

# MAFLD 的中药治疗靶点初探

张红<sup>1</sup> 郑佳连<sup>2</sup> 卢秉久<sup>2\*</sup>

1. 鞍山市精神卫生中心 辽宁鞍山 114001

2. 辽宁中医药大学附属医院 辽宁沈阳 110032

**摘要:** 代谢相关脂肪性肝病已经成为世界范围内导致慢性肝病的最主要原因, 中医药治疗该病疗效较为确切。近年来多数学者运用健脾法治疗该病获得较好的疗效, 但该治疗思想的作用靶点尚不明确。本文尝试从肌肉线粒体、脾主运化以及 MAFLD 三个方面, 中医以及现代医学两个角度分别进行分析讨论, 力求为该治疗思想的中医药作用靶点的创新性研究提供新的理论依据。

**关键词:** 肌肉线粒体; 代谢相关性肝病; 脾主运化

liver, MAFLD) 是一种代谢性肝病, 原因包括代谢相关性、酒精性、病毒性等等。主要表现为肝细胞内大量甘油三酯的储存。代谢相关性脂肪性肝病包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化以及肝硬化。大量流行病学调查结果表明 MAFLD 已经成为世界范围内导致慢性肝病的最主要原因<sup>[1]</sup>。

导致代谢相关性肝病的病因有多种, 大体分为内分泌性、营养性、化学性、遗传性等。80 年代以后, 2 型糖尿病、肥胖症、药物逐渐取代营养不良成为脂肪肝的重要成因<sup>[2]</sup>。随着人们生活水平的提高、物质生活极大丰富, 高脂高碳水化合物饮食结构以及多坐少动的生活习惯是该病发病率逐年升高的最主要因素。学者们逐渐发现越来越多的证据表明肌肉线粒体改变在 NAFLD 发生发展中扮演重要角色<sup>[3]</sup>。

## 1. MAFLD 与肌肉线粒体相关性

随着对于骨骼肌线粒体研究的逐渐深入, 人们逐渐发现其呼吸过程对于人体内呼吸以及能量代谢至关重要。细胞生命所需要的能量 95% 都来自线粒体, 因此线粒体又被称作“细胞动力工厂”<sup>[4]</sup>。除此之外, 其还参与细胞凋亡以及分化等过程。此外, 线粒体还和人体多种疾病如肌营养不良、糖尿病、代谢相关性脂肪性肝病有密切关系。

### 1.1 肌肉线粒体功能异常以及合成减少

在 NAFLD 形成过程中, 营养过剩以及缺乏锻炼导致肥胖以及肌肉组织中胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的产生, 高血糖以及高胰岛素状态诱发肝脏内合成游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 并促进脂肪化, 直接导致了 NASH 的发生发展。在该过程中的多个环节, 线粒体功能障碍扮演重

要角色, 肌肉组织中线粒体功能不足导致肌细胞中脂肪沉积和 IR 的发生, 最终活性氧簇 (ROS) 产生、分泌大量促进 NASH 发展的细胞因子等恶性循环接踵而至, 共同促进 NASH 的发生<sup>[5]</sup>。故可见肌肉线粒体功能在 NASH 发生发展中扮演着重要角色。

### 1.2 线粒体氧化应激异常

氧化应激是指活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成超过自身的清除能力的反应<sup>[6-7]</sup>。ROS 生成过多导致氧化应激, 损伤线粒体结构, 引起线粒体功能障碍。ROS 还可干扰 DNA 复制, 引起细胞膜脂质过氧化; 诱导 mPTP 开放, 导致线粒体功能障碍和细胞凋亡。Kim<sup>[8]</sup> 等发现肥胖可引起肝细胞脂肪变性, 而槲皮素可以改善肝脏病理, 机制可能和增强线粒体氧化产物的代谢有关。过量的脂肪酸可导致脂毒性, 使肝脏以及肌肉线粒体肿胀, ROS 生成过多, 引起肝细胞凋亡<sup>[9]</sup>。而细胞凋亡会导致 ROS 的生成增加, 导致恶性循环的反复, 最终导致肝脏炎症反应并激活库否细胞和星状细胞, 导致非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化甚至是肝硬化的发生<sup>[10]</sup>。

以上研究均表明, NAFLD 与肌肉线粒体关系密切。

### 1.3 线粒体与钙紊乱

维持离子平衡是生物最重要的生理基础, 细胞内外、血管内外离子环境的稳定状态对于所有生理活动都是必要的<sup>[11]</sup>。胞内离子平衡的精密维持是各种转运蛋白、离子通道、间隙连接共同发挥作用实现的。Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Fe<sup>2+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Zn<sup>2+</sup>、P<sup>3+</sup> 等离子各自发挥生理作用<sup>[12]</sup>。其中 Ca<sup>2+</sup>

对于兴奋细胞、调控离子流、传递动作电位、完成细胞的囊泡运输过程很重要<sup>[13]</sup>。钙紊乱还会导致线粒体功能障碍，线粒体内的 Ca<sup>2+</sup> 紊乱会通过抑制线粒体氧化磷酸化中重要脱氢酶的活性而导致线粒体 ATP 合成障碍<sup>[14]</sup>。

## 2. NAFLD 与脾主运化

对于 NAFLD，中医理论中没有对应的病名，可将其归属于“胁痛”、“积聚”、“肝癖(痞)”、“肝着”、“肥气”等病的范畴<sup>[15]</sup>，究其机制，有以下 3 方面内容<sup>[16]</sup>。

### 2.1 饮食不节，脾胃受损，生湿化痰

《张氏医通》：“膏粱过厚之人，每多痰”。《杂病源流犀烛》：“饮啖过度，好食油麦猪脂，以致脾气不利，壅滞为痰”。多食肥甘之品，而又少动，精微物质不能为人体所用，故在体内蓄积，久成痰湿充。盖痰涎之化，如若脾胃强健，则水谷即食即化，皆化气血，无以化为痰湿<sup>[17]</sup>。如若水谷不能化生气血精微，则留为痰饮，日久必见痰湿日积、脾失健运。此即由实致虚，由虚致实的病理变化过程。

### 2.2 情志不畅，土壅木郁，气滞湿阻

肝为将军之官，体阴而用阳。用阳主要体现在肝主疏泄。《济生方》云：“人之气贵乎顺，顺则津液流通，绝无痰饮之患，调摄失宜，气道闭塞，水饮停于胸膈，结而成痰，其为病也，症状非一。”《丹溪心法》云：“气顺则一身之津液亦随气而顺矣。”临床当中，少有患者因情志原因直接导致代谢相关性肝病的发生，多是脾虚生痰，因虚致实或者摄入过多，因实致虚，导致痰湿内蕴。肝脾同属中焦，痰湿中阻，必将影响肝主疏泄的功能，肝失疏泄，加重痰湿内蕴，从而形成恶性循环，加重脂肪肝<sup>[18]</sup>。

### 2.3 久病入血，痰瘀互结

正如《医述》引罗赤诚所论“如先因伤血，血逆则气滞，气滞则生痰，与血相聚，名曰瘀血挟痰。”<sup>[19]</sup>久病入络，日久必生瘀血，故痰湿、瘀血经常出现在脂肪肝发病的晚期。而且，作为两种非常重要的病例产物，二者经常相互胶结，成为晚期脂肪肝难以治愈的直接原因。大多数 NAFLD 患者舌体偏大，边有齿痕，舌质暗滞，苔白腻甚至黄腻，也间接证实该疾病的病理变化。

综上所述，虽然该病病机万变却不离“痰湿困脾”、“脾失健运”。故治疗上，健脾祛湿为根本大法。故从古老的中医理论中，我们便可发现“痰湿困脾”、“脾失健运”所导致病理变化充斥着人体各个脏腑经络，而肝脏的表现只是冰

山一角。这与现代理论中 NAFLD 只是整体代谢综合征下的肝脏脂肪累积理论不谋而合<sup>[20]</sup>。故在中医经典理论指导下，从中医辨证论治角度阐述 NAFLD 的病机以及治疗显得尤为有意义。

## 3. 脾主运化与肌肉线粒体相关性

脾主运化，脾主四肢肌肉。只有脾正常发挥其运化功能，才能将饮食中的精微物质布散周身，人体肌肉更加丰满有力<sup>[21]</sup>。正如《素问》云：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行，合于四时五脏阴阳，揆度以为常也。”脾主运化水谷精微至五脏六腑以化生气血、营养周身。病理状态下，脾失健运，水谷精微无法吸收，转输异常，不能濡养肌肉，故出现少气乏力、四肢瘦削等等症状<sup>[22]</sup>。对于现代医学而言，生理情况下外周血中的部分游离脂肪酸转运至肝脏线粒体，经过氧化生成 ATP，给机体提供能量；另一部分游离氨基酸合成甘油三酯储存在肝细胞中<sup>[23]</sup>。病理状态下，肝脏线粒体氧化障碍，导致甘油三酯在肝脏中沉积，形成代谢相关性脂肪性肝病的发生<sup>[24]</sup>。脂肪肝同时伴随肌肉线粒体数量、形态、功能等改变<sup>[25]</sup>。以上从病理生理角度，均揭示脾主运化和肌肉线粒体在脂肪肝发病过程中的相关性。

骨骼肌密度较大，故总量占人体的 30% 以上，由于其参与人体运动、代谢、内脏保护等多种重要功能，所以是人体最大的功能单位。而线粒体是骨骼肌细胞产生 ATP 的最主要场所，除此以外，其在细胞凋亡以及自噬等过程中发挥重要作用，所以对维持骨骼肌正常功能至关重要。

线粒体的生理功能是为人体提供能量<sup>[25]</sup>。一方面通过三羧酸循环和氧化磷酸化将消化系统消化吸收的脂肪、糖以及蛋白质三大营养物质（水谷精微）氧化生成三磷酸腺苷 ATP（气），以推动机体的各项生命活动，另一方面利用琥珀酸单酰 Co-A 与甘氨酸合成血红素（血）<sup>[23]</sup>。其中任何一个环节出现问题都会导致线粒体功能的失调与骨骼肌易疲劳性和功能下降密切相关。

## 4. 展望

我们是否根据以上分析提出假说：健脾复方在小鼠体内以肌肉线粒体作为靶点，通过增加肌肉线粒体数量、改善线粒体功能改善脂肪肝，为中药治疗代谢相关性肝病的研究打开一扇新的大门。

**参考文献:**

- [1] Erickson SK. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Lipid Res*, 2012, 50(1): 412–6.
- [2] 张薇, 魏来. 非酒精性脂肪肝性肝病在亚洲的流行情况 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(6): 801–804.
- [3] 王吉耀. 现代肝病诊断与治疗 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2007.
- [4] Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol*, 2012(282): 193–9.
- [5] Zurlo F. Fetal skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure [J]. *J Clin Invest*, 2010(86): 1423–1427.
- [6] Wrobel L, Topf U, Bragoszewski P, et al. Mistargeted mitochondrial proteins activate a prostatic response in the cytosol [J]. *Nature*, 2015, 524(7566): 485–488.
- [7] KIMCS, KWONY, CHOESY, et al. Quercetin reduces obesity-induced hepatic steatosis by enhancing mitochondrial oxidative metabolism via heme oxygenase-1 [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2015(12): 33.
- [8] Weiser B, Gonye G, Sykora P, et al. Chronic ethanol feeding causes depression of mitochondrial elongation factor Tu in the rat liver: implications for the mitochondrial ribosome [J]. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*, 2011(300): 815–22.
- [9] Garcia-Ruiz C, Baulies A, Mari M, et al. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence [J]. *Free Radic Res*, 2013(47): 854–68.
- [10] Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management [J]. *World J Diabetes*, 2013(4): 177–89.
- [11] Herchuelz A, Nguidjoe E, Jiang L, et al. Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange and the plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase in  $\beta$ -cell function and diabetes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013(961): 385–94.
- [12] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 18(40): 2709–29.
- [13] Warren BE, Lou PH, Lucchinetti E, et al. Early mitochondrial dysfunction in glycolytic muscle, but not oxidative muscle, of the fructose-fed insulin-resistant rat [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014(306): 658–67.
- [14] Weiss H, Wester-Rosenloef L, Koch C, et al. The mitochondrial Atp8 mutation induces mitochondrial ROS generation. Secretory dysfunction, and  $\beta$ -cell mass adaptation in nonplastic B6-FVB mice [J]. *Endocrinology*, 2012(153): 4666–76.
- [15] Herchuelz A, Nguidjoe E, Jiang L, et al. Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange and the plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase in  $\beta$ -cell function and diabetes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013(961): 385–94.
- [16] Pinho CM, Teixeira PF, Glaser E. Mitochondrial import and degradation of amyloid- $\beta$  peptide [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014(1837): 1069–74.
- [17] 程华焱, 曾斌芳. 脂肪肝中医病名的文献研究 [J]. *新疆中医药*, 2008, 26(6): 12–14.
- [18] 侯海青, 蔡美娟, 王文, 等. 代谢综合征对非酒精性脂肪肝患者肝脏脂肪含量的影响及相关因素 [J]. *中国老年病学杂志*, 2019, 39(1): 81–84.
- [19] 段绍杰, 陈佳良, 陈洁, 等. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征的中西医相关性研究进展 [J]. *医学综述*, 2019, 26(15): 2935–2939.
- [20] 叶景林, 郭朋. 从痰论治脂肪肝 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(31): 109–112.
- [21] 刘蕊洁, 王雅琪. 危北海论治非酒精性脂肪肝经验 [J]. *河北中医*, 2011, 33(10): 1449–1450.
- [22] 贺晓芳, 邓力军, 季菲. 疏肝清热祛湿法治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(2): 85–88.
- [23] 张声生, 李乾构, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见 (2009, 深圳) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2010, 18(04): 276–279.
- [24] 丁麟, 蔡新吉, 王巍, 等. 降脂化痰汤联合水飞蓟宾葡甲胺片对痰瘀互结型非酒精性脂肪肝患者血清 ALT、AST、GGT 水平及血脂代谢的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(7): 561–565.
- [25] 朱晓松, 方涛, 陈文慧, 等. 膈下逐瘀汤对非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢和血小板活化的影响 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(33): 4–7. 197.

**作者简介:**

张红 (1972—), 女, 辽宁鞍山, 主任医师, 硕士研究生,

中西医结合治疗肝病、传染病、艾滋病。

**基金项目：**

国家中医药管理局全国名中医传承工作室建设项目；  
辽宁省第二批中医优秀人才项目；中华中医药学会雏鹰计划

中医临床青年人才研修项目；辽宁省自然科学基金资助计划。项目  
编号：2019-MS-231

基于自噬信号转导通路从“气、血、湿”论治 NASH  
的疗效机制研究。