

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250207.1144.004\(2025-02-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250207.1144.004(2025-02-07))

复方虎杖方治疗湿热蕴结型代谢相关脂肪性肝病的临床研究^{*}

郭晨希,狄红杰[△],王 丹

(南京中医药大学第二附属医院内分泌科,南京 210017)

[摘要] **目的** 探讨复方虎杖方治疗湿热蕴结型代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的临床疗效及作用机制。**方法** 将 80 例 MAFLD 患者随机分为治疗组(复方虎杖方治疗)和对照组(多烯磷脂酰胆碱治疗),每组 40 例,治疗 3 个月,比较两组治疗前、后肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰胺转移酶(γ -GGT)]、空腹血糖(FBG)、血脂谱[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、肝脂肪变性指数(HSI)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)、 β -Klotho(KBL)、稳态模型评估胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数、MRI 测定的肝脂肪含量。根据中医症候积分评估中医症候疗效,比较两组总有效率。**结果** 治疗组、对照组各脱落 2、1 例,最终治疗组入组 38 例、对照组入组 39 例。两组患者治疗后肝功能指标水平较治疗前明显下降,治疗后治疗组 TG 较对照组也明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗前、后 HSI、FGF21、KBL、HOMA-IR 指数、肝脂肪含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗后 HSI、FGF21、HOMA-IR 指数、肝脂肪含量较治疗前明显下降,KBL 较治疗前明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组以上指标较对照组均改善($P<0.05$)。治疗组中医症候疗效总有效率 81.6%,对照组为 46.2%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 复方虎杖方治疗 MAFLD 疗效确切,其作用与减轻 FGF21 抵抗有关。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病;复方虎杖方;成纤维细胞生长因子 21; β -Klotho
[中图法分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0606-06

Clinical study on Compound Huzhang Prescription in the treatment of dampness-heat accumulation type metabolic associated fatty liver disease^{*}

GUO Chenxi,DI Hongjie[△],WANG Dan

(Department of Secretion,Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing,Jiangsu 210017,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and mechanism of the Compound Huzhang Prescription in the treatment of dampness-heat accumulation type metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). **Methods** Eighty MAFLD patients were randomly divided into the treatment group (treated with Compound Huzhang Prescription) and the control group (treated with polyene phosphatidylcholine capsules), with 40 cases in each group. After 3 months of treatment,liver function indicators (ALT,AST, γ -GGT),fasting blood glucose (FBG),lipid profiles (TC,TG,HDL-C,LDL-C),hepatic steatosis index (HSI),fibroblast growth factor 21 (FGF21), β -Klotho (KBL),homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index,and liver fat content measured by MRI were compared between pre- and post-treatment. The efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome was evaluated based on TCM syndrome scores,and the total effective rates of the two groups were compared. **Results** Two cases dropped out from the treatment group and one from the control group,leaving 38 cases in the treatment group and 39 cases in the control group. The levels of liver function indicators decreased significantly in both groups after treatment compared with those before treatment ($P<0.05$). After treatment,TG in the treatment group showed significant decrease compared with both pre-treatment level and the control group ($P<0.05$). In the control group,there were no significant differences in HSI,FGF21,KBL,HOMA-IR index,or liver fat content before and after treatment ($P>0.05$). However,in the treatment group,HSI,FGF21,HOMA-IR,and liver fat content significantly decreased,while KBL significantly increased after treatment ($P<0.05$). Post-treatment,all these indicators in

^{*} 基金项目 江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020024)。 [△] 通信作者,E-mail:dihongjie@sina.com。

the treatment group showed significant improvement when compared to the control group ($P<0.05$). The total effective rate of TCM syndrome efficacy was 81.6% in the treatment group and 46.2% in the control group, with a statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** The Compound Huzhang Prescription is effective in treating MAFLD, and its mechanism is related to alleviating FGF21 resistance.

[Key words] metabolic associated fatty liver disease; Compound Huzhang Prescription; fibroblast growth factor 21; β -Klotho

随着肥胖、糖尿病和代谢综合征的流行,代谢相关脂肪性肝病(metabolic fatty liver disease, MAFLD)已经成为全球第一大慢性肝病^[1],同时,MAFLD还与代谢综合征互为因果,因此越来越受重视^[2-3]。但是,MAFLD发病机制复杂,目前临床多采用综合治疗策略,包括生活方式干预、噻唑烷二酮类药物及肝细胞膜保护剂治疗等^[4]。MAFLD主要表现为肝脏炎症和纤维化,中医学将其归属于“肝浊”“肝癖”“胁痛”等范畴,病证结合是当前中医临床治疗MAFLD最重要的诊疗模式^[5]。复方虎杖方是作者多年来从肝功能异常治疗实践中总结出来的自拟方,由虎杖、金钱草、茵陈、黄柏、垂盆草、青黛、五味子七味中药组成,有清肝利胆,泄热祛湿之效^[6]。在前期的临床研究中通过超声定量评估肝脂肪含量的方法,复方虎杖方治疗MAFLD可以降低患者肝脂肪含量^[7],并在后续的动物研究中发现复方虎杖方通过提高大鼠体内成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)敏感性达到治疗MAFLD目的^[6],但其临床是否能够改善FGF21抵抗及其机制有待进一步探讨。FGF21、辅助因子 β -Klotho(KLB)在能量代谢中起重要作用^[8],其功能失调在MAFLD发病中起着关键作用^[9]。本研究旨在观察复方虎杖方对湿热蕴结型MAFLD患者临床生化指标、FGF21、KLB及中医证候积分水平的影响,初步探讨其治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年6月至2022年6月于本院内分泌科住院及门诊治疗的80例湿热蕴结型MAFLD患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组40例,对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,治疗组口服复方虎杖方治疗。西医诊断标准参照2020年2月《代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介》^[10]中MAFLD的诊断标准。湿热蕴结型MAFLD中医诊断标准参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会修订的《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》^[11]并结合临床实际制定。主证:(1)胁肋胀痛,或见胁、腹部有痞块;(2)体态肥胖;(3)抑郁烦闷;(4)大便黏滞不爽。次证:(1)脘腹胀满;(2)恶心欲吐;(3)纳谷不馨;(4)口干口苦;(5)困倦乏力。舌脉:舌质红、舌苔黄腻;脉弦滑或濡数。具备主证2项

及以上,次证1项及以上,结合舌脉,即可辨证。证候积分以主证和次证的轻、中、重分别记为2、4、6分和1、2、3分。纳入标准:(1)年龄30~69岁;(2)符合MAFLD西医诊断标准和湿热蕴结证中医辨证标准;(3)患者的血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和(或)天门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和(或) γ -谷氨酰胺转移酶(γ -glutamyl transferase, γ -GGT)超过正常值上限的1.5倍且小于5.0倍;(4)患者及家属接受本研究治疗方案且签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)近3个月使用影响胰岛素敏感性药物如吡格列酮、二甲双胍等;(3)对本研究相关药物过敏;(4)合并有心脑血管疾病、肾功能损害等严重原发性疾病;(5)合并血液系统疾病或肿瘤;(6)患有严重精神疾病。共有77例患者完成研究(治疗组脱落2例、对照组脱落1例)。其中治疗组男20例(52.6%)、女18例(47.4%),年龄30~69岁,平均(46.63 $\pm$ 9.76)岁;对照组男21例(53.8%)、女18例(46.2%),年龄34~68岁,平均(46.79 $\pm$ 8.32)岁。两组患者的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:2020SEZ-024)。

1.2 方法

对照组口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲北京制药有限公司,规格:228 mg/片)治疗,2片/次,3次/d。治疗组口服复方虎杖方,药物组成:虎杖15 g、金钱草30 g、茵陈30 g、黄柏12 g、垂盆草30 g、青黛(包煎)3 g、五味子15 g,由本院药剂科统一提供并煎制,每1剂煎制2袋,早晚分服。两组疗程均为12周,所有入组患者接受健康宣教,并进行饮食和运动等生活方式调整。

1.3 观察指标

(1)一般情况:测量患者治疗前、后的体重、BMI、腰围、血压(收缩压、舒张压)。(2)生化指标:治疗前、后通过全自动生化分析仪检测患者空腹血清肝功能指标(ALT、AST、 γ -GGT)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血脂谱[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]水平,计算肝脂肪变性指数(hepatic

steatosis index, HSI) $=8\times\text{ALT}/\text{AST}+\text{BMI}(+2$, 如果女性 $;$ $+2$, 如果糖尿病); (3) 血清相关激素、细胞因子: 治疗前、后抽取患者空腹静脉血 5 mL, 离心取血清, 采用 ELISA 检测血清 FGF21、KLB 水平。采用化学发光法检测空腹胰岛素(human fasting insulin, FINS), 计算稳态模型评估胰岛素抵抗(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 指数, HOMA-IR 指数 $=\text{FINS}\times\text{FBG}/22.5$; (4) 影像学检查结果: 采用 MRI 波谱技术测定患者肝脂肪含量; (5) 记录中医证候积分。中医证候疗效判断标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12] 制定的中西医结合疗效评价标准。中医证候积分减少率($\%$) $=[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})/\text{治疗前积分}]\times 100\%$; 显效: 中医证候积分减少率 $\geq 70\%$; 有效: 中医证候积分减少率 $30\%\sim <70\%$; 无效: 中医证候积分减少率 $<30\%$ 。总有效率 $=(\text{显效患者数}+\text{有效患者数})/\text{总患者数}\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前、后的 BMI、腰围、血压比较

两组患者 BMI、腰围、血压(收缩压、舒张压)在治疗前、后组内及组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前、后的肝功能指标、FBG、血脂谱比较

治疗前两组患者肝功能指标(ALT、AST、 γ -GGT)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 与治疗前

比较, 两组患者治疗后肝功能指标均明显下降($P<0.05$), 且治疗组较对照组更低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者 FBG、血脂谱比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。除治疗组 TG 外, 两组患者治疗前、后的 FBG、血脂谱比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗组治疗后 TG 明显下降, 且治疗后治疗组 TG 较对照组也明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

2.3 两组患者治疗前、后 HSI 比较

治疗前两组患者 HSI 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗前、后 HSI 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗组治疗后 HSI 较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后治疗组 HSI 较对照组降低, 差异有统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

2.4 两组患者治疗前、后 FGF21、KBL 及 HOMA-IR 指数比较

治疗前两组患者血清 FGF21、KBL、HOMA-IR 指数比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗前、后血清 FGF21、KBL、HOMA-IR 指数比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗组治疗后 FGF21、HOMA-IR 指数较治疗前明显下降, 而 KBL 较治疗前明显上升, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组 FGF21、HOMA-IR 指数较对照组下降, KBL 较对照组升高, 差异有统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

2.5 两组患者治疗前、后肝脂肪含量比较

两组患者治疗前肝脂肪含量比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗前、后肝脂肪含量比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗组治疗后肝脂肪含量较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后治疗组肝脂肪含量较对照组也明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前、后的观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组($n=38$)		对照组($n=39$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI(kg/m ²)	27.47 $\pm$ 2.23	27.18 $\pm$ 1.89	27.77 $\pm$ 1.94	27.56 $\pm$ 1.74
腰围(cm)	92.13 $\pm$ 4.70	91.97 $\pm$ 4.85	93.62 $\pm$ 5.49	93.38 $\pm$ 5.30
收缩压(mmHg)	137.50 $\pm$ 9.75	136.00 $\pm$ 9.00	136.85 $\pm$ 7.96	136.28 $\pm$ 7.58
舒张压(mmHg)	85.32 $\pm$ 8.08	84.32 $\pm$ 7.64	86.92 $\pm$ 6.59	85.25 $\pm$ 6.10
ALT(U/L)	83.08 $\pm$ 8.78	48.74 $\pm$ 16.48 ^{ab}	83.18 $\pm$ 11.43	66.59 $\pm$ 14.84 ^a
AST(U/L)	82.76 $\pm$ 9.03	36.18 $\pm$ 12.11 ^{ab}	80.77 $\pm$ 9.43	62.48 $\pm$ 12.78 ^a
γ -GGT(U/L)	112.97 $\pm$ 21.72	43.08 $\pm$ 16.29 ^{ab}	110.85 $\pm$ 19.55	66.18 $\pm$ 16.32 ^a
FBG(mmol/L)	5.85 $\pm$ 0.77	5.92 $\pm$ 0.74	6.17 $\pm$ 0.82	6.16 $\pm$ 0.82
TC(mmol/L)	5.20 $\pm$ 0.96	4.96 $\pm$ 0.79	5.28 $\pm$ 1.05	5.17 $\pm$ 0.89
TG(mmol/L)	2.65 $\pm$ 1.50	2.08 $\pm$ 1.03 ^{ab}	2.85 $\pm$ 1.36	2.82 $\pm$ 0.95
HDL-C(mmol/L)	1.02 $\pm$ 0.21	1.05 $\pm$ 0.18	1.07 $\pm$ 0.25	1.11 $\pm$ 0.26

续表 1 两组患者治疗前、后的观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组($n=38$)		对照组($n=39$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HSI	39.51±6.39	28.38±6.96 ^{ab}	39.38±5.37	36.10±7.82
LDL-C(mmol/L)	2.94±0.96	2.78±0.79	2.93±0.88	3.04±0.89
FGF-21(pg/mL)	315.62±16.77	255.06±30.46 ^{ab}	315.27±22.47	315.30±20.91
KBL(ng/mL)	13.14±2.31	18.29±5.17 ^{ab}	13.16±1.95	13.85±3.25
HOMA-IR 指数	3.91±0.72	2.89±0.38 ^{ab}	3.88±0.69	3.64±0.71
肝脂肪含量(%)	16.44±4.11	11.55±3.76 ^{ab}	16.48±4.77	15.89±2.87

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.6 两组患者中医症候疗效比较

治疗组中医证候疗效总有效率为 81.6%,对照组为 46.2%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组中医症候疗效比较

组别	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	39	5	13	21	46.2
治疗组	38	14	17	7	81.6

3 讨 论

MAFLD 发病机制复杂,目前广为接受的是“多重打击”学说^[13],即除了遗传因素,MAFLD 的发生还受到多种危险因素的共同影响,其中胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)、脂肪细胞因子的异常分泌、感染性疾病、激素类药物等因素都起着重要的作用^[14],这也是目前 MAFLD 西医治疗进展缓慢的原因之一。FGF21 是一种重要的代谢调节因子,其可增加肝脏胰岛素敏感性,减少脂肪生成,触发脂肪酸 β -氧化,减少肝脏内质网应激,通过下调肝细胞中极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)受体的表达减少 VLDL 向肝脏的递送^[15]。KLB 作为 FGF21 的共受体,在 FGF21 的信号传导过程中起着关键作用^[16]。在肥胖/IR 动物模型中,FGF21 的表达水平升高,但 KLB 的表达水平却明显降低,这提示 FGF21 抵抗可能与 KLB 的表达下调有关^[17]。

中医重视整体调节,病证结合的治疗方法可针对 MAFLD 发病的多个环节进行干预^[18]。前期研究已证实复方虎杖方对 MAFLD 的疗效确切^[6],该方剂以虎杖为君药,其性寒味苦,能直达肝胆,清热利湿,利胆退黄,并具备解毒、化痰、利湿、化痰等诸般功效;金钱草、茵陈、黄柏、垂盆草作为臣药,协同虎杖,共同清肝胆之火,除肝胆湿热;青黛既清肝火,又泻肺热,共为臣药;五味子作为佐药,其性温,能够调和君臣药材的寒凉属性,其五味俱全的特性也能益气生津,防止药物攻伐过度而伤正。诸药合用,共奏清利肝胆,泄热祛湿之功。在复方虎杖方的有效成分中,虎杖所含的白藜芦醇具有抗氧化和抗炎作用,已被研究证实能

够减轻 IR、减少肝脏脂肪堆积^[19];茵陈则能促进胆汁中胆红素和胆酸的排泄,保护肝功能^[20]。黄柏中的小檗碱也展现出抗炎、抗氧化的效果^[21];五味子中的有效成分五味子丙素,其合成中间体联苯双酯,在临床中已被广泛应用于降低转氨酶水平^[22]。然而,目前的研究多集中于该方剂中单个活性成分的作用机制,而缺乏对复方虎杖方整体作用机制的深入探讨。

观察入组患者基线资料发现,MAFLD 患者代谢综合征相关组分(腰围、血压、FBG、TG、HDL-C)明显异常,HOMA-IR 指数也较正常值明显升高,这与既往大部分研究结果相似。因此,针对这些患者需要采用综合治疗策略进行干预。ALT、AST、GGT 对于判定肝细胞损伤有非常重要的意义;高甘油三酯血症与 MAFLD 密切相关,同时也可提示存在 IR^[23];HOMA-IR 指数是确定 IR 的简单方法,可作为早期检测 MAFLD 的标准^[24];HSI 根据常规生化指标计算而得,简单方便,对于 MAFLD 具有良好预测价值^[25];肝脂肪定量 MRI 因其无创、简单、精准,是现在公认为用于肝脂肪含量检测的最佳技术^[26]。目前,肝脏选择性甲状腺素受体 β 激动剂 Resmetirom 已获得美国食品和药品监督管理局批准上市,该药可降低肝脂肪含量和肝硬度,可治疗合并明显纤维化代谢相关脂肪性肝炎^[27],但该药价格昂贵,且尚未在国内上市。对于合并 2 型糖尿病的患者,可优先选择有潜在肝脏获益的降糖药,如二甲双胍、过氧化物酶增殖物激活受体 γ 激动剂(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-dependent glucose transporters-2, SGLT-2)抑制剂及能兼顾减重及降糖的胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂。水飞蓟素、多烯磷脂酰胆碱、双环醇、甘草酸制剂等肝损伤治疗药物有助于改善 MAFLD 患者的肝脏生化指标,但都无组织学获益的足够证据^[28-30]。本研究选用临床上广泛使用且安全有效的多烯磷脂酰胆碱作为阳性对照药物,发现该药可以降低转氨酶水平,但不能减少肝脏脂肪堆积,也未明显缓解患者的 IR 状态。而复方虎杖方治疗后

的患者 ALT、AST、GGT、TG、HIS、HOMA-IR、肝脏脂肪含量较治疗前明显下降,且优于对照组。研究表明,FGF21 水平的增加可能是一种保护机体免受脂肪毒性侵害的适应性机制^[31],而针对 FGF21 抵抗的干预研究也被认为是未来代谢性疾病治疗的手段之一^[32]。已有研究发现 MAFLD 儿童的血清 KLB 水平明显降低,KLB 的可溶形式可能是胞外结构域脱落(胞外结构域脱落:膜结合型受体暴露在细胞表面或细胞器上的蛋白经过蛋白酶水解然后被释放,并以可溶性形式转运)的结果^[32]。本研究观察到复方虎杖方明显降低了 MAFLD 患者体内的 FGF21 水平,且同时提升血清 KLB 水平。基于这些发现,作者推测复方虎杖方可能通过提升 KLB 水平,进而改善患者的 FGF21 抵抗状态,从而对 MAFLD 产生积极的治疗效果。本研究不足之处在于,观测时间短且样本量小,且在患者饮食、运动方面未能做到量化评价。为了更全面地评估复方虎杖方的治疗效果,有必要进行更大规模的随机对照研究,并详细探讨其潜在的作用机制。这将有助于为复方虎杖方在治疗 MAFLD 方面的应用提供更为充分的科学依据。

参考文献

- [1] HUANG D Q, EL-SERAG H B, LOOMBA R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18 (4): 223-238.
- [2] LIN S, HUANG J, WANG M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world [J]. *Liver Int*, 2020, 40 (9): 2082-2089.
- [3] RINALDI L, PAFUNDI P C, GALIERO R, et al. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome. A narrative review [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (2): 270.
- [4] MANTOVANI A, DALBENI A. Treatments for NAFLD: state of art [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2350.
- [5] 成小兰,王倩,袁飞飞,等.以临床价值为导向的中药复方转化医学研究思路与方法[J].*南京中医药大学学报*, 2021, 37(5): 648-653.
- [6] 狄红杰.复方虎杖方治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效和机制研究[D].江苏:南京中医药大学, 2017.
- [7] 狄红杰,褚晓秋,胡咏新,等.复方虎杖方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究[J].*中医临床研究*, 2016, 8(30): 64-66.
- [8] OGAWA Y, KUROSU H, YAMAMOTO M, et al. β -Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(18): 7432-7437.
- [9] RUSLI F, DEELEN J, ANDRIYANI E, et al. Fibroblast growth factor 21 reflects liver fat accumulation and dysregulation of signalling pathways in the liver of C57BL/6J mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30484.
- [10] 薛芮,范建高.代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J].*临床肝胆病杂志*, 2020, 36 (6): 1224-1227.
- [11] 李军祥,陈谔,王允亮.非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(11): 805-811.
- [12] 郑筱萸.中医新药临床研究指导原则(试行) [M].北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [13] FANG Y L, CHEN H, WANG C L, et al. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model” [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27): 2974-2983.
- [14] 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.
- [15] FLIPPO K H, POTTHOFF M J. Metabolic messengers: FGF21 [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(3): 309-317.
- [16] AALDIJK A S, VERZIJL C R C, JONKER J W, et al. Biological and pharmacological functions of the FGF19-and FGF21-coreceptor beta klotho [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1150222.
- [17] SONODA J, CHEN M Z, BARUCH A. FGF21-receptor agonists: an emerging therapeutic class for obesity-related diseases [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2017, 30(2): 2.
- [18] 丁佳璐,方晨晔.基于《金匱要略》探讨经方在非酒精性脂肪性肝病治疗中的应用[J].*江苏中医药*, 2021, 53(2): 21-23.
- [19] QIANG X, XU L, ZHANG M, et al. Demethylenberberine attenuates non-alcoholic fatty liver disease with activation of AMPK and inhibition of oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472(4): 603-609.
- [20] 李勇志,郑玉,刘森浩,等.基于网络药理学探讨茵陈干预肝纤维化的作用机制[J].*湖南中医杂志*, 2024, 40(4): 161-167.
- [21] 田亮金.黄柏及小檗碱对高脂诱导棕点石斑鱼

脂肪肝改善作用的研究[D]. 海口:海南大学, 2021.

[22] 杨盼盼,张译文,李赛玉,等. 基于网络药理学探讨“人参-五味子”药对防治肝细胞癌的药效物质和作用机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2025, 42(1):42-51.

[23] ALVES-BEZERRA M, COHEN D E. Triglyceride metabolism in the liver[J]. Compr Physiol, 2018, 8(1):1-22.

[24] MUZUROVIC E, MIKHAILIDIS D P, MANTZOROS C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk[J]. Metabolism, 2021, 119:154770.

[25] BYRA M, SZMIGIELSKI C, KALINOWSKI P, et al. Ultrasound- and biomarker-based assessment of hepatic steatosis in patients with severe obesity[J]. Pol Arch Intern Med, 2023, 133(1):16343.

[26] CAUSSY C, ALQUIRAISH M H, NGUYEN P, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis[J]. Hepatology, 2018, 67(4):1348-1359.

[27] HARRISON S A, BEDOSSA P, GUY C D, et al. A Phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 390(6):497-509.

[28] KALOPITAS G, ANTZA C, DOUNDOULAKIS I, et al. Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease:a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrition, 2021, 83:111092.

[29] DAJANI A I, POPOVIC B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome:a systematic review and network meta-analysis[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(21):5235-5249.

[30] LIN X, MAI M, HE T, et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis:a systematic review and meta-analysis [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(6):537-545.

[31] DOLEGOWSKA K, MARCHELEK-MYSLIWIEC M, NOWOSIAD-MAGDA M, et al. FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21[J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(2):229-240.

[32] GENG L, LAM K S L, XU A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11):654-667.

[33] DONGIOVANNI P, CRUDELE A, PANERA N, et al. β -Klotho gene variation is associated with liver damage in children with NAFLD [J]. J Hepatol, 2020, 72(3):411-419.

(收稿日期:2024-08-11 修回日期:2024-10-27)
(编辑:姚 雪)

(上接第 605 页)

[26] FRITSCHI C, REDEKER N S. Contributions of comorbid diabetes to sleep characteristics, daytime symptoms, and physical function among patients with stable heart failure[J]. J Cardiovasc Nurs, 2015, 30(5):411-419.

[27] DOS SANTOS M A, GUEDES E DE S, BARBOSA R L, et al. Sleeping difficulties reported by patients with heart failure[J]. Rev Lat Am Enferm, 2012, 20(4):644-650.

[28] 刘芳,常芸,郑雪梅,等. 慢性心力衰竭患者厌食现状及其与睡眠质量的关系研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(18):2873-2876.

[29] ANDREAE C, VAN DER WAL M H L, VAN VELDHUISEN D J, et al. Changes in appetite during the heart failure trajectory and association with fatigue, depressive symptoms, and quality of life[J]. J Cardiovasc Nurs, 2021, 36(6):539-545.

[30] ANDREAE C, ARESTEDT K, EVANGELISTA L, et al. The relationship between physical activity and appetite in patients with heart failure;a prospective observational study[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2019, 18(5):410-417.

[31] 阮海琴,连丽芸,林圣英. H 型高血压患者睡眠质量影响因素调查及生活化健康教育的应用研究[J]. 心血管病防治知识, 2023, 13(22):49-51.

[32] 贺江珊,张莉,李春君,等. 天津市成人夜间睡眠时长与血脂水平的关系[J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(2):150-155.

(收稿日期:2024-07-30 修回日期:2025-01-09)
(编辑:张芃捷)