

中医药调控铁死亡治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展

吴珺¹, 张馨元¹, 任月乔¹, 马佳乐², 高望², 李慧臻²

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为全球发病率最高的肝脏疾病之一, 具有起病隐匿、病程漫长、难以逆转等临床特征, 其发病率逐年升高, 并呈年轻化趋势。各项研究结果均表明, 铁死亡在NAFLD发生发展过程中发挥着重要作用, 且铁死亡会加速NAFLD向非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的进展以及NASH早期炎症、氧化应激和细胞损伤的程度。近年来, 随着铁死亡分子机制和相关信号通路研究的不断深入, 中医药调控铁死亡在疾病治疗中的作用机制不断完善, 归纳总结中医药调控铁死亡治疗NAFLD的机制研究有着重要意义。该文以铁死亡为切入点, 对NAFLD进展过程中铁死亡相关分子的调控机制进行概述, 包括铁稳态失衡、脂质过氧化和抗氧化体系异常(胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系异常、Keap1/Nrf2通路表达异常、辅酶Q10再生体系异常等); 同时, 对中药单体、复方及中成药调控铁死亡治疗NAFLD的体内、外实验研究进行总结归纳, 以期为NAFLD的中医药治疗提供参考, 并为抗NAFLD中药的研发与应用提供理论依据。

关键词: 铁死亡; 非酒精性脂肪性肝病; 中医药; 研究进展

中图分类号: R256.49

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 11-0138-07

Research Progress in Regulation Ferroptosis by Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

WU Jun¹, ZHANG Xinyuan¹, REN Yueqiao¹, MA Jiale², GAO Wang², LI Huizhen²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

Abstract: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), as one of the most prevalent liver diseases globally, is characterized by insidious onset, long course, and difficulty in reversal. Its incidence is increasing year by year and showing a trend towards younger populations. Various research results indicate that ferroptosis plays a significant role in the occurrence and development of NAFLD, and ferroptosis can accelerate the progression of NAFLD to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) as well as the degree of early inflammation, oxidative stress, and cell damage in NASH. In recent years, with the continuous in-depth research on the molecular mechanisms of ferroptosis and related signaling pathways, the role of traditional Chinese medicine in regulating ferroptosis in disease treatment has been continuously improved. Summarizing the mechanism of traditional Chinese medicine in regulating ferroptosis for the treatment of NAFLD is of great significance. This article focuses on ferroptosis and provides an overview of the regulatory mechanisms of ferroptosis-related molecules in the progression of NAFLD, including iron homeostasis imbalance, lipid peroxidation, and abnormalities in the antioxidant system (such as abnormalities in the cystine/glutamate antiporter system, Keap1/Nrf2 pathway expression, and coenzyme Q10 regeneration system). Additionally, it summarizes and integrates experimental studies on the regulation of ferroptosis in the treatment of NAFLD by traditional Chinese medicine monomers, compound formulas, and patent medicines, aiming to provide reference for the traditional Chinese medicine treatment of NAFLD and to provide theoretical basis for the research and application of anti-NAFLD traditional Chinese medicines.

Keywords: ferroptosis; nonalcoholic fatty liver disease; traditional Chinese medicine; research progress

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前全球发病率最高的以肝脏脂肪变性为主要特征的慢性进展性肝病^[1]。NAFLD发病初期以单纯性脂肪变性为主, 若不及时干预, 可进展成非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[2]。据统计, 全球至少有25%的成年人患有NAFLD, 而中国NAFLD的总体患病率约为30%, 且发病率逐年升高, 并呈年轻化趋势, 加之需要长期服

药和病情难以遏制等弊病, 为患者及社会医疗造成沉重的负担^[3]。目前, 关于NAFLD的发病机制研究较为广泛, 脂肪变性、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、炎症反应、氧化应激和线粒体功能障碍均被认为是NAFLD发生和发展的重要因素^[4-5]。铁死亡是一种由脂质过氧化介导的铁依赖性程序性细胞死亡方式, 近年来随着铁死亡分子调控机制的不断完善, 其在NAFLD发生发展过程中发挥的作用也不断被证实^[6], 而从铁死亡入手, 探讨中医药对NAFLD干预

基金项目: 天津市中医药重点领域科研项目(2023012); 天津市中西医结合重点领域科研项目(2023028)

作者简介: 吴珺(1996-), 男, 湖北黄石人, 医师, 博士在读, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病。

通讯作者: 李慧臻(1965-), 女, 天津人, 教授、主任医师, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中西医结合治疗消化系统疾病。

作用的机制研究也逐渐成为肝病领域的一大研究热点^[7]。现将中医药干预NAFLD铁死亡机制的研究进展进行综述。

1 铁死亡调控机制

铁死亡的概念是在2012年由DIXON S J等^[8]首次提出的一种铁依赖性程序性细胞死亡。与凋亡、焦亡和自噬等细胞死亡方式不同,铁死亡在细胞形态、生物化学遗传特征和代谢途径等方面均存在差异。超微结构显示,铁死亡的形态学特征主要表现为细胞膜破裂、出泡,胞内线粒体变小、线粒体嵴减少或消失、线粒体膜密度增加等。 Fe^{2+} 或脂氧合酶(lipoxygenases, LOXs)介导驱动细胞膜上多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)发生脂质过氧化,导致大量脂质过氧化物(lipid peroxidation, LPO)生成,被认为是诱导铁死亡发生的关键因素,通过调节铁代谢和脂质过氧化反应干预抗氧化体系相关通路,从而调控铁死亡在NAFLD发生发展过程中发挥正向作用^[9]。以下就铁死亡发生的主要机制展开阐述。

1.1 铁稳态失衡与铁死亡

铁元素参与机体运输氧气、合成蛋白质和酶促反应等多种生物过程,是人体代谢过程中的必要微量元素,而严密调控并维持细胞内铁储存和需求与血浆铁运输之间的精妙平衡过程即为铁稳态^[10]。当铁代谢异常时,铁吸收增加,外流受抑制,导致细胞内铁蓄积,核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator, NCOA4)与铁蛋白结合并被转运至溶酶体,导致不稳定铁池中铁蓄积加剧, Fe^{2+} 超载,过量毒性 Fe^{2+} 通过芬顿反应(Fenton reaction)产生大量 Fe^{3+} 、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和丙二醛(malondialdehyde, MDA),引起铁稳态失衡,触发级联反应诱导铁死亡^[11-12]。

1.2 脂质过氧化驱动铁死亡的发生

铁稳态失衡及谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)大量失活引起的脂质过氧化反应被认为是驱动细胞铁死亡发生和细胞质膜结构与功能不可逆损伤的核心因素。生物膜的磷脂层主要由PUFAs构成,而GPX4作为一种含硒酶可作用于细胞膜,并清除膜上多余的膜磷脂氢过氧化物,以维持胞膜氧化还原平衡。PUFAs对脂质过氧化高度敏感,可在 Fe^{2+} 的介导下与LOXs、细胞色素P450氧化还原酶(POR)等发生酶促反应,并在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)-溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)的调控下,加速PUFAs过氧化,并抑制GPX4活性,导致大量过氧化物堆积^[13]。反应生成的大量毒性LPO又会改变细胞膜的通透性和流动性,对生物膜系统造成无法修复的破坏,进一步促进脂质过氧化进程,驱动铁死亡的发生^[14]。

1.3 抗氧化体系异常诱导铁死亡的出现

1.3.1 胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系异常

胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(System Xc^-)是由SLC7A11和SLC3A2两个亚基组成的二硫键异二聚体,具有较强的抗氧化性,可逆向转运胱氨酸和谷氨酸,并与甘氨酸缩合形成抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione, GSH)。而System Xc^- 与GSH又是GPX的重要调控因子,当胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系异常时,胱氨酸的摄取被阻断,抑制了GSH的合成,进

而导致GPX4大量失活,细胞膜上的脂质过氧化物堆积过多,抗氧化能力减弱,诱导了细胞氧化受损与铁死亡^[15]。研究显示,铁死亡诱导剂Erastin可通过下调SLC7A11和GPX4的表达,抑制System Xc^- ,导致脂质ROS和MDA的累积,从而诱导铁死亡的发生^[16]。

1.3.2 Keap1/Nrf2通路表达异常

核因子E2相关因子2(Nrf2)是调控氧化应激的关键转录因子,可诱导机体抗氧化应答,维持细胞铁代谢平衡。在非应激条件下,Keap1样ECH相关蛋白1(Keap1)可使Nrf2发生多泛素化降解;当发生氧化应激时,Nrf2与Keap1分离并进入细胞核后活化,启动下游抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)的转录,并提升System Xc^- 转运能力,促进GSH、GPX4及SLC7A11等合成并作用于相关靶点,抑制铁死亡的发生^[17]。有研究证实,Nrf2可通过诱导HMOX-1和FTH1等铁死亡相关靶基因的表达从而抑制铁死亡,且Nrf2过表达可激活SLC7A11转运,提高细胞对铁死亡的敏感性^[18]。

1.3.3 辅酶Q10再生体系异常

辅酶Q10(CoQ10)是亲脂性抗氧化剂,具有清除氧自由基、防止脂质和蛋白过氧化、保护细胞对氧化应激的作用,其合成与再生受铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)的催化调节。FSP1一方面可直接抑制GPX4缺失下的铁死亡反应;另一方面可通过促进质膜上的还原型辅酶II(NADPH)催化CoQ10再生为醇式,恢复其抗氧化活性,达到减少脂质过氧化堆积从而抑制铁死亡的目的^[19]。FSP1/CoQ10/NAD(P)H轴是GPX4非依赖性通路,与胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系(System Xc^- /GSH/GPX4轴)平行独立存在,共同发挥抑制铁死亡氧化损伤的作用^[20]。

2 铁死亡对非酒精性脂肪性肝病的影响

NAFLD的发展过程中主要经历脂肪变性、炎症反应和肝纤维化等多个步骤,若迁延加重,可最终进展为肝硬化甚至肝细胞癌,而铁死亡在疾病过程中所发挥的作用及影响值得深入探究。肝脏是储存过量铁并合成铁调素(hepcidin, Hpcp)、维持体内铁稳态的主要器官,当能量的摄入与消耗代谢失衡时,肝脏脂肪变性导致机体全身代谢紊乱,而铁稳态失衡导致的肝脏铁过载广泛存在于NAFLD患者的不同组织中^[21]。由于肝脏最易受到氧化损伤,铁过量聚集引起的铁死亡成为NAFLD的重要生化特征,且肝脏中铁的积累和/或高铁蛋白血症与NASH的严重程度密切相关^[22]。

有研究证实,肝脏内Kupffer细胞可通过清除含铁胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)达到阻断肝细胞EV分泌或转运、恢复铁稳态、缓解NAFLD脂肪变性和纤维化的作用^[23]。同时,YU Y等^[24]发现高铁饮食导致的铁过载模型小鼠体内可见明显肝损伤及肝纤维化,并通过敲除小鼠特异性TRF基因发现肝脏TRF基因缺乏可诱导铁死亡和肝纤维化的出现。TSURUSAKI S等^[25]通过观察胆碱缺乏、乙硫氨酸补充(CDE)饮食诱导的NASH早期模型发现,肝细胞坏死先于细胞凋亡发生,且铁死亡抑制剂可显著抑制细胞坏死、炎症细胞浸润和炎性因子表达,提

示铁死亡可能是触发NASH早期细胞坏死和炎症反应的始动因子。研究显示,NAFLD患者肝脏中出现铁死亡关键蛋白表达水平上调,脂质过氧化物含量升高,且试验结果显示铁死亡抑制剂可有效抑制铁死亡并减轻NAFLD^[26]。

因此,NAFLD与铁死亡脂质过氧化机制存在密切相关性,铁死亡会加速NAFLD向NASH的进展,以及加速NASH早期炎症、氧化应激和细胞损伤的程度,而PUFAs引起的LPO可能同时存在于NAFLD的炎症、纤维化及肝硬化甚至肝癌过程之中^[27]。

3 中医药干预铁死亡防治非酒精性脂肪性肝病

NAFLD在中医古籍中并无明确记载,根据其临床特点可归属于“肝癖”“肥气”“痞满”等范畴。本病病位在肝,脾肾次之,其病因与禀赋不足、饮食失节、情志失调等有关。肝体用失调,日久累及脾肾,引起肝失疏泄,脾肾亏虚,致使痰、湿、浊、瘀、热等病理产物相互搏结,视为本病的核心病机,同时重视病情演变过程中虚实、气血的病机转化,治疗上以疏肝理气、健脾和胃、化痰散结为基本原则^[28]。近年来,中药单体及复方通过干预铁死亡改善NAFLD的相关研究逐渐深入,现从中药活性成分及其复方两个方面进行总结。

3.1 中药单体

3.1.1 苍术

苍术素(atractylodin)是一种源自中药苍术干燥根茎的提取物,具有保肝、抗菌、抗病毒、促进胃肠蠕动等作用, YE Q等^[29]发现,苍术素(20、40、80 mg/kg)可浓度依赖性抑制高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导的小鼠肝脏脂肪变性和脂滴累积,并通过显著降低ROS和MDA水平,提高GSH和超氧化物歧化酶(SOD)活性从而改善氧化应激;进一步体外实验结果显示,苍术素(40 μ mol/L)可通过Nrf2通路,上调棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导的HepG2细胞GPX4、SLC7A11和FTH1表达,降低铁离子含量,提示苍术素可通过激活Nrf2通路促进铁代谢,抑制铁死亡从而改善肝细胞活性。

3.1.2 银杏叶

银杏内酯B(ginkgolide B)是从银杏叶中提取的一种萜类化合物,具有降脂、抗炎、抗凝、抗衰老、保护神经等作用。YANG Y等^[30]研究发现,银杏内酯B(20、30 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)可上调HFD诱导的大鼠肝脏细胞Nrf2表达,通过Nrf2/HO-1途径促进下游血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、GPX4、FTH1表达,并降低Fe²⁺、ROS、MDA水平,提升Fe³⁺、SOD、GSH-Px水平,且有效减少脂滴,并与体外实验(银杏内酯B 4、8、16 μ g/mL处理PA/OA诱导的HepG2细胞)结果高度一致,提示银杏内酯B可通过激活Nrf2/HO-1通路抑制铁死亡,从而减少脂肪沉积,减轻NAFLD症状。

3.1.3 黄芪

黄芪甲苷(astragaloside IV)是从黄芪中提取纯化的一种三萜类皂苷,具有降脂、降糖、抗炎、抗氧化、增强免疫等多重功效。一项体外研究发现,黄芪甲苷(100 mg/L)可通过下调P53,上调FTH1、SLC7A11、GPX4等铁死亡关键因子的表达,使System Xc⁻受抑制,减少ROS、MDA和脂滴的产生,

从而抑制PA诱导的小鼠RAW264.7巨噬细胞铁死亡,提示黄芪甲苷可以通过抑制RAW264.7巨噬细胞铁死亡减少细胞脂质沉积,从而改善NAFLD^[31]。

3.1.4 淫羊藿

淫羊藿苷(icariin)是提取自中药淫羊藿的黄酮苷类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗癌和神经保护作用, CHOI J等^[32]发现,饲料中增加淫羊藿苷(50、100 mg/kg)可降低蛋氨酸单线缺乏(MCD)饮食诱导的NASH模型小鼠的肝细胞MDA和4-羟基壬烯醛(4-HNE)水平,提高肝组织的过氧化氢酶(CAT)和SOD活性,改善脂质过氧化。透射电镜分析发现,淫羊藿苷可一定程度上恢复MCD诱导的肝细胞中线粒体的萎缩、破裂和嵴消失,特征性证明了淫羊藿苷的铁死亡抑制作用。同时,淫羊藿苷可剂量依赖性下调ACSL4、花生四烯酸12-脂氧合酶(ALOX12)和凋亡诱导因子(AIF)等铁死亡标志性蛋白的水平。进一步检测发现,淫羊藿苷可上调Nrf2、xCT和GPX4的蛋白水平,提示淫羊藿苷可能通过激活Nrf2-xCT/GPX4途径抑制铁死亡,从而遏制NAFLD的炎症及纤维化进展。

3.1.5 藿香

刺槐黄素(acacetin)是一种来源于中草药藿香地上部分的黄酮, JIANG Z等^[33]发现,刺槐黄素(10、20、50 mg/kg)可上调HFD诱导的NAFLD小鼠肝细胞内GPX4表达,下调ACSL4、FTH1表达,降低Fe²⁺、MDA水平,进一步体外实验发现,刺槐黄素(3、10、30 mmol/L)可升高OA和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的HepG2细胞GSH水平,并降低ATF6和CHOP蛋白水平,从而抑制内质网应激,提示刺槐黄素可通过抑制内质网应激和铁死亡减轻NAFLD脂肪变性和脂质沉积,并认为铁死亡可能是内质网应激在肝脏脂质累积中的下游作用,刺槐黄素或许是治疗NAFLD的潜在候选药物。

3.1.6 葛根

葛根素(puerarin)又名葛根黄酮,提取自中药葛根,具有保肝、扩冠、强心、改善微循环等作用, YANG M等^[34]发现,葛根素(200 mg/kg)通过激活SIRT1/Nrf2信号通路,显著上调HFD联合链脲佐菌素(STZ)注射诱导的NAFLD小鼠肝细胞内SLC7A11、GPX4、HO-1、GSH-Px、CAT和SOD水平,降低Fe²⁺、ROS和MDA水平,并恢复线粒体形态结构,从而抑制铁死亡;体外实验结果进一步验证了上述结论,同时通过siRNA敲除PA诱导的AML12细胞中的Nrf2后,葛根素对于SLC7A11、GPX4和HO-1的促表达作用失效,提示葛根素依赖SIRT1/Nrf2信号通路有效抑制铁死亡,发挥抗NAFLD保护作用。

3.1.7 丹参

丹参酮II A(tanshinone II A)是从中药丹参中提取分离的脂溶性菲醌化合物,具有较强的抗菌、抗炎以及降低氧化应激损伤等作用。吴瑶等^[35]通过观察不同剂量丹参酮II A(30、60 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)对高脂饮食喂养ApoE^{-/-}小鼠模型肝脏脂质沉积的影响发现,丹参酮II A可通过剂量依赖性下调肝细胞P53表达,上调GPX4、SLC7A11和FTH1的表达,提高GSH水平,降低ROS积累,从而抑制铁死亡的发生,减轻肝细胞脂肪变性和脂质蓄积。

丹参素(danshensu)同样是源于中药丹参的水溶性酚性芳香酸类化合物,具有降脂、抗凝、改善微循环、抑制脂质过氧化等多重功效。研究表明,丹参素(30 $\mu\text{mol/L}$)可通过上调collagen I、CTGF、GPX4和SLC7A11的表达,下调脂质运载蛋白2(lipocalin-2, LCN2)表达,促进脂质过氧化和ROS积累,从而抑制10 $\mu\text{g/mL}$ LPS诱导的LX-2细胞和T6细胞活化,且以上过程可被铁死亡抑制剂(liproxstatin-1)减弱,说明丹参素可通过促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)铁死亡抑制LPS诱导的HSC活化^[36]。

3.1.8 薏苡仁

近期一项研究发现,脱壳薏苡仁替代饮食可改善NAFLD大鼠的肝脏脂肪变性、氧化应激和炎症,抑制铁死亡并调节肠道菌群,减缓疾病进展^[37]。实验显示,脱壳薏苡仁替代饮食可通过Nrf2途径上调高脂高糖饮食(HSHS)诱导的NAFLD大鼠肝脏GSH水平和GSH/GSSG比值,降低HO-1、NCOA4、MDA水平,提示通过激活抗氧化体系,抑制氧化应激,并促进肝脏铁的代谢,从而抑制铁死亡。

3.1.9 熊果叶

熊果苷是从中草药熊果叶中提取的活性单体,能抑制酪氨酸酶的活性,具有良好的抗氧化、抗菌、抗炎效果,JIANG T等^[38]发现,熊果苷(0~100 $\mu\text{mol/L}$)可抑制脂肪合成和肥胖相关蛋白(FTO)表达,促进SLC7A11的m6A甲基化,通过FTO/SLC7A11途径上调OA/PA诱导的HepG2细胞GSH、SOD、CAT和GPX4的表达,下调SAT1、ACSL4表达,降低ROS、MDA和 Fe^{2+} 水平,增加线粒体数量、ATP和线粒体膜电位(MMP)水平,从而调节能量代谢和氧化应激,抑制铁死亡;体内实验发现,熊果苷(1 g/kg)可减少HFD诱导的NAFLD小鼠肝内脂质积累和脂肪变性,减轻肝损伤。

3.1.10 其他

除上述中药单体外,尚有一些活性成分广泛存在于自然界多种植物中,同样能通过调控铁死亡发挥抗NAFLD作用。槲皮素(50、100 mg/kg)可通过上调GPX4表达,下调环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和ACSL4,降低4-HNE水平和细胞铁含量并升高GSH/GSSG比值,从而抑制HFD诱导的脂质过氧化、脂质累积和铁死亡,进一步用FFA混合物诱导人原代肝细胞(L-02)构建体外脂肪变性细胞模型发现,槲皮素(100 $\mu\text{mol/L}$)能减少脂肪变性L-02细胞ROS和脂质沉积并抑制铁死亡^[39]。

脱氢松香酸(10、20 mg/kg)可通过激活Keap1/Nrf2-ARE通路,促进下游HO-1、GSH、GPX4、GSS、GCL、UGT的表达,同时激活平行通路FSP1/CoQ10,升高ACSL4水平,减少ROS、MDA生成,且整体呈剂量依赖性,共同发挥抑制铁死亡氧化损伤,改善NAFLD的作用^[40]。

玉米黄质(5、10、20 $\mu\text{mol/L}$)可通过以下2种途径抑制FFA混合物诱导的HepG2细胞铁死亡:(1)抑制P53 mRNA和蛋白的表达促进下游System Xc⁻和GPX4表达,上调SLC7A11、GSH、GSH-Px、CAT和SOD水平,下调ACSL4表达,减少ROS和MDA生成,从而改善脂质过氧化和氧化应激;(2)上调铁

蛋白重链(FTH)、铁蛋白轻链(FTL)、线粒体解偶联蛋白2(UCP2)水平,降低前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、铁转运受体1(TFRC)、二价金属离子转运蛋白1(DMT1)水平,通过促进铁的储存与转运抑制铁死亡;(3)恢复线粒体的形态和数量,增强MMP,降低线粒体电压依赖性阴离子通道3(VDAC3)水平,通过改善线粒体功能障碍抑制铁死亡^[41]。

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是绿茶茶多酚的主要活性成分,EGCG(20、100 mg/kg)可升高HFD诱导的NAFLD小鼠GPX4水平和GSH/GSSG比值,下调COX-2、ACSL4、ROS、4-HNE水平和铁含量,且与体外实验(EGCG 25、50 $\mu\text{mol/L}$)结果高度重合,提示EGCG可能通过抑制脂质过氧化、氧化应激和线粒体ROS介导的铁死亡减轻NAFLD的肝脂毒性^[42]。

3.2 中药复方与中成药

3.2.1 泽泻汤

泽泻汤出自《金匮要略》,由泽泻、白术两味中药组成,泽泻利水渗湿为君,白术燥湿健脾为臣,共奏健脾泄浊之效,现代医学认为泽泻汤可通过靶向FKBP38/mTOR/SREBPs通路发挥降脂、抗炎、改善代谢等作用^[43-44]。体内和体外实验显示,泽泻汤(1.3、2.6、5.2 g/kg)可通过激活Nrf2抗氧化通路,上调高脂饮食诱导的NAFLD大鼠肝内FSP1、CoQ10、GSH、GPX4、GSS、GCL、UGT和HO-1表达,降低ROS、MDA含量,同时,泽泻汤(0.25、0.5、0.75 g/L)可促进OA诱导的Huh-7细胞内ACSL4 mRNA表达,降低线粒体MitoSOX水平,通过改善氧化应激抑制铁死亡,减缓NAFLD进展^[45]。

3.2.2 加味二至丸

加味二至丸由女贞子、墨旱莲、淫羊藿按1:1:1组方而成,具有补益肝肾、阴阳双补之效,现代研究显示,本方具有调节脂类代谢、抗炎、改善血管内皮功能等作用^[32,46]。马贵萍等^[47]通过加味二至丸(剂量:0.29 g·kg⁻¹·d⁻¹,浓度:1.45 g/mL)干预高脂饮食饲养的ApoE^{-/-}模型小鼠发现,加味二至丸可通过抑制肝脏组织P53表达,解除其对SLC7A11的抑制,进而上调GPX4、FTH1水平,下调PTGS2、NADPH氧化酶1(NOX1)、COX2水平,提示加味二至丸可能是通过P53途径调节脂质过氧化从而抑制铁死亡,改善NAFLD脂质沉积。

3.2.3 化脂复肝颗粒

化脂复肝颗粒是依据经验方研制的中成药,临床证实具有保肝、降酶、降脂、抗炎等作用^[48]。叶苗青等^[49]对高脂高糖饮食饲养的NAFLD模型大鼠给予不同浓度化脂复肝颗粒(10、20 g/kg)灌胃后发现,化脂复肝颗粒可通过激活TLR4/NF- κ B通路显著下调SLC7A11与PTGS2 mRNA表达,升高SOD水平,降低MDA含量,减少脂滴生成,且整体呈浓度依赖性,提示化脂复肝颗粒可通过干预TLR4/NF- κ B通路减轻脂肪变性和脂质过氧化,抑制铁死亡,为NAFLD的治疗提供了新靶点。

3.2.4 丹菱片

丹菱片由川芎、郁金、瓜蒌、薤白、葛根、赤芍、泽泻、骨碎补、丹参和黄芪10味中药组成,可益气通阳、散结化瘀,现代药理学研究证实丹菱片具有

降脂、保肝、抗粥样硬化、改善血管内皮功能等多重功效^[50]。张新等^[51]发现,丹菱片(680 mg/kg)可下调ApoE^{-/-}小鼠肝细胞内铁反应元件结合蛋白2(IREB2),上调FTH1和GPX4的表达,提高GSH、

SOD水平,降低Fe²⁺、MDA、TNF-α和IL-6水平,通过调控System Xc⁻抑制Fe²⁺诱导的肝细胞铁死亡。中药活性成分/复方调控铁死亡干预非酒精性脂肪性肝病的研究见表1。

表1 中药活性成分/复方调控铁死亡干预非酒精性脂肪性肝病的研究

活性成分/复方	来源	剂量	动物模型/细胞系	调控机制	参考文献
苍术素	苍术	体内: 20、40、80 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	HFD诱导的小鼠模型; PA诱导的HepG2细胞	Nrf2、GPX4、SLC7A11、FTH1、GSH、SOD ↑, Fe ²⁺ 、ROS、MDA ↓	[29]
银杏内酯B	银杏叶	体内: 20、30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 体外: 4、8、16 μg/mL	HFD诱导的小鼠模型; PA/OA诱导的HepG2细胞	Nrf2、HO-1、GPX4、FTH1、Fe ³⁺ 、SOD、GSH-Px ↑, TFR1、Fe ²⁺ 、ROS、MDA ↓	[30]
黄芪甲苷	黄芪	体外: 100 mg/L	PA诱导的RAW264.7巨噬细胞	FTH1、SLC7A11、GPX4 ↑, P53、ROS、MDA ↓	[31]
淫羊藿苷	淫羊藿	体内: 50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	MCD诱导的小鼠模型	Nrf2、xCT、GPX4、CAT、SOD ↑, ACSL4、ALOX12、AIF、MDA、4-HNE ↓	[32]
刺槐黄素	藿香	体内: 10、20、50 mg/kg; 体外: 3、10、30 μmol/L	HFD诱导的小鼠模型; OA和LPS诱导的HepG2细胞	GPX4、GSH ↑, ACSL4、FTH1、ATF6、CHOP、Fe ²⁺ 、MDA ↓	[33]
葛根素	葛根	体内: 200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	HFD+STZ诱导的小鼠模型; PA诱导的AML12细胞	SIRT1、Nrf2、SLC7A11、GPX4、HO-1、GSH-Px、CAT、SOD ↑, Fe ²⁺ 、ROS、MDA ↓	[34]
丹参酮IIA	丹参	体内: 30、60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	高脂饮食喂养ApoE ^{-/-} 小鼠	GPX4、SLC7A11、FTH1、GSH ↑, P53、ROS ↓	[35]
丹参素	丹参	体外: 30 μmol/L	LPS诱导的LX-2细胞和T6细胞	collagen I、CTGF、GPX4、SLC7A11、ROS ↑, LCN2 ↓	[36]
	薏苡仁	脱壳薏苡仁替代饮食	HSHS诱导的小鼠模型	Nrf2、GSH、GSH/GSSG ↑, HO-1、NCOA4、MDA ↓	[37]
熊果苷	熊果叶	体内: 1 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 体外: 0、25、50、75、100 μmol/L	HFD诱导的小鼠模型; OA/PA诱导的HepG2细胞	SLC7A11、GSH、SOD、CAT、GPX4、ATP、MMP ↑, FTO、SAT1、ACSL4、Fe ²⁺ 、ROS、MDA ↓	[38]
槲皮素	多种植物根、茎、叶、果实等	体内: 50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 体外: 100 μmol/L	HFD诱导的小鼠模型; FFA混合物诱导的L-02细胞	GPX4、GSH/GSSG ↑, COX-2、Fe ²⁺ 、ACSL4、4-HNE、ROS ↓	[39]
脱氢松香酸		体内: 10、20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	HFD诱导的小鼠模型; OA诱导的HL7702细胞	Nrf2、HO-1、GSH、GPX4、GSS、GCL、UGT、ACSL4 ↑, ROS、MDA ↓	[40]
玉米黄质		体外: 5、10、20 μmol/L	FFA混合物诱导的HepG2细胞	P53、GPX4、SLC7A11、GSH、GSH-Px、CAT、SOD、FTH、FTL、UCP2、MMP ↑, ACSL4、ROS、MDA、PTGS2、TFRC、DMT1、VDAC3 ↓	[41]
表没食子儿茶素没食子酸酯	绿茶	体内: 20、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 体外: 25、50 μmol/L	HFD诱导的小鼠模型; FFA混合物诱导的L-02细胞	GPX4、GSH/GSSG ↑, COX-2、Fe ²⁺ 、ACSL4、4-HNE、ROS ↓	[42]
泽泻汤		体内: 1.3、2.6、5.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 体外: 0.25、0.5、0.75 g/L	高脂饮食诱导的小鼠模型; OA诱导的Huh-7细胞	Nrf2、FSP1、CoQ10、GSH、GPX4、GSS、GCL、UGT、HO-1、ACSL4 ↑, 线粒体MitoSOX、ROS、MDA ↓	[43-45]
加味二至丸		体内: 0.29 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	高脂饮食饲养的ApoE ^{-/-} 小鼠模型	SLC7A11、GPX4、FTH1 ↑, P53、PTGS2、NOX1、COX2 ↓	[46-47]
化脂复肝颗粒		体内: 10、20 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	高脂高糖饮食诱导的小鼠模型	TLR4、NF-κB、SLC7A11、PTGS2、SOD ↑, MDA ↓	[48-49]
丹菱片		体内: 680 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	ApoE ^{-/-} 小鼠模型	FTH1、GPX4、GSH、SOD ↑, IREB2、Fe ²⁺ 、MDA、TNF-α、IL-6 ↓	[50-51]

4 总结与展望

随着铁死亡分子机制和信号通路的研究日益完善,其在NAFLD发生发展进程中的调控作用不断被证实。近年来,中药活性成分、复方或中成药多靶点调控铁死亡治疗NAFLD已成为肝病领域的一大研究热点。本文总结归纳铁死亡相关研究,对未来NAFLD相关中医药研究提出展望:目前主流的研究方向以中药活性成分干预铁死亡发挥疗效为主,关于复方与中成

药相关调控机制的研究相对较少,这有悖于中医临床遣方用药的基本原则,今后可深入研究中药复方调控NAFLD铁死亡的作用机制,为中医药治疗NAFLD提供现代生物分子学证据。同时,针刺、艾灸、拔罐、推拿等中医外治法在临床上广泛运用于治疗NAFLD及其并发症,相关临床和基础研究不胜枚举,但目前外治法通过干预铁死亡治疗本病的研究案例相对较少,具有较大的深挖空间与研究前景。总而言之,“中医药-

铁死亡-NAFLD”的研究仍方兴未艾,未来还需进一步深度探索铁死亡的机制靶点,挖掘中医药靶向铁死亡诱导NAFLD的丰富内涵,为本病的临床治疗与推广提供理论依据。◆

参考文献

- [1] POWELL EE, WONG VW, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [2] GAO G, XIE Z, LI E, et al. Dehydroabietic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through activating the Keap1/Nrf2-ARE signaling pathway to reduce ferroptosis[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2021, 75: 540-552.
- [3] WU Y, ZHENG Q I, ZOU B, et al. The epidemiology of NAFLD in Mainland China with analysis by adjusted gross regional domestic product: a meta-analysis[J]. *Hepatology International*, 2020, 14: 259-269.
- [4] KHAN R S, BRIL F, CUSI K, et al. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 711-724.
- [5] CHEN Z, TIAN R, SHE Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2020, 152: 116-141.
- [6] LU Y, HU J, CHEN L, et al. Ferroptosis as an emerging therapeutic target in liver diseases[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1196287.
- [7] YE Q, JIANG Y, WU D, et al. Atractylodin alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2-mediated ferroptosis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): 18321.
- [8] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [9] ZHU Z, ZHANG Y, HUANG X, et al. Thymosin beta 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174351.
- [10] GAO H, JIN Z, BANDYOPADHYAY G, et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis[J]. *Cell Metabolism*, 2022, 34(8): 1201-1213.
- [11] 刘鸣昊, 刘素彤, 张丽慧, 等. 铁死亡的发生机制及其在非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝炎发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1152-1155.
- [12] STOCKWELL BR, ANGELI JPF, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [13] YAN W, WANG D, WAN N, et al. Living Cell-Target Responsive Accessibility Profiling Reveals Silibinin Targeting ACSL4 for Combating Ferroptosis[J]. *Anal Chem*, 2022, 94(43): 14820-14826.
- [14] MORTENSEN MS, RUIZ J, WATTS JL. Polyunsaturated Fatty Acids Drive Lipid Peroxidation during Ferroptosis[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 804.
- [15] FUJII J, HOMMA T, KOBAYASHI S. Ferroptosis caused by cysteine insufficiency and oxidative insult[J]. *Free Radic Res*, 2020, 54(11/12): 969-980.
- [16] SUN L, DONG H, ZHANG W, et al. Lipid Peroxidation, GSH Depletion, and SLC7A11 Inhibition Are Common Causes of EMT and Ferroptosis in A549 Cells, but Different in Specific Mechanisms[J]. *DNA Cell Bio*, 2021, 40(2): 172-183.
- [17] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [18] KERINS MJ, OOI A. The Roles of NRF2 in Modulating Cellular Iron Homeostasis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1756-1773.
- [19] WANG X, CHEN X, ZHOU W, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 708-722.
- [20] BERSUKER K, HENDRICKS JM, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [21] CHEN J, LI X, GE C, et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2022, 29(3): 467-480.
- [22] KANAMORI Y, TANAKA M, ITOH M, et al. Iron-rich Kupffer cells exhibit phenotypic changes during the development of liver fibrosis in NASH[J]. *Iscience*, 2021, 24: 102032.
- [23] XU G X, WEI S, YU C, et al. Activation of Kupffer cells in NAFLD and NASH: mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1199519.
- [24] YU Y, JIANG L, WANG H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis[J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739.
- [25] TSURUSAKI S, TSUCHIYA Y, KOUMURA T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2019 10(6): 449.
- [26] GAUTHERON J, GORES GJ, RODRIGUES CMP. Lytic cell death in metabolic liver disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 73(2): 394-408.
- [27] WANG Y L, WU J, LI R X, et al. A double-edged sword: The Kelch-like ECH-associated protein 1-nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2-antioxidant response element pathway targeted pharmacological modulation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2021, 60: 281-290.
- [28] 张莉, 季光. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识(2023)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2024, 32(1): 1-7.
- [29] YE Q, JIANG Y, WU D, et al. Atractylodin alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2-mediated ferroptosis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e18321.
- [30] YANG Y, CHEN J, GAO Q, et al. Study on the attenuated effect of Ginkgolide B on ferroptosis in high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Toxicology*, 2020, 445: 152599.
- [31] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 黄芪甲苷对棕榈酸诱导的小鼠 RAW264.7 细胞铁死亡的调控作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1105-1112.
- [32] CHOI J, CHOI H, CHUNG J. Icaritin Supplementation Suppresses the Markers of Ferroptosis and Attenuates the Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice Fed a Methionine Choline-Deficient Diet[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12510.
- [33] JIANG Z, SUN H, MIAO J, et al. The natural flavone acacetin protects against high-fat diet-induced lipid accumulation in the liver via the endoplasmic reticulum stress/ferroptosis pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 640: 183-191.
- [34] YANG M, XIA L, SONG J, et al. Puerarin ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ferroptosis and inflammation[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 202.
- [35] 吴瑶, 宋囡, 贾连群, 等. 丹参酮 II A 对 ApoE^{-/-} 小鼠肝脏脂质沉积及铁死亡相关蛋白表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(7): 1261-1268.
- [36] WANG C, SU Z, XU J H, et al. Danshensu attenuated lipopolysaccharide-induced LX-2 and T6 cells activation through regulation of ferroptosis[J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 11(1): 344-349.
- [37] HUANG HC, LEE PN, HUANG WC, et al. Partial Replacement of Diet with Dehulled Adlay Ameliorates Hepatic Steatosis, Inflammation, Oxidative Stress, and Gut Dysbiosis in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Nutrients*, 2023, 15(20): 4375.
- [38] JIANG T, XIAO Y, ZHOU J, et al. Arbutin alleviates fatty liver by inhibiting ferroptosis via FTO/SLC7A11 pathway[J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102963.
- [39] JIANG J J, ZHANG G F, ZHENG J Y, et al. Targeting Mitochondrial ROS-Mediated Ferroptosis by Quercetin Alleviates High-Fat Diet-Induced Hepatic Lipotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 876550.

仲景苓桂类方中茯苓-桂枝配伍探析

朱慧颖, 王树鹏

(辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847)

摘要:茯苓-桂枝配伍在《伤寒论》和《金匱要略》中共涉及16首方剂,各方中苓桂配伍功用各有侧重,根据其相关原文及文献资料的整理分析,结合部分后世医家对仲景苓桂配伍的继承与发挥,梳理归纳各方中苓桂功效及配伍意义:①治疗水饮内停,取其温阳化气、利水健脾之功,如五苓散等;②治疗水气上冲,取苓桂利水宁心、温中化饮、平冲降逆之效,如茯苓桂枝甘草大枣汤等;③治疗妇人癥瘕,取其通脉祛瘀、利水消癥之用,如代表方桂枝茯苓丸气、血、水同治;④治疗其他疾病,肾气丸等方以苓桂二药温阳化气、下气利水,薯蓣丸等方以苓桂解肌散寒、益气补脾,侯氏黑散等取苓桂温经通痹、化痰行气之功。仲景组方运用茯苓-桂枝配伍灵活巧妙,该文探析其配伍为进一步研究苓桂类方及中医临证运用提供一定参考。

关键词:《伤寒论》;《金匱要略》;苓桂类方;配伍

中图分类号:R222;R289.1

文献标志码:A

文章编号:1673-842X(2024) 11-0144-04

Analysis of the Fuling (Poria)-Guizhi (Cinnamomi Ramulus) Combination in ZHANG Zhongjing's Lingui Category Prescriptions

ZHU Huiying, WANG Shupeng

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: Fuling (Poria)-Guizhi (Cinnamomi Ramulus) combination involves 16 prescriptions in *Treatise on Febrile Diseases and Essential Prescriptions of the Golden Cabinet*, the efficacy of Lingui combinations within each prescription is different. According to the collation and analysis of relevant original texts and literature materials, combining the inheritance and utilization of Zhongjing Lingui compatibility by some later generations of healers, summarizing the efficacy of Lingui and the significance of its compatibility among various parties, which are embodied as follows: ① For the treatment of water-drinking internal stagnation, taking the effect of warming Yang and transforming Qi, inducing diuresis and strengthening the spleen, such as Wuling Decoction (五苓散). ② For the treatment of the upward flush of water, take Lingui which has the effect of inducing diuresis and nourishing the heart, warming the middle and resolving the drinks, and calming the flush and lowering the rebelliousness, such as Fuling Guizhi

基金项目:国家中医药管理局第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(国中医药人教发〔2017〕24号)

作者简介:朱慧颖(1997-),女,辽宁鞍山人,硕士在读,研究方向:伤寒论方证类方理论研究。

通讯作者:王树鹏(1973-),男,辽宁朝阳人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:伤寒论理论与方药治疗免疫性疾病的研究。

- [40] GAO G, XIE Z, LI E W, et al. Dehydroabietic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through activating the Keap1/Nrf2-ARE signaling pathway to reduce ferroptosis[J]. J Nat Med, 2021, 75(3): 540-552.
- [41] LIU H, YAN J, GUAN F, et al. Zeaxanthin prevents ferroptosis by promoting mitochondrial function and inhibiting the p53 pathway in free fatty acid-induced HepG2 cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2023, 1868(4): 159287.
- [42] DING S B, CHU X L, JIN Y X, et al. Epigallocatechin gallate alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity by targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1148814.
- [43] XIE Z, LI E W, GAO G, et al. Zexie Tang targeting FKBP38/mTOR/SREBPs pathway improves hyperlipidemia[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 290: 115101.
- [44] ZHANG F, WU J, RUAN H, et al. ZeXie decoction alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats: the study of genes, lipids, and gut microbiotas[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 632: 129-138.
- [45] 李二稳,高改,王梦瑶,等. 泽泻汤抑制肝细胞铁死亡改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1243-1253.
- [46] 张和针,王志业,徐江林,等. 加味二至丸对绝经后女性高血压患者的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(3): 392-397.
- [47] 马贵萍,于忠杨,卿立金,等. 加味二至丸通过抑制铁死亡减轻高脂血症小鼠肝脏脂质沉积[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(2): 259-266.
- [48] 唐颖慧,叶苗青,何瑾瑜,等. 化脂复肝颗粒通过抑制TLR4/NF-κB/NLRP3减轻Kupffer细胞炎症改善非酒精性脂肪性肝病机制研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(10): 1359-1363, 1368.
- [49] 叶苗萍,薛敬东,李粉萍,等. 化脂复肝颗粒对非酒精性脂肪肝TLR4/NF-κB通路及脂肪铁死亡的调控及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(30): 3307-3312.
- [50] 张鞠华,赵志宏,李海霞,等. 丹菱片对冠心病合并高脂血症病人血脂、血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1319-1323.
- [51] 张新,陈文娜,宋囡,等. 丹菱片通过铁死亡途径减轻非酒精性脂肪性肝病模型小鼠肝脏氧化损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2180-2188.