

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.11.01

中医药治疗非酒精性脂肪性肝病专题笔谈

李军祥, 王允亮, 郭一, 谢添弘

(北京中医药大学东方医院 消化内科, 北京 100078)

关键词: 中医药; 脂肪性肝病, 非酒精性

中图分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2017)11-0801-04



专家简介:李军祥, 博士, 教授, 博士生导师。北京中医药大学东方医院消化内科主任, 国家临床重点专科负责人。中国中西医结合消化系统疾病专业委员会候任主委, 中华中医药学会脾胃病分会副主委, 北京中西医结合消化内镜学专业委员会主委。中国中西医结合消化杂志副主编, 承担国家科技重大新药创制、国家支撑计划和国家自然科学基金等省部级以上课题 30 余项。发表学术论文 140 余篇, SCI 收录论文 12 篇, 主编著作 8 部, 发明专利 7 项, 曾获教育部科技进步奖二等奖多项奖励。

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征,包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)以及由其演变的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化和肝硬化^[1]。近年来 NAFLD 的发病率逐年增高,且其发病年龄呈年轻化趋势。目前尚无治疗本病的有效方法,西医治疗主要以保肝、降脂、降酶为主,虽有一定疗效,但血脂会更易集中于肝脏代谢,加重肝细胞脂肪变性和肝功能损害^[2]。中医药在 NAFLD 的预防和治疗上具有独特的疗效与优势,因此本文对近十年来有关中医药治疗本病的文献进行系统梳理并加以分析,以期对中医药防治非酒精性脂肪性肝病的研究思路和方法提供一定的参考。

1 流行病学

本病在全球的发病率约为 24.4%^[3],在西方国家,普通人群的患病率约为 20%~30%^[4],而肥胖患者及糖尿病患者的患病率明显高于普通人群,分别有 90%和 70%的人群患有 NAFLD,其发病率在男女性别中无明显差异^[5]。NAFLD 在亚洲地区的发病率也呈逐年升高的趋势,在韩国的发病率为 25%~30%^[6],在我国,NAFLD 的发病率为

20.09%^[7]。NAFLD 已成为我国愈来愈严重的慢性肝病之一,患者可因肝脏持续性损伤而导致肝纤维化,并发肝硬化,甚至可能发展为肝癌。严重威胁着患者的身心健康,大大降低了其生活质量。

2 NAFLD 的现代研究

2.1 发病机制由单因素转向多因素共同致病

任何原因引起的机体脂质代谢失衡,导致过量脂肪沉积在肝细胞内时,均有可能发展成为 NAFLD。早期医学观点认为,胰岛素抵抗造成脂质积累,影响脂质正常代谢,从而导致 NAFLD 的形成^[8]。但基于近年来的基础与临床试验研究发现:NAFLD 的发病机制由最初的单因素致病学说转变为多因素致病学说。肠-肝轴异常可通过加强肠道细菌及其产物与肝脏受体间的相互作用促进胰岛素抵抗、氧化应激反应、肝细胞炎症以及纤维化的发生^[9]。由于脂质代谢的障碍,肝细胞自噬体和溶酶体间的融合效率降低,自噬功能受损,可加重肝脏脂质蓄积和脂肪变性程度。肝细胞凋亡是 NASH 发生发展的重要机制之一,脂质代谢紊乱产生的中间产物能促进细胞凋亡,而细胞凋亡是导致巨噬细胞浸润,加重炎症反应的重要原因^[10]。此外,遗传易感性、幽门螺旋杆菌感染等均与本病的发生发展密切相关,所以目前认为本病属于遗传—环境—代谢应激相关性疾病^[11]。

2.2 多学科联合治疗 NAFLD

目前尚无特效药物和手段治疗 NAFLD,西医治疗主要包括健康宣教,改变饮食及生活方式,结合

收稿日期:2017-10-08

基金项目:国家自然青年科学基金(No:8150140762,8150150845)

通讯作者:李军祥,E-mail:lijunxiang1226@163.com

药物治疗、减肥手术治疗等。其中,临床用于本病的药物主要有胰岛素增敏剂、抗氧化剂、细胞保护剂和降脂药。胰岛素增敏剂(二甲双胍、罗格列酮)可改善 NAFLD 患者血清酶谱异常肝组织学病变,从而改善胰岛素抵抗,纠正代谢紊乱。牛磺熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱可明显改善患者肝功能和血脂指标。通过纠正不良生活方式和行为,进行健康饮食,适当有氧运动,可改善肝脏脂肪蓄积。减肥手术是严重肥胖症患者最为安全有效的治疗措施,减肥手术可显著减轻体重,进而改善糖脂代谢紊乱及其相关并发症。但是,几乎所有用于 NAFLD 的治疗方法均有其不足之处。因此,根据患者的自身状况,开展多学科联合治疗的策略,是当前 NAFLD 的理想治疗模式。而中医药以其个体化治疗、不良反应少等优势,在 NAFLD 的治疗中占有重要地位。

3 NAFLD 中医药研究

3.1 中医药对于 NAFLD 的认识

中医古代医学典籍中并未记载“非酒精性脂肪性肝病”的病名,现代中医研究 NAFLD,多从痰湿、气滞、血瘀、湿热、脾虚等进行论治^[12]。根据中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会 2011 年发布的《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》^[13]的辨证分型来看,NASH 的病位主要在肝脾,与痰、湿、热、瘀等病理因素关系密切;肝的生理特点为“体阴而用阳”,在病理情况下,肝体受损,肝用无能,则无法疏泄调达,使痰浊、血瘀等病理产物产生,进而发展为浊毒之邪内蕴,损害肝体,形成恶性循环。脾肾亏虚,脾虚运化无力,肾虚气化不利,而致水湿停聚,进而生痰,痰湿内蕴,继而生热化瘀,而致痰、热、瘀、浊、湿纠结,继而伤肝。

近年来,随着对 NAFLD 不断深入研究,从过往的以实证为主的“多食肥甘,易生痰湿”,人们逐渐认识到脾胃虚弱也是 NAFLD 发病的重要原因。本病随着病情演变,可出现虚实、气血的病机转化。脾气虚弱,脾失健运,易为饮食所伤,酿生湿热之邪,由虚转实;而湿邪内蕴,情志不畅,或劳逸失度,损伤脾胃,则由实转虚,虚中夹实。病变初起者,以气机不畅为主,疾病多在气分;随着疾病的进展,脾虚则湿浊内停;湿邪日久,郁而化热,而出现湿热内蕴;久病及肾,气化失司,痰浊不化,痰浊内结,阻滞气机,气滞血瘀,瘀血内停,阻滞脉络,痰瘀互结于肝脏,病入血分;脾虚失运、肾失气化、肝失疏泄,多重病理因素相互搏结,最终导致本病的发生。不同学者结合自身临床经验,从各自不同的角度诠释 NAFLD 的病因病机。赵文霞教授^[14]认为本病以气滞、痰浊、水湿、血瘀为病理基础,素体气虚是痰湿内停,瘀血阻

滞的关键。医家薛博瑜^[15]提出 NAFLD 的病机为肝郁不舒,气滞血瘀,闭阻肝络,日久损伤肝络而发病。何道同等^[16]认为本病的发生主要为过食辛辣肥甘厚味之品,酿生痰湿,痰浊中阻致肝失疏泄,土壅木郁,形成 NAFLD。李春颖^[17]认为肝、脾、肾虚损是 NAFLD 发病的主要病因,由于正气亏虚,脏腑功能失调,久之肝失疏泄、脾失健运、肾失气化,最终导致肝血瘀滞,久积成病。

3.2 中医药治疗 NAFLD 的临床研究

鉴于现代医学对 NAFLD 的研究进展,国内学者们对中医药治疗 NAFLD 进行了大量临床研究,李军祥等^[18]运用健脾疏肝方(组成为绞股兰、郁金、炒白术、茯苓、泽泻、水飞蓟、草决明、丹参、白芥子、生山楂等)治疗非酒精性脂肪性肝炎,疗程结束后,结果显示健脾疏肝方可以明显改善患者神疲乏力、面色萎黄等临床症状,有效改善血清 ALT 水平和肝/脾 CT 比值,在临床症状的改善方面其疗效优于西药易善复($P < 0.05$)。冯高飞等^[19]观察疏肝健脾方对非酒精性脂肪性肝炎患者肝纤维化指标的影响,发现疏肝健脾方(柴胡疏肝散合参苓白术散)除可改善患者血脂和肝功能外,还能降低血清肝纤四项 HA、LN、CIV、PIIINP 的含量($P < 0.01$);且中药组肝脏 B 超总改善率为 90.00%,显著高于西药组(易善复)的 77.50%,($P < 0.05$)。徐森华等^[20]探讨消脂方(组成:荷叶、白术、茯苓、竹叶、郁金、赤芍、泽兰)治疗湿热内蕴型 NAFLD 患者的临床疗效,治疗后的结果显示,观察组患者的中医症状积分、总胆固醇和甘油三酯水平较前均下降($P < 0.05$),且显著低于对照组($P < 0.05$);观察组治疗总有效率为 96.36%,明显高于对照组的 80.00%($P < 0.05$)。这些研究说明在 NAFLD 的治疗方面,中医药显示出一定的疗效,具有很大的发展潜力。痰湿作为 NAFLD 的早中期的重要病理因素,历来被中医学者所重视,近年来在多项随机对照试验成功发表的前提下,祁佳^[21]、张良登^[22]等分别采用系统评价的方法评估了二陈汤、茵陈蒿汤对 NAFLD 的治疗作用,结果提示:二陈汤、茵陈蒿汤加减组治疗后在证候积分、改善肝功能水平、降低血脂等方面都显著优于对照组。肝、脾是 NAFLD 早中期的主要病位,多项系统评价显示:以健脾疏肝法为主要治法的方剂可以从保肝降酶、降低血脂等方面起到治疗 NAFLD 的作用,与对照组相比都具有统计学差异^[23-25],但我们不能忽视的是:大部分中药针对 NAFLD 的临床研究从偏倚风险(Risk Of Bias, ROB)评估角度而言,都存在高偏倚风险,文献质量较差,因此很难明确中医药在 NAFLD 的确切

疗效与应用范围,缺少高质量的 RCT 研究是我们目前面临的重要课题。

3.3 中医药治疗 NAFLD 的实验研究

李军祥等^[26]研究发现壳脂胶囊能通过升高非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠肝组织葡萄糖载体蛋白-4(GLUT-4)含量($P < 0.05$),降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)的表达($P < 0.05$),在一定程度上缓解脂肪变性,减轻炎症程度,改善肝脏功能。宋海燕等^[27]发现当飞利肝宁胶囊可对非酒精性脂肪肝病模型大鼠肝脏组织中窦周纤维化起到预防作用,其机制可能是通过下调肝组织纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的水平,抑制肝星状细胞活化,防止肝纤维化的发生。强肝胶囊不仅能降低血清转氨酶水平,还可改善胰岛素抵抗和减轻 NAFLD 患者肝纤维化程度,达到防治 NASH 的目的^[28]。绞股蓝皂苷片有效抑制因高血糖引起的大鼠肝纤维化及肝脏星状细胞的活化,能降低 NAFLD 大鼠脂质氧化应激反应从而抑制肝损伤^[29]。此外,血脂康胶囊、桑葛降脂丸、五酯胶囊、疏肝化脂胶囊及益肾降脂片等^[30]均可作为 NAFLD 的治疗手段。

4 问题与展望

4.1 中医药作为 NAFLD 的特色优势资源,蕴含着丰富的医学思想,近年来在 NAFLD 防控领域中发展迅速,多种中成药相继上市,部分已初步显示出价值^[31-33]。但是,中医药在治疗 NAFLD 研究方面仍存在诸多不足之处亟待解决,主要表现如下:中医药治疗 NAFLD 的研究仍缺乏大规模前瞻性多中心、大样本的 RCT 研究;所发表的 RCT 研究均存在高偏倚风险,影响对于中医药治疗 NAFLD 疗效的准确判读;引领国际用药趋势的成果极少,缺乏原始创新;相关研究投入仍然不足,缺少与国际团队的紧密合作;因此,今后应加大研究投入,力求与国际研究团队合作,开展高质量的 RCT 研究,使中医药在 NAFLD 研究方面与国际接轨,取得更多的循证医学证据。

4.2 中医药经过长时间的临床与实验研究发现,NAFLD 的病位主要为肝脾,病性为虚实夹杂,主要病理因素为脾肾两虚、气滞、痰湿、血瘀^[34]已经逐渐成为当代中医学术界的共识,但当前对于 NAFLD 动物模型研究重视不够,仍缺乏学术界公认的病证结合的 NAFLD 动物模型。如何利用现代先进的科学技术与中医临床经验相结合,系统揭示中医药干预 NAFLD 的作用机制以及中药的药效物质基础,是摆在当今中医人面前的一个重要课题。因此今后应重视病证结合 NAFLD 动物模型研究;充分利用

代谢组学、系统生物学等现代科学的先进技术手段,多角度、多层次研究与阐明中医药治疗 NAFLD 疗效,挖掘其特色与优势;当前肠道菌群的研究方兴未艾,其在 NAFLD 发生发展中所起到的作用越来越受到人们关注^[35],有研究表明:肠道屏障的破坏是影响 NAFLD 发展的重要途径^[36],因此重视肠道屏障/菌群在 NAFLD 发生发展中的作用,有可能对中医药干预 NAFLD 的作用机理研究产生重大突破。

参考文献

- [1] Hardy T, Oakley F, Day CP, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11(1):451-496.
- [2] Duan XY, Zhang L, Fan JG, et al. NAFLD leads to liver cancer. Do we have sufficient evidence[J]. *Cancer Lett*, 2014, 34(2):230-234
- [3] Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and economy[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11):3194-3202
- [4] Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(1):38-45
- [5] Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010[J]. *JAMA*, 2012, 307(5):491-497
- [6] Jeong EH, Jun DW, Cho YK, et al. Regional Prevalence of non-alcoholic liver disease in Seoul and Gyeong-gi-do, Korea[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(3):266-272
- [7] Li Z, Xue J, Chen P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(1):42-51
- [8] Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis(NASH)[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10):20704-20728.
- [9] 舒泳翔,吴鹏波,郭芳,等.非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J].*胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(8):901-903.
- [10] Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(4):380-388.
- [11] Li M, Shen Z, Li YM. Potential role of Helicobacter pylori infection in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(41):7024-7031.
- [12] 许勇,陶颖,苟小军.非酒精性脂肪肝中医病因病机探析[J].*中华中医药学刊*, 2016, 34(11):2586-2589

- [13] 李军祥, 陈治水, 危北海. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(02):155-158.
- [14] 梁浩卫, 赵文霞. 赵文霞教授治疗非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 光明中医, 2014, 29(1):157-158
- [15] 赵文霞. 薛博瑜教授治疗非酒精性脂肪性肝炎临床经验[J]. 中医学报, 2012, 27(6):684-686
- [16] 何道同, 王兵, 陈珺明. 疏肝健脾脂肪肝中医治疗的基础[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(5):651-652
- [17] 李春颖. 健脾化浊饮治疗非酒精性脂肪性肝病临床观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(15):45-46
- [18] 李军祥, 王允亮, 刘敏, 等. 健脾疏肝方治疗非酒精性脂肪性肝炎多中心、随机、对照的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1):15-19.
- [19] 冯高飞, 陈若. 疏肝健脾方对非酒精性脂肪性肝炎患者肝纤维化指标的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12):2357-2359
- [20] 徐森华, 辜新奇, 徐成兴. 消脂方治疗湿热型非酒精性脂肪性肝病患者的临床疗效评价[J]. 世界中医药, 2016, 11(8):1524-1526.
- [21] 祁佳, 张宇锋, 夏清青. 二陈汤治疗非酒精性脂肪肝的系统评价[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12):2276-2280.
- [22] 张良登, 魏玮, 孙晓红, 等. 茵陈蒿汤加减治疗非酒精性脂肪肝的随机对照试验系统评价与 Meta 分析[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(16):2327-2337.
- [23] 王珏云, 张异卓, 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.
- [24] 张良登, 孙晓红, 魏玮, 等. 柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝的系统评价与 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9):1004-1007.
- [25] 龚享文, 杨钦河, 徐拥建, 等. 疏肝健脾法治疗非酒精性脂肪性肝病随机对照的系统评价[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14):3817-3820.
- [26] 赵唯含, 余铁群, 李军祥, 等. 壳脂胶囊对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 TNF- α 、IL-6 及 GLUT-4 水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(4):231-234
- [27] 宋海燕, 刘洋, 毛志敏, 等. 当飞利肝宁胶囊预防非酒精性脂肪性肝病大鼠肝纤维化[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(3):154-156
- [28] 欧强, 徐燕华, 曲立娟, 等. 强肝胶囊对非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗指数和肝纤维化评分的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10):1951-1954
- [29] 赵世印, 邱华, 贺琴, 等. 绞股蓝皂苷对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病模型大鼠肝纤维化影响[J]. 医药导报, 2014, 33(2):156-159
- [30] 李军祥, 余铁群, 史瑞. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病研究的几点思考[J]. 环球中医药, 2009, 2(4):261-264
- [31] 徐娇雅, 肖铁刚, 舒祥兵, 等. 当飞利肝宁胶囊调控炎症小体改善非酒精性脂肪肝病大鼠肝损伤敏感性[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5):1580-1584.
- [32] 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.
- [33] 杨跃武, 肖阁敏, 招柏明, 等. 壳脂胶囊治疗非酒精性脂肪肝的随机对照研究[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(4):638-640.
- [34] 孟胜喜, 冯琴, 彭景华, 等. 从痰瘀角度论治非酒精性脂肪性肝病[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3):623-626.
- [35] 于春霞, 傅力. 肠道菌群——运动干预防治代谢性疾病的新靶点[J]. 中国运动医学杂志, 2017, 36(5):443-447.
- [36] 刘涛, 徐秋玲, 赵岩. 非酒精性脂肪肝大鼠肠道黏膜屏障功能的实验研究[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(11):1124-1127.