

老年超重肥胖的现状与规范管理策略

杨 锐

南方医科大学珠江医院

1 老年超重肥胖的流行病学

根据国家统计局《国民经济和社会发展统计公报》(2024)统计^[1],我国60岁及以上人口是3.10亿,占总人口21.7%,65岁及以上人口是2.26亿,占总人口15.9%。

根据国际通行标准,60岁及以上为老年人口,65岁及以上为深度老龄化核心指标。老龄化社会是指65岁及以上人口占比 $\geq 7\%$,深度老龄化社会是指 ≥ 65 岁及以上人口占比14%。中国已进入深度老龄化社会。与我国的经济水平不平衡。

老年人口增多,则带来系列的健康相关问题,其中,超重肥胖问题是其中特别值得重视的健康问题。我国中老年人一般性肥胖总体患病率为13.13%,其中男性患病率高于女性,分别为13.46%和12.8%。腹型肥胖总体患病率为33.03%,其中女性患病率高于男性,分别为34.08%和31.99%^[2]。男性一般性肥胖的患病率与年龄呈负相关,而女性则呈现倒U型。男性40~49岁、女性60~69岁一般性肥胖的患病率最高。腹型肥胖的患病率在男女两性中都呈现倒U型。男性50~59岁、女性70~79岁腹型肥胖的患病率最高。在不同种族中(汉族、回族、藏族、维吾尔族、彝族、蒙古族、土家族),满族居民的一般性肥胖患病率最高,18.93%,壮族最低,4.84%。满族腹型肥胖患病率最高,41.29%,维吾尔族最低,15.91%。

2020年老年人超重率、肥胖率分别为41.7%和16.7%^[3],超重率和肥胖率高于总体人群。老年人超重肥胖,与2型糖尿病、脂肪肝、血脂异常、高血压、心力衰竭等疾病的发生密切相关。体重和腰围增加,则老年人发生心力衰竭的风险升高48%^[4],反映出全身肥胖与腹部肥胖的叠加危害。

肥胖症尤其是腹型肥胖在我国40岁及以上成年人中流行现状严峻,且存在性别、年龄、地域以及民族差异。肥胖是我国面临的主要健康问题之一,需要制定具有针对性且有效的预防和治疗策略来减轻肥胖症带来的不利影响。

2 老年超重肥胖的评估

2.1 老年人合适的BMI

中国65岁及以上老年人的适宜BMI范围为20.0~

26.9 kg/m^{2[5]},中国80岁及以上高龄老年人的BMI适宜范围为22.0~26.9 kg/m^{2[6]}。

体重及BMI与健康的风险之间的关系,并非成线性关系,BMI、腰围(WC)和腰臀比(WHR)与心血管疾病风险呈J型关系,而与全因死亡风险呈显著U型关系,即过低或过高的肥胖水平均增加死亡风险。性别分层分析首次明确了中国成年人最优肥胖临界值:男性在BMI 26.3 kg/m²、WC 88 cm、WHR 0.90时全因死亡风险最低;女性则在BMI 25.4 kg/m²、WC 83 cm、WHR 0.85时风险最低。此外,年龄是重要的效应修饰因子:随着年龄增长,肥胖对健康的不利影响逐渐减弱,在 ≥ 80 岁男性中,较高BMI甚至呈现保护效应^[7]。

2.2 肌肉力量和躯体功能评估

对于老年人,初步的检查是测量小腿围,小腿围测男性 < 34 cm、女性 < 33 cm时,建议进一步评估^[8]。

肌量评估:推荐采用四肢骨骼肌肌量指数作为肌量判断指标。双能X线测量男性肌量 < 7.0 kg/m²、女性 < 5.4 kg/m²,或多频生物电阻抗测量男性肌量 < 7.0 kg/m²、女性 < 5.7 kg/m²可诊断为低肌量。这是基于现有研究对不同测量方法准确性和参考标准的综合考量,为临床诊断提供了明确的量化指标。

肌力评估:以握力作为肌力测量指标,男性握力 < 28.0 kg、女性 < 18.0 kg可诊断为低握力。握力测量便捷,且与下肢肌力相关,能反映整体肌力状况。

躯体功能评估:采用日常步速、5次椅子站坐试验、简易体能测试量表(SPPB)作为测量指标。步速 < 1 m/s、5次椅子站坐试验 ≥ 12 s、SPPB评分 ≤ 9 分可诊断为躯体功能障碍。这些指标从不同方面评估躯体功能,为全面判断肌少症提供依据^[9]。

2.3 身体成分分析

包括肌肉量、骨骼肌指数等指标,有助于评估是否存在肌少性肥胖。多频生物电阻抗测量男性肌量 < 7.0 kg/m²、女性 < 5.7 kg/m²可诊断为低肌量。

2.4 腰围评估

男性:腰围 ≥ 90 cm,女性:腰围 ≥ 85 cm提示腹型肥胖,提示腹型肥胖。腰围是评估腹部脂肪堆积的重要指标,与心血管疾病、糖尿病等慢性病风险密切相关。

3 老年人超重肥胖的规范管理策略

3.1 均衡营养,合理膳食

随着年龄增加,尤其是超过65岁,衰老的特征较为明显。生理上的变化主要体现在代谢能力下降,呼吸功能衰退,心脑血管衰退,视觉和听觉及味觉等感官反应迟钝,肌肉衰减等^[10]。适当限制能量的摄入量,是控制老年人超重肥胖的有效方法。每天热量摄入减少500~750 kcal,6个月内可实现约10%的体重减轻^[11]。

与普通人群不同,老年人在能量控制上,更加注重适当的减少,且持续的时间需要充分考量,不建议持续过长时间。

更加需要注意的是,均衡营养和合理膳食,即注重老年人膳食结构。在一般成年人平衡膳食的基础上,应为老年人提供更加丰富多样的食物,特别是易于消化吸收、利用,且富含优质蛋白质的动物性食物和大豆类制品。建议老年人每日蛋白质摄入量在每千克体重1.0~1.2 g,常进行抗阻训练的老年人每日蛋白质摄入量为每千克体重1.2~1.5 g^[12]。来自鱼、虾、禽肉、猪牛羊肉等动物性食物和大豆类食物的优质蛋白质比例不低于50%,如每天畜肉类50 g,鱼虾、禽类50~100 g。推荐每日饮奶,牛奶中钙的吸收利用率也很高。建议每人每天饮300~400 g鲜牛奶或相当量蛋白质的奶制品,乳糖不耐受的老年人可以考虑饮用低乳糖奶或酸奶。此外,每日三餐都应有动物性食物,如早餐可食用鸡蛋、牛奶、豆类等,中餐、晚餐可食用畜肉、禽肉、鱼、蛋、大豆及豆制品等。不宜集中在一餐摄入大量蛋白质。其余营养素,推荐摄入脂肪酸、维生素D、维生素C、维生素E、类胡萝卜素、硒等抗氧化营养素都有益于延缓肌肉衰减。

3.2 身体活动,保持肌肉

运动是老年人减重和增肌的重要方式之一。老年人应根据自己的身体情况和运动习惯,选择适合自己的运动方式,适度有氧,强化肌肉^[13]。

有氧运动:可以改善心肺功能,促进脂肪燃烧。快走/慢跑:增强心肺功能,促进脂肪代谢;游泳:减少关节压力,强化心肺功能,适合超重或关节疼痛人群。建议每周进行150 min中等强度的有氧运动^[14]。

抗阻运动:有助于增加肌肉的质量和力量,有保持肌肉、防止肌肉流失的作用。如自重训练、哑铃/弹力带训练、健身器械训练等。老年人的抗阻运动的强度不宜过高,根据自己的情况可选择轻重量(如1~3 kg哑铃),重点锻炼下肢(深蹲、弓步蹲)和上肢(推举、划船样动作),可增强不同部位的肌肉耐力,改善代谢。抗阻训练可增强老年人的肌肉力量和爆发力。推荐运动能力下降老年人每周进行2~3次,每组8~12次,重复2~4组的抗阻训练^[15]。

平衡运动:如太极拳、瑜伽、健身操等,通过伸展动作提升关节灵活性,有助于提高平衡能力、预防跌倒。建议每周进行2~3次平衡训练。

3.3 综合治疗,合理用药

老年人多重用药不仅危害老年人的身体健康,还会增加医疗费用、浪费医疗资源。我国60岁及以上老年患者多重用药率高达70.8%,每日平均服用药物数量达8.6种,药物不良反应发生率高达29%,使得只占人口总数12%的老年患者,其总体药费却占全人口药费总支出的30%以上^[16]。多重用药显著增加老年患者药物不良反应的发生风险,降低老年患者生命质量,增加住院和死亡风险,增加医疗成本。

对于合并有糖尿病和脂肪肝的老年人,目前推荐使用玛仕度肽、司美格鲁肽等干预^[17],有助于控制血糖、体重和代谢相关指标。

3.4 监测随访,家庭支持

定期测量体重,记录体质量、腰围的变化,称重时尽量选择同一时间(推荐早上起床后)、同一工具、同一负重衣服进行称重。定期进行体成分测定,了解身体各部位的肌肉、脂肪、体脂率的变化。需要注意,减重速度不宜过快,过快易导致肌肉流失加重或营养不良。高龄老人和慢性病患者的健康管理,因其特殊性,推荐在医生指导下制定个性化方案,避免个人盲目节食。推荐每半年或一年进行一次全面体检,重点关注血压、血脂、血糖等指标,若某项指标出现异常,可在医生指导下随时动态调整体重管理计划,让体重管理更安全、有效。老年人多与家人朋友沟通,多与医生沟通,不要盲目用药和采取极端的方法减重。

综上所述,目前关于老年人超重肥胖的问题突出,但缺乏全面和规范的管理,值得各学会和专业人士共同关注。老年人超重肥胖规范管理的策略,重点在于充分、科学和全面的评估,根据评估情况,制定医学营养指导、运动指导和用药指导,达到循序渐进、安全有效、综合管理和规范干预的目的,协助老年超重肥胖群体有效控制体重的同时,身体和心理各方面均能综合获益,提高老年超重肥胖患者生活质量。

参考文献:

- [1] 国家统计局. 中华人民共和国2024年国民经济和社会发展统计公报. 2025年2月.
- [2] Tu WJ, et al. Geographic and ethnicity variation in the prevalence of middle-aged and elderly adult obesity in China in 2020[J]. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(5): 1897-1907.
- [3] 国家国民体质监测中心. 第五次国民体质监测公报. 2020年.
- [4] Yin Y, Tang R, Wang X, Zheng M, Qu J, Chen S, Wu S, Yuan Y. Changes in Weight, Waist Circumference or Both With Incident Heart Failure in Chinese Middle-Aged and Older Adults[J]. *J Ca-*

- chexia Sarcopenia Muscle. 2025,16(5): e70059.
- [5] 中国营养学会. 中国居民膳食指南2022版.
- [6] 国家卫生健康委. 中国高龄老年人体质指数适宜范围与体重管理指南(WS/T 868-2025).
- [7] Jia X, Hu C, Xu Y, et al. Revisiting obesity thresholds for cardiovascular disease and mortality risk in Chinese adults: Age- and gender-specific insights. *Cell Rep Med*. Published online. 2025.
- [8] 中华医学会老年医学分会. 中国肌肉减少症诊疗指南(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(3): 181-203.
- [9] 老年人肌少症防控干预中国专家共识(2023)[J]. *中华老年医学杂志*, 2023, 42(2): 144-153.
- [10] 刘晓红, 陈 彪. 老年医学[M]. 人民卫生出版社. 2020年.
- [11] 任姗姗, 杨子艳, 汪明芳, 等. 老年少肌性肥胖患者肌肉质量评价及与膳食摄入的相关分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(5): 605-608.
- [12] 《肌少症基层筛查与综合管理指南(2025)》制订专家组. 肌少症基层筛查与综合管理指南(2025)[J]. *中华全科医师杂志*, 2026, 25(3): 257-274.
- [13] 何 心, 孙晓敏, 王 璐, 等. 老年超重肥胖人群的体重管理策略及展望[J]. *中华老年医学杂志*, 2024, 43(8): 982-987.
- [14] 中华医学会老年医学分会. 老年人运动能力下降多学科决策模式中国专家共识(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(12): 893-905.
- [15] IzquierdoM, MerchantRA, MorleyJE, et al. International exercise recommendations in older adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines[J]. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25(7): 824-853.
- [16] 沈 杰, 高宁舟, 郑松柏, 等. 老年人多重用药评估与管理中国专家共识(2024)[J]. *中华老年医学杂志*, 2024, 43(03): 269-278.
- [17] 中华医学会全科医学分会. 代谢相关脂肪性肝病基层诊疗与管理指南制订专家组. 代谢相关脂肪性肝病基层诊疗与管理指南(2025年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2025, 24(5): 513-525.

从痰饮论单纯性肥胖的治疗思路

王保华

广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

摘要:单纯性肥胖主要源于体内脂肪过度蓄积且无法有效代谢,其发生与饮食、遗传等因素密切相关。当前,全球范围内肥胖率呈现持续上升态势,肥胖的防治已然成为国际关注的焦点议题。基于临床观察,从中医角度,单纯性肥胖症早期的病机特点表现为三焦气机不畅、脾阳亏虚、水饮内停,临床症状可见身体臃肿、气短、神疲乏力、易于倦怠、身体困重等,上述表现均与中医“痰饮”的病理特征密切相关。因此,本论文从“痰饮”论治单纯性肥胖,基于中医经典“病痰饮者当以温药和之”的治则,从温化水饮的角度论治单纯性肥胖症,对于丰富肥胖的中医诊疗思路、提高临床疗效具有重要意义。

关键词:单纯性肥胖;痰饮;病因病机;中医药疗法;温药和之

单纯性肥胖是指无明显内分泌代谢疾病病因,单纯因能量摄入超过消耗而导致的全身性脂肪组织过度堆积的代谢性疾病。流行病学调查显示,我国成人超重及肥胖率已呈现快速增长态势,由此引发的心脑血管疾病、2型糖尿病等并发症严重威胁人类健康。现代医学对肥胖的干预主要包括生活方式干预、药物治疗及代谢手术,但存在依从性差、不良反应多、复发率高等问题。

中医学对肥胖的认识源远流长,《黄帝内经》^[1]即有“膏人”“脂人”“肉人”之分,并提出“肥贵人,则高粱之疾”的经典论述。历代医家多将肥胖的病机归于痰湿内盛,如《丹溪心法》^[2]云“肥白人多痰湿”。痰饮理论作为中医病因病机学的重要组成部分,为认识肥胖的本质提供了独特视角。本文旨在系统梳理从痰饮论治单纯性肥胖的理论基础与临床思路,以期对肥胖的中医诊疗提供参考。

1 痰饮与单纯性肥胖的理论关联

1.1 痰饮的概念及其生成机制

痰饮是机体水液代谢障碍所形成的病理产物,其生成涉及多脏腑功能的协调。《素问·经脉别论》^[1]云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”这一论述勾勒出津液代谢的基本路径:脾胃主运化水湿,肺主通调水道,肾主水液蒸腾气化,三焦为水液运行之通道。若上述脏腑功能失调,水液不归正化,停聚成痰成饮,变生诸病。

痰饮有广义与狭义之分。广义之痰饮^[3]泛指一切水液代谢障碍所形成的病理产物,狭义者则为《金匮要略》所述四饮之一。就肥胖而言,痰饮作为有形之邪,可随气机流行,停于皮里膜外、肌肉之间,形成膏脂堆积,发为肥胖。《医门棒喝》^[4]云:“如体丰色白,皮嫩肌松,脉大而散,食啖虽多,每日痰涎,此阴盛阳虚之质。”明确将肥胖体质与痰饮联系起来。

1.2 单纯性肥胖的痰饮病机特征

单纯性肥胖之痰饮病机,可从体质与证候两个层面加以认识。体质学研究表明,痰湿质是肥胖最为常见的体质类型之一^[5]。朱燕波等针对18805例成人展开的调查发现,痰湿质与超重及肥胖呈现显著正相关。痰湿质者以形体肥胖、腹部肥满、身体沉重且感不爽、面部油脂分泌较多为主要特征,与现代医学所描述的肥胖表型高度契合。

从证候分布情况来看^[6],单纯性肥胖以脾虚痰湿证、脾肾阳虚证最为多见。其临床表现为形体肥胖、神疲乏力、肢体困重、脘腹胀满、大便溏薄或黏腻、舌淡胖且边缘有齿痕、苔白腻、脉濡滑等,皆属于痰饮内停之征象。值得关注的是,随着病情的发展,痰饮可进一步阻滞气机,致使血行不畅,进而形成痰瘀互结的复杂病机^[7-9]。

1.3 “痰饮致胖”的现代生物学内涵

现代研究为痰饮致胖理论提供了生物学解释。肠道菌群失调^[10]被认为是肥胖发生的重要机制之一,而“痰湿体质”与肠道菌群失衡密切相关。研究发现,痰湿质者肠道菌群结构与平和质存在显著差异,表现为菌群多样性降低、条件致病菌增加。隔药饼灸等中医治法可通过调节肠道菌群改善痰湿体质,进而实现减重目标。这提示“痰饮致胖”可能与肠道微生态紊乱、能量代谢异常、慢性低度炎症等现代生物学机制存在内在联系。

2 从痰饮论治单纯性肥胖的病因病机体系

2.1 脾虚生痰:发病之本

脾主运化,为生痰之源。单纯性肥胖患者多有过食肥甘厚味、饮食不节史,日久损伤脾胃,运化失职。水谷精微不能正常输布,反聚湿生痰,痰湿膏脂堆积于皮下肌腠而成肥胖。《素问·奇病论》云“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也”,揭示了饮食与肥胖的直接关系。研究认为^[11],单纯性肥胖病位在脾,脾胃气虚、运化

失常是其根本病机。脾虚不能化生气血,水湿停聚成痰,痰湿又进一步困脾,形成恶性循环。因此,健脾化痰是治疗肥胖的基本大法。

2.2 肾阳不足:发病之根

肾主水液,为元阳之所寄。肾阳具有温煦、气化功能,对维持水液代谢平衡至关重要。若肾阳亏虚,气化无力,水湿不化,停聚成痰成饮,发为肥胖。明代张景岳提出“阳动而散,故化气;阴静而凝,故成形”,强调阳气在防止“有形之物”过度堆积中的关键作用。阳气不足则气化不利,水湿膏脂停聚而成形,故肥胖之人多属阳虚体质。

从儿童肥胖症的研究可见,结合小儿“脾肾常不足”的生理特点^[12-13],脾虚不运、肾阳不化是导致痰湿膏脂形成的核心机制。扶阳治法通过温运脾阳、温补肾阳,恢复阳气的气化功能,使水湿得化,痰饮自消。这一认识对成人肥胖同样具有指导意义。

2.3 三焦气化失司:发病之枢

三焦为决渎之官,主通行水液。若三焦气化失司,水道不通,水液输布失常,停而为饮,积而成痰,泛滥于皮里膜外则为肥胖。现代生活方式如久坐少动、空调环境、情志不畅等因素均可影响三焦气机运行,导致水湿内停。《金匱要略》提出“病痰饮者,当以温药和之”,通过温通三焦气机,恢复水液正常运行,为从痰饮论治肥胖确立了基本治则。

3 从痰饮论治的临床思路与方法

3.1 基本治则:温药和之,调畅气机

《金匱要略》所确立的“病痰饮者,当以温药和之”是从痰饮论治肥胖的根本原则。“温药”旨在振奋阳气、开发腠理、通调水道,“和之”则强调调和气机、平调寒热,而非峻猛攻逐。阳气充足则气化正常,水精四布,痰饮自消。苓桂术甘汤作为“温药和之”的代表方,以茯苓为君健脾渗湿,桂枝为臣温阳化气,白术为佐健脾燥湿,甘草为使调和诸药,共奏温阳化饮、健脾利水之功。龙华医院季光教授团队^[14]通过随机双盲安慰剂对照试验证实,低剂量苓桂术甘汤可显著改善超重/肥胖型非酒精性脂肪性肝病患者的胰岛素抵抗,为“温药和之”理论提供了高级别循证证据。

3.2 分型论治

脾虚痰湿证:临床最为常见,症见形体肥胖、神疲乏力、肢体困重、脘腹痞满、大便溏薄或黏腻、舌淡胖边有齿痕、苔白腻、脉濡滑。治以健脾益气、燥湿化痰,方选二陈汤合参苓白术散加减。常用药物:陈皮、半夏、茯苓、白术、党参、薏苡仁、砂仁等。若痰湿化热,症见口干苦、苔黄腻者,可加黄连、竹茹以清热化痰。

脾肾阳虚证:症见形体肥胖、畏寒肢冷、腰膝酸软、神疲乏力、小便清长、大便溏薄、舌淡胖苔白滑、脉沉细。治以温补脾肾、化气行水,方选真武汤合苓桂术甘汤加减。常用药物:附子、干姜、茯苓、白术、桂枝、淫羊藿等。儿童肥胖症患者尤其注重温扶阳气,临床运用扶阳法疗效确切。

痰瘀互结证:病程日久者多见,症见肥胖日久不愈、面色晦暗、肢体麻木或刺痛、舌质暗红或有瘀斑、苔腻、脉弦涩。治以活血化瘀、化痰通络,方选桃红四物汤合二陈汤加减。近年研究表明,痰瘀同治理论在超重/肥胖相关代谢异常治疗中具有重要价值。

3.3 外治法

针灸疗法在调理痰湿体质治疗肥胖方面积累了丰富的经验。基于体质理论指导的针灸治疗,其减重效果优于单纯辨证论治^[15]。常用穴位包括中脘、天枢、足三里、丰隆、阴陵泉等,通过健脾祛湿、通调三焦发挥减重作用。丰隆穴为治痰之要穴,“逆针”丰隆穴对大鼠肥胖具有预防作用。穴位埋线疗法操作简便、作用持久,临床应用日趋广泛。隔药饼灸可通过调节肠道菌群改善痰湿体质,为中医外治法治疗肥胖提供了现代科学内涵。

4 讨论

从痰饮论治单纯性肥胖体现了中医学“审因论治”的诊疗特色。以脾虚生痰、肾阳不足、三焦气化失司为核心的病机认识,以及“温药和之”的治疗原则,构成了这一思路的理论基础。痰饮学说作为中医理论的重要组成部分,为单纯性肥胖的病机阐释与论治提供了核心理论支撑。从痰饮论治单纯性肥胖,以“健脾祛湿、化痰消脂”为核心,兼顾温肾、理气、活血等法,契合肥胖“本虚标实”的病机特点,且临床疗效确切。

现代研究亦为痰饮论治肥胖提供了客观依据:痰湿体质肥胖者的血清甘油三酯、总胆固醇水平显著升高,胰岛素抵抗指数异常,而健脾化痰方药可调节肠道菌群结构、改善胰岛素抵抗、降低血脂水平,实现“化痰祛湿—调节代谢—减重降脂”的作用。但目前相关研究仍存在不足,如临床研究样本量较小、缺乏长期随访,实验研究对化痰方药的作用机制探讨不够深入等。

未来可进一步开展大样本、多中心的临床研究,验证从痰饮论治单纯性肥胖的疗效与安全性;结合现代分子生物学、代谢组学等技术,深入探讨化痰祛湿方药调节水液代谢、脂代谢的分子机制;同时完善痰饮体质的客观化诊断标准,为单纯性肥胖的中医精准诊疗提供更坚实的理论与实践基础。

参考文献:

- [1] 黄帝内经·灵枢[M]. 王冰注, 杨上善整理. 人民卫生出版社, 2012: 78-82.
- [2] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 范永升校注. 中国中医药出版社, 2015: 123-125.
- [3] 杨士瀛. 仁斋直指方[M]. 黄仲炎补注, 王宁校注. 人民卫生出版社, 2018: 96-98.
- [4] 张介宾. 景岳全书[M]. 李继明, 王大淳校注. 中国中医药出版社, 2011: 321-323.
- [5] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 中国中医药出版社, 2009: 28-30.
- [6] 戴恩来. 从“肥人气虚生寒, 寒生湿生痰”论肥胖的辨证论治[J]. 甘肃中医药大学学报, 2025, 42(03): 1-4.
- [7] 王清任. 医林改错[M]. 李天德校注. 人民卫生出版社, 2013: 45-47.
- [8] 上海中医药杂志编辑部. 历代医家对肥胖病机的认识探析[J]. 上海中医药杂志, 2026, 60(01): 12-16.
- [9] Li Y, Zhang L, Wang H. Gut microbiota characteristics of obese patients with phlegm-dampness constitution[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2026, 298: 115689.
- [10] 现代中医临床编辑部. 从“阳化气, 阴成形”论儿童单纯性肥胖的诊治[J]. 现代中医临床, 2022, 29(04): 6-10.
- [11] 包 扬, 赵 亮, 韩 笑, 等. 基于“痰瘀同治”理论治疗超重/肥胖糖耐量异常[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(8): 869-873.
- [12] 赵 沙, 曾凡超, 赵文超. “儿少群体”单纯性肥胖原因分析及运动处方的探究与应用[J]. 体育世界(学术版), 2020(3): 171-172.
- [13] 曹思慧, 刘 琼. 基于肠道菌群探讨隔药饼灸治疗痰湿质单纯性肥胖的科学内涵[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(2): 217-221.
- [14] 季 光, 等. 苓桂术甘汤治疗超重/肥胖型NAFLD脾阳虚证的临床疗效和安全性研究[J]. Frontiers of Medicine, 2022.
- [15] 宋冰心, 杨 峰. 基于体质理论指导的针灸治疗单纯性肥胖研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(7): 78-82.

中医禁食减重疗法在代谢性疾病防治中的作用与机制综述

文 思,陈东光,邱德龙,陈宗俊,张飞亚

广东省第二中医院黄埔医院内分泌科

1 中医禁食减重疗法的理论渊源与现代代谢性疾病挑战

随着全球范围内肥胖、糖尿病等代谢性疾病的患病率持续攀升,寻求有效且可持续的防治策略已成为公共卫生领域的重大挑战。现代医学认识到,不健康的饮食结构和过剩的热量摄入是驱动这些疾病的核心环境因素之一,因此,以控制热量为核心的饮食干预,如热量限制与间歇性禁食,受到了广泛关注。在东方医学体系中,中国传统医学虽无“禁食疗法”的现代概念,但其理论体系深刻蕴含着对饮食、代谢与健康关系的独特理解。中医经典理论认为,“饮食自倍,肠胃乃伤”,过食肥甘厚味是导致“脾虚湿盛”、“痰浊内生”进而引发“消渴”(糖尿病)、“肥胖”等病证的关键病因。这种从“饮食不节”到“内伤脾胃”,最终导致气血津液代谢紊乱的病理认识,与现代营养学中过剩能量摄入导致代谢失衡的观点存在内在的契合。因此,探索源于中医理论、结合现代营养学原则的干预模式,例如在中医体质与证候辨识指导下的个体化饮食调控,为代谢性疾病的防治提供了新的思路。

在现代临床实践中,代谢性疾病,尤其是2型糖尿病的治疗,远非单纯的血糖控制。其病理机制涉及复杂的胰岛素抵抗、慢性低度炎症、氧化应激以及脂质代谢紊乱等多个环节。传统的降糖药物虽能有效控制血糖,但在全面改善代谢状态、缓解患者临床症状、特别是应对胰岛素抵抗方面仍存在局限。中医药在长期的临床实践中,积累了大量用于治疗“消渴”及相关病症的丰富经验,其整体调节、辨证论治的特点,使其在改善患者整体状态、干预多重病理环节方面展现出潜在优势。临床观察证实,中医药治疗能显著缓解糖尿病患者的临床症状,并能有效降低空腹及餐后血糖水平^[1,2]。

然而,将中医药整合入现代代谢性疾病的防治体系,尤其是与饮食干预相结合,面临着理论与实践的诸多挑战。从理论层面,需要深入阐释中医“食复”、“食疗”理论与现代禁食或热量限制疗法在调节能量代谢、改善胰岛素敏感性方面的共同生物学基础。从证据层面,虽然已有研究提示中药复方可通过改善胰岛素信号通路、减轻氧化应激与炎症反应等多靶点机制来改善糖脂代谢^[3],但高质量、大样本的临床研究证据仍显不足。

有分析指出,许多评估中医药治疗糖尿病疗效的随机对照试验,其样本量不足,统计效力低下,影响了结论的可靠性^[4]。此外,如何将中医个体化的辨证施治理念,与具有普适性的饮食干预方案进行科学、有机的融合,形成既能体现中医特色又便于推广应用的个体化生活方式干预模式,是当前研究的重要方向。本综述旨在系统梳理中医饮食调控疗法的理论渊源,分析中医药在改善糖脂代谢及胰岛素抵抗中的作用机制与临床证据,并探索其与现代饮食干预模式协同整合的路径,以期为构建中西医结合的代谢性疾病防治策略提供参考。

2 中医证候与体质理论在肥胖及糖尿病诊疗中的核心地位与个性化应用

中医证候与体质理论的个体化诊疗体系为解决代谢性疾病防治的异质性难题提供了核心框架。该体系并非将代谢性疾病视为单一的病理实体,而是强调通过“辨证论治”与“辨体施养”识别患者内在的异质性,从而指导精准干预。大量研究表明,特定的中医证候或体质类型与肥胖、糖尿病及其不同阶段的代谢紊乱特征、并发症风险乃至治疗方案反应性密切相关,构成了中医个性化诊疗的基石。

中医体质类型是决定个体代谢易感性的重要背景。在一般体检人群中,平和质被视为健康状态,而偏颇体质则与多种代谢指标异常显著相关。一项针对1029名体检者的横断面研究显示,与平和质相比,痰湿质、阳虚质和血瘀质人群的体重指数显著更高;痰湿质者的收缩压、舒张压、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平也更为异常;阳虚质者的空腹血糖和尿酸水平偏高^[5]。这提示痰湿、阳虚、血瘀等体质是代谢异常的高风险标志,针对这些体质进行早期生活方式调整具有预防意义。这种体质与代谢表型的关联在疾病状态下更为凸显。在肥胖人群中,基于中医“证”要素和病位的聚类分析,可以将肥胖患者分为不同的表型,这些表型在总体脂量、躯干脂肪分布以及体力活动水平上存在差异^[6]。例如,以特定证候聚类为主的肥胖患者表现出更高的体重指数和总脂肪量,而另一类则表现为躯干脂肪比例降低、四肢脂肪比例升高的特殊体成分改变^[6]。这为超越单纯体重指数,从中医视角对肥胖进行精细化分型

和个性化管理提供了依据。

在糖尿病谱系中,从糖尿病前期到糖尿病及其并发症,中医证候分型呈现出动态演变规律,并与客观的病理生理指标紧密关联。针对糖尿病前期的研究发现,其常见证型包括脾虚湿困证和脾胃湿热证,这两种证型的患者在代谢特征上既有共性也有差异。一项代谢组学研究揭示,两种证型的糖尿病前期患者均存在以脂质代谢物变化为主的代谢轮廓改变,但脾虚湿困证患者的代谢扰动范围更广^[7]。更重要的是,不同证型与糖脂代谢紊乱的严重程度相关:脾胃湿热证的糖尿病前期患者,其体重指数、空腹血糖、胰岛素水平均显著高于同证型的血糖正常者;而在脾虚湿困证中,糖尿病前期患者主要表现为餐后血糖和糖化血红蛋白的升高^[7]。另一项研究也证实,在糖尿病前期人群中,脾虚湿盛证患者的空腹血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数和糖化血红蛋白水平显著高于气阴两虚证患者^[8]。这些发现表明,中医证候分型能够区分糖尿病前期患者内部不同的代谢紊乱模式,有助于实现风险分层和早期针对性干预。

随着疾病进展至糖尿病阶段,证候分型不仅与血糖控制水平相关,更与胰岛素分泌功能、慢性并发症的发生发展风险相连。早期研究已观察到,阴虚热盛、气阴两虚、阴阳两虚等不同证型的糖尿病患者,其胰岛素释放曲线存在显著差异:阴虚热盛型胰岛素分泌水平最高,气阴两虚型次之,阴阳两虚型最低,呈现出从胰岛素相对不足到绝对不足的演变趋势^[9]。证候与并发症的关系更为明确。在糖尿病肾病早期,伴有血瘀证患者的尿白蛋白排泄率显著高于非血瘀证患者^[10]。对于糖尿病视网膜病变,皮肤晚期糖基化终末产物水平与病变严重程度呈正相关,且在不同中医证型间存在梯度差异:阴阳两虚、血瘀痰凝证患者的水平最高,其次为气阴两虚、络脉瘀阻证,肝肾亏虚、目络失养证相对较低^[11]。在糖尿病周围神经病变患者中,阴阳两虚是最常见的主证,且绝大多数伴有血瘀这一兼证^[12]。这些证据确立了血瘀、痰浊等病理产物在糖尿病微血管并发症中的关键地位。

为实现证候与体质判断的客观化、标准化,现代技术手段被引入中医诊断领域。例如,使用结构化评估工具可使两位中医师对糖尿病前期患者初级诊断的一致性达到70%,具有中等程度的可靠性^[8]。更有研究通过定期采集舌象,动态观察了一名糖尿病合并肝脓肿患者舌色、苔色、苔厚的变化,发现其与体温、血糖等实验室指标及病情进展高度同步,验证了舌诊作为无创病情监测指标的潜力^[13]。前沿研究尝试融合深度学习技术,通过结合中医症状体征与糖化血红蛋白、甘油三酯等实验室指标,构建模型来预测急性缺血性卒中患者的中医热证类型,取得了较高的准确率^[14]。这些探索为中医证候

诊断的客观量化开辟了新路径。

基于证候与体质的精准辨识,中医药及非药物治疗得以开展高度个体化的干预。在治疗方面,针对特定证型的方药疗效确切。例如,丹蛭降糖胶囊能显著改善气阴两虚型糖耐量减低患者的空腹及餐后血糖、血脂和血管内皮功能,并降低其中医证候积分^[15]。一项针对糖尿病前期的随机对照试验方案,则计划验证活血降糖方对不同证型患者的疗效^[16]。在非药物治疗中,辨证选穴是取得佳效的关键。一项为期两年的随机对照试验表明,在基础生活方式干预上,采用皮下埋针治疗肥胖型糖耐量减低,取穴以胃脘下俞、肝俞、脾俞等为主,并据证加减,在降低餐后血糖、糖化血红蛋白、腰围、体重指数以及中医症状积分方面均优于单纯西药对照组,且能更有效地降低2型糖尿病的转化率^[17]。体质调理在疾病管理中同样重要。一项针对高血压合并糖尿病患者的干预研究显示,在常规西药治疗基础上,加用基于体质辨识的中医辨证调理,能更有效地控制患者的血压和血糖,提高生活质量,并证实湿热质、血瘀质、阴虚质和痰湿质是高血压合并糖尿病的主要风险体质^[18]。

综上,中医证候与体质理论通过揭示代谢性疾病患者内在的异质性,将宏观的症状群与微观的代谢指标、乃至胰岛素分泌模式^[9]相联系,构建了一个连接临床表现与生物学基础的桥梁。这不仅为早期识别高危人群、预测并发症风险提供了独特视角,更重要的是为实施包括中药、针灸、生活方式指导在内的个体化、精准化干预方案确立了根本原则。中医证候与其他系统疾病的关联研究,如与免疫功能^[19]或肠道菌群-胆汁酸代谢^[20]的关联,也进一步丰富了从整体角度理解疾病病理的维度。

3 中医药改善糖脂代谢与胰岛素抵抗的多靶点作用机制探析

承接上述个体化诊疗原则,中医药在代谢性疾病中的核心优势在于其“多成分、多靶点、多途径”的整体调节作用。现代研究揭示,中药复方、单味药及其活性成分能够通过调控肠道微生态、减轻炎症与氧化应激、调节关键信号通路以及直接影响糖脂代谢关键酶等多种机制,协同改善胰岛素抵抗与糖脂代谢紊乱,这构成了其发挥疗效的深层生物学基础。

调控肠道菌群-宿主代谢轴是中医药发挥代谢调节作用的关键途径之一。大量研究证实,中药干预能够重塑糖尿病或肥胖状态下的肠道菌群失调,增加有益菌丰度,减少机会致病菌,并通过菌群代谢产物影响宿主生理。例如,葛根芩连汤及其改良方能显著改善糖尿病小鼠的糖脂代谢,其机制与调节肠道菌群、改善胆汁酸代谢、进而激活回肠 TGR5/cAMP/PKA/CREB 信号通路并刺激 GLP-1 分泌密切相关^[21]。一项针对2型糖尿病

患者的随机对照临床试验进一步证实,服用葛根芩连汤的患者其肠道内丁酸产生菌—粪杆菌属(*Faecalibacterium*)的丰度显著增加,且该菌丰度与血糖、糖化血红蛋白及促炎细胞因子水平呈负相关,口服粪杆菌活菌可在动物模型中重现降糖抗炎作用,确证了该菌在介导药效中的核心地位^[22]。类似地,健脾祛湿化痰的鸡骨草胶囊通过提高乳杆菌水平、修复肠道屏障、降低血清内毒素,并调节PPAR γ -CD36轴以改善代谢相关脂肪肝病^[23]。中药复方降糖三号方通过增加拟杆菌属、普雷沃菌属等有益菌,提升短链脂肪酸含量,进而调节结肠GPR41/43表达及下丘脑摄食中枢相关神经肽表达,实现降糖减重^[24]。这些研究表明,中医药可通过“肠-脑轴”、“肠-肝轴”等多层次对话,系统性改善代谢稳态。

抗炎与抗氧化应激是中医药逆转胰岛素抵抗和脏器损伤的另一核心机制。慢性低度炎症和氧化应激是贯穿肥胖、糖尿病及其并发症发生发展的重要病理环节。网络药理学与实验验证相结合的研究反复揭示,黄芪、黄连等核心中药及其复方的作用靶点富集于TNF、IL-17、NF- κ B等炎症通路以及HIF-1、NRF2等氧化应激响应通路^[25]。复方珍珠调脂胶囊能显著降低糖尿病肾脏病小鼠肾脏中IL-17A的产生,抑制NF- κ B信号通路的活化,从而减轻肾脏炎症与纤维化^[26]。在糖尿病心脏病中,该方还能通过调节CD36/FABP3/CPT1等蛋白,改善心肌脂质代谢紊乱和线粒体动力学,保护心功能^[27]。针对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗模型的芪功丸,则通过激活脂肪组织中的Nrf2/HO-1通路,抑制Cyp1b1的表达,从而改善脂肪细胞肥大和炎症^[28]。此外,中药成分如蛇床子素可通过抑制TGF- β 1/Smads信号通路,减轻糖尿病肾脏的氧化应激、炎症和纤维化^[29]。这些作用共同缓解了代谢性炎症对胰岛素信号通路的干扰,保护了胰岛 β 细胞及靶器官功能。

直接调节胰岛素信号传导及糖脂代谢关键通路是中医药发挥疗效的直接分子靶点。大量研究聚焦于PI3K/AKT、AMPK等经典代谢调控通路。例如,复方珍珠调脂胶囊治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的机制涉及激活肝脏PI3K-AKT信号并抑制HIF-1 α 表达^[30]。天麦消渴片所含的铬皮考宁可通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶2(PCK2),同时激活AKT1和IRS2,从而改善胰岛素信号通路^[31]。黄芪-葛根药对则可能通过调节IL-6、TNF- α 等炎症因子来影响AMPK信号通路,进而改善胰岛素抵抗、糖原合成和糖异生^[32]。网络药理学荟萃分析指出,中药降糖作用的核心草药(如黄芪、黄连)通过槲皮素、山奈酚等活性成分,协同作用于AKT1、PPARG、IL1B等关键靶点,调控胰岛素信号、炎症和氧化应激反应^[25]。除了上述通路,中药还能通过其他机制精细调节代谢。例

如,黄芪-山药药对可通过激活Rab5a/mTOR通路及其下游效应分子AMPK,调节线粒体质量控制相关蛋白(如PGC-1 α 、TFAM),从而改善老年2型糖尿病小鼠的肌少症^[33]。代宗方则通过激活PKA通路,促进白色脂肪组织棕色化,增加UCP1表达,从而减轻肥胖及相关糖脂代谢异常^[34]。黄连知母汤则被首次发现可通过其多成分与PDE4D相互作用,调节cAMP/PKA信号通路,减少肝脏脂质积聚^[35]。

部分中药及其活性成分还能直接作用于消化道或代谢关键酶,影响营养物质的吸收与转化。桑叶生物碱、黄酮等可通过调节AGEs/RAGE及p38 MAPK/NF- κ B通路抑制肠内分泌细胞损伤,并通过增强HK、PK等关键糖代谢酶活性来调节糖、氨基酸和脂质代谢^[36]。黄连解毒汤及其主要成分小檗碱,可通过抑制肠道胰脂肪酶活性,降低糖尿病大鼠餐后甘油三酯水平,发挥降脂作用^[37]。同样,黄连丸可通过抑制肠道蔗糖酶和麦芽酶活性,降低餐后血糖^[38]。此外,如甘草酸、姜黄素等成分,还能通过调节HuR、miR-195-3p等分子,促进肠上皮细胞增殖与修复,维护肠道屏障完整性,这可能间接影响了营养吸收和全身炎症状态^[39,40]。

综上所述,中医药改善糖脂代谢与胰岛素抵抗并非依靠单一靶点,而是通过上述多维度、网络化的机制协同实现。它既针对肠道菌群这一“外源性”生态系统进行重塑,又直接调节宿主细胞内关键的信号转导与代谢途径,同时广泛抑制炎症与氧化应激这一共同土壤。这种系统性的调节策略与中医整体观一脉相承,为在现代医学框架下理解并整合中医药治疗代谢性疾病的优势提供了坚实的科学依据。

4 针灸、推拿等非药物治疗法在体重管理与糖尿病防治中的角色与效应

中医药改善糖脂代谢的多靶点机制,与其非药物治疗法在临床实践中的应用相得益彰。以针灸、推拿、耳穴贴压、中医导引及穴位埋线等为代表的非药物治疗法,作为中医药体系的重要组成部分,通过物理刺激经络穴位,在体重管理及糖尿病及其并发症的防治中展现出独特优势。这些疗法不仅直接针对血糖、血脂等核心代谢指标和体重进行调节,更在改善临床症状、提高生活质量、防治并发症及逆转前期状态方面发挥着不可替代的作用。

一系列系统评价与荟萃分析为针灸等非药物治疗法改善2型糖尿病核心指标提供了循证支持。一项涵盖21项随机对照试验的荟萃分析表明,针灸作为辅助治疗,能显著改善2型糖尿病患者的糖化血红蛋白、餐后2小时血糖、空腹血糖及空腹血清胰岛素水平^[41]。专门针对耳穴贴压的荟萃分析进一步证实,在常规治疗基础上

联合耳穴贴压,能更有效地降低空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯及体重指数,同时数据挖掘揭示了治疗2型糖尿病的核心耳穴组合^[42]。除了体表针灸,穴位埋线作为一种长效刺激疗法,在单纯性肥胖治疗中显示出持久效果,能显著降低体重、腰围、体脂率及BMI,并改善瘦素、胰岛素和血脂水平^[43]。在运动干预基础上,融入中医理论的导引功法如“三消九治功”,也被随机对照试验证明能进一步显著改善2型糖尿病患者的空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白,并提升患者的运动自我效能^[44]。这些证据共同勾勒出非药物疗法在调控糖脂代谢和体重方面的整体效益。

在糖尿病并发症的防治领域,非药物疗法表现出显著的临床价值。对于糖尿病胃轻瘫,一项纳入59项研究的系统评价显示,与传统西药或常规护理相比,中医穴位疗法(包括按摩、针灸、艾灸)在提高总有效率、加速胃排空率和降低糖化血红蛋白方面具有显著优势^[45]。具体到针刺疗法,一项临床研究发现,“双固一通”针法联合多潘立酮能更有效地改善肝郁脾虚型糖尿病胃轻瘫患者的临床症状和胃排空率,其机制与调节胃动素、胃泌素及降低氧化应激和炎症反应有关^[46]。针对高发的糖尿病周围神经病变,除口服中药外,中药外治法如足浴等显示出良好前景。一项研究证实,中药骨补汤足浴联合口服益气活血汤能改善神经传导速度,降低血糖及中医证候评分^[47]。针刀疗法联合二甲双胍被证明能改善2型糖尿病患者血糖、胰岛素抵抗和炎症因子(如TNF- α 、IL-6),并减少二甲双胍的用量^[48]。对于早期糖尿病视网膜病变,全息刮痧联合中药热熨的综合外治方案,在改善中医症状、眼底症状、降低血糖及血管阻力指数方面优于单一疗法^[49]。

非药物疗法在糖尿病前期干预中展现出预防疾病转化的潜力。一项针对肥胖合并糖耐量受损患者的随机对照试验发现,相较于西药,皮下埋针治疗2年能更好地降低餐后2小时血糖和糖化血红蛋白,减少腰围和BMI,降低2型糖尿病的转化率,且未发现肝肾功能损伤^[17]。另一项随机对照试验方案旨在评估“左氏针法”对糖尿病前期的疗效,以期提高血糖复常率^[50]。探讨针灸联合中药治疗糖尿病前期的研究方案,也将糖尿病发病率作为终点指标之一^[51]。这些研究凸显了非药物疗法在疾病早期关口前移、实现“治未病”的战略价值。

非药物疗法的作用机制正从现代科学角度得到阐释,与其临床效应相印证。研究表明,电针干预可以调节2型糖尿病模型小鼠的肠道菌群,增加乳酸杆菌等有益菌的相对丰度,降低血糖和胰岛素水平,改善胰岛素抵抗^[52]。艾灸疗法也被发现能调节多囊卵巢综合征模型大鼠的肠道菌群,增加短链脂肪酸水平,改善胰岛素抵抗和卵巢功能^[53]。这提示,与中药类似,针灸、艾灸等

疗法也可能通过“肠-轴”途径参与代谢调节。针对单纯性肥胖儿童的荟萃分析表明,针灸和艾灸能显著降低空腹血糖、血脂和中医证候评分^[54]。一项关于电针治疗肥胖伴暴食症患者的回顾性研究提示,电针结合认知疗法在改善情绪、血脂和身体指标方面优于单纯认知疗法^[55]。这些发现将非药物疗法的作用从生理指标延伸至心理和行为层面,体现了心身同治的特色。

整合了中医理论特色的健康教育与护理模式,是非药物疗法外延的重要组成部分,能提升整体干预效果。基于中医体质和经络能量理论设计的移动健康应用程序,在糖尿病前期人群中应用的随机对照试验显示,其在使用普通应用程序改善健康相关生活质量的基础上,还能额外改善体质偏颇和经络能量^[56]。在肝脏移植后胆道并发症患者的护理中,融入中医情志、饮食等调护的综合护理方案,能更有效地缓解患者焦虑抑郁情绪,提高生活质量,降低并发症发生率^[57]。一项系统评价也指出,中医健康教育作为辅助手段,可能有助于提高高血压、糖尿病的控制率^[58]。这表明,将中医非药物疗法的理念与技术融入日常健康管理和护理实践中,能够形成更立体、个性化的疾病防控体系。综上所述,针灸、推拿等非药物疗法通过多途径、多靶点的方式,在体重管理与糖尿病防治的全链条中扮演着积极角色。它们不仅是药物疗法的重要补充或替代选择,更是体现中医整体观和个体化治疗理念、实现代谢性疾病全程管理的关键实践手段。

5 中医药干预代谢性疾病临床疗效与安全性的循证医学证据总结

非药物疗法之外,大量临床随机对照试验及基于此的系统评价与荟萃分析,为中医药(包括复方制剂、单味药及其活性成分)作为主要或辅助疗法干预肥胖、2型糖尿病及其并发症的疗效与安全性提供了日益丰富的循证医学证据。这些证据显示,无论是单用还是与常规西医治疗联合,中医药在改善糖脂代谢核心指标、防治并发症以及总体安全性方面均展现出显著优势。

在改善肥胖及糖尿病核心代谢指标方面,中医药显示出明确的疗效。一项涵盖25项RCT、涉及1947名超重/肥胖参与者的系统评价表明,与安慰剂或空白对照相比,中药制剂能显著降低体重、体重指数、腰围、臀围、空腹血糖及血脂水平,且未对肝功能产生显著不良影响^[59]。针对2型糖尿病,网络荟萃分析指出,与单用西药相比,参芪降糖颗粒联合磺脲类或二甲双胍,以及津力达颗粒联合胰岛素,在降低空腹血糖、餐后2 h血糖及提高临床总有效率方面效果显著^[60]。对津力达颗粒的系统评价进一步确认了其作为辅助疗法在降低糖化血红蛋白方面的有效性^[61]。单体活性成分如小檗碱,无

论是单用还是与降糖药联用,均能显著改善空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白及胰岛素抵抗等指标^[62]。清热利湿汤也被证实能显著改善2型糖尿病患者的血糖、胰岛素抵抗等代谢参数^[63]。这些改善作用具有多靶点特征,例如黄芪作为辅助治疗可降低空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白并改善胰岛素敏感性^[64, 65]。传统运动疗法如太极拳和八段锦,也被证实能有效降低糖化血红蛋白、空腹血糖和体重指数,其中太极拳每周坚持至少150 min效果明确^[66]。

对于糖尿病多种并发症的防治,中医药联合常规治疗的辅助价值得到诸多高质量证据支持。在糖尿病肾病领域,大量研究证实中药能有效减少蛋白尿、保护肾功能。一项纳入44项RCT的荟萃分析显示,中西医结合治疗在降低24小时尿蛋白、血肌酐、尿素氮方面显著优于单用西药^[67]。针对特定方剂的研究也得出类似结论,如尿毒清颗粒^[68]、五苓散^[69]、地黄丸类方^[70]以及肾炎康复片联合缬沙坦^[71]等,在提高临床疗效、改善肾功能指标及糖脂代谢方面均显示出积极效果^[72]。中药复方如复方珍珠调脂胶囊在糖尿病合并冠心病的猪模型中,还被证实可通过激活抗氧化通路减轻肾脏损伤^[73]。对于糖尿病视网膜病变,无论是非增殖期还是增殖期,中药复方联合常规治疗在提高临床有效率、改善视力、减轻眼底病变(如微动脉瘤、出血、黄斑厚度)方面均优于单用常规治疗,且不良事件发生率更低^[74-76]。在糖尿病合并冠心病方面,多项荟萃分析证实中西医结合治疗在提高心绞痛疗效、改善心电图、调节血脂等方面的优势^[77, 78]。通脉降糖胶囊的随机对照试验进一步表明,该药能显著改善糖尿病合并冠心病患者的劳力性心绞痛分级及中医证候,且安全性良好^[79]。此外,中医药辅助治疗对于糖尿病合并轻度认知障碍^[80, 81]、糖尿病相关认知衰退^[80]、糖尿病合并牙周炎^[82]、糖尿病大血管病变^[83]以及代谢综合征^[84]等,在改善相关临床症状、生化指标及提高生活质量方面亦显示出积极疗效。

中医药干预代谢性疾病的安全性是其得以广泛应用的重要基础。多项系统评价和随机对照试验均报告了良好的安全性和耐受性。例如,在糖尿病肾病的中西医结合治疗中,尿毒清颗粒、五苓散等方剂的辅助使用并未增加不良反应的发生率^[68, 69]。在糖尿病视网膜病变的治疗中,中药复方联合常规治疗组的不良事件风险甚至低于单用常规治疗组^[75]。针对超重/肥胖的中药治疗,分析显示其对肝功能无明显不良影响^[59]。一些设计严谨的随机双盲对照试验为安全性提供了直接证据:消渴丸与格列本脲头对头比较显示,消渴丸组低血糖发生率显著降低^[85];TM81(糖敏灵丸)治疗早期2型糖尿病的安全性与其安慰剂相当^[86];通脉降糖胶囊在糖尿病合并冠心病患者中仅观察到轻度不良反应且发生率低^[79];

YH1(黄连合参苓白术散浓缩提取物)作为口服降糖药的附加治疗,也未发生严重不良事件^[87]。此外,中药单体小檗碱^[62]以及基于“益气活血”原则的中药联合达格列净治疗糖尿病合并心力衰竭^[88],其安全性也得到了验证。然而,部分系统评价也指出,由于原始研究报告不全或研究方法学质量限制,安全性证据的完整性仍需更多高质量研究加以充实^[89, 90]。

综上所述,现有循证医学证据总体上支持中医药干预代谢性疾病具有确切的临床疗效和可靠的安全性。其作用特点体现在与常规治疗协同增效,尤其在改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢、防治多种并发症以及提高患者生活质量方面优势明显。然而,当前证据体系仍存在一定局限性,如部分原始研究样本量较小、研究设计(如盲法、分配隐藏)报告不充分可能带来偏倚风险,以及长期疗效与安全性的跟踪数据相对缺乏^[60, 67, 89]。因此,未来需要更多大规模、多中心、方法学严谨的随机对照试验,并注重对中医证候进行规范分层,以提供更高级别、更个性化的证据,从而进一步明确中医药在代谢性疾病综合管理中的地位与最佳应用方案。

6 中医药与禁食/热量限制疗法协同整合的理论基础与实践模式探索

面对代谢性疾病多环节、多靶点的复杂病理机制,单一干预措施常显不足。将中医药与禁食或热量限制疗法进行有机整合,形成协同干预策略,正成为该领域一个有前景的研究方向。这种整合并非简单的叠加,而是基于两者在调节能量代谢、改善内环境稳态方面潜在互补与协同效应的深度探索。从理论层面审视,中医“饮食有节”的养生观与“调理脾胃”的治则,同现代热量限制疗法强调周期性能量限制以激发机体自我修复能力的理念存在内在契合。中医认为过食肥甘厚味损伤脾胃,酿生痰湿瘀浊,是肥胖、糖尿病等疾病的根本病机之一。因此,通过适度的饮食控制以减少“痰湿”的生成来源,同时运用中药健脾化湿、化痰祛瘀以消除既成之病理产物,构成了整合疗法的核心中医理论框架。现代研究则从代谢调节、炎症抑制等多角度为这种整合提供了生物学基础。实践表明,整合疗法可能产生“1+1>2”的效果。一项针对糖尿病血管钙化的研究开创性地提出了“中医药与间歇性禁食整合疗法”(CMIT),将具有抗血管钙化作用的丹莲通脉方与间歇性禁食相结合。结果发现,CMIT在抑制血管钙盐沉积和平滑肌细胞成骨分化方面,疗效显著优于丹莲通脉方或间歇性禁食的单独应用,其作用机制与抑制miR21-5p/Tpm1轴的激活,从而逆转血管平滑肌细胞的病理性表型转化密切相关^[91]。这提示,中药与禁食的协同作用可能通过调控特定的信号通路,在病理过程的关键节点上实现增效。

在具体的实践模式上,整合疗法呈现出多样化的组合形式,主要可归纳为中药复方与特定饮食模式结合、中药与生活方式综合干预结合两大类。前者侧重于针对特定病理环节的强化干预。例如,在治疗糖尿病肾病时,在常规西医治疗基础上,联合应用补阳还五汤并限制膳食蛋白质摄入,相比单纯限制蛋白质摄入,能更有效地降低患者尿蛋白排泄率、血清肌酐水平和多种炎症因子(如TNF- α 、IL-2、IL-8等),显著提升临床疗效,改善中医证候积分^[92]。另一项研究将苓桂术甘汤与为期3 d的热量限制疗法结合应用于高脂血症大鼠模型,发现这种“中药辅助禁食”在降低甘油三酯、总胆固醇等血脂指标方面,效果优于单纯禁食^[93]。后者则体现了中医“整体观”指导下,融合饮食、运动、药物于一体的综合管理思路。一项动物研究评估了改良苓桂术甘汤结合饮食限制与运动对代谢综合征大鼠的干预效果,显示这种三联疗法能全面改善高血糖、高血脂、高血压、肝脏损伤和胰岛素抵抗,其作用可能与下调血清和肝脏中的TNF- α 、瘦素和蛋白激酶B有关^[94]。在人群研究中,针对糖尿病前期患者,在生活方式干预(饮食与运动指导)基础上加用消渴清颗粒,能进一步改善餐后2 h血糖,其作用机制涉及色氨酸代谢、辅因子生物合成等多条代谢通路,体现了多成分、多靶点的干预特点^[95]。然而,并非所有结合都显示出叠加的降糖优势。一项社区2型糖尿病患者的随机对照试验显示,为期12周的运动锻炼配合中药茶饮,在降低糖化血红蛋白和空腹血糖方面并未显示出优于单纯运动干预的效果,但在改善糖化血清蛋白和6分钟步行测试能力方面提示有潜在益处^[96]。这提示整合疗法的效应可能因干预时长、中药组分、患者人群及主要评价指标的不同而有所差异,需精细化设计。

整合疗法的优势在于,中医药的介入可能增强机体对饮食限制的耐受性与适应性,并针对饮食限制未能完全纠正的深层病理状态进行干预。例如,热量限制在快速降低血脂的同时,可能并未显著改变炎症因子水平^[93],而许多中药复方具有明确的抗炎作用,如补阳还五汤可降低糖尿病肾病患者的炎症因子^[92],改良苓桂术甘汤可下调代谢综合征大鼠的TNF- α ^[94],从而在代谢改善之外,提供额外的血管和器官保护。另一方面,禁食或热量限制所创造的代谢压力环境,可能改变机体的内稳态,从而影响中药活性成分的药代动力学或药效学,甚至产生协同抗病效应。例如,研究发现在模拟禁食的培养条件下,人参活性代谢物20(S)-原人参二醇对人肝癌细胞的抗增殖、促凋亡和抑制侵袭迁移的作用显著增强;在动物实验中,间歇性禁食也能增强该成分对肝癌生长的抑制作用^[97]。这为“药食同用”策略提供了新的视角,即特定的饮食时序安排可能成为增强中药或其活性成分疗效的“增效剂”。

综上所述,中医药与禁食/热量限制疗法的协同整合,建立在两者理论相通与机制互补的基础之上。现有的实践模式探索初步揭示了这种整合在增强疗效、实现多系统综合调控方面的潜力。其协同机制涉及从宏观代谢指标改善到微观分子通路调节的多层次互动。未来研究需要进一步明确不同整合模式的最佳适用人群、优化干预周期与时序,并通过严谨的临床试验和系统的机制研究,为构建个体化、精准化的中西医结合生活方式干预方案提供更坚实的依据。

7 结论与展望:构建中西医结合个体化生活方式干预体系的未来方向

整合中医整体观念、辨证论治与现代禁食/热量限制理念,为代谢性疾病的防治开辟了更具包容性与精准潜力的路径。未来的核心任务在于将这种理论上的协同与实践中的探索,系统性地转化为可推广、可评估的个体化生活方式干预体系。这一体系的构建有赖于在多个关键维度上的深化研究与创新实践。首要方向是深化中医证候的生物学内涵研究,为精准干预提供客观依据。现代研究表明,不同中医证候的糖尿病患者其临床代谢特征存在差异^[7],这提示证候分类蕴含着不同的病理生理状态。未来需借助代谢组学等多组学技术,更精细地刻画“脾虚湿困”、“脾胃湿热”等常见证型背后的特异性分子网络与通路扰动^[7],从而将中医证候与现代医学的胰岛素抵抗、脂代谢紊乱等病理环节进行更精准的“对接”,使基于证候的膳食、运动及中药干预真正建立在可量化的生物学基础之上。

其次,推动中医诊断与评估的客观化、数字化与动态化,是实现个体化健康管理的关键技术支撑。传统的四诊信息采集主观性强,是制约中医标准化和大规模应用的瓶颈。新兴的数字化舌诊、脉诊设备以及可穿戴技术为连续、客观地采集生理参数提供了可能^[98]。研究已开始探索利用这些工具客观分析糖尿病前期及糖尿病的中医证型分布^[98]。未来,构建集成了数字化四诊、体质辨识^[56]、实验室指标及日常行为数据的多模态健康信息平台,有望动态追踪个体健康状态的变迁,并依据中医理论自动生成或调整个性化的生活方式建议,包括适合其当前体质状态的饮食方案、运动类型以及干预强度。

再者,充分利用移动健康技术,将中医健康管理融入日常生活场景,是提高干预依从性与可及性的必然选择。随机对照试验证实,融合了中医体质与经络能量信息^[56]的移动健康应用程序,在改善糖尿病前期用户的糖化血红蛋白、体质指数及特定偏颇体质方面展现出潜力,且在提升生命质量方面可能优于普通健康管理应用^[56]。这启示我们,未来的生活方式干预应用程序不应仅是饮食热量的记录工具,而应成为基于中医“治未病”理念的

个性化健康教练。它能根据用户的实时体质反馈、季节变化及具体证候,提供定制化的药膳食疗建议、节气导引功法(如太极拳、八段锦,其改善血糖、体重及抑郁的疗效已被Meta分析证实^[66]),并进行动态的风险预警与行为提示,从而形成一个智能化、闭环式的健康管理生态系统。

最后,加强顶层设计,开展涵盖“评估-干预-评价”全链条的高质量整合研究,是构建循证干预方案的核心。未来研究需要采用前瞻性、多中心的观察性研究或实效性随机对照试验设计,系统评估不同整合模式在不同中医证型或体质人群中的长期疗效与安全性。中药复方如JQ-R的研究揭示了其通过改善胰岛素信号通路、抗炎与抗氧化等多靶点机制发挥作用的可能性^[3],而临床观察性研究则提供了中药个体化配伍与血糖改善关联的现实证据^[2]。未来应鼓励此类机制研究与临床疗效评价相结合,明确中西医协同起效的关键环节。同时,研究终点应超越单纯的血糖、体重指标,纳入中医证候积分、患者报告结局、精神心理状态^[66]及远期并发症发生率等,全面评价干预的综合效益。

总之,构建中西医结合的个体化生活方式干预体系,是应对全球代谢性疾病流行的重要策略。这一体系的理想形态将是:以中医“整体观念”和“辨证论治”为核心指导思想,以现代营养学、运动生理学及行为科学为方法学基础,以数字化诊断与移动健康技术为实施载体,最终形成一套能够动态辨识个体状态、智能推荐整合方案、并持续优化干预效果的智能化健康管理体系。通过深化基础研究、创新技术应用与开展严谨临床评价的协同推进,这一体系有望为全球公众,特别是庞大的糖尿病前期及肥胖人群,提供更具文化亲和力、个体适应性与综合健康效益的解决方案。

参考文献:

- [1] Zhao HL, Tong PCY, Chan JCN. Traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme, 2006; 11: 15-29. doi:10.1159/000094399.
- [2] Gu X, Huang N, Gu J, Joshi MK, Wang H. Employing observational method for prospective data collection: A case study for analyzing diagnostic process and evaluating efficacy of TCM treatments for diabetes mellitus. J Ethnopharmacol, 2016; 192: 516-523. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.015
- [3] Liu Q, Liu S, Gao L, Sun S, Huan Y, Li C, et al. Anti-diabetic effects and mechanisms of action of a Chinese herbal medicine preparation JQ-R in vitro and in diabetic KK(Ay) mice. Acta Pharm Sin B, 2017; 7(4): 461-469. doi:10.1016/j.apsb.2017.04.010.
- [4] Ma LX, Liu JP. An investigation of the statistical power of the effect size in randomized controlled trials for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus using Chinese medicine. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2012; 32(1): 119-23.
- [5] Qu X, Xiong HZ, Qu DQ, Liu H, Xu XX, Sun R, et al. Correlation Analysis of Traditional Chinese Medicine Constitution and Metabolic Indexes in General Physical Examination People. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2025; 25(7): 560-568. doi: 10.2174/0118715303302433240918104124.
- [6] Tao F, Lu H, Oppert JM, Basdevant A. ZHENG May Contribute to Obesity Phenotypes Based on Body Composition: A Pilot Study on the Traditional Chinese Medicine Approach. Evid Based Complement Alternat Med, 2014; 2014: 580803. doi: 10.1155/2014/580803.
- [7] Lan Q, Li X, Fang J, Yu X, Wu ZE, Yang C, et al. Comprehensive biomarker analysis of metabolomics in different syndromes in traditional Chinese medical for prediabetes mellitus. Chin Med, 2024; 19(1): 114. doi: 10.1186/s13020-024-00983-1.
- [8] Grant SJ, Schnyer RN, Chang DH, Fahey P, Bensoussan A. Interrater reliability of chinese medicine diagnosis in people with prediabetes. Evid Based Complement Alternat Med, 2013; 2013: 710892. doi: 10.1155/2013/710892.
- [9] Liu C. Correlation of syndrome types in traditional Chinese medicine and insulin release curves in pre-aged and aged diabetics--an analysis of 142 cases, Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 1989; 9(6): 338-40, 324.
- [10] Lin L, Guo XZ, Li M. Analysis on relationship of Chinese medicine syndrome pattern with urinary albumin excretion rate and its related factors in early stage diabetic nephropathy. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2010; 30(9): 912-4.
- [11] Zhang S, Ma P, Chen Q. The Correlation between the Level of Skin Advanced Glycation End Products in Type 2 Diabetes Mellitus and the Stages of Diabetic Retinopathy and the Types of Traditional Chinese Medicine Syndrome. Evid Based Complement Alternat Med, 2022; 2022: 5193944. doi: 10.1155/2022/5193944.
- [12] Li M, Su H, Xiang Y, Zhang J, Zhao J, Lin L. Features analysis on Traditional Chinese Medicine syndromes in patients with diabetic peripheral neuropathy. J Tradit Chin Med 2013; 33(5): 637-41. doi: 10.1016/s0254-6272(14)60034-0.
- [13] Liao PY, Hsu PC, Chen JM, Chiang JY, Lo LC. Diabetes with pyogenic liver abscess--A perspective on tongue assessment in traditional Chinese medicine. Complement Ther Med, 2014; 22(2): 341-8. doi: 10.1016/j.ctim.2013.12.009.
- [14] Yu X, He L, Wang Q, Zhang Z, Zhu H, Song J. Heat syndrome types prediction of traditional Chinese medicine in acute ischemic stroke through deep learning: a pilot study. Front Pharmacol, 2025; 16: 1601601. doi: 10.3389/fphar.2025.1601601.
- [15] Fang Z, Bi Z, Zhao J, Wang S, Wu D, Lu R, et al. The effects of Danzhi Jiangtang capsule on clinical indices and vascular endothelial function in patients with impaired glucose tolerance of Qi-Yin deficiency type. Ann Med, 2023; 55(2): 2291185. doi: 10.1080/07853890.2023.2291185.
- [16] Zhang PX, Zeng L, Meng L, Li HL, Zhao HX, Liu DL. Observation on clinical effect of Huoxue-Jiangtang decoction formula granules in treating prediabetes: a randomized prospective placebo-controlled double-blind trial protocol. BMC Complement Med Ther, 2022; 22(1): 274. doi: 10.1186/s12906-022-03755-2.
- [17] Liang J, Feng Z, Feng S, Bao S, Wang K. Skin needle embedding for obese impaired glucose tolerance. Zhongguo Zhen Jiu, 2018; 38(1): 12-6. doi:10.13703/j.0255-2930.2018.01.003.

- [18] Fang Y, Luo L, Li R. Application of traditional Chinese medicine syndrome differentiation in identification of body constitution of hypertensive and diabetic patients. *Am J Transl Res*, 2021; 13(10): 12034-12042.
- [19] Zong X, Zhang H, Yang T. Analysis of traditional Chinese medicine syndrome types and frequency changes of CD8+ and CD25+ T cells in metabolic-related fatty liver disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023; 69(15): 126-131. doi:10.14715/cmb/2023.69.15.22.
- [20] Du L, Zhang Z, Zhai L, Xu S, Yang W, Huang C, et al. Altered gut microbiota-host bile acid metabolism in IBS-D patients with liver depression and spleen deficiency pattern. *Chin Med*, 2023; 18(1): 87. doi: 10.1186/s13020-023-00795-9.
- [21] Liu R, Wang J, Zhao Y, Zhou Q, Yang X, Gao Y, et al. Study on the mechanism of modified Gegen Qinlian decoction in regulating the intestinal flora-bile acid-TGR5 axis for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on macro genome sequencing and targeted metabonomics integration. *Phytomedicine*, 2024; 132: 155329. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155329.
- [22] Gao Z, Zhang W, He L, Wang H, Li Y, Jiang X, et al. Double-blind, randomized clinical trial of Gegen Qinlian decoction pinpoints *Faecalibacterium* as key gut bacteria in alleviating hyperglycemia. *Precis Clin Med*, 2024; 7(1): pbae003. doi: 10.1093/pmedi/pbae003.
- [23] Qi W, Cao X, Chen Y, Chen H, Zhang N, Liu R, et al. JiGuCao capsule formula alleviates metabolic fatty liver disease by regulating the gut-liver axis and lipid metabolism. *Phytomedicine*, 2025; 140: 156559. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156559.
- [24] Bai Y, Zhao Y, Jin J, Ye Z, Fan H, Zhao D, et al. Jiang Tang San Hao Formula exerts its anti-diabetic effect by affecting the gut-microbiota- brain axis. *Phytomedicine*, 2024; 135: 156100. doi: 10.1016/j.phymed.2024.156100.
- [25] Tang S, Lin J, Li G, Guo H, Liu C, Wu F. Evaluating efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine in diabetes treatment: a meta-analysis and network pharmacology study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025; 16: 1605091. doi: 10.3389/fendo.2025.1605091.
- [26] Yang YQ, Tan HB, Zhang XY, Zhang YZ, Lin QY, Huang MY, et al. The Chinese medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsule protects against renal injury and inflammation in mice with diabetic kidney disease. *J Ethnopharmacol*, 2022; 292: 115165. doi: 10.1016/j.jep.2022.115165.
- [27] Yan M, Liu S, Zeng W, Guo Q, Mei Y, Shao X, et al. The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi ameliorates diabetic cardiomyopathy by regulating cardiac abnormal lipid metabolism and mitochondrial dynamics in diabetic mice. *Biomed Pharmacother*, 2023; 164: 114919. doi:10.1016/j.biopha.2023.114919.
- [28] Zheng R, Shen H, Li J, Zhao J, Lu L, Hu M, et al. Qi Gong Wan ameliorates adipocyte hypertrophy and inflammation in adipose tissue in a PCOS mouse model through the Nrf2/HO-1/Cyp1b1 pathway: Integrating network pharmacology and experimental validation in vivo. *J Ethnopharmacol*, 2023; 301: 115824. doi: 10.1016/j.jep.2022.115824.
- [29] Li Q, Wang Y, Yan J, Yuan R, Zhang J, Guo X, et al. Osthole ameliorates early diabetic kidney damage by suppressing oxidative stress, inflammation and inhibiting TGF- β 1/Smads signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2024; 133: 112131. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112131.
- [30] Wang H, Tan H, Zhan W, Song L, Zhang D, Chen X, et al. Molecular mechanism of Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsule in the treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease based on network pharmacology and validation in minipigs. *J Ethnopharmacol*, 2021; 274: 114056. doi: 10.1016/j.jep.2021.114056.
- [31] Zhang Q, Xiao XH, Li M, Li WH, Yu M, Zhang HB, et al. Chromium-containing traditional Chinese medicine, Tianmai Xiaoke Tablet improves blood glucose through activating insulin- signaling pathway and inhibiting PTP1B and PCK2 in diabetic rats. *J Integr Med*, 2014; 12(3): 162-70. doi:10.1016/S2095-4964(14)60020-0.
- [32] Wei S, Li J, Han DW, Fu Q, Hao F. Mechanism of Astragali Radix-Puerariae Lobatae Radix combination in regulating type 2 diabetes mellitus through AMPK signaling pathway: based on network pharmacology and experimental verification. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2022; 47(10):2738- 2749. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211216.703.
- [33] She M, Huang M, Zhang J, Yan Y, Zhou L, Zhang M, et al. *Astragalus embranaceus* (Fisch.) Bge- *Dioscorea opposita* Thunb herb pair ameliorates sarcopenia in senile type 2 diabetes mellitus through Rab5a/mTOR-mediated mitochondrial dysfunction. *J Ethnopharmacol*, 2023; 317: 116737. doi: 10.1016/j.jep.2023.116737.
- [34] Xu J, Zhang LW, Feng H, Tang Y, Fu SQ, Liu XM, et al. The Chinese herbal medicine Dai-Zong-Fang promotes browning of white adipocytes in vivo and in vitro by activating PKA pathway to ameliorate obesity. *Front Pharmacol*, 2023; 14: 1176443. doi: 10.3389/fphar.2023.1176443.
- [35] Tu W, Tian X, Fu H, Xu F, Wang H, Wang Q, et al. Mechanism of Huanglian Zhimu Decoction in improving hepatic lipid deposition in type 2 diabetes based on lipidomics and transcriptomics. *J Ethnopharmacol*, 2025; 353(Pt A): 120309. doi:10.1016/j.jep.2025.120309.
- [36] Li JS, Ji T, Su SL, Zhu Y, Chen XL, Shang EX, et al. Mulberry leaves ameliorate diabetes via regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF- κ B pathway. *J Ethnopharmacol*, 2022; 283: 114713. doi: 10.1016/j.jep.2021.114713.
- [37] Zhang XJ, Deng YX, Shi QZ, He MY, Chen B, Qiu XM. Hypolipidemic effect of the Chinese polyherbal Huanglian Jiedu decoction in type 2 diabetic rats and its possible mechanism. *Phytomedicine*, 2014; 21(5): 615-23. doi: 10.1016/j.phymed.2013.11.004.
- [38] Deng YX, Zhang XJ, Shi QZ, Chen YS, Qiu XM, Chen B. Anti-hyperglycemic effects and mechanism of traditional Chinese medicine Huanglian Wan in streptozocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 2012; 144(2): 425-32. doi: 10.1016/j.jep.2012.09.039.
- [39] Chen G, Bei B, Feng Y, Li X, Jiang Z, Si JY, et al. Glycyrrhetic Acid Maintains Intestinal Homeostasis via HuR. *Front Pharmacol*, 2019; 10: 535. doi: 10.3389/fphar.2019.00535.
- [40] Wang Y, Zhou D, Zhang X, Qing M, Li X, Chou Y, et al. Curcumin promotes renewal of intestinal epithelium by miR-195-3p. *J Ethnopharmacol*, 2024; 320: 117413. doi: 10.1016/j.jep.2023.117413.

- [41] Si Y, Chen J, Chen L, Zheng Y, Qiu Y, Wang B, et al. The effect of acupuncture on blood glucose control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025; 16: 1596062. doi: 10.3389/fendo. 2025. 1596062.
- [42] Yu Y, Xiang Q, Liu X, Yin Y, Bai S, Yu R. Auricular pressure as an adjuvant treatment for type 2 diabetes: data mining and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024; 15: 1424304. doi: 10.3389/fendo. 2024. 1424304.
- [43] Yan RH, Liu XM, Bai J, Hou BB, Yu J, Gu JS. Clinical efficacy of simple obesity treated by catgut implantation at acupoints. *Chin J Integr Med*, 2015; 21(8): 594-600. doi: 10.1007/s11655-012-1215-7.
- [44] Zhang X, Ge JJ, Li YY, Liu DF, Zhang BY, Zhao X, et al. The effects of Sanxiao Jiuzhi Gong on blood glucose levels and exercise self-efficacy in type 2 diabetes patients: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2025; 104(38): e44572. doi: 10.1097/MD. 00000000000044572.
- [45] Li X, Yan Z, Xia J, Sun Y, Gong P, Fan Y, et al. Traditional Chinese acupoint massage, acupuncture, and moxibustion for people with diabetic gastroparesis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2022; 101(48): e32058. doi: 10. 1097/MD. 00000000000032058.
- [46] Chen J, Liang FX, Wu S, Chen ZQ, Chen B, Zhou T, et al. Clinical research of acupuncture therapy combined with domperidone in treatment of diabetic gastroparesis of liver stagnation and spleen deficiency. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2023; 48(1): 88-94. doi: 10. 13702/j. 1000-0607. 20211215.
- [47] Song G, Zhuang J, Wang X. Clinical efficacy of Chinese herbal footbath plus traditional Chinese medicine decoction in diabetic peripheral neuropathy. *Am J Transl Res*, 2023; 15(4):2911-2917.
- [48] Zhu T, Ji L, Gao Z, Ren J, Ji Y, Miao J. Acupotomy combined with metformin hydrochloride tablet for type 2 diabetes mellitus and its effect on serum inflammatory factors. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2024; 44(3): 245-250. doi: 10.13703/j. 0255-2930. 20230705-k0002.
- [49] Yan W, Wang Y. Clinical study of Chinese medicine holographic scraping combined with hot ironing in improving early diabetic retinopathy. *Am J Transl Res*, 2023; 15(1): 511-521.
- [50] Zeng X, Li Y, Lu L, Wen H, Wang G, Zuo C. A randomized controlled clinical study on Zuo's acupuncture treatment for prediabetes. *Medicine (Baltimore)*, 2022; 101(8): e28824. doi: 10.1097/MD. 00000000000028824.
- [51] Li X, Liu H, Feng H, Xian Z, Chen Y, Chen J, et al. Acupuncture paired with herbal medicine for prediabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2017; 18(1): 297. doi: 10.1186/s13063-017-2014-4.
- [52] Cao L, Zhou S, Li J, Chen K, Xue X, Yi W. Effects of electroacupuncture on intestinal microflora and plasma metabolites in an insulin-resistant mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Acupunct Med*, 2024; 42(2): 76-86. doi: 10.1177/09645284231207871.
- [53] Lin Y, Zeng H, Lin J, Peng Y, Que X, Wang L, et al. Evaluating the therapeutic potential of moxibustion on polycystic ovary syndrome: a rat model study on gut microbiota and metabolite interaction. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024; 14: 1328741. doi: 10. 3389/fcimb. 2024. 1328741.
- [54] Cui F. Acupuncture and moxibustion as effective treatments for simple obesity in children: a meta-analysis. *Am J Transl Res*, 2025; 17(3): 1522-1537. doi: 10. 62347/GWMP1676.
- [55] Cheng C, Liu X, Zhu S, Dong C, Liu L, Lin W, et al. Clinical study on electroacupuncture for obese patients with binge eating disorder: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(49): e23362. doi:10. 1097/MD. 00000000000023362.
- [56] Chung HW, Tai CJ, Chang P, Su WL, Chien LY. The Effectiveness of a Traditional Chinese Medicine-Based Mobile Health App for Individuals With Prediabetes: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2023; 11: e41099. doi: 10.2196/41099.
- [57] Li Y. Clinical Efficacy of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Combined With Traditional Chinese Medicine Comprehensive Nursing in the Treatment of Biliary Tract Complications After Liver Transplantation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2025; 35(1). doi: 10. 1097/SLE.0000000000001337.
- [58] Wang AL, Zhang H, Zhang J, Zhang Y, Cao HJ, Liu JP, et al. Adjuvant Effects of Health Education of Chinese Medicine for Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020; 2020: 3738753. doi:10. 1155/2020/3738753.
- [59] Wen ZG, Zhang QQ, Zhang LL, Shen MF, Huang YS, Zhao LH. Efficacy and safety of traditional chinese medicine treatment for overweight and obese individuals: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2022; 13: 964495. doi: 10. 3389/fphar. 2022. 964495.
- [60] Ma K, Zhou L, Zhang Y, Zhao J, Yao C, Tian C, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicines combined with conventional Western medicines in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023; 14:1 134297. doi: 10. 3389/fendo. 2023. 1134297.
- [61] Zhao X, Liu L, Liu J. Treatment of type 2 diabetes mellitus using the traditional Chinese medicine Jinlida as an add-on medication: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 1018450. doi: 10. 3389/fendo. 2022. 1018450.
- [62] Wang J, Bi C, Xi H, Wei F. Effects of administering berberine alone or in combination on type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2024; 15: 1455534. doi: 10. 3389/fphar. 2024. 1455534.
- [63] Lin Z, Sun Y, Li J, Du L. Efficacy and safety of Qingre Lishi decoction for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025; 16: 1604633. doi: 10. 3389/fendo. 2025. 1604633.
- [64] Hong KF, Liu PY, Zhang W, Gui DK, Xu YH. The Efficacy and Safety of Astragalus as an Adjuvant Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Integr Complement Med*, 2024; 30(1): 11-24. doi: 10. 1089/jicm. 2022. 0767.
- [65] Tian H, Lu J, He H, Zhang L, Dong Y, Yao H, et al. The effect of Astragalus as an adjuvant treatment in type 2 diabetes mellitus: A (preliminary) meta-analysis. *J Ethnopharmacol*, 2016; 191:206-215. doi:10. 1016/j. jep. 2016.05. 062.
- [66] Yu X, Chau JPC, Huo L. The effectiveness of traditional Chinese medicine-based lifestyle interventions on biomedical, psychoso-

- cial, and behavioral outcomes in individuals with type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Int J Nurs Stud*, 2018; 80: 165-180. doi: 10.1016/j.ijnurstu. 2018. 01. 009.
- [67] Liu X, Ge M, Zhai X, Xiao Y, Zhang Y, Xu Z, et al. Traditional Chinese medicine for the treatment of diabetic kidney disease: A study-level pooled analysis of 44 randomized controlled trials. *Front Pharmacol*, 2022; 13: 1009571. doi: 10.3389/fphar. 2022. 1009571.
- [68] Song C, Zhu Z, Liu L, Liu S, Li Y, Xiao Y, et al. The efficacy and safety of Niaoduqing granules in the treatment of diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2023; 14: 1180751. doi: 10.3389/fphar. 2023. 1180751.
- [69] Yang Y, Sha W, Hou K, Xu Y, Tan S, Yin H, et al. Efficacy and Safety of Wuling Powder in the Treatment of Patients with Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022; 2022: 1720749. doi: 10.1155/2022/1720749.
- [70] Lin M, Zhang H, Liu S, Li A, Nan Z. Efficacy of "Dihuang pill prescriptions" combined with conventional treatment for diabetic kidney disease: A network meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2023; 102(39): e35290. doi: 10.1097/MD.00000000000035290.
- [71] Yang Y, Zhang X, Yuan Y, Wang M, Xue Y, Wang H, et al. The efficacy of Shenyan Kangfu tablets in combination with valsartan in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2025; 104(9): e41518. doi: 10.1097/MD.00000000000041518.
- [72] Tang G, Li S, Zhang C, Chen H, Wang N, Feng Y. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management. *Acta Pharm Sin B*, 2021; 11(9): 2749-2767. doi: 10.1016/j.apsb. 2020. 12. 020.
- [73] Song L, Wang K, Yin J, Yang Y, Li B, Zhang D, et al. Traditional Chinese Medicine Fufang-Zhenzhu-Tiaozhi capsule prevents renal injury in diabetic minipigs with coronary heart disease. *Chin Med*, 2022; 17(1): 102. doi: 10.1186/s13020-022-00648-x.
- [74] Huai B, Huai B, Su Z, Song M, Li C, Cao Y, et al. Systematic evaluation of combined herbal adjuvant therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023; 14: 1157189. doi: 10.3389/fendo. 2023. 1157189.
- [75] Li X, Zhang J, He R, Su X, Li Z, Xie X. Effect of Chinese herbal compounds on ocular fundus signs and vision in conventional treated-persons with non-proliferative diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 977971. doi: 10.3389/fendo. 2022. 977971.
- [76] Li HD, Li MX, Zhang WH, Zhang SW, Gong YB. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine for diabetic retinopathy: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *World J Diabetes*, 2023; 14(9): 1422-1449. doi: 10.4239/wjd. v14. i9. 1422.
- [77] Shen H, Zhou P, Shen L, Ju C, Du H, Qu X. Effectiveness and safety of selected traditional Chinese medicine injections in patients with combined diabetes mellitus and coronary heart disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Pharmacol*, 2022; 13:1060956. doi: 10.3389/fphar. 2022. 1060956.
- [78] Yang M, Cheng M, Wang M, Tang Z, Song Z, Cui C, et al. Meta-Analysis of the Effect of Traditional Chinese Medicine Compounds Combined with Standard Western Medicine for the Treatment of Diabetes Mellitus Complicated by Coronary Heart Disease. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021; 2021: 5515142. doi: 10.1155/2021/5515142.
- [79] Wan H, Zhou P, Fu W, Wu X, Yu Z, Shao C, et al. Efficacy and safety of Tongmai Jiangtang Capsule in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease with syndrome of damp - heat obstructing collaterals. *Phytomedicine*, 2025; 147: 157234. doi: 10.1016/j.phymed. 2025. 157234.
- [80] Su J, Sun G, An J, Ao Y, Li J, Shen Z, et al. Efficacy and safety of the integration of traditional Chinese medicine and western medicine in the treatment of diabetes-associated cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2023; 14: 1280736. doi: 10.3389/fphar. 2023. 1280736.
- [81] Liu C, Guo X. Adjuvant Chinese Medicine for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022; 15(11). doi: 10.3390/ph15111424.
- [82] Jin W, Li L, Ai H, Jin Z, Zuo Y. Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine Based on the Method of "Nourishing Kidney and Clearing Heat" as Adjuvant in the Treatment of Diabetes Mellitus Patients with Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022; 2022: 3853303. doi: 10.1155/2022/3853303.
- [83] Hu Z, Yang M, Xie C, Gao H, Fu X, Xie H, et al. Efficacy and safety of shenqi compound for the treatment of diabetic macroangiopathy: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(15): e19682. doi: 10.1097/MD.00000000000019682.
- [84] Zhao S, Hao R, Zhao J, Ma K, Li J, Tian C, et al. Efficacy and safety of combined Chinese and western medicine in the treatment of metabolic syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon*, 2024; 10(16): e35811. doi: 10.1016/j.heliyon. 2024. e35811.
- [85] Ji L, Tong X, Wang H, Tian H, Zhou H, Zhang L, et al. Efficacy and safety of traditional chinese medicine for diabetes: a double-blind, randomised, controlled trial. *PLoS One*, 2013; 8(2): e56703. doi: 10.1371/journal.pone. 0056703.
- [86] Tong XL, Wu ST, Lian FM, Zhao M, Zhou SP, Chen XY, et al. The safety and effectiveness of TM81, a Chinese herbal medicine, in the treatment of type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2013; 15(5): 448-54. doi: 10.1111/dom. 12051.
- [87] Huang YH, Chen ST, Liu FH, Hsieh SH, Lin CH, Liou MJ, et al. The efficacy and safety of concentrated herbal extract granules, YH1, as an add-on medication in poorly controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *PLoS One*, 2019; 14(8): e0221199. doi: 10.1371/journal.pone. 0221199.
- [88] Liu C, Guo X, Wang H, Zhou Y. Combination of Qi Benefiting and Blood Circulation Promoting Herbs with Dapagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Heart Failure: A

- Systematic Evaluation and Meta-Analysis Based on a Randomized Controlled Trial. *Complement Med Res*, 2024; 31(6): 551-566. doi: 10.1159/000541234.
- [89] Pan L, Zhai X, Duan Z, Xu K, Liu G. Systematic review and meta-analysis of *Coptis chinensis* Franch.-containing traditional Chinese medicine as an adjunct therapy to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol*, 2022; 13: 956313. doi: 10.3389/fphar.2022.956313.
- [90] Gang X, Gao T, Han Y, Tai Y, Zhong C, Chen S, et al. Effectiveness and safety of different academic schools of traditional Chinese medicine in the treatment of obesity: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2022; 101(49): e31960. doi: 10.1097/MD.00000000000031960.
- [91] Wang W, Liu Y, Li Y, Xu Q, Zhu M, Cui J, et al. Chinese medicine and intermittent fasting integration therapy attenuate diabetic vascular calcification via miR21-5p/Tpm1-mediated osteogenic differentiation of VSMCs. *Acta Pharm Sin B*, 2026; 16(1): 352-370. doi: 10.1016/j.apsb.2025.11.016.
- [92] Chen D, Huang D, Hu T, Chen F. Efficacy of Restricting Dietary Protein Intake Combined with Buyang Huanwu Decoction in Treating Diabetic Nephropathy and Its Effect on Patients' Inflammatory Factor Levels. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021; 2021: 5906244. doi: 10.1155/2021/5906244.
- [93] Yuanyuan W, Minghua J, Lina Z, Suhua L, Jiayu Z, Yongzhi S, et al. Effect of a combination of calorie-restriction therapy and Lingguizhugan decoction on levels of fasting blood lipid and inflammatory cytokines in a high-fat diet induced hyperlipidemia rat model. *J Tradit Chin Med*, 2015; 35(2): 218-21. doi: 10.1016/s0254-6272(15)30031-5.
- [94] Yao L, Wei J, Shi S, Guo K, Wang X, Wang Q, et al. Modified lingguizhugan decoction incorporated with dietary restriction and exercise ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and hypertension in a rat model of the metabolic syndrome. *BMC Complement Altern Med*, 2017; 17(1): 132. doi: 10.1186/s12906-017-1557-y.
- [95] Zhao JD, Guo MZ, Zhang Y, Zhu SH, Wang YT, Zhang YP, et al. Efficacy of Xiaokeqing granules and lifestyle intervention in treating prediabetes mellitus considering metabolomic biomarkers: A randomised controlled trial. *World J Diabetes*, 2025 ;16(7): 105219. doi: 10.4239/wjd.v16.i7.105219
- [96] Zhang J, Liu M, Hu B, Wang L. Exercise Combined with a Chinese Medicine Herbal Tea for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *J Integr Complement Med*, 2022; 28(11): 878-886. doi: 10.1089/jicm.2022.0580.
- [97] Li W, Wang Y, Zhou X, Pan X, Lü J, Sun H, et al. The anti-tumor efficacy of 20(S)-protopanaxadiol, an active metabolite of ginseng, according to fasting on hepatocellular carcinoma. *J Ginseng Res*, 2022; 46(1): 167-174. doi:10.1016/j.jgr.2021.06.002.
- [98] Ng HP, Chong SY, Li YH, Goh TH, Pang KY, Pereira MJ, et al. Objective Analysis of Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation of Patients With Diabetes and Prediabetes: Protocol for a Nonrandomized, Exploratory, Observational Case-Control Study Using Digitalized Traditional Chinese Medicine Diagnostic Tools. *JMIR Res Protoc*, 2024; 13: e56024. doi: 10.2196/56024.

《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2024)》解读

张 锦

中山大学孙逸仙纪念医院 内分泌科

近年来,近年来痛风的发病在全球范围内不断攀升,已成为重要的公共卫生问题。2019年,中华医学会内分泌学分会制定了《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》,时隔5年,《2024中国高尿酸血症和痛风诊疗指南(更新版)》于2025年7月在国际风湿病学领域权威期刊《International Journal of Rheumatic Diseases》重磅发布,并于2025年10月~11月在《中华内分泌代谢杂志》先后发表了《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2024)第一部分^[1]:对一般痛风患者的建议》,及《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2024)第二部分^[2]:常见合并症患者的治疗建议》。新版指南是在2019年指南的基础上,纳入了新的循证证据,同时整合了多学科专家共识以及患者视角,对临床关注的热点问题提供了权威指导意见。

1 疾病定义与流行病学更新

本版指南强调了尿酸盐结晶沉积在痛风发病机制中的核心地位。当血尿酸升高达 $>420\text{ }\mu\text{mol/L}$ 时,血液中尿酸达到溶解极限,开始析出尿酸盐结晶,这也是高尿酸血症的诊断切点。高尿酸血症(HUA)定义为正常饮食下非同日两次空腹血尿酸(SUA)水平: $>420\text{ }\mu\text{mol/L}$,且不分性别。强调“非同日2次”以提高准确性。尿酸盐结晶的危害是会逐渐沉积在关节及其周围组织,引发一系列炎症反应和病理改变,最终导致痛风发作及关节损伤,同时还增加了慢性肾脏病、心血管疾病、糖尿病患病风险及全因死亡风险。

最新流行病学资料显示我国成人痛风患病率已高达3.2%,令人担忧的是该患病率比2020年增长了12%,并且与代谢综合征、高血压、慢性肾病等疾病密切相关,已经成为一个不可忽视的公共健康问题。这也提醒着我们,对于高尿酸血症患者需要进行密切的监测和干预,以降低痛风的发病风险。长期以来痛风管理涉多个学科,如内分泌科,风湿科、老年科,肾科,心内科,骨科等,亟需规范化综合管理,不仅关注痛风本身,还需要综合考虑这些共病对患者健康的影响,采取全面的治疗和管理措施。

2 痛风诊断标准更加明确和清晰

2.1 确诊的“金标准”

为“关节液或痛风石中检出尿酸盐结晶”,是痛风诊

断最为可靠的依据。一旦检测到特征性尿酸盐结晶,可确诊为痛风,为后续治疗奠定了坚实的基础。

2.2 临床诊断标准

继续采用2015年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)分类标准。临床诊断包括三大方面:临床表现(发作关节特征、发作时间特点、痛风石体征)、实验室检查(血尿酸水平)和影像学发现(关节超声示双轨征、双能CT示尿酸盐沉积)。对于无法获取结晶证据的患者,可基于该临床诊断工具,该评分系统总分为24分,当患者评分 ≥ 8 分时即可诊断为痛风。首选从临床表现来看,急性单关节炎发作,通常12~24 h达到高峰。第一跖趾关节受累是痛风的典型的最容易侵犯的部位。此外,痛风石形成是标志性表现。从实验室检查来看,血尿酸升高是痛风诊断的重要指标之一,对于血尿酸正常的痛风患者建议在痛风发作两周后重复血清尿酸检测。最后影像学方面:双能CT、超声检查为痛风诊断提供了重要的间接性诊断依据。关节超声痛风关节炎可呈“双轨征”“落雪征”等特征性表现,双能CT能够清晰地显示尿酸盐在关节内的沉积情况。严重的患者X线片则可以观察到关节破坏的程度,均为无创和便捷的辅助诊断。从而为诊断和病情评估提供重要信息。通过综合运用这些临床表现、实验室检查和影像学特征,医生能够更加准确地对无法获取结晶证据的患者进行诊断,提高了痛风的早期诊断率,使患者能够及时得到有效的治疗。

强调病情评估:对所有患者进行临床分期及合并症筛查。疾病分期:分四期:为无症状HUA期、急性发作期、间歇期、慢性痛风石病变期。合并症筛查:强制评估高血压、糖尿病、血脂异常、慢性肾病、心血管疾病等共病情况,指导综合管理。

3 治疗目标及策略更加优化

急性发作期治疗及新型药物的推荐

首选药物:急性发作期三大治疗一线药物,为秋水仙碱、非甾体抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素,疗效及安全性相当。治疗目的主要是缓解患者的疼痛和控制炎症,强调早期足量治疗,急性发作需在36 h内(优先12 h内)启动抗炎治疗。低剂量秋水仙碱(首次1.0 mg,1 h后0.5 mg,12 h后0.5mg,2~3次/d),NSAIDs优先选择

选择性COX-2抑制剂,糖皮质激素(每天 ≤ 0.5 mg/kg泼尼松当量)。对于痛风反复发作患者,糖皮质激素减量时间适当延长,一般不超过1个月。对于一线抗炎药不耐受、存在禁忌证或治疗无效的,推荐使用新型药物IL-1抑制剂包括伏欣奇拜单抗(半年皮下注射一次)和卡那单抗(半衰期21~28 d),可降低复发风险。联合用药:对于痛风急性发作期单药疗效不佳的患者,推荐秋水仙碱+NSAIDs或糖皮质激素(口服 ≤ 10 d)。

降尿酸治疗(ULT)指征与个体化的治疗目标

启动时机:无症状高尿酸血症(AHU)患者,血尿酸 ≥ 540 $\mu\text{mol/L}$,或合并心血管疾病、代谢性疾病、肾脏疾病等并发症者,应启动ULT。对于首次发作痛风的患者,新版指南建议及时启动降尿酸治疗,尤其是合并高血压、糖尿病、慢性肾病等合并症的患者。对于反复发作(≥ 2 次/年)、痛风石形成、关节破坏或患有尿酸盐肾病的患者,必须启动降尿酸治疗。

目标值:一般目标:血尿酸应控制在 <360 $\mu\text{mol/L}$,可效减少尿酸盐结晶的沉积,降低发作风险。严格目标:对于合并痛风石或关节破坏的患者,血尿酸需更低 $180\sim 300$ $\mu\text{mol/L}$,可促进结晶的溶解和吸收。特殊人群目标:对于慢性肾病患者,血尿酸控制目标为 <420 $\mu\text{mol/L}$ 。

一线药物:推荐非布司他、别嘌醇、苯溴马隆作为无症状高尿酸血症患者降尿酸的一线用药。临床分型:建议先临床分型后选药,依据24 h尿尿酸排泄量(UUE)和肾脏尿酸排泄分数(FEUA)进行分型。肾排泄不良型患者建议优先选择苯溴马隆降尿酸治疗。混合型患者(UUE介于 $600\sim 700$ mg)建议起始小剂量非布司他治疗2~4周,如果血尿酸水平未达标,建议联合小剂量苯溴马隆降尿酸治疗。别嘌醇抑制黄嘌呤氧化酶的活性,减少尿酸的合成。起始剂量一般为 $50\sim 100$ mg/d,根据患者的血尿酸水平逐渐加量。推荐别嘌醇用药前检测HLA-B*58:01基因,阳性者禁用。非布司他也是通过抑制黄嘌呤氧化酶来发挥作用,起始剂量为 $20\sim 40$ mg/d,对于轻中度肾功能不全的患者,一般无需调整剂量。苯溴马隆促进肾小管对尿酸的排泄来降低血尿酸水平,适用于尿酸排泄减少的患者,注意eGFR <30 ml/min的患者禁用苯溴马隆。

辅助治疗:碱化尿液:晨尿pH维持在 $6.2\sim 6.9$ 为目标,当晨尿pH <6.0 ,尤其是正在服促尿酸排泄药物时,建议碱化尿液,首选枸橼酸制剂,不能耐受枸橼酸制剂或肾功能不全合并代谢性酸中毒的患者选用碳酸氢钠。非药物治疗:生活方式干预,减少高嘌呤、高果糖类、酒精类等食品的摄入。鼓励膳食纤维、酸樱桃制品、柠檬酸制品、脱脂牛奶的摄入。此外,注意避免受凉、劳累及关节损伤等诱发因素。BMI目标控制在 $18.5\sim 23.9$ kg/m²。

4 长期管理与合并症处理的细化

治疗疗程 建议长期甚至终生降尿酸治疗。但对于服用小剂量(常规剂量的 $1/4\sim 1/2$)降尿酸药物,如血尿酸持续达标($180\sim 360$ $\mu\text{mol/L}$)3个月或至少两次 <240 $\mu\text{mol/L}$ 的患者,在保持良好生活方式情况下可尝试停药,但需定期监测血尿酸。对于无痛风石的患者,建议维持至尿酸稳定达标后至少3个月;有痛风石的患者,建议尿酸稳定达标且痛风石溶解后,继续预防性治疗至少6个月。

特殊人群痛风的管理:生殖期痛风的管理

首次提出生殖期痛风的管理:女性妊娠期、哺乳期痛风患者,首要措施为生活方式干预;不建议妊娠期使用苯溴马隆、别嘌醇,慎用非布司他;哺乳期可使用别嘌醇。发作期间建议使用低剂量糖皮质激素、秋水仙碱和非甾体抗炎药。而男性痛风患者备孕期,不建议使用降尿酸药物,疑似不育者建议停用别嘌醇和非布司他至少3个月,必要时推荐使用苯溴马隆。男性痛风患者备孕期痛风发作,建议使用低剂量糖皮质激素、秋水仙碱和非甾体抗炎药。

合并症的管理:个体化用药,生物制剂提供新选择

新指南旨在对痛风患者常见的合并症如慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、糖尿病、骨关节炎(osteoarthritis, OA)及胃肠道疾病等提供全面的治疗新策略。在选择治疗药物时,应优先选择对尿酸代谢影响小的药物。并增加了新药IL-1抑制剂的治疗推荐。

合并CKD患者个体化治疗原则:急性发作期治疗:CKD ≥ 3 期及透析患者痛风发作患者,首选局部激素治疗,优先考虑关节内注射糖皮质激素,而非全身性糖皮质激素。有条件的推荐使用新型白细胞介素-1抑制剂,例如阿那白滞素,卡那单抗(抗IL-1 β 单克隆抗体),伏欣奇拜单抗(全人源IL-1 β 单抗)。慎用秋水仙碱,透析患者禁用秋水仙碱。对于非甾体抗炎药,透析患者在密切监测不良反应的前提下可考虑短期使用。降尿酸治疗更为积极,治疗时机:CKD ≥ 3 期患者无论有无痛风发作,如血尿酸 >420 $\mu\text{mol/L}$ 即启动降尿酸治疗。治疗目标值也更严格:无论有无痛风石均建议血尿酸控制 <300 $\mu\text{mol/L}$ 。降尿酸药物选择:CKD ≥ 3 期:首选非布司他,优于苯溴马隆(更优的肾脏保护作用),二线治疗药物为别嘌醇,需低剂量开始,渐进式增加。新型高选择抑制尿酸转运蛋白1(URAT1)如多提诺雷可精准促尿酸排泄,但重度肾功能不全eGFR ≤ 30 ml/min/1.73m²及肾结石者慎用。

合并CVD患者治疗要点:急性发作期:心力衰竭或急性心肌梗死患者:优选糖皮质激素关节内注射,有条件的或选新型的白细胞介素-1抑制剂,避免NSAIDs(可

能加重心衰)。可根据肾功能用小剂量秋水仙碱。长期管理注意事项:非布司他新近研究显示与别嘌醇的心血管结局无显著差异,但严重但心血管疾病患者需慎用。而新型药物血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitors, ARNI)和钠-葡萄糖共转运蛋白-2(sodium-glucose co-transporter 2)抑制剂在治疗心衰的同时,还具有一定的降尿酸作用。降压药高剂量氯沙坦钾也可降低高尿酸血症发生率。谨慎使用排钾利尿剂可诱发痛风,螺内酯对尿酸水平无显著影响,亦可改善心力衰竭预后。因此CVD及高血压的痛风患者,优先选择有益于降尿酸的药物。此外,需注意合并CVD的痛风患者可能合并CKM(cardiometabolic-renal-metabolic systems, CKM)或高血压,高血糖,血脂异常,肥胖等疾病,需要综合管理心血管的高危因素及体重,特别是老年患者合并用药多,需警惕药物相互作用如痛风药物与抗凝药、抗血小板药可能存在相互作用。

合并糖尿病患者的治疗优化:对于2型糖尿病患者急性痛风发作,本次指南新增推荐糖皮质激素使用原则(关键更新):优先考虑滑液抽吸和关节内糖皮质激素注射,但必须排除关节感染,且应避免重复注射。尽量减少全身性糖皮质激素用药(可显著降低高血糖风险)。若血糖控制良好的可首选口服泼尼松或等效药物(0.5 mg/kg/d),尽量短期使用3~5 d,并注意密切监测血糖,血糖可能在激素给药后24~72 h内升高给予相应降糖处理,而降糖药Sglt-2抑制剂有助于尿酸的降低。

消化道疾病患者痛风治疗:需评估出血风险选择用药。合并胃肠道疾病的存在消化道出血风险患者:避免使用NSAIDs和糖皮质激素,轻度出血风险者推荐:低剂量秋水仙碱+质子泵抑制剂(PPIs),当秋水仙碱无效或耐受差时,糖皮质激素短期治疗。活动性出血:首选白细胞介素-1抑制剂阿那白滞素(100 mg/d,皮下注射,连续5 d),可快速控制炎症,特别是对病情复杂且危重,传统治疗方式无效或存在禁忌证时首选,建议IL-1抑制剂

或外用NSAIDs治疗,短期静脉注射糖皮质激素+质子泵抑制剂(PPIs)作为次选。

痛风合并骨关节炎(OA)患者的治疗:本指南为痛风合并OA的管理提供了全面建议,包括生活方式干预、更严格的尿酸控制、恰当的抗炎治疗及手术干预。急性发作期推荐首选NASIDs用,短期用7~10 d,一般不超过4周。大关节痛风发作合并OA,建议关节内糖皮质激素治疗,但每年不超过4次。当大关节部位出现难治性疼痛或功能障碍导致关节结构破坏,保守治疗3~6个月无效,建议手术干预。当痛风与OA共存于同一关节时,二者会形成恶性循环,因此痛风合并OA患者只要尿酸不达标积极起始降尿酸治疗,而且血尿酸目标需严格控制在180~300 $\mu\text{mol/L}$,对于超重和肥胖的OA合并痛风,建议生活方式干预减重以减少复发,非发作期建议规律运动。

综上所述,痛风常多病共存使痛风管理面临极大挑战。本更新指南结合相关领域证据及新型药物,旨在为合并慢性肾脏病(CKD)、心血管疾病(CVD)、糖尿病、骨关节炎(OA)及胃肠道疾病等常见并发症的痛风患者,及对临床特别关注的热点问题提供了详细的诊疗方案,包括痛风分期、分型治疗、降尿酸治疗(ULT)、抗炎治疗、尿液碱化、生活方式干预等提出系列诊疗建议。建议通过MDT团队多学科协作共同参与,强调“评估-分层-决策”模式,血尿酸严格达标,个体化更低的尿酸水平以达到靶器官保护,尤其注重合并症的协同治疗,共病同治,双向获益,改善患者预后。而新药的不断涌现,更为痛风治疗提供了新的武器。

参考文献:

- [1] 中华医学会内分泌学分会,《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2024)》第1部分[J].《中华内分泌代谢杂志》,2025,41(10): 806-817.
- [2] 中华医学会内分泌学分会,《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2024)》第2部分[J].《中华内分泌代谢杂志》,中华内分泌代谢杂志,2025,41(11).

心血管-肾脏-代谢综合征进展与主要不良肝脏结局的关联:血浆代谢物的中介作用

梁晶晶¹, 梁咏琪^{2,3}, 陈丽雯¹, 蔡梦怡¹, 李姝贤⁴, 何丽革¹, 许怡宁¹, 谭依岚⁵, 李琳娜¹, 吴娴波^{2,6}, 邹梦晨^{1,7}

¹南方医科大学南方医院内分泌与代谢科; ²南方医科大学公共卫生学院流行病学系; ³江门市妇幼保健院; ⁴南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科; ⁵南方医科大学公共卫生学院; ⁶南方医科大学公共卫生学院流行病学系, 广东省热带病研究重点实验室; ⁷南方医科大学南方医院内分泌与代谢科

摘要:目的 既往研究尚未明确心血管-肾脏-代谢(CKM)综合征的进展是否以及如何影响肝脏结局。方法 这项前瞻性研究利用来自英国生物银行队列的数据,纳入了415,713名无基础肝脏疾病或药物使用障碍的个体。CKM综合征的分期根据美国心脏协会主席建议的定义进行划分。结局为主要不良肝脏结局(MALOs),包括因代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)、严重肝脏疾病(SLD)住院以及肝脏特异性死亡。采用Cox比例风险模型检验CKM分期与MALOs之间的关联。使用CMAverse R软件包探究血浆代谢组学数据的潜在中介效应。结果 经过多变量调整后,较高的CKM分期与以下风险升高相关:包括新发MASLD住院(风险比[HR]=7.38,95%CI:4.34,12.55)、SLD住院率(HR=3.46,95%CI:1.94,6.16)以及肝脏特异性死亡率(HR=4.35;95%CI:1.38,13.69)。CKM的各组分分别且累积地与MALOs相关联(所有 $P<0.05$)。中介分析表明,酪氨酸部分中介了CKM分期与MASLD相关住院(7.62%)、SLD相关住院(9.46%)和肝脏相关死亡(11.19%)的关联;而亚油酸与总脂肪酸的比率则部分中介了MASLD住院(41.18%)、SLD住院率(34.30%)和肝脏相关死亡率(45.17%)(所有 $q<0.001$)。结论 CKM的进展会升高MALOs的风险,该关联部分由氨基酸和脂肪酸介导。这些发现识别出了高风险患者,他们可能受益于针对性的肝脏监测,以用于CKM综合征的二级预防。

关键词:CKM综合征;MASLD;主要不良肝脏结局;死亡率;血浆代谢组学

Cardiovascular- Kidney- Metabolic Progression Associated with Major Adverse Liver Outcomes: Mediating Roles of Plasma Metabolites

LIANG Jingjing¹, LIANG Yongqi^{2,3}, CHEN Liwen¹, CAI Mengyi¹, Shuxian Li⁴, HE Lige¹, XU Yining¹, TAN Yilan⁵, LI Linna¹, WU Xianbo^{2,6}, ZOU Mengchen^{1,7}

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; ²Department of Epidemiology, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, China; ³Jiangmen Maternity and Child Health Care Hospital, Jiangmen, China; ⁴Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; ⁵School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, China; ⁶Department of Epidemiology, School of Public Health, Guangdong Provincial Key Laboratory of Tropical Disease Research, Southern Medical University, Guangzhou, China; ⁷Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China

Abstract: Objective Previous research has not yet established whether and how cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome progression affects liver outcomes. **Methods** This prospective study utilized data from UK Biobank cohort, including 415,713 individuals without prevalent liver diseases or substance use disorder. CKM syndrome stages were defined according to the Presidential Advisory from the American Heart Association. Outcomes were major adverse liver outcomes (MALOs), including hospitalization for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), severe liver disease (SLD) and liver-specific mortality. Cox proportional hazards models examined the association between CKM stages and MALOs. The CMAverse R package was employed to investigate potential mediating effects of plasma metabolomic data. **Results** After multivariable adjustment, a higher CKM stage was associated with elevated risks of incident MASLD hospitalization (hazard ratios (HRs)=7.38, 95% confidence intervals (CIs): 4.34, 12.55), SLD hospitalization (HR=3.46, 95% CI: 1.94, 6.16), and liver-specific mortality (HR=4.35; 95% CI: 1.38, 13.69). CKM components were respectively and cumulatively associated with MALOs (all $P<0.05$). Mediation analyses indicated that tyrosine partially mediated the associations of CKM stage with MASLD-related hospitalization (7.62%), SLD-related hospitalization (9.46%) and liver-related death (11.19%); while linoleic acid-to-total fatty acids ratio partially mediated MASLD hospitalization (41.18%), SLD hospitalization (34.30%) and liver-related death (45.17%) (all $q<0.001$).

Conclusions CKM progression elevates MALOs risk, partially mediated by amino acids and fatty acids. These findings identify high-risk patients who may benefit from targeted liver surveillance for secondary prevention of CKM syndrome.

Keywords: CKM syndrome; MASLD; Major adverse liver outcomes; Mortality; Plasma metabolomics

基金项目:国家自然科学基金(编号:82170840);广东省基础与应用基础研究基金(编号:2021A1515220098);南方医科大学南方医院杰出青年培育计划(编号:2021J003)

作者简介:梁晶晶,梁咏琪,陈丽雯为共同第一作者

通信作者:邹梦晨,主任医师,E-mail: zoumc163@163.com;吴娴波,教授,E-mail: wuxb1010@smu.edu.cn;李琳娜,主治医师,E-mail: lln530@hotmail.com

慢性肝脏疾病及其后续并发症(肝硬化和肝癌)造成了巨大的经济负担和死亡率^[1]。代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD),由非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)更名而来,是最为普遍的慢性肝脏疾病^[2,3],导致住院患者临床和经济负担迅速增加^[4]。它已成为肝硬化和肝细胞癌(HCC)最常见的病因^[2],并且是肝脏特异性死亡率加速上升趋势的基础^[5]。心血管-肾脏-代谢(CKM)综合征被定义为由代谢危险因素(包括糖尿病和肥胖)、慢性肾脏病(CKD)和心血管疾病(CVD)之间的相互关联引起的多系统功能障碍。其概念化强调需要对这些动态进展且相互作用的疾病进行多学科管理,以预防不良后果,而非仅仅关注单个疾病^[6,7]。

MASLD与CKM综合征具有重叠的病理生理过程,包括脂毒性、炎症和胰岛素抵抗^[7,8]。此外,CKM的组分,如糖尿病和肥胖,对MASLD、肝硬化和HCC的发生发展有重大影响^[8]。然而,先前的研究几乎仅关注单个CKM组分与MASLD^{9,10}、肝脏并发症^[10,11]和死亡率^[10]的关联,而未能将这些组分作为一个整合的、进展性的综合征进行评估。因此,CKM综合征分期是否以及如何影响肝脏结局目前仍不清楚。此外,MASLD在进展速度和临床结局方面表现出显著的异质性;大多数患者表现为稳定或缓慢进展,不会发展为肝硬化或导致肝脏相关死亡率^[2]。鉴于这种异质性,识别易进展为需住院治疗的MASLD相关结局的高风险个体,对于降低医疗保健支出至关重要。因此,本研究主要关注严重的MASLD和其他需要住院治疗的肝脏相关结局。采用前瞻性纵向设计,我们检验了不同CKM综合征分期下发生主要不良肝脏结局(MALOs)的风险,包括MASLD

住院、严重肝脏疾病(SLD)住院和肝脏特异性死亡。

血浆代谢物,尤其是游离脂肪酸(FFAs)和氨基酸,已被确定为MASLD和不良肝脏并发症的潜在危险因素^[12,13]。此外,先前的研究揭示,包括糖尿病和肥胖在内的若干CKM组分可能通过胰岛素抵抗和全身性炎症改变游离脂肪酸和支链氨基酸(BCAAs)的水平^[14,15],而这是CKM综合征和MALOs共同的关键病理过程。因此,我们假设这些代谢物可能在CKM分期与MALOs之间的关联中起中介作用。

1 方法

1.1 研究人群

英国生物银行队列研究于2006年至2010年间在英国各地前瞻性招募了超过50万名年龄在37~73岁之间的参与者。基线调查包括生物样本采集、生活方式问卷、体格测量和个人医疗史。从约28万名英国生物银行参与者中随机选取基线时采集的血浆样本,用于核磁共振(NMR)代谢组学测量。每位参与者均签署了书面知情同意书。英国西北多中心研究伦理委员会审查并批准了英国生物银行的研究方案。

本研究排除了以下参与者:缺乏定义CKM综合征分期所需可用数据的参与者($n=79,482$);基线时已患有MASLD、其他慢性肝脏疾病、物质使用障碍的参与者($n=6,137$)(作为排除标准的这些疾病的ICD-10编码见附表S3);以及失访的参与者($n=1,032$)。最终,共有415,713名英国生物银行参与者被纳入主要分析。进一步将具有NMR代谢组学数据的参与者纳入中介分析($n=184,631$)(图1)。

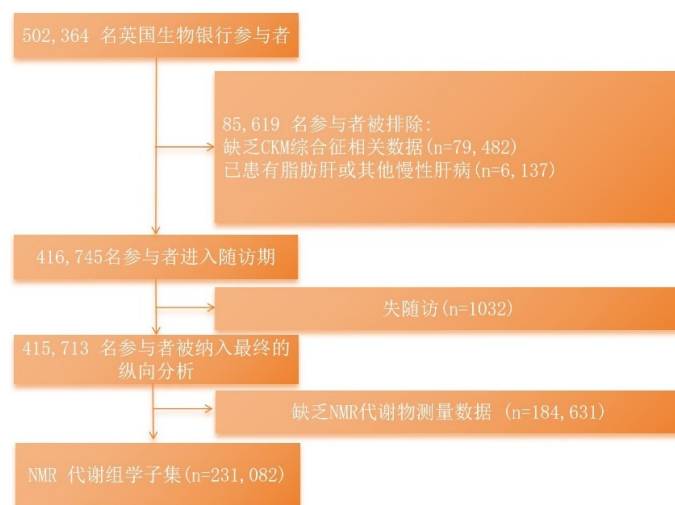


图1 入组流程图

1.2 CKM综合征分期的评估

CKM综合征被概念化为由代谢、CKD和CVD危险因素的相关联导致的多系统功能障碍^[6,7]。建立了5个分期系统进行进一步分类:(1)0期:未出现CKM综合征危险因素;(2)1期:存在糖尿病前期或肥胖;(3)2期:存在代谢综合征(MetS)、糖尿病、高甘油三酯血症或高血压,或存在中高危CKD风险;(4)3期:存在CKD极高危风险,或CVD极高危风险;(5)4期:心血管疾病伴随其他CKM综合征危险因素。

糖尿病前期被定义为糖化血红蛋白(HbA1c)为5.7~6.4% (39~47 mmol/mol)或存在空腹血糖受损(IFG,空腹血糖6.1~7.0 mmol/L)的个体^[16]。CKD风险根据肾脏疾病:改善全球结局(KDIGO)方法进行定义^[17]。采用更新的CKM风险算法计算预测的10年CVD风险,该模型纳入了年龄、性别、BMI、血压、糖尿病、胆固醇、降压药使用、他汀类药物使用、烟草使用和eGFR^[18,19]。亚临床CVD的判定基于10年CVD风险≥20%或高CKD风险状态。CKM综合征特征的具体定义见附表S1-S2^[20]。

1.3 结局的评估

在英国生物银行(UKB)中,健康相关结局通过英国国家医疗服务体系的记录获取。新发MASLD住院定义为首次因MASLD住院(UKB编码41270),依据是基于电子医疗保健记录研究检查MASLD的指南(附表S4)^[21]。具体而言,使用已确立的ICD-10编码(K76.0, K75.8)进行识别^[21-23]。次要结局为严重肝脏疾病(定义为存在以下至少一种情况:肝硬化[K74.0, K74.1, K74.2, K74.6, K70.2, K70.3, K70.4, K76.6和I85]、HCC [C22.0]、肝内胆管癌[C22.1]和其他肝癌[C22.2-C22.4, C22.7, C22.9])以及肝脏特异性死亡(K70.2, K70.3, K70.4, K74.0, K74.1, K74.2, K74.6, K75.8, K76.0, K76.6, I85, C22.0, C22.1, C22.2-C22.4, C22.7, C22.9)^[23-25]。本研究中的每位参与者从基线开始随访,直至出现以下最早事件:死亡、结局发生或最后可用的数据收集日期(2021年7月20日)。

1.4 协变量和代谢生物标志物的评估

本研究的协变量基于既往文献和有向无环图选取(图S1)。英国生物银行的所有参与者均接受了面对面访谈、自述式触摸屏问卷调查以及体格测量,以收集以下信息:社会人口学特征(性别、年龄、种族、教育水平)、基于地区的社会剥夺程度(汤森剥夺指数,TDI)、生活方式(睡眠时长、体力活动强度、食物摄入、吸烟状况、饮酒状况)。饮食风险使用已建立的累积评分(CDRFS)进行量化,该评分采用10分制,其中0分代表最健康的饮食特征,9分代表最不健康的饮食特征。该评分基于英国指南,源自9种常见食物(包括肉类[红肉和加工肉类]、涂抹酱、牛奶、鱼类、谷物、水、盐、蔬菜以及水果)的

摄入量^[26]。

NMR代谢组学使用Nightingale Health Ltd开发的高通量基于NMR的代谢组学平台,在随机选取的血浆样本中进行定量分析。关注的代谢生物标志物包括在英国生物银行中测量的总共10种氨基酸(丙氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸和总支链氨基酸)和17种FFAs生物标志物(总脂肪酸[TFA]、omega-3脂肪酸、omega-6脂肪酸、多不饱和脂肪酸[PUFA]、单不饱和脂肪酸[MUFA]、饱和脂肪酸[SFA]、亚油酸、二十二碳六烯酸[DHA]、omega-3脂肪酸占总脂肪酸百分比[omega-3/TFA]、omega-6脂肪酸占总脂肪酸百分比[omega-6/TFA]、PUFA占总脂肪酸百分比[PUFA/TFA]、MUFA占总脂肪酸百分比[MUFA/TFA]、SFA占总脂肪酸百分比[SFA/TFA]、亚油酸占总脂肪酸百分比[LA/TFA]、DHA占总脂肪酸百分比[DHA/TFA]、PUFA与MUFA比率[PUFA/MUFA]、omega-6脂肪酸与omega-3脂肪酸比率[omega-6/omega-3])。关于协变量测量和生物样本的更多信息详见英国生物银行网站(<https://www.ukbiobank.ac.uk>)。

1.5 统计学分析

参与者基线特征中,分类变量以计数(百分比)表示,连续变量以均数和标准差(SD)表示。不同CKM综合征分期之间的基线特征比较采用Kruskal-Wallis检验、卡方检验或ANOVA检验。

采用多变量Cox比例风险模型量化CKM分期与MALOs风险之间的关联。对Schoenfeld残差的评估未发现违反比例风险假设的证据。对于线性趋势分析,将CKM分期作为有序分类变量进行建模。构建了两个多变量模型。本研究中的多变量模型1调整了性别、年龄、种族背景(白种人或其他)、教育水平(受过高等教育或其他)和TDI(连续变量);模型2额外调整了睡眠时长(<7 h, 7 h至≤9 h, >9 h)、体力活动(低、中、高)、CDRFS(连续变量)、吸烟状况(从不、既往、当前)以及饮酒状况(从不、既往、当前)。对于存在缺失数据的变量,分类协变量被分配到一个单独的类别,连续变量则使用性别特定的均值进行插补。方差膨胀因子检验未发现不同协变量之间存在多重共线性的证据。此外,通过Cox比例风险模型还估计了单个和累积的CKM综合征特征与新发MALOs住院的关联。在中介分析中,采用CMAverse R软件包探究感兴趣的代谢生物标志物在CKM分期与MALOs之间关联中的潜在中介效应。采用控制错误发现率(FDR)的Benjamini-Hochberg方法进行多重检验校正,显著性定义为校正后P值(即q值)<0.05。

按性别、年龄(<60岁或≥60岁)、TDI(较低、较高)、体力活动(中/高、其他)、CDRFS(第1三分位至第3三分位)、睡眠时长(理想睡眠时长[7 h至≤9 h]或其他)、吸烟状况(当前吸烟或其他)以及饮酒状况(当前饮酒或其他)进行分层分析,以探索这些因素对CKM分期与研究

结局之间关联的潜在修饰作用。通过将乘积项纳入完全调整的Cox模型中进一步计算乘法交互作用。每个分层变量的分层分析均在调整了除用于分层的变量之外的所有协变量后进行。进一步进行了敏感性分析:(1)将死亡作为竞争风险考虑(对于肝脏相关死亡率,将非肝脏特异性死亡视为竞争风险);(2)使用治疗加权逆概率(IPTW);(3)使用QRISK 3评分预测10年心血管疾病风险^[27]; (4)剔除在最初2年内发生MALOs事件的个体,以控制反向因果关系偏倚; (5)将landmark分析扩展到5年和7年,以研究CKM与MALOs长期风险的关系; (6)使用链式方程多重插补法对缺失的协变量数据进行插补。

数据分析采用Stata 18.0版和R 4.3.2版软件。双侧 $P<0.05$ 被认为具有统计学显著性。

2 结果

2.1 基线特征

按CKM综合征分期分层的基线特征见表1。在当前研究纳入的415,713名平均年龄为 56.56 ± 8.08 岁的个体中,46.2%(191,932名)参与者为男性,94.5%(392,741名)为白种人,32.3%(134,483名)拥有大专或大学学位。与0期参与者相比,4期参与者具有理想睡眠时长的比例更低(66.9%对78.0%),进行中高强度体力活动的比例更低(31.2%对34.4%;28.9%对35.7%),当前饮酒者的比例也更低(87.7%对93.4%)。4期个体当前吸烟者的比例更高(12.8%对11.9%),CDRFS更高(5.09 ± 1.48 对 5.04 ± 1.46),TDI也更高(-0.74 ± 3.35 对 -1.30 ± 3.09)。

2.2 不同CKM分期与主要不良肝脏结局风险之间的关联

在14.58年的随访期间,共有4,845名参与者报告了新发MASLD住院,2,626名参与者因严重肝脏疾病住院,952名参与者死于肝脏相关疾病。如表2所示,CKM分期较高的参与者发生新发MASLD住院、严重肝脏疾病住院以及肝脏特异性死亡的风险更高;在调整了潜在的混杂因素(性别、年龄、种族、教育水平、TDI、睡眠时长、体力活动强度、吸烟状况、饮酒状况、CDRFS)后,这些关联仍然显著。在模型2中,与参考组相比,其他分期的个体发生新发MASLD住院的风险更高:1期,风险比(HR)=2.64(95% CI: 1.42, 4.92);2期 HR=3.54(95% CI: 2.09, 5.98);3期 HR=5.86(95% CI: 3.45, 9.97);4期 HR=7.38(95% CI: 4.34, 12.55)。经过完全调整后,与0~1期的参与者相比,4期的参与者因严重肝脏疾病住院的比率以及肝脏特异性死亡率均更高:严重肝脏疾病住院 HR=3.46(95% CI: 1.94, 6.16);肝脏特异性死亡 HR=4.35(95% CI: 1.38, 13.69)。

10年累积发病率曲线,随着CKM分期增高,MASLD的10年累积发病率显著增加:0期(0.16%),1

期(0.45%),2期(0.61%),3期(1.21%),和4期(1.71%)(log-rank $P<0.001$)。类似地,严重肝脏疾病和肝脏特异性死亡的最高发病率也出现在4期参与者中(严重肝脏疾病为1.19%,死亡率为0.43%)。肝脏特异性死亡模型的区分度最高(C指数=0.743),其次是SLD模型(C指数=0.709)。MASLD进展模型的区分度相对适中(C指数=0.658)。

2.3 单个及累积CKM综合征特征与新发MALOs的关联

本研究评估了单个及累积CKM综合征特征与新发MASLD住院及其他MALOs的关联(表3)。经多变量调整后,与不具有任何单个CKM综合征特征的个体相比,患有临床CVD、3a-5期CKD或MetS的个体分别与新发MASLD住院风险升高相关,其HR(95% CI)分别为1.89(1.73, 2.06)、1.45(1.24, 1.69)和3.41(3.22, 3.62);而相较于不具有任何CKM综合征特征的个体,具有1个、2个和3个CKM综合征特征的个体,其新发MASLD住院的HR(95% CI)分别为3.31(3.10, 3.52)、4.67(4.20, 5.19)和7.27(5.46, 9.70)。此外,在严重肝脏疾病住院以及肝脏特异性死亡结局中也出现了类似的关联(表3)。

2.4 氨基酸和游离脂肪酸在CKM-MALOs关联中的中介分析

在中介分析中,有9种氨基酸和12种FFAs生物标志物在CKM-MASLD的关联中起中介作用(图2)。最强的氨基酸中介因素是缬氨酸(中介比例 [prop.] = 12.27%; $q<0.001$),最强的脂肪酸生物标志物是LA/TFA(prop=41.18%; $q<0.001$)。类似地,在CKM-SLD的关联中,共有5种氨基酸和12种FFAs生物标志物被识别为显著的中介因素(图2)。LA/TFA、PUFA/MUFA、MUFA/TFA、PUFA/TFA、omega-6/TFA的比率以及酪氨酸分别解释了CKM分期与SLD之间关联的34.30%、24.60%、21.10%、21.00%、19.70%和9.46%(所有 $q<0.001$)。

此外,有5种氨基酸中介因素,其中丙氨酸是最强的中介因素,解释了CKM-肝脏特异性死亡关联的17.92%(图2)。在10种FFAs中介因素中,LA/TFA、PUFA/TFA、MUFA/TFA、omega-6/TFA的比率以及LA分别解释了CKM分期与肝脏特异性死亡之间关联的45.17%、27.36%、25.09%、24.44%和24.43%(所有 $q<0.001$,图2)。

2.5 亚组分析和敏感性分析

如表S7所示,CKM分期与新发MASLD住院的关联受年龄和累积饮食风险的影响存在修饰效应(交互作用 p 值均 <0.05)。此外,CKM分期与严重肝脏疾病住院的关联受年龄和饮酒状况的显著修饰(表S7)(交互作用 p 值均 <0.05)。值得注意的是,当前饮酒者发生严重肝脏疾病住院的风险较低。类似地,从不吸烟者和既往吸烟者相较于当前吸烟者具有更高的肝脏特异性死亡风

表1 不同CKM综合征分期参与者的基线特征

基线特征	CKM综合征分期					
	总体	0期	1期	2期	3期	4期
参与者	415713	5172	4313	340528	38505	27195
男性 [n(%)]	191932 (46.2)	1308 (25.3)	1437 (33.3)	149143 (43.8)	21726 (56.4)	18318 (67.4)
年龄	56.56 (8.08)	52.07 (7.97)	53.65 (8.08)	55.67 (7.98)	61.75 (6.59)	61.56 (6.29)
汤姆森剥夺指数	-1.34 (3.07)	-1.30 (3.09)	-1.11 (3.18)	-1.40 (3.03)	-1.26 (3.10)	-0.74 (3.35)
种族 (%)						
白种人	392741 (94.5)	4929 (95.3)	3948 (91.5)	321695 (94.5)	36397 (94.5)	25772 (94.8)
非白种人	21565 (5.2)	221 (4.3)	350 (8.1)	17724 (5.2)	1949 (5.1)	1321 (4.9)
缺失	1407 (0.3)	22 (0.4)	15 (0.3)	1109 (0.3)	159 (0.4)	102 (0.4)
教育水平 [n(%)]						
大学学历	134483 (32.3)	2341 (45.3)	1529 (35.5)	114927 (33.7)	9833 (25.5)	5853 (21.5)
其他学历	276912 (66.6)	2795 (54.0)	2749 (63.7)	222330 (65.3)	28138 (73.1)	20900 (76.9)
缺失	4318 (1.0)	36 (0.7)	35 (0.8)	3271 (1.0)	534 (1.4)	442 (1.6)
睡眠时长 [n(%)]						
N<7 h	101768 (24.5)	1064 (20.6)	1175 (27.2)	82810 (24.3)	9067 (23.5)	7652 (28.1)
7 h≤N≤9 h	304117 (73.2)	4036 (78.0)	3043 (70.6)	250758 (73.6)	28099 (73.0)	18181 (66.9)
N>9 h	7359 (1.8)	56 (1.1)	74 (1.7)	5113 (1.5)	1043 (2.7)	1073 (3.9)
缺失	2469 (0.6)	16 (0.3)	21 (0.5)	1847 (0.5)	296 (0.8)	289 (1.1)
体力活动 [n(%)]						
低强度	63056 (15.2)	712 (13.8)	670 (15.5)	50710 (14.9)	6011 (15.6)	4953 (18.2)
中等强度	137269 (33.0)	1777 (34.4)	1465 (34.0)	113137 (33.2)	12403 (32.2)	8487 (31.2)
高强度	136416 (32.8)	1847 (35.7)	1374 (31.9)	113335 (33.3)	11988 (31.1)	7872 (28.9)
缺失	78972 (19.0)	836 (16.2)	804 (18.6)	63346 (18.6)	8103 (21.0)	5883 (21.6)
吸烟史 [n(%)]						
从不吸烟	227733 (54.8)	3178 (61.4)	2498 (57.9)	197893 (58.1)	13424 (34.9)	10740 (39.5)
已戒烟	144384 (34.7)	1381 (26.7)	1309 (30.4)	108092 (31.7)	20615 (53.5)	12987 (47.8)
当前吸烟	43596 (10.5)	613 (11.9)	506 (11.7)	34543 (10.1)	4466 (11.6)	3468 (12.8)
饮酒史 [n(%)]						
从不饮酒	18023 (4.3)	175 (3.4)	216 (5.0)	14495 (4.3)	1585 (4.1)	1552 (5.7)
已戒酒	14270 (3.4)	157 (3.0)	137 (3.2)	10622 (3.1)	1603 (4.2)	1751 (6.4)
当前饮酒	382977 (92.1)	4833 (93.4)	3955 (91.7)	315082 (92.5)	35263 (91.6)	23844 (87.7)
缺失	443 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.1)	329 (0.1)	54 (0.1)	48 (0.2)
饮食评分*	5.08 (1.49)	5.04 (1.46)	5.18 (1.47)	5.07 (1.49)	5.18 (1.47)	5.09 (1.48)

*饮食评分是指累积饮食风险评分。

险(表S7)(HR=5.27, 95% CI: 1.30, 21.38 对 HR=2.75, 95% CI: 0.36, 20.28)。可能为潜在的残留混杂和幸存者偏倚所致。在一系列敏感性分析中,本研究的结果保持一致(表S8-S16)。

3 讨论

本研究观察到若干有意义的发现。首先,进展的CKM综合征分期与新发MASLD住院、严重肝脏疾病住院风险升高以及肝脏特异性死亡率增加相关。在对包括性别、年龄、种族、教育水平、TDI、睡眠时长、体力活动强度、吸烟状况、饮酒状况和CDRFS在内的混杂因素进行多重调整后,这些关联仍然显著。其次,CKM综合征特征分别且累积地与MASLD住院及其他MALOs的风险相关联。第三,氨基酸和FFAs部分介导了CKM与新发MASLD住院、严重肝脏疾病和肝脏特异性死亡的关联,其中酪氨酸和丙氨酸是主要的氨基酸中介因素,

而亚油酸与总脂肪酸的百分比是最强的脂肪酸生物标志物。第四,经过敏感性分析后,CKM分期与新发MALOs之间的关联仍然稳健。

据我们所知,本研究是首个基于人群的前瞻性纵向研究,依据新的分期结构量化不同CKM综合征分期与新发MASLD住院的关联,而非孤立地看待单个疾病。现有研究主要揭示了单个疾病或危险因素(包括糖尿病、肥胖、CVD)与MASLD之间的双向关系。一方面,肥胖和糖尿病是MASLD发生发展最重要的驱动因素,大约65%的糖尿病患者和高达80%的肥胖个体患有MASLD^[2, 8, 9]。此外,糖尿病或CVD危险因素的存在会增加MASLD风险^[9, 28]。一项先前的研究表明,弗雷明汉心脏研究中具有某些基线状况的参与者发生脂肪肝的风险升高:包括高血压(OR=3.34; 95% CI: 2.04, 5.49)、MetS(OR=4.63; 95% CI: 2.87, 7.47)、IFG(OR=2.92; 95% CI: 1.76, 4.82)、糖尿病(OR=4.15; 95% CI:

表2 按CKM综合征分期划分的主要不良肝脏结局风险比

模型	CKM综合征分期					趋势P值
	0期	1期	2期	3期	4期	
MASLD						
事件数/总人数	14/5,172	34/4,313	3448/340,528	691/38,505	658/27,195	
模型 1	1	2.75(1.48, 5.13)	3.63(2.14, 6.13)	6.45(3.79, 10.96)	8.34(4.90, 14.18)	<0.001
模型 2	1	2.64(1.42, 4.92)	3.54(2.09, 5.98)	5.86(3.45, 9.97)	7.38(4.34, 12.55)	<0.001
严重肝脏疾病						
事件数/总人数	12/5,172	23/4,313	1647/340,528	515/38,505	429/27,195	
模型 1	1	2.02(1.01, 4.06)	1.64(0.93, 2.89)	3.47(1.95, 6.17)	3.79(2.13, 6.75)	<0.001
模型 2	1	1.96(0.97, 3.94)	1.63(0.93, 2.88)	3.20(1.80, 5.69)	3.46(1.94, 6.16)	<0.001
肝脏特定死亡率						
事件数/总人数	3/5,172	4/4,313	578/340,528	206/38,505	161/27,195	
模型 1	1	1.37(0.31-6.13)	2.13(0.69-6.63)	4.62(1.47-14.49)	4.78(1.52-15.04)	<0.001
模型 2	1	1.31(0.29-5.87)	2.13(0.68-6.62)	4.13(1.32-12.96)	4.35(1.38-13.69)	<0.001

模型1调整了年龄、性别、种族、教育水平、汤姆森剥夺指数;模型2额外调整了睡眠时长、体力活动、饮食评分、吸烟史和饮酒史。

表3 单个及累积CKM疾病负担与新发MASLD、严重肝脏疾病和肝脏特异性死亡的关联

亚组		单个CKM疾病			CKM疾病负担		
		CVD	CKD	MetS	1	2	3
MASLD	p.value*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	HR(95% CI)	1.89(1.73, 2.06)	1.45(1.24, 1.69)	3.41(3.22, 3.62)	3.31(3.10, 3.52)	4.67(4.20, 5.19)	7.27(5.46, 9.70)
严重不良肝病	p.value*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	HR(95% CI)	1.7 (1.59, 1.98)	1.64(1.37, 1.97)	1.99(1.84, 2.15)	1.89(1.74, 2.05)	2.94(2.57, 3.36)	4.77(3.37, 6.73)
肝脏特异性死亡率	p.value*	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	HR(95% CI)	1.70(1.43, 2.03)	1.64(1.22, 2.19)	2.02(1.78, 2.31)	1.72(1.49, 1.98)	3.07(2.49, 3.78)	5.05(3.00, 8.51)

CKM: 心血管-肾脏-代谢综合征; MASLD: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; HR: 风险比; CI: 置信区间; CVD: 心血管疾病; CKD: 慢性肾脏病; MetS: 代谢综合征。

1.19, 14.46)^[28], 这与我们的补充分析结果一致。另一方面, MASLD可增加糖尿病、CVD和CKD的风险^[29-32]。来自129项研究的汇总数据表明, 相较于一般人群, 患有MASLD的人群糖尿病(HR=2.56; 95% CI: 2.10, 3.13, $P<0.01$)、CKD(HR=1.38, 95% CI: 1.27~1.50, $P<0.01$)以及CVD(HR=1.43, 95% CI: 1.27, 1.60, $P<0.01$)的发病率更高^[31]。此外, 一项基于NHANES数据的现况调查研究指出, 与一般人群相比, 患有MASLD的人群在CKM 2期和3期的患病率更高($P<0.001$); 而在CKM 4期中未观察到显著差异($P=0.12$)^[33]。然而, 现有研究要么仅关注单个疾病与MASLD之间的关系, 要么未能建立CKM分期与未来肝脏结局之间的时间关联。为弥补这些不足, 我们采用新型CKM分期系统来捕捉综合风险, 而非单个疾病。凭借更大的样本量和前瞻性设计, 本研究聚焦于需要住院的严重MASLD, 并通过展示更高的CKM分期与新发MASLD住院风险增加之间的纵向关联, 扩展了上述发现。

此外, 本研究首次揭示了CKM分期与严重肝脏疾病住院和肝脏特异性死亡的正向关联。新出现的证据表明, 糖尿病和其他MetS特征的存在与肝硬化和肝癌风险升高相关^[9, 34, 35]。此外, 与仅患有糖尿病的个体相

比, 同时患有糖尿病或其他代谢危险因素(如CKD和CVD)的个体, 其死亡风险分别高出2.27倍和1.95倍^[35]。再者, 另一项前瞻性研究揭示, 随着MetS特征数量的增加, 不良肝脏结局的发生率也随之升高(HR=1.28, 95% CI: 1.23, 1.33)^[36]。与先前的研究一致, 我们也发现CKM组分单独及累积地与严重肝脏疾病和肝脏特异性死亡的风险相关。然而, 这些研究集中于单个或联合的心血管代谢危险因素, 缺乏对CKM分期进展的更全面评估。本研究利用根据美国心脏协会主席建议制定的CKM综合征分期框架, 证明了CKM进展与严重肝脏疾病和肝脏特异性死亡风险的正向关联。

CKM综合征与MASLD住院及其他主要不良肝脏结局之间的关联存在一些生物学上合理的机制, 这可能部分归因于重叠的病理生理机制, 包括脂毒性、氧化应激、胰岛素抵抗以及炎症^[7, 8]。CKM综合征源于脂肪组织过量或功能障碍以及肥胖, 而这也是MASLD自然病程中最重要的因素之一^[7, 8]。功能失调的脂肪组织分泌的促炎和促氧化产物可干扰细胞外和细胞内代谢, 尤其是脂质代谢^[5]。由此产生的过量游离脂肪酸会抑制肝脏胰岛素敏感性并促进脂肪生成, 导致脂肪变性和肝硬化^[37], 并加剧炎症、氧化应激和胰岛素抵抗, 进而损害动

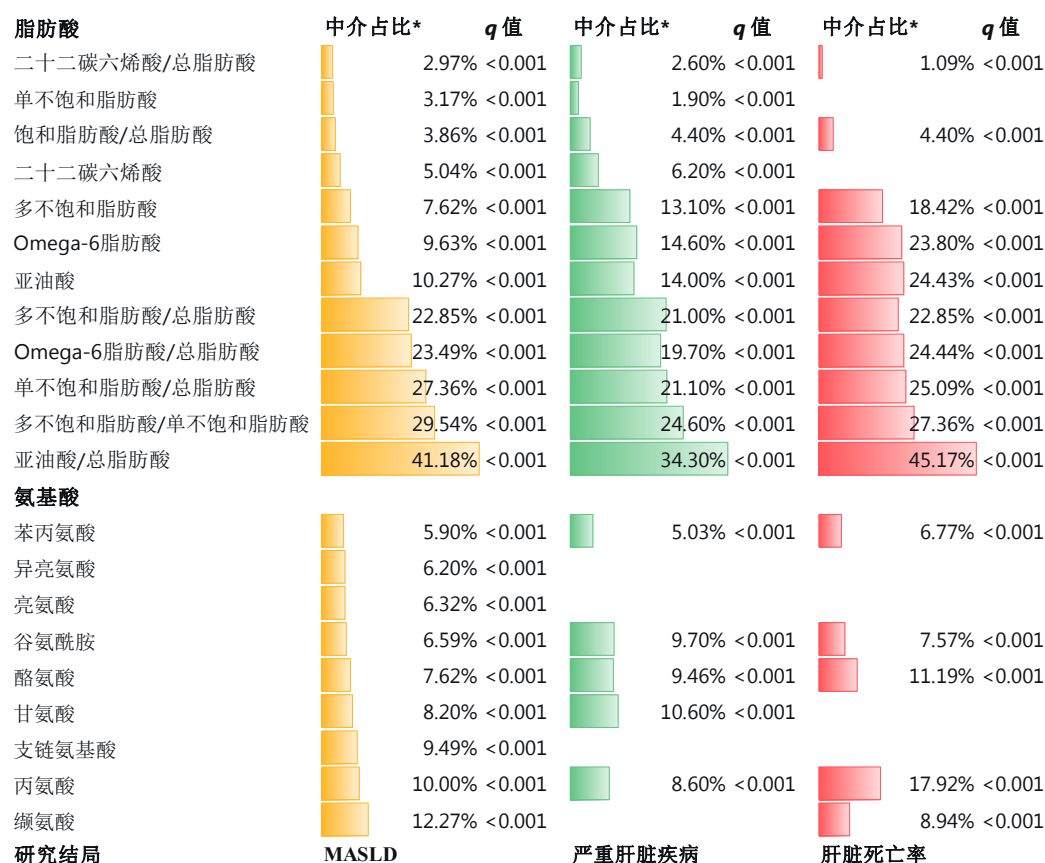


图2 血浆游离脂肪酸和氨基酸对CKM分期与不同结局之间关联的中介效应

*表示中介比例, †表示经Benjamini-Hochberg校正后的q值。

脉、心脏和肾脏组织,随后导致CKM综合征的进展^[7]。此外,这些机制之间的联系是复杂且多方面的。例如,促炎性巨噬细胞浸润内脏脂肪组织建立了一个前馈循环,其中脂肪组织炎症加剧了全身性胰岛素抵抗^[38, 39],而这种代谢功能障碍,特别是在胰岛素敏感器官(脂肪组织和胰腺)中,会增强肝脏糖异生,进而助长肝脏炎症反应和纤维化进展^[40]。最终,所有这些机制连接了CKM综合征与MASLD及其他肝脏结局之间的关联。

值得注意的是,本研究发现一系列氨基酸和FFAs部分介导了CKM分期与MALOs风险的关联。这表明这些血浆代谢物可能代表了连接CKM综合征与肝脏病理学的关键生物学通路。然而,关于循环代谢物与MASLD之间的关联尚未达成一致结论^[12, 13, 41, 42]。有趣的是,先前的一项研究在观察性分析和孟德尔随机化(MR)分析中观察到了相反的结果,其中观察性分析显示与MASLD显著相关,而MR分析则不支持BCAAs或酪氨酸对MASLD的因果作用^[13]。这可能是由于观察性研究受到了胰岛素抵抗、膳食蛋白质摄入增加和蛋白质分解代谢等因素的混杂影响^[13, 41]。即便如此,由于存在多向性机制,所观察到的中介效应在生物学上仍是合理的。如前所述,已知脂毒性和胰岛素抵抗等病理生理过程,即CKM综合征的核心驱动因素^[6, 38],会改变血浆代谢(尤其是FFAs)^[43],并促进MASLD的发病^[37, 43]。同时,特定的代谢物如FFAs可以在不同的肝细胞中激

活不同的通路,加剧脂毒性并促进胰岛素抵抗^[37],这类类似于前面提到的正反馈循环。

我们研究的主要优势包括应用了更新的CVD风险预测方程、前瞻性研究设计、具有英国全国代表性的样本、大样本量、长期随访、评估了大量的潜在混杂因素以及检验了血浆代谢物的中介作用。尽管如此,仍需注意几点局限性。首先,本研究中可能存在潜在的反向因果关系。即便如此,我们在敏感性分析中采用了2年里程碑分析来检验结果的稳健性。第二,鉴于MASLD在进展速度和结局上的显著异质性,本研究重点关注需要住院的严重MASLD,这可能会引入潜在的选择偏倚。未来涉及所有MASLD患者的研究将有助于提高普适性。第三,排除了未患CKM综合征的参与者,这可能在一定程度上影响我们结论的外推。第四,尽管基线CKM与MALOs风险之间的关联随时间推移仍保持显著(附表S14-S15),但本研究无法解释CKM综合征分期的动态变化如何影响MALOs风险。未来纳入动态信息的轨迹分析将有助于验证我们的结果。第五,英国生物银行未测量胰岛素抵抗相关的生物标志物,或其与CKM分期的定义存在重叠,这可能引入残留混杂。第六,本队列研究中94.5%的参与者为白种人,我们的结果可能无法推广到其他种族群体。第七,在亚组分析中,从不吸烟者/既往吸烟者表现出比当前吸烟者更高的肝脏特异性死亡风险。类似地,当前饮酒者表现出较