

# 非酒精性脂肪性肝病患者舌象季节变化规律 及其与血脂的相关性分析<sup>\*</sup>

于洪涛<sup>1\*</sup> 肖志鸿<sup>1</sup> 孙莹莹<sup>1</sup> 罗满金<sup>2</sup> 苏莉贞<sup>2</sup>

**摘要 目的:** 回顾性分析非酒精性脂肪性肝病患者舌象的季节性差异及其与临床指标的相关性。**方法:** 选择符合纳入标准的研究对象, 收集患者舌色、舌形、舌苔、血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG), 分析中医证型, 探讨患者舌象在不同季节的表现特征及其与临床指标的相关性。**结果:** 在舌色方面, 脂肪肝患者春冬季以淡红舌为主, 夏秋季则多见红、紫舌, 四季舌色数据比较存在统计学差异( $P < 0.05$ ), 其中冬季舌色分布与夏、秋季组比较有统计学差异( $P < 0.05$ ); 在舌形方面, 春季以胖大舌为主, 而夏、秋、冬则正常和胖大舌形占比较为均衡, 四季舌形数据比较存在统计学差异( $P < 0.05$ ), 其中春季舌形分布与夏季组比较有统计学差异( $P < 0.05$ ); 患者 TC 呈现季节性变化, 春季最高, 且与夏、秋季组相比有统计学差异( $P < 0.05$ ); 与 TC 正常组比较, 异常组淡胖舌更多( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义; 患者舌苔、ALT、AST、TG 未显示出季节性差异( $P > 0.05$ ); 年龄、季节、舌色与 TC 的异常相关( $P < 0.05$ ); 调整年龄的影响因素后, 春季的 TC 异常风险仍显著( $OR = 1.468$ , 95%CI 为 1.094 ~ 1.970,  $P < 0.05$ ); 舌色淡红对 TC 的影响仍具有统计学意义( $OR = 1.487$ , 95%CI 为 1.006 ~ 2.197,  $P < 0.05$ )。**结论:** 非酒精性脂肪性肝病患者舌象随季节更替呈现一定变化特点, 并与血清胆固醇变化相关, 提示非酒精性脂肪性肝病患者病机演变可能存在季节性分布规律, 临床可根据季节规律因时制宜, 开发季节的差异化调理方案。

**关键词** 非酒精性脂肪性肝病; 舌象; 季节; 因时制宜

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为推动全球肝癌发病率上升的主要驱动力<sup>[1-2]</sup>。全球 NAFLD 疾病负担日益严峻, 亚洲国家特别是中国更加明显<sup>[3-5]</sup>。NAFLD 具有发病率高、易慢性化、多系统受累的特点, 可促进肝硬化、心脑血管疾病、慢性肾病以及肝内外恶性肿瘤的发病, 严重影响人们的健康。NAFLD 的诊断、治疗已成为代谢疾病领域的研究热点, 但目前仍缺乏针对性治疗药物<sup>[6]</sup>。新药 Rezdiffra 作为单靶点药物, 目前仅批准用于伴有肝纤维化的非酒精性脂肪性肝病患者。而中药治疗则常通过多靶点协同作用, 旨在调节全身代谢平衡、恢复机体自稳。对于脂肪肝这类代谢性疾病,

后者所体现的、面向更广泛人群的整体调节思路, 是当前临床实践和药物研发中亟需探索和补充的方向。已有研究<sup>[7]</sup>证明 NAFLD 患者的舌象具有一定特点, 从舌诊变化推测其发病机制及病机演变过程对临床防治具有较好的指导意义。

“因时制宜”是中医整体观及辨证论治的重要手段, 但对于非酒精性脂肪性肝病患者舌象季节变化规律的研究少见。本文拟通过对比非酒精性脂肪性肝病患者舌象特征的季节差异, 分析其变化规律, 并分析其与临床指标的相关性, 为中医重要的治法“因时制宜”理论提供可靠的临床证据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2023 年 3 月—2024 年 2 月厦门市中医院肝病中心门诊及住院的 NAFLD 患者 350 例, 根据纳排标准, 最终入组 102 例四季均有就诊记录的患者。根据就诊时间分为春、夏、秋、冬四季而分别收录患者资料。春季为 2023 年 2 月 4 日(立春)—2023

<sup>\*</sup>基金项目 陈国良福建省名老中医药专家传承工作室(No. 闽卫中医医[2023]697号)

<sup>\*</sup>作者简介 于洪涛, 女, 副主任医师。主要从事中医肝病的临床研究。

• 作者单位 1. 厦门市中医院肝病中心(福建 厦门 361009); 2. 福建中医药大学(福建 福州 350000)

年 5 月 5 日;夏季为 2023 年 5 月 6 日(立夏)—2023 年 8 月 7 日;秋季为 2023 年 8 月 8 日(立秋)—2023 年 11 月 7 日;冬季为 2023 年 11 月 8 日(立冬)—2024 年 2 月 3 日。102 例患者中,男性 76 例(占 74.5%),女性 26 例(占 25.5%);年龄为 39(30, 49)岁;中医证型分布中,湿浊内停证患者 36 例(占 35.3%),湿热蕴结证患者 40 例(占 39.2%),痰瘀互结证患者 25 例(占 25.5%);身体质量指数为 26.7(25.2, 29.4) kg/m<sup>2</sup>;肝硬度值为 6.3(5.0, 8.2) KPa;轻度脂肪肝患者 54 例(占 52.9%),中度脂肪肝患者 34 例(占 33.3%);重度脂肪肝患者 14 例(占 13.7%)。本研究通过本院伦理委员会批准(批准文件号:2025-K046-01)。

## 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组主编的《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)》<sup>[8]</sup>:①无饮酒史,或饮酒折合乙醇量男性<140 g/周、女性<70 g/周;②肝影像学符合脂肪肝诊断标准;③肝脏组织学表现符合 NAFLD 的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 中医证候诊断标准参考中华中医药学会肝胆病分会 2022 年发布的《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南》<sup>[9]</sup>,将非酒精性脂肪性肝病分为湿浊内停、湿热蕴结和痰瘀互结三种证型。

1.3 纳入标准 ①符合 NAFLD 西医诊断标准和中医诊断标准。②年龄 18~65 周岁,性别不限;③在 2023 年 3 月—2024 年 2 月的春、夏、秋、冬四季均有就诊记录的患者;④中医证型及舌象经过两位中医副主任或以上医师确认者。

1.4 排除标准 ①过量饮酒、基因 3 型 HCV 感染、肝豆状核变性、自身免疫性肝炎以及药物性肝损伤等导致的脂肪肝患者;②妊娠或哺乳期妇女;③精神病患者;④合并有其他严重原发性疾病者;⑤入组前 1 个月内使用过任何治疗脂肪肝中药的患者;⑥复诊时体质量下降超过 5% 者;⑦因食物、药物等造成染苔者。

## 1.5 观察指标

1.5.1 舌象 收集患者病历记录,并获取由 ZMT-1A 中医舌诊图像分析系统采集的舌象。舌诊图像分析系统采用专业摄像头获得患者舌部图像,运用国际照明委员会(CIE)色差公式和支持向量机(SVM)、动态形状模型(ASM)技术,对舌部图像的颜色、纹理、轮廓进行特征提取,将这些特征值与特征数据库中的阈值进行比对,从而输出初步的舌象分析结果。系统可识

别的舌象特征包括:舌色(9 种)、苔色(4 种)、苔质(7 种)、舌形(5 种)。为进一步适配临床实际,结合临床数据对上述分类进行归并与调整,最终形成如下用于本研究的舌象分类标准:舌色包括淡红、红、紫;舌形包括胖大及正常;舌苔中,苔色分为白和黄,腻苔分为有和无。两位中医副主任医师对系统分析结果进行独立审核,若均认可则记录结果;若只有其中一个认可,则征求另一位中医主任医师的意见,若得到认可意见则予以纳入,否则不予纳入;若均不认可,则不予纳入。

1.5.2 中医证型 通过病例观察表,收集患者症状、舌脉象等,再通过两位中医副主任医师进行中医证型诊断,意见统一则记录结果;意见不同则征求另一位中医主任医师的意见,若其意见与其中一位中医副主任医师相同,则记录结果;若其意见与两位中医副主任医师均不同,则不予纳入。证型分为湿浊内停、湿热蕴结和痰瘀互结三种。

1.5.3 肝功能和血脂指标 采用贝克曼库尔特 DXC600 型生化分析仪测定血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)水平,试剂盒均购自贝克曼库尔特实验系统有限公司。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料经检验符合非正态分布,用中位数和四分位数[M(P25, P75)]表示,采用秩和检验;计数资料以例数(n)和率(%)表示,进行 $\chi^2$ 检验;采用多因素 logistic 回归分析筛选总胆固醇升高的独立影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者舌色、舌形、舌苔的四季变化情况 在舌色方面,NAFLD 患者春冬季以淡红舌为主,夏秋季则多见红、紫舌,随季节变化舌色比较具有统计学差异( $P<0.05$ ),其中冬季舌色分布与夏、秋季组比较有统计学差异( $P<0.05$ ),见表 1。在舌形方面,NAFLD 患者春季以胖大舌为主,而夏、秋、冬则正常和胖大舌形占比较为均衡,舌形存在季节性差异( $P<0.05$ ),其中春季舌形分布与夏季组比较有统计学差异( $P<0.05$ ),见表 2。在舌苔方面,NAFLD 患者白苔在四季都更为常见,腻苔亦是如此,但患者四季舌苔数据比较无统计学差异( $P>0.05$ ),见表 3。

表 1 患者舌色的四季变化情况[n(%)]

分组	舌色			$\chi^2$ 值	P值
	淡红舌	红舌	紫舌		
春	42(41.2)	32(31.4)	28(27.5)	17.016	0.009
夏	30(29.4)	36(35.3)	36(35.3)		
秋	33(32.4)	31(30.4)	38(37.3)		
冬	54(52.9)	29(28.4)	19(18.6) <sup>#</sup>		

注:与夏季组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与秋季组较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ 

表 2 患者舌形的四季变化情况[n(%)]

分组	舌形		$\chi^2$ 值	P值
	正常	胖大		
春	38(37.3)	64(62.7) <sup>#</sup>	8.659	0.034
夏	58(56.9)	44(43.1)		
秋	52(51.0)	50(49.0)		
冬	53(52.0)	49(48.0)		

注:与夏季组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 

**2.2 患者肝功能、血脂的四季变化情况** 非酒精性脂肪肝患者的 TC 呈季节性变化,其中春季最高,与夏、秋季组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但 ALT、AST 及 TG 则四季变化不明显,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

**2.3 患者中医证型的四季变化情况** 患者中医证型四季变化不明显,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 5。

**2.4 TC 与舌象、季节、性别、年龄的相关性分析** 将 TC 转化为正常组、异常组二分类变量,纳入性别、年

龄、季节、舌象构建多因素 logistic 回归方程,分析 TC 升高的影响因素。结果发现:年龄、季节、舌色与总胆固醇的异常相关( $P<0.05$ );调整年龄的影响因素后,春季的总胆固醇异常风险仍显著( $OR=1.468, 95\%CI$  为 1.094 ~ 1.970,  $P<0.05$ );舌色淡红对总胆固醇的影响仍具有统计学意义( $OR=1.487, 95\%CI$  为 1.006 ~ 2.197,  $P<0.05$ )。见表 6。

### 3 讨论

时间医学与 NAFLD 的相关研究得到越来越多的关注。“因时制宜”属于中医时间医学范畴,强调要顺应时间因素进行辨证施治。《灵枢·刺节真邪》记载:“与天地相应,与四时相副,人参天地,故可为解。”这句话从天人相应的角度,提出四季节律对人体生理病理的影响。现代医学的“时间生物学”通过基因技术,发现越来越多的调控生物节律的相关基因及机理,为“因时制宜”的科学性提供佐证。张莉娟等<sup>[10]</sup>通过研究提出,利拉鲁肽或可通过调控生物钟基因以及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来抑制非酒精性脂肪肝进展。此外,针对肠道微生物与昼夜节律的干预策略,在 NAFLD 的诊断与治疗中也展现出潜在的临床前景<sup>[11]</sup>。

舌象与机体脏腑气血津液关系密切,其改变与体内的各种生理及病理变化相应,因此舌诊对临床评估患者的病情及治疗有重要意义。如何科学地将舌诊量化的结果与医学临床相结合逐渐成为研究热点<sup>[12]</sup>。王雁翔等<sup>[13]</sup>研究发现,NAFLD 患者舌象以舌质淡胖或

表 3 患者舌苔的四季变化情况[n(%)]

分组		季节				$\chi^2$ 值	P值
		春	夏	秋	冬		
苔色	白	80(78.4)	76(74.5)	84(82.4)	72(70.6)	4.359	0.225
	黄	22(21.6)	26(25.5)	18(17.6)	30(29.4)		
腻苔	无	35(34.3)	42(41.2)	46(45.1)	36(35.3)	3.329	0.344
	有	67(65.7)	60(58.8)	56(54.9)	66(64.7)		

表 4 患者肝功能、血脂的四季变化情况[M(P25,P75)]

指标	分组				$\chi^2$ 值	P值
	春	夏	秋	冬		
ALT(U/L)	52.00(29.00, 101.00)	58.00(35.00, 85.75)	75.00(47.00, 98.00)	68.00(44.00, 98.00)	3.356	0.340
ALT(U/L)	34.00(24.00, 56.00)	35.50(25.00, 55.00)	46.00(30.00, 57.00)	37.00(30.00, 49.00)	4.765	0.190
TC(mmol/L)	6.18(5.47, 6.47) <sup>#</sup>	5.42(4.57, 5.94)	5.36(4.66, 5.90)	5.50(4.68, 6.41)	18.312	0.000
TG(mmol/L)	1.94(1.33, 2.62)	1.89(1.31, 2.50)	2.25(1.52, 2.61)	2.16(1.42, 2.64)	1.307	0.727

注:与夏季组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与秋季组较,<sup>\*</sup> $P<0.05$

表5 患者中医证型的四季变化情况[n(%)]

分组	证型			$\chi^2$ 值	P值
	湿浊内停	湿热蕴结	痰瘀互结		
春	41(40.2)	33(32.4)	28(27.5)	11.266	0.08
夏	34(33.3)	42(41.2)	26(25.5)		
秋	37(36.3)	28(27.5)	37(36.3)		
冬	48(47.1)	23(22.5)	31(30.4)		

表6 TC与舌象、季节、性别、年龄的相关性分析

变量	分组	b值	b值 标准误	Wald 卡方值	P值	OR值	OR值的 95%CI	
							下限	上限
季节	春	0.377	0.102	13.631	0.000	1.458	1.193	1.781
	夏							
	秋							
	冬							
舌色	淡红	0.430	0.134	10.284	0.001	1.537	1.182	1.998
	红紫							
	紫							
舌体	正常							
	胖大	0.144	0.224	0.411	0.522	1.155	0.744	1.792
苔色	白							
	黄	0.076	0.276	0.076	0.783	1.079	0.628	1.853
腻苔	有							
	无	0.430	0.234	3.361	0.067	1.537	0.971	2.432
性别	男							
	女	0.249	0.261	0.915	0.339	1.283	0.770	2.138
年龄		-0.018	0.009	4.014	0.045	0.982	0.965	1.000

淡暗、舌苔白腻或黄腻多见，脉象以弦细、弦滑多见；血清TG升高者以舌淡胖多见，而ALP、GGT水平偏高者则舌质多红( $P<0.05$ )；血清TC水平比较，舌苔黄腻组较舌苔薄白、舌苔白腻组明显升高( $P<0.05$ )；LDL水平方面，则舌苔白腻组高于舌苔薄白组( $P<0.05$ )。这提示舌质、苔腻变化与血脂紊乱关系密切。郑佳连等<sup>[14]</sup>对NAFLD中医证型及相关因素临床分析发现，NAFLD最常见表现为：舌质为淡红舌、紫舌，舌苔为白腻苔、薄白苔。以上研究均提示舌象的研究对脂肪性肝病的诊断、治疗及预防都有积极的意义。

中医较早就认识到四季变化对肝脏疾病的影响。《素问·脏气法时论》曰：“病在肝，愈于夏。夏不愈，甚于秋。秋不死，持于冬，起于春。”该篇又指出：“肝病者，平旦慧，下晡甚，夜半静。”NAFLD的发病主要涉及肝脾两脏，其四季气节更替也呈现出肝脾两脏的生理病理博弈过程。肝主疏泄，调畅气机，其功能的发挥

有赖于脾脏运化功能的健旺。脾气虚，无权运化水湿，则湿邪弥漫三焦，土壅木郁，肝疏泄不畅而发病，故遣方用药时应以健脾益气、疏肝理气为主导，兼顾利湿化浊、清热利湿、化痰逐瘀等治法。

从患者舌象的四季变化可见，脂肪肝患者春冬季以淡红、胖大舌为主，夏秋季则多见红、紫舌；舌苔方面则无季节性差异( $P>0.05$ )，均以白腻苔多见。春应木，当季或因肝疏泄太过，肝木乘克脾土，可见乏力、腹泻等症；或因阴雨连绵，脾气升清不及而致湿浊内停，表现为纳差、呕恶、腹胀。临床察舌，多见舌质淡红，体胖而苔白腻。夏季属火，此时脾虚所致痰、湿、浊兼夹暑邪化热，故可见痰热、湿热之候，临床舌质偏红仍胖，舌苔可转为黄腻，临床可见口干、口苦、大便黏滞、睡眠差等表现。秋应金，金克木，肺脾两脏当令，水液得以布散，水湿转输，痰浊化生无源，故舌体渐趋正常；然暑热耗气伤阴，兼秋燥加持，肝肾阴虚之象显露，肾阴不足则胆火欲炽，火热灼血成瘀，故见舌紫红，临床可见口干苦、睡眠差、易早醒、皮肤瘙痒及干咳等表现。冬应水，天气转寒，寒邪易伤阳气，脾气虚之本则更兼脾肾阳虚之证，湿难以运化、水无以化气，形成寒湿内停之象，故见舌淡红体胖大，临床可见乏力、纳差、腹胀等表现。腻苔贯穿脂肪肝病程始终，提示痰浊湿之邪为病机根本，其兼夹化火、成瘀、湿热等变化则随四季而异。

本研究显示TC水平在春季最高，其中春季与夏、秋季组比较存在显著差异( $P<0.05$ )，且与淡红舌相关。由此推测，痰湿内蕴是TC升高的关键病机。与之相似的是，李璐等<sup>[15]</sup>的研究也提出，TG升高可以作为痰浊阻遏证的微观辨证指标。

本研究提示，NAFLD患者舌象随季节更替呈现一定变化规律，并与血清胆固醇水平存在关联，提示NAFLD患者病机演变可能具有季节性特征。这一发现对临床病机演变具有一定预测价值，有助于构建“季节-证型-方药”预警体系，从而可根据四季变化因时制宜，形成差异化的舌象调理方案，为个体化防治提供新思路。

本研究不足之处在于：其一，为真实世界回顾性研究，结果可能受患者群体及地域因素影响，可能存在一定偏倚，后续可通过开展前瞻性、多中心研究，以提高论证强度；其二，证型季节性差异不显著，可能与样本量偏小有关，未来需扩大样本规模进一步验证；

(下转第57页)