗原以保护机体),具有保护肠黏膜机械和免疫屏障的双重作用。

5.3 平衡胆汁酸代谢 茵陈蒿汤出自《伤寒论》,是治疗黄疸等肝胆病的经典方剂,由茵陈、栀子、大黄组成,全方具有清热利湿之功。刘悦^[51]用此方治疗湿热型 NAFLD 患者,可显著降低肝酶、血脂及炎性因子水平,使肠杆菌及肠球菌等机会致病菌数量下降,双歧杆菌及乳酸菌等益生菌增加,发挥保肝、降血脂及调节肠道微生态环境的作用。FXR 可维持胆汁酸稳态,保护肝脏免受胆汁酸毒性损害,还可调节脂质代谢和抑制肝脏炎症,在 NAFLD 患者中表达不足^[52]。刘馨烛^[53]研究发现茵陈蒿汤可升高高脂诱导的 NAFLD 模型小鼠肝组织 FXR 蛋白表达,调控胆汁酸转运,并降低脂肪合成关键因子 SREBP-1c 表达,减少脂肪酸生成,降低三酰甘油及胆固醇水平。邱剑楠^[54]对高脂诱导的 NAFLD 模型小鼠进行肠道菌群和代谢组学研究,发现茵陈蒿汤可影响 NAFLD 模型小鼠肠道菌群组成,降低拟杆菌丰度,促进肝组织 FXR/SHP 表达,降低 SREBP-1c、CD36 表达,从而改善胆汁酸、脂肪酸代谢,减轻肝脏脂质沉积。

柴胡疏肝散是由张景岳创制的名方,具有疏肝理气、活血止痛之效,当前研究发现其治疗 NAFLD 患者具有较好的临床疗效。谢维宁等^[55]应用此方对 NAFLD 患者进行治疗,有效率达 81.08%,治疗后柴胡疏肝组患者在保肝、降血脂、改善肠道微生态及免疫微环境方面疗效显著。Nie 等^[56]通过网络药理学得出柴胡疏肝散治疗 NAFLD 的关键靶基因是 PPAR γ 、FXR、PPAR α 和 RAR α ,并对其进行实验验证,结果显示 PPAR γ 、FXR、PPAR α 和 RAR α 的 mRNA 表达水平上调,NAFLD 模型大鼠在体质量、肝脏组织病理学、血清和肝脏脂质方面均有改善效果。娄静等^[57]应用柴胡疏肝散治疗肝内胆汁淤积模型大鼠,发现使用柴胡疏肝散组大鼠肝组织病理损伤显著减轻,肝酶水平降低,GSH-Px、SOD、FXR 蛋白表达升高,认为此方可能通过调控 FXR/Nrf2/ARE 通路发挥保护肝脏作用。

6 结语

肝脾相关理论最早源于《黄帝内经》《难经》,由

后代医家进一步发展论述,通过近现代医家的深入研究,相关内涵得到进一步的升华。肠-肝轴紊乱是 NAFLD 发生发展的重要机制,也是目前国内外的研究热点,中医肝脾相关理论与肠-肝轴有相通之处,论治 NAFLD 具有优势,其中调控肠道微生态可能是调和肝脾类方药潜在的作用机制,但当前相关研究不够全面,因此需要进行更多的实验和临床研究探索其潜在的作用机制,更为系统地总结机理,为临床干预 NAFLD 提供可行的策略。

参考文献:

[1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.

[2] POWELL E E, WONG V W S, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290):2212-2224.

[3] MARSHALL J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 76(5):479-484.

[4] 张晨阳, 刘天浩, 王维, 等. 论肠道微环境是从脾论治肝病的重要生物学基础[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7):2877-2880.

[5] WANG R, TANG R Q, LI B, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1):4-17.

[6] 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指南(基层医生版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5):483-486.

[7] GHOSH T S, SHANAHAN F, O'TOOLE P W. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(9):565-584.

[8] LEUNG H, LONG X X, NI Y Q, et al. Risk assessment with gut microbiome and metabolite markers in NAFLD development[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(648):eabk0855.

[9] SONG Q, ZHANG X. The role of gut-liver axis in gut microbiome dysbiosis associated NAFLD and NAFLD-HCC[J]. Biomedicines, 2022, 10(3):524.

[10] KANG H, YOU H J, LEE G, et al. Interaction effect between NAFLD severity and high carbohydrate diet on gut microbiome alteration and hepatic de novo lipogenesis[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1):2078612.

[11] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J].

Cell Metab,2022,34(11):1700–1718.

[12] LI F X, YE J Z, SHAO C X, et al. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and Meta – analysis[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 22.

[13] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761–1772.

[14] XIN F Z, ZHAO Z H, LIU X L, et al. Escherichia fergusonii promotes nonobese nonalcoholic fatty liver disease by interfering with host hepatic lipid metabolism through its own msRNA 23487[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(3): 827–841.

[15] CARPINO G, DEL BEN M, PASTORI D, et al. Increased liver localization of lipopolysaccharides in human and experimental NAFLD[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 470–485.

[16] HE Q, ZENG J, YAO K C, et al. Long – term subcutaneous injection of lipopolysaccharides and high – fat diet induced non – alcoholic fatty liver disease through IKK ϵ /NF – κ B signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 532(3): 362–369.

[17] LLORENTE C, SCHNABL B. The gut microbiota and liver disease[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2015, 1(3): 275–284.

[18] ENGEN P A, GREEN S J, VOIGT R M, et al. The gastrointestinal microbiome: alcohol effects on the composition of intestinal microbiota[J]. Alcohol Res, 2015, 37(2): 223–236.

[19] SAFARI Z, GERARD P. The links between the gut microbiome and non – alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(8): 1541–1558.

[20] RAU M, REHMAN A, DITTRICH M, et al. Fecal SCFAs and SCFA – producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T – cell activation and advanced disease[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(10): 1496–1507.

[21] XUE R, SU L Y, LAI S Y, et al. Bile acid receptors and the gut – liver axis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Cells, 2021, 10(11): 2806.

[22] ROBINSON M W, HARMON C, O’ FARRELLY C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis [J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(3): 267–276.

[23] 吴永娜, 张磊, 陈拓, 等. 人体肠道微生态与肝脏免疫关系研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(2): 227–230.

[24] 王亚涛, 程妍, 徐静远, 等. 非酒精性脂肪肝病大鼠肠道菌群对肠促胰素效应的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(3): 332–338.

[25] HARTMAN M L, SANYAL A J, LOOMBA R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP – 1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2020, 43(6): 1352–1355.

[26] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Glucagon – like peptide – 1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an updated meta – analysis of randomized controlled trials[J]. Metabolites, 2021, 11(2): 73.

[27] LIU Q, CAI B Y, ZHU L X, et al. Liraglutide modulates gut microbiome and attenuates nonalcoholic fatty liver in db/db mice[J]. Life Sci, 2020, 261: 118457.

[28] 刘杰民, 黄贵华, 纪云西, 等. “脾为之卫”的理论内涵与免疫学外延探讨[J]. 新中医, 2011, 43(5): 3–5.

[29] 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.

[30] 刘峰, 严晶, 卢冬雪. 肠道微生态研究与中医本质探索[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1859–1863.

[31] 徐帅, 赵静洁. 关于“肝主筋”理论的现代生物学本质探讨[J]. 现代中医临床, 2022, 29(5): 39–42.

[32] 陈英杰. “肝与大肠相通”探析[J]. 中医研究, 2007, 20(11): 3–8.

[33] 毛靖, 陆兔林. 论“肝与大肠相通”[J]. 陕西中医, 2019, 40(7): 927–930.

[34] 李花, 蔡光先, 刘柏炎. 中医“肝脾相关”理论阐微[J]. 天津中医药, 2010, 27(3): 210–212.

[35] 贾可欣, 李寒, 刘闰平. 调和肝脾类中药治疗“肠 – 肝”轴相关疾病作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1609–1619.

[36] 刘晓彦, 马素平, 聂山文, 等. 健脾化湿方治疗非酒精性脂肪肝合并慢性腹泻[J]. 中医学报, 2022, 37(10): 2225–2229.

[37] WEI X Y, HOU W X, LIANG J J, et al. Network pharmacology – based analysis on the potential biological mechanisms of sinisan against non – alcoholic fatty liver disease [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 693701.

[38] ZHU F, LI Y M, FENG T T, et al. Freeze – dried Si – Ni – San Powder can ameliorate high fat diet – induced non – alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(24): 3056–3068.

[39] LIU N, YANG J Y, MA W, et al. Xiaoyao Powder in the

treatment of non – alcoholic fatty liver disease;a systematic review and meta – analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 288:114999.

[40]陈斌,徐嘉蔚,彭杰,等. 基于逍遥散及其拆方研究“肝病实脾法”对肝纤维化大鼠肠道菌群的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(4):657 – 662.

[41]周志强. 基于肠道微生态研究逍遥散对非酒精性脂肪性肝病肝郁脾虚证的干预机制[D]. 成都:成都中医药大学,2020.

[42]彪雅宁,张睦清,韩雪,等. 当归芍药散对非酒精性脂肪肝大鼠 Keap1/Nrf2 信号通路的调节作用[J]. 中药药理与临床,2022,38(1):13 – 18.

[43]于泽鹤,彪雅宁,张睦清,等. 当归芍药散防治非酒精性脂肪肝作用与肠道微生态的相关性研究[J]. 河北中医学报,2021,36(4):1 – 5.

[44]彪雅宁,储心乔,刘晨旭,等. 当归芍药散对非酒精性脂肪性肝病大鼠肠黏膜机械屏障保护机制研究[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(3):65 – 71.

[45]王珏云,张昇卓,邹金桥,等. 参苓白术散治疗非酒精性脂肪肝随机对照试验 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(9):110 – 114.

[46]ZHANG Y P, TANG K R, DENG Y J, et al. Effects of Shenling Baizhu Powder herbal formula on intestinal microbiota in high – fat diet – induced NAFLD rats[J]. Biomedecine Pharmacother, 2018, 102:1025 – 1036.

[47]CUI H T, LI Y T, WANG Y M, et al. Da – Chai – hu Decoction ameliorates high fat diet – induced nonalcoholic fatty liver disease through remodeling the gut microbiota and modulating the serum metabolism [J]. Front Pharmacol, 2020, 11:584090.

[48]EVERARD A, BELZER C, GEURTS L, et al. Cross – talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet – induced obesity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(22):9066 – 9071.

[49]高誉珊,张鑫蕾,吴梦瑶,等. 大柴胡汤及其拆方对非酒精性脂肪肝病(NAFLD)大鼠模型“肝 – 肠轴”影响的形态学[J]. 世界中医药,2020,15(21):3260 – 3265.

[50]YANG J M, SUN Y, WANG M, et al. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non – alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(34):5105 – 5119.

[51]刘悦. 茵陈蒿汤加减对非酒精性脂肪肝湿热证患者肠道微生态的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(3):115 – 118.

[52]陈徐佳,马岚青. 胆汁酸核受体 FXR 在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 世界华人消化杂志,2015,23(8):1258 – 1265.

[53]刘馨烛. 基于 FXR 探讨茵陈蒿汤调控非酒精性脂肪性肝病合并胆汁淤积小鼠胆汁酸和脂肪代谢效应机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2019.

[54]邱剑楠. 基于肠道菌群多样性、代谢组学探讨茵陈蒿汤及其组分调控代谢相关脂肪性肝病效应机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2020.

[55]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.

[56]NIE H, DENG Y, ZHENG C, et al. A network pharmacology – based approach to explore the effects of Chaihu Shugan powder on a non – alcoholic fatty liver rat model through nuclear receptors[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9):5168 – 5184.

[57]娄静,赵雷,朱岩洁,等. 柴胡疏肝散调控 FXR/Nrf2/ARE 通路对肝内胆汁淤积大鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(20):5610 – 5616.

收稿日期:2023 – 09 – 20

作者简介:李水洪(1997 –),女,江西赣州人,硕士研究生,研究方向:中医药治疗脾胃病的临床研究。

通信作者:商洪涛,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医脾胃病理论及临床研究和亚健康状态的中医体质调理。
E – mail:554053849@qq. com

编辑:纪彬