

基于“土壅木郁”与肠道微生态失调的联系 论治非酒精性脂肪性肝病*

谢凤娇^{1,2}, 熊 钦¹, 姚承佼¹, 罗利红^{1,2}, 李奕霖¹,
刘虹伶^{1,2}, 李廷林^{1,2}, 冯培民^{1,2**}

(1. 成都中医药大学临床医学院 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院 成都 610072)

摘 要:近年来,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的高发病率引起越来越多的关注,诸多的研究证据表明,肠道微生态失调引起的代谢、免疫、炎症等反应在NAFLD的进程中发挥着重要作用。追溯NAFLD的中医病因,“土壅木郁”理论与其形成密切相关,土壅引起脾胃升降功能失常,导致运化失司,进一步反侮木气,引起肝之木气郁滞,久而发展成本病。此外,在本病中,“土壅木郁”所产生一系列症状与肠道微生态失调所致病症相似,故推测“土壅木郁”与肠道微生态失调之间存在联系。此前,我们师承的研究团队关于中医证候客观化的研究对于NAFLD中“土壅木郁”与肠道微生态失调联系的推测具有启发和指导作用。除了二者宏观病理联系,也可以大胆推测中医“土壅木郁”的微观物质改变即表现为肠道微生态失调,但缺乏有力的证据支持,需更多临床实验和技术证实。目前理清二者的宏观联系可为临床治疗NAFLD提供更多新的治疗方法和选择。总体而言,NAFLD的治疗方案可融会贯通中西医,综合择优选择中西医单独或者联合治疗。此外,二者微观联系的探索不仅为中医理论的更加客观化,更具有辨识、可信度奠定基础,也可以将这种联系拓展运用到更多发病机制与肠道微生态和“土壅木郁”有关的疾病中,赋予它新的见解和更多临床运用,以期解决更多疑难杂症。

关键词:非酒精性脂肪性肝病 土壅木郁 肠道微生态失调 肠道菌群 论治 中医理论客观化

doi: 10.11842/wst.20210907007 中图分类号: R259 文献标识码: A

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史,以肝细胞脂肪变性和肝脂质贮积为特征的临床病理综合征^[1]。在全球范围内NAFLD患病率呈上升趋势,根据最新流行病学调查显示其患病率接近25%,已成为世界上最常见的慢性肝病^[2-3]。NAFLD发展存在多个阶段,从单纯的肝内脂肪含量增加进展到非酒精性脂肪性肝炎并伴有不同程度的坏死性炎症、纤维化,部分患者进一步发展为肝硬化、肝癌^[4]。目前该病的治疗方式相对较少,主要是生活方式干预治疗。因此,探索更多安全

有效的治疗方法是必要的。

肠道微生态系统由肠道正常菌群及其所生活的环境共同构成,肠道正常菌群是其核心部分,而肠黏膜结构及功能对这个系统的正常运行有很大影响。肠道微生物量占人体总微生物量的78%,肠道菌群种类约400-500种^[5]。肠道菌群最显著的特征之一是其稳定性,若失去平衡则会发生各种肠内、外疾病。目前国内外大量研究表明,肠道微生态失调可导致NAFLD^[4-6]。因此,肠道微生态调节已成为治疗该病的重要靶点。追溯NAFLD的中医病机,“土壅木郁”是导

收稿日期:2021-09-07

修回日期:2022-01-01

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81273630):慢性乙肝中医证候差异蛋白组学及方药干预研究,负责人:冯培民;国家自然科学基金委员会面上项目(81673854):腹泻型肠易激综合征中医方-证-肠道微生态的宏基因组学研究,负责人:冯培民。

** 通讯作者:冯培民,教授,硕博研究生导师,博士,主要研究方向:中医药防治消化系统疾病的基础与临床研究。

致NAFLD发病的重要病因,其核心病机是脾土之气壅滞反侮肝木之气,引起肝失疏泄,痰浊瘀血等内生,互结于肝,逐步进展为NAFLD。“土壅木郁”与肠道微生态失调同为NAFLD发病之因,且二者所致病症表现相似,说明两者之间存在相关性。此前,我们师承的研究团队开展了慢性乙肝中医证候差异蛋白组学及方药干预研究以及肠易激综合征中医方-证-肠道微生态宏基因组学研究,运用系统生物学技术揭示了相关疾病中医证候的微观物质改变—肠道微生态中蛋白、宏基因等的差异,也在中医证候客观化方面取得一定成果。这种中医证候微观研究对于NAFLD中“土壅木郁”与肠道微生态失调联系的推测具有启发和指导作用。在我们通过一些宏观生理病理联系辨清二者关系的情况下,也可以大胆推测中医“土壅木郁”的微观物质改变即表现为肠道微生态失调,只不过这样的推测需更多临床研究和系统生物学技术证实。

本文就NAFLD中肠道微生态和“土壅木郁”的关系进行讨论,旨在辨清二者关系基础上提供新思路与方法论治NAFLD。总体治则上,中医以疏通之法恢复中焦脾胃气机及运化之功,进而使肝气条达,疾病可复。现代医学则是运用肠道微生态调节的最新疗法,如益生菌、益生元、粪菌移植等途径减轻肝脏损伤,延缓NAFLD的进展。

然而,相较于单独讨论肠道微生态或“土壅木郁”与NAFLD关系及论治的综述,本文综合探讨了三者之间的联系,在NAFLD中找到了东西方医学的一个交触点,尤其对于肠道微生态与“土壅木郁”联系的探索不仅为中西医理论之间搭建桥梁,也丰富了各自的内涵,而对于两者微观联系的探索同样为中医理论的更加客观化,更具有辨识、可信度奠定基础。此外,这种关联也可以举一反三的运用到更多发病原因与肠道微生态和“土壅木郁”有关联的疾病中,如各种肝炎、功能性胃肠病、炎症性肠病等,有助于为这些疑难疾病提供更多行之有效的治疗方案。

1 “土壅木郁”理论与NAFLD

1.1 “土壅木郁”理论概述

“土壅木郁”理论在中医历代古籍中确切的论述较少,其更多的是在探讨肝脾失和的论著中被分而提及,以一种病理证候呈现,在此主要从其形成来概述这一理论。根据中医脏腑理论可知,肝脾之间关系紧

密,相互作用,一则肝有助脾运化之效。肝主疏泄,分泌胆汁,输入肠道,助脾胃运化食物,脾得肝之疏泄,则升降协调,运化健旺^[7]。周学海《读医随笔》云“脾主中央湿土,其体淖泽……其性镇静是土之正气也。静则易郁,必借木气以疏之。土为万物所归,四气具备,而求助于水和木者尤亟^[8]。”二则脾主运化,化生气血涵养肝。脾气健运,水谷精微充足,才能不断地输送和滋养于肝,肝才能得以发挥正常的作用。正如《医宗金鉴·删补名医方论》所言:“肝为木气,全赖土以滋培,水以灌溉”。总言之,“土得木而达”,“木赖土以培之”。肝脾和调是体格康健和疾病恢复的重要生理环节。若肝脾失和,则百病由生。其中“土壅木郁”便是脾病及肝的病理状态。

以五行学说解析,肝在五行之中与木行相对,脾与土行相应,五行生克之中肝脾相克,原为木克土,木气制约土气,然而“土壅木郁”状态与之相反,乃是土气壅滞,破其制约,反侮于木的过程。具体表现为脾土之气壅滞,反侮木气,木气受侮而失于条达,久而引起肝之郁滞,影响肝主疏泄的功能^[9]。“土壅木郁”形成虽明,但“土壅”仍需明辨虚实之因,有脾虚致壅和脾实致壅滞的区别。概言之,中焦气机升降运转有赖肝之疏泄,肝疏亦依赖脾运化之血濡养,二者联系紧密,相互作用。因此“土壅木郁”不仅是一种整体的病理状态,“土壅”与“木郁”之间也是相互关联、互为因果。“土壅木郁”既是中医理论中的病理状态,亦是肝脏疾病的发病要素。

1.2 NAFLD的关键中医病机——“土壅木郁”

1.2.1 病因和病位契合“土壅木郁”

NAFLD一病在中医古籍中并无确切病名记载,根据本病的临床表现,可归于“肝癖”、“胁痛”、“积聚”、“肝著”等范畴^[10]。NAFLD的中医病变关键在于肝失疏泄,其枢纽环节归于“脾病”。张志聪对《内经》进行补注时提到:“中焦之气,蒸津液化,其精微……溢于外则皮肉膏肥,余于内则膏育丰满”。文中指出过食肥甘厚味,壅滞中焦,损伤脾胃,脾胃运化失司,痰湿内聚,膏浊内生蕴于肝,肝失疏泄致病^[11];《金匱翼·肝郁胁痛》有云:“肝郁胁痛者,悲哀恼怒,郁伤肝气。”即情志不舒可使肝失疏泄,津液不输,津聚为痰,阻碍中焦气机,致气血运行不畅,痰瘀互生,内聚于肝而发病^[12]。由上可知,脾失健运,肝失疏泄,脾病及肝是NAFLD发病的核心病因,且这种脾病的病因病位与“土壅”一致,肝失疏

泄所致肝郁与“木郁”相合,因此从病因病位角度分析,“土壅木郁”是NAFLD发病的重要病机。

1.2.2 病症和病机契合“土壅木郁”

NAFLD的中医病位在肝,与脾、肾两脏密切相关。临床表现主要是食欲不振、疲倦乏力、恶心、呕吐、肝区或右上腹隐痛、胀闷,而脾壅肝郁证(土壅木郁证)的中医证候表现为脘腹痞满、大便黏滞不爽、情志抑郁、肠鸣、矢气、纳差、困倦乏力等^[13]。对比可知NAFLD的临床表现与“土壅木郁”所致证候高度重合,说明二者之间具有相关性。此外,NAFLD发展为非酒精性脂肪肝炎时可出现黄疸,以“土壅木郁”理论在《四圣心源·卷七·杂病解下·黄疸根原·谷疸》中解释为“阳衰土湿,水谷消迟,谷精埋郁,不能化气,陈腐壅遏,阻滞脾土,木气遏陷,土木郁蒸,则病黄疸”^[9]。

不止于此,NAFLD的临床症状亦能通过“土壅木郁”解释其病机。在NAFLD中,导致“土壅”的原因可分虚实,脾虚者因脾土虚弱,运化失职,气血生化亏缺,一则难以濡养肌肉脑窍,纳差,乏力之症自生,二则脾胃升降失常,清气不升,浊气不降,上不得精微之滋养而见精神疲惫;中有浊气停滞而见腹胀满闷;下有精微下流而见便溏、泄泻^[14]。脾实者为湿热,瘀血病邪犯脾,致中焦气机不利,影响肝之疏泄,形成“木郁”,肝气郁结不舒发为胁痛^[15]。因此可从病症和病机方面进一步证实NAFLD与“土壅木郁”的联系。

1.2.3 病机和治法契合“土壅木郁”

NAFLD的核心病机是脾失健运致痰湿内生,壅滞中焦,气血运行不畅,痰浊瘀血互结化为膏浊,内聚于肝则肝木郁滞,这种肝郁进一步加重脾失运化,而肝体阴用阳,需得到濡养才能条达,脾失健运加重,不仅增添“土壅”之症,又进一步加剧“木郁”,终致NAFLD形成。

临床中,针对NAFLD的病机,治法多选用健脾调肝,祛痰化湿之法。此法强调肝脾同调,与“土壅木郁”理论强调肝脾同治的方法相通。在临床实践中亦能证实治法的疗效,张琴等^[16]总结NAFLD的病机为“土壅木郁”,予祛脂三味方“消土壅”、“解木郁”,临床运用疗效显著。综上所述,NAFLD病机和治法与“土壅木郁”息息相关。

2 NAFLD的重要西医发病机制——肠道微生态失调

肠道微生态对宿主健康益处良多,其中包括维持

粘膜屏障完整性、胆汁酸代谢、营养获取和防止病原体入侵。近年来多项证据表明,肠道微生态失调在多种肝病的发生发展中起着重要作用^[17-19]。而关于肠道微生态失调在其中作用机制的研究探讨持续至今,其中肠-肝轴理论获得了较大的认可。肠-肝轴肠道屏障对于延缓有害物质(毒素、微生物和细菌代谢物)和维持正常的肠道环境至关重要。

NAFLD患者肠道微生态失调主要通过肠-肝轴发病,其作用机制如下:①肠道菌群结构的改变:大量研究证实,肠道菌群失调可改变胆汁酸的含量、组成,影响胆碱代谢,促进肠黏膜通透性增加,促进内源性乙醇及内毒素等有害代谢产物释放增加,通过以上途径诱发NAFLD;②肠道细菌成分和代谢物的影响:脂多糖(LPS)以及其他致炎的细菌成分可通过增强炎症反应增强NAFLD的易感性^[20-21];③肠屏障功能和胆汁酸稳态的损害:肠屏障对细菌、肠腔抗原和炎性因子等有害物质的移位具有有效的防御作用。肠道微生态失调会引起胆汁酸库的失衡和肠道屏障功能破坏,屏障的破坏会导致肠道对细菌及其衍生物的渗透性增加,细菌碎片或产物移位到血液中会激活免疫系统,刺激炎症,加速NAFLD的进程^[21-24];④打破宿主的先天免疫系统稳态:研究证实肠道微生物群和免疫系统在很大程度上是从出生起就共同发育的,处于共生稳定状态,一旦免疫稳态被破坏就会发生一系列病理变化,最终导致NAFLD的发生发展^[2,25]。不仅仅是在NAFLD中,肠-肝轴和肠道菌群之间的相互作用在慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、酒精性肝病的发病机制中所起的作用也已得到了部分佐证^[18]。因此,综合运用各种方法维持肠道微生态稳定对治疗NAFLD至关重要,作为二者之间联系紧密的肠-肝轴也成为目前治疗本病的重要靶点和思路。

3 “土壅木郁”理论与肠道微生态失调的关系

3.1 二者生理功能相似

“土壅木郁”属于病理状态,正常生理状态是肝脾调和,同理,肠道微生态失调也属于西医病理状态,其正常表现为肠道微生态稳定。两者均在生理状态时,功能的相似之处在于消化吸收、免疫防御两方面。肝脾调和时主要表现为脾胃升降协调,肝疏泄正常,共同协调完成饮食水谷的消化和水谷精微的吸收、转输^[26]。其过程分为了3个步骤:一是胃初步腐熟消化

饮食物,经小肠的泌别清浊作用,通过脾的磨谷消食作用使之化为水谷精微;二是吸收水谷精微并将其传输至全身;三是将水谷精微上输心肺而化为气血等重要生命物质^[27]。这个肝脾调和参与水谷精微生成运输,营养全身的过程与肠道微生态稳定,正常肠道菌群参与机体物质代谢和促进肠道蠕动,促进某些维生素、营养物质的合成营养机体的过程一致。可说明二者之间生理功能相似。

另外,在免疫方面两者同样体现出相关性,卫气化生于脾胃运化的水谷精微之气,属于其中比较慓悍滑疾的部分。如《素问·痹论》所言:“卫者,水谷之悍气也”。《灵枢·营卫生会》有记载:“人受气于谷,谷入于胃,以传与肺,五脏六腑,皆以受气。其清者为营,浊者为卫。”^[28]卫气在机体中具有诸多功能,不仅能温养内外一切脏器组织,还具有滋养腠理,开阖汗孔的作用。然而,卫气最主要功能是护卫肌表,防御外邪入侵^[29-30]。这与正常肠道菌群维持人体的免疫功能、防止有害细菌增殖的功效一致。再一次从免疫方面证实二者生理功能相似,内部存在相关性。

3.2 二者病理症状相似

“土壅木郁”所表现的中医证候是脾土壅滞、反侮肝木、肝木不舒,主要表现为脘腹痞满、大便黏滞不爽、情志抑郁、纳差、困倦乏力等,而肠道微生态失调也常出现腹痛、腹泻、腹胀、便秘等症状^[31]。两者的症状有诸多重合,因此说二者病理症状相似。此外部分相似的症状也会出现在其他病因与“土壅木郁”和肠道菌群失调共同相关的疾病中,如:肝炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎等病。故推测这些疾病发病可能也与“土壅木郁”和肠道微生态失调相关,可为这些疑难疾病治疗提供新思路。

3.3 二者有关联的发病机理

“土壅木郁”的发病主要是土侮木的病理过程,此处的“土”并非狭义的脾土,可以泛指五行之中具有“土”特性的脏腑,即具有生长、受纳、承载、化生功能的器官,可包括脾胃和大小肠等。“土壅木郁”的发病机制是脾胃和大小肠等共同参与饮食物运化传输的功能受损,中焦气机壅滞,形成“土壅”,气血津液不行,成痰、成瘀,凝聚成膏浊内聚于肝,肝失疏泄,进一步加重脾失健运,恶性循环,促使NAFLD发生。而西医的“肠-肝轴”则是机体的静脉血液中携带了从食物吸收的营养物质以及来自肠道微生物区的因子和免

疫反应产物,通过门静脉进入肝组织,而在肝细胞中合成的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸偶联,在肝脏形成胆盐,储存在胆囊中,然后进入小肠,肝肠之间关系密切^[23,32-33]。这两者的发病部位均涉及肠肝,且二者发病均是肠道和肝脏相互影响,互为因果,从二者相似的发病机制推测“土壅木郁”与肠道微生态失调之间存在联系。

3.4 二者有关联的内在变化

“土壅木郁”的病因多样,其对应的中医治法众多,随着现代药理学的蓬勃发展,越来越多证据表明中药单体、中药成分、中药复方对肠道菌群具有调节作用。在NAFLD中,大量临床研究证实,在不同中医治法的指导下,运用中药复方治疗能调节机体肠道菌群,恢复肠道微生态平衡,从而调节脂代谢、糖代谢、保护肝功能,对本病发挥治疗作用^[34]。Han等^[35]研究发现四妙方可减轻高脂肪/高蔗糖饮食诱导的NAFLD并调节肝脏脂质代谢途径,而这一作用与肠道微生物群组成的调节有关,特别是嗜黏蛋白阿克曼菌的相对丰度增加。Nobili等^[36]的研究显示,在NAFLD大鼠模型中,参苓白术散能降低血清总胆固醇水平并减轻肝脏脂肪变性。其微生物组分析发现,参苓白术散改变了治疗组肠道菌群,具体数据显示其增加了短链脂肪酸产生细菌的丰度,如双歧杆菌和厌氧菌。Tang等^[37]的一项实验研究表明,护肝清脂片通过调节肠道微生物群来发挥降脂和抗炎作用,改善NAFLD状况。其16SrRNA基因测序分析显示,经护肝清脂片处理后,NAFLD大鼠模型中39个属的丰度有显著差异。Wang等^[38]的基础研究表明清化方可减轻高脂饮食诱导的NAFLD大鼠的肝功能障碍和血脂水平升高。还能有效降低肝脏脂肪变性的程度,调整肠道菌群的数量和结构。在Guo等^[39]的研究中,分析不同剂量的葛根芩连汤对喂食高脂肪饮食8周的大鼠肠道细菌总量和分布的影响。结果发现葛根芩连汤治疗改善了这些高脂肪饮食大鼠的肠道菌群变化,导致与对照组相似的厚壁菌、梭状芽孢杆菌、乳酸杆菌、杆菌和丹毒丝菌的水平增加,进一步证实了葛根芩连汤在治疗NAFLD方面的疗效。这些研究表明基于“土壅木郁”病因的中医治疗对NAFLD的影响可能取决于其对肠道微生物群的调节作用,进一步说明二者内在联系紧密。

总之,肠道微生态失调与“土壅木郁”不仅在生理、病理功能上紧密联系,在作用机制和机体内在改

变方面同样关联匪浅,故可以推测肠道菌群失调是“土壅木郁”的微观物质变化,这使得“土壅木郁”理论更加客观化,同时也为NAFLD的诊治提供更多思路。

4 辨清“土壅木郁”与肠道微生态失调联系,指导NAFLD临床用药

基于“土壅木郁”与肠道微生态失调之间的相互关系,互相影响,在临床治疗中可采用中医、西医、中西医结合治疗三种方案。

4.1 基于“土壅木郁”发病理论,中医论治NAFLD

因引起“土壅”的病因或虚、或实、或虚实夹杂,治疗关键以“通”为治疗大法,关于“通”,在中医腹痛的治则中解释的最为清楚^[40]。实则“通”法关键在于顺应生理功能,病理趋势,因势利导,辨证用药。因此,针对不同病因引起的“土壅”,应在辨明寒热虚实的基础上适当辅以理气、活血、通阳等疏导之法。

4.1.1 脾虚致“土壅”

补脾兼以疏肝行气是此类NAFLD的主要治法,对于脾气虚弱兼肝郁的NAFLD,临床治法以疏肝解郁,健脾和营为基础,方选逍遥散加减^[41]。在一项临床效果观察中发现配合使用逍遥散加减治疗的NAFLD患者,经治疗后总有效率为83.33%,明显高于对照组73.33%,观察其生物化学指标可知患者ALT、TG、TC值明显降低,在一定程度上控制NAFLD进一步发展并延缓肝脏的组织学变化^[42]。若是脾阳不足的NAFLD患者,由于脾阳不足,温运失职,寒从内生,水谷失运,水湿不化,阻滞中焦气机,因而导致“土壅”,遵循寒者温之的原则,选用兼顾肝脾的温补之方,可运用小建中汤加减,方中诸药共同作用壅滞的中焦,恢复脾胃气机升降,从而达到治疗或逆转NAFLD的目的。在临床实践中,后世医学在研究张仲景著作的基础上,提出了以小建中汤为主的“甘药”防治肝病的理论,其中,曹颖甫喜用小建中汤防治肝病,主要用于脾虚者,且医治获得良效^[43]。总之,对于脾虚的NAFLD也需辨证后选方治疗。

4.1.2 痰浊、湿浊致“土壅”

《素问·至真要大论》曰:“诸湿肿满,皆属于脾”。脾的运化失职是湿浊内生的关键。对于素体肥胖,痰湿过盛;或因恣食生冷,饮食不节、过食肥甘,内伤脾胃,致使脾失健运不能为胃行其津液,津液的输布发生障碍致水液不化,聚而成湿,停于中焦郁阻气机引

发“土壅”。对于湿浊的治疗《素问·六元正纪大论》有论述“湿淫于内,治以苦热,佐以酸淡,以苦燥之,以淡泄之”^[44]。因此,对于湿浊内停型NAFLD多以健脾升清、祛湿化浊之法,方可选胃苓汤加减^[41]。张银年等^[45]观察加味胃苓汤治疗NAFLD的疗效,结果显示在给药45天结束后,两组的血脂及肝功能均有改善,治疗组更明显,有效率达到96%,高于对照组,证实了加味胃苓汤治疗湿浊内停型NAFLD的有效性。故该治法选方具有参考价值,可予临床推广运用。

4.1.3 湿热致“土壅”

在NAFLD中,湿热疫毒侵袭,或者饮酒过度,贪逸少劳,损伤脾土之气,运化失常,精微输布受阻,痰湿内生,郁久酿生湿热,湿热壅阻中焦致“土壅”,气机不利,肝失疏泄,引起血行不畅,脉络壅塞,膏浊蕴于肝胆,形成本病,由此可知湿热与NAFLD的形成有关。治法以清热化湿为主,主选三仁汤合茵陈五苓散加减^[41]。徐立等^[46]在加味茵陈五苓散治疗湿热蕴结型NAFLD的疗效观察实验中发现,治疗组患者的肝功能、血脂等实验室指标疗效、腹部CT疗效、腹部B超疗效均优于对照组。实验证实NAFLD患者临床运用加味茵陈五苓散能改善肝功能,调理血脂。上述方药对于治疗湿热蕴结型NAFLD患者均发挥良好稳定的临床疗效,适宜在临床工作中的应用,旨在达木疏土。

4.1.4 痰瘀致“土壅”

正如《景岳全书》所云:“人之多痰,悉由中虚”。中医认为脾为生痰之源,脾虚则湿胜,湿聚则痰生,且脾虚日久不愈而致痰毒内结,脉络瘀阻,久之则使气血凝聚^[47]。《古今医鉴》言:“脾土虚弱,清者难升,浊者难降,留中滞膈,痰而成痰”。痰瘀互结阻止中焦气机致“土壅”,进一步影响肝的疏泄功能,加重脾运化,生成更多痰瘀,痰瘀互结于肝,日久发展为NAFLD。基于痰瘀互结致本病,治之“当以散结顺气、化痰和血”。因此治法以活血化痰,祛痰散结为主,选方血府逐瘀汤合二陈汤加减^[41]。王国华^[48]予以NAFLD患者祛瘀化痰方治疗后观察到该方具有保护肝功能、改善血脂、提高临床疗效的作用。临床对痰瘀互结型NAFLD的辨证施治,亦获效良多。

4.2 基于肠道微生态失调,西医治疗NAFLD

肠道微生物群在新陈代谢和维持肠道屏障完整性方面起着重要作用^[49]。肠道微生态和NAFLD之间的病理生理关系是复杂的,肠道微生态失调也是

NAFLD的一个致病因素,并通过调节宿主能量代谢、胰岛素敏感性、免疫反应和炎症来促进其进展^[50]。最近的几项研究已经提出了调节肠道微生物群的新的治疗方法,如:益生菌、益生元、粪菌移植等。在一项肠道微生物群的调节可能成为NAFLD治疗的新靶点的系统评价中证实益生菌的使用与肝脏炎症、LSM以及脂肪变性的肝脏特异性标志物的改善有关,其治疗NAFLD的有效性获得肯定^[51]。近年来,粪菌移植的研究也在如火如荼开展,是目前治疗NAFLD的新方向,它可以逆转与NAFLD相关的肠道微生态失调。但粪菌移植也有不可预测的感染风险和有限的稳定性,因此粪菌移植的推广运用仍需要进一步的临床试验来证实其安全性^[52]。总之,目前西医治疗NAFLD的肠道微生态疗法多证实有效,但安全性仍待进一步商榷,未来对其安全性的相关研究可继续开展,目前临床中益生菌、益生元可作为辅助治疗,粪菌移植也可在综合评估合格后酌情运用。

4.3 基于二者联系,中西医结合治疗。

有研究显示,调节肠道微生态已成为治疗NAFLD的一种潜在的治疗策略。随着现代药理学研究的深入,诸多研究表明中药单体、中药成分、中药复方等有调节肠道菌群的作用,也具有改善机体脂质代谢及延缓NAFLD进展的作用,包括天麻素^[53]、决明子^[54]、白藜芦醇^[55]、槲皮素^[56]、绞股蓝苷^[57]、苓桂术甘汤^[58]等。因此,在NAFLD的治疗中,中医治疗通过自身有效成分直接作用或者调节肠道菌群间接作用两条途径改善NAFLD,因此本病的干预治疗可予中医药治疗(中药单体、中药成分、中药复方)为主,辅予口服较为安全有效的益生菌、益生元,对于一些顽固难

愈的NAFLD患者,也可以辅助运用粪菌移植方案。此外,还有生活方式干预,包括中医养生理论和西医均衡营养指导。通过以上中西医结合的治疗方式为NAFLD提高诊治有效率,避免病情进展,做到已病防变。

5 小结

肠道微生态是目前新兴的研究领域,而“土壅木郁”则是中医历史中较为悠久的发病理论,二者看似无关,但随着中医客观化研究的逐步开展,越来越多的中医理论也将找到对应的微观物质变化。在NAFLD的发病机制中,通过对“土壅木郁”和肠道微生态失调之间联系的探究,证实二者存在相关性。基于此前的研究基础,甚至可大胆推测肠道微生态失调是“土壅木郁”的微观物质变化,但仍待运用系统生物学技术开展研究,进一步将系统生物学与中医理论研究相结合,有望从完整的疾病分子机制角度解释“土壅木郁”这一中医特色的概念,可以更好地阐明中医理论的本质,使中医理论得到客观、定量的描述,实现中医理论的现代科学诠释。在二者已知的联系上,我们进一步延伸,发现这一联系在其他一些二者参与发病的疾病中同样适用,这一发现也可为疑难疾病治疗提供更多新思路和方法。

但是,本文论述之中仍有待探索补充的部分,一是对于“土壅木郁”和肠道微生态失调的微观联系机理缺乏临床及基础研究,尚待进一步完善证候学、基因组学、蛋白质组学等研究,二是肠道微生态疗法的安全性需更多临床研究证实,在临床中应谨慎使用,旨在获得更安全有效的治疗。

参考文献

- 徐三鹏,白洲霞,杨少军.从“浊毒”探讨非酒精性脂肪性肝病发病原因.辽宁中医药大学学报,2017,19(1):92-95.
- Cotter T G, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: The state of the disease. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1851-1864.
- Bakhshimoghaddam F, Alizadeh M. Contribution of gut microbiota to nonalcoholic fatty liver disease: Pathways of mechanisms. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 44: 61-68.
- Chen J Z, Vitetta L. Gut Microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5214.
- 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.中国微生态学杂志,2021,33(2):227-230.
- 刘岷,纪立金.浅谈“土壅木郁”理论与临床运用.中华中医药杂志,2021,36(4):1956-1958.
- 刘自力,吴兆利.从肝脾论治糖尿病.中医药信息,2005,6:31-33.
- 杜可可,何丽清.试从肝脾同调理论认识柴胡类方.山西中医学院学报,2017,18(2):11-12.
- 孙宁宁,叶永安.“土壅木郁”理论及其在肝病临床中的应用.世界中医药,2015,10(3):383-386.
- 黄鸿娜,符燕青,黄晶晶,等.非酒精性脂肪肝中医药治疗进展.辽宁中医杂志,2020,47(11):201-203.
- 王泽,王秋虹,黄达,等.从“虚”“郁”探析代谢综合征的中医病机.

- 中医杂志, 2019, 60(12): 1021-1024.
- 12 李点. 基于“木郁达之”探讨化肝煎之临证运用. 广州中医药大学学报, 2021, 38(4): 842-845.
 - 13 张声生, 陶琳. 肝脾不调证中医诊疗专家共识意见(2017). 中医杂志, 2017, 58(16): 1436-1440.
 - 14 林建东, 胡镜清, 刘保延. 脾气虚证PRO量表概念框架的探讨. 天津中医药, 2013, 30(5): 277-281.
 - 15 李硕, 陈光, 杜宏波, 等. 基于肠道菌群失调探讨“土壅木郁”理论与慢性乙型肝炎发病的关系. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3129-3132.
 - 16 柴海生, 张琴. 祛脂三味方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及安全性分析. 肝脏, 2018, 23(9): 778-781.
 - 17 Wang L J, Wan Y J Y. The role of gut microbiota in liver disease development and treatment. *Liver Research*, 2019, 3(1): 3-18.
 - 18 Giuffrè M, Campigotto M, Campisciano G, et al. A story of liver and gut microbes: How does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(5): G889-G906.
 - 19 Hu H M, Lin A Z, Kong M W, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: Molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol*, 2020, 55(2): 142-158.
 - 20 Bibbò S, Ianaro G, Dore M P, et al. Gut Microbiota as a driver of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 9321643.
 - 21 Ji Y, Yin Y, Li Z R, et al. Gut Microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*, 2019, 11(8): 1712.
 - 22 Zeng T, Zhang C L, Xiao M, et al. Critical roles of Kupffer cells in the pathogenesis of alcoholic liver disease: From basic science to clinical trials. *Front Immunol*, 2016, 7: 538.
 - 23 Ji Y, Yin Y, Sun L J, et al. The molecular and mechanistic insights based on gut-liver axis: Nutritional target for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) improvement. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3066.
 - 24 Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab*, 2021, 50: 101122.
 - 25 Nicoletti A, Ponziani F R, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4814-4834.
 - 26 海英, 王翰, 李德新. 李德新教授“调脾胃安五脏”学术思想研究. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1287-1290.
 - 27 贾连群, 宋囡, 吕美君, 等. 基于“脾气散精”理论探讨肠道微生物稳态与糖脂代谢的关系. 辽宁中医杂志, 2019, 46(9): 1862-1864.
 - 28 谢维宁, 杨钦河, 王强. 从肝脾论治脂肪肝. 时珍国医国药, 2007, 2: 328-329.
 - 29 张朝晖, 朱朝军, 马静. 化腐再生内治法治疗糖尿病足. 中医学报, 2014, 29(1): 23-25.
 - 30 吴相春, 贾振华, 魏聪, 等. 《内经》营卫关系探析. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(2): 127-129.
 - 31 张玉佩, 杨钦河, 邓远军, 等. 中焦湿热证与胃肠道微生态关系刍议. 中医杂志, 2016, 57(24): 2094-2096.
 - 32 Son G, Kremer M, Hines I N. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterol Res Pract*, 2010, 2010: 453563.
 - 33 Lin C H, Kohli R. Bile acid metabolism and signaling: Potential therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(6): 164.
 - 34 Zhang S W, Wong Y T, Tang K Y, et al. Chinese medicinal herbs targeting the gut-liver axis and adipose tissue-liver axis for non-alcoholic fatty liver disease treatments: The ancient wisdom and modern science. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 572729.
 - 35 Han R T, Qiu H H, Zhong J, et al. Si Miao Formula attenuates non-alcoholic fatty liver disease by modulating hepatic lipid metabolism and gut microbiota. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153544.
 - 36 Nobili V, Putignani L, Mosca A, et al. Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: Which strains act as health players? *Arch Med Sci*, 2018, 14(1): 81-87.
 - 37 Tang W J, Yao X R, Xia F, et al. Modulation of the gut Microbiota in rats by Huguang Qingzhi Tablets during the treatment of high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7261619.
 - 38 Wang Y Q, Lv S X, Shen T B, et al. Qinghua Fang inhibits high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 3219-3234.
 - 39 Guo Y, Ding P H, Liu L J, et al. Gegen Qinlian Decoction attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in rats via gut Microbiota. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 7370891.
 - 40 罗雪梅, 周凯, 舒发明, 等. 中医通法在肝硬化腹水治疗中的运用. 四川中医, 2015, 33(10): 28-30.
 - 41 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). 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 483-486.
 - 42 黄琛, 石磐. 逍遥散加减治疗非酒精性脂肪肝患者的临床效果观察. 临床合理用药杂志, 2019, 12(11): 65-66.
 - 43 李开韵, 邵雷. 从“治未病”思想浅论小建中汤治疗肝病. 中医学报, 2014, 29(12): 1743-1744.
 - 44 李兰, 吕波, 高林. 基于中医经典理论的分消走泄法治疗湿热病渊源探讨. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 939-941.
 - 45 张银年. 加味胃苓汤治疗非酒精性脂肪肝随机平行对照研究. 实用中医内科杂志, 2013, 27(2): 10-11.
 - 46 徐立, 符晶, 方芳, 等. 加味茵陈五苓散治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病的疗效及对肠道菌群的影响. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 127-132.
 - 47 袁成业, 肖香群. 非酒精性脂肪肝痰瘀证从脏腑辨治浅析. 陕西中医, 2014, 35(12): 1696.
 - 48 王国华. 祛瘀化痰方治疗非酒精性脂肪肝痰瘀互结证临床观察. 新中医, 2016, 48(5): 93-95.
 - 49 Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, et al. Allogenic fecal Microbiota

- transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease improves abnormal small intestinal permeability: A randomized control trial. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(7): 1055–1065.
- 50 Zhou D, Fan J G. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(17): 2019–2028.
- 51 Suk K T, Kim D J. Gut microbiota: Novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroent*, 2019, 13(3): 193–204.
- 52 Moayyedi P, Surette M G, Kim P T, *et al*. Fecal Microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 102–109.e6.
- 53 Wang G, Wu B, Zhang L N, *et al*. The protective effects of trelagliptin on high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(4): e22696.
- 54 Luo H Y, Wu H W, Wang L X, *et al*. Hepatoprotective effects of Cassiae Semen on mice with non-alcoholic fatty liver disease based on gut microbiota. *Commun Biol*, 2021, 4: 1357.
- 55 Wang P, Wang J, Li D T, *et al*. Targeting the gut microbiota with resveratrol: A demonstration of novel evidence for the management of hepatic steatosis. *J Nutr Biochem*, 2020, 81: 108363.
- 56 Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, *et al*. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radic Biol Med*, 2017, 102: 188–202.
- 57 Huang X Q, Chen W F, Yan C S, *et al*. Gypenosides improve the intestinal microbiota of non-alcoholic fatty liver in mice and alleviate its progression. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109258.
- 58 Gao B Z, Chen J C, Liao L H, *et al*. Erchen Decoction prevents high-fat diet induced metabolic disorders in C57BL/6 mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 501272.

Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Based on the Relationship Between "Earth-obstructing and Wood-stagnation" and Intestinal Dysbiosis

Xie Fengjiao^{1,2}, Xiong Qin¹, Yao Chengjiao¹, Luo Lihong^{1,2}, Li Yilin¹,
Liu Hongling^{1,2}, Li Tinglin^{1,2}, Feng Peimin^{1,2}

(1. Clinical Medical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

Abstract: In recent years, the high incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has attracted more and more attention, and many research evidences have shown that metabolic, immune, and inflammatory responses caused by intestinal dysbiosis play an important role in the process of NAFLD. Tracing back to the TCM causes of NAFLD, the theory of "earth-obstructing and wood-stagnation" is closely related to its formation, and earth stagnation causes abnormal rise and fall of the spleen and stomach, leading to loss of transport, further anti-offending wood qi, causing stagnation of wood qi in the liver, and developing cost diseases for a long time. In addition, in this disease, a series of symptoms produced by "earth-obstructing and wood-stagnation" are similar to those caused by intestinal dysbiosis, so it is speculated that there is a link between "earth-obstructing and wood-stagnation" and intestinal dysbiosis. Previously, our teacher's research team's research on the objectification of TCM has enlightened and guided the speculation on the link between "earth-obstructing and wood-stagnation" and intestinal dysbiosis in NAFLD. In addition to the macropathological relationship between the two, it can also be boldly speculated that the microscopic material changes of "earth-obstructing and wood-stagnation" in traditional Chinese medicine are manifested as intestinal dysbiosis, but there is a lack of strong evidence support, which needs to be confirmed by more clinical experiments and techniques. At present, clarifying the macroscopic relationship between the two can provide more new treatment methods and options for clinical treatment of NAFLD. Overall, the treatment plan of NAFLD can integrate Chinese and Western medicine, and comprehensively select Chinese and Western medicine alone or in combination. In addition, the exploration of the microscopic relationship between the two not only lays a foundation for the more objective, identification and reliability

of TCM theory, but also can expand this relationship to the diseases related to intestinal microecology and "earth-obstructing and wood-stagnation" in more frequently-occurring mechanisms and endow it with new insights and more clinical applications in order to solve more difficult diseases.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Earth-obstructing and wood-stagnation, Intestinal dysbiosis, Intestinal bacteria, Treatment, Objectification of traditional Chinese medicine theory

(责任编辑: 李青, 审稿人: 王瑀、张志华)