非酒精性脂肪肝中醫藥診治研究進展

李軍昌　朱芳紅　王玉珍

（第四軍醫大學西京醫院中醫科，西安，710032）

1　概況：非酒精性脂肪性肝病（non-alocoholic fatty liver disease, NAFLD）是指是一種無過量飲酒史、飲酒折含乙醇量小於140g/周（女性＜70g/周）和其他明確的損肝因素所致的，以彌漫性肝細胞大泡性脂肪變為主要特徵的臨床病理綜合征[1]。其疾病譜包括單純性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纖維化及肝硬化等。隨着生活水平的提高和生活習慣的改變，NAFLD的患病率逐年升高，已成為一個全球性的公共衛生問題，全球普通人群中NAFLD的患病率約20%~30%。亞洲地區本病的發病率約12%~24%，我國NAFLD患病率已達到12%左右，且有上升趨勢，甚至預測未來10 年將有50%的人有發生NAFLD的危險，成為這些國家的第一大肝病[2,3]。NAFLD危險因素的研究逐漸受到重視。目前較多研究認為，NAFLD與代謝綜合征關係密切。在肥胖人群中，NAFLD患病率高達76%；在糖耐量異常和高血壓人群中，NAFLD患病率也分別高達43%和30.9%；肥胖、高血壓、糖尿病、高脂血症均被認為是NAFLD的危險因素，這些代謝性疾病有着共同的病理生理基礎——胰島素抵抗，因而有學者提出NAFLD實際上是代謝綜合症在肝臟中的表現，並認為胰島素抵抗是NAFLD發病的關鍵環節，這一概念的提出，為NAFLD的防治提供了新的思路。在上述基礎上，進一步認識NAFLD的危險因素，對疾病的防治有着重要的意義。肝臟穿刺活組織檢查是目前診斷NAFLD的金標準。目前西醫藥尚缺乏治療本病的特效藥物，採用中醫中藥治療在促進本病的逆轉、改善臨床症狀和一些實驗室指標等方面，行之有效。故現將近年來中醫對NAFLD的研究進展綜述如下。

2　中醫對非酒精性脂肪肝病因病機的認識　根據非酒精脂肪肝的症狀和體征，非酒精性脂肪肝可將其歸屬為中醫的「痰濁、脅痛、肝着」等範疇。《難經》曰：「肝之積，名曰肥氣」；《臨証指南醫案》有「而但濕從內生者，必其人膏粱酒醴過度」等闡述，認識到本病與濕熱有關；《古今醫鑒》中「脅痛者，……若因暴怒傷触，悲哀氣結，飲食過度，冷熱失調……或痰積流注於血，與血相搏，皆能為痛」的論述，揭示本病與痰血瘀結有關。「十一五」國家中醫藥管理局中醫肝病重點專科協作組將NAFLD的中醫病名定為「肝癖」。多數中醫學者認為本病與痰濕瘀積密切相關，飲食失節、勞逸失度、情志失調、或久病體虛等，導致肝失疏洩，脾失健運，濕熱內蘊，痰濁內結，瘀血阻滯，而最終形成痰瘀互結，痹阻於肝臟脈絡而發病。但各家觀點不一：王雁翔等[4]認為該病的根本在於腎虛，水不涵木溫土，而致肝失疏洩、脾失健運，血脂失於正常運化，阻於肝則形成脂肪肝。李軍[5]認為本病多因肝臟自衰，復加飲食不節，勞逸失常，致肝脾失調，痰濁內生，日久成瘀，痰濁血瘀沉積於肝臟為患。概括起來，其病因可由痰濕之體，脾、肝、腎失養或虛損，氣血虧虛為內因，以及過食肥甘、膏粱、感受濕毒或情志失調等外因而致本病，多種因素導致濕、痰、瘀阻互結發為本病已成為共識。又久病氣虛絡阻可加重病情。現頻率最高的4味藥為：山楂、澤瀉、丹參、柴胡（>75%），其次為首烏、郁金、半夏、陳皮、茯苓、白芍、草決明、虎杖、大黃、甘草（>45%），再次為白朮、茵陳、赤芍、當歸、枸杞子、枳殼、香附、党參、薑黃、黃芪、黃精、決明子、萊菔子、荷葉（>25%）。結果提示，化痰祛濕、活血化瘀、疏肝健脾、補腎是本病的基本治法，符合中醫對本病病因病機的認識。顯示出中醫基礎理論在臨床診治過程中的指導意義。

3　非酒精性脂肪肝辨証分型與客觀化研究

劉敏等[6]指出非酒精性脂肪肝的病理變化是肝脾功能受損，痰濕內蘊，痰瘀阻絡，肝失條達，根據臨床表現，將本病分為痰濕阻滯、肝郁脾虛、瘀血阻絡、肝腎陰虧4型，並指出脾虛痰濕型脂質沉積較輕，痰瘀互結型較重。付靜等[7]則將本病分為肝郁脾虛、痰濁內阻、濕熱蘊結、氣血瘀滯、肝腎陰虧5型。葉蕾[8]將46例非酒精性脂肪肝患者按中醫辨証分為痰濁挾瘀、濕熱中阻、脾虛濕阻、肝腎陰虧4型，並進行肝纖維化指標檢測，結果

痰濁挾瘀型患者的III型前膠原、層黏連蛋白明顯高於其它3型。

根據血液流變學變化[9]、胰島素抵抗[10]、肝纖維化[11]3個方面對脾虛痰濕、濕熱內蘊、痰瘀互結3個証型的相關指標進行比較，結果示痰瘀互結型的血液黏稠度、肝纖維化指標高，而胰島素抵抗則以脾虛痰濕型高。葉蕾[8]發現NAFL患者存在不同程度的肝纖維化傾向，且痰濁夾瘀型的III型前膠原、層黏連蛋白明顯高於脾虛濕阻和濕熱中阻型，提示痰瘀互結可能是脂肪肝向肝纖維化發展的主要病機。

4 非酒精性脂肪肝的中醫藥治療概況

4.1辨証論治 劉敏等[6]把非酒精性脂肪肝分為4型：□痰濕阻滯型：治以理氣化痰、祛濕洩濁為主；□肝郁脾虛型：治以舒肝健脾、理氣活血為主；□瘀血阻絡型：治以活血化瘀、祛痰散結為主；□肝腎陰虛型：治以養肝益腎、補益精血為主。劉文全等[12]辨証與辨病相結合治療非酒精性脂肪肝133例：□肝氣郁滯型，治以疏肝理氣；□痰濕內盛型，治以化痰祛濕；□痰瘀互結型，治以軟堅通絡。結果：治愈27例，顯效50例，有效37例，總有效率85.17%。陳麗華等[13]用脂肝康（生何首烏、山楂、決明子各30g，枸杞子、澤瀉各加12g，薑黃、生蒲黃各15g）加減；轉氨酶升高加五味子；黃疸加田基黃等，治療非酒精性脂肪肝84例，與口服立普妥治療84例比較。結果兩組各治愈39，11例，顯效20，27例，有效21，24例，無效4，22例，總有效率95.2%，73.8%；兩組比較有極顯著性差異（P<0.01）。

4.2專方專用 趙培利[14]觀察中藥清脂湯對非酒精性脂肪肝（NAFLD）的臨床療效：選擇NAFLD患者70例，隨機分為治療組35例，對照組35例。治療組口服中藥清脂湯煎劑，對照組服用甘利欣膠囊，觀察兩組治療後的總有效率、肝功能及血脂、B超影像方面的變化。結果：治療後治療組總有效率88.6%，對照組為68.6%，在ALT、AST下降方面兩組無明顯差異（P>0.05），治療組在改善症狀、血脂、B超影像方面與對照組比較有顯著差異（均P<0.05及P<0.01）。結論：中藥清脂湯治療非酒精性脂肪肝有確切療效，能改善患者肝功能，改善脂質代謝，改善B超影像，降低血脂，明顯強於對照組。王微等[15]選擇113例非酒精性脂肪肝患者，分為中藥組61例和對照組52例。中藥組給予化濁去瘀方（藥物組成：柴胡15g、丹參30g、澤瀉10g、半夏10g、白芍10g、當歸15g、大黃6g、山楂15g），對照組給予熊去氧胆酸（UDCA）口服。觀察結果為中藥組總有效率為85.12%，優於對照組的51.19%（P<0.05）；中藥組患者B超影像復常率為31.11%，優於對照組的9.16%（P<0.05）；兩組血清ALT、AST治療後均有所降低，與治療前比較差異有顯著性意義（P<0.01），提示中藥組在改善血中TC、LDC-C、HDL-C水平方面優於對照組（P<0.01）。李芳等[16]以理氣健脾、活血化瘀為治則，擬理氣化瘀方（丹參15g、赤芍15g、柴胡10g、郁金12g、薑黃12g、澤瀉15g、白朮10g、大黃10g、荷葉10g）治療非酒精性脂肪肝；合併氣虛加生黃芪、党參，肝腎陰虛加女貞子、黃精，脾虛不運加陳皮、山楂，痰濁內蘊加蒼朮、茯苓等；觀察肝臟B超、血脂、肝功能及體重、腰圍變化，總有效率為90.32%。潘豐滿[17]選擇非酒精性脂肪肝患者82例，隨機分為2組，治療組、對照組各41例。治療組服用柴胡疏肝散，對照組服用東寶肝泰片，比較兩組療效、B超及肝纖維化指標變化。結果：治療組總有效率、B超分級及肝纖維化指標改善情況均明顯優於對照組，差異有顯著性意義（P<0.05或P<0.01）。

4.3中西藥合用 王昊[18]觀察中西醫結合治療非酒精性脂肪肝的療效。採用自擬中藥和硫普羅寧治療非酒精性脂肪肝112例患者的資料。結果治療組總有效率92.9%，對照組總有效率83.9%，治療後兩組肝功能、血脂指標、B超檢查比較有顯著性差異（P<0.05）。結論中西醫結合可緩解患者臨床症狀和肝功能，降低患者的血脂，且安全有效，無明顯毒副作用。99例NAFL隨機分為兩組，分別給予熊去氧胆酸聯合中藥及單用熊去氧胆酸治療，3個月為1個療程，觀察患者治療前後血清丙氨酸轉氨酶（ALT）、γ-谷氨酰轉肽酶（GGT）、甘油三酯（TG）、胆固醇（TCh）及肝臟超聲聲像圖的變化。結果：治療組總有效率為88.2%，而對照組僅66.7%（P<0.01）[19]。

5 中藥治療非酒精性脂肪肝的實驗研究

艾迎春[20]以飼料配方：77%基礎飼料+10%豬油+5%蛋黃粉+2%胆固醇+5%蔗糖+0.5%胆酸鈉+0.5%丙基

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

硫氧嘧啶。50隻Wistar大鼠高脂飲食喂養6周製成非酒精性脂肪肝大鼠模型，中藥復方：柴胡、茵陳、金錢草、大黃、延胡索、郁金、當歸製成藥物進行干預，大鼠體重、肝濕重、肝指數，血清生化指標，血清INS、IR、TNF、Leptin，肝組織SOD、MDA含量，結果發現：復方中藥組大鼠血清GLU、INS、IR值明顯降低，優於辛伐他汀（P<0.05）；血清SOD含量顯著升高，MDA含量則明顯下降，上述治療作用明顯優於凱西萊、辛伐他汀（P<0.05）。同時血脂、肝功能、TNF、Leptin和肝組織病變也獲一定程度的改善。提示復方中藥治療NAFLD的機制與降低TNF、Leptin和血脂含量，提高機體抗氧化能力，減輕IR和肝組織壞死和炎症細胞浸潤等密切相關。由繆股蘭15g，虎杖15g，丹參9g，茵陳9g，乾荷葉6g組成的降脂顆粒[21]能明顯降低非酒精性脂肪肝大鼠模型肝脂（TG和TC）水平，改善脂肪變性，降低肝臟炎症反應，並能明顯降低血清瘦素高水平狀態（P<0.01），改善瘦素抵抗，同時增加瘦素受體mRNA~表達（P<0.01），增加肝組織P-JAK2和P-STAT3蛋白的含量（P<0.01）。

6 總結

目前對於以本病之主要病因病機認識中：痰濕、瘀血、肝郁、脾虛得到眾多學者的認可，初步提出辨証分型為：肝郁脾虛、痰濕阻滯証；痰阻血瘀、濕郁化熱証；濕郁血瘀、肝陰不足証，並據此擬定多種組方用於臨床治療，各醫家再結合自己的臨床經驗進行組方，進行了較廣泛的臨床實踐。然而，還存在一些問題值得商榷：

（1）臨床缺乏切合實際的統一的辨証分型、診斷及療效判定標準。勢必造成雜亂無章的同一層次的重復；臨床報道多缺乏嚴格的、較大樣本的隨機雙盲設計，缺乏大宗病例及不同類型脂肪肝療效的觀察分析，缺乏前瞻性的嚴密的臨床觀察設計，且療效判定指標選擇不夠嚴密，研究結果的可靠性及重復性差；且少有遠期療效的觀察與評估。（2）臨床研究復方是大多數醫家採用的治療手段，但由於辨証的客觀性有待規範，因此藥物組方的優選還有待深入研究。（3）目前在中醫藥治療機制和藥理作用環節方面研究不夠深入，研究多徘徊於藥物對血脂、肝脂等有限指標影響的低水平重復上。有作者已深入到細胞、分子生物學水平，試圖研究中藥抗脂肪肝的作用靶點，尋找其作用的具體環節，但這方面的研究報道尚少。（4）實驗研究中的動物模型離散度較大；□營養失調性脂肪肝模型，包括高脂、高澱粉、高糖低蛋白飼料等誘導；□酒精性脂肪肝模型；□化學藥物中毒性脂肪肝模型，包括四氯化碳、乙硫氨酸、四環素等；□特殊種系動物脂肪肝模型，但由於脂肪肝發病機制尚不完全清楚，其可是一獨立的疾病，也可以是多種疾病過程中的一個症狀，所以很難以某一種模型作為研究的黃金模型。

基於上述分析，在今後的研究和臨床工作中應注意：（1）臨床研究方面，診斷與中醫辨証的客觀化依然是臨床研究的基礎，應組織多中心協作；（2）基於中藥多靶點、多環節作用的特點，加強雙盲對照和前瞻性研究；（3）中醫藥研究應與疾病研究同步，應深入地探索更符合人類疾病實際情況的，建立與臨床相匹配的動物模型，以便系統地評價與篩選抗脂肪肝的藥物，使研究逐步深入到分子生物學水平，為中藥治療脂肪肝找到更加充分的客觀依據。

Copyright© 北京万方数据股份有限公司 All Rights Reserved

參考文獻：

[1] 中華醫學會肝臟病學分會脂肪肝和酒精性肝病學組.非酒精性脂肪性肝病診斷標準[J].實用肝臟病雜誌2007; 10 (1): 1.

[2] 范建高，曾民德.脂肪性肝病[M].北京：人民衛生出版社，2001: 85-87.

[3] 范建高.非酒精性脂肪肝的臨床流行病學研究[J].中華消化雜誌，2002; 22 (2): 106-107.

[4] 王雁翔，王靈台，高月求，等.脂肪肝中醫証型流行病學調查及其中醫病因病機初探[J].中國中西醫結合雜誌， 2005; 25 (2): 126-130.

[5] 周琪，劉鑒.李軍教授從痰瘀論治脂肪肝臨床經驗探要[J].實用中醫內科雜誌，2008; 22 (1): 15-16.

[6] 劉敏，李佳明.非酒情性脂肪肝辨治體會[J].中國社區醫師，2005; 7 (12): 48.

[7] 付靜，楊素珍.中西醫結合治療非酒精性脂肪肝的臨床觀察[J].中國中西醫結合急救雜誌，2004; 11 (3): 185.

[8] 葉蕾.非酒精性脂肪肝肝纖維化指標與中醫辨証分型相關性探討[J].北京中醫藥大學學報，2004, 11 (2): 15.

[9] 鄧銀泉，范小芬，李劍平.非酒精性脂肪肝痰瘀証與纖溶狀態的關係[J].中國中西醫結合雜誌，2005; 25 (1):22.

[10] 鄧銀泉，范小芬.非酒精性脂肪肝胰島素抵抗與中醫証型的關係[J].浙江中醫雜誌，2001; 36 (9): 395.

[11] 鄧銀泉，范小芬.非酒精性脂肪肝肝纖維化指標與中醫証型的關係[J].中國中西醫結合雜誌，2001; 21 (9): 652-653.
[14] 趙培利，曹立華，王玉華.中藥治療非酒精性脂肪肝臨床觀察[J].遼寧中醫藥大學學報，2009; 11 (12): 88-89.
[15] 王微，張符思，韓春生.化濁去瘀方治療非酒精性脂肪肝臨床研究[J].廣州中醫藥大學學報，2007; 24 (4): 272-276.
[16] 李芳，邵鳳珍.理氣化瘀方治療非酒精性脂肪性肝病62例療效觀察[J].實用中醫內科雜誌，2008, 22 (3): 36-37.
[17] 潘豐滿，張德新，黃江榮.柴胡疏肝散對非酒精性脂肪肝患者B超及肝纖維化指標的影響[J].四川中醫，2009; 27 (2): 66-68.
[18] 王昊.中西醫結合治療非酒精性脂肪肝112例療效分析[J].中國現代醫生，2009; (22) 55, 70.
[19] 張培喜.熊去氧胆酸聯合中藥治療非酒精性脂肪肝51例臨床觀察[J].河北醫學將，2009; 15 (1): 69-71.
[20] 艾迎春，李佳，賈紅傑.等復方中藥治療非酒精性脂肪肝病的實驗研究[J].黑龍江醫藥科學，2009; 32 (6):43-44
[21] 馬贊頌，柳濤，鄭培，等.中藥降脂顆粒對非酒精性脂肪肝大鼠肝臟瘦素受體mRNA及P-JAK2/P-STAT3的影響[J].世界華人消化雜誌，2007; 15 (32): 3360-3366.

（編委：朱洪民審校2011.01.01）

香港註冊中醫學會 版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved