

非酒精性脂肪肝中西医发病机制的研究进展

许传芳¹, 穆湘霖¹, 胡振斌², 吕建林², 陈永洪¹, 肖恒¹, 冉思邈¹

(1. 广西中医药大学, 广西南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁, 530023)

[关键词] 非酒精性脂肪肝; 发病机制; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.755 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.084

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是指无长期大量酒精史, 由胰岛素抵抗和“二次打击”等为发病机制所引起的人体代谢异常, 病理活检以人体肝脏细胞的脂肪变性及蓄积等为表现的综合性疾病^[1]。临床上本病的发病进程主要由脂肪变性进展为 NAFLD, 逐步发展为脂肪性肝硬化甚至肝癌^[2]。随着经济的飞速发展, 人民生活节奏不断加快, 不合理的饮食习惯及生活作息, 严重影响着人们的生活健康, 在欧美等一些发达国家, 脂肪肝的发病率有较大提升, 逐步呈现低龄化、基层化的趋势, 现已成为发达国家慢性肝病的首要原因, 其中非酒精性脂肪肝亦占有相当的比重^[3]。在发展中国家, 特别是中国, NAFLD 占有相当大的人口比重, 每年由本病进展所导致的肝纤维化、肝硬化和肝癌的患者亦不在少数, 很大程度上影响着患者的生存质量和家庭幸福感, 对社会经济健康发展造成较大的负荷^[4]。虽然 NAFLD 西医的发病机制与中医的病因病机目前尚缺乏统一而成熟的定论, 但是在临床治疗过程积累了一定的经验并形成一些主流观点。笔者查阅并分析这方面的相关文献并进行综述, 以期对临床治疗本病提供一定的参考。

1 中医病因病机

1.1 古代医家的观点 《灵枢·百病始生》载:“卒然多饮食, 则肠满, 起居不节……汁沫与血相搏, 则合并凝聚不得散, 而积成矣。”《素问·通评虚实论》载:“甘肥贵人则膏粱之疾也”, 过食膏粱、厚味, 滞塞于脾胃, 至运化不利, 水谷不化, 痰浊膏脂蕴结于肝而发本病。《金匱要略·心典》载:“毒者, 邪气蕴结不解之谓”, 邪气不解, 毒邪蕴结于内, 阻塞肝络, 相兼为病。温病学家叶天士的“而但湿从内生者, 必其人膏粱酒醴过度”理论对本病病因病机有着指导作用, 清代学者周学海在《读医随笔》指出:“故凡脏腑十二经之气化, 必藉肝胆之气鼓舞……皆肝之不能舒畅所致也”, 认为气滞血瘀、痰湿内蕴为主要病因病机是本病的发病基础。

1.2 现代医家的观点 胡振斌等^[5]从壮医药理论入手, 认为嗜食厚味, 情志郁结, 精微化生失司, 机体火龙二路往来通行受阻, 进而发病, 并通过药线灸治疗取得显著的临床疗效。梁浩卫等^[6]从脾胃论治, 强调正气不足, 脾胃亏虚是本病的病因, 以肝郁气滞, 痰湿血瘀为主要病机, 正如《脾胃

论·脾胃盛衰论》强调的“百病皆由脾胃衰而生也”。王京奇通过长期的临床实践和经验总结, 认为肝郁脾虚、过食肥甘、痰湿血瘀等是本病的主要发病原因, 其中以肝郁脾虚为主导^[7]。李慧等^[8]以肝郁气滞、脾胃虚弱, 运化水谷不利、痰瘀阻塞肝络为切入点, 在临床治疗本病取得较好的疗效。宁凯笛等^[9]在治疗 492 例本病患者后, 得出痰湿质为多发因素, 运用化痰除湿法进行治疗疗效满意。李军祥通过多年临床实践, 认为脾失健运, 脂膏失调为本病的主要病机^[10]。徐文杰等^[11]观察 1273 例患者, 得出肝肾不足、痰浊壅阻为主要证型, 肝肾亏虚, 痰浊是本病主要发病原因。综上所述, 本病的病因病机尚缺统一论, 目前以肝郁气滞, 过食膏脂, 脾虚湿蕴, 血瘀痰凝为主。

2 西医发病机制

2.1 胰岛素抵抗 (IR) Prashanth M 等^[12]认为代谢综合征影响人体肝脏可发本病, IR 是主要的发病原因。Bugianesi E 等^[13]通过实验得出本病发生与 IR 存在紧密的联系。李利阳等^[14]通过观察 238 例本病患者与 IR 的关系, 发现本病患者 IR 增加, 且随着脂肪肝程度加重, IR 亦加重。王倩等^[15]通过大数据分析得出, 本病与 IR 是共同存在的, 并且与 IR 机制有关的因素也对本病有所影响。

2.2 氧化应激 (OS) 与脂质过氧化损伤 蒋兴亮等^[16]认为氧化应激与脂质过氧化损伤是本病发病的重要因素, 也是肝脏受到二次打击主要环节。OS 过程中线粒体膜通透性转换孔 (MPTP) 通透性发生改变, 促使肝细胞内的线粒体发生去极化、解偶联等改变, 大量的细胞色素 C 和凋亡诱导因子透过 MPTP, 激活细胞内相关代谢酶, 导致瀑布式级联反应, 肝脏细胞不断凋亡, 而发本病^[17]。氧化应激过程主要是因为活性氧自由基 (ROS) 产量增加所致, ROS 分泌增多加重肝脏细胞的炎症渗出和坏死, 是 NAFLD 发病原因也是进一步恶化的主要影响因素^[18]。肝脏细胞在相关因素的作用下释放大量 ROS 形成 OS, 而 OS 对人体肝脏细胞的线粒体造成损伤, 提高内质网中细胞色素氧化酶 P450 (CYP450) 的活性, 再次刺激 ROS 的大量释放, 形成“二次打击”^[19]。

2.3 肝脏脂质代谢异常 有研究^[20]表明, 机体存在 IR 的时候, 胰岛素分泌增多, 激活结合蛋白 (SREBP-1) 基因表

基金项目: 广西中医药大学校级课题 (编号: gzcc0911)

第一作者: 许传芳, 男, 2015 级硕士研究生, 研究方向: 中医药防治慢性肝病

通讯作者: 胡振斌, 男, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治慢性肝病, E-mail: 86319680@qq.com

达,促进乙酰辅酶A羧化酶(ACC)等相关脂质合成酶合成内源性脂质和脂蛋白,进而导致肝脏的脂质合成增多。楼琦等^[21]通过实验观察发现,经过高脂饲料饲养1~4个月的大鼠可逐渐发展成NAFLD的模型,脂质代谢异常是引发本病的重要因素。张艳等^[22]通过观察137例NAFLD患者发现,以高三酰甘油为主的脂质代谢异常普遍存在。李巍等^[23]通过对沙鼠进行实验研究发现,脂质代谢异常在本病发病及进展过程中有着重要作用。

2.4 内质网应激反应(ERS) 李军汉等^[24]研究发现ERS通过调节CHOP蛋白合成,启动肝脏细胞凋亡程序与本病发病因素有关。刘江等^[25]研究显示,ERS通过影响游离脂肪酸对细胞的诱导功能,进而导致细胞的脂肪变形。万颖等^[26]使用毒胡萝卜素作用于人肝脏细胞株上激发ERS,发现ERS通过调节固醇调节原件结合蛋白,使得肝脏细胞发生脂肪沉积而发为本病。

2.5 炎症因子(NF-KB、JNK通路) 有研究表明通过调节核转录因子(NF-KB)的炎症通路,可以控制NAFLD模型的小鼠炎症因子,进而改善NAFLD^[27]。亦有研究表明JNK参与了高脂喂养的小鼠向NAFLD转变,在对被去除JNK1基因的小鼠进行高脂喂养后,其NAFLD情况显著得到改善^[28-29]。

2.6 脂肪因子 芦建慧等^[30]通过临床观察发现NAFLD患者的血清白介素-6(IL-6)含量普遍提高。邓银芝等^[31]在分析150例NAFLD患者及120例正常人血清中PTX3脂肪因子含量后,发现前者的PTX3脂肪因子含量明显低于后者,认为PTX3脂肪因子同NAFLD的发病密切相关。卢晓云等^[32]观察NAFLD患者血清中的脂肪因子瘦素、抵抗素等对IR作用,发现脂肪因子通过影响IR,进而影响NAFLD的发病。

2.7 其他 此外性别、年龄、地域、职业、生活作息、家族遗传、基础疾病等对本病的发病均有一定影响^[33-36]。

综上所述,西医学认为,本病与遗传、代谢、应激、生活习惯等息息相关,主要由IR形成对机体的第一次打击,导致脂质等在肝脏细胞内异常累积,逐渐形成脂肪变性,各种原因造成的氧化应激与脂质过氧化损伤,使机体大量释放炎症因子、脂肪因子等参与应激反应,从而造成对肝脏的“二次打击”。

3 小结与展望

虽然目前非酒精性脂肪肝发病机制与病因病机的尚缺统一论,但众多医家在临床治疗本病积累一定的经验,其中运用以肝郁气滞、过食膏脂、脾虚湿蕴、血瘀痰凝为主的中医学病因病机和以胰岛素抵抗导致脂质等在肝脏细胞内异常累积,各种原因造成的氧化应激与脂质过氧化损伤,炎症因子、脂肪因子等参与应激反应,造成的“二次打击”学说为主的西医学发病机制理论在临床上治疗本病,均取得显著的疗效,值得借鉴参考。在国家大力推进卫生事业发展的同时,亟需卫生事业工作者从疾病发病原因和发病机制着手,认识疾病、研究疾病、治疗疾病,精究方术,上疗君亲之疾,下救贫贱之厄。

参考文献

- [1] Alkhouri N, Tamimi TA, Yeran L, et al. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(9): 2644-2650.
- [2] Te Sligte K, Bourass I, Sels JP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growing medical problem[J]. Eur J Intern Med, 2004, 15(1): 10-21.
- [3] Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies[J]. Clin Med (Lond), 2006, 6(1): 19-25.
- [4] 黄水香, 叶盈盈, 邵志林. 中医临床路径治疗非酒精性脂肪肝32例[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 889-890.
- [5] 胡振斌, 余娜, 尤雪姣, 等. 壮医药线点灸治疗非酒精性脂肪性肝炎40例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(5): 303-304.
- [6] 梁浩卫, 赵文霞. 赵文霞教授治疗非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 光明中医, 2014, 29(1): 157-158.
- [7] 张智伟, 周雨, 王京奇. 王京奇主任医师治疗非酒精性脂肪肝经验举隅[J]. 新中医, 2012, 44(8): 221-222.
- [8] 李慧, 徐慧媛. 中医治疗脂肪肝的思路和方法[J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 73-75.
- [9] 宁凯笛, 曹永芬. 492例非酒精性脂肪肝患者中医体质类型分布特点[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(2): 24-26.
- [10] 陈润花, 张海鹏, 李军祥. 李军祥教授治疗脂肪肝经验[J]. 光明中医, 2008, 23(4): 425-426.
- [11] 徐文杰, 陈建杰, 郭文洁. 1273例60岁以上老年人非酒精性脂肪肝中医辨证分型初探[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(1): 58-60.
- [12] Prashanth M, Ganesh HK, Vimal MV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. JAPI, 2009, 57(3): 205-210.
- [13] Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms[J]. Diabetologia, 2005, 48(4): 634-642.
- [14] 李利阳, 杨蕾. 非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗的关系[J]. 医学综述, 2011, 17(18): 2840-2842.
- [15] 王倩, 管小琴. 非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗[J]. 中国临床康复, 2006, 10(36): 149-151.
- [16] 蒋兴亮, 张均, 刘素兰, 等. 非酒精性脂肪肝患者氧化应激和抗氧化酶状态[J]. 四川医学, 2009, 30(12): 1958-1960.
- [17] Kass GE. Mitochondrial involvement in drug-induced hepatic injury[J]. Chem Biol Interact, 2006, 163(1-2): 145-159.
- [18] Byrne CD. Fatty liver: role of inflammation and fatty acid nutrition[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2010, 82(4-6): 265-271.
- [19] Lu Y, Zhuge J, Wang X, et al. Cytochrome P450 2E1 contributes to ethanol-induced fatty liver in mice[J]. Hepatology, 2008, 47(5): 1483-1494.
- [20] Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury[J]. J Clin Invest, 2004, 114(2): 147-152.
- [21] 楼琦, 石巧娟, 郭红刚, 等. 非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及病理变化的动态观察[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(3): 5-11, 79.

2型糖尿病痰湿体质的研究现状

何诗雯,郭亚茹,晋溶辰

(湖南中医药大学,湖南 长沙,410208)

[关键词] 2型糖尿病;痰湿质;综述;学术性

[中图分类号] R259.871 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.085

糖尿病是一种有遗传倾向的慢性内分泌代谢性疾病,其高患病率、高并发症、高致残率,对社会及个人带来了巨大的危害,如何治疗及预防糖尿病及其并发症已成为研究热点。糖尿病在中医学属“消渴”范畴,痰湿体质与糖尿病及其并发症的发生与发展密切相关,了解糖尿病与痰湿体质的研究情况,有利于针对患者的体质进行个性化治疗,达到更好的治疗效果。现将2型糖尿病痰湿体质的研究现状综述如下。

1 糖尿病体质的研究现状

1.1 痰湿体质是2型糖尿病的常见体质 体质是在遗传变异的基础上,人体所表现出来的形态和功能方面相对稳定的特征,具有可变性、可调和和相对稳定性,目前体质分流具有代表性的为王琦的九分法(正常质、阴虚质、阳虚质、痰湿质、湿热质、气虚质、瘀血质、气郁质和特禀质)^[1]。体质具有特定的遗传学基础,也可因环境、饮食或潜在的因素发生缓慢变化^[2]。体质与疾病的发病、发展、转归、治疗有一定的关系^[3]。体质决定是否发病,决定疾病的倾向,决定人

体对某些疾病易患性及疾病的转归与方向。人体对某些致病因子的易感性以及对某些疾病的易感性是个体体质的特异性,也称为疾病的易感体质^[4]。在某种意义上说,中医学“治病求本”原则的“治本”即是“治体”^[5]。

大量研究^[6-12]已表明痰湿体质是糖尿病患者常见体质。田锦鹰等^[13]调查发现糖调节受损(IGR)患者痰湿体质是发病最高的体质之一。张皆佳等^[14]研究显示痰湿体质是糖耐量异常(IGT,又称为糖尿病前期)患者常见体质之一。程丽丽等^[15]对广东妊娠期糖尿病患者采用《中医体质辨识表》进行体质辨识调查,发现该地区孕妇体质偏颇者占75.4%,痰湿质是妊娠期糖尿病主要体质之一。可见无论是糖尿病前期、还是已确诊为糖尿病,甚至是妊娠期糖尿病患者,痰湿质均为重要体质之一。

1.2 痰湿体质既是糖尿病易感体质也是病理体质 痰湿体质是对未患糖尿病个体表现的某些功能失常状态的概括,在糖尿病发病中可表现为痰湿中阻或痰阻气郁。判断标准以与痰湿体质关联大小为依据^[16],临床特征有:形体肥

- [22] 张艳,艾来提·米吉提,鲁华. 137例非酒精性脂肪肝的临床特点及危险因素的分析[J]. 中外医疗,2009(11):77-78.
- [23] 李巍,石巧娟,郭红刚,等. 动态分析沙鼠非酒精性脂肪肝形成及生化影响[J]. 中国比较医学杂志,2011,21(8):44-48,52,80.
- [24] 李军汉,苏全生,孙君志,等. 内质网应激介导细胞凋亡在运动预防非酒精性脂肪肝形成中的作用[J]. 北京体育大学学报,2015,38(10):58-62,108.
- [25] 刘江,李伟平,施杰民,等. 内质网应激参与细胞脂肪变性的研究[J]. 医学研究杂志,2012,41(12):122-125.
- [26] 万颖,房殿亮,沈薇,等. 内质网应激诱导肝细胞脂肪沉积及可能机制[J]. 第二军医大学学报,2012,33(10):1055-1059.
- [27] Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B[J]. Nat Med, 2005, 11(2):183-190.
- [28] Schattenberg JM, Singh R, Wang Y, et al. JNK1 but not JNK2 promotes the development of steatohepatitis in mice[J]. Hepatology, 2006, 43(1):163-172.
- [29] Singh R, Wang Y, Xiang Y, et al. Differential effects of JNK1 and

JNK2 inhibition on murine steatohepatitis and insulin resistance[J]. Hepatology, 2009, 49(1):87-96.

- [30] 芦建慧,陈俭静,彭相文,等. 非酒精性脂肪肝患者血清白介素-6的检测及意义[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(32):45-49.
- [31] 邓银芝,周中银. 血清PTX3脂肪因子在非酒精性脂肪肝中临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(1):23-26.
- [32] 卢晓云,李运红,徐肇敏,等. 脂肪因子在非酒精性脂肪肝发病中的变化[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(4):510-513.
- [33] 望长记,杨咏梅,陈雪媛. 粤北山区非酒精性脂肪肝的患病率及相关影响因素分析[J]. 临床医学工程,2016,23(1):123-124.
- [34] 彭仙娥,黄之敏,林建银,等. 职员非酒精性脂肪肝患病及影响因素分析[J]. 中国公共卫生,2009,25(10):1235-1237.
- [35] 王西凤,邢华. 老年人非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗的关系[J]. 山西医科大学学报,2014,45(1):39-41.
- [36] 杜凯音,徐洪涛,张宝和,等. 健康体检人群非酒精性脂肪肝发病的相关危险因素分析[J]. 现代生物医学进展,2014,14(24):4714-4718. (收稿日期:2017-06-02)

基金项目:湖南省教育厅资助项目(编号:15c1029)

第一作者:何诗雯,女,2015级硕士研究生,研究方向:护理学

通讯作者:晋溶辰,女,讲师,研究方向:糖尿病诊疗