基于“阳化气、阴成形”理论探讨线粒体与非酒精性脂肪性肝病的关系*

杨希玲[1]，雍秋红[1]，侯秋科[2]，刘凤斌[3]

1. 广州中医药大学第一临床医学院，广东 广州 510405；2. 广州中医药大学第一附属医院，广东 广州 510405；
3. 广州中医药大学第一附属医院白云医院，广东 广州 510470

摘要：非酒精性脂肪性肝病是本虚标实之证，基本病机为“阳化气不足、阴成形太过”，以脾肾阳虚为本，痰浊、水湿、瘀血等阴邪停聚体内为标。其病理因素可归于湿、痰、瘀等具有阴性特点的物质。线粒体功能障碍导致的活性氧产生过多、线粒体自噬异常、脂肪酸氧化异常等会引起脂质代谢异常，进一步导致肝细胞受损和炎症发展。由此可见，阳化气不足是线粒体失衡的基础条件，阴成形太过为线粒体失衡的重要表现。临证运用补气健脾、化痰祛瘀、调和阴阳等治法，使气行不滞，气有所化，调整阴阳代谢，有效减轻线粒体损伤，增加线粒体自噬能力，促进线粒体稳态恢复，稳定细胞内环境，促进疾病向愈，从而达到阴平阳秘的平衡状态。

关键词：非酒精性脂肪性肝病；线粒体；“阳化气，阴成形”；补气健脾；化痰祛瘀；调和阴阳
DOI：10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2025. 02. 046
中图分类号：R256. 4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 8999(2025)02 - 0283 - 05

Relationship Between Mitochondria and Non - alcoholic Fatty Liver Disease Based on Theory of "Yang Hua Qi Yin Cheng Xing"

YANG Xiling[1], YONG Qiuhong[1], HOU QiuKe[2], LIU Fengbin[3]

1. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong China 510405; 2. The First Affiliated Hospital to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong China 510405; 3. Baiyun Hospital of The First Affiliated Hospital to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong China 510470

Abstract: Non - alcoholic fatty liver disease is a syndrome of "deficiency in root and excess in symptoms". The basic pathogenesis is "deficiency in Yang Hua Qi while excess in Yin Cheng Xing", with the deficiency of Spleen and Kidney Yang as the root and the accumulation of Phlegm, Water, Dampness, blood stasis and other Yin evil factors as the symptoms. Pathological factors can be attributed to substances with Yin characteristics such as Dampness, Phlegm and blood stasis. Excessive production of reactive oxygen species due to mitochondrial dysfunction, abnormal mitochondrial autophagy, and abnormal fatty acid oxidation will cause abnormal lipid metabolism, which will further lead to hepatocyte damage and inflammation development. Insufficient Yang Hua Qi is the basic condition of mitochondrial imbalance, and too much Yin Cheng Xing is an important manifestation of mitochondrial imbalance. The treatment of tonifying Qi and strengthening the Spleen, eliminating Phlegm and eliminating blood stasis, and harmonizing Yin and Yang can be applied to make Qi move without stagnation and Qi be transformed, to adjust the metabolism of Yin and Yang, to effectively reduce mitochondrial damage, to increase the ability of autophagy, to promote the restoration of the mitochondrial homeostasis, to stabilize the intracellular environment, and to promote healing of the disease, so as to reach the balance of Yin and Yang.

Key words: non - alcoholic fatty liver disease; mitochondria; "Yang Hua Qi while Yin Cheng Xing"; tonifying Qi and strengthening the Spleen; resolving Phlegm and eliminating blood stasis; harmonizing Yin and Yang

* **基金项目：**广东省中医药局科研项目(20221145)；广东省中医药重点学科建设项目 - 肝病科(08002011007)

非酒精性脂肪性肝病(non - alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是一种临床常见的慢性肝病,其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌,主要病理表现为弥漫性肝细胞大泡性脂肪变及肝内脂肪过度沉积。NAFLD 的全球发病率正在逐年上升,仅北京、上海等地区的调查结果显示,近 10 年来 NAFLD 的发病率由 15% 上升到 31% 以上[1],而目前中国整体的发病率处于中上水平,即 25% 以上[2],该病如不及时干预或干预不当,后期可进展为肝纤维化、肝硬化,或肝癌,严重影响患者的生活质量,加重经济负担。目前关于该病的病因及发病机制复杂,多认为与胰岛素抵抗、遗传易感性、肥胖、肠道菌群失调等多因素有关。目前西医并无特效治疗药物,主要以减肥及改善胰岛素抵抗作为首要目标,使用护肝、抗炎、抗氧化等药物[3]。研究表明,线粒体失衡可参与促进 NAFLD 的发生发展[4],通过调摄线粒体功能干预 NAFLD 已成为研究热点。

中医学将 NAFLD 归属于“痰浊”“积聚”“肥气”等疾病范畴,病因多与饮食不节、情志失调、劳逸失度、脏腑素虚等因素有关,其基本病机以脾肾亏虚为本[5],水湿、痰饮、浊邪、瘀热等病理产物为标[6]。中医药治疗 NAFLD 具有明显优势,可改善临床症状,延缓疾病进展[7]。而线粒体功能在 NAFLD 的脂质代谢中发挥重要作用[8],故本文基于“阳化气,阴成形”理论探讨中医对 NAFLD 的认识,并与线粒体功能相结合,多角度阐释其发病机理,以期为 NAFLD 的治疗提供思路。

1　“阳化气、阴成形”概念

阴阳最早起源于《周易》学说,即“一阴一阳谓之道也”。古代医家将阴阳理论进一步发展用来阐述人体生命健康现象,以便指导疾病诊疗,故有“治病必求于本”之说。本即指阴阳,阴阳失调可导致多种疾病发生。《类经》言:“阳动而散,故化气;阴静而凝,故成形。”阳气升散主动,具有温煦、推动的功效,可保持机体正常的生理活动;阴主静,可使阴精物质凝滞生成形体。故“阳化气、阴成形”共同维持人体形态和功能的平衡。如阳化气不足、阴成形太过,则会导致形态和功能的失衡,进而引发疾病。NAFLD 的发生便是如此。

2　“阳化气、阴成形”与 NAFLD

中医认为,NAFLD 是由脾肾亏虚引起水液代谢障碍,水湿停聚,痰湿内生,久而化瘀所致。因此,其病理因素可归于湿、痰、瘀等具有阴性特点的物质。人生有形,不离阴阳,阴阳对立制约,共同维持机体的动态平衡,由于阳常不足而阴常有余,阳气温煦功能减弱,气化不足,相对阴液太盛,生成有形之物过多,胶结于肝脏,故发病。

2.1　阳化气不足,气化失司,升降失常　张景岳有言:“天之大宝,只此一丸红日,人之大宝,只此一息真阳。”把真阳之于人体的作用类比太阳之于天地的作用,足以见阳气在人体的重要性。而人体与阳气密切相关的脏腑无外乎脾肾,肾为先天之本、元阳之所,脾为后天之本,运化腐熟食物依赖于肾阳的温煦;而肾阳的补充又依赖于脾胃化生的水谷精微。然病理情况下,脾肾阳气不足,无法温化津液,水湿痰浊久留机体形成有形之物。故可见阳气不足是发生疾病的基础条件。此外,阳发挥温煦的功能还需气的推动,故气行郁滞是疾病发生的另一条件。脾胃为气机升降之枢,脾气不足时,最易影响肝,肝失疏泄,肝脾气滞,升降失调影响气化作用。临床调查发现,广西地区的 NAFLD 患者中医证型以脾肾阳虚证占比最多,其次是痰湿内停证及肝郁脾虚证[9]。而蔡艺等[10]研究发现,痰湿体质、湿热体质是 NAFLD 高危人群的风险因素。综上,脾肾阳虚,气化失司,湿热内生,进一步影响气机升降,是该病的发病基础。

2.2　阴成形太过,痰湿内生,郁结瘀阻　《难经》云:“积者,阴气也。”这表明有形邪质积滞是体内阴气太盛所致。著名医家丁甘仁也曾言:“阳气不到之处,即是水湿盘踞之所。”由于阳气亏虚或先天阳弱,导致无力温煦及气化,津液停聚可化湿化饮成痰,日久形成血瘀等具有“阴性”特征的病理产物,若阴邪聚集在肝,导致痰湿内盛,气机阻滞,血脉不通日久则可见肝细胞脂肪性变、肝纤维化、肝硬化等病理表现。此外,阴性物质若形成太过也有碍于阳气升发及温煦等功能,届时,阴愈盛而阳易虚,二者形成恶性循环,导致疾病逐渐慢性化、复杂化。有不少学者认为 NAFLD 的病机是本虚标实,本虚为脾肾阳虚,痰浊、瘀血、水湿是 NAFLD 形成的关键[11-12]。

3　阳化气、阴成形与线粒体失衡

3.1　阳化气不足是线粒体失衡的基础条件

NAFLD 为本虚标实之证，以脾肾阳虚为本，瘀血痰浊为标，即表现出“阳虚阴盛”之象。在 NAFLD 疾病初期，阳虚为主，阳虚难以化气使机体无法实现正常生理活动。而在微观层面来看，阳虚不化气正是线粒体功能不足的基础条件。线粒体可提供细胞生命活动所需的 90% 以上的能量，这与阳气充足，气化正常供应机体活动功能相类似，在“阳化气”过程中，气的推动功能也非常重要，且与线粒体功能类似。线粒体能量代谢障碍，可诱导氧化应激，使三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成不足，肝细胞失去正常能量供应，进而引发肝细胞受损，逐渐发展为炎症。有研究表明，在 NAFLD 模型大鼠中可见线粒体相关增殖调控基因显著下降，还伴有线粒体呼吸链表达及线粒体膜电位水平下降，这表明线粒体数量和质量的异常与该病的发生有关[13]。而使用具有温阳效果的葱白提取物后发现，NAFLD 模型大鼠的脂质沉积明显减轻，这大概与葱白提取物可增加 NAFLD 模型大鼠线粒体代谢活性，促进线粒体糖异生及脂肪酸氧化反应有关[14]。此外，痰湿太过，有碍阳气运化，使用健脾祛湿类中药干预后，可使 NAFLD 小鼠线粒体肿胀消失，内部结构完整，基质密度恢复，线粒体质量提高，从而改善线粒体功能[15]。阳损及阴，NAFLD 患者多有胸胁间隐隐作痛，由肝肾精虚，不能化气所致，故肝肾精亏也可表现为线粒体功能受损。研究表明，益肾调肝方可通过提高线粒体含量及线粒体 DNA 修复酶活性、恢复线粒体膜电位水平治疗 NAFLD[16]。

3.2　阴成形太过为线粒体失衡的重要表现　中医认为，脾肾阳虚，温煦减弱、气化无力，气不行血，日久形成水饮、痰浊、血瘀等病理产物。在 NAFLD 的进展中，由于肝脏代谢出现异常，病理上可表现为肝细胞脂肪样变、肝小叶炎症或纤维化、硬化等。微观可见大量变形、肿胀、破裂的线粒体聚集在肝细胞内，这与 NAFLD 辨证中的阴成形太过存在相似性。现代研究表明，使用具有活血化瘀功效的鳖甲煎丸可以抑制 NAFLD 小鼠的脂肪样变及炎症反应，良性调控相关的脂代谢通路和分子[17]。湿邪性黏滞，久久难化成痰饮，进一步胶结细胞，阻滞细胞运动，使线粒体功能难以发挥，使用具有健脾化痰功效的二陈汤可改善线粒体代谢功能障碍、增加 ATP 的生成[18]。痰瘀内结是 NAFLD 逐渐发展为肝纤维化、肝硬化的重要病机。大量研究表明，在痰浊血瘀动物模型中，线粒体数量明显下降。这是由于线粒体自噬不足时，受损的线粒体及其代谢产物残留在肝细胞内释放有害物质，进一步损伤线粒体自身，故使用化痰祛瘀方后可增加 AMPK 的活性，进而提高自噬相关蛋白 1 抗体的磷酸化水平，增加线粒体自噬能力，稳定细胞内环境[19]。

4　线粒体参与 NAFLD 的病程进展

肝脏作为机体代谢的主要器官，参与多种生理过程，如血浆蛋白的合成、糖脂代谢及解毒、生物转化等。这些生理活动的维持离不开线粒体所提供的能量，并且线粒体通过调节氧化应激和脂质代谢参与肝脏的生理病理反应。众所周知，NAFLD 是由于肝细胞内脂质的过度沉积所致。目前，越来越多的研究表明，线粒体失衡导致的氧化应激会引起肝脏内脂质代谢异常，进而促进 NAFLD 的发生发展[20]。研究发现，线粒体功能障碍导致的活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生过多、线粒体自噬异常、脂肪酸氧化异常等会引起脂质代谢异常，进一步导致肝细胞受损和炎症反应[21]。如肝脏中特异性自噬相关基因 7（autophagy - related gene 7，Atg7）可通过诱导自噬，减轻肝脏的脂肪变性。而实验证明，高脂模型 Atg7 敲除小鼠的肝细胞内可明显伴有甘油三酯增多，这与自噬基因缺失导致的脂肪酸氧化功能降低有关[22]。Parkin 泛素化线粒体底物，可诱导线粒体自噬，清除并降解受损的线粒体，维持线粒体正常功能，缓解肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗[23]。有实验发现，使用祛痰活血方干预 NAFLD 模型大鼠后，可以促进大鼠体内 PINK1 和 Parkin 蛋白的表达，减轻大鼠肝脏炎症及脂肪变性程度，因此，祛痰活血方可能通过 PINK1/Parkin 通路调节线粒体自噬，缓解临床症状[24]。除影响 PINK1/Parkin 这一经典通路外，线粒体失衡广泛参与 NAFLD 病情发展，还可通过激活 AMPK 激酶信号通路、抑制 JNK - MAPK 激酶信号通路等延缓 NAFLD 的病程进展[21]。

5　通过调和阴阳改善线粒体功能

阳虚为 NAFLD 的发病之本，阳气失调、阴液成

津，痰瘀互结，逐步导致 NAFLD 的发生发展。NAFLD 患者体内痰湿既是病理产物，又是致病因素，而痰湿的形成离不开脾胃功能失常[25]。因此，在治疗过程中，需重视脾胃健运功能，从根源上杜绝生痰生湿的可能性。脾因具有易气滞、气虚、阳虚等特点，与 NAFLD 发病密切相关。李红等[26]调查长沙地区 1 386 例 NAFLD 患者的体质发现，痰湿质、湿热质及阳虚质的形成与脾息息相关。有研究发现，脾虚模型大鼠线粒体膜电位水平较正常组显著降低，而使用具有补气健脾功效的四君子汤干预后可提高肝、脾等组织的线粒体膜电位，进而改善线粒体功能和能量代谢[27]。线粒体呼吸链通过氧化磷酸化可提供机体能量，而附子理中汤可通过提高相关酶的活性和减缓细胞内钠、钙的堆积，既可缓解钙离子抗呼吸链复合物的活性，又可加快线粒体氧化磷酸化的速度，使能量增加[28]。过氧化物酶增殖体激活受体 γ 辅激活因子 α（peroxisome proliferator - activated receptor α，PPARα）是细胞的核转录辅助因子，可刺激线粒体氧化，合成能量。核呼吸因子（nuclear respinratory factors，NRFs）可调控线粒体呼吸链基因表达，增加线粒体活性。有研究表明，使用具有健脾祛湿功效的泽明红山颗粒对于改善 NAFLD 的脂质代谢紊乱及小鼠肝脏病理损伤有重要作用，其机制与抑制肝炎小鼠体内 PGC - 1、NRF - 1 的表达有关[29]。可见，通过健脾使气行不滞，温脾使气有所化，调整阴阳代谢，可有效减轻线粒体损伤，促进线粒体稳态恢复，进一步使疾病向愈，机体达到阴平阳秘的状态。

6　结语

目前，线粒体失衡是 NAFLD 的重要发病机制，通过维持线粒体功能的正常运行，为细胞提供足够的能量是防治疾病的关键。本文运用中医经典的阴阳理论阐述线粒体功能，为中医药调摄线粒体功能防治 NAFLD 提供了理论依据。但中医药调控线粒体功能的研究尚存在不足之处，需进一步明确作用机制。

参考文献：

[1]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南（2018 年更新版）[J]. 临床肝胆病杂志，2018，34(5)：947 - 957.

[2]ZHU J Z，ZHOU Q Y，WANG Y M，et al. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China：a systematic review [J]. World J Gastroenterol，2015，21(18)：5695 - 5706.

[3]牙程玉，毛德文，王挺帅，等. 非酒精性脂肪性肝病中西医研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志，2021，31(2)：188 - 192.

[4]LIN S，HUANG J F，WANG M F，et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world[J]. Liver Int，2020，40(9)：2082 - 2089.

[5]钱英. “体用同调”是治疗慢性重型肝炎的重要一环[J]. 中西医结合肝病杂志，2006，16(4)：251 - 252.

[6]张声生，李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志，2017，33(12)：2270 - 2274.

[7]陈小兰，朱琪. 中医在非酒精性脂肪性肝病治疗中的运用探讨[J]. 中国医药导刊，2020，22(9)：604 - 606.

[8]NASSIR F，IBDAH J A. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci，2014，15(5)：8713 - 8742.

[9]周晓玲，阮博文，李泽鹏，等. 非酒精性脂肪性肝病中医体质及中医证型分布与红外热成像特点[J]. 河北中医，2020，42(12)：1812 - 1816.

[10]蔡艺，熊振芳，程爽，等. 不同中医体质类型与非酒精性脂肪性肝病的 Logistic 回归分析[J]. 广州中医药大学学报，2021，38(5)：886 - 889.

[11]陈浩，徐慧超，张冉冉，等. 从温阳健脾论治非酒精性脂肪性肝病[J]. 山西中医药大学学报，2019，20(6)：455 - 457，468.

[12]祁爱风，梁平书，王璐，等. 从消癥散积论治痰瘀互结型非酒精性脂肪性肝病[J]. 环球中医药，2020，13(10)：1731 - 1733.

[13]赵军，史长征，徐晓阳，等. 基于 SIRT1 轴的线粒体增殖和自噬通路探讨有氧运动对 NASH 大鼠脂肪性肝炎的影响[J]. 北京体育大学学报，2016，39(1)：68 - 75.

[14]刘云，郭洁，张曼玲，等. 葱白提取物改善非酒精性脂肪性肝病大鼠糖脂代谢的机制[J]. 中华中医药杂志，2021，36(10)：5821 - 5825.

[15]吴小溪，陆孝良，蒋元烨，等. 泽泻汤通过抗氧化应激干预 NASH 肝纤维化的机制研究[J]. 时珍国医国药，2022，33(1)：39 - 43.

[16]姬爱冬，李立，余铁群，等. 益肾调肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠线粒体的调控作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2009，15(9)：61 - 63.

[17]黄菊，王梦玲，周子玥，等. 基于脂质组学探讨鳖甲煎丸

治疗非酒精性脂肪性肝炎的作用机制[J]. 中国中药杂志,2024,49(10):2557 - 2565.

[18]石磊,杨鹏,郭舜,等. 二陈汤对非酒精性脂肪肝 CYP2E1 及线粒体能量代谢的影响[J]. 中国药师,2017,20(2):205 - 207,224.

[19]裴宇鹏,杨关林,陈智慧,等. 健脾祛痰化瘀方药对脾气虚大鼠心肌细胞线粒体自噬的影响[J]. 中华中医药杂志,2020,35(4):1743 - 1746.

[20]LONGO M,MERONI M,PAOLINI E,et al. Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): new perspectives for a fairy - tale ending? [J]. Metabolism,2021,117:154708.

[21]雷蕾,彭宗根. 非酒精性脂肪肝病中线粒体功能紊乱及其治疗策略[J]. 中国新药杂志,2021,30(24):2268 - 2275.

[22]MRIDHA A R,WREE A,ROBERTSON A A B,et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice[J]. J Hepatol,2017,66(5):1037 - 1046.

[23]EDMUNDS L R,XIE B X,MILLS A M,et al. Liver - specific Prkn knockout mice are more susceptible to diet - induced hepatic steatosis and insulin resistance[J]. Mol Metab,2020,41:101051.

[24]吉布和学莫,张玉蓉,陈相霖,等. 祛痰活血方调控 PINK1/Parkin 信号通路诱导 NASH 大鼠肝细胞自噬的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2023,33(8):710 - 715.

[25]张晨阳,王维,陈文慧. 基于气机失调初步探讨非酒精性脂肪肝的病机[J]. 时珍国医国药,2018,29(5):1148 - 1150.

[26]李红,刘璇,陈斌,等. 长沙地区 1386 例非酒精性脂肪性肝病患者中医体质分布特征及其与血压、体重指数、血脂、肝功能酶学的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2016,26(5):263 - 266.

[27]胡齐,孙莹,宋雅芳,等. 四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(8):1972 - 1976.

[28]翟美丽,于漫,刘俊兰,等. 附子理中汤对脾阳虚大鼠脂质过氧化损伤和能量代谢障碍的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(11):2889 - 2891.

[29]任柏樾,姚辉,卢秉久. 基于“脾主肌肉”理论探讨 Sirt1/Foxa1 通路介导泽明红山颗粒治疗非酒精性脂肪性肝炎的机制[J]. 中国老年学杂志,2021,41(24):5607 - 5614.

收稿日期:2024 - 10 - 08

作者简介:杨希玲(1999 -),女,江西丰城人,硕士研究生,研究方向:中医药防治脾胃疾病。

通信作者:刘凤斌(1963 -),男,河南内黄人,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脾胃疾病。Email:liufengbin163@163.com

编辑:纪彬