DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20231009.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20231009.0832.002

理中汤通过调控线粒体自噬改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究

孙东琪[1,2],周晓玲[1]✉,吴 腾[1],李聆嫦[2],李泽鹏[1],孙素红[2],王月明[1],刘 琳[2],磨奕玲[2],余静芳[1]
(1.柳州市中医医院,广西 柳州 545001;2.广西中医药大学研究生院,广西 南宁 530000)

[摘要] **目的**:旨在探讨理中汤对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的治疗效果及其作用机制。**方法**:使用高脂饲料诱导NAFLD大鼠,收集其血液和肝脏样本,比较各组大鼠体重、肝脏湿重,并计算肝指数;观察肝脏病理学变化;检测血清转氨酶和血脂水平;通过Western Bolt检测大鼠肝脏中PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ的蛋白表达水平。**结果**:与空白组相比,NAFLD大鼠体重、肝脏湿重、肝指数、转氨酶和血脂水平明显升高,PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白的表达水平明显下降($P<0.01$)。经理中汤干预后,各中药组的大鼠体重、肝脏湿重、肝指数和血清转氨酶、血脂水平均下降,PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白的表达水平均回升($P<0.05$),其中高剂量组效果最为显著($P<0.01$)。肝组织病理学结果显示,模型组大鼠肝脏组织显示肝小叶结构被破坏,肝细胞肿胀,排列紊乱,胞浆内含有大量大小不等的脂肪空泡;而在不同剂量的中药治疗组中,大鼠肝组织病理学表现均有所改善,其中高剂量组效果最显著。**结论**:理中汤可通过调控线粒体自噬改善NAFLD疾病 。

[关键词] 线粒体自噬;非酒精性脂肪性肝病;理中汤;作用机制
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2023)21-1614-06

Study on the mechanism of action of Lizhong Tang in ameliorating non-alcoholic fatty liver disease by regulating mitochondrial autophagy

SUN Dong-qi[1,2], ZHOU Xiao-ling[1]✉, WU Teng[1], LI Ling-chang[2], LI Ze-peng[1], SUN Su-hong[2], WANG Yue-ming[1], LIU Lin[2], MO Yi-ling[2], YU Jing-fang[1]
(1. *Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Liuzhou* 545001, *China*; 2. *Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine*, *Nanning* 530000, *China*)

[*Foundation Project*]: *Youth Fund of Guangxi Natural Science Foundation* (2020*GXNSFBA*297133); *Guangxi Traditional Chinese Medicine Administration Science and Technology Project* (*GZSY*20-60); *Natural Science Youth Fund of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine* (2020*QN*020); *Guangxi Qihuang Scholar Training Project*

[*Author*]: *SUN Dong-qi*, *E-mail*: 1125520604@*qq.com*.
[*Correspondence to*]: *ZHOU Xiao-ling*, *Ph.D.*, *Chief Physician*, *E-mail*: *Zxl_lz*@163.*com*.

Received: 2023-08-13 *Revised*: 2023-10-02 *JHMU*, 2023;29(21):1614-1619

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To investigate the therapeutic efficacy and underlying mechanisms of LiZhong Tang in the context of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods**: High-fat feed was used to induce NAFLD in rats, Blood and liver samples were collected to facilitate a comparative analysis of rat body mass and liver wet weight and calculate the liver index. Liver pathology was observed, while serum transaminase and blood lipid levels were measured. The protein expression levels of PINK1, Parkin, and LC-3Ⅱ in rat liver were detected using Western Blot analysis. **Results**: Compared with the control group, the

[基金项目]广西自然科学基金青年基金(2020GXNSFBA297133);广西中医药管理局科技项目(GZSY20-60);广西中医药大学自然科学青年基金(2020QN020);广西岐黄学者培养项目
[作者简介]孙东琪,1125520604@qq.com。
[通讯作者]周晓玲,博士,主任医师,E-mail:Zxl_lz@163.com。
[收稿日期]2023-08-13 [修回日期]2023-10-02 网络出版时间:2023-10-10 10:55:25

NAFLD rats exhibited a significant increase in body weight, liver wet weight, liver index, transaminase levels, and blood lipid levels. The expression levels of PINK1, Parkin, and LC3-II protein were significantly decreased ($P<0.01$). Following intervention with Lizhong Tang, rats in each herbal treatment group displayed a decrease in body weight, liver wet weight, liver index, serum transaminase, and blood lipid levels. The expression levels of PINK1, Parkin, and LC-3Ⅱ rebounded ($P<0.05$), with the high-dose group demonstrating the most pronounced effects ($P<0.01$). Histopathological examination of liver tissue revealed that rats in the model group displayed disrupted hepatic lobule structure, swollen hepatocytes, disordered arrangement, and a multitude of varying-sized lipid vacuoles within the cytoplasm. Conversely, rats treated with different doses of the herbal remedy exhibited improvements in liver tissue pathology, with the high-dose group showing the most notable enhancement. **Conclusion**: Lizhong Tang can improve NAFLD disease by regulating mitochondrial autophagy.

[KEYWORDS] Mitochondrial autophagy; Non-alcoholic fatty liver disease; Lizhong Tang; Mechanism of action

非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）[1-3]是指在没有过量饮酒的情况下引起的以肝细胞内脂肪变性、肿胀，脂肪堆积为特征的慢性肝病，其发病机制复杂，常常与肥胖、代谢综合征和2型糖尿病等代谢紊乱疾病相关。随着生活方式和不健康饮食的普遍化，NAFLD的发病率正在迅速增加，如不加以干预可能会发展为非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和肝纤维化，甚至最终发展为肝硬化和肝癌，对患者的健康造成严重威胁。

研究表明NAFLD患者的肝脏常常出现线粒体功能异常，包括线粒体的结构异常、氧化应激和线粒体呼吸链的紊乱，这些线粒体异常会导致能量代谢紊乱、氧化应激增加和细胞损伤，从而加剧NAFLD的病理进程[4,5]。近些年发现线粒体自噬是一种特殊的自噬过程，通过调节线粒体自噬（mitophagy），可以清除受损或异常的线粒体，调控细胞内线粒体数量和质量，从而改善线粒体功能和减轻NAFLD的病理进展[6,7]。因此，针对线粒体自噬的治疗策略被认为是治疗NAFLD的潜在途径之一，并且在前期临床工作中发现[8-10]运用理中汤治疗NASH有较好的效果，但具体作用机制尚不清晰，因此理中汤调控线粒体自噬途径可能是治疗NAFLD的一种新思路，本研究旨在探讨理中汤调控NAFLD大鼠线粒体自噬途径治疗NAFLD的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性健康SPF级SD大鼠55只，6～8周龄，体质量（150±20）g，在温度（22±3）℃，相对湿度50%～60%的环境下饲养，自由饮食摄水。本实验通过伦理审查，符合3R原则。大鼠购买自长沙市天晴生物技术有限公司，（许可证为SCXK（湘）2022-0011）。

1.2 主要实验试剂

大鼠血清转氨酶试剂盒（AST、ALT）、血脂试剂盒（TG、TC、LDL）均购买于南京建成生物科技有限公司；苏木素-伊红染色试剂盒购买于北京索莱宝公司；anti-PINK1 antibody、anti-Parkin antibody、anti-IL6 antibody及山羊抗兔IgG均购买于英国Abcam公司。

1.3 实验中药的制备

（参考2010版《中国药典》）等比例折算理中汤用药剂量，最终选择理中汤中药：人参20 g，干姜15 g，白术15 g，炙甘草15 g。上述中药颗粒剂购买自（南宁培力药业有限公司）。用400 mL蒸馏水将理中汤颗粒煮至2 mL药液含药剂量约8.75 g，放置于4 ℃冰箱备用。根据《人和动物按体表面积折算的等效剂量比值》，理中汤以混悬液形式灌胃，治疗剂量依次从高到低为1.5×8.75 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，8.75 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，0.5×8.75 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，空白组则接受每日一次的2 mL/kg蒸馏水灌胃，连续灌胃8周。

1.4 方法

1.4.1 NAFLD大鼠模型的建立及分组干预方法

选取健康SPF级SD雄性大鼠55只，适应性喂养1周后，随机分选出10只为空白组，予标准饲料（10%脂肪含量）喂养12周，其余45只大鼠给予高脂饲料（30%猪油＋2%胆固醇＋68%标准饲料）喂养持续12周，待第12周后杀5只大鼠进行肝脏病理检测，验证NAFLD大鼠是否造模成功，对剩下的40只大鼠进行分组，继续给予高脂饲料喂养，直至16周处死取材。动物的分组及干预方法：模型组大鼠10只，继续予高脂饲料喂养，不加其他干预，喂养至16周，处死取材；理中汤低、中、高剂量组各10只，分别予0.5×8.75 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，8.75 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，1.5×8.75 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$理中汤混悬液灌胃，每日1次连续4周，同时继续予高脂饲料喂养。

1.4.2 标本采集

在大鼠取材前，进行12 h禁食，但不禁止饮水，称重大鼠的质量。固定大鼠，通过腹腔注射10%的水合氯醛进行麻醉，小心地沿着腹部正中线剪开腹腔壁，找到腹主动脉并采集血样，置于－80 ℃冷冻备用检测；暴露肝脏，使用剪刀和镊子切除所需要肝脏大小为取4 mm×4 mm×4 mm，将裁减的肝组织放入标记好的冷冻管，迅速放置－80 ℃冰箱保存。

1.4.3 实验指标检测

1.4.3.1 观察各组大鼠一般情况 每日固定时间，观察大鼠的体重，毛发，饮食饮水，活动，精神状况的变化，进行记录。

1.4.3.2 肝脏指数监测 电子秤称重大鼠体重，无菌环境下，取出大鼠完整肝脏，无菌纸巾擦拭祛除表面血液和其他污物，测量肝脏重量，计算肝脏指数：(肝湿重/体重)×100%。

1.4.3.3 肝功能、血脂血清学检测指标 按照试剂盒的指示，利用全自动生化仪进行操作，检测各组大鼠血清中肝功能(ALT、AST)和血脂(TG、TC、LDL)水平。根据试剂盒提供的方法计算相应的浓度值，评估大鼠的肝功能和血脂状况。

1.4.3.4 肝组织病理学检测 将肝组织标本切取为2～3 mm切块，用4%的缓冲福尔马林固定24 h，将固定的组织脱水逐渐浸入浓度递增的酒精溶液中，用苯酚浸透处理后包埋，将包埋的肝组织切成厚度为3～5 μm，常规HE染色依次脱蜡、水洗、染色、脱水等步骤后，二甲苯透明，进行封片，显微镜下观察大鼠肝组织。

1.4.3.5 Western Blot检测PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白表达 取30 mg肝组织，4 ℃条件下进行肝组织总蛋白提取，用100∶1比例在RIPA组织裂解液中，添加了PMSF蛋白酶抑制剂，利用BCA法测定各组样本的总蛋白质浓度。随后，将样品制备成凝胶并进行SDS-PAGE电泳，转膜、摇床上封闭1 h等步骤，然后加入稀释后的PINK1(1∶1 500稀释)、Parkin(1∶1 500稀释)、LC-3Ⅱ(1∶1 500稀释)抗体，使样本在4℃的摇床上进行过夜孵育。

次日，对样本进行为期1 h的二抗孵育，随后在ECL发光液中进行反应。最后，使用Image J软件对结果进行带状分析。

1.5 统计学处理

本研究使用SPSS 25.0软件进行数据的统计分析，对于计量资料，采用($\bar{x}\pm s$)表示，当数据符合正态分布且方差齐性时，不同组间比较，采用单因素方差分析(One-way ANOVA)，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况 大鼠毛发光泽，对外界反应灵敏

模型组大鼠体重较空白组明显增加；毛发与空白组相比明显变得干燥，无光泽，掉毛程度加重；模型组大鼠活动量减少，运动能力下降且行为迟缓；模型组大鼠较空白组大鼠精神状态差，表现出焦虑或行为异常等；模型组大鼠较空白组大鼠表现出食欲不振且饮水量减少的情况。

2.2 各组大鼠体重、肝湿重、肝指数情况比较

由表1的数据可见，与未经处理的空白组相比，模型组大鼠显示出肝湿重、体重、肝指数水平的显著增加，差异具有统计学意义($P<0.01$)；与模型组相比，不同剂量的理中汤处理组，大鼠的肝湿重、体重、肝指数水平均降低，其中高剂量组的降低效果最为显著，差异具有统计学意义($P<0.01$)。

表1 各组大鼠体重、肝湿重、肝指数指标对比(n=10,$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of body weight, liver wet weight, and liver index indicators in each group of rats(n=10,$\bar{x}\pm s$)

组别	体重(g)	肝湿重(g)	肝指数(%)
空白组	311.20±10.74	8.10±0.48	2.73±0.22
模型组	496.60±21.27**	19.58±1.87**	3.95±0.40**
理中汤低剂量组	455.80±15.53#	15.90±1.36#	3.49±0.29#
理中汤中剂量组	431.20±22.54#	12.61±1.41#	3.14±0.31#
理中汤高剂量组	408.90±12.14#	10.86±0.98#	2.94±0.29#
F	164.2	108.0	23.45
P	<0.01	<0.01	<0.01

注：与空白组比较，**$P<0.01$；与模型组比较，#$P<0.01$。

2.3 大鼠肝功能检测结果

与未经处理的空白组相比，模型组大鼠显示出ALT、AST水平显著升高，差异具有统计学意义($P<0.01$)；与模型组对比，理中汤不同剂量处理组ALT、AST水平均降低，其中以高剂量组最为明显，差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

2.4 大鼠血脂血清学检测结果

与未经处理的空白组相比，模型组大鼠TG、TC、LDL水平显著升高，差异具有统计学意义($P<0.01$)；与模型组对比，理中汤不同剂量处理组TG、TC、LDL水平均降低($P<0.05$)，其中以中高剂量组最为明显，差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

2.5 各组大鼠肝组织病理学改变

如图1所示：空白组大鼠肝脏组织病理学显示

表2　各组大鼠ALT、AST水平对比(U/L,n=10,$\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Comparison of ALT and AST levels in each group of rats(U/L,n=10,$\bar{x}\pm s$)

组别	ALT	AST
空白组	42.140±6.690	91.680±6.990
模型组	97.460±11.010**	152.600±21.220**
理中汤低剂量组	74.330±7.557$^{\#\#}$	120.100±7.920$^{\#\#}$
理中汤中剂量组	63.330±10.530$^{\#\#}$	110.200±12.910$^{\#\#}$
理中汤高剂量组	55.940±4.873$^{\#\#}$	102.600±14.100$^{\#\#}$
F	60.62	29.13
P	<0.01	<0.01

注:与空白组比较,$^{**}P$<0.01;与模型组比较,$^{\#\#}P$<0.01。

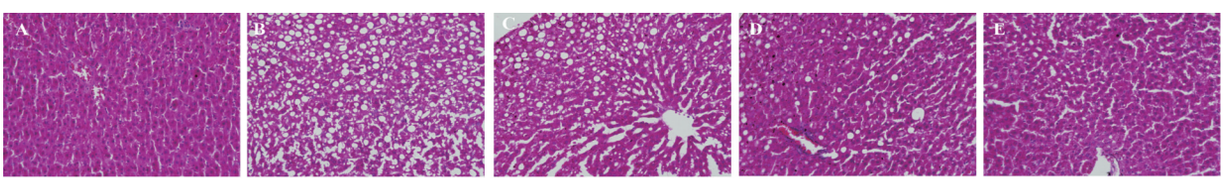
表3　各组大鼠血脂血清学水平对比(mmol/L,n=10,$\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Comparison of Serum Lipid Levels in Rats of Each Group(mmol/L,n=10,$\bar{x}\pm s$)

组别	TG	TC	LDL
空白组	0.37±0.06	1.15±0.37	0.39±0.12
模型组	1.06±0.20**	3.02±0.50**	1.16±0.23**
理中汤低剂量组	0.86±0.18$^{\#}$	2.23±0.32$^{\#}$	0.87±0.08$^{\#}$
理中汤中剂量组	0.72±0.15$^{\#\#}$	2.01±0.21$^{\#\#}$	0.75±0.11$^{\#\#}$
理中汤高剂量组	0.51±0.10$^{\#\#}$	1.36±0.24$^{\#\#}$	0.44±0.03$^{\#\#}$
F	32.64	46.12	49.26
P	<0.01	<0.01	<0.01

注:与空白组比较,$^{**}P$<0.01;与模型组比较,$^{\#}P$<0.05,$^{\#\#}P$<0.01。

肝细胞大小均匀、肝小叶结构整齐,围绕中央静脉成放射状排列,肝窦内没有血管扩张,无炎症细胞渗出无细胞坏死;模型组大鼠肝组织病理显示肝小叶结构被破坏,肝细胞肿胀,排列紊乱,胞浆内含有许多大小不一的脂肪空泡,而汇管区则有炎症细胞渗出,部分区域出现肝细胞点状或灶状坏死;在不同的中药剂量治疗组中,大鼠肝组织病理学表现各有差异,显示出不同程度的改善,其中高剂量组效果最为显著。



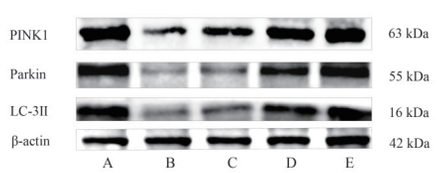
A:空白组;B:模型组;C:理中汤低剂量组;D:理中汤中剂量组;E:理中汤高剂量组

图1　各组大鼠肝组织病理形态学情况(×20)

Fig 1　Pathological morphology of liver tissue in each group of rats(×20)

2.6 Western Blot 检测 PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白表达

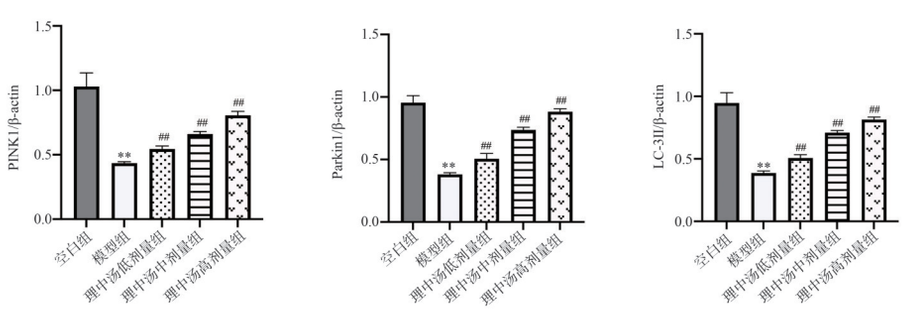
结果显示,与未经处理的空白组相比,模型组PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白表达水平明显降低,差异具有统计学意义(P<0.01);理中汤不同剂量处理组与模型组比较,PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白表达均升高,其中以高剂量组最为明显,差异具有统计学意义(P<0.01),见图2、3。



A:空白组;B:模型组;C:理中汤低剂量组;D:理中汤中剂量组;E:理中汤高剂量组

图2　各组大鼠肝组织中PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白表达的比较情况

Fig 2　Comparison of PINK1, Parkin, and LC-3 II protein expression in liver tissues of rats in each group



与空白组比较,$^{**}P$<0.01,与模型组比较,$^{\#\#}P$<0.01

图3　各组大鼠肝组织中PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ蛋白表达的比较情况(n=10,$\bar{x}\pm s$)

Fig 3　Comparison of PINK1, Parkin, and LC-3 II protein expression in liver tissues of rats in each group(n=10,$\bar{x}\pm s$)

3 讨论

NAFLD是一种脂肪在肝脏中沉积的疾病[11]，它是由于肝脏对脂肪过多积累引起的，线粒体功能受损和氧化应激[12]被认为是NAFLD发展的重要驱动因素，过度的脂肪摄入和氧化应激等因素会导致线粒体功能受损和线粒体DNA（mtDNA）损伤，是NAFLD发展的重要驱动因素，线粒体自噬是一种细胞质质量控制过程，通过清除老化、受损的线粒体，从而维持线粒体功能和细胞稳态，改善NAFLD疾病。

中医认为NAFLD在中医理论中属于膏脂[13]，《黄帝内经·灵枢·本脏》：“帝曰：愿闻脏之始生，何气使然？岐伯曰：身始生于母，其气之精，名曰膏粱。”《难经·阴阳应象大论》：“膏者，血之余也；脂者，气之余也。”简洁地说明了膏脂的生成及其与血和气的关系。膏脂主要源于母体的精气，而脂是气的余物。关于脾脏的作用及在人体的水谷代谢。《素问·至真要大论》中提到：如下：“脾胃者生病之本，水谷之精微，以养血气，卫外内之和，足下之宗，脾为后天之本，胃为后天之纪。”《伤寒论·病解》中提到：“夫中焦者，水谷所胜气也。”上述经文中，说明了脾的重要性，负责接收水谷津液，将其转化为精微，并且脾还具有运化水谷津液的功能，将其散布至肝脏，再分布周身，以滋养五脏六腑、四肢百骸，以濡润滋养全身。由此可见，脂肪代谢的关键在于中焦脾主运化功能是否正常，中焦脾的功能对脂肪代谢起着至关重要的作用，如果中焦脾的运化功能出现问题，可能导致津液生成不足或者无法正常分布，进而影响脂肪的代谢和分布，可能会导致脂肪在肝脏等部位过度积聚，进而引发脂肪肝等问题。

通过对中医证治古籍文献的系统整理[14-17]，采用方药分析方法，观察到历代医家在治疗NAFLD时，主要侧重于温中、健脾、祛湿、理气等几个方面的方法，其中温中健脾这一治疗法是最核心的治法。理中汤是中医经典名方之一，出自《伤寒论》。主要作用是温阳改善脾功能的作用，方剂组成成分有炙甘草、干姜、白术、人参。其中白术、炙甘草、干姜、具有健脾益气功效，主要成分之一是干姜，它具有温中散寒的作用，四药合用有助于脾阳的健盛对于消化吸收和水谷精液代谢。中药经方理中汤[10]还可通过抑制IKK/IKB/NF-κB信号通路的活化，降低IL-6和IL-1β等炎症细胞因子的表达，本研究再次验证了理中汤治疗NAFLD疾病的有效性，虽然通过抑制NF-κB信号通路可以解释理中汤改善肝脏炎症损伤的部分作用机制，但对于其改善肝脏脂质代谢和胰岛素抵抗的作用机制尚无明确解释。近年来关于线粒体自噬的研究发现[7, 18, 19]，通过增强肝脏中的线粒体自噬途径可选择性地去除功能失调的线粒体，调节胰岛素抵抗和脂质代谢，因此刺激线粒体自噬具有改善NAFLD的治疗潜力。

在本研究中，高脂饮食造模的NAFLD大鼠的PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ 表达水平明显下降，经理中汤干预后，NAFLD大鼠的PINK1、Parkin、LC-3Ⅱ表达水平明显回升。PINK1[20, 21]是一种蛋白激酶，PINK1在细胞内的主要功能是监测线粒体的健康状态，当线粒体发生受损，其电化学势下降时，PINK1被稳定在线粒体外膜上，随后，PINK1会磷酸化另一个关键蛋白Parkin，激活Parkin的线粒体定位信号。Parkin[6, 22]被归类为E3泛素连接酶，其作用是将泛素连接到受损的线粒体蛋白质上，标记它们用于降解，PINK1的激活促使Parkin转移到线粒体上，并开始泛素化受损的线粒体蛋白质，这是线粒体自噬的关键步骤，有助于清除受损的线粒体并维持细胞健康。与此相关的主要蛋白质是LC3[23, 24]，它是自噬的标志性蛋白质，被广泛用于研究自噬的过程，它是自噬囊泡膜的一个组成部分。在自噬过程中，LC3-I（未修饰的形式）被磷酸化和转换为LC3-Ⅱ（修饰的形式），与自噬囊泡膜结合。LC3-Ⅱ的表现水平通常被用作评估细胞自噬活性的标志，在线粒体自噬中，LC3-Ⅱ在识别和包围受损的线粒体过程中发挥关键作用。研究结果表明，经理中汤干预NAFLD大鼠线粒体自噬水平明显升高，同时与其血脂、转氨酶及肝组织中的炎症及脂肪变性程度成负相关。本研究再次证实了理中汤治疗NAFLD疾病的有效性，并初步表明其疗效机制可能与激活NAFLD大鼠的线粒体自噬状态有关，但理中汤调节线粒体自噬的具体分子机制仍需深入研究。

作者贡献度说明：

孙东琪：撰写文章，设计实验及绘图；周晓玲、李泽鹏：指导实验进行及文章修改；吴腾、王月明、磨奕玲、刘琳、孙素红、余静芳、李聆嫦：参与动物建模及实验。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Friedman SL, Neuschwander-tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic

strategies [J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922.
2 Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD prevalence: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(12): 2809-2817.
3 Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia [J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 862-873.
4 Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(1): 32-42.
5 Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(18): 3313-3327.
6 Yamada T, Murata D, Adachi Y, et al. Mitochondrial stasis reveals p62-mediated ubiquitination in parkin-independent mitophagy and mitigates nonalcoholic fatty liver disease [J]. Cell Metab, 2018, 28(4): 588-604.
7 Pang L, Liu K, Liu D, et al. Differential effects of reticulophagy and mitophagy on nonalcoholic fatty liver disease [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 90.
8 韩露, 李泽鹏, 周晓玲, 等. 理中汤激活细胞自噬治疗早期非酒精性脂肪性肝炎机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2362-2365.
9 张悦, 周晓玲, 李泽鹏, 等. 基于Keap1/Nrf2/ARE信号通路探讨理中汤对非酒精性脂肪性肝炎大鼠抗氧化应激及其作用机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(12): 10-14.
10 周晓玲, 唐农, 张悦, 等. 基于IKK/IKB/NF-κB信号通路探讨理中汤治疗非酒精性脂肪性肝炎的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2771-2777.
11 Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 11-20.
12 Karkucinska-Wieckowska A, Simoes ICM, Kalinowski P, et al. Mitochondria, oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: A complex relationship [J]. Eur J Clin Invest, 2022, 52(3): e13622.
13 张小波, 张永, 曾绍谦, 等. 运用"膏脂"学说治疗非酒精性脂肪性肝病的理论探析及临床运用 [J]. 成都中医药大学学报, 2023, 46(1): 10-13.
14 李泽鹏, 池晓玲, 周晓玲, 等. 清代古籍中脂肪肝方药证治探析 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 731-732.
15 李泽鹏, 池晓玲, 周晓玲, 等. 基于古籍整理的脂肪肝历代方药证治分析 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4307-4308.
16 许勇, 陶颖, 苟小军. 非酒精性脂肪肝中医病因病机探析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11): 2586-2589.
17 林昕颐. 港、广深两地非酒精性脂肪肝的发病特点及中医证候分布规律比较研究 [D]; 广州中医药大学, 2012.
18 Li R, Xin T, Li D, et al. Therapeutic effect of Sirtuin 3 on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease: The role of the ERK-CREB pathway and Bnip3-mediated mitophagy [J]. Redox Biol, 2018, 18(9): 229-243.
19 Shao N, Yu XY, Ma XF, et al. Exenatide delays the progression of nonalcoholic fatty liver disease in C57BL/6 mice, which may involve inhibition of the NLRP3 inflammasome through the mitophagy pathway [J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018(15): 1864307.
20 Liu P, Lin H, Xu Y, et al. Frataxin-mediated PINK1-parkin-dependent mitophagy in hepatic steatosis: The protective effects of quercetin [J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(16): e1800164.
21 Goncalves IO, Passos E, Diogo CV, et al. Exercise mitigates mitochondrial permeability transition pore and quality control mechanisms alterations in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2016, 41(3): 298-306.
22 Eid N, Ito Y, Otsuki Y. Triggering of parkin mitochondrial translocation in mitophagy: Implications for liver diseases [J]. Front Pharmacol, 2016, 7(29): 100.
23 Gong LL, Yang S, Zhang W, et al. Akebia saponin D alleviates hepatic steatosis through BNip3 induced mitophagy [J]. J Pharmacol Sci, 2018, 136(4): 189-195.
24 Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, et al. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. Hepatology, 2016, 64(6): 1994-2014.

[**本文编辑**] 谭贝加 宋睿璞 朱 昊