

基于肠道微生态与脾胃升降关系探讨 非酒精性脂肪性肝病的组方用药思路

黄凯舟^{1,2}, 蒋开平^{1*}, 李建鸿¹, 莫小艾¹, 胡洪涛¹, 张磊¹

(1. 广州中医药大学附属佛山中医院, 广东 佛山 528000;

2. 广州中医药大学, 广州 512000)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种代谢应激性肝损伤, 已成为我国乃至全世界最常见的慢性肝病之一。因此, NAFLD 的发生发展过程及其防治都越来越受到人们的重视, 而肠道微生态特别是肠道菌群发生紊乱就是导致 NAFLD 的重要因素之一。NAFLD 中医病证溯源、病因病机与脾胃升降失调相关, NAFLD 治疗获益有赖脾胃升降。肠道是中医脾胃实现功能的主要部位, 肠道菌群是饮食影响宿主代谢状态的调节因子, 符合中医学脾胃升降原理的生物学内涵。脾胃气机升降失常所表现的症状与肠道菌群失调时表现的症状具有一致性, 故肠道菌群与中医脾胃升降有着密切联系。该文基于现代肠道微生态系统阐述了从中医脾胃升降关系论治 NAFLD 的理论基础, 并据此提出了 NAFLD 的组方用药思路, 主要包括健脾益气升清、行气和胃降浊、化痰活血消积, 突出脾胃升降与肠道微生态协调在 NAFLD 论治中的主导作用; 疏肝理气、宣降肺气、升清降浊、温肾助阳, 顾及 NAFLD 发病协同因素, 助力脾胃升降, 从肠道微生态靶点考量治疗效应; 中药保留灌肠激活大肠传导功能而助力胃气通降、协调脾胃气机升降, 结合肠道菌群及其代谢的理论, 从 16s rDNA 基因路径关注中药肠道给药途径干预 NAFLD 的肠道微生态机制。随着肠道菌群研究领域的深入推进, 其与脾胃升降和 NAFLD 的关系将进一步揭示, 既承接了我国从古至今运用脾胃升降理论治疗肝病的悠久历史, 也将拓展调节肠道微生态 (肠道菌群) 治疗 NAFLD 的新视野。

[关键词] 肠道微生态; 脾胃升降; 非酒精性脂肪肝; 组方用药

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0043-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190430

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181101.1201.002.html>

[网络出版时间] 2018-11-05 10:05

Prescription for NAFLD Based on Relationship Between Intestinal Microecology and Spleen-stomach's Ascending and Descending Theory

HUANG Kai-zhou^{1,2}, JIANG Kai-ping^{1*}, LI Jian-hong¹, MO Xiao-ai¹, HU Hong-tao¹, ZHANG Lei¹

(1. Foshan Chinese Medicine Hospital Affiliated Guangzhou University of Chinese

Medicine, Foshan 528000, China;

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 512000, China)

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a kind of metabolic stress liver injury, which has become one of most common chronic liver diseases in China and even world. Therefore, the occurrence and development of NAFLD and its prevention and treatment have been attracted more and more attention. The disturbance of intestinal microecology, especially intestinal flora, is one of important factors leading to NAFLD. The syndrome traceability, etiology and pathogenesis of nafld in traditional Chinese medicine (TCM) are related to

[收稿日期] 20180629(008)

[基金项目] 广东省名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2017]17号); 国家中医药管理局医学重点专科培育项目(Fspy2-2015007)

[第一作者] 黄凯舟, 硕士, 从事中西医结合肝病临床研究, E-mail: huangkz_fstem@163.com

[通信作者] * 蒋开平, 硕士, 主任中医师, 教授, 硕士生导师, 从事中西医结合肝病临床研究, Tel: 0757-83062072, E-mail: jkpingfs@126.com

imbalance of spleen-stomach's ascending and descending. The effect of NAFLD treatment depends on spleen-stomach's ascending and descending. The intestinal tract is main part for realizing spleen-stomach function according to principle of TCM. Intestinal flora is a regulation factor affecting host metabolism, which is consistent with biological connotation of TCM principle of spleen-stomach's ascending and descending. Because spleen-stomach's ascending and descending disorder is consistent with symptoms of intestinal flora imbalance, intestinal flora is closely related to spleen-stomach's ascending and descending in TCM. Based on modern intestinal microecosystem, this paper expounds theoretical basis for treatment of NAFLD based on relationship between spleen-stomach's ascending and descending in TCM, and on that basis, ideas of prescription and medication for NAFLD were put forward, mainly including: invigorating spleen and replenishing Qi and ascending clarity, regulating Qi-flowing and regulating stomach and descending turbidity, resolving phlegm, activating blood circulation and dissipating accumulation, and dominant role in coordinating spleen-stomach's ascending and descending and intestinal microecology is highlighted in treatment of NAFLD. Soothing liver and regulating Qi, dispersing and descending lung-Qi, ascending clarity and descending turbidity, and warming and activating kidney-Yang, synergistic factors for onset of NAFLD were taken into account to promote spleen-stomach's ascending and descending functions, and therapeutic effect shall be considered from perspective of intestinal microecology. After retention enema with Chinese herbs, transporting function of large intestine might be activated to help stomach-Qi descending and coordinate spleen-stomach's ascending and descending, and intestinal microecological mechanism of drug delivery channel intervening NAFLD may be studied based on 16s rDNA gene pathway. With deepening of research on intestinal flora, relationship between it and spleen-stomach's ascending and descending and NAFLD will be further revealed, which not only inherits China's long history of applying spleen-stomach's ascending and descending to treat liver diseases, but also expand perspective of regulating intestinal microecology (intestinal flora) in treatment of NAFLD.

[**Key words**] intestinal microecology; spleen-stomach's ascending and descending; non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); prescription

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤, 疾病谱包括非酒精性脂肪肝 (NAFL), 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 以及肝硬化和肝细胞癌^[1], 已成为全球慢性肝病的首要原因, 严重危害人们身体健康^[2]。NAFLD 的发生发展机制除经典的“二次打击”理论外^[3], 还能通过肠道菌群的改变介导炎症、胰岛素抵抗、胆汁酸和胆碱代谢过程^[4-5]。因此, 肠道微生态失调和肠道菌群代谢功能变化在 NAFLD 的发生与治疗中凸显了其重要性^[6-8]。

目前, 西医对 NAFLD 的治疗方案主要是不良生活方式干预^[9], 尚无疗效肯定的药物用于临床治疗, 而肠道微生态和 NAFLD 之间错综复杂的关系为寻求有效和安全的 NAFLD 治疗方案开辟了新路径, 中医药独特的理论体系以及临床疗效优势在 NAFLD 这一复杂性代谢性疾病治疗中发挥着越来越重要的作用^[10]。大量证据表明, 肠道菌群通过与中药成分复杂的相互作用而在治疗中发挥重要作用^[11], 肠道微生物群将中药化学品转化为代谢

产物; 中药化学物质改善肠道菌群组成, 从而改善其功能障碍和相关病理状况; 肠道菌群介导中药中多种化学物质之间的相互作用等, 为定义中药的科学基础和指导基于中药的药物研发打开了新的窗口^[11]。在疾病方面, 中药与肠道菌群相互作用, 可改变 2 型糖尿病 (T2D), 肥胖, NAFLD 等代谢性疾病的代谢状态, 并通过不同信号通路对调节肠道菌群起着至关重要的作用, 因此以内脏-脏器轴为靶点, 可作为中药治疗代谢性疾病的新策略^[12]。由于肠道菌群在 NAFLD, T2D 和胰岛素抵抗 (IR) 等肥胖相关代谢性疾病的发生发展中起着关键作用, 突出了肠道微生物靶向治疗这些疾病的潜力^[13], 故肠道微生态亦将是中医药治疗 NAFLD 的潜在靶点^[14]。在我国以调节肠道菌群为靶标的 NAFLD 中医药治疗的多层次、多途径研究, 是中医药临床治疗实践的现代化诠释, 有可能成为脂肪肝治疗的一种重要途径和策略^[15]。

中医理论的“整体观”“阴阳平衡”等与肠道菌群的相关理论高度统一^[16], 中医在治疗肠道微生态

失衡相关疾病时多从脾胃论治^[17], 中医药治疗肠道菌群失调症方剂用药规律大数据分析显示, 治疗肠道菌群失调症的药物主要以补气健脾、渗湿利水类药物为常见^[18], 因此脾胃学说对中医治疗肠道微生态失衡相关疾病的指导意义举足轻重。目前, 中医药以其多靶点、多环节、多通道的作用特点而广泛用于NAFLD的临床治疗, 并取得了一定疗效^[19], 但基于肠道微生态的相关中医论治研究则有待进一步积累。由于脾胃升降理论在中医脾胃理论的发展过程中居于核心地位^[20], 故系统地将中医脾胃升降理论与肠道微生态有机联系, 并从肠道微生态角度剖析脾胃升降理论与NAFLD的相关性, 进而探讨相应的NAFLD组方用药思路, 对于深化中医药治疗NAFLD研究及揭示辨证论治的科学内涵具有重要意义。

1 脾胃升降与NAFLD

《黄帝内经·素问·经脉别论篇》曰:“饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺……”及《黄帝内经·素问·逆调论篇》曰:“胃者六腑之海, 其气亦下行”等经典论述, 描述了脾升胃降的生理状态, 奠定脾胃升降理论的雏形^[21];《伤寒论》进一步发展脾胃升降理论, 针对呕吐、噎气、胃脘不适、大便失调为主症的消化系统疾病, 创立半夏泻心汤等经典方剂而指导临床辨证论治^[22];金元李东垣创立“内伤脾胃, 百病由生”理论, 夯实了脾胃升降理论发展基础, 脾胃升降理论渐趋成熟^[21];清代叶天士首倡“脾宜升则健, 胃宜降则和”“脾脏居中, 为上下升降之枢纽”之论, 又有何梦瑶“脾胃居中, 为上下升降之枢纽”及章楠“升降之机者, 在乎脾胃之健”之说, 黄元御“脾为己土, 以太阴而主升, 胃为戊土以阳而主降, 升降之权, 则在阴阳之交, 是谓中气。胃主受盛, 脾主消磨, 中气旺则胃降而善纳, 脾升而消磨, 水谷腐熟, 精气滋生, 所以无病”等精辟阐释, 进一步完善了脾胃升降理论。近代医家董建华的“通降理论”传承与创新了中医脾胃理论, 对当代脾胃病的治疗具有重要指导意义^[20];国医大师路志正“调升降”学术思想则是对调理脾胃学术思想的高度概括^[23-24]。肝脾相关理论是中医五脏相关理论的重要组成部分, 在脾胃病防治方面具有重要指导意义, 基于现代医学肠-肝轴学说深入联系肝脾相关理论, 是中医肝脾相关理论的丰富和补充, 对脂肪肝等肝病的防治有重要指导意义^[25]。因此, 探索脾胃升降理论在NAFLD的应用具有重要临床价值。

1.1 NAFLD病证溯源, 契合脾胃升降失常

1.1.1 病名 中医学虽无“脂肪肝”之名, 但根据其症状分析, 可归属于中医“积证”“胁痛”“肥气”“肝癖”“痞满”等范畴, 历代医家这些的认识对治疗脂肪肝具有重要指导作用^[26]。明·李梴《医学入门》指出:“五积六聚皆属脾, 经曰: 积聚、癥瘕、痞满, 皆太阴湿土之气”, 明确“积证”与脾土相关;清·罗美《古今名医汇粹》论曰:“郁者积聚而不能发越也, 当升者不得升, 当降者不得降”, 预示“积证”聚散与气机升降紊乱相关。隋·巢元方在《诸病源候论》论述:“癖气停聚, 乘于脾胃, 脾胃得癖气不能消化, 故令宿食不消……若摄养乖方, 三焦痞隔, 三焦痞隔则胃不能宣行, 因饮水浆过多, 便令停滞不散, 更遇寒气, 积聚而成癖”, 说明“肝癖”之“癖”与脾胃相关;《太平圣惠方·癖气》言:“癖者, 本因蓄积而生, 不离阴阳之气, 结聚而成也, 此由饮水停聚不散”, 其水饮不散每与脾胃升降失常、水液运化失司有关。至于“痞满”, 则多由中焦气机阻滞、脾胃升降失职不通而为^[27]。因此, NAFLD的病名属性暗寓脾胃升降失常之理。

1.1.2 临床表现 NAFLD患者常见胸膈痞闷、嘈杂呕恶、脘腹胀满、大便秘结或稀溏等临床表现, 与《黄帝内经·素问·阴阳应象大论篇》“清气在下, 则生飧泄; 浊气在上, 则生瞋胀”所描述的脾胃升降(升清降浊)功能失常的特征高度吻合。

1.2 NAFLD病因病机, 关乎脾胃升降失常 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)指出^[28], NAFLD的主要病因诱因为饮食不节、劳逸失度、情志失调、久病体虚、禀赋不足, 病位在肝、涉及脾肾等脏腑, 病机以肝体用失调、脾肾亏虚为主要特点, 痰、湿、浊、瘀、热为主要病理因素, 各种原因产生的痰、湿、浊、瘀、热蕴结肝体而导致本病的发生。NAFLD的这些病因病机特点, 均不同程度体现了脾胃升降失常。

1.2.1 病因 NAFLD因于饮食不节而过食肥甘厚味者, 则脾胃运化阻碍, 脾失健运, 水谷精微不能输布转化为营卫气血, 反成痰浊膏脂, 痰浊内蕴, 蕴结于肝, 发为本病^[29], 对此明·缪希雍《本草经疏》早已指出:“夫痰之生也……饮啖过度, 好油面猪脂”, 明·张介宾《景岳全书》亦强调:“饮食之滞, 留著于中, 或结聚成块, 或胀满硬痛, 不化不行, 有所阻隔者, 乃为之积”, 明·李时珍著《本草纲目》曰:“痰涎之为物, 随气升降, 无处不到……入于肝则留伏蓄聚”之论则明示病位在肝。NAFLD因于劳逸失度

者,或因“久卧伤气”,或为“久坐伤肉”,或由气机升降磨合乖离,逆向耗损脾胃元气而脾胃升降失调,痰浊水饮内生,正如清·王孟英《温热经纬》所论:“过逸则脾滞,脾气滞而少健运,则饮停湿聚矣”,进而触发 NAFLD 病源——痰浊^[26]。NAFLD 因于情志失调者,则因肝失疏泄而肝气郁滞,肝木乘脾,或肝木虚弱,不能疏泄脾土,均可导致脾失健运,湿热病邪反复消长、缠绵不清^[30],亦如近代名医吴少怀所论:“积是由于气郁而湿滞,湿郁而生热,热郁则痰结,痰郁而气凝,气郁而食不化,食积而积成,此六者相因而致病。”NAFLD 因于久病体虚或禀赋不足者,常责之于脾肾亏虚,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,继而生热化痰,而致痰、热、痰、浊、湿纠结,继而伤肝^[28],正如明·李中梓《医宗必读》所云:“脾胃之虚弱,清者难生,浊者难降,滞中留膈,痰而成痰”,明·张介宾《景岳全书》亦言:“五脏之病,虽皆能生痰,然无不由于脾肾。盖脾主湿,湿动则为痰;肾主水,水泛亦为痰”,再结合《黄帝内经·素问·水热穴论篇》曰:“肾者,胃之关也,关门不利,故聚水而从其类也”的论述,则可分析到脾肾亏虚,先天温养后天无力,脾胃升降失常,水液运化不力,水停湿聚为痰,触发 NAFLD 病源。

1.2.2 病机 NAFLD 肝体用失调、脾肾亏虚的主要病机特点,易产生痰、湿、浊、痰、热等病理产物^[28]。由于 NAFLD 其发病过程都是一个循序渐进的过程,湿、热、痰、痰更替出现的时机各不相同,症状、体征各有差异,但始终不离脾胃的升降失常^[31]。痰湿(浊)阻滞,气机不畅,则血行瘀阻;痰湿(浊)内蕴,久郁不解,则易化热,终成 NAFLD “痰、湿(浊)——痰、热”病理基础演变链条,致使 NAFLD 病情缠绵不除,慢性化进展,金·张从正《儒门事亲》“积之始成也,或因暴怒悲思恐之气,或伤致苦甘辛咸之食,或停温凉寒热之饮,或受风暑燥寒火湿之邪,虚人则有之,脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”之论或可部分诠释。

1.3 NAFLD 治疗获益,有赖脾胃升降 汉·张仲景《金匮要略》曰:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾,四季脾旺不受邪,即勿补之”的肝病治疗宗旨、宋·太医院《圣济总录》曰:“中焦者,胃脘也……荣卫滯涩,清浊不分,而生诸病矣”的谆谆告诫及清·张锡纯《医学衷中参西录》曰:“欲治肝者,当升脾降胃,培养中宫,俾中宫气化敦厚,以听肝木之自理”的临床实践,均强调了脾胃升降在肝病中的治疗学价值。

现代中医临床实践证明,在 NAFLD 的形成与发展过程中,体征、症状由轻转重,性质由实转虚或虚实夹杂,致使病情结局逐步复杂化,但其根本不离脾胃升降失调,肝木失其疏泄^[32]。在中医基础理论指导下整体施治,时刻抓住脾升胃降这一要点,在治疗中突出脾胃的升清降浊之功,用药灵活多变,才是脂肪肝治疗的根本^[31]。除药物治疗外,以“脾升胃降”为导向的针刺疗法在高血脂、脂肪肝、肥胖症及代谢综合征等慢性代谢性疾病的治疗中也显示了较好效应^[33]。因此,维护脾胃升降功能协调运转,有助于 NAFLD 获得较好的治疗效应。

2 肠道微生态失衡在 NAFLD 发病中的作用

肠道屏障功能在 NAFLD 发病机制中的作用逐渐成为关注的重点,肠道菌群、肠道通透性与代谢性疾病关系的研究为治疗 NAFLD 提供了一个新的角度^[9]。人类最大的贮菌库是胃肠道,在胃肠道栖息着约 1×10^{14} 个细菌,菌种达 500 ~ 1 000 余种^[34],这一庞大微生物群构成人体的肠道微生态环境。肠道微生态易受外界环境、饮食以及宿主自身原因干扰而失衡,导致多种疾病如肥胖、糖尿病、心血管疾病以及肝脏疾病^[35]。当肠道微生态失衡时,可影响宿主营养吸收及能量储存、增加肠黏膜通透性、破坏肠道免疫功能,导致大量肠道有害物质经门静脉入肝^[36],通过肠-肝轴,诱发肝脏的炎症,导致肝脏疾病发病。大量研究证实,肠道微生态失衡主要通过肠道菌群失调(过度生长、细菌异位等)促进肥胖和胰岛素抵抗、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等途径而诱发 NAFLD^[37]。由于肠道菌群在胰岛素抵抗、肥胖和相关的代谢障碍、非酒精性脂肪性肝病等疾病中的作用已经得到证实^[38-39],故基于肠道微生态调节“肠-肝轴”已成为 NAFLD 的重要防治策略^[40]。

3 肠道微生态与脾胃升降

肠道是中医脾胃实现功能的主要部位,脾胃与肠道菌群关系最为直接^[41],故肠道微生态在人体的重要作用一定程度上体现了中医学的中土思想^[42]。目前,肠道微生态在中医药学领域的研究主要集中在脾虚证、肾阳虚衰证、湿热证、脾虚湿盛证等中医证候^[43],而肠道微生态与中医证候的变化规律可能是异病同治和同病异治的重要依据^[44]。鉴于脾虚证与肠道微生态的密切关系,以肠道微生态相关疾病为着眼点,基于病证结合、异病同证同治理念,研究与脾虚证候表型相关的特征性菌群谱,并结合现代宏基因组学和代谢组学技术,可为深化脾虚证

生物学基础研究提供新的思路^[45]。

脾胃是气机升降的枢纽,脾胃的某些功能与肠道菌群关系密切,脾虚机体消化吸收功能出现障碍,表现为纳差、便溏、消瘦等症状,机体各脏器间的平衡遭到破坏进而导致菌群失调,而肠道菌群的失调又会影响物质的营养代谢,进一步加重脾虚症状,符合中医学“脾胃为后天之本”“脾旺不受邪”等理论^[46-47]。《黄帝内经·灵枢·脉度篇》论曰:“脾气通于口,脾和则口能知五谷矣”,肠道菌群是饮食影响宿主代谢状态的调节因子^[48],可影响食物的吸收分解^[49],而不同的饮食结构亦可影响肠道菌群的组成及比例^[50-51],这些都不同程度体现了脾胃受纳腐熟水谷、运化水谷精微的升清降浊功能。由于脾胃气机升降失常所表现的症状与肠道菌群失调时表现的症状具有一致性,说明肠道菌群的失调与中医脾胃气机升降有着密切的联系^[52],脾胃升降功能与肠道微生态的对应临床、实验研究中也得到了验证^[53-55],如健康老年男性和脾虚老年男性粪便中肠道菌群存在明显差异,脾虚湿困可导致肠道菌群失调、菌群失调反过来又可加重脾虚,小鼠脾虚便秘造模破坏肠道微生态平衡等。脾胃为人体运化水谷精微、化生气血,滋养肌肉皮毛,充实卫气,增强正气抗病御邪的能力。若脾胃内伤,气血生化无源,肌肉皮毛不充,卫外失固,则内不足维持身心活动,外不能抗御外邪的侵袭,导致种种疾患,而肠道菌群稳态在维持肠道正常生理功能、调节机体免疫及拮抗病原微生物定植等方面有重要生理意义^[56],故脾胃实现功能的部位有可能正是依靠肠道菌群。

此外,由于气机沿肝气升发之道上升,沿肺经肃降之道下降,故肝与肺之气升降相因,对维持肠道环境的稳态具有重要意义^[52],可促进脾胃升降与肠道微生态的精准协调,正如元·朱丹溪《格致余论·脾约丸论》所论:“金行清化,木邪有制,脾土清健而营运,精液乃能入胃,则肠润而通矣。”

随着中医脾胃升降理论的不断发展与完善,关于中医脾胃升降本质的基础研究正逐步展开。目前,部分研究发现当肠道微生态发生改变时,可能会引起肠道菌群结构和功能失衡,进而导致中医脾胃不和的表现。由于脾胃的某些功能与肠道微生态有着密切联系,可用肠道微生态的观点理解脾胃学说,或用中医脾胃学说的理念来印证肠道微生态表现,二者相辅相成^[57],故肠道菌群可能是未来中医脾胃升降理论重要的生物学基础。

4 基于肠道微生态与脾胃升降关系论治 NAFLD 的组方用药思路

胃肠动力的主宰在于脾胃的正常升降运动,但这种正常功能同时还需要肝气的疏泄、肺气的宣降、肾阳的温养、小肠的受盛化物及大肠的传导等功能作重要保证^[58]。因此,基于肠道微生态与脾胃升降关系论治 NAFLD,须立足脾胃升降为主导、肝肠肺肾协同为推手的中医学内涵在肠道微生态中的作用而深度斟酌理法方药,同时要重视肠道给药途径在其中的角色担当。

4.1 组方用药聚焦脾胃升降,突出主导作用

4.1.1 健脾益气升清 痰湿(浊)是 NAFLD 的重要病理因素,脾为生痰之源,脾宜升则健,故健脾益气升清类方药在 NAFLD 的治疗中举足轻重。研究证实,四君子汤、补中益气汤、参苓白术散、七味白术散等健脾益气类中药复方可调节肠道菌群、维持肠道微生态平衡^[59],这对干预 NAFLD 的发生发展大有裨益。此外,《临证指南医案》指出:“湿为重浊有质之邪,若从外而受者,皆由地中之气升腾;从内而生者,皆由脾阳之不足”,故脾虚气弱进一步发展可伤及脾阳而加重水饮痰浊停聚,“病痰饮者,当以温药和之”,此时当温阳健脾,实验研究发现理中汤、苓桂术甘汤等温阳健脾类处方有调节肠道菌群作用^[60-61]。因此,健脾益气(温阳)升清方药基于肠道微生态路径干预 NAFLD 的发生发展具有临床主导意义。

4.1.2 行气和胃降浊 《黄帝内经·素问·痹论篇》曰:“饮食自倍,肠胃乃伤”,《温热经纬》云:“盖胃以通降为用”。NAFLD 因于饮食不节者,每易胃气失和而降浊不力,可影响脾胃升降功能而进入 NAFLD 发病环节。此时,则可参以行气和胃降浊类方药,助力脾胃升降协调,如燥湿运脾、行气和胃之平胃散,实验证明可促进大鼠胃排空^[62];芳香行气调中之砂仁,对抗生素所致小鼠肠道菌群失调有明显恢复作用等^[63]。《黄帝内经·灵枢·平人绝谷篇》云:“胃满则肠虚”,故行气和胃降浊方药对基于肠道微生态干预 NAFLD 发病不可或缺。

4.1.3 化痰活血消积 分化或阻断 NAFLD“痰、湿(浊)——瘀、热”病理基础演变链条,防范病理产物积聚阻碍气机,对促进脾胃升降枢纽正常运转、协调肠道微生态平衡状态、防止 NAFLD 病变发展,亦为重要。研究发现,燥湿化痰代表方二陈汤或化痰祛湿活血方均可有效治疗 NAFLD^[64-65],活血化瘀散结之鳖甲煎丸更可通过改善肠道菌群失调而治疗大鼠

NAFLD^[66], 神曲健脾消食作用与促进胃肠动力、调整肠道菌群并促进有益菌生长有关^[67]。因此, 根据病理基础演变的轻重缓急, 适时应用化痰活血消积类方药, 为 NAFLD 临证必备选项。若痰、湿(浊)、瘀等病理产物积久而为湿热浊毒内蕴者, 则可加用黄连以清热燥湿、泻火解毒, 黄连主要成分黄连素(小檗碱)对 NAFLD 有治疗作用, 其机制既可能涉及对肝脂代谢的直接调节^[68], 也可能同改变肠道菌群结构及减轻高脂饮食导致的肠道黏膜损伤有关^[69]。最新研究显示, 肠道菌群中硝基还原酶是肠道菌群调节血液中小檗碱的关键, 可以作为小檗碱发挥疗效的生物标志物^[70], 因此可从肠道菌群与药物吸收代谢以及肠道菌群功能分子变化的角度, 探究中药复方发挥疗效的生物标志物, 为对应的中医证候寻找新的微观属性。

此外, 若顾及 NAFLD 痰、湿(浊)、瘀等病理产物尚未热化之前的综合病理因素, 作者团队应用“散寒祛湿、理气活血、化痰消积”之五积散治疗 NAFLD 初步显示临床疗效, 已有研究发现五积散降低肥胖指数作用明显^[71], 五积散是否可通过肠道微生物生态途径干预 NAFLD, 值得关注。

4.2 方药化裁旁及肝肺肠肾, 助力脾胃升降 脾胃升降失调虽为 NAFLD 发病的关键, 但亦不和忽视脾胃升降失调的协同因素在 NAFLD 发病中的作用, 故方药化裁尚需旁及肝肺肠肾, 并从肠道微生物生态靶点考量治疗效应。

4.2.1 肝失疏泄, 郁而不达——疏肝理气 《黄帝内经·素问·宝命全形论篇》曰:“土得木而达”, 《血证论》指出:“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”, 说明肝木疏泄条达是脾胃升降协调的重要保障。NAFLD 缘于情志失调者, 可因肝失疏泄、气机逆乱, 横犯脾胃, 脾失健运而精微不能输布, 化为脂膏痰浊沉积于肝而发病^[20]; 脾胃升降失调, 水湿痰浊日久不解, 郁遏气机, 又可促发肝失疏泄而加重木郁不达, 以致 NAFLD 缠绵不愈, 故 NAFLD 以肝郁脾虚证最为普遍^[72]。因此, 肝失疏泄、木郁不达, 是脾胃升降失调致 NAFLD 发病的首要协同因素。系统评价与 Meta 分析显示, 柴胡疏肝散治疗 NAFLD 安全有效^[73], 故 NAFLD 治疗处方尚需旁及疏肝理气类方药。肝为刚脏、体阴用阳, 《黄帝内经·素问·脏气法时论篇》曰:“肝欲散, 急食辛以散之, 以辛补之……”, 因此 NAFLD 的处方化裁尚可适当斟酌桂枝、肉桂等辛散类药味以助肝之用, 《本草纲目》记载:“木得桂则枯”, 《医学衷中参

西录》描述“桂之形如鹿角, 直上无曲, 故又善理肝木之郁使之条达也”, 此之谓也。

4.2.2 肺失治节, 宣降失常——宣降肺气 《黄帝内经·素问·灵兰秘典论篇》曰:“肺者, 相傅之官, 治节出焉”, 《黄帝内经·素问·示从容论篇》云:“夫伤肺者, 脾气不守, 胃气不清, 经气不为使”, 若肺失治节, 一身之气郁滞, 必会影响脾之升清^[32]。《医经精义》论述“大肠所以能传导者, 以其为肺之腑, 肺气下达, 故能传导”, 示明大肠传导功能正常与否与肺气肃降密切相关。因此, 肺失治节、宣肃失常, 可通过脾不升清的直接干预、大肠传导不畅而胃降浊不力的间接阻扰等途径, 影响脾胃升降关系的协调运行, 进而促发 NAFLD 的发生发展。呼吸道和肠道的微生态状况可能是肺与大肠相表里的物质基础之一^[74], 因此在 NAFLD 处方中略施桔梗、苦杏仁、前胡、葶苈子等宣降肺气类药味, 有助于协调肠道微生物生态而促进 NAFLD 病情恢复。

4.2.3 小肠泌别失司, 大肠传导不力——升清降浊 《黄帝内经·素问·灵兰秘典论篇》曰:“大肠者, 传导之官, 变化出焉。小肠者, 受盛之官, 化物出焉”, 概括了小肠泌别清浊、大肠传导糟粕的生理功能。《类经·脏象类》说:“小肠居胃之下, 受盛胃中水谷而分清浊, 水液由此而渗入前, 糟粕由此而归于后, 脾气化而上升, 小肠化而下降, 故曰化物出焉”, 寓意小肠泌别清浊、大肠传导糟粕是脾升清、胃降浊的延伸体现, 因而是脾胃升降关系的重要组成部分。《医学入门》论述:“肝与大肠相通(肝病宜疏通大肠, 大肠病宜平肝经为主); 脾与小肠相通(脾病宜泻小肠火, 小肠病宜润脾土为主)”, 从治疗学角度印证——病位在肝的 NAFLD, 不可忽视大小肠功能状况在治疗中的作用。因此, 在脾胃升降失调致 NAFLD 发病的协同因素中, 需考量小肠泌别失司、大肠传导不力的影响。理论上分析, 通腑降浊类方药可促进大肠传导、强化胃通降功能, 有助于 NAFLD 患者脾胃升降功能正常运转。但该类方药若长期服用, 则难免苦泻寒凉而伤脾胃, 反而不利于 NAFLD 病情的逆转, 实验研究证实大黄、番泻叶等易致脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱^[75], 决明子长期服用存在一定的肝肾毒性、不宜大剂量长期服用^[76]。因此, 通腑降浊类方药厘定应立足“脾升清、胃降浊”的整体考量, 清升则浊降, 局限、单行的通腑降浊类方药不是 NAFLD 患者长期口服用药所必选。

4.2.4 肾阳不足, 温煦蒸腾无权——温肾助阳 肾

阳为诸阳之本,机体脏腑功能需赖肾阳的激发和推动,肾阳不足,命门火衰,火不生土,脾阳虚衰,脾胃升降枢纽运转无力,则易加重水饮痰浊蕴结而为患,正如明·赵献可《医贯·后天要论》所云:“饮食入胃,犹水谷在釜中,非火不熟,脾能化食,全借少阳相火之无形者在下焦蒸腐,始能运化也”,清·章楠《医门棒喝》亦论述:“脾胃之能生化者,实由肾中元阳之鼓舞;而元阳以固密为贵,其所以能固密者,又赖脾胃生化阴精以涵育耳。”肾阳不足,可通过温煦脾阳无力、津液蒸腾气化无权致痰浊内生而参与 NAFLD 发病,而温肾升阳法可能通过减轻胰岛素和瘦素抵抗而明显改善肾阳虚型 NAFLD 证候^[77]。肾阳虚证临床上的大便久泻不止、完谷不化、五更泄泻等常见兼证,可能与肾阳虚衰导致肠道菌群失调,影响机体对食物腐熟运化的功能有关^[44]。故 NAFLD 久病、重病阶段,勿忘温肾助阳类方药的添加。

4.3 重视中药肠道给药途径 《黄帝内经·灵枢·平人绝谷篇》云:“胃满则肠虚,肠满则胃虚,更虚

更满,则气得上下,五脏安定,血脉和利,精神乃居”,故 NAFLD 患者要重视中药肠道给药途径的治疗方式——中药保留灌肠。中药保留灌肠可使中药复方在肠道中尽可能长时间保留,药物与结肠黏膜充分接触,增加药物吸收治疗效果。该途径使中药直接作用肠道,理论上可直接抑制某些菌群生长、改变肠道菌群分布,进而改善肠道微生态,此其一。中药保留灌肠,不仅可避免口服药物偏性而伤脾败胃,更有不经过肝肾代谢过程而减轻肝肾毒副作用之优。中药保留灌肠通过激活大肠传导功能而助力胃气通降,进而协调脾胃气机升降正常。临床研究证实,中药保留灌肠治疗 NAFLD 可明显可改善症状、促进肝功能好转^[78]。该方面,作者团队已初步进行了“基于肠道微生态与脾胃升降关系的中药结肠水疗技术治疗 NAFLD”临床尝试,并在减体质量、降血脂、恢复肝功能等方面显示出有限疗程内优于常规口服给药的临床疗效,拟进一步从 16s rDNA 基因路径深入探讨中药肠道给药途径干预 NAFLD 的肠道微生态机制。见图 1。

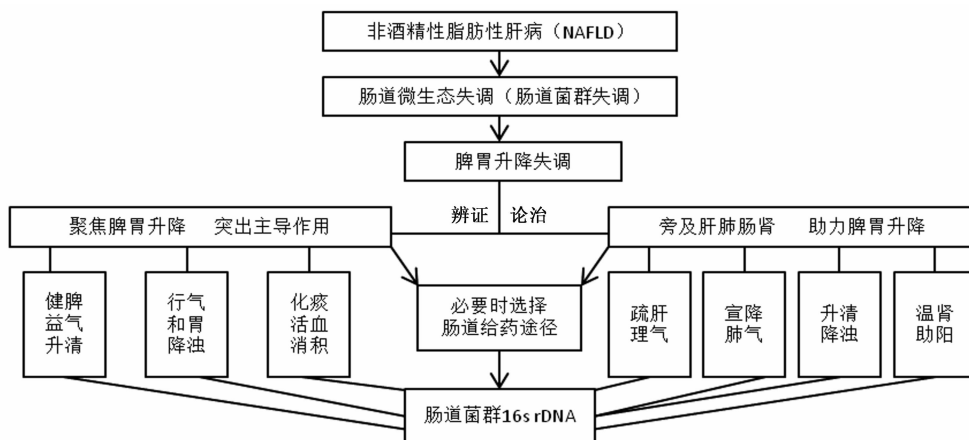


图 1 基于肠道微生态与脾胃升降关系论治 NAFLD 组方用药路线

Fig.1 Roadmap of prescription for NAFLD based on relationship between intestinal microecology and spleen-stomach's ascending and descending theory

5 结语

肠道微生态是近几年一门新兴学科,尽管肠道微生态与中医药理论在形式和内容上存在差异,但随着中医药微生物学研究的进一步深入,二者的联系会成为中医基础理论与现代医学的一座桥梁。本文从脾胃升降相关经典理论及现代相关研究不同环节出发,阐述了脾胃升降失调在 NAFLD 发病中的重要作用,在此基础上密切关联肠道微生态与脾胃升降的关系及其在 NAFLD 发病中的作用,并提出“脾胃升降主导、肝肺肠肾协同”是基于肠道微生态与

脾胃升降关系论治 NAFLD 的重要策略。中医治疗 NAFLD 的关键在于维护脾胃升降关系的协调运转,此为张仲景《金匮要略》“见肝之病,知肝传脾,必先实其脾气”的具体应用。所以临床论治 NAFLD 的方药选择当以脾胃升降为基础,并顾及肝肺肠肾而助力脾胃升降,正如明·周慎斋所论:“诸病不愈,必寻到脾胃之中,方无一失。何以言之?脾胃一伤,四脏皆无生气。”中医脾胃实现功能的主要部位是肠道,而肠道通过肠道菌群保持相对稳态,通过口服或灌肠中药复方可能改变肠道菌群的组成,从而改善

人体相关的病理状况。因此,基于肠道微生态与脾胃升降理关系论治 NAFLD 的组方用药思路既符合中医理论,也符合肠道菌群及其代谢的机制,是临床中西医结合治疗 NAFLD 的新探索,在承接我国从古至今运用脾胃升降理论治疗肝病悠久历史的同时,可望拓展调节肠道微生态(肠道菌群)治疗 NAFLD 的新视野。

[参考文献]

[1] Rinella M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. JAMA, 2015, 313 (22): 2263-2273.

[2] Vounossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence incidence and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84.

[3] Day C P, James O F. Steatohepatitis: a tale of two "hits" ?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-5.

[4] HE X, JI G, JIA W, et al. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanism and application of metabolomics [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (3): 300.

[5] SHEN J, Obin M S, ZHAO L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance [J]. Mol Aspects Med, 2012, 34(1): 39-58.

[6] Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota [J]. Hepatology, 2016, 64(3): 764-775.

[7] Mouzaki M, Bandsma R. Targeting the gut microbiota for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Curr Drug Targets, 2015, 16 (12): 1324-1331.

[8] 桑婷婷, 郭铖洁, 郭丹丹, 等. 中医药通过调节肠道菌群抑制肥胖和炎症相关疾病的进展研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3235-3242.

[9] 朱婵艳, 周达, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的诊断与治疗进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24 (2): 81-84.

[10] 胡义扬. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的优势与展望 [J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 149-152.

[11] XU J, CHEN H B, LI S L. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota [J]. Med Res Rev, 2017, 37 (5): 1140-1185.

[12] LYU M, WANG Y F, FAN G W, et al. Balancing herbal medicine and functional food for prevention and treatment of cardiometabolic diseases through modulating

gut microbiota, frontiers in microbiology [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2146.

[13] MA J, ZHOU Q, LI H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanisms and therapy [J]. Nutrients, 2017, 9(10): 1124.

[14] 季光. 肠道微生态, 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的潜在靶点 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21 (4): 193-196.

[15] 田华捷, 冯琴, 胡义扬. 调节肠道菌群在中医药治疗非酒精性脂肪性肝病中的作用和意义 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(7): 1042-1045.

[16] 丁佳敏, 张竞, 肖明明, 等. 方剂“从肠道菌群论治”的理论与实践 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(2): 157-162.

[17] 刘雷蕾, 孟静岩. 从中医基础理论角度认识肠道微生态 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(9): 724-727.

[18] 安婉丽, 李雪丽, 孔冉, 等. 中医药治疗肠道菌群失调症的方剂用药规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 210-215.

[19] 吕佳, 江云, 张鑫, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 238-241.

[20] 胡建华, 李敬华, 唐旭东. 脾胃升降理论的传承、创新、应用与展望 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32 (1): 171-173, 177.

[21] 郭宇, 苏晓兰, 宋熠林, 等. 脾胃升降理论与经典方剂的临床应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43 (4): 731-733.

[22] 郜文辉, 郁保生, 谢雪姣, 等. 《伤寒论》“脾胃升降相因”理论探讨 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30 (8): 141-142.

[23] 刘喜明, 路洁, 苏凤哲, 等. 路志正教授调理脾胃治疗疑难病证的学术思想研究之三——路志正教授调理脾胃的理论核心“持中央, 运四旁” [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5 (6): 471-473, 475.

[24] 张维骏, 刘喜明, 刘润兰, 等. 路志正“调升降”学术思想探源 [J]. 中医杂志, 2012, 53(22): 1905-1908.

[25] 周素芳, 李艺锋, 王敏. 从肠-肝轴学说再论肝脾相关 [J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 352-353, 357.

[26] 薛欣, 李海玉, 李玉梅, 等. 从痰论治脂肪肝机制探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20 (11): 1472-1475.

[27] 吴勉华, 王新月. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 188.

[28] 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]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1706-1710.

[29] 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.

- [30] 刘凤斌,李京伟. “治未病”思想对防治脾胃病变的指导意义[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 685-687.
- [31] 薛宏巍. 升降浊法治疗脂肪肝[J]. 河南中医, 2009, 29(3): 268-269.
- [32] 张春光. 脾升胃降肝木疏泄论治脂肪肝[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(3): 358-359.
- [33] 徐宇航. 吕大谷教授“脾升胃降法”临床应用总结[J]. 中国针灸, 2010, 30(2): 147-149.
- [34] QIN J, LI R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [35] JIN C, Henao-Mejia J, Flavell R A. Innate immune receptors; key regulators of metabolic disease progression[J]. Cell Metab, 2013, 17(6): 873-882.
- [36] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis[J]. Hepatology, 2005, 41(3): 422-433.
- [37] Mouzaki M, Comelli E M, Arendt B M, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2013, 58(1): 120-127.
- [38] Lau E, Carvalho D, Freitas P, et al. Gut Microbiota: association with NAFLD and metabolic disturbances[J]. Bio Med Res Int, 2015, 2015: 979515.
- [39] Abdul-Hai A, Abdallah A, Malnick S D. Influence of gut bacteria on development and progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2015, 7(12): 1679-1684.
- [40] 张真玲, 段志军. 肠肝轴-肝病防治中的重要目标[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(23): 3454-3460.
- [41] 张旭, 赵宇峰, 胡义扬, 等. 基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法: 中医药现代化的契机[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(2): 202-212.
- [42] 杨化冰, 邹小娟, 孔明望, 等. 肠道微生态与传统中医思想内涵[J]. 中医杂志, 2017, 58(12): 1070-1072.
- [43] 张玉, 张军峰, 杨亚平. 近十五年来肠道微生态的中医药研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2442-2445.
- [44] 吴佳佳, 李晓娟, 陈家旭. 肠道微生态与中医证候的相关性研究概况[J]. 中医杂志, 2018, 59(14): 1247-1251.
- [45] 张北华, 王风云, 卞兆祥, 等. 证候表型与肠道微生态的相关性[J]. 中医杂志, 2018, 59(1): 21-25.
- [46] 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 肠道微生态的中医本质探讨[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(11): 2586-2588.
- [47] 彭鑫. 《伤寒论》阳明、太阴病证与肠道微生态及人体反应性关系研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [48] Sonnenburg J L, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. Nature, 2016, 535(7610): 56-64.
- [49] Macfarlane G T, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(suppl): S120-S127.
- [50] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. Nature, 2013, 500(7464): 541-546.
- [51] Ridaura V K, Faith J J, Rey F E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. Science, 2013, 341(6150): 1241-1244.
- [52] 宁玉楼, 成泽东. 从气机升降理论探讨针灸与肠道菌群的关系[J]. 中医杂志, 2017, 58(1): 31-33.
- [53] 刘佳, 彭颖, 张硕颖, 等. 老年脾虚患者肠道菌群 16S rDNA 变性梯度凝胶电泳分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 1566-1569.
- [54] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [55] 赵兴兵, 吴维佳, 李丹丹, 等. 小鼠脾虚便秘造模对肠道微生物及酶活性的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 993-996.
- [56] Hooper L V, Littman D R, Macpherson A J. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. Science, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [57] 孔凡华, 成泽东. 肠道菌群失调的中医病机探讨[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 6-7, 13.
- [58] 税典奎, 谢胜. 胃肠动力障碍性疾病的发病机制认识及诊治进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(1): 47-51.
- [59] 马祥雪, 王风云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 210-215.
- [60] 舒青龙, 王萍, 封勇, 等. 理中汤对抗生素相关性腹泻模型构建中肠道菌群变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21): 82-87.
- [61] 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 加味苓桂术甘汤对腹泻型肠易激综合征肠道菌群的影响[J]. 福建中医学院学报, 2006, 16(6): 7-9.
- [62] 张亚杰. 平胃散及其组方药材对大鼠胃排空影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(9): 1213-1214.
- [63] 闫瑶, 金美兰, 周磊, 等. 砂仁对抗生素所致肠道菌群失调小鼠调节作用的探讨[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 1040-1043.
- [64] 祁佳, 张宇锋, 夏青青. 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.
- [65] 赵文霞,张丽慧,崔健娇,等.化痰祛湿活血方干预非酒精性脂肪性肝炎大鼠 ADPN/AKT/NF- κ B 通路的研究[J].中国中西医结合杂志,2017,37(8):961-967.
- [66] 邱邦东,臧月,王生,等.鳖甲煎丸改善肠道菌群失调治疗大鼠非酒精性脂肪肝的机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):145-151.
- [67] 王丽芳,高文远,徐鑫,等.神曲鲜干品组方对食积小鼠胃肠动力及肠道菌群调整的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):20-24.
- [68] YAN H M, XIA M F, WANG Y, et al. Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One, 2015,10(8):e0134172.
- [69] 朱超霞,仓桢,加孜热亚·再依拿提,等.盐酸小檗碱对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠肠道菌群的影响[J].上海交通大学学报:医学版,2015,35(4):483-488.
- [70] WANG Y, TONG Q, SHOU J W, et al. Gut microbiotamediated personalized treatment of hyperlipidemia using berberine[J]. Theranostics, 2017, 7(9):2443-2451.
- [71] 夏时炎,张颖然,虞洪,等.五积散与小剂量阿立哌唑治疗抗精神病药物所致痰湿型闭经的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34(12):1440-1443.
- [72] 徐亮,宓余强,李萍.非酒精性脂肪肝中医证型客观化研究[J].中华中医药杂志,2015,30(7):2544-2547.
- [73] 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.
- [74] 马青,单兆伟,王晓华.单兆伟教授从肺论治脾胃病[J].吉林中医药,2016,36(6):557-559.
- [75] 马祥雪,王凤云,符竣杰,等.基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):210-215.
- [76] 刘飞,郭换,梁乙川,等.基于降血脂功效的决明子安全性评价[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(17):183-189.
- [77] 朱小区,叶小丹,吴春明.温肾升阳法对肾阳虚型非酒精性脂肪肝证候的影响[J].浙江中医杂志,2014,49(2):90-91.
- [78] 袁超,孔莹,李淑芳.结肠途径治疗机配合中药保留灌肠治疗非酒精性脂肪肝 40 例疗效观察[J].现代中医药,2017,37(1):11-13.

[责任编辑 张丰丰]