

• 理论探讨 •

基于肠道菌群探讨中医从脾胃论治代谢相关脂肪性肝病的理论基础

张 荣, 徐 强, 窦 婧, 王晓波, 王宏峰, 王晓忠*

(新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 肠道菌群失调与代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的关系密切, 调节肠道菌群可以改善 MAFLD。从脾胃论治乃中医临床肝病经典治疗方法, 临床疗效显著, 调节肠道菌群成为从脾胃论治 MAFLD 新的研究途径。笔者从肠道菌群入手阐述中医从脾胃论治 MAFLD 的机制, 为中医从脾胃论治 MAFLD 提供现代生物学基础。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 脾胃; 肠道菌群

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)05-0001-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.05.001

To Explore the Theoretical Basis of Spleen and Stomach Treatment of Metabolic Associated Fatty Liver Disease Based on Intestinal Flora

ZHANG Rong, XU Qiang, DOU Jing, WANG Xiaobo, WANG Hongfeng, WANG Xiaozhong

(Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is closely related to intestinal flora disorders, and regulation of intestinal flora can improve MAFLD. Treating MAFLD by spleen and stomach is a classic method of traditional Chinese medicine with remarkable clinical effect. Regulating intestinal flora has become a new research approach for treating MAFLD by spleen and stomach. The authors elaborate the mechanism of spleen and stomach treatment of MAFLD from intestinal flora in order to provide a modern biological basis for spleen and stomach treatment of MAFLD.

KEY WORDS: metabolic associated fatty liver disease; the spleen and stomach; intestinal flora

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝细胞内脂质的异常储存和炎症反应为主要特征的临床病理综合征,是全身代谢性疾病的一部分,包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关的肝硬化和肝细胞癌。2020年国际肝病专家组提出,用代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)替代1980年沿用至今的NAFLD^[1]。MAFLD全球患病率约25%~40%不等^[2-3],现已成为我国第一大慢性肝病^[4],其进一步发展不仅会导致肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌^[5],而且常合并多种代谢紊乱,引起2型糖尿病、

高脂血症、肥胖症等代谢性疾病的发生,已成为重大公共健康问题。目前针对MAFLD的治疗主要还是以控制饮食、运动疗法、减肥等措施为主,临床收效甚微^[6]。因此,迫切需要新的治疗策略来减少或逆转MAFLD的发生和发展。而中医药在MAFLD治疗中有明显优势,从脾胃论治乃中医临床肝病经典治疗方法,但其作用机制尚不清楚。本文从肠道菌群为切入点,阐述从脾胃论治MAFLD的机制。

1 MAFLD的发病机制

MAFLD的发病机制复杂,近年来的研究结果逐渐超越和补充了经典的“二次打击”学说,出现了“多

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C155);乐德行全国名中医工作室(国中医药办人教函[2022]245号);新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目(WJWY-202432)

作者简介: 张 荣(1987-),女,主治医师,博士, E-mail: 1695724998@qq.com

* **通信作者:** 王晓忠(1970-),男,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合肝病临床研究, E-mail: wxz125@sina.com

重打击”学说^[7],认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激、炎症反应、脂毒性、遗传易感性以及肠道菌群失调等因素均可影响 MAFLD 的发生发展,参与 MAFLD 的发病过程。近年来,随着饮食结构及生活方式的改变,越来越多的代谢性疾病被证实与肠道菌群紊乱密切相关^[8]。

2 肠道菌群失调与 MAFLD

“多重打击”学说强调了肠源性因素的重要作用。肠道菌群参与 MAFLD 的发病已被越来越多的研究者认同。多项研究显示,MAFLD 患者存在显著的肠道菌群失调,其中变形杆菌和肠杆菌的相对丰度增加,而瘤胃球菌和乳杆菌的相对丰度减少^[9-10]。肠道菌群及代谢产物的改变可作为一个重要的环境因素来调控 MAFLD 的发生和发展^[11],并且是 MAFLD 的关键决定因素^[12]。肠道菌群可通过“肠-肝轴”参与 MAFLD 的发生发展^[13]。肠道菌群通过多种机制参与 MAFLD 的发病,主要包括干预脂质及能量代谢、改善肠道屏障、介导炎症、产生内源性乙醇等来影响 MAFLD 的发生与发展。

2.1 干预脂质及能量代谢 MAFLD 常伴有肥胖,肠道菌群在其中发挥重要作用。肠道菌群是膳食能量的关键调节因子,并通过不同的机制导致脂肪沉积增加。在 MAFLD 中肠道菌群及其代谢产物通过增加宿主能量吸收,促进 MAFLD 的发病。肠道菌群可作为重要的环境因素促进宿主能量的储存和吸收,其中肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs),在调节宿主能量代谢过程中发挥重要作用。SCFAs 能够调节宿主能量吸收^[14],同时是脂肪生成和糖异生的前体,或通过调节信号传导途径改变宿主能量代谢,增加脂肪摄取^[15],引起机体脂肪堆积,从而参与 MAFLD 的发病。

2.2 肠道黏膜屏障功能障碍 肠道和肝脏紧密相连,通过门静脉和胆道系统进行交流,因此肝脏不断暴露于肠源性细菌产物和代谢物。在正常情况下肠道黏膜屏障“构筑”了人体同外源性物质接触的第一道防线。肠道黏膜屏障对于维持肠道中微生物与宿主内部之间的交流起重要作用,并且屏障功能的破坏可导致细菌移位和细菌代谢物的泄漏增加^[16]。肠道上皮通透性的改变与 MAFLD 的发生相关。“多重打击”学说

认为机械、化学、免疫、生物因素共同“打击”肠道黏膜。正常的肠道微生态和肠黏膜屏障相互作用,共同维持机体的内稳态,一旦肠道微生态被破坏,肠道菌群失衡,并通过各种途径导致肠黏膜屏障受损,肠道通透性增加,细菌代谢产物和炎症因子可能会转移到肝脏。同时小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)也被证明增加肠道通透性,促进细菌易位,有助于 MAFLD 的进展^[17]。

2.3 介导炎症 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)是革兰氏阴性菌的一种成分,其为参与 MAFLD 发展的细菌衍生的主要产物,在 MAFLD 患者的体循环中发现,在人类和动物研究中,LPS 与脂肪性肝炎的严重程度相关^[18]。食用高饱和脂肪、低纤维的西方饮食会增加肠道微生物群和血浆中的 LPS 浓度。据推测,高脂肪饮食可能通过提高肠上皮细胞中乳糜微粒的生成来促进脂多糖的摄取^[19]。在标准饮食的小鼠中,持续皮下注射低剂量 LPS 可导致肝脏脂肪变性和肝脏胰岛素抵抗^[20]。LPS 与肝库普弗细胞和星状细胞上 toll 样受体(toll-like receptors, TLRs),特别是 TLR-4 相互作用,通过一系列细胞因子,包括白细胞介素 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF),刺激促炎和促纤维化途径^[21]。

2.4 内源性乙醇生产 MAFLD 患者血清中酒精浓度显著增高,乙醇是一种重要的微生物代谢物,主要代谢为乙酸和乙醛。乙醇可以抑制三羧酸循环并增加乙酸的产生,乙酸是脂肪酸合成的底物^[22],而乙醛具有明显的氧化依赖性代谢和细胞毒性作用,可导致肝损伤。大肠杆菌是肠杆菌科的一个属,它可以通过混合酸发酵途径增加乙醇的产量。乙醇产生菌在 MAFLD 发病机制中的潜在作用,研究发现肠道菌群中肺炎克雷伯菌(HiAlc Kpn)是 MAFLD 发生发展的新病因,提出了 MAFLD 的“内源性酒精性脂肪肝病”病因学说,即高产乙醇 HiAlc Kpn 在肠道内定殖产生大量乙醇,经门脉系统到肝脏内,引起肝细胞线粒体的功能失调而形成脂肪肝^[23]。

3 肠道菌群与脾胃

肠道是中医脾胃实现功能的主要部位,肠道微生物在肠,主要与脾胃相关^[24]。肠道微生态平衡是维持中医“脾”生理功能的重要因素,肠道功能的正常依赖

于胃气的通降、肺气的肃降、脾气的运化、肾气的蒸化和固摄,其中关键在于中土脾胃。肠道菌群参与机体物质代谢等功能,是脾胃功能的体现^[24]。脾胃为气机升降的枢纽,协同发挥对饮食的受纳、腐熟和运化的生理功能。由此,中医在治疗与肠道微生态失衡相关的疾病时多从脾胃论治,脾土健运,可改善肠道微生物的生存环境,利于菌群生长,同时菌群的正常繁衍、生长又可以促进脾胃行使正常的生理功能。研究发现肠道微生态与中医脾胃的生理功能高度契合,肠道微生态失衡与脾胃失和的病理表现高度契合^[25-26]。由此可见,可将肠道菌群紊乱看作中医从脾胃论治的现代生物学基础^[27],为通过脾胃理论重塑健康的肠道微生态对 MAFLD 的防治提供思路和参考^[28]。

4 脾胃论治 MAFLD

4.1 中医对 MAFLD 的认识 中医学没有 MAFLD 的病名,根据其症候表现多归属于中医学的“痰浊”“胁痛”“肝浊”“痞满”“肥气”“胀满”等范畴^[29]。MAFLD 的病因病机可总结为饮食不节、劳逸失度、情志失调、久病体虚、禀赋不足等致病因素作用于人体,引起气血津液代谢、输布及排泄异常,痰、湿、瘀、浊等凝滞,引发脂肪肝^[30]。

4.2 脾胃功能失调与 MAFLD MAFLD 的病位在肝,而病因根本责之脾胃。脾胃如轴,斡旋中焦,胃主受纳水谷,脾主运化水湿,胃主降浊,脾主升清,脾胃是人体气机升降之枢纽。脾主运化,脾失健运,运化水谷精微失职,脾不散精,水谷精微不化生气血,反停湿生痰,痰湿内生,血行不畅,留而为瘀,致肝失疏泄。MAFLD 由于脾主运化和脾气散精的功能受损,脾胃气机升降失调,聚湿而生痰浊,有形之邪阻塞肝络所致。脾胃对人体气机运动密切相关^[31],脾胃气机升降失调,为 MAFLD 的主要病因,贯穿于疾病发生发展全过程。2023 年中医诊疗专家共识更新了关于 NAFLD 病机的认识,指出脾虚运化失常为本病病机之根本。“脾虚”则运化失常、统摄失司,化生痰浊,停聚中焦,发为本病^[32]。

4.3 历代医家从脾胃论治 MAFLD 在治疗慢性肝病方面,中医从脾胃论治认识颇为深远,早在《难经·七十七难》就提出“见肝之病,则知肝当传之于脾,故先实其脾气,无令得受肝之邪”。《金匱要略》开篇提出

“上工治未病,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的治疗之举。《临证指南医案·木乘土》指出“治肝不应,当取阳明”。《医学衷中参西录·论肝病治法》进一步指出“厥阴不治,求之阳明”。从脾胃论治乃中医临床肝病经典治疗方法,临床疗效显著^[33]。王转国等^[34]整理宋、元、明、清关于防治脂肪肝的医籍,发现此期间的医家在治疗脂肪肝时崇尚“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的治疗原则,遣方用药多从脾论治,助化蠲浊,为从脾论治 MAFLD 提供了坚实的理论基础。2023 年中医诊疗专家共识指出,脾虚为 NAFLD 的根本病机,治疗当时刻注意以健脾为基础^[32]。近年来,中医药治疗 NAFLD 有了长足的进展,研究显示苓桂术甘汤可显著改善肥胖型 NAFL 患者的胰岛素抵抗^[35],半夏泻心汤可显著改善 NAFLD 伴肝酶异常患者的胰岛素抵抗和肝脏 CAP 指数^[36]。

4.4 肠道菌群为脾胃论治 MAFLD 的靶点 MAFLD 可从脾胃治疗,健脾调节肠道功能,从而影响肝脏代谢功能。研究发现白术能够在抵抗肥胖的同时促进益生菌 *Bifidobacterium*、*Akkermansia* 的增长、提高 *Bacteroidetes/Firmicutes* 的比例、降低血清中的三酰甘油、提高高密度脂蛋白水平^[37]。对肠道菌群紊乱小鼠模型灌服四君子汤后,小鼠肠道乳酸杆菌和双歧杆菌数量显著升高,提示四君子汤能通过调节肠道正常菌群比例以及肠道通透性,从而减少炎症因子的释放,改善代谢紊乱^[38]。健脾方对大鼠肠道微生态有调节作用,通过改善肠道菌群多样性来调节脾虚证^[39]。参苓白术散健脾治疗 MAFLD,其作用机理可能与调节肠道微生态有关,具体表现为乳杆菌属和双歧杆菌属上升,螺杆菌属下降,以及肠道短链脂肪酸含量发生变化^[40]。苓桂术甘汤通过调节肠道菌群减轻饮食引起的肥胖和肝脂肪变性^[41]。半夏泻心汤加减治疗 MAFLD 可调节糖、脂代谢,提高了胰岛素敏感性,改善了胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),并能调节脂肪细胞因子、炎症因子,减轻了临床症状和肝脏脂肪含量,有着较好的临床疗效和安全性^[36]。

5 总结与展望

既往由于菌群培养和检测技术落后,肠道微生物相关的研究进展缓慢,近年来随着 16sRNA 检测技术、基因组学、代谢组学等微生物检测技术的快速发

展及其在肝病中的广泛应用,肠道微生物与 MAFLD 的关系逐渐明确。目前中医药与肠道微生态之间的研究还处于较为初级的阶段,有待于深入的挖掘,中医药防治 MAFLD 的研究多局限于动物实验,缺乏较多的临床试验数据支持,同时需加强和规范以肠道微生态为靶点的中医药治疗 MAFLD 的机制研究。随着新一代核酸测序技术、宏基因组技术和生物信息学的发展可以进一步推动 MAFLD 领域的肠道微生物组学的研究,未来通过不同的方式测定机体不同物质水平,结合肠道微生物代谢物鉴定,可为中医药调节肠道微生态进而防治 MAFLD 提供新的思路。

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): 202–209.
- [2] ZAIYOU M, AMRAI R, RIHN B, et al. Dietary patterns influence target gene expression through emerging epigenetic mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1256.
- [3] MAKRI E, GOULAS A, POLYZOS S A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(1): 25–37.
- [4] 范建高. 代谢相关脂肪性肝病现已成为我国第一大慢性肝病[J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(6): 6.
- [5] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328–357.
- [6] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(6): 1224–1227.
- [7] CHEN H T, HUANG H L, LI Y Q, et al. Therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease: a microbiota-centered view[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(16): 1901–1911.
- [8] HOUGHTON D, STEWART C J, DAY C P, et al. Gut microbiota and lifestyle interventions in NAFLD[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 447.
- [9] OH T G, KIM S M, CAUSSY C, et al. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(5): 901.
- [10] LOOMBA R, SEGURITAN V, LI W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3): 607.
- [11] BASHIARDES S, SHAPIRO H, ROZIN S, et al. Nonalcoholic fatty liver and the gut microbiota[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(9): 782–794.
- [12] JI Y, YIN Y, LI Z, et al. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1.
- [13] HARTMAN P, SEEBAUER C T, SCHNABL B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(5): 763–775.
- [14] MA J, ZHOU Q, LI H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: insights on mechanisms and therapy[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1124.
- [15] CHU H, DUAN Y, YANG L, et al. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 359–370.
- [16] WAHLSTROM A. Outside the liver box: the gut microbiota as pivotal modulator of liver diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(5): 912–919.
- [17] FITRIAKUSUMAH Y, LESMANA C R A, BASTIAN W P, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients evaluated using controlled attenuation parameter (CAP) transient elastography (TE): a tertiary referral center experience[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 43.
- [18] MAO J W, TANG H Y, ZHAO T, et al. Intestinal mucosal barrier dysfunction participates in the progress of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 3648–3658.
- [19] LAUGERETTE F, VORS C, GELOEN A, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22: 53–59.

- [20] CHEN M, LIU J X, YANG W Q, et al. Lipopolysaccharide mediates hepatic stellate cell activation by regulating autophagy and retinoic acid signaling [J]. *Autophagy*, 2017, 13(11):1813-1827.
- [21] TYRER P C, BEAN E G, RUTH F A, et al. Effects of bacterial products on enterocyte-macrophage interactions in vitro [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(2):336-341.
- [22] SATO T, MORITA A, MORI N, et al. The role of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 in the progression of fatty liver after acute ethanol administration in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(4):525-530.
- [23] YUAN J, CHEN C, CUI J, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *klebsiella pneumoniae*[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(4):675-688.
- [24] 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.
- [25] 贾大鹏, 何新颖, 孙月红, 等. 基于“肠道菌群”角度探讨从脾胃论治放射性肠炎[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(9):182-185.
- [26] 贾连群, 宋囡, 张妮, 等. 基于“脾主运化”理论探讨肠道微生物稳态与膏脂转输的关系[J]. *中医杂志*, 2017, 58(18):1554-1557.
- [27] 张曦宁, 李琳, 胡志希. 基于肠道菌群探讨中医从脾胃论治心血管疾病的作用机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(12):1572-1575.
- [28] 牛璐, 王跃飞, 赵鑫, 等. 中药调控肠道菌群代谢产物的研究进展[J]. *天津中医药*, 2021, 38(2):254-260.
- [29] 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.
- [30] 张桂红, 孙建光, 孙玉莉, 等. 从脏腑气化浅谈脂肪肝的中医病因病机[J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(5):190-191.
- [31] 张晨阳, 王维, 陈文慧. 基于气机失调初步探讨非酒精性脂肪肝的病机 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29 (5):1148-1150.
- [32] 张莉, 季光. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识(2023) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2024, 32(1):1-7.
- [33] 张晨阳, 刘天浩, 王维, 等. 论肠道微环境是从脾论治肝病的重要生物学基础[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7):2877-2880.
- [34] 王转国, 付强, 郭峰, 等. 以脂肪肝现代共识病名追溯宋元明清文献中相关方药理论的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(11):1355-1357.
- [35] DAI L, XU J, LIU B, et al. Lingguizhugan Decoction, a Chinese herbal formula, improves insulin resistance in overweight/obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease: a translational approach[J]. *FRONT MED-PRC*, 2022, 16(5):745-759.
- [36] 绽永华, 王学红, 王芳. 半夏泻心汤加减对非酒精性脂肪肝的临床疗效及对胰岛素抵抗的调节效果观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(3):117-122.
- [37] WANG J H, BOSE S, KIM H G, et al. Fermented rhizoma *atractylodis macrocephalae* alleviates high fat diet-induced obesity in association with regulation of intestinal permeability and microbiota in rats[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8391.
- [38] 鞠宝玲, 宋宝辉, 唐小云, 等. 四君子汤对肠道菌群失调小鼠的调整作用及机制研究[J]. *牡丹江医学院学报*, 2007(5):20-23.
- [39] 单蕊, 陈燕, 姚政. 肠道菌群与非酒精性脂肪肝病相关性研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(7):831-843.
- [40] 洪力. 基于肠道菌群和短链脂肪酸研究参苓白术散防治非酒精性脂肪肝的作用机制[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [41] LIU M T, HUANG Y J, ZHANG T Y, et al. Lingguizhugan decoction attenuates diet-induced obesity and hepatosteatosis via gut microbiota[J]. *World J Gastroentero*, 2019, 25(27):3590-3606.

(收稿日期:2024-05-12)