

非酒精性脂肪性肝病的中西医研究进展

郭强江¹, 邓德强^{2*}

¹新疆医科大学附属乌鲁木齐市中医医院, 新疆 乌鲁木齐

²乌鲁木齐市中医医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月18日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月18日

摘要

通过近年来非酒精性脂肪性肝病相关文献的研究, 结果表明, 虽然中西医在治疗该疾病方面取得了一定的进展, 但在发病机制及治疗上还有待深入研究。特别是对于建立中医药标准化诊疗体系, 需要更多的科研项目和循证医学的支持。本文分别从西医和中医的角度, 对其近年来的流行病学、发病机制、病因病机、临床治疗等方面进行归纳、汇总, 旨在探讨该疾病的研究现状, 为中西医结合治疗该病提供新的思路。

关键词

非酒精性脂肪肝, 中医, 西医, 研究进展

Research Progress of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Qiangjiang Guo¹, Deqiang Deng^{2*}

¹Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Endocrinology, Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 18th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 18th, 2024

Abstract

Through the study of relevant literature on non-alcoholic fatty liver disease in recent years, the results indicate that while both Chinese and Western medicine has made certain progress in the

*通讯作者。

treatment of this disease, there is still a need for further research into its pathogenesis and treatment. Especially for the establishment of a standardized diagnostic and treatment system in traditional Chinese medicine, more scientific research programs and evidence-based medicine support are required. This article summarizes and compiles its epidemiology, pathogenesis, etiology and pathogenesis, and clinical treatment from the perspectives of Western medicine and traditional Chinese medicine in recent years, aiming to explore the current status of research on this disease in both Chinese and Western medicine, and to provide a new way of thinking for the combined treatment of the disease with Chinese and Western medicine.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Chinese Medicine, Western Medicine, Research Progress

Copyright © 2024 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

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确因素引起肝损伤所导致的肝细胞内脂肪过度沉积的临床病理综合征。单纯性肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化及肝癌均属于该疾病的范畴。与肥胖、胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)、2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)以及心、脑、肾血管疾病等高度相关[1]。伴随生活水平提升以及生活方式的改变,我国 NAFLD 已成为影响居民健康的第一大肝病,且发病率呈上升趋势[2]。

2. 西医研究进展

2.1. 流行病学

最新的流行病学研究显示 2019 年 NAFLD 的全球患病率为 29.8%,从 1991 年到 2019 年,趋势分析 NAFLD 的全球患病率从 21.9%增加到 37.3%,年增长率为 0.7%,其中南美和北美的患病率最高(分别为 35.7%和 35.3%) [3]。NAFLD 在中国的总体患病率约为 30%,患病率最高的是高收入地区、华北地区、非汉族、糖尿病患者和肥胖者,中国的 NAFLD 患病率与西方国家相当[4]。

2.2. 发病机制

2.2.1. 免疫发病

NAFLD 免疫发病机制可以用两种假设来描述,一种包括增加膳食脂肪的摄入,导致游离脂肪酸(Free fatty acid, FFA)过剩,肝脏新生脂肪生成增加,肝脏甘油三酯排泄减少,另一种包括氧化应激,脂质过氧化,线粒体功能障碍和炎症介质释放[5] [6] [7]。氧化应激状态是指活性氧及其代谢产物的产生超过对其防御或去毒能力,对肝细胞进行二次打击,从而引起肝脏炎症、坏死和纤维化[8]。

2.2.2. 胰岛素抵抗

T2DM 与 NAFLD 之间的联系可以通过以胰岛素抵抗、肝脂质谱缺陷和甘油三酯代谢为代表的代谢变化谱来描述,这些变化可导致脂肪堆积、免疫反应和随后由 T2DM 中胰岛 β 细胞功能障碍决定的高胰岛素血症[9]。现代研究显示发生胰岛素抵抗时,胰岛素抑制脂肪酶活性的作用下降,肝脏对 FFA 的氧化和利用不足,脂化形成甘油三酯增加,NAFLD 患者在脂肪组织中表现出更大的脂肪分解,使肝细胞内脂

肪堆积形成脂肪肝, 占肝脏中脂肪积累的 60%~70% [10]。

2.2.3. 脂毒性

脂毒性的机制涉及多种细胞层面的过程, 最终可导致细胞死亡(凋亡, 焦亡或坏死)。近年来, 已经表明脂毒性可能诱导细胞外囊泡的释放并影响(并受缺氧影响), 这两者都在 NAFLD 的进展中起重要作用 [11]。

2.3. NAFLD 的危害

NAFLD 会导致 T2DM 患者糖尿病并发症的自然病程的恶化 [12], 同时 T2DM 也增加了 NAFLD 患者发生严重 NASH 和晚期纤维化的风险。

各种研究表明 NAFLD 与各种心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)状态之间存在关联, 包括充血性心力衰竭, 心肌梗死, 心律失常和冠心病。虽然 NAFLD 本身与 CVD 病理生理学无关, 但各种生化和生理因素, 包括全身炎症, 内皮功能障碍, 血脂异常和葡萄糖代谢改变, 都可以诱发这两种疾病 [13]。

NAFLD 患者的肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)风险明显高于没有 NAFLD 或其他主要肝病危险因素年龄和性别匹配对照组, 随着随访时间的延长, HCC 发病率变得更高, 并且在调整种族和代谢综合征特征后, 相对风险持续存在 [14]。

NAFLD 会加重存在糖尿病诸多并发症的危险, 甚至带来心血管疾病等的风险, 以及会增加 HCC 患病的风险, 因此, 定期进行体检尤为必要, 通过体检可以做到早筛查、早诊断、早治疗, 从而进一步防止疾病的发生和发展。

2.4. 西医治疗

目前西医在治疗 NAFLD 缺乏规范化的治疗方案, 除了饮食加运动的生活方式干预减轻体重以外, 还通过降糖、调节血脂、保肝、以及减肥手术等方案进行治疗, 能使 NAFLD 病人获益, 但目前尚无有针对性的统一有效的治疗方案 [15]。

2.4.1. 生活方式干预

生活方式(运动和饮食)干预仍然是 NAFLD 的治疗的优选方式 [16], 干预后显示丙氨酸氨基转移酶 (ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)显著降低, 脂肪变性和肝硬化得到改善 [17]。

2.4.2. 降糖药

二甲双胍对与 ALT、AST、总胆固醇、甘油三酯和 IR 相关的 NAFLD 患者表现出治疗效果, 可能是治疗 NAFLD 的候选药物 [18]。刘力 [19] 探究后证实利拉鲁肽主要是通过促进患者体内胰岛细胞对于胰岛素的分泌, 提高患者的胰岛素分泌量, 同时对于血脂、肝酶也能起到一定的降低作用, 从而能够减轻肝脏的负担, 缓解病情。Haiming Hu 等 [20] 研究发现靶向肠肝轴的潜在疗法在未来可能代表 T2DM 和 NAFLD 管理的关键策略。Amalia Gastaldelli 等 [21] 研究证明艾塞那肽联合达格列净在减少 T2DM 患者 NAFLD 生物标志物中的作用, 并表明这两种药物组合可能会对 NAFLD 产生比单独使用一种药物更加有益的作用。庞建华等 [22] 研究显示在饮食、运动及口服降糖药物的基础上, 加用罗格列酮可以明显提高胰岛素的敏感性, 调节血脂, 改善肝功, 减轻脂肪肝程度, 并且该作用独立于降糖之外, 观察中未发现明显不良反应。Kyung-Soo Kim 等 [23] 研究发现在 T2DM 和 NAFLD 患者中, 药物治疗支持的生活方式干预是必要的, 尽管已经研究了许多药物, 但吡格列酮目前是 T2DM 和 NAFLD 患者的最佳一线治疗药物。Jan W. Eriksson 等 [24] 研究表明达格列净或不饱和脂肪酸单独或联合使用可降低超重 T2DM 和 NAFLD 患者的肝脏脂肪含量。张玲娟 [25] 研究证明水飞蓟宾胶囊联合二甲双胍治疗初诊 T2DM 合并 NAFLD, 能有效降低血脂,

改善肝功能, 提高脂肪肝治疗效果, 且不增加不良反应发生率。

2.4.3. 调脂药

他汀类药物可减少 NAFLD/NASH 患者的肝脂肪变性, 炎症和纤维化; 与他汀类药物类似的研究表明依折麦布对肝脂肪变性有效; 临床研究表明, 贝特类通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α 激活可能在 NAFLD 预防和管理中发挥作用[26]。

2.4.4. 保肝药

水飞蓟素可用作肝保护剂, 因为它具有有效的抗氧化剂、抗纤维化和抗炎特性[27]。水飞蓟宾胶囊联合阿昔莫司胶囊和洛伐他汀等药物治疗 NAFLD, 在改善患者临床症状、肝功能、血脂及超声影像等方面疗效确切, 安全性良好[28]。

2.4.5. 减肥手术

减肥手术可显著改善 NAFLD 患者代谢指标与组织学参数, 可持续减缓纤维化[29]。虽然减肥手术为 NAFLD 的治疗提供了一种补充措施, 但有可能发生肝纤维化恶化等问题, 所以这种治疗常被建议用于 NASH 或晚期肝纤维化的患者, 而不建议用于失代偿性肝硬化患者[30]。

3. 中医研究进展

3.1. 中医对病名的认识

传统医学虽无 NAFLD 的病名, 但中医学对该病的病因病机和相关临床表现的认识当归属“肝癖”“胁痛”“肥气”等范畴。肝癖者, 依据《圣济总录·癖气》曰: “癖气者、聚于两胁间。有时而痛是也。以其僻在肋下, 故名癖气。”《难经·五十六难》曰: “肝之积曰肥气。”肥气可见右肋隐痛、腹胀不适、疲倦乏力等症状。胁痛最早出自《素问·脏气法时论》: “肝病者, 两胁下痛引少腹, 令人善怒。”多由于肝气郁滞所致胁痛发作。

3.2. 中医病因

3.2.1. 情志不遂

若由于情志所伤, 或郁怒伤肝, 可导致肝失调达, 疏泄不利, 气机不畅, 而发为胁痛。正如《难经》云: “悲怒气逆, 上而不下则伤肝”。现代医家江明洁[31]也认为情志不遂导致的气郁也是本病的先导病机, 气郁是诸郁随之而起的病理基础。

3.2.2. 饮食不节

饮食不节, 过食肥甘厚腻之品, 《素问·奇病论篇第四七》: “肥者令人内热, 甘者令人中满”。且饮食自倍, 肠胃乃伤, 痰湿内生, 阻滞于肝胆, 肝胆失于疏泄, 结聚日久, 发为本病。

3.2.3. 久病体虚

久病素体虚弱, 耗伤气血, 正气大亏, 湿浊蕴积, 阻滞肝胆, 发为本病。正如《诸病源候论·虚劳积聚候》: “虚劳之人, 阴阳伤损, 血气凝涩, 不能宣通经络, 故积聚于内也”。指出久病体虚之人, 易发为肝癖。

3.3. 中医病机研究

3.3.1. 脾虚痰阻

《素问·通评虚实论》: “邪气盛则实, 精气夺则虚”, 饮食伤脾, 脾胃运化失常, 痰浊等邪气壅滞, 久而久之, 虚实夹杂, 发为本病。赵文霞等[32]也认为脾虚导致人体脂肪、血糖等多种物质代谢紊乱,

形成脂肪肝等多种病变。痰湿阻络作为代谢性疾病的主要中医病理因素之一,贯穿于本病的发展全过程。

3.3.2. 痰瘀互结

《诸病源候论·痰癖候》:“饮水未散,在于胸膈之间。沉滞而成痰也,痰又停聚流移于胁肋之间,有时而痛”。指出水饮内停,沉滞为痰,血行不畅,日久停聚为瘀血。现代医家熊文生[33]认为非酒精性脂肪肝主要病理产物是痰浊、瘀血,病机主要为肝脾脏腑功能失调,痰浊内阻,气滞血瘀,痰瘀互结于肝络。

3.3.3. 肝郁脾虚

肝气郁滞过极,乘侮脾土,致脾胃虚弱,中焦运化无力,痰湿凝结,发为本病。正如《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。现代医家郭鹏[34]也认为本病病机关键在于“肝失疏泄,脾失健运”。

3.4. 中医治疗

3.4.1. 辨证分型

当代医家根据本病的病因病机和临床特点,从脏腑辨证及痰湿瘀等内生邪气角度,大致将本病分为肝郁脾虚证、痰瘀互结证、湿热蕴结证、痰浊内停证等四个主要证型。肝郁脾虚证多取用柴胡疏肝散加减[35],认为本病根本为“肝玄府”郁闭,而柴胡舒肝散疏肝养血柔肝以补玄府,益气健脾以舒玄府。痰瘀互结证治疗多选用膈下逐瘀汤加减[36],认为此方合六君子汤可以健脾、化痰、活血、祛瘀。湿热蕴结证多采用茵陈蒿汤加减[37],认为此方具有清利湿热、化浊散结的功效。痰浊内停证的治疗多选用二陈汤加减[38],认为食伤脾胃,导致痰浊内生,二陈汤具有健脾行气,燥湿化痰之功。

3.4.2. 经典方剂研究

1) 二陈汤

饮食伤脾,痰浊内阻,发为本病,二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,该方具有燥湿化痰、理气和中之功。国医大师张磊[39]对于嗜食肥甘厚味、体胖困倦、舌苔白腻,证属痰湿中阻的肥胖型脂肪肝患者,常合用二陈汤以燥湿化痰。潘丰满[40]等发现二陈汤加味方能改善肝脏脂肪沉积、降低血脂,具有较好防治高脂血症性 NAFLD 的作用。

2) 大柴胡汤

大柴胡汤是治疗仲景治疗少阳阳明合病之主方,具有和解少阳,内泻热结之功用。Huantian Cui 等[41]研究揭示了大柴胡汤对 NAFLD 的各种改善作用,包括减少肝脏脂肪变性,改善血脂异常和胰岛素抵抗,以及增强肝脏的抗氧化能力。包薇萍等[42]采用对照研究发现大柴胡汤可改善新发 T2DM 合并 NAFLD 患者胰岛素抵抗,尤其对降低转氨酶水平、改善脂肪肝疗效显著。

3) 四逆散

四逆散出自《伤寒论》第 318 条:“少阴病,四逆……或腹中痛”。指出肝气郁滞损伤脾胃,痰浊内阻,发为本病。国医大师张琪[43]常以疏肝开郁法,运用四逆散加味治疗本病。Xiaoyi Wei [44]等研究表明,四逆散可减少高脂血症,肝脏脂肪变性和炎症。

4) 茵陈蒿汤

茵陈蒿汤是治疗“瘀热在里,身必发黄”的主方,具有清热利湿之效。国医大师吕仁和[45]认为脾瘵期患者大多表现为单纯性肥胖或 NAFLD,为糖脂代谢异常的早期阶段,肝脏作为代谢的主要器官,而采用茵陈清利肝胆,并且“清理肝脏”力强,故茵陈及茵陈蒿汤在此期使用频率较高。李琤[46]等运用茵陈蒿汤治疗此病,发现可抗肝细胞损伤,降低肝细胞膜透性,降低转氨酶,保护肝细胞,促进肝细胞损伤

修复, 维持肝功能正常。

3.4.3. 医家经验

国医大师李振华[47]认为 NAFLD 位在肝, 病机关键在脾。他在临证时多以辨病与辨证相结合为原则, 认为健脾是治疗该病之关键, “脾为生痰之源”, 脾健则痰消, 气血通畅, 脂肪肝可愈。国医大师周仲瑛[48]认为本病的基本病机是“痰湿瘀滞”, 病位主要在肝胆、脾胃, 涉及肾、心等脏腑。提出本病的基本治疗思路是祛邪为先, 扶正为次。多法并用, 常以十味脂肝汤为基础随证加减。国医大师吕仁和[45]常常使用茵陈治疗非酒精性脂肪肝, 吕老认为单纯性肥胖和 NAFLD 是由于饮食不节, 运化不及, 体内脂肪堆积过多, 产生由肥胖至 NAFLD 的病理过程, 其核心病机为湿热中阻, 茵陈可“清扫肝脏”。成扬教授[49]认为 NAFLD 主要由气机失调所引起, 故其在中医也属于郁证范畴, 其中医证型多表现为肝郁、气滞等, 在临床上治疗常用疏肝理气之品, 如香附、青皮、陈皮、延胡索、川芎、柴胡、枳壳、玫瑰花、佛手、香橼等。

3.4.4. 中医外治法

1) 针刺疗法

针刺疗法治疗 NAFLD 的论述自古有之, 《灵枢》、《针灸大成》、《针灸甲乙经》等经典针灸巨作均存在针刺治疗“肝癖”“肥气”“胁痛”的方法。姜昊等研究表明[50]电针丰隆穴治疗 NAFLD 患者的肝功能、脂代谢水平效果显著, 能够降低患者体质指数水平, 在一定程度上阻止脂肪肝进展为肝纤维化或肝硬化。符晓燕等[51]研究表明电针背俞穴可有效降低 NAFLD 伴 T2DM 患者血糖水平, 改善胰岛素抵抗水平, 调节血脂代谢异常, 减少肝脏脂肪水平, 改善肝功能。

2) 穴位贴敷疗法

穴位贴敷疗法是中医中药与经络理论相结合的新型治疗方法。陈枝俏等[52]通过穴位注射足三里的基础上结合经络理论尝试开展了穴位贴敷辅助治疗方法, 以经络学说为原理, 加上纯中药配方, 经过经络腧穴的传导调节作用, 达到健脾祛湿逐瘀的作用, 从而缓解 NAFLD 的症状。薛建华等[53]运用减肥降脂贴敷疗法治疗 NAFLD 临床疗效良好, 发现能够保护肝细胞、降低血脂水平、善中医证候及脂肪变性指数。

3) 穴位埋线

穴位埋线疗法是根据针灸学经络腧穴等理论, 通过针具将药线埋入穴位, 并持久刺激穴位以疏通经络、平衡阴阳、调和气血, 从而达到治疗疾病的目的新型疗法。张丹璇等[54]采用穴位埋线治疗湿浊内阻型 NAFLD 对比常规口服药物它可以有效改善患者的临床症状、肝功能、血脂指标, 促进肝脏的修复, 疗效更显著。黄振等[55]研究发现穴位埋线治疗肝郁脾虚型 NAFLD 临床疗效显著, 总有效率达 89.8%, 虽然口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(易善复)亦有效(76.7%), 但穴位埋线对于 ALT 和 AST、甘油三酯和总胆固醇水平, 改善脂肪肝的严重程度方面, 明显优于口服多烯磷脂酰胆碱胶囊。

3.5. 中药药理研究

DiWang 等[56]研究表明葛根中提取的主要活性成分葛根素通过调节血糖和改善脂质代谢紊乱来显著缓解肝脂肪变性, 其治疗减轻肝纤维化。Haroon Khan 等[56]研究发现姜黄素是姜黄的活性成分, 姜黄素具有很强的抗氧化和抗炎作用, 因此具有保肝特性[57]。

4. 总结与展望

目前, 西医主要通过症状、体征、肝功、血脂、肝脏彩超及肝活检组织学检查等进行诊断, 西医在治疗本病方面缺乏针对性治疗的药物。而中医药在辨证论治及整体观念的原则下, 在治疗 NAFLD 有着

确切疗效, 因此中西医结合治疗 NAFLD 有很大的应用价值和前景。但中医药偏向于个体化治疗, 有一定的局限性, 对于形成标准化的诊疗方案, 缺乏相关的大量的研究以及循证医学的证据, 需要进一步进行探索和研究。

参考文献

- [1] 靳睿, 王晓晓, 刘峰, 等. 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(7): 1634-1640.
- [2] 奚骏, 张银华, 朱琪, 等. 中医对非酒精性脂肪性肝病病因病机的认识及内外联合治疗的进展探讨[J]. 中国实用医药, 2023, 18(8): 165-167.
- [3] Teng, P.C., Huang, D.Q., Lin, T.Y., *et al.* (2022) Diabetes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*, **17**, 24-33. <https://doi.org/10.5009/gnl220357>
- [4] Wu, Y., Zheng, Q., Zou, B., *et al.* (2020) The Epidemiology of NAFLD in Mainland China with Analysis by Adjusted Gross Regional Domestic Product: A Meta-Analysis. *Hepatology International*, **14**, 259-269. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10023-3>
- [5] Akazawa, Y. and Nakao, K. (2018) To Die or Not to Die: Death Signaling in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 893-906. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1451-5>
- [6] Kawano, Y. and Cohen, D.E. (2013) Mechanisms of Hepatic Triglyceride Accumulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Gastroenterology*, **48**, 434-441. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0758-5>
- [7] Friedman, S.L., Neuschwander-Tetri, B.A., Rinella, M., *et al.* (2018) Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies. *Nature Medicine*, **24**, 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [8] 赵雪, 吴志香. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的发病机制探讨[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(1): 68-69.
- [9] Forlani, G., Giorda, C., Manti, R., *et al.* (2016) The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 2931985. <https://doi.org/10.1155/2016/2931985>
- [10] 刘石平, 陈晶. 新诊断 2 型糖尿病患者合并非酒精性脂肪性肝病的危险因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(3): 205-207.
- [11] Geng, Y., Faber, K.N., De Meijer, V.E., *et al.* (2021) How Does Hepatic Lipid Accumulation Lead to Lipotoxicity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? *Hepatology International*, **15**, 21-35. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10121-2>
- [12] Rhee, E.J. (2019) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Endocrinology and Metabolism*, **34**, 226-233. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.226>
- [13] Josloff, K., Beiriger, J., Khan, A., *et al.* (2022) Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **9**, Article 419. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120419>
- [14] Kanwal, F., Kramer, J.R., Mapakshi, S., *et al.* (2018) Risk of Hepatocellular Cancer in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **155**, 1828-1837.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024>
- [15] 陈星宇, 张利莉. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(1): 10-14.
- [16] Che, W., Zhao, M., Li, X., *et al.* (2022) Current Insights in Molecular Characterization of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1002916. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1002916>
- [17] Koutoukidis, D.A., Astbury, N.M., Tudor, K.E., *et al.* (2019) Association of Weight Loss Interventions with Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Internal Medicine*, **179**, 1262-1271. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2248>
- [18] Huang, Y., Wang, X., Yan, C., *et al.* (2022) Effect of Metformin on Nonalcoholic Fatty Liver Based on Meta-Analysis and Network Pharmacology. *Medicine*, **101**, e31437. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031437>
- [19] 刘力. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病非酒精性脂肪肝的治疗作用及药理机制研究[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(17): 35-36.
- [20] Hu, H., Lin, A., Kong, M., *et al.* (2020) Intestinal Microbiome and NAFLD: Molecular Insights and Therapeutic Perspectives. *Journal of Gastroenterology*, **55**, 142-158. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01649-8>
- [21] Gastaldelli, A., Repetto, E., Guja, C., *et al.* (2020) Exenatide and Dapagliflozin Combination Improves Markers of Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, **22**, 393-403. <https://doi.org/10.1111/dom.13907>
- [22] 庞建华, 周亚茹, 王战建. 罗格列酮治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎的临床观察[J]. 临床荟萃, 2008,

- 23(23): 1729-1730.
- [23] Kim, K.S., Lee, B.W., Kim, Y.J., *et al.* (2019) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Part II: Treatment. *Diabetes & Metabolism Journal*, **43**, 127-143. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0034>
- [24] Eriksson, J.W., Lundkvist, P., Jansson, P., *et al.* (2018) Effects of Dapagliflozin and N-3 Carboxylic Acids on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in People with Type 2 Diabetes: A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Study. *Diabetologia*, **61**, 1923-1934. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>
- [25] 张玲娟. 水飞蓟宾胶囊联合二甲双胍治疗初诊 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床效果[J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(6): 213-214.
- [26] Tzanaki, I., Agouridis, A.P. and Kostapanos, M.S. (2022) Is There a Role of Lipid-Lowering Therapies in the Management of Fatty Liver Disease? *World Journal of Hepatology*, **14**, 119-139. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.119>
- [27] Aghemo, A., Alekseeva, O.P., Angelico, F., *et al.* (2022) Role of Silymarin as Antioxidant in Clinical Management of Chronic Liver Diseases: A Narrative Review. *Annals of Medicine*, **54**, 1548-1560. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2069854>
- [28] 水飞蓟制剂肝病临床应用专家委员会. 水飞蓟制剂肝病临床应用专家共识[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(3):5-9.
- [29] Goday, A., Julia, H., De Vargas-Machuca, A., *et al.* (2021) Bariatric Surgery Improves Metabolic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Markers in Metabolically Healthy Patients with Morbid Obesity at 5 Years. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, **17**, 2047-2053. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.07.021>
- [30] 王馨雪, 宓芳霞, 陈达华, 等. 非酒精性脂肪性肝病的治疗现状和新药研究进展[J]. 浙江医学, 2022, 44(20): 2221-2226.
- [31] 江明洁, 贺劲松, 李铭舜, 等. 基于六郁学说探讨越鞠法在非酒精性脂肪性肝病治疗中的应用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(11): 1033-1034.
- [32] 刘晓彦, 马素平, 张丽慧, 等. 赵文霞“肝脾同调, 内外同施”论治非酒精性脂肪肝经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(11): 1027-1029.
- [33] 宁麟, 兰绍阳, 熊文生, 等. 熊文生教授从痰瘀论治非酒精性脂肪性肝病临床经验[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(18): 65-66.
- [34] 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): 159-160.
- [35] 许晓男, 刘朝霞. 基于玄府理论探讨柴胡疏肝散在非酒精性脂肪性肝病治疗中的应用[J]. 江苏中医药, 2022, 54(10): 56-59.
- [36] 邓芳, 蒋士生. 六君子汤合膈下逐瘀汤加减治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝 46 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(9): 13-15, 20.
- [37] 罗华兵, 何文忠, 李东生, 等. 加味茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及对肠道菌群影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9): 1746-1750.
- [38] 赵训智. 二陈汤对非酒精性单纯性脂肪肝患者体质影响的研究[J]. 光明中医, 2017, 32(21): 3098-3099.
- [39] 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): 1993-1996.
- [40] 潘丰满, 桂壮. 二陈汤加味治疗高脂血症性非酒精性脂肪性肝病 42 例[J]. 长江大学学报(自然科学版)医学卷, 2010, 7(4): 13-14.
- [41] Cui, H., Li, Y., Wang, Y., *et al.* (2020) Da-Chai-Hu Decoction Ameliorates High Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease through Remodeling the Gut Microbiota and Modulating the Serum Metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 584090. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.584090>
- [42] 包薇萍, 范尧夫, 褚晓秋. 大柴胡汤联合艾塞那肽治疗新发 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 山西中医, 2020, 36(2): 27-29.
- [43] 潘洋. 张琪教授治疗非酒精性脂肪性肝病的临证经验[C]//中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 第二十二届全国中西医结合消化系统疾病学术会议暨消化疾病诊治进展学习班论文汇编. 2010: 390-391.
- [44] Wei, X.Y., Hou, W.X., Liang, J.J., *et al.* (2021) Network Pharmacology-Based Analysis on the Potential Biological Mechanisms of Sinisan Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 693701. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693701>
- [45] 史银春, 石晓琪, 陈宗俊, 等. 从“六对论治”谈国医大师吕仁和教授茵陈应用经验[J]. 世界中医药, 2021, 16(7): 1122-1125.
- [46] 李琤, 李广明, 高鹏, 等. 茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝临床效果观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2020,

- 32(5): 516-519.
- [47] 李合国. 国医大师李振华教授从脾论治非酒精性脂肪肝经验[J]. 中医研究, 2011, 24(7): 62-63.
- [48] 徐朝阳, 叶放. 周仲瑛教授从痰湿瘀滞论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 中国现代医生, 2012, 50(36): 81-82.
- [49] 陈天阳, 成扬. 成扬从郁论治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(9): 34-37, 49.
- [50] 姜昊, 熊振芳, 李芷涵, 等. 电针丰隆穴治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1787-1791.
- [51] 符海燕, 刘建浩, 郑全成, 等. 电针背俞穴对非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病临床疗效研究[J]. 四川中医, 2022, 40(6): 198-201.
- [52] 陈枝俏, 谢燕萍, 许娇, 等. 穴位注射联合贴敷治疗痰瘀型非酒精性脂肪肝[J]. 吉林中医药, 2016, 36(4): 419-421.
- [53] 薛建华, 赵辉, 傅益飞, 等. 减肥降脂贴穴位敷贴治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9): 1728-1732.
- [54] 张丹璇, 刘静, 张海英, 等. 穴位埋线治疗湿浊内阻型非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. 中医临床研究, 2021, 13(8): 46-49.
- [55] 黄振, 宋双临, 谭克平, 等. 穴位埋线治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病:随机对照研究[J]. 中国针灸, 2016, 36(2): 119-123.
- [56] Wang, D., Bu, T., Li, Y., *et al.* (2022) Pharmacological Activity, Pharmacokinetics, and Clinical Research Progress of Puerarin. *Antioxidants*, **11**, Article 2121. <https://doi.org/10.3390/antiox11112121>
- [57] Khan, H., Ullah, H. and Nabavi, S.M. (2019) Mechanistic Insights of Hepatoprotective Effects of Curcumin: Therapeutic Updates and Future Prospects. *Food and Chemical Toxicology*, **124**, 182-191. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.12.002>