

•理论探讨•

本文引用: 彭田甜, 尹抗抗, 黎鹏程. 从伏邪理论探讨非酒精性脂肪性肝病的“多次打击”病机[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(6): 1074–1078.

从伏邪理论探讨非酒精性脂肪性肝病的“多次打击”病机

彭田甜¹, 尹抗抗^{2*}, 黎鹏程^{1*}

1.湖南中医药大学中医学院,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学资产与实验室管理处,湖南 长沙 410208

〔摘要〕 非酒精性脂肪性肝病是临床常见的代谢性肝脏疾病,后期常引起肝硬化和“炎—癌”转化。本病存在不同时空下多重病因叠加损伤的“多次打击”,这种“多次打击”效应符合中医伏邪致病理论的特点。其中,伏痰、伏瘀、伏毒留滞体内,渐进渐聚,阻于肝络;伏邪作乱,造成肝络损伤。因此,在治疗上祛除体内伏痰、伏瘀、伏毒可有效避免非酒精性脂肪性肝病的“多次打击”,以期为临床提供新的治疗思路。

〔关键词〕 非酒精性脂肪性肝病;伏痰;伏瘀;伏毒;多次打击

〔中图分类号〕 R259

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.06.020

"Multi-hit" pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease based on the theory of latent pathogenic qi

PENG Tiantian¹, YIN Kangkang^{2*}, LI Pengcheng^{1*}

1. School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Office of Asset and Laboratory Management, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common metabolic liver disease in clinic, which often causes liver cirrhosis and "inflammation-cancer" transformation in the later stage. The disease is characterized by "multi-hit" of superimposed injuries of multiple pathogenic factors across different time and spaces, and this "multi-hit" effect is in line with the characteristics of the TCM theory of "latent pathogenic qi causing disease". That is, the latent phlegm, blood stasis, and toxins remain in the body, gradually accumulating and blocking the liver collaterals, or damaging them. Therefore, it is believed that the removal of latent phlegm, blood stasis, and toxins in the body can effectively prevent the "multi-hit" associated with NAFLD. This paper aims to provide new treatment ideas for clinical practice.

〔Keywords〕 nonalcoholic fatty liver disease; latent phlegm; latent blood stasis; latent toxins; multi-hit

随着世界上近40%人口超重,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球患病率高达25%,完善NAFLD治疗策略是亟待解决的临床问题^{〔1〕}。NAFLD病因复杂,发病机制尚未完全阐明,现阶段,“多次打击”学说是本病被广泛认可的发病机制^{〔2〕}。NAFLD属中医学“肥气”“肝癖”“肝积”范畴,本病的发生责之于伏痰、伏瘀、伏毒留滞体

内,损伤肝络。本文通过阐释中医伏邪致病理论与NAFLD“多次打击”学说之间的相关性,深入挖掘两者关系,提出从伏邪角度论治NAFLD,冀为NAFLD的临床防治提供新的思路。

1 NAFLD的“多次打击”学说

NAFLD病情多变,是由肝脏脂质过度沉积引起

〔收稿日期〕 2023-11-29

〔基金项目〕 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30446);湖南省教育厅科学研究项目(21B0393);湖南省中医药管理局重点项目(201208)。

〔通信作者〕 *黎鹏程,男,教授,硕士研究生导师,E-mail: 1356690565@qq.com;尹抗抗,男,实验师,E-mail: 120494339@qq.com。

的一系列肝脏疾病的总称^[3]。本病病因复杂,与胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、免疫损伤、肠道微生物失衡^[4]和遗传-环境因素^[5-6]等多种致病驱动因素相关。不同个体中,致病驱动因素不尽相同。同时,在不同患者中,多种致病因素导致的肝脏损伤程度亦不尽相同,个体间进展速度也存在明显差异。有调查发现,许多 NAFLD 患者无明显临床症状,因此可能在未确诊的情况下进展为肝硬化^[3]。

上述高度可变的 NAFLD 发病史,反映了代谢合并症、免疫损伤、微生物组和遗传-环境因素的多样化作用,以及多重效应的结果趋同性^[3]。因此,一些学者提出了 NAFLD 发病的“多次打击”学说:不同时空下,NAFLD 致病驱动因素相继出现,相互作用,形成逐渐放大的恶性循环,共同促进 NAFLD 的肝脏损伤效应^[4]。

1.1 “脂质蓄积-免疫损伤”的“二次打击”学说

1998年,DAY提出了NAFLD的“二次打击”学说,阐述了从脂肪代谢紊乱到肝脏免疫失调的NAFLD“二次打击”经典病理机制:“初次打击”是指脂质在肝细胞内过度蓄积,引起肝脏对损伤因子的高敏感状态;“二次打击”是指在“初次打击”的基础上,脂肪变性引发一系列细胞应激反应,募集多种损伤因子,造成肝细胞能量代谢障碍和肝脏免疫失调,最终导致肝细胞炎性损伤、坏死、凋亡^[7]。肝脏免疫损伤又进一步加重肝脂质代谢紊乱程度,两者相互作用,形成恶性循环,导致NAFLD进展为非酒精性脂肪肝炎和肝纤维化。

1.2 从“二次打击”学说到NAFLD“多次打击”学说

NAFLD的“多次打击”发病观从NAFLD的“二次打击”学说发展而来。众所周知,高糖高脂饮食、长期压力和久坐的生活方式与NAFLD的发病相关,此外,越来越多的证据表明,肠道及其微生物群与肝脏之间存在双向关系,NAFLD患者常出现肠道微生态失衡和肠道屏障受损,而后者反过来加剧了内毒素进入肝组织,加重肝脏免疫反应,促进NAFLD病程进展^[8]。肠道菌群-肝脏轴不但在NAFLD发病中起着关键作用^[9],肠道微生物群失衡还被认为是驱动NAFLD进展至晚期的关键因素^[4]。同时,随着NAFLD遗传学的深入研究,目前已经证实存在与NAFLD相关的易感多基因^[10]。遗传-环境因素的相互作用不仅影响着NAFLD的进展^[10],还与NAFLD的严重表型相关^[5]。

综上所述,NAFLD的发生发展主要存在“脂质变性-免疫反应”“肠道微生物失衡-免疫反应”和

“遗传-获得”途径。继首个致病驱动因素存在后,肝脏再经多重病理因素共同作用,最终导致NAFLD的发生发展。

2 伏邪理论与NAFLD“多次打击”学说的相关性

伏邪是指伏藏于体内而不即时发作的病邪^[11],具有隐匿、动态时空、自我积累等特性,所致疾病具有伏而不发、伏邪自发、反复发作等特点^[12]。而驱动NAFLD发生发展的多种病理因素,亦具有隐匿、动态时空和自我积累的特性。无论是在“遗传-获得”方式的多次打击过程中,还是在“脂质变性-炎性级联反应”方式的“多次打击”过程中,首个致病因素驱动后,NAFLD都并非即时而发,而是伏而后发,发病过程具有明显的时间滞后性,在此之间存在着多种病理因素^[4]动态积累的过程。这类似于中医伏邪潜藏人体、待时而发的致病特点。根据NAFLD致病因素的特性及NAFLD“多次打击”的致病特点来看,NAFLD的“多次打击”发病观符合中医伏邪致病的特点。

NAFLD发病过程中,膏脂冗余生变,是谓痰^[13];肝脏血行不畅、血液黏滞,是谓瘀^[14];后期,脏腑功能失调,导致痰、瘀的产生,蕴结成毒,是谓毒^[13]。伏痰、伏瘀、伏毒留滞体内,待正气虚时,损害肝络而为患,是本病的由来。

2.1 伏痰阻于肝络是NAFLD“多次打击”的核心环节

伏痰在肝络内蓄积留滞,可以看作是NAFLD发病的核心环节,几乎贯穿NAFLD病程始终。

伏痰,变化多端,可从冗余之脂肪转变而来,与“多次打击”发病观中的肝脂质积累和脂肪变性过程类似^[4]。脂类物质属中医学“膏脂”范畴,源于水谷,由中焦脾胃所化。如《灵枢·五癃津液别》言:“五谷之津液,和合而为膏。”膏脂冗余,输布失常,变生否逆之性,可转化为伏痰藏于体内。《灵枢·百病始生》载:“湿气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣。”

在疾病早期,NAFLD患者肝脏就已经出现伏痰留滞的状态。现代病理学研究发现,在NAFLD早期,肝细胞已经出现气球样变、体积增大、胞质疏松透亮等具有水液代谢障碍特征的病理现象^[15]。此现象从微观角度证实了,NAFLD发病之初肝细胞就处于水液代谢障碍状态。故认为,伏痰阻于肝络是NAFLD发病的核心环节,伏痰壅塞肝之络道,久蕴不除,与气血搏结,渐成结块,是导致NAFLD发生

发展的直接原因。

大部分 NAFLD 患者体内存在伏痰,如林吉祥等^[16]对 NAFLD 患者的中医体质进行了流行病学调查,发现痰湿质占比最多,提示 NAFLD 发病与体内伏痰密切相关。且已有研究表明,脂质代谢紊乱及分布异常与中医痰湿伏邪具有一定关联,段旭冰等^[17]认为 NAFLD 脂稳态失衡与“痰浊膏脂”伏邪致病相仿。

2.2 伏痰闭络是加剧“多次打击”的关键因素

伏痰的出现,一方面是肝郁日久,血运不畅,导致瘀血内生而伏于肝络;另一方面,由于津血同源,伏痰、伏瘀源于津血,故伏痰蓄积日久,可质变为伏瘀。如《医学正传·卷六·疮疡》云:“津液稠黏,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊。”伏痰停积日久,可渗入血脉,致使血液质地黏稠,运行迟缓,渐成伏瘀藏于体内。伏瘀阻于肝络,既不能贯注诸经承载精气运行,又不能荣养经络脏腑,渐迟渐滞,可加速有形积块形成。因此,伏瘀是加速 NAFLD 病程进展的关键因素。

宋剑南^[18]从生物化学角度分析痰与瘀,认为脂质等伏痰类病理产物的堆积,尚不是直接致病因素,待其生理学性质发生改变,伏瘀出现,才伴有相关细胞形态结构和功能损伤。“多次打击”发病观认为,脂质变性诱导的免疫应答环节会加剧肝脏的损伤^[4]。在此环节中,产生大量炎症因子,造成 NAFLD 血液流变学变化,促进肝内血小板聚集,使血液呈现黏稠、凝滞的“瘀”态^[19]。现阶段研究表明,血小板具有大量细胞介质以及表面受体,可通过与白细胞结合参与炎症和免疫反应,血小板在肝脏的局部积聚与白细胞相互作用可加重肝脏损伤^[20-21]。上述说明,伏瘀可加重 NAFLD“多次打击”的程度,加速 NAFLD 病程进展。且在前期实验中已证实,具有消痰化瘀功效的降脂理肝汤可减轻高脂饮食诱导的大鼠 NAFLD,其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体活化、减轻免疫炎症损伤有关^[22]。宋丽等^[23]通过动物实验发现,有活血化瘀功效的血府逐瘀汤对 NAFLD 模型小鼠的肝组织炎症有较好的防治作用,其作用机制与调节免疫环节相关,具有抗中性粒细胞趋化的效应。

2.3 伏毒蓄络是 NAFLD“多次打击”的结局

邪之所凑,其气必虚;邪气不解,伏毒内蕴,毒性猛烈,暗耗气血津精,损伤肝络、肝脏,变生顽疾、坏证。本虚是 NAFLD 的致病之本,伏毒是 NAFLD 恶化的始动因素,伏毒蓄络是 NAFLD 的最终结局。

正不胜邪是伏毒内蕴、伏毒蓄络的前提。NAFLD

之本虚,有先天禀赋不足和后天肝郁脾虚。中医学认为,先天禀赋不足、体质常虚之人,若后天失于调护,常形成既病难愈、愈后易复的体质,更易形成顽疾。正如目前遗传学研究表明,在 NAFLD 易感多基因宿主身上,遗传因素与环境相互作用,共同导致 NAFLD 肝脏损伤^[5-6,10]。且有研究表明,遗传因素与环境相互作用可能导致 NAFLD 的严重表型,如 PNPLA3、TM6SF2、GCKR 等基因的遗传多态性是与肝癌独立相关的 NAFLD 危险因素^[24]。

伏毒一旦酿生,毒性猛烈,一方面,暗夺气血,致使正愈虚而邪愈盛;另一方面,戕伐肝络,损伤肝脏,造成膨胀、癌病。正虚无力制邪,伏痰、伏瘀久积不解,酿生毒邪,进而损伤肝络。由于个体体质差异,可酿生出不同邪毒,本病致病伏毒以痰毒、瘀毒、热毒为主。诸毒可单独为病,也可相兼为病,其中,痰毒介于阳毒、阴毒之间,常可兼夹其他邪毒。本病在进展期以火、热阳毒的病理表现为主,临床可见尿少、大便干结、口苦等症,甚者伤及血络,见呕血、吐血、便血等症,组织病理学可见弥漫性肝纤维化,且伴有肝小叶结构的破坏^[25];缓解期则以瘀毒的病理表现为主,可见右胁刺痛、呕恶纳差、肝掌、蜘蛛痣、齿衄等症,组织病理学可见肝脏纤维组织过度沉积、肝窦毛细血管化等^[26]。

在 NAFLD“多次打击”过程中,伏毒内蕴,损伤肝络,变生顽疾、坏证的过程,可体现在肠道微生物群失衡促进 NAFLD 严重表型的过程。如肠道细菌的内毒素,经过肠肝循环进入肝脏后,一方面,通过调节 Toll 受体,可导致肝巨噬细胞活化,造成肝脏免疫损伤^[27];另一方面,内毒素/Toll 受体信号通路可通过下调肝细胞凋亡和上调肝星状细胞增殖,从而介导肝癌发生^[26]。

3 祛除伏邪,避免“多次打击”

3.1 健脾燥湿、疏肝行气以祛伏痰

NAFLD 起病隐匿,始于伏痰。伏痰由冗余膏脂所变生,随气升降,留滞肝络,藏伏于肝,待时而发。祛除伏痰贯穿 NAFLD 整个治疗过程。

初始阶段,病情轻浅,临床症状尚不明显,可从舌脉窥得一二,患者多舌淡、苔白腻或白厚腻,脉滑,临床检查常见血脂水平升高,高脂血症即是体内无形伏痰。此时,伏痰未盛,应及时截断,避免疾病发展。祛除伏痰,主要从两方面着手:一是复脾胃运化之权,以截断伏痰化生之源;二是行气导滞,升清降浊,以清除体内留滞之伏痰。故施以半夏泻心汤合枳

术丸加减,以健运脾胃、行气导滞、升清降浊,配伍少量佩兰、木香等芳香醒脾之品,以图其宣通气机,给伏痰出路。

以时间为轴,NAFLD“多次打击”过程中,无形伏痰留滞肝络,伏而蓄积,形成有形伏痰阻于肝络。患者可见恶心、油腻、食欲不振、疲劳乏力、腹胀等症,多见舌淡、苔黄腻或厚腻,脉弦滑,影像学检查可见肝区近场弥漫性点状高回声,提示肝脏脂肪变性,即单纯性脂肪肝阶段。此阶段核心病机在于有形伏痰阻于肝络。《医林绳墨·卷二》载:“人之气道,贵处清顺,其痰不生。”故治疗上须注重恢复气道之清顺。须行疏肝行气之法使气道清顺,行健脾燥湿之法以祛伏痰,故可予以柴胡疏肝散合二陈汤加减,配伍少量升麻,取升麻“内伏可托”之性^[28],祛除体内伏痰。

NAFLD中后期,有形之伏痰与气血搏结日久,渗灌于经隧,终成顽痰伏邪。顽痰伏邪多责于正气亏虚、脏腑失调,致使伏痰隐僻经隧之间,与肝络胶结,非辛散温通之品不可导,非通络捣痰之品不可达。顽痰伏邪之治,法当顾护脾胃元气为本,佐辛温之剂驱逐痰湿,壮气通经达络^[29]。

3.2 补虚通络、行气活血以化伏痰

NAFLD中后期病情迁延不愈,发展至肝纤维化阶段时,肝之络脉失养空虚,气血失和,伏痰闭阻肝络,进一步加重NAFLD“多次打击”的损伤程度。患者临床多见右胁隐痛或刺痛、恶心纳差,舌黯红或有瘀点,舌下络脉曲张,脉弦滑或弦细,组织病理学可见肝窦内皮细胞毛细血管瘤化,提示伏痰闭阻肝络。

叶天士在《临证指南医案·卷三·木乘土》中载:“大凡络虚,通补最宜。”《临证指南医案·卷八·胃脘痛》又载:“久病入络。”故遵叶天士“络以通为用”为治疗大法,施以桃仁、红花、三七、泽兰、莪术等活血化瘀药物,《临证指南医案·卷八·头痛》记载当用“藉虫蚁血中搜逐”,因此,同时配伍土鳖虫、水蛭、蜈蚣等搜络入血之品,以搜剔肝络伏痰外出。土鳖虫是临床常用的搜络入血之品,谢佳雨等^[30]通过分离纯化土鳖虫醇提蛋白,利用体外细胞实验,证实了土鳖虫大分子具有抗纤维化活性作用。

肝主疏泄,主藏血。伏痰闭阻肝络将加重肝郁气滞,肝郁气滞又会影​​响血行,反之加重体内伏痰,如此循环往复。因此,为彻底打破上述恶性循环,活血通络的同时,还须多维兼顾,重视疏肝解郁、调和气血。宜配合柴胡、佛手、香附、玫瑰花等药物以疏肝解郁,配合川芎、青皮等药物以调和气血。此外,伏痰闭络日久,必伤及肝血,根据肝脏生理特性,祛

除伏痰的同时应注重养血柔肝,予以丹参、鸡血藤、当归、白芍等药,祛瘀生新、养肝柔肝。丹参多酚酸盐是丹参的提取物,张明昊等^[31]的实验研究表明,丹参多酚酸盐能改善肝纤维化小鼠的肝功能,减轻小鼠肝脏纤维化的病理损伤。

在现阶段本团队研究中发现,具有化痰祛痰、降脂化浊之功的降脂理肝汤能够降低NAFLD模型小鼠血脂水平和血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶水平,并且能够减轻小鼠的肝脏损伤,这一结果也提示通过祛除体内的伏痰、伏瘀可能对早中期NAFLD的治疗具有重要意义。为了更好地为NAFLD的临床治疗提供理论和实验的支撑,后续还将进一步开展研究。

3.3 破结消癥、形气同调以清伏毒

NAFLD后期,正气亏耗,伏邪势起,肝脏伏毒趁机流窜为患,戕害肝体,造成肝体形质大范围损伤,变生癌症。NAFLD癌变期正气虚、伏毒盛、形质损,而成痼痼难解,核心病机以脏腑亏损、伏毒留络为主。

《医宗金鉴·血痹虚劳病脉并治》载:“正虚之处,便是容邪之处也。”体内伏毒与伏痰、伏瘀互结于病所,毒性暴戾若开山之斧,毒邪不净,痼疾不瘥,故治疗上须予以破结消癥药物直捣毒踞之所,如鳖甲、三棱、莪术、郁金、虻虫等。本病进展期以火、热邪毒肆虐为主,可兼痰毒,治疗上予以龙胆泻肝汤加减,以清伏藏肝络之痰毒、火毒、热毒;配伍栀子,宣透郁火;配伍清热凉血之品,以制阳毒妄动之势,如牡丹皮、大黄、茜草等。现代药理研究表明,牡丹皮提取物丹皮酚具有抗肿瘤作用,可通过调控磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路来抑制肝癌细胞的活力和迁移^[32]。本病缓解期以痰毒、瘀毒缠绵为主,治疗上以疏肝行气、健脾祛痰、活血通络为主;可配伍少量升麻,《本草汇言》载其“内伏可托,诸毒可拔”^[28],借其托毒外出。

《淮南子·原道训》载:“形者,生之舍也;气者,生之充也;神者,生之制也”,指出形者作为有形实体,是神、气依附之所,三者相互关联,一损俱损。伏毒对肝络形质存在不同程度的损伤,亦提示机体正气存在不同程度的耗伤。因此,在治疗上还须重视固护正气、滋养肝肾、调养肝脾,且调养肝脾须临证灵活运用疏肝健脾、养肝补脾、柔肝醒脾等法。同时,须谨防攻伐太过而损伤正气,若患者体虚不耐,可治以缓攻之法。

4 结语

目前,NAFLD的西医治疗以控制体重和改善肝

脏炎症为主^[33],但在不良事件的预测及整体治疗体系方面存在明显不足。本文从中医伏邪理论角度,深入探讨伏痰、伏瘀、伏毒与NAFLD“多次打击”的相关性,指出祛除伏邪有助于避免NAFLD“多次打击”的发生,从而为NAFLD的中医研究提供新的思路,以期更好地指导NAFLD的临床治疗。

参考文献

- [1] POWELL E E, WONG V W S, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [2] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [3] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24: 908-922.
- [4] TILG H, ADOLPH T E, DUDEK M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: The interplay between metabolism, microbes and immunity[J]. *Nature Metabolism*, 2021, 3(12): 1596-1607.
- [5] CAUSSY C, SONI M, CUI J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(7): 2697-2704.
- [6] LOOMBA R, SCHORK N, CHEN C H, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1784-1793.
- [7] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: A tale of two “hits”[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [8] ALBILLOS A, GOTTARDI A D, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(3): 558-577.
- [9] JI Y, YIN Y, LI Z R, et al. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1712.
- [10] ESLAM M, VALENTI L, ROMEO S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact[J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 68(2): 268-279.
- [11] 李经纬. 中医大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 52.
- [12] 孙君阳, 肖静静, 李蒋凤, 等. 伏邪的源流、发展及临床应用[J]. *环球中医药*, 2023, 16(2): 336-342.
- [13] 李明珠, 陈谦峰, 陶文娟, 等. 基于“膏脂”生理特点与病理变化探析慢性代谢性疾病的防治[J]. *中医杂志*, 2022, 63(4): 307-311.
- [14] 张顺贞, 石安华, 卞瑶, 等. 从早期脂肪肝大鼠血液流变学变化探讨脂肪肝与血瘀证的关系[J]. *江西中医药大学学报*, 2014, 26(1): 42-44.
- [15] GILL R M, ALLENDE D, BELT P H, et al. The nonalcoholic steatohepatitis extended hepatocyte ballooning score: Histologic classification and clinical significance[J]. *Hepatology Communications*, 2023, 7(2): e0033.
- [16] 林吉祥, 黄艳芳, 徐明艳. 非酒精性单纯性脂肪肝患者中医体质分析[J]. *河南中医*, 2013, 33(11): 1899-1900.
- [17] 段旭冰, 陈文慧, 王仕奇, 等. 非酒精性脂肪性肝病伏邪“痰浊脂膏”与脂稳态关系探究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 7099-7102.
- [18] 宋剑南. 从生物化学角度看痰及痰瘀相关[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 6(3): 40-43.
- [19] LI D Y, XIE P, ZHAO S, et al. Hepatocytes derived increased SAA1 promotes intrahepatic platelet aggregation and aggravates liver inflammation in NAFLD[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 555: 54-60.
- [20] SCHROTTMAIER W C, KRAL J B, BADRNYA S, et al. Aspirin and P2Y12 Inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 114(3): 478-489.
- [21] KONDO R, YANO H, NAKASHIMA O, et al. Accumulation of platelets in the liver may be an important contributory factor to thrombocytopenia and liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2013, 48(4): 526-534.
- [22] 尹抗抗, 聂娟, 唐标. 降脂理肝汤抑制NLRP3炎症小体活化减轻高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪肝病[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(22): 2716-2720.
- [23] 宋丽, 唐宋琪, 童继威, 等. 血府逐瘀汤防治非酒精性脂肪肝的效应机制研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(9): 1103-1106.
- [24] IOANNOU G N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC[J]. *Journal of Hepatology*, 2021, 75(6): 1476-1484.
- [25] CHEN Y Y, YEH M M. Non-alcoholic fatty liver disease: A review with clinical and pathological correlation[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2021, 120(1): 68-77.
- [26] DAPITO D H, MENCIN A, GWAK G Y, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 504-516.
- [27] WU X Y, SUN R, CHEN Y Y, et al. Oral ampicillin inhibits liver regeneration by breaking hepatic innate immune tolerance normally maintained by gut commensal bacteria[J]. *Hepatology*, 2015, 62(1): 253-264.
- [28] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 郑金生, 甄雪燕, 杨梅香, 校点. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 49.
- [29] 马骏, 罗强, 李应存, 等. 清代名医张璐治痰经验探析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(7): 1073-1075.
- [30] 谢佳雨, 戴隆超, 王娜, 等. 土鳖虫醇提蛋白的分离纯化及其体外抗肝癌与抑制肝纤维化活性研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(12): 1116-1127.
- [31] 张明昊, 高一盈, 董文霞, 等. 丹参多酚酸盐对肝纤维化小鼠Notch-Hes1信号通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(9): 949-954.
- [32] 孙新锋, 韩志毅, 冯文杏, 等. 丹皮酚通过上调miR-424-3p和抑制PI3K/AKT信号通路影响肝癌细胞的生长和迁移[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8): 1487-1492.
- [33] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *传染病信息*, 2018, 31(5): 393-402, 420.

(本文编辑 匡静之)