

清补兼施治疗代谢相关脂肪性肝病摘要

张靖悦¹ 赵恒侠² 刘媛² 刘德亮² 陈宇阳¹ 连李荣¹

(1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东深圳 518033)

摘要 代谢相关脂肪性肝病为临床常见的肝损伤疾病之一, 本虚标实为该病本质, 肝脾肾不足, 脏腑功能失调, 湿痰瘀血阻滞, 气机不畅为主要病机, 目前西医尚无统一治疗规范且疗效不甚理想。我们临证发挥中医辨证论治之优势, 主张清补结合。治疗重视鼓舞正气, 强调先后天同补, 健脾益肝补肾兼以“清痰清湿, 清气清血”, 补中少佐清利, 使补而不滞。自拟“荷芪散”, 扶正祛痰、行气活血。附验案1则以佐证。

关键词 代谢相关脂肪性肝病; 中医病机; 中医药疗法; 扶正祛邪; 荷芪散

中图分类号 R259.755 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 12-0053-04

基金项目 广东省中医药管理局“李惠林广东省名老中医药专家传承工作室建设项目”; 深圳市医疗卫生三名工程 (SZSM201512043)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是与胰岛素抵抗 (IR) 以及遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤, 全球发病率高达25%, 新的诊断标准将超重/肥胖、2型糖尿病或代谢功能障碍纳为必要条件之一, 不及时干预可进展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬化甚至肝细胞癌, 严重影响患者生活^[1-4]。目前, 西药尚无公认有效的保肝药物, 部分药物停药后出现反弹,

且有一定的副作用, 生活方式干预仍然是重要的治疗手段^[5-6]。

MAFLD在中医并无对应病名, 据其症状表现可归属于“肝癖”“肝着”“积聚”“痞满”等范畴, 按病理特点又属于“痰浊”“肥气”“湿阻”等范畴^[7]。笔者结合临床辨治经验, 认为本病虚实夹杂, 肝脾肾不足, 脏腑功能失调为本虚之缘由, 湿痰瘀血阻滞、气机不畅为标实之机理, 为慢性迁延性疾病, 不似阳明

- [4] GIURANNO L, IENT J, DE RUYSSCHER D, et al. Radiation-induced lung injury (RILI) [J]. Front Oncol, 2019, 9: 877.
- [5] DENG B, DENG C, CHENG Z. Chinese herbal extractions for relieving radiation induced lung injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 2141645.
- [6] YAMASHITA H, TAKAHASHI W, HAGA A, et al. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer [J]. World J Radiol, 2014, 6 (9): 708.
- [7] STAUDER M C, MACDONALD O K, OLIVIER K R, et al. Early pulmonary toxicity following lung stereotactic body radiation therapy delivered in consecutive daily fractions [J]. Radiother Oncol, 2011, 99 (2): 166.
- [8] 张解玉. 放射性肺炎中医证候探讨及“养阴清肺解毒方”干预放射性肺炎实验研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [9] 元润智, 郭秋均, 吴显文. 放射性肺损伤的中医认识及治疗

现状 [J]. 环球中医药, 2019, 12 (8): 1290.

- [10] 张燕燕, 欧阳举. 肺癌放疗后放射性肺炎相关预测因素研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (7): 1167.
- [11] 孟繁洁. 金元四大家论燥 [J]. 四川中医, 2003, 21 (11): 6.
- [12] 梁璐. 中医辨证治疗急性放射性肺炎的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [13] 查孝柱, 王德群. 南北沙参差异及使用建议 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39 (4): 82.
- [14] 庞博, 姜晓晨, 朴炳奎, 等. 肿瘤辨病论治临床思维方法探讨 [J]. 北京中医药, 2020, 39 (5): 397.

第一作者: 王青 (1994—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为中西医结合临床。

通讯作者: 吴显文, 医学硕士, 主任医师。13520489882@163.com

修回日期: 2021-04-21

编辑: 傅如海

实证非峻猛之药不可奏效,因此主张清补兼施,常以自拟方“荷芪散”加减,临床收效甚佳,现将临证体会分享如下。

1 从标本虚实认识MAFLD病机

1.1 肝脾肾三脏虚为本 《素问》云:“勇者气行则已,怯者则着而为病也”,《杂病源流犀烛》又云:“壮盛之人,必无积聚。必其人正气不足,邪气留着,而后患此。”因此,正气虚弱,不能正常发挥推动、温煦之功,一方面气血津液周流受阻,酿生痰湿瘀滞,另一方面体内代谢废物停滞留着,发为本病。这与现代医学认为肝脏细胞自噬功能失调,不能清除降解体内破损的细胞器和蛋白质是本病发病的重要机制的观点不谋而合^[8]。

肝藏血,主疏泄,体阴而用阳。肝血盈满,肝气充盛,则木气调达,一身气血津液正常运行。反之,疏泄不利而成积聚。肝体虚弱虽为本病主要病机,但又不单独成因,涉及多个脏腑。《景岳全书·不居集·胁痛》尝谓:“肾虚羸弱之人,多有胸胁间隐隐作痛,此肝肾精虚”,言明此病与先天肾脏不足相关。现代医学亦认为MAFLD的发生与遗传易感关系密切,近年来,越来越多学者从基因探讨本病的发生,如脂联素基因^[9]、自噬相关基因^[10]等。又肾主水,参与水液代谢。先天禀赋不足,无在下温热蒸腾鼓动之力而津停成痰。李中梓《医宗必读》言:“脾土虚弱,清者难升,浊者难降,留中滞膈而成痰。”脾主运化,若脾胃虚弱,则中焦枢机不利而不能正常输布水谷精微,成秽浊湿痰停留膈间;“见肝之病,知肝传脾”,肝木乘土,脾胃更虚弱。

1.2 痰气瘀三邪实为标 随着社会经济的不断发展,人们饮食结构随之发生巨大变化,高碳水、高脂饮食比例不断攀升。肥厚之品滋腻难化,易酿生痰湿,困遏中焦,因此机体出现代谢障碍,不能化生水谷精微充养皮肤肌肉而反成膏脂,外显于形多表现为形体肥胖。即如现代医学对MAFLD发病机制的阐释:摄入过多饮食,导致体内过量游离脂肪酸蓄积,影响肝细胞线粒体氧化功能,肝细胞出现不同程度的代谢紊乱,加重肝胰岛素抵抗及炎症反应等进而引起MAFLD的发生^[11]。社会经济发展的同时带来了巨大的工作和生活压力,由此伴生焦虑抑郁情绪,情志失调,气机阻滞,进而影响肝脏疏泄功能,所谓“一有拂郁,诸病生焉”。津停气滞,血液通行不利,滞留成瘀。痰瘀交结,阻滞气机,气机不畅,津血难行,痰气瘀三者因此互为因果,阻滞肝脉,又损脾肾,使虚者更甚。

2 从清补兼施论治MAFLD

针对本病本虚标实的疾病本质,现代医家多主张标本兼治,补虚泻实,而偏重祛除邪邪者为多。张磊国医大师认为浊邪阻滞三焦为发病根本,遂去菟陈莖,立涤浊大法,处方以苇茎汤加减^[12]。仝小林院士将膏浊壅滞视为疾病关键,提倡通腑降浊、调脂消膏的治法,选用红曲、大黄、茵陈三味药^[13]。盛国光教授认为本病虽虚实夹杂,但以邪实为主,辨证治拟祛湿化痰、活血消积、疏肝健脾^[14]。三位大师治疗皆以攻逐邪实为主。

而笔者以为,“邪之所凑,其气必虚”。MAFLD患者体内痰湿瘀血等病理因素缘起于肝脾肾虚弱,运化不能,为慢性迁延性疾病,不似阳明实证非峻猛之药不可奏效,因此主张清补兼施,清以“清湿”“清痰”“清血”“清气”,补以“健脾”“益肝”“补肾”。

2.1 健脾清湿清痰 《脾胃论》言:“饮食劳倦则伤脾……胃既伤,则饮食不化,口不知味,四肢倦困,心腹痞满。”《本草经疏》又云:“饮啖过度,好食油面猪脂,浓厚胶固,以致脾气不利,壅滞为患,皆痰所为。”MAFLD患者多因嗜食肥甘酿生痰湿,损伤脾胃而致病,脾胃中焦斡旋之机不利,运化不能,使痰湿更盛,因而表现为痞满胀闷、口中黏腻有痰、身体困重、倦怠乏力等。因此治以补益脾土、温暖中焦,帮助脾胃推动既成痰湿之邪,另一方面恢复运化功能,游溢精气,散精归肺,使水谷精微化生气血有力,新生气血充养肝脉,则痞痛不再。

2.2 益肝清气清血 《血证论》云:“食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,而水谷乃化;设肝之清阳不升,则不能疏泄水谷,渗泄中满之症,在所不免。”肝藏血、疏泄功能失常,则气血瘀堵,滞气瘀血结于胁下而发此疾,因而MAFLD患者也常可见胁痛、喜叹息、女子月经后期或痛经等。因此治以补益肝脏、疏利气机,使气血津液正常运行,另一方面,肝阴血充盛,肝脉得养,无不荣则痛之源。

2.3 补肾以助先天 《景岳全书》有言:“肾主水,水犯亦为痰。”肾虚气化不利,津液不能正常输布,聚而化痰,痰浊阻滞而生发为本病。因此治以补益先天,恢复元阴元阳,充养余脏,使正气满溢,奋起抗邪促其外出。

3 荷芪散清补兼施,扶正祛邪

基于以上理论,以“清补兼施”为成方原则,自拟荷芪散,功在健脾益肝补肾、祛湿化痰、行气活血。药物组成:黄芪30g,荷叶20g,苍术10g,石菖蒲10g,决明子20g,泽兰10g,丹参15g,香附15g,郁金15g,菟丝子15g。

方中荷叶轻清,其性平和,出淤泥而不染,淤泥与MAFLD患者体内膏脂秽浊积聚的病理环境相类似,选为君药,扫痰湿膏脂而不伤正气。现代研究表明,荷叶能有效改善胰岛素抵抗,减轻机体轻度炎症反应^[15],推测可能是通过清除体内过多的游离脂肪酸实现。黄芪乃补气要药,发挥健脾除湿之功,与荷叶共为君药,体现清补兼施、以补助清的主要治疗原则。苍术,辛、苦,微温,偏重燥湿,归肝、脾、胃经,又可补益肝脾,升发胃中阳气,以鼓动内邪外出,添益荷芪两药作用。现代药理学证明苍术主要成分苍术酮可保肝降酶^[16],客观证实了苍术补益肝脾之功。痰浊易蒙神,因此以少量石菖蒲开窍醒神,同时,石菖蒲辛温,又可温暖冰冻饮食所伤之肠胃,恢复胃肠消化功能。以上四味,既补兼清,共奏健脾清湿清痰之效,实脾则肝自愈,此治肝补脾之要也。若腹胀、纳差明显者,加鸡内金、焦山楂、炒麦芽等帮助消化积。

泽兰、丹参两味皆入肝经,补益肝脏、祛瘀生新,为本方清血药对。现代药理研究证明,丹参可以有效逆转高脂饮食所引起的肝脂肪变性和炎症改变,具有促进脂质代谢及抗脂质过氧化作用^[17-18],有效针对MAFLD病理机制,达到治疗目的。香附为血中之气药,郁金可行气又兼泄血,气血通畅则秽浊祛除。二者为笔者常用清气药对,此二味味辛,能散能走,帮助肝脏恢复疏泄功能,发挥清气作用。现代药理研究证明,香附可有效调节血脂及氧化应激紊乱,降低血清谷氨酸丙酮酸转氨酶^[19],有效保护肝脏。以上四味,皆入肝经,补益肝脏,又分别清血、清气,恢复肝脏疏泄气血之功用。若见时常心烦易怒者,可加少量焦栀子以增添解郁除烦功效。

决明子滋补肝肾,培养正气,清利大便,给体内秽浊之邪以出路。菟丝子甘温,入肝脾肾经,平补三脏。机体得阳而旺,有如《本草汇言》所言:“菟丝子,补肾养肝,温脾助胃之药也。但补而不峻,温而不燥,故入肾经。”

全方所选药味均具备清补之性,非纯补大益,亦非峻猛攻逐。补益先天,温养脾土,滋养肝木,使肝脾肾三脏生理功能正常,斡旋之机恢复,气血津液正常运行,痰湿郁血自得通利。全方共奏扶正祛痰、行气活血之功效。如表现为2型糖尿病,则辨证加入麦冬、石斛、沙参等养阴之品;若女性表现为多囊卵巢综合征则随证加入陈皮、茯苓等健脾利湿之品及墨旱莲、女贞子等强壮肝肾之药。

此外,笔者团队前期临床和动物实验研究已证明,荷芪散能够有效改善胰岛素抵抗,降低血清低密

度脂蛋白(LDL-C)、甘油三酯(TG)水平,有效降低代谢综合征患者体质量、脂联素水平,改善体脂代谢^[20-23]。表明荷芪散对治疗MAFLD有一定疗效。

4 验案举隅

朱某,女,28岁。2020年5月8日初诊。

主诉:体检发现脂肪肝1月余,胁肋部胀满2周。患者虽为青年女性但自觉乏力明显,运动汗出后更甚。纳差,脘痞,睡眠多。身高158 cm,体质量68 kg,体质量指数(BMI)27.2 kg/cm²。患者饮食运动控制已2年余,曾服用减肥茶、中药汤剂治疗,体质量无明显改变。既往有“多囊卵巢综合征”病史2年余,未予系统治疗,否认病毒性肝炎等病史,无饮酒史。舌淡暗、边有齿痕、苔白腻,脉濡。西医诊断:代谢相关脂肪性肝病;中医诊断:肝癖(痰湿瘀滞证)。治予行气活血,祛痰化湿。以荷芪散加减。处方:

荷叶30 g,黄芪20 g,苍术10 g,茯苓15 g,石菖蒲5 g,决明子15 g,山药15 g,泽兰10 g,香附10 g,郁金10 g,菟丝子10 g,陈皮10 g,山楂10 g。7剂。每日1剂,水煎150 mL,早晚分服。嘱其配合饮食运动控制体质量。每周复诊,随证加减。2月余后,各项指标均改善,体质量下降至61.4 kg。

按:患者年轻女性,虽外表形体壮实、纳呆痞满,一派实邪阻滞之象,但其乏力、多汗皆为虚象,加之既往有长期服用清肠减肥之品史,正气更伤,舌脉亦提示以虚为主。因而认为该患者起病以正气虚少为主要病机,鼓动推行无力而津血停滞,酿生痰湿,产生瘀血,因此不再沿用他人消食导滞之法,而拟荷芪散,清补兼施,补脾养肾益肝,轻清祛浊,无攻逐肠腑之药而现减肥之效。

5 结语

“正气存内,邪不可干”,中医重视机体自身正气的抗邪功能。MAFLD起病缓慢,病程较长,肝脾肾因此多受损伤。缘此,本病虽表现为痰湿瘀滞,仍以补益肝脾肾为基础,配合清法,补益脏腑,恢复正常生理功能以达到祛除病邪之目的。此外注重指导患者的生活习惯,调饮食,畅情志,适运动,全方面整体论治该疾病,临床效佳。但荷芪散对MAFLD的具体治疗机制仍需做进一步研究。

参考文献

- [1] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73 (1): 202.

- [2] 高鑫. 非酒精性脂肪性肝病更名带来的新思考[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36 (6): 1201.
- [3] 中华医学会肝病学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]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21 (2): 177.
- [4] OH S, SO R, SHIDA T, et al. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Scientific Reports, 2017, 7 (1): 496.
- [5] 刘莹莹, 刘玉萍, 刘佑韧, 等. 代谢相关脂肪性肝病患有氧运动干预实施的前瞻性研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36 (11): 2467.
- [6] 李德恒, 吴会晓, 严海艺, 等. 郭朋主任医师治疗非酒精性脂肪性肝病的经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30 (2): 159.
- [7] 杨茹文, 商洪涛. 中医治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 环球中医药, 2020, 13 (12): 2178.
- [8] 肖伟松, 乐滢玉, 曾胜澜, 等. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36 (8): 1874.
- [9] AHMAD A, ALI T, KIM M W, et al. Adiponectin homolog novel osmotin protects obesity/diabetes-induced NAFLD by upregulating AdipoRs/PPAR α signaling in ob/ob and db/db transgenic mouse models[J]. Metabolism, 2019, 90: 31.
- [10] 张璞. 自噬指标ATG7、Beclin1与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [11] SAKURAI Y, KUBOTA N, YAMAUCHI T, et al. Role of insulin resistance in MAFLD[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (8): 4156.
- [12] 赵文霞, 张丽慧, 刘晓彦. 张磊运用涤浊法论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 中医杂志, 2019, 60 (23): 1993.
- [13] 杨浩宇, 金籽杉, 顾成娟, 等. 全小林运用茵陈、红曲、生大黄治疗中重度脂肪肝经验[J]. 吉林中医药, 2021, 41 (1): 19.
- [14] 杨妮, 徐建良, 盛国光. 盛国光教授治疗非酒精性脂肪性肝病的经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30 (3): 242.
- [15] 蒲鹏, 张丽静, 雷森. 荷叶碱对胰岛素抵抗小鼠的干预研究[J]. 职业与健康, 2015, 31 (10): 1317.
- [16] 李涵, 金香环, 赵百慧, 等. 北苍术的化学成分及药理活性的研究进展[J]. 吉林农业, 2019 (3): 72.
- [17] 丁静, 张斌, 王培勃, 等. 基于数据挖掘和生物信息分析探讨非酒精性脂肪肝用药规律及作用机制[J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (8): 1689.
- [18] 莫新民, 刘锐, 李建平, 等. 丹参对非酒精性脂肪肝大鼠血清瘦素Ghrelin的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28 (11): 2252.
- [19] 潘少斌, 孔娜, 李静, 等. 香附化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2019, 21 (10): 1429.
- [20] ZHAO H, ZHOU D, CHEN Y, et al. Beneficial effects of Heqi San on rat model of polycystic ovary syndrome through the PI3K/AKT pathway[J]. Daru, 2017, 25 (1): 21.
- [21] 渠昕, 赵恒侠, 李增英, 等. 荷芪散治疗代谢综合征临床研究[J]. 中医学报, 2012, 27 (8): 1008.
- [22] 李培, 李金花, 赵恒侠. 荷芪散对2型糖尿病并肥胖症患者瘦素、脂联素、胰岛素、体质量指数及血脂的影响[J]. 河北中医, 2013, 35 (5): 676.

第一作者: 张靖悦(1996—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药治疗内分泌及代谢疾病。

通讯作者: 赵恒侠, 医学硕士, 主任中医师。2073558282@qq.com

收稿日期: 2021-07-29

编辑: 傅如海

文末参考文献著录规则之页码的标注

根据国家标准GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》的规定, 本刊关于参考文献页码的著录做重要修订如下: (1) 专著或期刊中析出文献的页码或引文页码, 应采用阿拉伯数字著录, 引自序言或扉页题词的页码, 可按实际情况著录(例: 钱学森. 创建系统学[M]. 2版. 太原: 山西科学技术出版社, 2001: 序2.); (2) 阅读型参考文献的页码著录文章的起始页, 引文参考文献的页码著录引用信息所在页。阅读型参考文献指著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源; 引文参考文献指著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。例如: 将谈勇等发表在本刊2015年第1期第1—4页的文章《夏桂成国医大师调治复发性流产经验探赜》作为阅读型参考文献引用时, 页码著录为“1”; 作为引文文献引用“夏老提出心-肾-子宫轴功能失常是流产病机关键”这一观点或原文时, 著录这些引用信息的所在页“3”。更多有关本刊参考文献著录规则见本刊网站(www.jstem.cn)首页下载专区。