

· 论著 · 一次研究 ·

# 非酒精性脂肪肝中医药治疗的系统生物学研究： 配伍规律解析与多靶点协同机制



张振巍<sup>1</sup>, 张娜娜<sup>2</sup>, 张 华<sup>1</sup>, 石 磊<sup>1</sup>, 余秋香<sup>1</sup>

1. 开封一五五医院药学部 (河南开封 475000)

2. 开封市中医院药学部 (河南开封 450000)

**【摘要】目的** 采用数据挖掘方法, 分析中医药治疗非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的中药处方组方规律, 为筛选核心组方提供参考。**方法** 通过关键词检索中国知网、万方数据库和维普数据库, 收集中药组方相关文献, 整理处方数据, 并运用频次分析、百分率统计及关联规则等方法进行数据挖掘。**结果** 共纳入治疗 NAFLD 的中药方剂 306 首, 其中焦山楂为临床使用频次最高的中药; 药性分析显示, 四气五味药物中寒性和甘味药物使用频次最高, 占分别达 40.25% 和 42.61%; 归经中归脾经的药物占比最高, 达 44.67%。常用药对中, “焦山楂-陈皮” 频次最高 (152 次), 置信度为 0.85。共挖掘出 5 组核心中药组方构架。网络药理学分析表明, 中药治疗 NAFLD 的分子作用机制主要体现在脂质代谢过程、脂质过氧化途径及抑制炎症因子释放 3 个方面。**结论** 中医药治疗 NAFLD 以“健脾、祛湿、活血”为处方要点, 辅以“清热、疏肝”等药物。中药通过多成分、多靶点的作用方式, 在药对及核心组方中发挥协同增效作用, 从而实现对多条信号通路和多靶点的持续调控。

**【关键词】** 非酒精性脂肪肝; 配伍规律; 多靶点协同机制; 网络药理学; 分子机制; 中药化学成分; 协同增效; 脂质代谢

**【中图分类号】** R259

**【文献标识码】** A

Systematic biological study on traditional Chinese medicine treatment for non-alcoholic fatty liver disease: analysis of compatibility patterns and multi-target synergistic mechanisms

ZHANG Zhenwei<sup>1</sup>, ZHANG Nana<sup>2</sup>, ZHANG Hua<sup>1</sup>, SHI Lei<sup>1</sup>, YU Qiuxiang<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Kaifeng 155 Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2. Department of Pharmacy, Kaifeng Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng 450000, Henan Province, China

Corresponding author: SHI Lei, Email: zhenwei\_981@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the prescription rules of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using data mining and analysis methods, and to provide reference for screening core prescription. **Methods** The CNKI database, Wanfang database, and VIP database were searched using keywords to collect literature related to TCM prescriptions. The prescription data were organized and data mining was conducted using methods such as frequency analysis, percentage statistics, and association rules. **Results** A total of 306 TCM formulas were included in the treatment of NAFLD, and the most frequently

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505027

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20240719); 开封市科技发展计划项目 (2303138、2403087)

通信作者: 石磊, 主任药师, Email: zhenwei\_981@163.com

used one in clinical practice was selected as Jiaoshanzha. In the theory of medicinal properties, among the four qi and five flavor herbs, cold and sweet herbs had the highest frequency of use, reaching 40.25% and 42.61% respectively; the proportion of drugs targeting the spleen meridian was the highest, reaching 44.67%. The most commonly used TCM pair with the highest frequency was the "Jiaoshanzha-Chenpi" pair (152 times), with a confidence level of 0.85. Five core structures were identified in TCM formulas. The molecular mechanism of TCM network pharmacology in treating NAFLD was mainly reflected in three aspects: lipid metabolism process, lipid peroxidation pathway, and inhibition of the inflammatory cytokine release process. Conclusion When treating NAFLD with TCM, the key prescription points are "strengthening the spleen, dispelling dampness, and promoting blood circulation", accompanied by medicinal flavors such as "clearing heat and soothing the liver". TCM can synergistically enhance efficacy in drug pairs and core formulations through the action of multi-component and multi-target, thereby achieving sustained regulation of multiple signaling pathways and targets.

**【Keywords】** Non-alcoholic fatty liver disease; Compatibility pattern; Multi-target synergistic mechanism; Network pharmacology; Molecular mechanism; Chemical components of traditional Chinese medicine; Collaborative efficiency enhancement; Lipid metabolism process

非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）是临床实践中最常见的慢性肝病。国内发病率达 29.8%<sup>[1]</sup>。NAFLD 的发生、发展过程复杂多样，目前尚无精准、确切的治疗方案，现代医学在治疗 NAFLD 时通常采用调脂类、保肝类、抗氧化剂、胰岛素增敏剂等药物，限于该类药物的毒副作用，临床连续服用时间通常不宜超过 6 个月<sup>[2]</sup>。随着中医药现代化进程的加快，网络药理学的延伸也间接促进了 NAFLD 的中医药治疗向分子生物学深入，中医药在治疗 NAFLD 方面的优势越来越受到临床医师们的重视<sup>[3-5]</sup>。值得注意的是，中药的药效物质基础的阐明、作用机制的明确等系统性研究较少，治疗 NAFLD 的中药制剂现代化研究相对滞后。基于此，本研究以现有研究为切入点，围绕中药及其复方治疗 NAFLD 的网络药理学分析展开讨论，以期为选用中药及其药对治疗 NAFLD 提供组方依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 NAFLD 的中医证型辨识

在中医古籍文献中虽无“非酒精性脂肪性肝病”的直接记载，但根据其临床症状，可归属于“胁痛”“积聚”“痰证”等范畴。如《灵枢·五邪》所言“邪在肝，则两胁中痛”<sup>[6]</sup>，《素问·脏气法时论篇》亦载“肝病者，两胁下痛引少腹”<sup>[7]</sup>，均指出“胁痛”与肝病相关。此后，国家中医药管理局将 NAFLD 的中医病名正式定义为“肝癖”。

根据中医病因病机等相关辩证认识，多数医家认为 NAFLD 的核心病机为肝-脾-肾三脏功能失调，其中肝脾不和、脾肾两虚为本，痰、湿、瘀、毒等病理产物为标，临床倡导“分期论治”。尽管各医家对其辨识角度不一，但普遍认为该病多因饮食不节、劳倦过度、情志不畅及体态失衡等因素引起，导致肝失疏泄、脾失健运、瘀血内结。其病位主要在肝、脾、肾三脏，病性特点为本虚标实、虚实夹杂。依据中华中医药学会脾胃病分会制定的《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见（2007）》<sup>[8]</sup>，NAFLD 临床可分为 5 种证型：湿浊内停证、肝郁脾虚证、湿热蕴结证、瘀瘀互结证和脾肾两虚证。

一项关于 NAFLD 中医证型与现代医学研究的契合性分析显示，NAFLD 患者的病位在肝者占 51.36%，在脾者占 40.36%，在肾者占 8.36%，表明“肝癖”的主要病位在肝、脾两脏<sup>[9]</sup>。《金匱要略》有云“见肝之病，知肝传脾，故当先实脾”，明确指出了肝病传脾的疾病传变规律。现代医学的研究结果与祖国医学的证型辨识在此方面不谋而合<sup>[10]</sup>。

### 1.2 资料纳入

通过中国知网、万方数据库及维普数据库进行文献检索，以“非酒精性脂肪肝”“中医药”“中药”“中草药”“中西医结合”等为检索词，检索时间限定为 2018 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日，来源为上述数据库中公开刊出的期刊、电子刊或网络首发刊。文献纳入标准：①涉及中医

或中西医结合治疗 NAFLD；②设有对照组；③临床诊断符合《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见（2017 年版）》；④提供明确的中药处方组成。排除标准：①动物实验、细胞实验等基础研究；②未收录明确中药处方；③合并其他可能干扰处方功效评价的疾病；④治疗方式未包含中药处方；⑤处方雷同或重复发表的文献。

### 1.3 方法

通过中国知网、万方等数据库检索中医药治疗 NAFLD 的中药处方，统计其中药药性信息并归纳使用频次，相关数据采用 Excel 进行整理。进一步运用 SPSS 25.0 数据分析系统，对中药频次、关联规则、置信度及支持度等进行统计处理<sup>[11]</sup>。同时，采用网络药理学方法，从分子层面检索中药化学成分对应靶点及其相关信号通路，以揭示其调控 NAFLD 关键靶点的治疗机制；并通过“疾病-靶点-成分”反向验证，分析化学成分与疾病的共同作用靶点，从而增强“疾病-中药”内在关联的置信度。

## 2 结果

根据检索条件共获得中医药治疗 NAFLD 的相关文献 1 483 篇，经逐层筛选后，最终纳入符合标准的文献 224 篇，涉及中药处方 306 首。中药名称统一依据《中国药典（2020 年版）》（以下简称“药典”）和《中医学（第 11 版）》进行规范，并对临床常用联合药对作标准化处理，例如将“川军”“酒军”统一记为“大黄”，“焦三仙”分别录入为“焦山楂”“焦神曲”与“焦麦芽”。

### 2.1 药性理论及处方使用情况分析

#### 2.1.1 中药饮片使用频次和剂量

根据所收集处方统计中药饮片使用频次，汇总得到使用频次排名前 10 位的中药饮片。由表 1 可知，使用频次最高的饮片为焦山楂，其为生山楂经高温炒制炮制而成，炮制后酸味减弱、苦味增强，性味酸、甘、微温，归脾、胃、肝经，功能主治更侧重于消食导滞、止泻，其散瘀行滞作用亦有所增强。从剂量使用情况来看，临床实际剂量普遍高于药典规定标准，其中超药典剂量幅度最大的是北柴胡，最高用量达 120 g，为药典规定剂量的 12 倍。

#### 2.1.2 药性理论分析

中药性能是与药物疗效相关的性质与功能的统称，涵盖药物发挥作用的物质基础及其在治疗

过程中体现的效应，具体通过四气、五味、归经、有毒无毒及升降浮沉等药性理论进行归纳。对处方中各味中药饮片的药性统计结果显示（表 2），在治疗 NAFLD 的方剂中，寒、温、平性中药占比达 96.71%，苦、甘、辛味中药占 96.07%，归肝、脾、肺经的中药占 93.91%，无毒性中药占 99.26%。以上分布提示，NAFLD 的辨病重点在于“热”与“湿”，处方用药以燥湿、行气、补益为主要方向。

表1 中药饮片使用频次

Table 1. Frequency of use of TCM decoction pieces

序号	中药饮片	频次	使用剂量 (g)	药典剂量 (g)
1	焦山楂	185	10~30	12
2	茯苓	172	20~45	15
3	泽泻	170	15~40	10
4	炒决明子	160	20~60	10
5	丹参	158	10~30	15
6	北柴胡	140	20~120	10
7	炒山药	138	10~60	30
8	牛膝	121	15~45	12
9	陈皮	105	10~60	12
10	姜半夏	98	20~60	9

表2 中药饮片药性理论分析

Table 2. Analysis of the pharmacological nature of TCM decoction pieces

药性	频次占比 (%)
四气	
寒	40.25
温	33.67
平	22.79
凉	3.27
热	0.02
五味	
甘	42.61
苦	32.82
辛	20.64
咸	2.69
酸	1.24
归经	
脾	44.67
肝	32.23
肺	16.41
心	3.26
肾	2.83
胃	0.60
毒性	
无毒	99.26
有毒	0.74

从 NAFLD 处方用药的关联分析结果(图 1)可见,在置信度大于 0.7、支持度为 30% 的条件下,共纳入 9 味中药,包括焦山楂、陈皮、泽泻、茯苓、麸炒山药、炒决明子、北柴胡、姜半夏、丹参,表明这些中药在治疗 NAFLD 的处方中使用较为集中。在保持相同置信度、将支持度降低至 20% 后,与 NAFLD 治疗关联的中药数量扩大至 17 味,提示这些药物在组方中具有较高的关联强度与协同应用趋势。

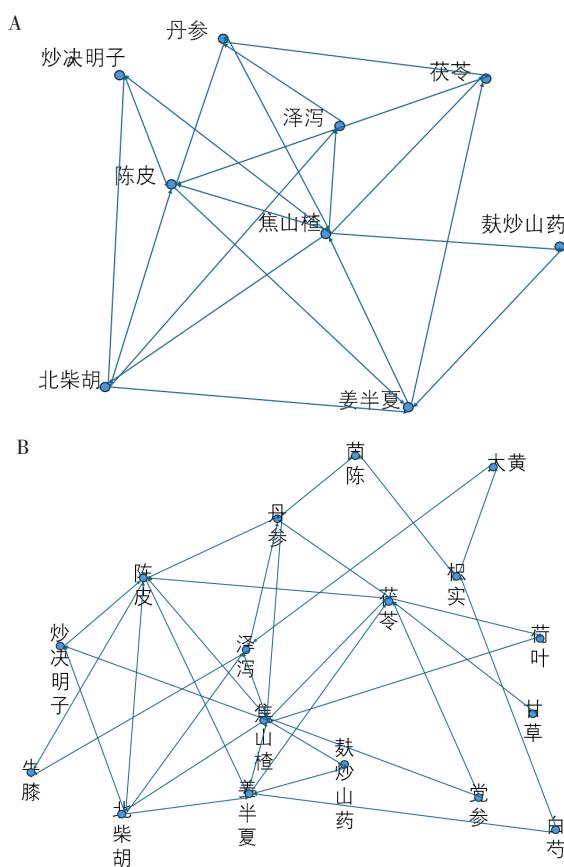


图1 不同支持度下NAFLD处方用药关联分析

Figure 1. Analysis of prescription drug associations for NAFLD at different support levels

注: 置信度>0.7; A. 30% 支持度; B. 20% 支持度。

### 2.1.3 中药药对组合

中药药对是中医临床常用的相对固定的 2 味或 3 味中药组合形式,作为中药配伍的基本应用单元,能够体现处方的主体构架,并通过药物间的协同作用增强疗效。根据其作用趋势,药对可分为以下几类:相须药对(如熟地-当归,长于养血填精)、相反药对(如黄连-干姜,清热不恋湿,祛湿不助热)、相使药对(如北柴胡-炒鸡内金,用于消肝经瘀瘕、除胁痛痞块)以及禁忌药对(如海藻-甘草,功擅消瘿瘤瘰疬;附子-半夏,功擅

温阳化湿)。在 NAFLD 的临床治疗中,处方多选用相须与相使药对,以增强主药的功效。相关中药药对的组合频次统计结果见表 3。

### 2.1.4 中药处方组合规律

通过对药物组成处方的配伍规律进行挖掘,发现治疗 NAFLD 的核心中药主要包括焦山楂、陈皮、姜半夏、丹参、茯苓、炒鸡内金和北柴胡,整体体现了以健脾、祛湿、化瘀为主的用药思路。具体组方规律如下:组方 1 侧重疏肝、健脾、活血,主治肝郁脾虚兼血瘀证,以“疏”与“健”为辨证核心;组方 2 以健脾、祛痰湿兼化瘀为主,针对食积兼痰浊内结证,以“健脾”“祛痰”为用药核心;组方 3 重在清肝热、祛瘀、祛湿,对应“肝热、血瘀、痰浊”的辨证要点;组方 4 以活血、行气、健脾为主,核心病机为“气虚、血瘀、脾弱”;组方 5 侧重疏肝、行气、活血,辨证核心为“肝郁、气虚、瘀血”。具体结果见表 4。

表3 中药药对组合  
Table 3. Combination of TCM pairs

编号	中药饮片	频次	置信度
1	焦山楂-陈皮	152	0.85
2	茯苓-陈皮	142	0.83
3	焦山楂-丹参	137	0.81
4	焦山楂-炒决明子	132	0.78
5	陈皮-姜半夏	126	0.77
6	北柴胡-茯苓	120	0.74
7	焦山楂-陈皮-茯苓	118	0.72
8	焦山楂-陈皮-丹参	114	0.72
9	茯苓-炒鸡内金	95	0.71
10	炒决明子-陈皮	94	0.71

表4 治疗NAFLD中药组方核心构架

Table 4. Core framework of TCM formulations for treating NAFLD

编号	组合规律
1	北柴胡、茯苓、焦山楂、赤芍
2	茯苓、陈皮、炒决明子、当归、姜半夏
3	丹参、赤芍、焦山楂、炒决明子、姜半夏
4	茯苓、丹参、党参、三七、焦山楂、炒鸡内金
5	北柴胡、当归、川芎、党参、陈皮

结合 NAFLD 的发病机制来看,该病多因饮食不节、过食肥甘厚味,导致湿热内生,痰浊互结,进而影响气血津液运行,形成气滞血瘀,久则闭阻肝络而成。通过对 NAFLD 中药组方规律的分析(表 1 与表 4)发现,临床使用频率较高的中药多具有健脾、利湿、活血、行气之效,其性味归经以肝、脾两经为主。由于 NAFLD 病变部位

多在肝，处方中常用归肝、脾经之药，意在引药归经，直达病所。调理脾胃则着眼于其作为气血津液输布之枢纽，脾运健旺则痰湿自去，正如叶天士在《临证指南医案》所言“胃强脾健，则饮食不失其度，运化不停其机，何痰之有”<sup>[12]</sup>。此外，肺主宣发肃降，通调水道，从肺论治可助调畅气机与水液代谢，促进气血津液及精微物质的输布运行。

## 2.2 中药及其复方干预治疗NAFLD的分子生物学机制

将使用频次排名前 10 位的中药纳入中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and

Analysis Platform, TCMS, <https://tcmspw.com/tcmsp.php>），检索其活性成分、药理作用及相关靶点信息，并结合文献查阅结果，对中药化学成分干预 NAFLD 的分子机制进行汇总分析，结果见图 2。中药对 NAFLD 的治疗过程涉及多成分、多靶点、多层次的作用趋势，从分子机制过程来看，总体可以分为 4 个部分，即调节脂质代谢过程、抗脂质过氧化途径、抑制炎症因子释放过程以及改善胰岛素敏感性<sup>[13]</sup>，由于中药饮片是多种化学成分的集合体，多种成分在治疗 NAFLD 时发挥协同增效作用，虽然网络药理学能实现单一化学成分向靶点映射，但该映射效应未能得到完全验证。

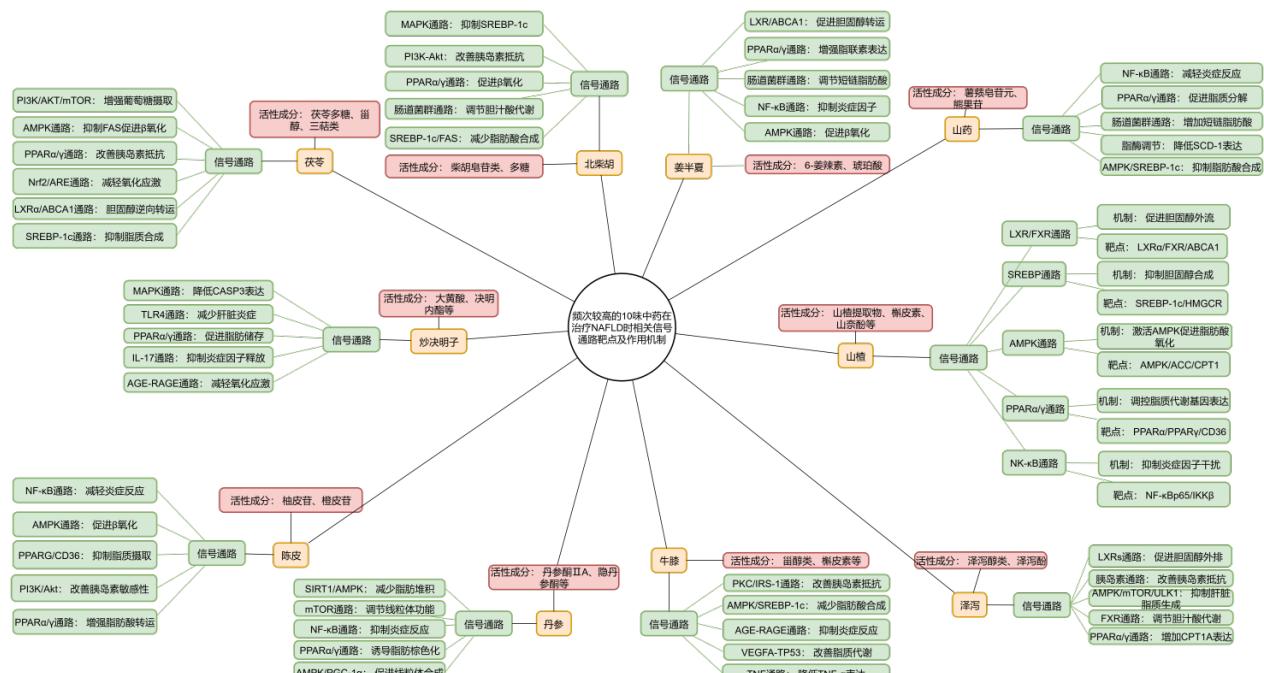


图2 使用频次较高的10味中药在治疗NAFLD时相关信号通路靶点及作用机制

Figure 2. Target signaling pathways and mechanisms of action for the top 10 frequently used TCM in the treatment of NAFLD

注：AMPK：腺昔酸活化蛋白激酶（AMP activated protein kinase）；ACC：1-氨基环丙烷羧酸（1-amino-1-cyclopropanecarboxylic acid）；CPT1：肉碱棕榈酰转移酶1（carnitine palmitoyltransferase 1）；NK-κB：核转录因子-κB（nuclear factor kappa-B）；PPARs：过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptors）；HMGCR：3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶（3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase）；FAS：脂肪酸合成酶（fatty acid synthase）；EGFR：上皮生长因子细胞增殖和信号传导受体（epidermal growth factor receptor）；PGE2：前列腺素E2（prostaglandin E2）；TNF-α：肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α）；IL：白细胞介素（interleukin）；VEGFA：血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A）；LXR<sub>S</sub>：肝脏X受体（liver X receptors）；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase）；Akt：蛋白激酶B（protein kinase B）；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin）；ABCA1：三磷酸腺苷结合盒转运体A1（ATP-binding A1）；AGEs：晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products）。

## 2.3 NAFLD不同病理阶段核心药对组合分析

通过文献检索与验证发现，上述使用频次较高的 10 味中药治疗 NAFLD 的分子机制，核心优势在于以多成分协同作用精准调控相互交织的信号通路网络，形成“代谢-炎症-纤维化”三位一体的整体治疗趋势（图 3），具体表现为脂

代谢重编程的时空协同效应：其中焦山楂（上调 PPARα）、泽泻[（激活法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor, FXR）]与炒决明子（上调 ABCA1）构成调控脂质代谢的“黄金三角”——焦山楂通过激活 PPARα 促进脂肪酸 β 氧化，泽泻经由 FXR 通路抑制 SREBP-1c 介导的脂质合成，而

炒决明子则选择性激活 LXR/ABCA1 促进胆固醇外排；三者协同在增强脂解 (PPAR $\alpha$ →CPT1A)、抑制新生脂质合成 (FXR→SREBP-1c↓) 及促进胆固醇逆向转运 (ABCA1) 的同时，有效规避了单用 LXR 激动剂可能诱发高甘油三酯血症的风险<sup>[17-18]</sup>。

在“炎症-氧化应激的级联阻断”层面，丹参 [ 抑制 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) /NF- $\kappa$ B]、北柴胡 (抑制 JAK-STAT) 与茯苓 [ 抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) ] 共同构成了多层次的“抗炎防火墙”：丹参通过阻断 TLR4-MyD88 通路以抑制 NF- $\kappa$ B 核转位，柴胡皂苷 d 可下调 IL-6/JAK2 磷酸化水平，而茯苓酸则能抑制 NLRP3 炎性小体的激活；三者协同实现了从膜受体 (TLR4)、转录因子 (NF- $\kappa$ B/STAT3) 到效应器 (IL-1 $\beta$ ) 的炎症信号全链条覆盖，且丹参所激活的 Nrf2 通路还可同步清除自由基，进一步增强抗氧化应激能力<sup>[13, 19]</sup>。

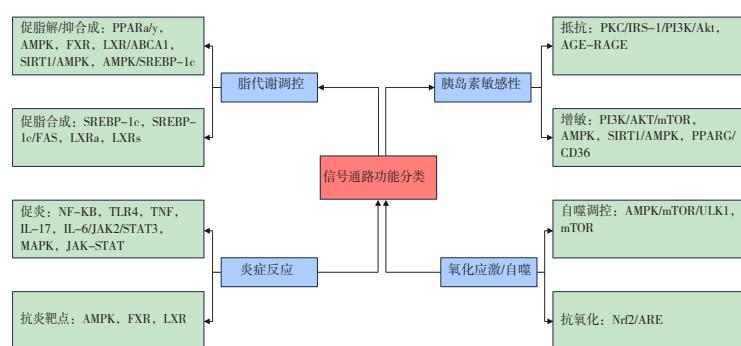


图3 NAFLD不同病理阶段信号通路归纳分类<sup>[14-16]</sup>

Figure 3. Induction and classification of signaling pathways in different pathological stages of NAFLD<sup>[14-16]</sup>

在“胰岛素抵抗与纤维化的双向调控”层面，炒山药 (激活 PI3K/Akt)、陈皮 (修复 IRS-1) 与牛膝 (抑制 TGF- $\beta$ ) 通过协同作用实现了代谢与结构的双重修复：炒山药的薯蓣皂苷通过激活 PI3K/Akt 通路增强 GLUT4 转位以改善糖摄取，陈皮的橙皮苷通过逆转 PKC 介导的 IRS-1 丝氨酸磷酸化来修复胰岛素信号传导，而牛膝的皂苷成分则能抑制 TGF- $\beta$ /Smad3 通路以减少胶原沉积；三药协同不仅能在短期内改善胰岛素敏感性 (PI3K/Akt)，更能长期阻断“胰岛素抵抗→炎症→纤维化”这一恶性循环 (TGF- $\beta$  $\downarrow$ /VEGFA $\downarrow$ )<sup>[20]</sup>。

### 3 讨论

#### 3.1 NAFLD的临床研究不足探析

当前中医药防治 NAFLD 的临床研究仍存在若干待完善之处<sup>[21]</sup>。首先，辨证分型标准尚未统一，不同医家对证候的判定与归类存在差异，导致临床科研中难以对特定证型进行客观评价。其次，多数研究局限于区域性病例样本，缺乏多中心、大样本、随机化的高质量研究，其结果可能存在地域偏倚<sup>[22]</sup>。第三，研究深度仍有不足：尽管网络药理学为中药复方机制研究提供了新思路，但其预测结果往往缺乏后续临床验证；由于

白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) ] 共同构成了多层次的“抗炎防火墙”：丹参通过阻断 TLR4-MyD88 通路以抑制 NF- $\kappa$ B 核转位，柴胡皂苷 d 可下调 IL-6/JAK2 磷酸化水平，而茯苓酸则能抑制 NLRP3 炎性小体的激活；三者协同实现了从膜受体 (TLR4)、转录因子 (NF- $\kappa$ B/STAT3) 到效应器 (IL-1 $\beta$ ) 的炎症信号全链条覆盖，且丹参所激活的 Nrf2 通路还可同步清除自由基，进一步增强抗氧化应激能力<sup>[13, 19]</sup>。

经费与精力所限，难以对筛选出的关键通路逐一进行实验证实；现有研究多聚焦于单一成分的作用，未能充分体现中药多成分、多层次、多靶点的整体调节特点，亦难以阐释“七情”配伍等药性理论内涵<sup>[23]</sup>。

#### 3.2 从中医辨证角度阐释NAFLD治疗药对配伍机制

从中医理论看，NAFLD 的发生与饮食不节、情志失调、劳逸失度密切相关。过食肥甘厚味损伤脾胃，湿浊内生；肝郁气滞影响疏泄，致使湿浊、痰瘀结聚于肝，形成“肝癖”。其核心病机为湿热内蕴、痰瘀互结、肝络阻滞。治疗上处方以寒凉药为主，契合清热泻火、解毒燥湿之法，直中湿热病机<sup>[24]</sup>。组方常以寒凉药配伍健脾化湿、疏肝理气之品，标本兼顾<sup>[25]</sup>。

现代医学认为 NAFLD 的核心病理表现为“脂质堆积→胰岛素抵抗→炎症/氧化应激→纤维化”的恶性循环。本研究显示，高频中药可系统干预 NAFLD 的关键信号通路，包括脂代谢重编程 (PPAR $\alpha$ /AMPK/SREBP 轴)、炎症-氧化应激 (TLR4/NF- $\kappa$ B/Nrf2 轴) 及胰岛素-自噬调控 (PI3K-Akt/AMPK/mTOR 轴)。具体核心药对的分子机制如下：

①肝脏脂肪降解核心组合 (焦山楂 + 泽泻 +

炒决明子)通过多靶点协同发挥作用:焦山楂通过激活 PPAR $\alpha$  促进脂肪酸  $\beta$  氧化 (CPT1A $\uparrow$ ) , 并抑制 SREBP-1c 以减少脂质合成; 泽泻则通过激活 FXR 促进胆汁酸排泄, 并抑制 LXR-SREBP-1c 通路以阻断胆固醇酯化; 而炒决明子中的低浓度大黄素能选择性激活 LXRA/ABCA1 以促进胆固醇逆向转运, 同时通过激活 AMPK 抑制 SREBP-1c 的核转位, 从而规避传统 LXR 激动剂可能导致的高甘油三酯血症风险。

②抗炎抗氧化核心组合 (丹参 + 北柴胡 + 茯苓) 通过多通路协同发挥作用: 丹参通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路以阻断炎症启动, 并激活 Nrf2/ARE 通路以增强抗氧化能力; 北柴胡通过拮抗 TNF- $\alpha$ /JAK2-STAT3 信号下调炎症因子, 并激活 PPAR $\gamma$  以改善脂肪组织炎症; 茯苓则通过抑制 NLRP3 炎性小体的活化, 并调控 MAPK/p38 通路以延缓纤维化进程。

③胰岛素增敏与自噬核心组合 (炒山药 + 陈皮+ 姜半夏) 通过多靶点协同发挥作用: 炒山药通过激活 PI3K/Akt 通路促进葡萄糖摄取, 并增强 AMPK/PGC-1 $\alpha$  信号以改善线粒体功能; 陈皮通过修复 IRS-1/PI3K 信号转导增强胰岛素敏感性, 并借助 SIRT1-AMPK 通路进一步改善胰岛素抵抗; 姜半夏则通过调控 AMPK/mTOR/ULK1 轴诱导保护性自噬, 并抑制 VEGFA 以延缓肝窦毛细血管化进程。

④协同抗纤维化核心组合 (牛膝 + 丹参) 通过多靶点干预肝纤维化进程: 牛膝通过抑制 TGF- $\beta$ /Smad3 通路以减少胶原沉积, 并下调 RHOA/RACK1 来失活肌成纤维细胞、靶向调控细胞骨架重塑; 丹参则通过抑制肝星状细胞活化与增殖, 进一步增强该组合的抗纤维化协同效应。

本研究通过对临床处方的分析, 总结出 NAFLD 中医组方的核心规律: 以高频药物焦山楂 (频次 185) 为核心, 配伍茯苓、泽泻等健脾祛湿药物, 体现了“肝脾同调”的治疗思想。药性分析显示, 方剂以寒性 (占 40.25%) 和甘味 (占 42.61%) 为主, 归经以脾经 (44.67%) 为多, 据此确立了“健脾祛湿活血为主, 清热疏肝为辅”的治疗原则。研究还发现“焦山楂-陈皮”等高置信度药对 (置信度 0.85) 及 5 组核心配伍结构, 从系统层面阐释了中药通过多成分协同调控脂代谢、抗氧化及抗炎等通路的“多靶点增效”作用机制。

同时, 本研究存在一定局限性: 数据来源时间范围有限, 未涵盖中医古籍经方; 部分药物如北柴胡最大用量达 120 g, 超出药典规定, 其临床应用安全性有待进一步评估; 网络药理学分析主要基于数据库预测, 缺乏实验数据的量化验证。后续研究应结合多方法交叉验证, 以提升研究结果的可靠性和科学价值。

### 3.3 本研究优势分析

本研究相较于已有研究, 在以下 3 个方面展现出显著特色与优势: 第一, 实现了多维度方法学的深度融合。突破传统单一数据分析模式, 将 306 首方剂的临床处方挖掘 (包括频次统计与关联规则分析) 与网络药理学的分子机制验证系统结合。不仅揭示了“焦山楂 - 陈皮” (置信度 0.85) 等高置信度药对及 5 组核心配伍架构, 还通过“疾病-靶点-成分”的反向验证策略, 阐明了“健脾祛湿活血”治则的分子基础 (如 PPAR $\alpha$ /AMPK、TLR4/NF- $\kappa$ B 等多通路协同调控), 完成了从宏观处方规律到微观作用机制的全链条解析。第二, 创新性地实现了方证对应的生物学阐释。通过衔接中医证型与现代病理进程, 以“肝郁脾虚证”核心组方 (北柴胡、茯苓、焦山楂等) 为例, 不仅符合“疏肝健脾”的传统理论, 更从分子层面证实其可同步调控脂代谢重编程 (PPAR $\alpha$  $\uparrow$ )、增强胰岛素敏感性 (PI3K/Akt $\uparrow$ ) 及抑制纤维化 (TGF- $\beta$  $\downarrow$ ) 的协同机制, 为“证-方-效”关联提供了跨尺度的科学证据。第三, 推进了配伍规律的量化与精准化。创新提出药对“黄金三角”模型, 例如焦山楂 (促进脂解)、泽泻 (抑制脂质合成) 与炒决明子 (促进胆固醇外排) 构成的脂代谢调控组合, 在有效规避单靶点药物副作用 (如 LXR 激动剂所致高甘油三酯血症) 的同时, 通过量化核心药对置信度 (如“焦山楂-陈皮”置信度 0.85), 为复方的精准优化提供了数据驱动的理论依据。

### 3.4 配伍规律与方证论证深度解析

本研究基于 NAFLD “肝脾肾失调, 痰湿瘀互结”的核心病机, 通过数据挖掘验证了中医治法的科学性。研究显示, 寒性药占比最高 (40.25%), 直击湿热内蕴之标实, 如炒决明子清肝热; 甘味药 (42.61%) 与归脾经药 (44.67%) 占比突出, 体现了“健脾为本”的治则, 如茯苓、炒山药健运脾土。在证型-组方对应性方面, 五

大核心组方精准匹配临床证型：肝郁脾虚证对应组方 1（北柴胡 + 茯苓 + 焦山楂 + 赤芍），其中柴胡疏肝，茯苓健脾，山楂化瘀，契合“疏肝健脾活血”之法；痰瘀互结证对应组方 3（丹参 + 赤芍 + 焦山楂 + 炒决明子 + 姜半夏），其中丹参、赤芍活血通络，半夏化痰散结，决明子清肝泻浊。

在配伍规律的协同增效机制方面，研究突破传统经验总结，从分子层面阐释了配伍的科学性：空间协同方面，如焦山楂（激活 PPAR $\alpha$  促脂解）与泽泻（激活 FXR 抑脂合成）分别靶向脂代谢上下游，避免通路冗余；时序协同方面，如炒山药（短期激活 PI3K/Akt 增糖摄取）与牛膝（长期抑制 TGF- $\beta$  阻纤维化）协同，覆盖 NAFLD 病程全程；毒性规避机制方面，如炒决明子低浓度大黄素选择性激活 ABCA1 胆固醇外排，规避了 LXR 激动剂促脂合成的副作用。核心组合的“去冗余化”设计体现在高频药对（如“焦山楂-陈皮”）并非简单堆叠：陈皮修复 IRS-1 增强胰岛素敏感性，与焦山楂的脂解作用形成“代谢-炎症”双调节，从而减少单药大剂量风险（如北柴胡超药典 12 倍用量问题）。

研究通过反向验证策略强化了中医理论的科学性：数据证实肝（32.23%）、脾（44.67%）为高频归经，与现代医学 NAFLD 肝损伤为主（51.36%）、胰岛素抵抗源于脾（代谢枢纽）的病理特征相吻合，佐证了“见肝之病，当先实脾”理论。在治则验证方面，“健脾祛湿活血”主法对应三大通路群：健脾（茯苓/炒山药）通过激活 PI3K/Akt 改善胰岛素抵抗；祛湿（泽泻/陈皮）通过调控 FXR/LXR 抑制脂质新生；活血（丹参/焦山楂）通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 阻断炎症级联。

本研究通过“临床数据→网络药理学→分子机制”的闭环论证，系统揭示了 NAFLD 中医药配伍的“方证对应”规律：以病机为纲，以药性为目，以多靶点协同为纽带，既传承“肝脾同治”的辨证精髓，又为复方精准设计提供了可量化的生物学依据。未来研究需进一步深化临床验证，尤其关注超药典剂量的安全性评估及药对协同效应的动态量化模型构建。

### 3.5 小结

综上所述，在常用药物组合中，NAFLD 的中医药治疗以“健脾、祛湿、活血”为处方要点，正切 NAFLD 的“病因、病机”，并佐以“清热、

疏肝”等药味。通过对 NAFLD 中药组方用药规律分析，可明确 NAFLD 的中医药治疗法则及常用药味，中药多成分、多靶点的作用趋势，在药对及核心组方中共同发挥协同增效作用，在对 NAFLD 的治疗过程中中药核心构建能实现对多条信号通路、多靶点的持续调控作用，为进一步指导临床开展精准用药及特色制剂的研发提供数据支持，其临床应用效果及使用强度等关键信息在后期临床应用中仍需要进一步探讨。

### 参考文献

- Li J, Zou BY, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 389–398. DOI: [10.1016/S2468-1253\(19\)30039-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30039-1).
- 郭思敏, 陈林珍, 陈美琳, 等. 基于网络药理学和斑马鱼模型探究复方益肝灵对非酒精性脂肪肝的保护作用及机制[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(7): 584–591. [Guo SM, Chen LZ, Chen ML, et al. Study on the protective effect and mechanism of compound Yiganling on nonalcoholic fatty liver based on network pharmacology and zebrafish model[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2023, 58(7): 584–591.] DOI: [10.11669/cpj.2023.07.005](https://doi.org/10.11669/cpj.2023.07.005).
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73–84. DOI: [10.1002/hep.28431](https://doi.org/10.1002/hep.28431).
- Golabi P, Paik J, Hang JP, et al. Prevalence and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among asian american adults in the united states[J]. Liver Int, 2019, 39(4): 748–757. DOI: [10.1111/liv.14038](https://doi.org/10.1111/liv.14038).
- Simoes ICM, Fontes A, Pinton P, et al. Mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 95: 93–99. DOI: [10.1016/j.biocel.2017.12.019](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.12.019).
- 黄帝内经·灵枢·第二十篇·五邪[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2017: 85–94.
- 倪海厦, 著. 黄帝内经·第二十二篇·脏气法时论篇[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2023: 74–80.
- 中华中医药学会脾胃病分会. 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. [Branch of Gastrointestinal Diseases, China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2017)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2017, 33(12): 2270–2274.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2017.12.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2017.12.002).
- 廖小妹, 陈美丽, 王玺舜, 等. 加味消脂利肝方治疗非酒精性脂肪肝的网络药理学研究及实验验证 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2): 317–326. [Liao XM, Chen ML, Wang XS, et al. Network pharmacology analysis and experimental verification of Jiawei Xiaozhi Ligan decoction in treating NAFLD[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2023, 43(2): 317–326.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-070X.2023.02.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-070X.2023.02.023).

- 10 李磊, 赵花金, 伍子熹, 等. 决明子抗氧化作用机制的网络药理学分析 [J]. 浙江农业学报, 2020, 32(10): 1855–1865. [Li L, Zhao HJ, Wu ZT, et al. Network pharmacological analysis of anti-oxidant mechanism of Cassia semen[J]. Acta Agriculturae Zhejiangensis, 2020, 32(10): 1855–1865.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-1524.2020.10.15](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-1524.2020.10.15).
- 11 林道斌, 杨华, 程亚伟. 基于网络药理学对丹参治疗非酒精性脂肪肝病主要活性成分及潜在靶点分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(3): 442–448, 466. [Lin DB, Yang H, Cheng YW, et al. Analysis of components and potential targets of Salviae miltorrhizae (Dan Shen) in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease based on network pharmacology[J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 15(3): 442–448, 466.] DOI: [CNKI:SUN: SJZX.0.2020-03-011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3177.2020.03-011).
- 12 叶天士, 著. 临证指南医案 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 37–40.
- 13 林子琦, 许铮, 黄志扬, 等. 渗湿降浊方治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪性肝病的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(10): 2451–2457. [Lin ZQ, Xu Z, Huang ZY, et al. Clinical study on Shenshi Jiangzhuo formula in treating non-alcoholic fatty liver disease with phlegm blended with stasis syndrome[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2025, 42(10): 2451–2457.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2025.10.013](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2025.10.013).
- 14 郑玉娇, 张莉莉, 丁齐又, 等. 神曲、半夏曲、红曲治疗高脂血症经验——全小林三味小方撷萃 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(8): 998–1000. [Zheng YJ, Zhang LL, Ding QY, et al. Experience in the treatment of hyperlipidemia with Massa medicata fermentata, Rhizoma pinelliae fermentata and Fermentum rubrum—three prescription by professor TONG Xiaolin[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 40(8): 998–1000.] DOI: [10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.08.006](https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.08.006).
- 15 马国萍, 陈丹, 陈红, 等. 基于 AMPK/SREBP-1c 及 PPAR $\alpha$  信号通路的玳玳果黄酮调控脂质代谢作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6598–6608. [Ma GP, Chen D, Chen H, et al. Studies on mechanism of lipid metabolism regulation of Citrus aurantium var. Daidai flavonoids extract based on AMPK/SREBP-1 and PPAR $\alpha$  pathway[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(21): 6598–6608.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.018](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.018).
- 16 安莉, 秦冬梅, 马婧玮, 等. 基于生物信息数据库探讨山药的营养功能及作用机制 [J]. 中国食品学报, 2021, 21(11): 174–182. [An L, Qin DM, Ma JW, et al. Exploring the nutritional function and mechanism of dioscorea opposita thunb based on biological database[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2021, 21(11): 174–182.] DOI: [10.16429/j.1009-7848.2021.11.019](https://doi.org/10.16429/j.1009-7848.2021.11.019).
- 17 王文, 刘维, 卫博文, 等. 基于生物信息学分析痛风合并非酒精性脂肪肝病的相关基因及干预中药预测 [J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(9): 1545–1554. [Wang W, Liu W, Wei BW, et al. Bioinformatics-based analysis of key genes and traditional Chinese medicine prediction for gout complicated with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2025, 36(9): 1545–1554.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2025.09.013](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2025.09.013).
- 18 江雯, 叶晨, 胡熳, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨泽泻三萜抗肝纤维化的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1100–1111. [Jiang W, Ye C, Hu M, et al. Mechanism of Alisma orientale triterpenes on anti-liver fibrosis effect based on network pharmacology and molecular docking[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2022, 53(4): 1100–1111.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.017](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.017).
- 19 王馨晨, 艾楠, 刘星宇, 等. 中医药调控自噬治疗非酒精性脂肪肝研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2025, 49(5): 694–700. [Wang XC, Ai N, Liu XY, et al. Research progress on traditional Chinese medicine regulating autophagy for treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2025, 49(5): 694–700.] DOI: [10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.05.024](https://doi.org/10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.05.024).
- 20 张振巍, 崔璀, 毛璐璐, 等. 网络药理学丰富中药药效物质基础研究的思路探略 [J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 1328–1332. [Zhang ZW, Cui C, Mao LL, et al. Explorations of enriching the material basis research of traditional Chinese medicine pharmacological effects through network pharmacology[J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2024, 17(7): 1328–1332.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-1749.2024.07.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1749.2024.07.018).
- 21 李春晓. 非酒精性脂肪肝发病机制及中药治疗进展 [J]. 光明中医, 2020, 35(12): 1947–1948. [Li CX. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver and treatment progress of traditional Chinese medicine[J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2020, 35(12): 1947–1948.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-8914.2020.12.065](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-8914.2020.12.065).
- 22 徐元, 荀美玲, 连尧, 等. 基于网络药理学的山药降血糖活性成分筛选及其活性验证 [J]. 农产品加工, 2024, (15): 52–55. [Xu Y, Gou ML, Lian Y, et al. Screening and validation of hypoglycemic active ingredients of Yam based on network pharmacology[J]. Agricultural Products Processing, 2024, (15): 52–55.] DOI: [10.16693/j.cnki.1671-9646\(X\).2024.15.013](https://doi.org/10.16693/j.cnki.1671-9646(X).2024.15.013).
- 23 Milder TY, Stocker SL, Abded Shaheed C, et al. Combination therapy with and SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Clin Med, 2019, 8(1): 45. DOI: [10.3390/jcm8010045](https://doi.org/10.3390/jcm8010045).
- 24 Ratziu V, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Regenerate: design of a pivotal, randomized, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis[J]. Contemp Clin Trials, 2019, 84: 105803. DOI: [10.1016/j.cct.2019.06.017](https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.06.017).
- 25 石琨群, 熊玥, 钱香, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络药理学的半夏炮制前后差异性物质基础及功效分析 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2): 45–58. [Shi KQ, Xiong Y, Qian X, et al. Analysis of the material basis and efficacy of the differences in the preparation of Pinellia ternate before and after concoc-tion based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network pharmacology[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 40(2): 45–58.] DOI: [10.14148/j.issn.1672-0482.2024.0153](https://doi.org/10.14148/j.issn.1672-0482.2024.0153).

收稿日期: 2025年05月12日 修回日期: 2025年08月15日  
本文编辑: 钟巧妮 李阳