

基于“肠-肝”轴探讨肝脾同调论治酒精性肝病

张毓航

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年9月13日; 录用日期: 2023年10月8日; 发布日期: 2023年10月13日

摘要

酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)是我国的常见疾病,其发病率逐年上升,对人体健康构成严重威胁。“肠-肝”轴理论认为,肠道与肝之间复杂的相互作用影响了ALD的发生及发展,这与中医肝脾同治的理论内涵十分相似。本文分析了“肠-肝”轴与ALD和中医肝脾理论的联系,并结合中药复方探讨肝脾同调论治ALD,以期为临床治疗ALD提供理论基础,为中药研发提供新的思路。

关键词

“肠-肝”轴, 酒精性肝病, 肝脾同治

Discussion on the Treatment of Alcoholic Liver Disease with Treating Both Liver and Spleen Based on the Theory of “Gut-Liver” Axis

Yuhang Zhang

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Sep. 13th, 2023; accepted: Oct. 8th, 2023; published: Oct. 13th, 2023

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) is a common disease in China, the incidence of which is increasing year by year, posing a serious threat to human health. According to the theory of “Gut-liver” axis,

the complex interaction between the gut and liver affects the occurrence and development of ALD, which is quite similar to the connotation of the theory of liver and spleen related to traditional Chinese medicine. This study analyzed the connection between the theory of "Gut-liver" axis and ALD and the link between the theory of "Gut-liver" axis and the theory of liver and spleen related to traditional Chinese medicine, and discussed the treatment of ALD with Chinese medicine compound based on the theory of treating both liver and spleen, in order to provide a theoretical basis for the clinical treatment of ALD and offer a new thinking for the research and development of traditional Chinese medicine.

Keywords

"Gut-Liver" Axis, Alcoholic Liver Disease, Treating Both Liver and Spleen

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

ALD 是指长期摄入过量酒精而导致肝脏损伤而产生的疾病。其临床分型包含早期轻症酒精性肝病、酒精性脂肪肝、进一步可发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化,若不改善酗酒习惯,甚至会诱发广泛肝细胞坏死,引起衰竭[1]。调查显示,2000~2021年,亚洲地区 ALD 的总体患病率为 4.81%。其中男性(7.80%)高于女性(0.88%),并且,在这一时间段,随着时间推移,患病率显著上升[2]。然而,对于 ALD 的防治,迄今并无系统有效的方案。研究发现肠道菌群失调引起肠道通透性增加,炎症介质反应的发生可加快 ALD 疾病的进展[3] [4]。吴珊等研究表明调整功能失调的细菌如丁酸球菌等的丰度,可有效改善 ALD 肝功能而发挥保肝作用[5]。为“肠-肝”轴为 ALD 的发生和发展的主要途径提供了依据,进而通过调节肠道菌群、改善肠道通透性等手段干预 ALD 成为研究防治本病的重要发展方向。

2. “肠-肝”轴与酒精性肝病的联系

“肠-肝”轴这一概念最早于 1998 年由 Marshall 提出[6],肠和肝脏有共同的胚胎起源,通过胆管、门静脉和循环系统紧密相连,肠道中大部分血液通过门静脉经由肝脏进入体循环,肠源性产物在这一过程中转运到肝脏;肝脏又通过反馈途径将分泌合成的胆汁酸和其他生物活性物质运送到小肠上部,沿着肠道通路运行。正常情况下,肠细胞间通过顶端连接蛋白紧密连接在一起,完整的肠道上皮限制肠管内微生物和分子穿过,能够阻止细菌、毒素及一些其他大分子进入人体。

精诱导的生态失调通过其对肠道完整性的病理作用,有助于急性(例如酒精性肝炎)和慢性(例如酒精相关性肝硬化)肝病的发展。肠粘液屏障在肠道的免疫功能中起着至关重要的作用,其破坏导致这些疾病状态。在该屏障中,邻近的小肠细胞被顶端“紧密连接”蛋白 claudins、occludin 和闭塞带结合在一起,从而防止管腔内容物(如病原体相关分子颗粒(PAMPs)和细菌内毒素)不必要的易位到门静脉循环中[7]。饮酒引起的生态失调与这些紧密连接的破坏有关。因此,随后的免疫功能障碍和循环促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IL-1 β)的增加会进一步破坏肠道屏障[7] [8]。

肠黏液屏障在肠道的免疫功能中发挥着重要作用,该屏障主要通过紧密连接蛋白和细胞间黏附蛋白等结合在一起而发挥作用,乙醇及其氧化物引起肠道菌群失调导致蛋白间的紧密连接破坏而增加肠黏膜的通透性[9]。ALD 发生时,因过量饮酒,乙醇破坏肠道的紧密连接,肠道屏障受损、通透性增强,发生

细菌易位、内毒素进入门静脉系统,产生直接毒素[10]。同时,肝脏内 Kupffer 细胞功能发生障碍大量增殖,释放一系列炎性细胞因子造成肝脏免疫损伤及炎症反应,二次参与到肝脏疾病的进程中。随着肝脏生理学遭到破坏,释放大细胞因子,胆汁酸分泌异常,亦会对肠黏膜屏障功能造成损伤,影响肠道生态和免疫耐受平衡。肠道与肝脏二者在解剖与生理上的紧密相关使之形成双向的共生关系,受一个复杂的包括代谢、免疫和神经内分泌网络的调节[3],达成一损俱损的患病局面。因此,基于“肠-肝”轴理论,通过调控肠道菌群保护肠黏膜屏障,对 ALD 的预防和治疗都有着较强的研究价值。

3. “肠-肝”轴与中医肝脾理论的联系

3.1. 中医肝脾相关的理论内涵

中医肝脾理论可追溯至《黄帝内经》、《难经》时期,随着后世诸多著作对其不断完善,已成为现代中医临床诊疗中重要理论之一。肝脾的相关性,主要体现在“肝主疏泄”与“脾主运化”之间的协作关系。《素问·五常政大论》以“木德周行,阳舒阴布,五化宣平,其气端,其性随,其用曲直,其化生荣,其类草木,其政发散……其病里急支满。”论肝之性,肝性五行属于木,如草木之生发,喜条达而恶抑郁,宣畅气机,体现了肝主疏泄的重要功能。《血证论》中亦有“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。”的论述,皆言明肝疏泄之功。中医理论中“脾”的功能与现代医学中脾脏并不一致。《太平圣惠方》言:“脾胃者,水谷之精,化为气血,气血充盛,营卫流通,润养身形,荣于肌肉也”,脾主运化,即把饮食水谷转化为精微物质进行消化、吸收和运输的功能。“人绝水谷则死”“四季脾旺不受邪”,可见“脾”在的重要地位。

《素问·宝命全形论》:“土得木而达”,藏象学说中认为肝疏泄之功赖于肝气运行,肝气调达,阳气生发,则气机通畅,升降有序,肝之疏泄助脾之健运,若肝的疏泄功能发生改变,则极易影响脾,故又有《金匱要略》言及:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。脾为中央之土,气血生化之源,“中央土以灌四傍”,位居中央调畅全身气机,脾运正常,方能濡养肝体,使肝气冲和条达,以奏疏泄之效。反之,脾病则致气机不力,肝气不和。由此可见,肝脾两脏关系密切,肝盛乘脾、肝虚传脾,则有肝病及脾;土虚木乘、土壅木郁,则为脾病及肝,两脏在生理病理上休戚相关,正如《脾胃论》中所言,“辛甘发散,以助春夏生长之用”,肝脾同气相求。

3.2. 调和肝脾类中药通过“肠-肝”轴发挥作用

3.2.1. 白芍

白芍归肝、脾经,实验证明,白芍提取物能有效降低 Toll 样受体介导的炎症通路维持免疫平衡,改善非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)模型小鼠的体质量增加、肝脂肪变性、葡萄糖耐量和全身炎症状况,调节肠道菌群,维持肠道功能,治疗 NAFLD 小鼠[11];此外白芍多酚可减轻酒精性肝细胞损伤,防治 ALD [12]。

3.2.2. 黄芪

黄芪归脾、肺经,可改善肠道微生态紊乱,其成分黄芪多糖、黄芪皂苷通过改善肝脏和血清脂质沉积、氧化应激反应、炎症反应和肠道菌群紊乱以缓解 ALD [13]。研究证实[14],黄芪多糖能够显著富集肠道细菌 *Desulfovibrio vulgaris* 菌,外源性补充该菌能够显著改善高脂饮食喂养小鼠的肝脏脂肪变性、胰岛素敏感性及体重增长,通过调节该菌调节肝脏脂质积累改善 NAFLD。

3.2.3. 茯苓

茯苓归心、肺、脾、肾经,可通过调节肠道菌群改善肝脏脂肪变性,茯苓多糖具有抗氧化、抗炎、

免疫调节等广泛治疗作用,通过减轻脂质累积、减轻氧化应激和炎症损伤抑制 ALD 的发展[15] [16];此外,茯苓寡糖也可通过调节肠道微生物群和肠道代谢物改善高脂饮食诱导的小鼠糖脂代谢紊乱[17]。

3.3. “肠-肝”轴是对中医肝脾理论的重要补充

ALD 等“肠-肝”轴疾病发展到一定病理阶段,常见纳差、乏力、腹胀、肋肋疼痛、右上腹包块、腹水等症状。中医辨证责之于肝脾,常以调和肝脾为大法随证治之,可见两种理论密切相关。在生理上,中医肝脾理论“肝主疏泄”与“脾主运化”的功能囊括了现代医学中“肝脏化生排泄胆汁”、“肠道吸收转运营养物质”的功能[18];在治则上,“肠-肝”轴学说强调,通过调整肠道菌群、保护肠道屏障功能、降低肠黏膜通透性,来预防和治疗肝脏疾病,这与中医调和肝脾的治则十分相似。研究表明[7],调和肝脾类中药能够通过促进紧密连接蛋白表达降低肠道通透性、调节肠道菌群及其代谢产物形成抗菌屏障、调节免疫功能促进免疫分子表达、补充肠道营养促进肠黏膜修复等途径多层面修复肠黏膜屏障的损伤,影响并干预肝脏疾病的进程。“肠-肝”轴理论为肝脾同调治法的现代研究提供了理论基础,这是对传统中医治则的重要补充。

4. 中药复方肝脾同调论治酒精性肝病

4.1. 酒精性肝病中医治则

ALD 的病名为西医术语,在传统医学中有“酒病”“酒伤”“酒癖”“酒积”等描述,因其病因病机与 ALD 相似,可作为参考。张慧玲等[19]将 ALD 临床分为三个阶段,初期“酒痞”,病机湿热内蕴;发展至“酒癖”,痰湿蕴结气滞血瘀;最终至“酒臌”阶段,此时正气亏虚肝脾肾同病。这一分期与 ALD 初期“酒精性脂肪肝”、中期“酒精性肝炎”、“肝纤维化”、晚期“酒精性肝硬化失代偿期”是可以对应的。中医认为,“酒伤”是湿热酒毒损伤脾胃,累及肝脏,酒伤肝脾聚湿生痰是引起 ALD 的主要病因,调肝理脾、恢复肝脾功能是重要治则。研究指出[20],中医药治疗 ALD 以活血化瘀、化湿、补益、解酒毒、行气为主,而“顾护脾胃功能”这一宗旨贯彻始终。

4.2. 中药复方治疗酒精性肝病

目前,西医治疗 ALD 多采用鼓励戒酒、营养支持、药物治疗减轻炎症反应、抗氧化等方法来缓解症状降低肝损伤,严重者采取肝移植手术[21],整体疗效欠佳。中医治疗以整体观念和辨证论治为核心,随证治之。本段从“肠-肝”轴理论出发,择取部分肝脾同治方药,试述其组方内涵及研究进展。

4.2.1. 葛花解醒汤

葛花解醒汤方出李杲《脾胃论》中“论饮酒过伤篇”,过量饮酒至酒毒湿热之邪内盛,使肝、脾、肾三脏功能失调,是 ALD 发生发展的关键[22],此方“外解肌肉,内清阳明,令上下内外,分消其患,使胃中秽为芳变,浊为清化,泰然和矣。”葛花解醒汤方由 13 味药组成,君药葛花甘寒芳香,清轻发散,解酒醒脾,长于解酒中之毒;臣药神曲消食和胃,行滞运脾,善消酒积;白蔻、砂仁理气燥湿和胃;茯苓、猪苓、泽泻能利酒中之湿,使酒湿从小便而去;青皮、橘红、木香行气疏肝,理气和胃,使津随气布,津畅则湿化;加以干姜温运止呕;人参、白术补中健脾,以防酒毒伤脾。全方宣肺、畅中、利下,发汗与利小便并用,使酒毒湿热上下内外而分消,消食理气又兼补气健脾,散渗结合、攻补兼施,去邪而不伤正,即所谓“泰然和矣”。本方虽专注“解酒”,却不离脾胃,体现了肝脾同调这一核心治法。从“肠-肝”轴角度出发,有研究表明[23]葛花解醒汤能调控小鼠结肠组织蛋白表达,改善肠道黏膜损伤,发挥其药理作用。在动物实验中发现,葛花解醒汤能降低乙醇含量、减轻肝脏损害,其君药葛花中含有皂苷、异黄酮类成分能调节免疫系统和内分泌系统[24] [25],是解酒的主要成分。此外,葛花解醒汤能清

除过多的自由基，阻断氧自由基介导的脂质过氧化反应，阻止因脂质过氧化物的产生而使肝细胞发生脂肪变性造成肝脏损伤，促进肝内脂质代谢[26]。天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)是肝损伤敏感标志，在 ALD 病程有明显升高，是反应肝功能的重要指标。酒精性肝病防治指南影像学部分以 CT 肝/脾比值作为诊断酒精性肝病的有效指标，CT 肝/脾比值 < 1 为弥漫性肝脏密度降低，即可诊断为脂肪肝。临床观察研究表明[27] [28] [29]，葛花解醒汤及其加减药组对 ALD 患者肝功能和 CT 比值的改善方面均有显著效果，证明葛花解醒汤具有保护肝细胞、改善肝脏脂质代谢的作用，对 ALD 的治疗具有显著疗效。

4.2.2. 四逆散

四逆散方出张仲景《伤寒论》中“辨少阴病脉证并治”篇，为治肝脾不和证疏肝理脾基础方。该方用柴胡、白芍、枳实、甘草，君药柴胡疏肝解郁、擅理肝气；臣药白芍敛阴柔肝，擅养肝血；佐药枳实破气消积，理气解郁；甘草味甘入脾，益脾和中，调和诸药。该方柴胡与白芍同用，疏柔相济，适肝体而合肝用；柴胡与枳实同用，柴胡透达少阳之邪以升清，枳实攻破阳明之邪而降浊，二者升降相承。四药合用，开合运枢，运脾行滞，疏肝理气，肝脾同调，以愈四逆，乃古今常用之效方。现代药理学研究表明，四逆散具有抗抑郁、镇静催眠、保肝、降血脂、改善微循环及抗溃疡等作用[30]。动物实验发现[31]，四逆散能降低高脂饮食诱导的大鼠 AST、ALT、肝脏总胆固醇、三酰甘油、游离脂肪酸和白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)水平，显著减轻脂质的肝内蓄积及肝脏炎症，通过调节“肠-肝”轴的病理变化发挥保护肝损伤作用。此外，四逆散组方简而精，后世常以此方化裁治疗肝脾疾病，有研究证明[32]，加味四逆散通过抗细胞因子 TNF- α 、IL-6 的损伤发挥作用。郭晓萍等[33] [34]在临床研究和动物实验中发现，加味四逆散能显著降低 ALT、AST 及 TNF- α 、IL-6 水平，改善 ALD 患者的临床症状，减轻肝组织损伤，具有保护肝细胞、减轻炎症反应、调节脂质代谢、抗纤维化的作用。

4.2.3. 健脾活血方

健脾活血方[35]为现代自拟方，有健脾益气、活血解毒之功。由白术、白芍、丹参、泽泻、郁金、五味子、姜黄、枳壳、葛根组成。方以丹参活血化瘀、白术健脾燥湿共为君药；辅以郁金疏肝活血、泽泻淡渗利湿、葛根消酒毒湿热等组成。全方解毒不伤正，又兼活血健脾，临床用以治疗慢性萎缩性胃炎、ALD 等“肠-肝”轴疾病。方中白芍、泽泻和五味子能有效改善肠道通透性保护酒精造成的肠道和肝损伤[36]，丹参、郁金和姜黄等有效成分均有清除自由基和抗脂质过氧化作用[37]。动物实验证明[38]，健脾活血方干预后大鼠 AST、ALT 显著降低，并能部分恢复肠道菌群的正常构成，调节肠道菌群失调。彭景华等[39]研究证明，健脾活血方能抑制 Lieber-DeCarli 酒精饮料和 LPS 灌胃诱导的肝损伤和炎症因子 TNF- α 的释放，并对 Kupffer 细胞信号通路活化有明显的抑制作用，具有抗 ALD 的药理作用。

5. 小结

现今对中药基于“肠-肝”轴治疗 ALD 的研究仍有不足。肠道菌群方面因其组成过于复杂庞大，仍有大部分待测菌群亟待分析；中医研究方面，相关研究大多停留在对单味药的作用机制的探索，而对中药复方的研究无论是动物实验还是临床观察，多是对药物治疗效果的对照观察，而非针对调控肠道菌群改善 ALD 的有效成分和作用机制的研究。

中药具有多靶点、多途径的治疗特点，这与肠道菌群庞大而复杂的整体调节作用高度契合。通过改善肠道菌群结构、恢复肠道屏障功能等途径，由“肠-肝”轴干预 ALD 的发生和发展具有广阔前景。肝脾同调论治 ALD，在传统中医理论与现代研究中均有重要价值，基于“肠-肝”轴从肠道菌群等方面论证肝脾同调治疗相关疾病，不失为中西医沟通的新渠道，同理，对肠道菌群生态平衡的研究，或许是未来实现中医学调和肝脾治法的一个重要途径。

参考文献

- [1] 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946.
- [2] Xu, H.Q., Xiao, P., Zhang, F.Y., Liu, T. and Gao, Y.H. (2022) Epidemic Characteristics of Alcohol-Related Liver Disease in Asia from 2000 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver International*, **42**, 1991-1998. <https://doi.org/10.1111/liv.15312>
- [3] Zhang, D., Liu, Z. and Bai, F. (2023) Roles of Gut Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *International Journal of General Medicine*, **16**, 3735-3746. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S420195>
- [4] Litwinowicz, K. and Gamian, A. (2023) Microbiome Alterations in Alcohol Use Disorder and Alcoholic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2461. <https://doi.org/10.3390/ijms24032461>
- [5] Wu, S., Wen, F., Zhong, X., et al. (2023) Astragaloside IV Ameliorate Acute Alcohol-Induced Liver Injury in Mice via Modulating Gut Microbiota and Regulating NLRP3/Caspase-1 Signaling Pathway. *Annals of Medicine*, **55**, Article ID: 2216942. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2216942>
- [6] Marshall, J.C. (1998) The Gut as a Potential Trigger of Exercise-Induced Inflammatory Responses. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **76**, 479-484. <https://doi.org/10.1139/y98-049>
- [7] 许雅青, 吴月滢, 李小雅, 等. 健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 235-241. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.202111307>
- [8] Banan, A., Fields, J.Z., Decker, H., et al. (2000) Nitric Oxide and Its Metabolites Mediate Ethanol-Induced Microtubule Disruption and Intestinal Barrier Dysfunction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **294**, 997-1008.
- [9] Pohl, K., Moodley, P. and Dhanda, A.D. (2021) Alcohol's Impact on the Gut and Liver. *Nutrients*, **13**, Article 3170. <https://doi.org/10.3390/nu13093170>
- [10] 李国华, 李鹤龄, 陈智岗, 等. 酒精性肝病与肠道微生物群落研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(3): 423-427.
- [11] Chen, L., Kan, J., Zheng, N., et al. (2021) A Botanical Dietary Supplement from White Peony and Licorice Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Gut Microbiota and Reducing Inflammation. *Phytomedicine*, **91**, Article ID: 153693. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153693>
- [12] Zhou, Y., Tan, F., Li, C., et al. (2019) White Peony (Fermented *Camellia sinensis*) Polyphenols Help Prevent Alcoholic Liver Injury via Antioxidation. *Antioxidants*, **8**, Article 524. <https://doi.org/10.3390/antiox8110524>
- [13] Zhou, J., Zhang, N., Zhao, L., et al. (2021) Astragalus Polysaccharides and Saponins Alleviate Liver Injury and Regulate Gut Microbiota in Alcohol Liver Disease Mice. *Foods*, **10**, Article 2688. <https://doi.org/10.3390/foods10112688>
- [14] Hong, Y., Sheng, L., Zhong, J., et al. (2021) *Desulfovibrio Vulgaris*, a Potent Acetic Acid-Producing Bacterium, Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Gut Microbes*, **13**, Article ID: 1930874. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1930874>
- [15] Sun, S.S., Wang, K., Ma, K., Bao, L. and Liu, H.W. (2019) An Insoluble Polysaccharide from the Sclerotium of *Poria cocos* Improves Hyperglycemia, Hyperlipidemia and Hepatic Steatosis in *ob/ob* Mice via Modulation of Gut Microbiota. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **17**, 3-14. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30003-2](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30003-2)
- [16] 姜悦航, 张越, 王妍妍, 等. 茯苓多糖提取物调控 CYP2E1 及 NF- κ B 炎症通路改善小鼠酒精性肝病[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 134-140. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210930.402>
- [17] Zhu, L., Ye, C., Hu, B., et al. (2022) Regulation of Gut Microbiota and Intestinal Metabolites by *Poria cocos* Oligosaccharides Improves Glycolipid Metabolism Disturbance in High-Fat Diet-Fed Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **107**, Article ID: 109019. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109019>
- [18] 贾可欣, 李寒, 刘闰平. 调和肝脾类中药治疗“肠-肝”轴相关疾病作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1609-1619.
- [19] 张慧珍, 卢秉久. 卢秉久辨治酒精性肝病经验[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(4): 692-695. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.czzy.2018.04.024>
- [20] 陈丰, 陈绍红, 柳海艳, 等. 基于数据挖掘的中医药治疗酒精性肝病组方用药规律分析[J]. 中草药, 2020, 51(12): 3253-3259.
- [21] 申绪芹, 李亚萍, 殷晓轩. 酒精性肝病诊疗的新进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(3): 278-282.
- [22] 尹周安, 毛娅男, 龙玲, 等. 酒精性肝病的防治策略及东垣葛花解醒汤的组方思路[J]. 中医药导报, 2017, 23(14): 34-36. <https://doi.org/10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.14.010>
- [23] 李晓玲, 吴玉泓, 李海龙, 等. 葛花解醒汤对脾虚湿热型溃疡性结肠炎“炎-癌转化”中相关原抑癌基因表达的影响

- 响[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(5): 858-866, 887.
- [24] Lu, J., Xie, Y., Tan, Y., *et al.* (2013) Simultaneous Determination of Isoflavones, Saponins and Flavones in Flos Puerariae by Ultra Performance Liquid Chromatography Coupled with Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **61**, 941-951. <https://doi.org/10.1248/cpb.c13-00271>
- [25] Kubo, K., Shimada, T., Onishi, R., *et al.* (2012) Puerariaeflos Alleviates Metabolic Diseases in Western Diet-Loaded, Spontaneously Obese Type 2 Diabetic Model Mice. *Journal of Natural Medicines*, **66**, 622-630. <https://doi.org/10.1007/s11418-012-0629-z>
- [26] 翁卫东. 复方中药葛花解醒汤对酒精性脂肪肝大鼠模型的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(3): 162-164.
- [27] 周步高, 艾志福, 喻松仁. 中药干预酒精性肝损伤的临床研究现状[J]. 江西中医药, 2014, 45(5): 74-77.
- [28] 翁卫东. 葛花解醒汤治疗酒精性肝病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1226-1227. <https://doi.org/10.13193/j.archtcm.2010.06.110.wengwd.081>
- [29] 李军, 王镜辉, 田梦源, 等. 加减葛花解醒汤治疗酒精性肝病 44 例的临床研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(2): 75-77.
- [30] 吴红伟, 李东辉, 张育贵, 等. 四逆散研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 13-20. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2021.12.004>
- [31] Woodhouse, C.A., Patel, V.C., Singanayagam, A. and Shawcross, D.L. (2018) Review Article: The Gut Microbiome as a Therapeutic Target in the Pathogenesis and Treatment of Chronic Liver Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 192-202. <https://doi.org/10.1111/apt.14397>
- [32] 郭晓萍, 程宇甫, 袁勤钊, 等. 加味四逆散对酒精性肝病肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(5): 10-11.
- [33] 郭晓萍, 程宇甫, 袁勤钊, 等. 加味四逆散防治大鼠酒精性肝病实验研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(5): 33-34.
- [34] 郭晓萍, 程宇甫, 袁勤钊, 等. 加味四逆散治疗酒精性肝病临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(6): 13-14.
- [35] Cheng, Y., Wang, H.H., Hu, Y.Y., *et al.* (2011) Structural Shifts of Gut Flora in Rat Acute Alcoholic Liver Injury and Jianpi Huoxue Decoction's (健脾活血汤) Effect Displayed by ERIC-PCR Fingerprint. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **17**, 361-368. <https://doi.org/10.1111/apt.14397>
- [36] 傅琪琳, 胡义扬, 冯琴, 等. 基于均匀设计的健脾活血方改善酒精性肠渗漏的主效应中药分析[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(11): 1234-1241.
- [37] 胡义扬. 加强脂肪肝的中医药治疗研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 293-294.
- [38] 成扬, 汪海慧, 胡义扬, 等. 健脾活血方对 Lieber-DeCarli 酒精性脂肪肝大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 73-79.
- [39] 彭景华, 方志红, 崔剑巍, 等. 健脾活血方对酒精复合内毒素脂多糖诱导的肝损伤大鼠库普弗细胞活化信号通路的干预[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 302-306.