DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.037

苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪肝成分与机制的研究进展

由智夫[1],杨玲珑[1],刘桐[1],孙鹤员[1],王斌[1],张杨[2]
(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:非酒精性脂肪肝病(Non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是目前临床常见的消化系统疾病,其发病机制尚不完全明确,临床发病症状常常不明显,而发病率逐年上涨,因此已经成为世界医疗系统重点关注的消化类疾病之一。于机制来看,NAFLD发病的"二次打击"学说被广泛接受,一次打击为胰岛素抵抗影响脂质代谢,二次打击为脂质过氧化与氧化应激。西医治疗手段主要是通过调控胰岛素敏感性、使用抗氧化剂等改善,并提倡生活习惯及方式的改变和预防。虽然西医治疗手段效果显著,但仍存在耐药性发展、严重不良反应等问题。中医药因其整体性、多样性、不良反应小、治疗效果同样显著等一系列优势,如今已成为治疗NAFLD的最优解之一。综述苓桂术甘汤在治疗NAFLD的药理作用与理论机制,旨在为今后的相关研究提供参考。

关键词:苓桂术甘汤;非酒精性脂肪肝;活性成分;机制;综述
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0190-06

Research Progress on Components And Mechanism of Linggui Zhugan Decoction(苓桂术甘汤) in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

YOU Zhifu[1],YANG Linglong[1],LIU Tong[1],SUN Heyuan[1],WANG Bin[1],ZHANG Yang[2]
(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150040,Heilongjiang,China;
2. The First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150000,Heilongjiang,China)

Abstract:Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) is a common digestive disease,its pathogenesis is not completely clear,clinical symptoms are often not obvious,and the incidence rate is increasing year by year,so it has become one of the digestive diseases that the world's health care system focuses on. In terms of mechanism,the "two strikes" theory of NAFLD is widely accepted,with the first strike being insulin resistance and the second strike being lipid peroxidation and oxidative stress. Western medical treatment is mainly through the regulation of insulin sensitivity,the use of antioxidants and other improvements,and advocates the changes in lifestyle habits and ways of prevention. Although Western medical treatment means are effective,there are still problems such as the development of drug resistance and serious side effects. Traditional Chinese medicine(TCM) is nowadays one of the optimal solutions for the treatment of NAFLD due to a series of advantages such as its holistic nature,versatility,less side effects and equally significant therapeutic effects. This paper reviewed the pharmacological effects and theoretical mechanisms of Linggui Zhugan Decoction in the treatment of NAFLD,aiming to provide a reference for future related studies.

Keywords:Linggui Zhugan Decoction(苓桂术甘汤);non-alcoholic fatty liver disease;pharmacological components;mechanism;review

非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是一种以脂质异常堆积在肝细胞为主要特征的慢性肝病,主要由代谢综合征引起,但其具体发病机制尚不明确[1]。近年来,NAFLD发病率在国内外日益增高,若不加以重视则易发展为肝脏脂肪变性、肝炎、肝硬化及肝癌等中重度疾病,对人类的健康产生不可忽视的影响,并已经成为全球公共卫生的重要问题之一。临床目前在治疗NAFLD采用针刺治疗[2]、生活方式干预、保肝降酶辅助药物治疗等方案,但尚无明确药物治疗,因此找到现阶段的代替治疗策略至关重要。苓桂术甘汤最早记载于汉代医圣张仲景《伤寒论》《金匮要略》中,由茯苓、桂枝、白术、甘草4味药组成,药简力宏,用途广泛,有温阳化饮、健脾祛湿之效。近年来研究发现,苓桂术甘汤对于治疗NAFLD具有明显疗效,且中医药具有治疗不良反应小、疗效显著、多成分、多靶点、整体及多样性等得天独厚的优势。本文对近年来苓桂术甘汤治疗NAFLD的相关理论和机制进行总结,旨在为未来临床治疗提供重要参考,综述如下。

基金项目:国家自然科学基金项目(81973601);黑龙江省自然科学基金项目(LH2023H059)
作者简介:由智夫(2001-),男,黑龙江齐齐哈尔人,硕士在读,研究方向:肝脾胃消化系统的中西医结合临床。
通讯作者:张杨(1982-),男,黑龙江哈尔滨人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治胃癌前病变。E-mail:yangzhang83@163.com。

1 NAFLD的中西医认识

1.1 NAFLD的中医共识

NAFLD在中医古籍上并无明确命名,根据其病因病机及

不同证型可以归纳在“积聚”“胁痛”“痰证”“肝癖”等范畴内。NAFLD的发病与痰浊、气滞、瘀血、热郁、湿阻有关,其主要发病机制为脾失健运、痰浊内生、肝失疏泄、气机阻滞,属本虚标实之证。辨证分型有肝郁脾虚证、湿热蕴结证、痰湿阻遏证、脾肾两虚证、气滞血瘀证等[3]。其中以肝郁脾虚证较为多见。盖脾主中州,为气机升降之枢纽,脾失健运,则痰生湿阻,肝失疏泄,则气机运行不畅,肝脏功能失调。《临证指南医案》曰:“补脾必以疏肝,疏肝即所以补脾也”。由此可见,疏肝健脾、祛湿化浊是治疗NAFLD的基本中医原则。

1.2 NAFLD的西医共识

NAFLD目前被广泛认为是以一种由遗传因素、宿主代谢失调及环境等多种因素相互作用引发的复杂代谢相关疾病[4]。2020年,NAFLD已被医学界更名为代谢功能障碍性脂肪肝病(Metabolic dysfunction - associated fatty liver disease, MAFLD),二者在诊断标准、整体优势、临床差异、患者感受方面有着显著区别[5]。尽管如此,两者均属于代谢类脂肪肝性疾病,本文中将继续使用NAFLD这一术语。其中,脂质异常堆积在肝细胞内为NAFLD主要临床表现。NAFLD目前全球患病率日益增高,与2型糖尿病和肥胖密切相关,临床上缺乏明确且规范的药物治疗此类疾病,并且无准确且经济的成像工具观测。NAFLD与肥胖率共同增长,易发展为代谢相关脂肪性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝细胞癌、肝纤维化等多种疾病[6]。其中,NASH会结合肝细胞气球样变与脂肪变性导致纤维化的进一步严重发展[7]。大多数患者无明显症状,部分患者可能出现疲劳、乏力、肝肿大或黑棘皮症等表现,通常通过谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)和谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)等肝功能检查发现[8]。临床上国内外现除了采用饮食与生活方式改变等手段,还使用胰岛素增敏剂(如二甲双胍)、抗氧化剂(如己酮可可碱)、调节核转录因子、降脂药物等治疗NASH或NAFLD的靶点[9-10]。

2 苓桂术甘汤治疗NAFLD的中医理论基础

《金匮要略》曰:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,由此可见,古代医家十分重视肝脾之间的密切联系。NAFLD病位在肝,与脾肾尤其是脾有关。从中医五行角度出发,肝属木,脾属土,在病理上木旺则乘土,横逆犯脾则肝郁脾虚,致使脾胃运化失常;补土则使肝气条达,疏泄有度。生理上,肝疏泄气机助脾胃升清降浊,脾气健运则肝气条达。中医经典向来强调“肝脾同调”,其理论基础亦在NAFLD的治疗中占据核心地位。脾主运化,运化失调则致使中焦运行不畅,水谷精微不得输布,脂浊内生,拥堵肝络,肝失疏泄则气机运行不畅,形成“脾虚-肝郁-痰瘀”的恶性循环。苓桂术甘汤重用甘淡茯苓为君,健脾利湿以断痰饮之源;桂枝温阳化气,助茯苓利水渗湿;白术燥湿健脾利水,炙甘草调和诸药,共行温阳健脾、利水渗湿之效。现代临床治疗中亦印证此理论,饶显俊等[11]总结谢晶日教授的经验,强调土得木而达,木得土而疏的观点,并举例多个医案证明肝脾同调的效用性,侧面印证了苓桂术甘汤“治脾以疗肝”的科学内涵。

《素问·经脉别论篇》曰:“食气入胃,散精于肝”,即脾胃运化后的水谷精微运输到肝脏,也可见肝脾的密切联系。脾主运化,主要就是运化水谷精微,通过脾气散精将肝脏内的脂质运化到全身各处,达到减轻NAFLD的目的。苓桂术甘汤内茯苓、白术、甘草均有健脾的功效,四药合用,补脾疏肝,调节脾胃运化功能。由此可见,苓桂术甘汤对于治疗NAFLD具有坚实的中医理论支撑。

3 苓桂术甘汤治疗NAFLD的药理成分

目前,寻找更合理、更高效、不良反应更小,临床试验更完善的药物治疗NAFLD为当务之急。苓桂术甘汤作为仲景千古名方,现代被广泛用于呼吸系统[12]、消化系统、心血管系统[13]及各种内科疾病中。在采用搜索CNKI、Pubmed数据库与多种研究手段帮助下,发现苓桂术甘汤内的四种药物茯苓、桂枝、白术、甘草均含有降脂、保肝等改善NAFLD的活性成分。现总结如下。

3.1 君药茯苓

中药茯苓是真菌茯苓的干燥菌核,归脾、肾、心、肺四经,具有健脾利水、安神祛痰的功效[14]。茯苓的化学成分复杂,主要由三萜类化合物、多糖类及甾醇类构成[15]。程玥等[16]提取茯苓化学成分并建立小鼠正常组、模型组、阳性药物组及各种提取物低中高剂量组,分别测定小鼠血清ALT、AST水平,结果显示模型组小鼠细胞核萎缩坏死、汇管区边缘界板破坏等现象,提取物组则表现为肝细胞排列整齐、细胞核较为完好、低程度炎症细胞浸润等,证实茯苓提取物对于改善小鼠肝细胞损伤具有良好作用,其中以茯苓多糖(Poria cocos mushroom polysaccharides, PCP)高剂量组治疗效果最佳。关彦豪[17]探讨茯苓中提取的三萜类化合物-茯苓酸(Pachymic acid, PA)改善NAFLD机制,结果表示PA可以加速小鼠肝细胞脂质分解,上调β-氧化作用加速脂质分解。张淑静等[18]研究PCP对于C57BL/6J小鼠糖脂代谢的影响建立模型实验,发现PCP可以通过影响LDLRmRNA、SREBP-1mRNA、ACCmRNA等基因转录水平继而调节小鼠体内脂质平衡,改善小鼠高脂血症,降低胆固醇及甘油三酯水平。WANG J Y等[19]研究发现,PCP可以加速肝脏内外血液循环,使脂质运输向血液,影响葡萄糖的氧化利用,进而增强脂质代谢,减轻肝脏内的脂肪变性。现代研究发现,茯苓多糖具备调控SREBP-1相关通路的能力逆转异常脂质代谢,改善并治疗NAFLD[20]。综上研究表明,茯苓提取物能够改善肝细胞损伤,茯苓多糖(PCP)是改善NAFLD的关键成分。

3.2 臣药桂枝

桂枝作为苓桂术甘汤的臣药,味辛、甘、性温,有发汗解肌、温通经脉、助阳化气、平冲降逆的功用。在现代研究中,刘青等[21]通过对桂枝水煎液乙酸乙酯萃取物进行反相RP-18柱分段,并分离出6种化合物(包括木脂素、羧酸类化合物、首次从桂枝中分离出的高含氧没药烷型倍半萜类化合物及1种新化合物)。研究发现,桂枝对于改善血液循环、调节血压、扩张血管有着不错的疗效。由此考虑桂枝是否同样具备调节血脂,降低血液内外脂质沉积的现象,并进一步探索桂枝内的多种活性成分。其中,桂枝中所含有的包括挥发油成分(肉桂醛,肉桂脂,肉桂酮等)、桂皮酚、桂皮醛、香皮素、香皮酸、香皮醇、香豆素等活性成分具有调节血脂的作用[22-23]。然而,桂枝中的活性成分(如肉桂醛)虽在改善血液循环等方面研究明确,但直接抗NAFLD的机制尚未阐明。值得注意的是,苓桂术甘汤

经方中桂枝与茯苓共行温阳利水之效，这是否提示其在改善肝脏微环境中间接治疗NAFLD，此协同作用仍需要深入挖掘。

3.3 佐药白术

“浙八味”之一的中药白术作为苓桂术甘汤内的佐药，方义中与桂枝、甘草共行健脾温阳、利水燥湿之功。其性温，味甘苦，归脾胃二经。尹露莹等[24]采用硅胶柱色谱等多种分离方式对白术95%乙醇提取物进行继续分离得到42种化合物并进行鉴定，得到包括倍半萜类、脂肪酸及酚酸类等成分。深入剖析发现，白术内的活性成分对于治疗NAFLD依旧有着不错的疗效。张文友等[25]通过对db/db糖尿病小鼠进行分组及干预治疗，油红O染色，Western blot等手段检测肝脏组织中胰高血糖素样肽-1受体（Glucagon-like peptide 1 receptor，GLP-1R）等蛋白表达等方式发现，白术提取物治疗组的小鼠肝细胞炎性及空泡明显减少，白术提取物组肝组织脂滴染色面积明显降低（$P<0.01$），证实白术提取物可缓解肝脏损伤，并改善肝脏内脂质沉积。刘静等[26]研究发现白术挥发油提取物组小鼠平均体质量明显降低（$P<0.01$），肝脏湿重，血清总胆固醇（Serum total cholesterol，TC）、葡萄糖、ALT含量，肝脏内TC等含量，肿瘤坏死因子（Tumor necrosis factor-α，TNF-α）等蛋白阳性表达对比模型组小鼠均明显降低，证明白术内挥发油、多糖类提取物对于NAFLD拥有明显治疗作用。LI Q等[27]认为，白术内的主要活性成分白术内酯Ⅲ（Atractylenolide Ⅲ，ATL Ⅲ）可以改善喂养高脂饮食（High-fat diet，HFD）诱导的小鼠肝脏脂肪变性，减轻肝脏炎症、纤维化等肝损伤，深入研究后发现ATL Ⅲ可以激活脂联素受体蛋白（Adiponectin receptor 1，AdipoR1）从而诱导可调节细胞重要蛋白质沉默信息调节因子（Silent information regulator 1，SIRT1）的腺苷酸激活蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）通路的激活，其中ATL Ⅲ的主要机制为部分逆转小鼠肝脏AdipoR1及其下游信号[包括参与脂质积累的肝激酶（Liver kinase B1，LKB1）与AMPK等蛋白水平]的表达等。PARK Y J等[28]也发现白术水提物可以通过促进AMPK通路的表达改善肥胖及脂质沉积的现象。此外，白术主要成分白术素还可抑制肝脏细胞铁死亡从而治疗HFD诱导的NAFLD小鼠[29-30]。大量数据显示，白术提取物通过多种活性成分，如挥发油、多糖和白术内酯Ⅲ显著改善肝脏脂质沉积和炎症反应，又可以通过激活AMPK通路、调节脂质代谢以及抑制肝细胞铁死亡，展现出在代谢性脂肪肝疾病中的潜力。

3.4 使药甘草

味甘性平的炙甘草在苓桂术甘汤中有着益气健脾、调和诸药的功效。而甘草中含有的主要活性成分为三萜皂苷类、黄酮类、游离酚类[31]。研究发现，三萜皂苷类及黄酮类是治疗NAFLD或MAFLD的最有效成分[32-33]。李云等[34]基于网络药理学并探索TCMSP等数据库发现，甘草活性成分中槲皮素、甘草酸（三萜类羧酸）等可能是治疗NAFLD的主要成分，并调节前列腺素G/H合酶2、雌激素受体1等靶点治疗NAFLD。赵丽珠等[35]构建黄芪汤水煎液指纹图谱并指认16个活性成分，发现黄芪汤内甘草中含有的甘草次酸（Glycyrrhetinic acid，GA）、甘草素等拥有治疗NAFLD的作用。樊亚东等[36]探讨甘草中甘草酸内药用结构18-α甘草次酸对棕榈酸（Palmitic acid，PA）诱导的NAFLD斑马鱼的影响，将细胞接种于24孔细胞培养板，并建立空白组、PA组、18α-GA低高剂量组（2.5、10 μmol/L）。结果显示，PA组较正常组有明显的脂质沉积（$P<0.01$），而18α-GA干预的两组肝细胞内脂质沉积均有明显改善（$P<0.05$，$P<0.01$）；PA组较正常组NAFLD细胞模型低密度脂蛋白（Low density lipoprotein，LDL）、总胆固醇（Total cholesterol，T-CHO）、甘油三酯（Triglyceride，TG）水平明显升高（$P<0.01$），高密度脂蛋白（High density lipoprotein，HDL）水平明显降低（$P<0.01$）；18α-GA两组则相反。干预组与模型组具有明显差异，证实GA对于NAFLD的治疗效果。然而，同时研究发现甘草内的18α-GA会诱导提高斑马鱼的死亡率等毒性作用，这可能提示临床需谨慎配伍。总体而言，甘草在NAFLD治疗中发挥不可或缺的作用，是苓桂术甘汤治疗NAFLD的重要组成部分。

3.5 佐使药炮制对NAFLD的影响

为追求学术的严谨性，根据苓桂术甘汤内原方在《伤寒论》中的记载“白术、甘草各二两，炙”。现代常用麸炒白术和炙甘草作为苓桂术甘汤的炮制方法。为探究炮制后的白术及甘草是否会影响苓桂术甘汤对NAFLD的治疗效果，查阅相关文献后发现炙甘草或炒甘草会影响甘草内三萜类及黄酮类成分改变，因此炮制时间宜短，温度应适宜[37]。费莹等[38]检测麸炒白术中3种白术内酯的含量变化，发现其在10 min中内的含量达到峰值，随后含量下降。因此，在现代医学领域中，运用适宜的时间及温度，合理地采用中药炮制方法有助于优化药物成分的含量，提高治疗效果，可见怎样改善方剂制备工艺仍然是今后研究中不可忽视的内容。

综上所述，从现代科学的角度出发，笔者认为苓桂术甘汤内除桂枝以外的三药对于NAFLD的治疗均起着直接作用，在治疗NAFLD方面具有较好的疗效和应用前景，而桂枝药理成分在苓桂术甘汤中是否发挥间接改善NAFLD的功能仍需要进一步探讨。

3.6 药理成分的关联阐述

综合上述分析，苓桂术甘汤治疗NAFLD的药效物质基础，深刻体现了其组方遵循的“君臣佐使”配伍原则。作为君药，茯苓（如茯苓多糖PCP）在调节脂质代谢核心通路（如FXR-SREBP-1轴）以及改善肝脏能量代谢方面发挥着主导作用。臣药桂枝，其温通阳气、助化水湿之功，不仅协同君药利水渗湿，其潜在的改善循环作用也可能为肝脏微环境优化提供支持。佐药白术（含白术内酯Ⅲ等），通过健脾燥湿，激活AMPK通路、抑制肝细胞损伤（如铁死亡），显著减轻肝脏脂质堆积和炎症反应。使药甘草，调和诸药之性，其自身在调节糖脂稳态、对抗氧化应激方面的功效，对全方整体疗效起到增效和协同作用。这种基于不同药味活性成分及其作用特点的协同整合，正是苓桂术甘汤发挥“温阳健脾，利水渗湿”整体功效，有效干预NAFLD发生发展中“二次打击”关键环节的现代科学诠释。

4 苓桂术甘汤治疗NAFLD的机制

现有研究表明，苓桂术甘汤主要通过调控关键信号通路、改善能量代谢与胰岛素抵抗、抑制氧化应激等多途径发挥治疗NAFLD的作用。

4.1 调控 NAFLD 相关信号通路

4.1.1 干预法尼醇 X 受体(Farnesoid X receptor,FXR)相关通路 FXR 是一种在肝脏和肠道内主要表达的胆汁酸激活的核受体,它是调节胆汁酸合成的关键基因,并参与糖类和脂质的代谢[39]。FXR 激动剂可以特异性地抑制固醇辅酶 A 去饱和酶(Stearoyl - coA desaturase 1,SCD1)、二酰甘油酰基转移酶 2 和脂素 1 的表达。这一作用降低了肝脏内单不饱和脂肪酸的水平,并介导减少脂质的吸收进一步降低肝脏内多不饱和脂肪酸的水平,通过胆汁酸依赖性降低肠道内脂质吸收及脂肪生成的选择性变化治疗 NAFLD[40]。FXR 改善肝脏内脂质代谢并治疗 NAFLD 的主要功能是直接调节将胆固醇转化为胆汁酸的限速酶(Cholesterol 7 - alpha hydroxylase,CYP7A1),诱导不常见的核受体小二聚体伴侣(Small heterodimer partner,SHP)减少脂肪生成通路 SREBP - 1 的转录因子,包括减少脂肪酸合酶(Fatty acid synthase,FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶和 SCD1 等,最终,脂质积累的程度取决于肝脏内 FXR 的调节因子[41]。

张傲等[42]采用分组实验探讨苓桂术甘汤治疗 NAFLD 作用机制,蛋白免疫印迹法及荧光染色结果显示苓桂术甘汤组 FXR 及 SHP 蛋白表达与荧光上调,CYP7A1、SREBP - 1c 等蛋白表达下调,这提示苓桂术甘汤治疗 NAFLD 的作用机制可能与其干预 FXR 通路有关。

4.1.2 调控 SREBP - 1 相关通路 在上述论述中,FXR 为 SREBP - 1 的上游通路,而 SREBP - 1 是作为脂肪酸生成的重要调控因子,在脂质代谢作用中起着关键作用。杜鹏云等[43]探讨间歇性禁食联合苓桂术甘汤及益生元对非酒精性脂肪肝 C57BL/6J 小鼠的影响,将小鼠分为对照组、模型组以及 5 组干预组测定基因差异水平。研究结果表明,包括高浓度苓桂术甘汤组(10.92 g/kg)的干预组相比于模型组 SREBP - 1 通路中 SREBP - 1c 与 FAS 基因的表达显著降低,与对照组整体水平相近。徐若蕙等[44]采用类似分组实验方式探讨苓桂术甘汤通过 THRSP - SREBP1 通路对 NAFLD 大鼠的影响,结果显示苓桂术甘汤可以通过抑制转录激活因子甲状腺激素响应蛋白(Thyroid hormone response protein, THRSP),从而降低下游 SREBP - 1 的表达改善 NAFLD 症状。这些研究结果均证实了苓桂术甘汤在干预 SREBP - 1 通路方面的作用,并表明其通过这一机制可以有效缓解或治疗肝脏内脂质的积累,提供了有价值的治疗策略和机制思路。

4.1.3 抑制 STING - TBK1 - NF - κB 通路 曹琳[45]在其博士学位论文中系统研究并阐述了苓桂术甘汤对于治疗 NAFLD 通路的影响,其中主要论述了 STING - TBK1 - NF - κB 通路。干扰素激活基因(Stimulator of interferon Genes,STING)的激活能够触发核因子(Nuclear factor - kappa B,NF - κB)依赖的炎症反应,产生并促进 NAFLD 的发展。通过荧光染色及体外建模等各种手段,曹琳发现模型组 STING 表达明显升高,干预组 STING 蛋白水平显著降低,进一步发现,STING 在巨噬细胞的调控中起着重要作用;STING 的激活可以明显增强巨噬细胞促炎症反应增加 TANK 结合激酶(TANK - binding kinase 1, TBK1)磷酸化,而苓桂术甘汤可以通过降低 STING 的表达及减少 TBK1 磷酸化,抑制炎症反应的发生。此外,STING 激活可以明显增加肝细胞内脂质的积累,而苓桂术甘汤可以通过减少 STING 的激活,改善了肝脏内脂质的沉积。研究还指出,苓桂术甘汤可以减少线粒体损伤,进一步避免了释放的线粒体 DNA 而导致的 STING 激活,从而减轻炎症反应。总体而言,其研究总结观点为苓桂术甘汤可以抑制 STING - TBK1 - NF - κB 通路的激活,达到减少炎症因子释放的目的,以此来改善肝脏炎症及 HFD 饮食引起的肝脏内脂质的沉积。

4.1.4 其他通路 除上述通路外,也有许多信号通路或许为苓桂术甘汤治疗 NAFLD 的潜在机制之一。张援等[46]研究发现苓桂术甘汤可以干预 miRNA - 125a 相关通路影响脂肪酸分解治疗 NAFLD。郭一等[47]探讨苓桂术甘汤与茵陈蒿汤合方对于 NAFLD 的作用,研究发现苓桂术甘汤组有利于干预及影响核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2 - related factor2,Nrf2)/抗氧化反应元件(Antioxidant response element, ARE)信号通路,调控下游基因表达进而改善 NAFLD。此外,基于网络药理学等方法,研究者还发现苓桂术甘汤可能通过白细胞介素 - 17 通路、乙肝/丙肝通路等多条信号通路改善 NAFLD[48-49]。至于苓桂术甘汤内单独药物仍有一部分信号通路作用于 NAFLD,在此不多余赘述。

4.1.5 各通路的协同机制 由上述内容可见,苓桂术甘汤并非孤单作用于某一单一靶点,而是通过 FXR - SREBP - 1 轴和 STING - TBK1 - NF - κB 通路共同形成调控网络。FXR 的激活抑制 SREBP - 1 表达,减少脂质的合成;而 STING - TBK1 - NF - κB 通路的抑制可以减轻由炎症因子释放的炎症反应,从而达到治疗 NAFLD 的目的。

4.2 影响线粒体能量代谢

除了直接影响脂质代谢以外,近年来越来越多的文献提示着苓桂术甘汤治疗 NAFLD 的其余复杂机制。赵传志等[50]通过建立大鼠模型实验,网络药理学及分子对接技术提出,苓桂术甘汤可能是根据干预白蛋白基因(Albumin,ALB)、过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferator activated receptor gamma,PPARG)等基因影响线粒体能量代谢调控脂质代谢,并通过抑制白细胞介素 - 6(Interleukin - 6 ,IL - 6)等炎症因子进而缓解肝脏炎症损伤治疗 NAFLD。

4.3 改善胰岛素抵抗

柳涛等[51]课题组通过临床对照试验首次提供了苓桂术甘汤可以改善 NAFLD 患者胰岛素抵抗的循证医学依据,同时印证了本文上述苓桂术甘汤可以影响线粒体代谢进而改善 NAFLD 的内容。NING Y 等[52]研究发现苓桂术甘汤可以靶向调节肠道菌群,从而降低血浆中的胰岛素浓度。ZHU M Z 等[53]研究也提示了苓桂术甘汤可以影响胰岛素抵抗相关通路,如磷脂酰肌醇 3 - 激酶(Phosphatidylinositol3 - kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B signalin,Akt)通路、AMPK 通路等,并提出参与这些通路的某些基因可能作为药物靶点治疗 NAFLD。

4.4 抗氧化应激反应

罗华兵等[54]针对 100 例脾虚痰瘀型患者使用苓桂术甘汤治疗并检测氧化应激指标水平,其中丙二醛水平显著下降,超氧化物歧化酶显著上升,证实苓桂术甘汤可以抗氧化应激反应改善 NAFLD。另外,许多研究及综述都阐述了苓桂术甘汤的恢复氧化应激平衡的作用[55-56]。

4.5 其他

除上述主要机制外，苓桂术甘汤还有调控肠道菌群[57]，激活细胞自噬[58]等其余机制改善或治疗 NAFLD 类疾病。

目前，针对 NAFLD 的发病机制，被学术界广泛承认的是“二次打击学说”，即胰岛素抵抗增加脂肪酸合成为一次打击，氧化应激引起炎症反应为二次打击[59]。苓桂术甘汤可以调控 FXR－SREBP－1 轴协同降低肝脏脂质负荷，通过 STING－TBK1－NF－κB 通路阻断二次打击进程，并通过改善胰岛素抵抗，抗氧化作用等多维度改善代谢稳态。

5 讨论与展望

近年来，NAFLD 作为一项发作率逐渐上升的慢性肝脏疾病，已经引起广泛关注。NAFLD 严重影响广大患者身心健康，且容易进一步恶化为肝炎，肝纤维化，甚至肝癌等重大疾病。现代社会生活习惯及饮食是其发病的重要因素，使得 NAFLD 患者日渐增多。中医药在目前尚无稳定且规范的西医药物治疗情况下发挥出得天独厚的优势，苓桂术甘汤便是其中重要代表。本文总结了苓桂术甘汤在治疗 NAFLD 中的药理成分及其作用机制。如苓桂术甘汤中的茯苓多糖、白术内酯和甘草次酸等成分具有显著的治疗效果。苓桂术甘汤疏肝健脾，崇土制水，从治脾的角度疗肝，在中医角度本就有着牢固的理论支撑。其整体又是通过 FXR、SREBP－1、STING 相关通路，影响线粒体蛋白表达及代谢，改善胰岛素抵抗及氧化应激反应等重要机制发挥对 NAFLD 的预防和治疗作用。这将为今后临床治疗 NAFLD 类疾病提供重要参考，也证明了苓桂术甘汤作为中医治疗手段的潜力。

但是由于中药成分较复杂，NAFLD 发病机制尚不详细明确等问题，针对苓桂术甘汤治疗 NAFLD 的研究仍旧面临一些困难与挑战。其一，桂枝虽在改善血液循环中具有明显作用，但其在苓桂术甘汤中治疗 NAFLD 的作用靶点尚不明确，君臣佐使的现代医学诠释急需完善；其二，白术及甘草的各种炮制工艺对治疗效果的影响还未量化，制约临床标准化应用；其三，苓桂术甘汤改善 NAFLD 的发病机制杂糅繁琐，临床试验较少，缺乏循证医学依据；其四，现有机制研究多是聚焦于单一路径，苓桂术甘汤治疗过程中各个机制又难分主次，亟待动态网络的建立与解析。中医药作为中国文化的重要组成部分，在治疗各类复杂疾病中始终占据着重要的地位。在今后的研究中应理论与实际相结合，运用分子对接等技术，探究复方各成分与机制之间的协同规律，为中医药精准治疗 NAFLD 提供高等级证据，为人类早日攻克 NAFLD 提供重要支持。

参考文献

[1] FLESSA C M, NASIRI－ANSARI N, KYROU I, et al. Genetic and diet－induced animal models for non－alcoholic fatty liver disease (NAFLD) research[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15791.

[2] 胡馨月，罗亚，祖芳，等. 电针“丰隆”“足三里”对非酒精性脂肪肝大鼠 SIRT1/FOXO1 信号通路的影响[J]. 针刺研究，2025，50(2)：150－158.

[3] 徐艺真，杜时雨，葛成慧. 非酒精性脂肪肝患者血清 HA、PC－Ⅲ、Ⅳ－C 水平变化及其与中医证型的关系[J]. 辽宁中医杂志，2023，50(12)：74－76.

[4] RONG L, ZOU J Y, RAN W, et al. Advancements in the treatment of non－alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 13: 1087260.

[5] GOFTON C, UPENDRAN Y, ZHENG M H, et al. MAFLD: how is it different from NAFLD? [J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(Suppl): S17－S31.

[6] NASSIR F. NAFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers[J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 824.

[7] HAAS J T, FRANCQUE S, STAELS B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78: 181－205.

[8] POUWELS S, SAKRAN N, GRAHAM Y, et al. Non－alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 63.

[9] MADIRAJU A K, ERION D M, RAHIMI Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase[J]. Nature, 2014, 510(7506): 542－546.

[10] KOPPE S W P, SAHAI A, MALLADI P, et al. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet[J]. J Hepatol, 2004, 41(4): 592－598.

[11] 饶显俊，张曦丹，梁光烨，等. 谢晶日从“木土同病”论治胆汁反流性胃炎经验[J]. 中医杂志，2024，65(17)：1757－1761.

[12] 赵真. 苓桂术甘汤合补阳还五汤治疗慢性肺心病合并心功能不全临床观察[J]. 光明中医，2022，37(24)：4436－4439.

[13] 雷荣浩. 苓桂术甘汤加味辅治慢性充血性心力衰竭疗效观察[J]. 实用中医药杂志，2023，39(9)：1815－1817.

[14] 刘晓菲. 羧甲基茯苓多糖的纯化及生物活性研究[D]. 广州：华南理工大学，2018.

[15] 邓桃妹，彭代银，俞年军，等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药，2020，51(10)：2703－2717.

[16] 程玥，丁泽贤，张越，等. 不同茯苓提取物对急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 安徽中医药大学学报，2020，39(4)：73－77.

[17] 关彦豪. 茯苓酸改善非酒精性脂肪肝脂质堆积的机制研究[D]. 广州：广州中医药大学，2023.

[18] 张淑静，宁真真. 茯苓多糖对糖尿病小鼠糖脂代谢和氧化应激紊乱的影响[J]. 天然产物研究与开发，2025，37(2)：195－203.

[19] WANG J Y, ZHENG D, HUANG F J, et al. Theabrownin and *Poria cocos* polysaccharide improve lipid metabolism *via* modulation of bile acid and fatty acid metabolism[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 875549.

[20] 黄诗瑶，孔亮，王佳华，等. 茯苓多糖通过调控 Akt/mTOR/SREBP－1c 信号通路对非酒精性脂肪性肝病小鼠的改善作用[J]. 中成药，2025，47(1)：58－65.

[21] 刘青，刘珍伶，易立涛. 桂枝水煎液的化学成分研究[J]. 中国中药杂志，2024，49(12)：3258－3262.

[22] 凡永杰，黄森宇，刘原，等. 桂枝汤及其类方治疗心血管疾病的研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2019，46(8)：1766－1768.

[23] 徐锋，王德健，王凤，等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志，2016，31(11)：4653－4657.

[24] 尹露莹，司金光，张海新，等. 白术化学成分及抗炎活性研究[J]. 中草药，2025，56(2)：408－420.

[25] 张文友，李紫梅，吴礼宜. 白术提取物对 db/db 小鼠降血糖作用及机制研究[J]. 中药药理与临床，2022，38(6)：120－125.

[26] 刘静，苏洁，吴雯琰，等. 白术不同提取物对非酒精性脂肪肝模型小鼠的作用研究[J]. 中药药理与临床，2023，39(5)：75－82.

[27] LI Q，TAN J X，HE Y，et al. Atractylenolide Ⅲ ameliorates non－alcoholic fatty liver disease by activating hepatic adiponectin receptor 1－mediated AMPK pathway[J]. Int J Biol Sci，2022，18(4)：1594－1611.

[28] PARK Y J，SEO M G，COMINGUEZ D C，et al. *Atractylodes chinensis* water extract ameliorates obesity *via* promotion of the SIRT1/AMPK expression in high－fat diet－induced obese mice[J]. Nutrients，2021，13(9)：2992.

[29] SONG G Y，KIM S M，BACK S，et al. *Atractylodes lancea* and its constituent，atractylodin，ameliorates metabolic dysfunction－associated steatotic liver disease *via* AMPK activation[J]. Biomol Ther (Seoul)，2024，32(6)：778－792.

[30] YE Q Y，JIANG Y，WU D，et al. Atractylodin alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2－mediated ferroptosis[J]. Heliyon，2023，9(7)：e18321.

[31] CECCUZZI G，RAPINO A，PERNA B，et al. Liquorice toxicity：a comprehensive narrative review[J]. Nutrients，2023，15(18)：3866.

[32] LIOU C J，LEE Y K，TING N C，et al. Protective effects of licochalcone A ameliorates obesity and non－alcoholic fatty liver disease *via* promotion of the sirt－1/AMPK pathway in mice fed a high－fat diet[J]. Cells，2019，8(5)：447.

[33] SIL R，RAY D，CHAKRABORTI A S. Glycyrrhizin ameliorates metabolic syndrome－induced liver damage in experimental rat model[J]. Mol Cell Biochem，2015，409(1－2)：177－189.

[34] 李云，刘天宇，袁恒杰，等. 基于网络药理学和实验验证探讨甘草防治非酒精性脂肪肝病及肥胖的作用机制[J]. 中草药，2023，54(15)：4882－4894.

[35] 赵丽珠，杨波，孙向明，等. 黄芪汤化学成分分析及其治疗非酒精性脂肪肝病的机制[J]. 药学学报，2021，56(11)：3082－3090.

[36] 樊亚东，王莹，柴润东，等. 18α－甘草次酸对斑马鱼急性毒性和对棕榈酸诱导的肝细胞脂质沉积的影响[J]. 中华中医药杂志，2024，39(2)：932－936.

[37] 周晶晶，周洁，窦霞，等. 不同炮制方法对甘草化学成分及药理作用的影响研究[J]. 中华中医药学刊，2024，42(5)：244－249.

[38] 费莹，王娜妮，李洪玉，等. 炮制工艺对白术挥发油组成及3种白术内酯含量的影响研究[J]. 中华中医药学刊，2016，34(2)：418－421.

[39] JIANG L Y，ZHANG H J，XIAO D S，et al. Farnesoid X receptor (FXR)：structures and ligands[J]. Comput Struct Biotechnol J，2021，19：2148－2159.

[40] CLIFFORD B L，SEDGEMAN L R，WILLIAMS K J，et al. FXR activation protects against NAFLD *via* bile－acid－dependent reductions in lipid absorption[J]. Cell Metab，2021，33(8)：1671－1684.

[41] PANZITT K，WAGNER M. FXR in liver physiology：Multiple faces to regulate liver metabolism[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis，2021，1867(7)：166133.

[42] 张傲，李然，刘立萍. 苓桂术甘汤干预 FXR 途径影响游离脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂质代谢[J]. 时珍国医国药，2024，35(8)：1882－1885.

[43] 杜鹏云，刘小愉，徐佳宁，等. 间歇性禁食联合苓桂术甘汤和益生元对非酒精性脂肪肝小鼠的作用研究[J]. 现代生物医学进展，2024，24(19)：3609－3615.

[44] 徐若蕙，肖小莉，潘家姝，等. 苓桂术甘汤通过 Thrsp－Srebp1 通路改善高脂饮食诱导的大鼠脂肪变性[J]. 中华中医药杂志，2021，36(6)：3262－3266.

[45] 曹琳. 苓桂术甘汤通过抑制 STING 介导的信号通路治疗非酒精性脂肪性肝病的分子机制研究[D]. 南京：南京中医药大学，2022.

[46] 张援，杨卓，曹媛，等. 苓桂术甘汤干预 miR－125a/ERRα/CPT1C 途径影响脂肪酸分解减缓小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. 中华中医药学刊，2025，43(11)：43－46，264－265.

[47] 郭一，李军祥，毛堂友，等. 苓桂术甘汤与茵陈蒿汤合方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 Nrf2/ARE 信号通路的影响[C]//第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集. 成都，2017：803－809.

[48] 张傲，李然，刘立萍，等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨苓桂术甘汤改善非酒精性脂肪性肝病的潜在作用机制[J]. 中医临床研究，2024，16(4)：9－15.

[49] 高珊珊，侯立新，仇勤，等. 基于系统药理学方法的苓桂术甘汤治疗 NAFLD 的关键成分挖掘及协同机制分析[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(23)：2456－2463.

[50] 赵传志，丁慧敏，胡紫晴，等. 苓桂术甘汤干预非酒精性脂肪肝病的药效学研究及作用机制探讨[J]. 海南医学院学报，2024，30(1)：29－38.

[51] 柳涛，刘保成，吴涛，等. 苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪性肝病——从经典到临床的转化医学研究[J]. 上海中医药杂志，2022，56(5)：8－12，7.

[52] NING Y，GONG Y J，ZHENG T Y，et al. Lingguizhugan decoction targets intestinal microbiota and metabolites to reduce insulin resistance in high－fat diet rats[J]. Diabetes Metab Syndr Obes，2022，15：2427－2442.

[53] ZHU M Z，HAO S J，LIU T，et al. *Lingguizhugan* decoction improves non－alcoholic fatty liver disease by altering insulin resistance and lipid metabolism related genes：a whole trancriptome study by RNA－Seq[J]. Oncotarget，2017，8(47)：82621－82631.

[54] 罗华兵，何文忠，李东生，等. 苓桂术甘汤对脾虚痰瘀非酒精性脂肪性肝病患者氧化应激水平及脂质代谢的影响[J]. 世界中西医结合杂志，2022，17(4)：792－795，801.

[55] 王雅丽，张慧翔，李文林，等. 中医药防治非酒精性脂肪性肝病现状分析与思考[J]. 中医药信息，2022，39(4)：85－89.

[56] 蒋雨薇，宋海燕，杨丽丽，等. 苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪性肝病的效应和机制[J]. 上海中医药大学学报，2020，34(5)：96－100.

[57] LIU M T，HUANG Y J，ZHANG T Y，et al. Lingguizhugan decoction attenuates diet－induced obesity and hepatosteatosis *via* gut microbiota[J]. World J Gastroenterol，2019，25(27)：3590－3606.

[58] 郭一，李军祥，毛堂友，等. 自噬相关蛋白在高脂饲料诱导的非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏中的表达及茵陈苓桂术甘汤的干预效应[J]. 中华中医药学刊，2018，36(4)：798－801.

[59] 肖思嘉，郑永霞，王文喜. 印记基因簇 Dlk1－Dio3：揭示非酒精性脂肪性肝病发病机制的新视角[J]. 中国生物化学与分子生物学报，2025，41(6)：843－852.