

图1 Lox-1 mRNA 表达

(注:1;N组,2;M组,3;L组,4;H组,M;DNA mark)

表2 各组 Lox-1 mRNA 相对表达水平(目的 IOD/内参 IOD)
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Lox-1 mRNA
N 组	6	0.137 ± 0.051
M 组	6	1.053 ± 0.263 *
L 组	6	0.517 ± 0.054 *△
H 组	6	0.320 ± 0.072 #△▲

注: *:与 N 组相比, $P < 0.01$; #:与 N 组相比, $P < 0.05$; △:与 M 组相比, $P < 0.01$; ▲:与 L 组相比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

肾纤维化(包括肾小球硬化和肾间质纤维化)是一个动态发展的过程,标志着不可逆性肾损伤,是影响各类肾脏疾病的治疗及预后的重要因素之一,是各种原因肾脏疾病进展到 CRF 终末期的共同途径。

氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)引起内皮损伤或激活参与了动脉粥样硬化形成,血管内皮细胞通过受体介导的方式使之中和并降解。Lox-1 是清道夫,是 ox-LDL 的天然配体,与脂质代谢有关,它可以结合、中和、降解 ox-LDL,另外发现与高血压及肾损害有关。在生理情况下,Lox-1 可以通过入胞作用或吞噬功能,摄取包括 ox-LDL 在内的多种负电荷物质,如衰老的红细胞、损伤或凋亡的细胞、致病微生物等物质,清除残基及其相关物质,在宿主防御反应中发挥重要作用。在病理条件下,Lox-1 结合 ox-LDL 后,激活内皮细胞,转化平滑肌细胞引起脂质在巨噬细胞中堆积。此外,TGF- β_1 可诱导 Lox-1 mRNA 和蛋白表达水平增高,对其有调节作用。有研究表明^[6],Lox-1 与 TGF- β 相互作用,增加内皮细胞和系膜细胞损害,ECM 的蓄积,促进了高血压性肾小球硬化的进展。

健脾益肾方由黄芪、丹参、山药、生白术、肉苁蓉、白

豆蔻、生大黄、炙甘草八味组成,以黄芪、山药、生白术益气健脾祛湿、白豆蔻温中化湿行气、丹参活血化瘀、大黄通腑泻浊、肉苁蓉补肾壮阳、润肠通便、甘草调和诸药。现代药理研究证实,黄芪能清除氧自由基,通过抑制 TGF- β 产生,减少 ECM 生成,调节细胞免疫及体液免疫,降低尿蛋白,保护肾功能。丹参抑制肾成纤维细胞增生,改善肾间质纤维化,降低血粘度、抑制血小板聚集及粘附,防止和减少肾瘢痕形成,延缓尿毒症发生。山药对慢性肾炎、肾功能不全、肾结核都有治疗作用,增强机体免疫功能。白术有显著而持久的利尿作用,能增强网状内皮系统的吞噬功能,促进细胞免疫功能。肉苁蓉对肾功能有一定的保护作用,对内分泌系统有调节作用,促进排便。白豆蔻的挥发油有健胃、驱风、止吐等作用。大黄对多种细胞因子和多肽生长因子均有抑制作用,使 ECM 合成减少,ECM 降解增加,大黄鞣质对血管紧张素转换酶有明显的特异性抑制作用,能降低血压,减少毛细血管通透性,减轻尿蛋白,减轻肾硬化,延缓肾衰发生。临床运用该方,健脾益肾、通腑化浊,由此降低各种尿毒症毒素,改善临床症状,延缓 CRF 的进展。其机理可能是通过增加有效肾单位,提高肌酐清除率,提高机体清除毒素的能力以达到祛邪的目的;同时本方可以增进食欲,增加外周血红蛋白水平,升高血浆白蛋白,改善营养状态,提高免疫力,达到扶正的目的。

本实验结果表明:健脾益肾方能降低 CRF 大鼠血 BUN、Cr,可以有效降低 5/6 肾切除致 CRF 大鼠肾组织中的 Lox-1 表达,减少了肾小球硬化,延缓 CRF 的进展。充分说明了健脾益肾方具有良好的抗肾纤维化作用,抗肾纤维化是本方治疗 CRF 的作用机理之一,也说明了本方是一种防治延缓 CRF 进展的有效中成药,值得进一步研究开发和临床推广应用。

参考文献

- [1] 周小梅,李顺民,周小舟,等.健脾益肾方对慢性肾功能衰竭大鼠脂调素及其基因表达的影响[J].中国中医药科技,2004,11(3):138-140.
- [2] 易无庸,杨曙东,李顺民,等.健脾益肾方治疗维持性血透患者营养不良的临床研究[J].新中医,2004,36(11):16-17.
- [3] 杨曙东,易无庸,唐新征,等.健脾益肾方治疗慢性肾功能衰竭营养不良 40 例临床研究[J].湖南中医药导报,2004,10(7):3-5.
- [4] 李顺民,周小舟,郑义侯,等.健脾益肾方对慢性肾功能衰竭大鼠营养状态的影响[J].广州中医药大学学报,2003,20(3):230-232.
- [5] 易铁钢,祁爱蓉,易无庸.健脾益肾方治疗慢性肾衰竭 62 例临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2004,5(3):149-151.
- [6] 王 钢,仲 昱,孔 薇,等.Lox-1 对食盐敏感性高血压大鼠肾损害进展的影响及中药干预作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,6(10):565-568.

脂肪肝的中医药研究进展

● 陈 玮¹ 指导:吴宽裕²

摘 要 从病因病机、治则治法、遣方用药等方面,综述近年来脂肪肝的中医研究概况。认为中医药在脂肪肝的治疗方面取得了较好的效果,并提出一些展望。

关键词 脂肪肝 中医研究 综述

脂肪肝是由于各种原因使肝脏脂肪代谢发生障碍,导致脂类物质的动态调节平衡失调,脂肪在组织细胞内贮积而形成的。当肝细胞内脂质蓄积超过 5% 或组织学上每单位面积 1/3 以上肝细胞发生脂肪变时,称为脂肪肝^[1]。根据病因,脂肪肝被分成两大类:酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)。酒精性脂肪肝的机制被认为与下列因素有关:(1)酒精代谢产物乙醛对肝细胞的损伤;(2)细胞内过氧化物堆积;(3)酒精干扰了微粒体解毒功能;(4)肝网状组织细胞系统障碍,伴枯否(Kupfer)细胞净化功能下降。非酒精性脂肪性肝病的机制并未完全明了,1998 年 Day 等提出的“二次打击”学说^[2]被较多研究者接受。第一次打击是肝脏内脂肪的积聚,尤其是脂肪酸和甘油三酯(TG)。肝脏脂肪的动态平衡被破坏,游离脂肪酸(FFA)被不断的运送到肝脏内,而肝脏对脂肪酸的 β

氧化能力下降,同时伴有合成或分泌极低密度脂蛋白(VLDL)的能力下降。胰岛素抵抗和瘦素抵抗是第一次打击的重要原因^[3]。第二次打击是脂肪变性向脂肪性肝炎转换时期,但其机制或过程尚不清楚。目前对该过程的理解是这样的:脂肪酸本身即可造成线粒体肿胀,减低酶的活性,从而对肝细胞产生直接毒性作用^[4]。

临床流行病学研究表明,近年来随着人们生活习惯和饮食结构的改变以及临床影像诊断技术的进步和广泛应用,脂肪肝的发病率及检出率日益增高。各种病因引起的脂肪肝、肝纤维化发生率高达 25%,约 1.5%~8.0% 患者可发展为肝硬化^[5]。因此,积极防治脂肪肝对阻止慢性肝病发展和改善预后有着十分重要意义。中医药防治脂肪肝的研究也越来越多,越来越深入。现将近几年来脂肪肝的中医研究概况综述如下。

1 病因病机研究

在中医古代文献中,并未见脂

肪肝这一病名。根据本病的症状和体征,可归属于中医的“癥瘕”、“积聚”、“湿阻”、“痞满”、“腹胀”、“癖病”等范畴。

在病因上,大多数研究者认为脂肪肝的起因在于饮食不节,或是过食肥甘厚味,或是饮酒过度,或是感受湿热疫毒,或是情志不畅。

在病机方面:张学文^[6]认为,脂肪肝的主要病机是“肝经郁热,气滞血阻,瘀血内结”。潘金友等^[7]认为该病证型虽多,但以肝郁血淤为主要病机。杨继荪^[8]认为脂肪肝多见实证,以湿热瘀滞为纲,虚证较少见,虚证主要表现为脾气虚和肝阴不足。潘丰满^[9]、杨牧祥等^[10]认为,饮食及劳逸因素是主要病因,脾、肾、肝三脏气机失调是病机关键,痰湿、瘀血是其重要病理产物。王凤珍等^[11]认为:肾虚可引发或加重脂肪肝。马晓燕等^[12]在总结中医对脂肪肝病因病机认识、临床治疗经验基础上,结合现代医学脂肪肝病因、病理机制研究成果后提出“气虚痰毒”病机假说。假说认为“气虚痰毒”为脂肪肝、脂肪性肝炎的主要病机,即脾虚是发病的内在基础,痰毒为

• 作者单位 1. 福建中医学院 2002 级七年制硕士研究生(350003);2. 福建省第二人民医院(350003)

主要病理因素,本虚标实为病机特点。

综合以上的论述,脂肪肝的主要病机是:肝郁气滞、脾虚湿阻,或湿热内蕴、痰浊郁结、瘀血阻滞,最终形成湿浊痰瘀互结,痹阻肝脏络脉。其病变部位在肝,与胆、脾、胃、肾等脏腑密切相关。因此,在脂肪肝的防治中,遣方用药必须谨守其主要病因病机,才是取效的关键。

2 中医治法研究

杨钦河等^[13]以脂肪肝的病因病机为依据,从中医药在防治脂肪肝中常用的治法入手,研究了不同治法方药对脂肪肝大鼠血脂的影响。实验将SD大鼠随机分为①正常对照组,②模型组,③综合组,④疏肝组,⑤健脾组,⑥补肾组,⑦祛湿组,⑧活血组。通过对实验结果的分析,得出结论:疏肝治法及其方药对脂肪肝大鼠的血脂有较为明显的影响,除补肾组外,其他各用药组对大鼠肝脏脂肪变性的病理变化均有较显著的改善。表明血脂指标与脂肪肝的发生发展虽有一定的相关性,但并不能确切反映脂肪肝的有无及其程度;疏肝、健脾、祛湿、活血及综合治法均有预防大鼠脂肪肝发生的作用。

周大桥等^[14]通过建立大鼠脂肪肝动物模型,从中医药防治脂肪肝的常用方法入手,探讨化痰祛湿法、活血化瘀法、疏肝解毒法、健脾消导法的作用机制。实验将大鼠正常喂养1周后,按体重随机分为正常组、模型组、化痰祛湿组、活血化瘀组、疏肝解毒组、健脾消导组。分析实验结果得出的结论是:治疗后肝细胞脂肪变程度和炎症活动度明显减轻,其中以活血化瘀法的作用效果最好,健脾消导法、疏

肝解毒法次之,化痰祛湿法最差。表明活血化瘀法、健脾消导法和疏肝解毒法可能通过清除机体自由基,增强抗氧化能力,提高肝细胞线粒体膜流动性,从而发挥其减轻肝脂肪变性,控制肝脏炎症活动的作用。

3 中医方药治疗研究

贾孟辉等^[15]以茵陈蒿汤加味(茵陈、栀子、大黄、生山楂、陈皮、泽泻),根据临床症状及辨证辨病相结合,随证加减,治疗58例,总有效率91.38%。冯蓉^[16]以活血降脂调肝汤(柴胡、枳壳、陈皮、法半夏、茯苓、泽泻、丹参、三七粉、生山楂、生首乌、决明子)为基本方,兼有右上腹疼痛者加延胡索、郁金;兼脾虚倦怠者加党参、白术、淮山药、黄芪;兼肝功异常者加虎杖,治疗脂肪肝39例,总有效率94.9%。程良斌等^[17]用降脂益肝汤(败酱草、决明子、生山楂、枸杞子、生首乌、姜黄)治疗脂肪肝32例,总有效率91.0%。毛德新等^[18]用疏肝健脾汤(柴胡、白芍、枳壳、香附、白术、川芎、陈皮、川楝子、延胡索、生甘草)配合针刺治疗脂肪肝70例,总有效率88.57%。张希忠等^[19]用脂肝煎颗粒剂(黄精、姜黄、生山楂、白术、香附、玫瑰花、水蛭)治疗脂肪肝38例,总有效率97.4%。陈晓云等^[20]用调脂散胶囊(淫羊藿、女贞子、何首乌、郁金、山楂、石菖蒲、黄精、泽泻、大黄、水蛭、生蒲黄)治疗脂肪肝46例,总有效率84.78%。丰长江等^[21]用荷叶祛脂汤(荷叶、山楂、丹参、薏苡仁、黄芪、草决明、郁金、茯苓、葛根、法半夏、陈皮、白术、柴胡、制香附、姜黄、白芥子)治疗脂肪肝36例,总有效率83.3%。常秀生等^[22]用自拟降脂汤(柴胡、香

附、焦山楂、神曲、泽泻、苍术、丹参、鸡内金、郁金、厚朴、佩兰、乌药、炒莱菔子、大腹皮)为基本方,痰湿盛者加半夏,大便不爽加川大黄,呕腐泛酸加乌贼骨,瘀血阻络加水蛭粉,阳虚甚者加附子、肉桂,治疗脂肪肝436例,总有效率100%。韦全华等^[23]用自拟消瘀降脂汤(生大黄、炙大黄、炙鳖甲、炙僵蚕、生山楂、丹参、泽泻、白芍、生首乌、柴胡、全当归、延胡索)为基本方,兼脾虚者加淮山药去生大黄,气虚者加生黄芪、灵芝,瘀血明显加三棱、红花,肝功能异常者加垂盆草、田基黄、野菊花。治疗脂肪肝205例,总有效率72.4%。陈建杰^[24]以健脾补肾为治则,常用基本方(苍术、陈皮、半夏、茯苓、泽泻、炙鸡内金、生山楂、决明子、枸杞子、制首乌、杜仲、丹参),肝郁者加玄胡、制香附,湿热者加黄芩、栀子,肝肾不足者加菟丝子、黄精,肝功能转氨酶升高者加垂盆草、苦参等,治疗脂肪肝,取得良好疗效。祝峻峰等^[25]以自拟消脂汤(桑寄生、首乌、巴戟天、贝母、白芥子、赤芍、枳壳、郁金、泽泻、草决明、丹参)为基本方,兼脾虚证加苍白术,兼食积加焦三仙,兼湿热加山栀子,转氨酶升高加垂盆草,治疗脂肪肝68例,总有效率为97%。孟青芳^[26]以脂肝合剂(柴胡、郁金、泽泻、丹参、虎杖等)配合HD92-II型肝病治疗仪,治疗45例,总有效率91.1%。张金生等^[27]以橄榄降脂胶囊(橄榄果、神曲、莪术、柴胡等)治疗40例高脂血症性脂肪肝,总有效率100%。郑颖俊^[28]用消脂复肝汤(木香、槟榔、青皮、陈皮、丹参、何首乌、决明子、鳖甲、泽泻、山楂)治疗60例,总有效率93.3%。成易伟等^[29]以清脂复肝汤(柴胡、郁金、水蛭、姜黄、半夏、