

针灸治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

钟培玲¹, 刘林华², 贺劲松¹

(1. 深圳市中医院, 广东深圳 518033; 2. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东深圳 518033)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发病率逐年上升, 已成为全球第一大慢性肝病, 目前西医对其治疗尚未有特效药物, 主要通过保肝降酶、调节生活方式来治疗, 效果并不明显。近年来中医药治疗NAFLD获益的研究越来越多, 尤其是针灸治疗, 其多靶点, 多方位, 针对性强的优势也日益突出。该文对近10年来针灸治疗NAFLD的临床研究及临床治疗机制进行了系统总结, 主要包括针刺疗法、电针疗法、穴位埋线、穴位注射、耳穴压豆及针药结合等方面的治疗, 同时总结了治疗NAFLD的研究机制, 以期为临床治疗NAFLD提供依据。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 针灸治疗; 机制研究; 综述

中图分类号: R246.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)03-0727-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.03.043

Research Progress of Acupuncture in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

ZHONG Pei-Ling¹, LIU Lin-Hua², HE Jin-Song¹

(1. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033 Guangdong, China; 2. The Fourth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033 Guangdong, China)

Abstract: The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing year by year and has become the world's number one chronic liver disease, for which there are currently no specific drugs available in western medicine and it is mainly treated by liver protection and enzyme reduction, and lifestyle adjustment, which did not achieve a significant effect. In recent years, more and more studies have been conducted on the benefits of Chinese medicine in the treatment of NAFLD, especially acupuncture treatment, which is increasingly prominent for its multi-target, multi-faceted and targeted advantages. This paper will systematically summarize the clinical studies and clinical treatment mechanisms of acupuncture and moxibustion for NAFLD in the past 10 years, mainly including acupuncture therapy, electroacupuncture therapy, acupoint catgut embedding, acupoint injection, auricular point seed-pressing therapy and combination of acupuncture and medicine. The research mechanisms for the treatment of NAFLD was summarized in order to provide reference for clinical treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); acupuncture treatment; mechanism study; review

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除酒精及其他明确病因以外的一种肝脏代谢性应激损伤性疾病, 主要表现为肝实质细胞脂肪变性及脂肪堆积, 本病的发病与遗传易感、胰岛素抵抗等因素密切相关^[1]。NAFLD包

括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化和肝癌(HCC), 近年来呈现出全球流行的趋势, 目前已成为全球公认的第一大慢性肝病, 是发病率日益增长之肝硬化和肝癌的致病原因之一。除肝内并发症之外, NAFLD还可以

收稿日期: 2021-08-16

作者简介: 钟培玲(1994-), 女, 医师; E-mail: 623109970@qq.com

通讯作者: 贺劲松(1972-), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师; E-mail: hjsprayforyou@sina.com

基金项目: 广州中医药大学2021年研究生科研创新项目(编号: A1-2606-21-429-001Z60)

导致一系列的肝外并发症,其中以糖尿病、高血压、高脂血症最为常见,是导致心血管疾病和慢性肾脏疾病的独立致病危险因素。NAFLD是一种进展性疾病,若不及时干预,可不经肝硬化直接发展为肝癌^[2]。目前,NAFLD治疗主要为调节脂质代谢,改善肝脏炎症、胰岛素抵抗等对症治疗为主,尚无特效的药物^[3]。

历代中医典籍中并无NAFLD的相关论述。现代中医各家认为,本病主要由肝脏细胞聚集过多脂质所致,根据其症状及主要临床特点可归属于“痰浊”“瘀血”“积聚”等范畴,且目前国家中医药管理局已将脂肪性肝病的中医病名定义为“肝癖”^[4]。中医认为,NAFLD的病因主要是饮食不节、过食肥甘厚味,或感受湿热疫毒或劳逸失常。针灸治疗非酒精性脂肪性肝病具有明显的临床疗效,且在理论与临床实践上均已取得了长足的进步。现对近十年来有关针灸治疗NAFLD的研究进展进行整理,以期为进一步的研究提供理论依据与思路。

1 针灸治疗NAFLD的临床研究

1.1 针刺疗法

祝凌等^[5]报道,治疗组40例采用针刺足少阳胆经穴位(率谷、头临泣、风池、日月、阳陵泉、阳交、外丘、悬钟等)治疗脂肪肝,对照组40例给予口服强肝胶囊,共治疗10周,治疗后治疗组无论从临床症状改善还是彩超描述方面均明显优于对照组,其中,关于改善肝脏肿大方面明显优于对照组。李明等^[6]使用刺络泻血疗法治疗肝郁脾虚、痰瘀互结型NAFLD,刺血处方为①足三里、阴陵泉,②委阳、阳陵泉,③丰隆、曲泉,双侧共12个穴位,每次选取1组双侧共4个穴位施术,与单纯口服血脂康患者进行随机对照观察,研究结果显示:2组在改善中医证候与疗效方面作用相当,其中,观察组总有效率为88.24%,对照组为87.87%,但刺血疗法可显著改善脂肪肝B超影像学,降低甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平。

1.2 电针疗法

董灿等^[7]通过电针(针刺中脘、曲池、水分、滑肉门、大横、关元、气海、丰隆、三阴交、太冲、血海,针刺得气后连接电子诊疗仪,留针

30 min)配合控制生活方式疗法治疗肥胖型NAFLD共45例,电针治疗每周3次,对照组45例采用生活方式控制,疗程为12周。经治疗后发现,加予电针治疗组在改善肝脏脂肪含量、糖脂代谢、胰岛素抵抗、腰围和腰臀比方面均明显优于单纯生活方式控制组。费亚军等^[8]通过水穴电针治疗非酒精性脂肪肝,水穴即肾俞五十七穴,处方为①大肠俞、小肠俞、膀胱俞、中膻俞,②脊中、悬枢、命门、腰俞,③中注、四满、气穴、大赫,④胃仓、盲门、志室、秩边,⑤复溜、阴谷、照海、交信,⑥外陵、大巨、水道、归来,每次选1组穴位,每周1次,共治疗12周。与单纯使用辛伐他汀治疗组相比较,治疗后发现:水穴电针疗法能够较好地改善非酒精性脂肪肝患者的临床症状,对血清TC、TG、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)均有显著的降低作用,对血清高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C)、肝CT值、肝/脾CT比值具有明显的升高作用。

1.3 穴位埋线疗法

李永丰等^[9]取穴肝俞、脾俞、足三里、中脘、天枢为基本穴位,辨证酌加章门(肝郁脾虚)、丰隆(湿浊内停)、膈俞(痰瘀互结)、阳陵泉(湿热蕴结),采用穴位埋线方式治疗NAFLD共49例,对照组采用口服水飞蓟素胶囊,共治疗4周。治疗后,治疗组总有效率为91.80%,明显高于对照组的76.00%,且能够有效地改善患者的临床症状、肝功能及血脂情况。黄鸿娜等^[10]在八髎穴(上髎、次髎、中髎和下髎,左右共8个穴位)进行穴位埋线并联合祛瘀化浊汤治疗NASH共42例,与口服多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗做对照,共治疗3个月,经过治疗后,治疗组有效率为95.2%,明显高于对照组的80.6%,且治疗组对血清瘦素和胰岛素抵抗指数均有明显改善,说明八髎穴埋线联合祛瘀化浊汤通过降低非酒精性脂肪肝患者血清瘦素水平,改善胰岛素抵抗、降低血脂水平、改善肝功能,达到较好的临床疗效。

1.4 穴位注射疗法

曾志华等^[11]选取100例非酒精性脂肪肝患者,每组各50例,其中:观察组使用凯西莱注射液1.5 mL穴位注射足三里和丰隆穴(单侧),左右侧穴位间次轮换,1周3次;对照组给予口服凯西莱

片,共治疗3个月。经过治疗后,观察组肝功能、空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)均明显下降,CT值上升且明显优于对照组。陈枝俏等^[12]采用穴位贴敷(院内制剂,主要成分为丹参、三棱、莪术、泽泻、冰片、茯苓、白术;使用时打成粉末状取适量白醋调成糊状,贴于右侧期门、章门两穴)联合穴位注射(选用维生素B1注射液,取穴足三里,每侧穴位注射0.5 mL)治疗痰瘀型非酒精性脂肪肝,与单纯口服凯西莱片(每次200 mg,每日3次)对照观察。治疗1个月后,治疗组临床症状较治疗前明显减轻,与对照组相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胡靳乐等^[13]在非酒精性脂肪肝的基础治疗上采用口服多烯磷脂酰胆碱胶囊联合穴位注射丹参注射液(取双侧肝俞、脾俞、足三里、丰隆、三阴交为主穴)治疗,与仅口服多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗做对照,结果显示:治疗组总有效率及显效率均明显高于对照组。

1.5 耳穴压豆疗法

董慧君等^[14]利用疏肝调脂汤配合耳穴贴压治疗非酒精性脂肪肝,与安慰中药汤剂对比,治疗组有效率为91.18%,对照组有效率为83.33%,提示疏肝调脂汤配合耳穴贴压治疗可以显著改善非酒精性脂肪肝患者的脂质代谢、改善肝功能。陈艺等^[15]采用茵陈五苓散联合耳穴压豆治疗非酒精性脂肪肝,与单独使用茵陈五苓散作对比,连续治疗2个月后提示治疗组炎症因子、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及超敏C反应蛋白(hypersensitive c-reactive protein, hs-CRP)水平均低于对照组,氧化应激反应标志物、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平高于对照组,而丙二醛(malondialdehyde, MDA)指标低于对照组。陈训梅^[16]采用耳穴压豆结合益气活血散治疗脂肪肝,与益气活血降脂组、耳穴压豆组、口服辛伐他汀组做对照,治疗组治愈率为62%,总有效率为88%,B超显示:肝脂肪变与治疗前比明显改善。张年等^[17]采用耳穴压豆联合生活干预非酒精性脂肪肝,与单用生活方式干预对比治疗4个月,观察组有效率为93.8%明显大于对照组的75.0%。结果表明,耳穴贴压联合饮食治疗、有氧运动等生活方式干预对治疗非酒精性脂肪肝疗效显著。

孔杜娟等^[18]应用耳穴压豆联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝,耳穴主穴选用神门、肝、脾、胆、肾,辅穴选取内分泌、胃、交感、皮质下。对照组使用阿托伐他汀片,治疗2个月。治疗组有效率为95.0%明显高于对照组的80.0%,2组治疗后ALT、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、TG、TC及HOMA-IR均降低,且治疗组降低作用优于对照组,结果提示耳穴压豆联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝疗效确切,并且能够改善肝功能,降低TG、TC及胰岛素抵抗指数。王峻彦^[19]采用耳穴压豆联合健康走治疗非酒精性脂肪肝,与单纯饮食指导进行对比。治疗12周后,治疗组有效率为90.11%,明显高于对照组的54.95%,2组均能有效降低TG水平,结果显示:耳穴压豆联合健康走对治疗非酒精性脂肪肝具有一定的疗效,且简便易行,适合推广。

1.6 针药结合

胡鑫才等^[20]采用针灸名方“手足十二针”(针刺曲池、内关、合谷、阳陵泉、足三里、三阴交等,根据不同体质类型调整具体方法)联合中药(茵陈15 g,栀子6 g,藿香10 g,炒苍术10 g,鸡矢藤20 g,薏苡仁20 g,冬瓜仁15 g,姜黄15 g,虎杖15 g)治疗非酒精性脂肪肝共37例,对照组33例仅给予中药口服治疗,经治疗后试验组有效率为94.6%,明显高于对照组的84.8%。梁炳君等^[21]取穴足三里、阳陵泉、太冲、中脘、气海、丰隆以及肝俞等进行穴位埋线并联合疏肝化痰中药(茯苓20 g,柴胡、泽泻、山楂、白术及丹参各15 g,陈皮、决明子、白芍、木香及法半夏各10 g)治疗非酒精性脂肪肝共48例,对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊口服,连续治疗6个月。治疗组有效率为89.58%高于对照组的72.92%,治疗后2组的中医证候积分及ALT、AST、TG、TC水平均明显降低,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。阎晓悦等^[22]采用穴位埋线联合中药治疗痰湿内盛型NAFLD,其中A组73例采用肌层穴位埋线(穴位取天枢、大横、阴陵泉、带脉、三阴交、足三里)联合自拟四生降脂汤(生黄芪15 g,生山楂15 g,生荷叶15 g,生薏米15 g,陈皮9 g,茯苓10 g,泽泻8 g,丹参15 g,虎杖15 g,白术12 g,党参10 g,白芍10 g,山药20 g,蒲公英15 g,鸡内金15 g,柴胡6 g),B组72例脂

肝层穴位埋线(穴位同上)联合自拟四生降脂汤, C组70例采用自拟四生降脂汤, 治疗后提示A组有效率为90.4%, 明显高于其余2组, 3组治疗后肝功水平均下降, A组下降明显低于B组与C组。

2 针灸治疗NAFLD的机制研究

2.1 改善肝脏脂质代谢

2.1.1 调节固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)水平

近年来在脂肪肝小鼠模型和大规模临床样本中发现内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在NAFLD中起重要作用^[23-24]。固醇调节级联反应是ERS促进脂质合成和沉积的共同通路^[25], 而固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs)是固醇调节元件结合蛋白的一种异构体, 是内质网上的膜连接蛋白, 其调控脂肪细胞的分化和脂肪的异位积累, 是一个重要的调节因子, 参与调控脂肪酸、甘油三酯合成, 从而使得肝脏脂质增加, 肝脏脂肪变性^[26]。因此, 下调SREBPs表达能明显改善大鼠肝组织脂肪变、炎症反应程度和肝纤维化程度, 从而达到治疗NAFLD的作用。

余敏等^[27]将SD大鼠随机分为普食组、高脂对照组、手针丰隆组、电针丰隆组、电针足三里组(每组12只), 结果手针及电针各组肝脏组织SREBPs-1c基因与蛋白表达水平明显低于高脂对照组, 且电针丰隆组较手针丰隆组降低更为明显。由此得出结论: 电针对非酒精性脂肪肝大鼠具有良性的调节作用, 其作用机制可能为下调SREBPs-1c基因与蛋白表达、改善内质网应激、调节脂质代谢紊乱从而来减轻肝脏组织炎症损伤。周晓玲等^[28]将雄性Wistar大鼠40只, 随机分为正常对照组、模型组(N AFLD)、穴位埋线4周组、穴位埋线8周组(穴位埋线组在进行高脂饮食上每日给予穴位埋线干预治疗)。结果显示: 穴位埋线组大鼠较正常对照组及模型组血清ALT、AST、TG、TC和肝组织TG、TC水平明显降低, 且肝脏脂肪变性和炎症坏死程度减轻, 穴位埋线组SREBP-1的表达较模型组明显减少。表明穴位埋线对高脂饮食诱导的NAFLD大鼠具有防治作用, 其机制可能与调节脂质代谢、抑制氧化过程, 抑制SREBP-1表达有关。张毅等^[29]通过观察电针对NAFLD大鼠内质网应激标志物蛋白质二硫化物异构酶A3(ERp57)的影响, 得出结论认为电针能够有效地抑

制ERp57的表达, 改善NAFLD大鼠肝脏内质网应激, 从而降低SREBP-1的表达, 改善脂质代谢。

2.1.2 调节PPAR- α

过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)属II型核受体超家族成员, 是一类由配体激活的核转录因子, 是调节脂质代谢、脂肪生成、胰岛素敏感、炎症反应、细胞生长和分化的重要因子, 目前发现有3种亚型, PPAR α 、PPAR γ 、PPAR(δ)^[30]。PPAR- α 作为肝脏脂质平衡的感受器, 可以通过调节肝脏对脂质的吸收、氧化、合成、酯化以及转运等多个环节来保证肝脏对脂质的正常代谢^[31]。目前, PPAR- α 在NAFLD机体中的表达下降已经被证实^[32]。PPAR γ 是调节脂肪细胞分化和炎症反应的重要转录因子, 参与调控脂肪生成、脂质摄取及脂质代谢基因的表达, 具有抗炎和有效改善胰岛素抵抗的作用^[33]。

张毅等^[34]观察电针联合食物调控对NAFLD大鼠PPAR- α 的影响, 采用高脂饲料建立NAFLD模型, 观察电针刺刺激足三里、三阴交、太冲穴对高脂大鼠及转低脂饮食大鼠的影响。研究表明, 电针及低脂饮食均可以调节NAFLD大鼠脂质及肝组织PPAR- α , 且联合作用的效果明显优于单一治疗手段。杨茜雯等^[35]探讨穴位埋线对非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢的影响, 结果提示: 穴位埋线对非酒精性脂肪肝模型大鼠血脂指标具有一定的改善作用, 能够有效地降低肝脏TG、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)含量, 调节肝脏脂质的合成, 其机理可能与其参与PPAR通路调节有关。李晓东等^[36]探讨穴位埋线治疗NASH的作用机制, 并以穴位埋线中脘、气海、双天枢治疗8周, 结果显示: 穴位埋线治疗后大鼠肝组织PPAR- γ mRNA及蛋白表达增强, 因此, 其治疗的有效机理可能与增加NASH大鼠肝脏PPAR γ 的表达相关。

2.2 改善肝脏炎症

2.2.1 下调NF- κ B的表达

核因子Kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)是重要的基因转录调节因子, 在肝脏的炎症反应、氧化应激、肝细胞凋亡中发挥着重要的作用^[37]。周晓玲等^[38]研究穴位埋线背俞穴(肝俞、脾俞、胃俞、肾俞)对NASH大鼠IKK/I κ B/NF- κ B信号通路及下游炎症因子的影响, 结果提示, 背俞穴埋线可能通过抑制IKK/I κ B/NF- κ B信号通路的

活化, 中断炎症因子引起的“瀑布样”效应, 减少炎症因子对肝脏的“二次打击”, 从而阻断NASH的进展, 发挥防治NASH的作用。曾志华等^[39]探讨电针夹脊穴对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝NF- κ B表达及肝功能的影响, 结果表明: 电针夹脊穴干预可抑制非酒精性脂肪肝大鼠NF- κ B表达的上调, 改善大鼠肝功能。陈晓琳等^[40]通过电针NAFLD大鼠足三里、丰隆、三阴交穴位, 得出电针可调节大鼠血脂及肝功能, 对非酒精性脂肪肝具有一定良性调节作用的结论, 分析其作用机制可能与电针可以调节脂代谢, 同时可以下调肝脏组织TLR4、NF- κ B的表达, 减轻炎症对NAFLD的影响有关。

2.2.2 改善相关炎症因子

“二次打击”学说是目前NAFLD公认的发病机制, 其中“二次打击”主要是氧化应激和脂质过氧化形成脂质过氧化物, 从而导致细胞炎症因子释放增多, 导致干细胞发生炎症反应^[41]。白细胞介素(interleukin, IL)-8、IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子水平增高和活化是“二次打击”学说的重要内容及关键环节^[42]。IL-6在NAFLD形成中加剧肝脏的脂肪病变、胰岛素抵抗(insulin resistance)和炎症反应程度^[43]; TNF- α 对诱导加重胰岛素抵抗具有重要的作用。IL-18作为重要的前炎症反应细胞因子参与炎症反应, 还促进T淋巴细胞的增殖和分化, 而直接介导肝细胞的损伤^[44]。

魏丹蕾等^[45]通过刺络泻血疗法(太冲、丰隆)治疗NAFLD大鼠, 结果表明丰隆穴、太冲穴刺络泻血可显著降低大鼠血清中IL-6、IL-18和TNF- α 的含量, 从而改善NAFLD大鼠的炎症反应, 达到治疗效果。胡林等^[46]探讨穴位埋线对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用及部分作用机制, 结果发现, 穴位埋线能够升高脂联素(adiponectin)含量而降低TNF- α 的含量, 改善肝组织脂肪变性程度, 降低大鼠血清TC、TG、ALT、AST水平, 推测穴位埋线通过影响血清ADP及TNF- α 含量对NAFLD产生一定的干预作用。王力等^[47]研究电针对非酒精性脂肪肝大鼠血清及肝组织IL-18的影响, 结果提示, 其可能通过降低肝组织及血清IL-18, 阻断多糖攻击肝脏所致的损伤作用改善肝脏功能, 而实现对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用。陈晓琳等^[48]观察电针针刺足三里、丰隆、三阴交穴对非酒精性脂肪肝大鼠代谢和炎症因子的影响, 结果提示, 针

刺治疗可以降低非酒精性脂肪肝大鼠ALT、AST、TC、TG、IL-6、IL-18和TNF- α 的水平, 在肝功能及肝组织的炎症改善上均发挥作用。

2.3 调节瘦素及脂联素

瘦素(leptin)是作用于下丘脑的一种激素, 具有影响摄食行为和调节能量的作用, 能够通过抑制食欲、促进外周的脂肪分解及抑制脂肪的合成来调节脂肪的稳定, 并且随着瘦素浓度的增加, 作用效果更强。瘦素能促进脂肪分解、减少脂肪蓄积^[49]。脂联素是脂肪组织所表达和分泌的多种产物中与胰岛素抵抗关系最紧密的一个特异性细胞因子, 是胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝的保护因子。脂联素可以减轻非酒精性脂肪肝患者的胰岛素抵抗, 抑制肝脏脂肪合成、促进脂肪氧化分解, 抑制炎症因子产生, 对维持胰岛素敏感性具有一定的作用^[50]。

温秀梅等^[51]通过观察穴位埋线对非酒精性脂肪肝模型大鼠血清瘦素及脂联素的影响, 从而探讨穴位埋线治疗脂肪肝的作用机制。结果提示, 应用穴位埋线治疗后, 大鼠血清瘦素水平较模型组显著降低, 血清脂联素含量较模型组显著升高。穴位埋线可以通过改善血清瘦素水平及升高血清脂联素水平达到治疗NAFLD的效果。白春艳等^[52]研究电针对非酒精性脂肪肝大鼠瘦素、脂联素的影响, 结果表明, 与模型组比较, 电针组瘦素含量、TG、TC含量均显著降低, 脂联素含量显著升高, AST、ALT显著下降, 肝组织脂肪变性和炎症损伤均得到明显改善。曾蕊等^[53]观察刺络泻血干预对非酒精性脂肪肝模型大鼠血清中瘦素及脂联素的影响(随机分为正常组、模型组、易善复组及刺血干预组, 每组各10只), 结果提示, 刺血干预组相对其他各组瘦素水平稍高, 血清脂联素水平则稍低, 说明刺络泻血能够通过降低血清中瘦素水平, 上调脂联素水平达到治疗NAFLD的作用。

2.4 改善胰岛素抵抗

NAFLD的“二次打击”发病机制中, 胰岛素抵抗会导致肝脏脂肪沉积, 成为发病过程中的第一次打击。因此, 胰岛素抵抗是至关重要的环节。王薨等^[54]通过观察穴位埋线对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织胰岛素C-Jun氨基端激酶1(JNK1)信号通路的调控作用探讨穴位埋线治疗NAFLD的机制, 实验表明, 穴位埋线对非酒精性脂肪肝有治疗作用, 其作用机制可能与降低JNK1的表达以及

抑制JNK1的磷酸化,并进一步抑制其Ser307位点的磷酸化,从而改善胰岛素抵抗有关。血清视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein4, RBP4)是胰岛素抵抗和脂代谢异常的主要脂肪因子,其增高会导致肝脏铁负荷过重,细胞、炎症因子产生增多,导致脂质过氧化,导致NAFLD的发生和进展^[55]。朱丽丽等^[56]观察针刺对非酒精性脂肪肝大鼠肝功能指标及RBP4的影响,通过电针针刺丰隆、足三里、太冲、三阴交穴,结果提示,电针组与模型组相比较,TC、TG、AST、ALT和RBP4水平均显著下降,肝组织内脂肪性变减轻,由此推断可能是RBP4的下降,直接降低了胰岛素抵抗,减少脂肪在肝脏的堆积,从而改善肝功能。曾志华等^[57]通过观察电针结合穴位贴敷疗法对非酒精性脂肪肝血清RBP4的影响,将90例患者随机分为治疗组45例及对照组45例,对照组给予立普妥口服,治疗组给予电针结合穴位贴敷治疗,共治疗3个月。最后治疗组ALT、AST、TC、TG、血糖、血清胰岛素、胰岛素抵抗指数、血清RBP4含量均明显下降,优于对照组。表明电针配合穴位贴敷,可通过降低血清RBP4含量,从而改善胰岛素抵抗,达到治疗NAFLD的作用。

3 讨论

流行病学调查显示:2型糖尿病、高血压、高脂血症等常见病的发生发展与NAFLD密切相关,在西医治疗上欠缺有效药物及方案,中医治疗技术则显得尤为重要。近年来,关于针刺治疗NAFLD的研究越来越多,且内容也越发丰富,不仅是临床研究,更多还探讨了针灸治疗的机制,为研究药物及更好的治疗提供了有效的工作基础。针刺治疗NAFLD的机制研究大多围绕着“二次打击”学说展开,从一次打击的胰岛素抵抗,到“二次打击”学说的氧化应激、炎症反应,只要其中一个阶段得到有效控制,都能够改善肝脏的脂肪沉积,防治肝脏炎症进展,阻止向肝硬化、肝癌进展。但这些研究还存在一些不足:①纳入研究的NAFLD病例各个病理阶段分期不清,笼统地将所有病例归为非酒精性脂肪肝,但是在NAFLD病程中,需要积极治疗的是非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪性肝硬化及其相关并发症,单纯脂肪肝的病程相对稳定。②纳入病例样本量较少,缺少多中心、对照、双盲研究,临床科研设计重复率

较高,缺乏创新。临床观察及研究缺乏长期疗效观察,且缺乏合并并发症治疗效果。③动物模型大多均采用高脂饲料喂养造模,与临床实际情况还是有出入的,因此,其基础研究效果对于临床治疗的指导意义仍需多方位考察。针对以上问题,我们在以后的临床试验研究中,还需更加严谨,进一步利用现代化研究手段为针灸治疗NAFLD提供强有力的依据,完善其治疗方法。

参考文献:

- [1] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. JAMA, 2015, 313(22): 2263-2273.
- [2] 芮法娟,杨红丽,吕卓珍,等.非酒精性脂肪性肝病的流行病学研究进展[J].山东医药,2020,60(31):89-92.
- [3] TAKAHASHI Y, SUGIMOTO K, INUI H, et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(13): 3777-3785.
- [4] 赵文霞,张丽慧.非酒精性脂肪性肝病应归属“肝癖”论[J].河南中医,2015,35(8):1820-1822.
- [5] 祝凌,沈雷芳.针刺足少阳胆经治疗脂肪肝的效果研究[J].健康教育与健康促进,2013,8(3):222-224.
- [6] 李玥,刘新燕,方金,等.刺络泻血治疗肝郁脾虚痰瘀互结型非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J].中华中医药杂志,2016,31(11):4871-4875.
- [7] 董灿,张彩荣,薛博瑜,等.电针结合生活方式控制治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病:随机对照研究[J].中国针灸,2020,40(2):129-134.
- [8] 费亚军,费璇.水穴电针治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察及对肝脏CT值的影响[J].成都中医药大学学报,2018,41(2):56-59.
- [9] 李永丰,谢冬梅,姚立红,等.穴位微创埋线治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(6):550-551.
- [10] 黄鸿娜,黄晶晶,毛德文,等.八髎穴埋线联合祛瘀化痰汤治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2017,26(3):272-274.
- [11] 曾志华,曾明慧,陈康,等.穴位注射对非酒精性脂肪肝胰岛素抵抗的影响[J].重庆医学,2012,41(33):3481-3482.
- [12] 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.
- [13] 胡新乐,杨化冰.易善复联合穴位注射治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J].湖北中医药大学学报,2016,18(5):96-98.
- [14] 董慧君,余德海,刘若阳.疏肝调脂汤配合耳穴压豆治疗非酒精性脂肪肝(肝郁脾虚型)临床研究[J].四川中医,2019,37(12):93-95.
- [15] 陈艺,周伟泽,李燕.茵陈五苓散联合耳穴压豆对非酒精性脂肪肝患者氧化应激反应及炎症因子的影响[J].内蒙古中医药,2018,37(9):28-29.

- [16] 陈训梅. 益气活血降脂散合并耳穴压豆治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(16): 35-37.
- [17] 张年, 刘继洪, 鄢准兵. 耳穴贴压联合生活方式干预对非酒精性脂肪肝的疗效[J]. 广东医学, 2012, 33(14): 2179-2181.
- [18] 孔杜娟, 周小娟, 刘鹏飞, 等. 耳穴贴压联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝40例临床观察[J]. 河北中医, 2016, 38(4): 534-537.
- [19] 王峻彦. 耳穴贴压联合健康走治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 上海医药, 2018, 39(8): 29-31.
- [20] 胡鑫才, 黄小冬, 颜纯钊, 等. “手足十二针”联合中药治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 中医药通报, 2019, 18(1): 38-42.
- [21] 梁炳君, 沈维增, 廖圣榕. 穴位埋线联合疏肝化痰中药治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察[J]. 山西中医, 2019, 35(4): 36-37.
- [22] 阎晓悦, 任鑫, 等. 穴位埋线联合中药治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(2): 173-178.
- [23] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, HAZARI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 927-947.
- [24] JA H K, HYO J L, WON K, et al. Endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells promotes liver fibrosis via PERK-mediated degradation of HNRNP1 and up-regulation of SMAD2[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 181-193.
- [25] WANG H, KOURI G, WOLLHEIM C B. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipotoxicity [J]. J Cell Sci, 2005, 118(17): 3905-3915.
- [26] 侯洪涛, 裘艳梅, 张建, 等. GLP-1下调非酒精性脂肪肝大鼠 SOCS-3 和 SREBP-1c 的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(7): 1312-1316.
- [27] 余敏, 李钢, 唐成林, 等. 电针“丰隆”穴对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织固醇调节元件结合蛋白-1c的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(4): 308-314.
- [28] 周晓玲, 谢胜, 侯秋科. 穴位埋线对非酒精性脂肪性肝病大鼠 SREBP-1 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(6): 902-908.
- [29] 张毅, 唐成林, 田源, 等. 电针对非酒精性脂肪性肝病大鼠蛋白质二硫化物异构酶 A3 的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(2): 208-213.
- [30] SONGTAO YU, JANARDAN K, REDDY. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors [J]. BBA- Mol Cell Biol L, 2007, 1771(8): 936-951.
- [31] NAKAMURA M T, YUDELL B E, LOOR J J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids [J]. Prog Lipid Res, 2014, 53: 124-144.
- [32] 李宏, 徐尚, 李晓冲, 等. 非酒精性脂肪性肝病小鼠肝组织 PPAR α 和 UCP-2 表达[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(9): 1313-1315.
- [33] MORAN-SALVADOR E, LOPEZ-PARRA M, GARCIA-ALONSO V, et al. Role for PPAR γ in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage conditional knock-outs[J]. FASEB J, 2011, 25(8): 2538-2550.
- [34] 张毅, 唐成林, 田源, 等. 电针联合饮食调控对非酒精性脂肪性肝病大鼠过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和肝型脂肪酸结合蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(5): 345-351.
- [35] 杨茜雯, 王岩, 杨英. 穴位埋线对非酒精性脂肪肝模型大鼠脂质代谢及 AdipoR2-PPAR α -CPT1a 信号通路 mRNA 表达水平的影响[J]. 中国兽医学报, 2018, 38(10): 1989-1993.
- [36] 李晓东, 俞建顺, 陈芝芸, 等. 穴位埋线对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 PPAR γ 及 Visfatin 表达的影响[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(8): 562-563.
- [37] 王晓蔚, 康凯夫. NF- κ B 与炎症相关性肝癌[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(4): 315-318.
- [38] 周晓玲, 唐农, 吴腾, 等. 基于 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路背俞穴埋线治疗非酒精性脂肪性肝炎的机制研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(1): 59-66.
- [39] 曾志华, 曾明慧, 周萍, 等. 电针夹脊穴对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝 NF- κ B 表达及肝功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(23): 3440-3444.
- [40] 陈晓琳, 唐成林, 谢辉, 等. 电针对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝 TLR4、NF- κ B 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(11): 1584-1588.
- [41] 张羽萍, 华静. 库普弗细胞在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28(4): 315-317.
- [42] DOWMAN J K, TOMLINSON J W, NEWSOME P N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. QJM, 2010, 103(2): 71-83.
- [43] 敬晓琴, 袁喆. 高脂诱导的 NAFLD 大鼠模型血清 IL-6、TNF- α 等的变化[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(1): 31-34.
- [44] 程勇, 赵亚敏, 苏剑, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清白介素-18、白介素-8、肿瘤坏死因子- α 水平变化的临床意义[J]. 医学研究与教育, 2009, 26(3): 18-20.
- [45] 魏丹蕾, 赵慧玲, 曾蕊, 等. 刺络泻血疗法对非酒精性脂肪肝病相关炎症因子 IL-6、IL-18、TNF- α 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1631-1633.
- [46] 胡林, 敬胜男, 赖志红. 穴位埋线对非酒精性脂肪性肝病大鼠的治疗作用及部分机制研究[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(12): 875-876.
- [47] 王力, 龚标, 朱丽丽, 等. 电针对非酒精性脂肪性肝病大鼠血清及肝组织白介素-18 的影响[J]. 针刺研究, 2013, 38(3): 208-213.
- [48] 陈晓琳, 唐成林, 谢辉, 等. 电针对非酒精性脂肪性肝病大鼠脂代谢和炎症因子的干预效应[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(8): 1119-1123.
- [49] 巫国辉, 赵锋, 袁铿, 等. 瘦素对脂肪细胞的直接调节作用[J]. 中国美容医学, 2007, 16(10): 1346-1349.
- [50] 熊玮, 唐淑亚, 唐顺利. 不同程度非酒精性脂肪性肝病与血清瘦素及脂联素水平的比较分析[J]. 安徽卫生职业技术学院学

- 报, 2018, 17(5): 98-99.
- [51] 温秀梅, 陈芝芸, 龚秀杭, 等. 穴位埋线对非酒精性脂肪肝模型大鼠血清瘦素和脂联素的影响[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(2): 128-129.
- [52] 白春艳, 高大勇, 赵亚飞, 等. 电针对非酒精性脂肪肝大鼠瘦素、Adi的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(9): 1260-1263.
- [53] 曾蕊, 魏丹蕾, 张博, 等. 刺络泻血对非酒精性脂肪肝模型大鼠瘦素及脂联素的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 949-953.
- [54] 王蕊, 刘旭东. 穴位埋线对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏组织胰岛素 JNK1 信号通路的调控[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(10): 692-695.
- [55] SCHINA M, KOSKINAS J, TINIAKOS D, et al. Circulating and liver tissue levels of retinol binding protein 4 in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Res, 2009, 39: 972-978.
- [56] 朱丽丽, 苟正江, 曾志华, 等. 电针对非酒精性脂肪肝大鼠血清视黄醇结合蛋白4及肝功能的影响[J]. 针刺研究, 2012, 37(2): 99-103.
- [57] 曾志华, 曾明慧, 陈康. 电针配合穴位贴敷对非酒精性脂肪肝血清视黄醇结合蛋白4及胰岛素抵抗的影响[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(8): 620-622.

【责任编辑：宋威】

《广州中医药大学学报》征稿启事

《广州中医药大学学报》(ISSN 1007-3213/CN44-1425/R)是由广东省教育厅主管、广州中医药大学主办的综合性中医药学术类期刊, 国内外公开发行。为中国科技核心期刊、T2级优秀中医药科技期刊、RCCSE中国核心学术期刊(A)、中文核心期刊(2011版)、国家期刊方阵双效期刊, 先后被国内外多个重要检索系统/数据库收录, 并多次获国家、省部级优秀期刊奖项。

本刊为广大临床、教学、科研工作者提供学术交流平台, 全方位、多角度报道中医药领域各学科具有前瞻性、创造性和较高学术水平的科研成果和临床诊疗经验, 主要开设的栏目有: 中医理论探讨、中医药临床研究、中西医结合研究、针灸与经络、中药药理、中药资源研究、南药园地、名医经验传承、中医证候研究、专家论坛、新学科与新技术、中医文献研究和岭南医学研究等。本刊从2019年起改为月刊, 于每月20日出版。邮局发行, 邮发代号: 国内为46-275, 国外为BM7077。每期定价20.00元。编辑部地址: 广州市番禺区广州大学城外环东路232号, 广州中医药大学办公楼725室, 邮编: 510006; 电话: 020-39354129; 电子邮箱: gzzxyb@gzucm.edu.cn; 投稿官网: <http://xb.zyxy.com.cn>。欢迎投稿! 欢迎订阅!

投稿要求: (1)来稿要求立意新颖、资料真实、数据准确、方法科学、统计合理、结论合乎逻辑, 文字使用规范, 图表清晰、参考文献出处明确, 缩略语注明中文全称, 附中英文摘要、第一作者与通讯作者简介(包括姓名、性别、出生年份、学历、职称等)及联系方式(电话及E-mail)。(2)来稿应经作者工作单位审核以保证稿件资料来源真实、无争议等。收到本刊收稿回执后3个月内未接到稿件处理通知者, 可向本编辑部查询。如欲改投他刊, 请先与本刊联系, 切勿一稿多投。来稿超过6个月未与作者联系, 可另投他刊。(3)依照《著作权法》, 本刊将按相关规范和标准对来稿进行文字修改、删节, 凡涉及原意的修改、补充或删节提请作者考虑, 并退回原稿请作者修改。作者应遵守《著作权法》, 避免侵犯他人知识产权, 引用他人的资料应以参考文献或注释等形式标明出处。对决定录用的稿件本刊酌情收取论文版面费, 并用正式函件发出录用通知, 由作者签署《论文著作权》书回函同意在本刊发表, 保证论文内容真实, 文责自负。稿件刊出后酌致稿酬(为方便作者, 稿酬已于收取版面费时扣除), 并赠当期杂志2册。(4)本刊对国家及省部委基金资助项目的稿件优先录用, 请作者准确标注项目(课题)编号, 并附课题资助证明复印件。(5)本刊已被国内外多家数据库收录, 并已加入《中国学术期刊(光盘版)》等。凡在本刊发表的论文, 其著作权归作者所有, 版权属本刊所有。本刊有权将其编辑的刊物制成电子版, 统一纳入相关数据库, 作者如未做特殊声明则视为同意。本刊所付稿酬包含著作权使用费及数据库使用费, 不再另外付酬。

· 《广州中医药大学学报》编辑部 ·