

论肝郁生痰为非酒精性脂肪肝病机

穆杰 王庆国 王雪茜 程发峰 王梓松 朱文翔 李长香 翟昌明 马重阳

【摘要】 非酒精性脂肪肝病因多责于高脂饮食,基于“多食肥甘,易生痰湿”的理论多言其痰湿内阻为主而治疗重于化痰湿,然现临床中非酒精性脂肪肝病机则多遵肝郁为始、痰湿致病的病机发展过程,即非酒精性脂肪肝的病机为肝郁生痰为主,治疗时不可单重化痰而忽视从肝主疏泄论治的重要性。

【关键词】 非酒精性脂肪肝; 慢性应激; 肝郁生痰; 病机

【中图分类号】 R256.4 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.01.009

随着社会学习、工作压力的逐渐增大,人们焦虑、抑郁等情绪普遍存在,非酒精性脂肪肝的发病率、发病年龄与范围分布的逐渐扩大趋势,其发病与慢性应激的相关性逐渐成为科学研究的焦点。中医理论早有肝郁生痰的病机说理,而现代临床中慢性心理应激的普遍状态作为情志病因引起的非酒精性脂肪肝多遵循肝郁为始、痰湿致病的病理变化过程,因此治疗中不可单重视化痰而忽略疏肝。本文基于肝郁生痰的中医理论基础与现代科学研究,探讨现代临床中非酒精性脂肪肝肝郁生痰的病理变化过程,望为临床解决实际问题提供理论支持。

1 非酒精性脂肪肝病机探析

1.1 肝郁当为始发病机

现今临床中,非酒精性脂肪肝的发病率持续增高,发病年龄及人群分布逐渐扩大^[1],而未及时治疗易发展为肝纤维化、肝硬化等疾病。在非酒精性脂肪肝的早期研究中,本病发病因素多责于高脂饮食,近年来,虽然人们逐渐具备健康饮食、合理膳食的观念,非酒精性脂肪肝发病率仍居高不下,其发病年龄及范围分布同样呈扩大趋势。

社会调查研究对某高校 4 年内 2894 名 15~22 岁学生调查发现,由于高强度的学习压力,新生脂肪肝发病率为

8.8%~13.1%之间,毕业生发病率则为 19.1%~22.7%之间^[2]。另有研究对海军某部 764 名特勤人员调查发现非酒精性脂肪肝发病率为 17.1%^[3],某三甲医院 1307 名医务人员抑郁、高胆固醇、脂肪肝均为高发疾病^[4],佛山地区 363 名律师脂肪肝发病率为 28.9%^[5]。针对诸多社会与临床研究,社会高压人群非酒精性脂肪肝的发病率明显高于一般水平(中国非酒精性脂肪肝诊疗指南提示成年人非酒精性脂肪肝发病率为 15%^[6]),因此研究人员对于非酒精性脂肪肝的发病因素关注点也逐渐向慢性心理应激与非酒精性脂肪肝的相关性转变。

基于调查与科学研究,发现现代社会的高压力状态的普遍性、慢性应激与非酒精性脂肪肝的机制相关性,形成并阐释了非酒精性脂肪肝临床中的高发病率与年龄、范围分布扩大的现状,即慢性心理应激论以情志因素引起的肝气郁结实为非酒精性脂肪肝的始发病机。

1.2 从疏肝化痰论治反证肝郁生痰病机

在非酒精性脂肪肝的临床治疗中,西医多给予饮食结构调整、适当增加运动的治疗方案,而中医以辨证论治为指导思想,应用中药组方治疗非酒精性脂肪肝在临床中确能达到较好效果。

自 1997 年中国中医药学会诊断专业委员会对非酒精性脂肪肝中医命名为“肝(痞)癖”,至 2008 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊治方案》将非酒精性脂肪肝分为肝郁脾虚、肝郁气滞、湿热蕴结、痰湿内阻和痰瘀互结 5 型。随着对非酒精性脂肪肝不断深入研究,非酒精性脂肪肝的认识从过往的基于“多食肥甘,易生痰湿”转变为更符合临床的基于现代社会高压状态、慢性心理应激普遍性与非酒精性脂肪肝高发病率的相关性论,因此治疗也从化痰祛湿转变为疏肝化痰。

徐中菊等^[7]应用刘智华教授丹芍舒肝颗粒从疏肝化痰论治 90 例非酒精性脂肪肝患者均有明显疗效;周君丰^[8]应用疏肝消脂汤治疗 47 例非酒精性脂肪肝总有效率达

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81303260)

作者单位:100029 北京,教育部证候及方剂基础研究重点实验室[王庆国、程发峰、穆杰(硕士研究生)、王梓松(博士研究生)、朱文翔(博士研究生)、李长香(博士研究生)、翟昌明(硕士研究生)、马重阳(硕士研究生)];北京中医药大学基础医学院中医临床基础金匱教研室(王雪茜)

作者简介:穆杰(1990-),2014 级在读硕士研究生。研究方向:中医辨证论治理论体系、经方治疗常见病疑难病、经方配伍规律与作用机制及临床中西医结合治疗消化系统疾病的研究。E-mail:1041415560@qq.com

通信作者:程发峰(1983-),博士,副研究员。研究方向:经典方剂的应用基础研究。E-mail:ch5328373@sohu.com

89.3% ; 张良登等^[9]等应用系统评价与 Meta 分析的方法纳入 802 例非酒精性脂肪肝患者,以柴胡疏肝散专从肝主疏泄论治非酒精性脂肪肝均具有良好的治疗效果。胡振斌等^[10]应用疏肝降脂颗粒从疏肝化痰论治非酒精性脂肪肝在动物实验中也得到了确切疗效的结论。这些临床中确切的治疗效果也反证了非酒精性脂肪肝的病机实为肝郁生痰。在体质学说调查研究中也发现肝郁者在 9 种体质患非酒精性脂肪肝的构成比占 39.7%^[11],更近一步说明非酒精性脂肪肝发病不可忽视肝气郁结的始发病机。

2 肝郁生痰的中医理论基础

2.1 肝与津液代谢密切相关

肝属木,将军之官,主疏泄、藏血摄魂,喜调达而恶抑郁,早在《内经》中便有对肝“疏泄”“调达”之性的记载,至丹溪首言“司疏泄者,肝也”,明代武之望于《济阴纲目》中也提出“肝主疏泄而藏血”,而肝对于津液输布代谢的作用便主要依赖于其疏泄功能。通过肝之疏泄以调畅气机实现对津液输布代谢的调节。

气机是指人体内气的运动变化,五脏皆有气而肝司疏泄、调气机,如《读医随笔》谓:“肝者,贯阴阳,统气血,……握升降之枢也。”而津液的输布代谢虽有赖于肺之通调水道、脾之输布津液、肾之蒸腾气化、三焦之通行作用,然诸此脏腑皆需以气机之通达、肝气疏调为基础,如周学海《读医随笔》言“凡脏腑十二经之气化,皆必借肝胆之气,化以鼓舞之,始能调畅而不病”,而肝主疏泄又以调畅气机为主要作用之一,如“肝主疏泄为枢机之枢”,由此可看出,肝通过对气机的调畅实现对津液代谢的调节作用。

2.2 肝气郁结致痰湿内生的理论基础

肝喜调达而恶抑郁,在正常生理状态下,肝气调达舒畅,肝司疏泄而调畅气机、调和气血、通利经络,当情志抑郁不扬时,肝气佛郁、肝失疏泄、肝气郁结不行从而影响机体正常的生命活动,如丹溪所言“气血冲和百病不生,一有佛郁,百病生焉”,《临证指南医案》也指出“郁动肝致病,疏泄失职”,《简明中医辞典》谓“气郁即气机郁抑不畅,由于情志郁结,肝气不舒所致”。

肝失疏泄、肝气郁结、气机不畅、津液不行则痰湿内生,如《杂病源流犀烛》言“由气成积,由积生痰,痰甚则气不得宣而愈甚”,又如周学海所言“凡病之气结血凝痰饮,跗肿臃胀,瘰疬……皆肝之不能舒畅所致”。虽然津液的输布依赖于肺、脾、肾、三焦的作用为主,但肝之疏泄作用对于各脏腑气机的疏调与津液输布代谢的正常与否关系密切,如庞安常“气顺则一身津液亦随气而顺矣”,又如陈无泽“脏气不行,郁而生涎,涎结为饮”。即肝主疏泄、调气机对于体内津液输布代谢具有调节作用,因此当情志致病时,肝郁不得疏泄,气机郁滞、津行不畅、痰湿内生,且痰阻气机互为因果,形成恶性循环。

3 非酒精性脂肪肝肝郁生痰病机的现代科学依据

非酒精性脂肪肝肝郁生痰病机的现代生物学基础已基

本建立,慢性心理应激为情志病因,多致肝失疏泄、肝气郁结,而肝脏脂肪性变多因“胖者多痰湿”而视为痰湿内阻,对于慢性心理应激与非酒精性脂肪肝的相关性探索即为揭示非酒精性脂肪肝的肝郁为始、痰湿致病病机现代科学内涵的方式。

首先在脂质代谢层面上,慢性应激引起的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴亢进状态所形成的高水平皮质激素与非酒精性脂肪肝的形成存在直接相关性^[12]。此外皮质醇可以上调乙酰辅酶 A 羧化酶、HMG-CoA 还原酶的 mRNA 表达^[13],并可直接作用于核受体增加激素敏感性脂肪酶、脂肪甘油三酯脂肪酶的 mRNA 表达^[14],促进肝内脂质储堆与周围脂肪分解。

其次在信号通路层面上,皮质醇引起的游离脂肪酸增多形成的中间产物二酰甘油、神经酰胺对于胰岛素信号通路具有抑制作用^[15],神经酰胺可以激活 PKC 通路磷酸酶 2A,而二酰甘油不仅可以促进神经酰胺的生成,同时也可以激活 PKC 通路。PKC 通路的激活与磷酸酶 2A 的增多可引起胰岛素信号通路 PI3K 通路的第二信使磷脂酰肌醇-2-磷酸的储量减少从而引起胰岛素信号通路受阻^[15],胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝发病存在着密切相关性。

因此慢性心理应激与非酒精性脂肪肝的发病存在着密切的相关性,而这也为非酒精性脂肪肝肝气郁结而致痰湿内生的病机提供了充分的科学依据。

4 结语

非酒精性脂肪肝在过往临床与研究中多以高脂饮食而论,即“多食肥甘,易生痰湿”,以痰湿内阻理论论治,而现代科学研究发现合理膳食仍易引发非酒精性脂肪肝,结合现代社会高压普遍状态与非酒精性脂肪肝高发病率的正相关、慢性心理应激与非酒精性脂肪肝发病的相关性研究,肝气郁结致痰湿内生的中医理论基础,提示现临床中非酒精性脂肪肝的病机遵肝郁为始、痰湿致病的过程,于痰湿论治之中不可忽视肝气郁结的始发病机。

参 考 文 献

- [1] Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Non-alcohol fatty liver disease in Asia: Prevention and planning[J]. World J Hepatol, 2015, 7(13): 1788-1796.
- [2] 潘慧英. 高职院校学生脂肪肝发病率情况调查[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(3): 568-570.
- [3] 楼标雷, 徐尔理, 傅宁. 海军特勤人员非酒精性脂肪肝发病率及其危险因素流行病学调查[J]. 解放军预防医学杂志, 2013, 31(1): 20-22.
- [4] 潘培涛, 杨业兵, 武剑. 年轻医务人员生理心理健康状况调查分析[J]. 转化医学杂志, 2015, 4(3): 175-177.
- [5] 陈雪梅, 邵虹, 周佩明, 等. 佛山市律师非酒精性脂肪肝患病率调查[J]. 现代临床医学生物医学杂志, 2005, 11(2): 132-133.
- [6] 李瑜元. 中国和意大利非酒精性脂肪性肝病诊疗指南的异同

- 解读[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(9): 681-683.
- [7] 徐中菊, 王慧, 顾婷婷, 等. 丹芍疏肝颗粒对不同中医证型非酒精性脂肪肝临床疗效研究[J]. 辽宁中医药杂志, 2016, 43(4): 771-773.
- [8] 周君丰. 疏肝消脂汤治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(8): 712-713.
- [9] 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.
- [10] 胡振斌, 余娜, 尤雪姣, 等. 疏肝降脂颗粒抗非酒精性脂肪肝大鼠的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(3): 119-122.
- [11] 王慧英, 李红梅, 杨蓓, 等. 141 例脂肪肝患者的中医体质类型分布特点及其与证候的关系[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(7): 500-502.
- [12] Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 75-102.
- [13] Van der Sluis RJ, Van Eck M, Hoekstra M. Adrenocortical LDL receptor function negatively influences glucocorticoid output[J]. *J Endocrinol*, 2015, 226(3): 145-154.
- [14] Bruder-Nascimento T, Silva MAD, Tostes RC. The involvement of aldosterone on vascular insulin resistance: implications in obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1): 90.
- [15] Fransson L, Rosengren V, Saha TK, et al. Mitogen-activated protein kinases and protein phosphatase 5 mediate glucocorticoid-induced cytotoxicity in pancreatic islets and β -cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 383(1-2): 126-136.

(收稿日期: 2016-03-07)

(本文编辑: 董历华)