DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.035

从中医时空医学理论探究非酒精性脂肪性肝病

沈昕如[1],缪晨韵[1],李东成[2],陈林[1],窦晓兵[1]
(1.浙江中医药大学生命科学学院,浙江 杭州 310053;2.环球中医教育中心,美国 罗德岱堡 33304)

摘要:非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)的疾病进程是一个动态的过程,该过程具有有序性、循环性的时空医学特点。在时间维度上,NAFLD病机之始为痰湿阻滞所致的肝体失用,后期瘀血、浊毒等病理产物随时间推移逐渐产生,致使肝体虚损。在空间维度上,NAFLD经历了肝、脾→肝、脾、肾,最后有可能波及全身脏腑器官的病位演变。现代医学中,NAFLD发病机制的"多重打击"学说同样符合中医时空一体化:"第一次打击"——肥胖和胰岛素抵抗即为脾虚湿盛,线粒体功能障碍和肠道菌群紊乱为肝用失调;"第二次打击"——肝细胞发生氧化应激和脂质过氧化即为浊毒积聚于肝,肝细胞内质网应激即为肝肾阴虚。以时空医学理论为指导,将传统中医学与现代生命科学相联系,阐明其病理机制的中医内涵。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;时空医学;时间维度;空间维度;时空一体化;分子生物学机制
中图分类号:R259.755 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0189-04

Spacetime-Medicine Theory Illustrates Non-alcoholic Fatty Liver Disease on Traditional Chinese Medicine

SHEN Xinru[1],MIAO Chenyun[1],LI Dongcheng[2],CHEN Lin[1],DOU Xiaobing[1]
(1. School of Life Sciences,Zhejiang Chinese Medical University,Hangzhou 310053,Zhejiang,China;
2. Global Chinese Medicine Education Center, Fort Lauderdale, 33304 USA)

Abstract:The pathology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a dynamic process characterized by temporal and spatial dimensions. In the temporal dimension, NAFLD begins with liver dysfunction due to blockage by phlegm-dampness, progressing over time to the generation of pathological products such as blood stasis and turbid toxins, ultimately resulting in liver deficiency. In the spatial dimension, NAFLD evolves from affecting the liver and spleen to involving the liver, spleen, and kidneys, and may eventually spread to other organs in the body. The "multiple strikes" theory of NAFLD pathogenesis aligns with the spatial and temporal integration observed in traditional Chinese medicine (TCM). The "first strike" of obesity and insulin resistance corresponds to spleen deficiency, dampness, and mitochondrial dysfunction. The "second strike" involves oxidative stress, lipid peroxidation in hepatocytes, turbid toxins accumulation in the liver, and endoplasmic reticulum stress, leading to liver-kidney yin deficiency. This paper aims to use the spacetime-medicine theory as a guide to bridge TCM with modern life science, elucidating the TCM perspective on NAFLD's pathologic mechanism.

Keywords:non-alcoholic fatty liver disease; spacetime-medicine theory; temporal dimension; spatial dimension; spacetime integration; molecular biological mechanisms

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是指在无显著饮酒史和其他肝脏疾病的患者中存在≥5%的肝细胞脂肪变性。目前已逐渐成为世界上最常见的慢性肝病之一,全球患病率约为25%,其也是肝细胞癌发生的主要原因,对人类健康造成了巨大的危害[1]。现代生物学研究发现,NAFLD的发病机制具有动态性和复杂性,初期胰岛素抵抗导致肝脏脂肪酸代谢失衡;随后肝细胞脂肪变性,脂肪产生脂毒性,并伴随炎症因子、脂质过氧化、线粒体功能障碍和氧化应激等因素共同作用,导致NAFLD病情进展,即"多重打击"学说[2]。

在中医学中,NAFLD通常被划分到"胁痛""痞满""肝着""肥气""肝癖"等范畴,主要病位在肝、脾、肾等脏腑,虚实夹杂,痰、湿、浊、瘀等病理因素在疾病动态演变过程中相互影响[3-4]。中医时空医学理论来源于《黄帝内经》中"天人相应"的思想。《素问·宝命全形论篇》云:"人以天地之气生,四时之法成。"《素问·五常政大论篇》也提出:"地有高下,气有温凉,高者气寒,下者气热。"人类的生命活动与自然界有着密切联系,基于此,该理论认为四季节气、地理环境、生活状况等时空因素都会规律性影响人体的生理机能和疾病传变[5-6]。其主张通过对时空与医学之间各种相互关系的理解和把握,着重研究机体在不同时空要素下生理和病理活动的变化,并对全身各脏腑疾病的发生、发展及转归进行有针对性的预防、诊断和

基金项目:国家自然科学基金项目(82004353,82374102);浙江省基础公益研究计划项目(LQ20H290005);宁波市科技计划项目(2022J280)
作者简介:沈昕如(1999-),女,浙江杭州人,硕士在读,研究方向:中医药防治代谢性疾病。
通讯作者:窦晓兵(1977-),男,河北邢台人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治代谢性疾病。E-mail:xbdou77@163.com。

治疗[7]。

有现代医家利用中医时空医学理论对心血管疾病和脾胃系统疾病的机制进行探索,并取得不错的进展[8-10],笔者发现该理论正与NAFLD疾病动态的、复杂的演变过程相契合,且能为NAFLD防治方案提供新的思路,因此本文以时空医学理论为指导,将传统中医学与现代生命科学相联系,探究NAFLD病因病机的时空演变规律,阐明其病理机制的中医内涵。

1 从时间维度阐释NAFLD的病因病机演变

人体与自然界是统一的有机整体,天地万物会随着时间的推移而不断变化,人体的气血津液、阴阳盛衰也会在昼夜四季的更迭中呈周期性节律运动[11]。同样,NAFLD的发生发展也会以时间为维度进行演变,在这一演变过程中,不同阶段有其相对应的病机特点[8]。

1.1 肝用失调为NAFLD病机之始 叶天士在《临证指南医案·肝风》中有云:"肝为风木之脏,因有相火内寄,体阴用阳,其性刚,主动主升,全赖肾水以涵之,血液以濡之",首次提出了"肝体阴而用阳"的观点[12]。肝为刚脏,其性条达,主疏泄调畅脏腑经络之气,促进血液津液输布,其用主出,故以阳为用。气为阳,血为阴,人体之气推动并调控着人体的新陈代谢,NAFLD患者初期,因或先天禀赋脾虚或后天饮食肥甘,痰饮内生阻滞气机,抑制了肝之疏泄功能,肝用失调。在正常生理状态下,肝气疏通,畅达全身气机,使脏腑经络之气升降出入无阻,维持全身脏腑、经络、形体、官窍等功能活动协调平衡。在病理状态下,肝体用失调,丧失了条达之性,则会导致痞满胀气、口干口苦等具体表现。肝亦被称为"五脏六腑之贼",一旦发病,常传变其他脏腑,其中以脾尤甚[13]。脾为肝之所克,运化水谷,化气血溉脏腑,并与肝同司全身气机运化水液清浊。肝气太过则横逆于脾胃,致其升降出入功能失常,令痰湿更盛。在陈涤平教授的一则典型病案中[14],患者李某平素嗜食肥甘厚味,罹患NAFLD、慢性胃炎,症见上腹部胀满,大便黏腻,舌红苔薄黄,脉沉濡。该患者病属初期,肝、脾两脏在机体中的生理功能失调。治法上以调畅气机为要,顾护脾胃为本。在用药上,以半夏泻心汤为基础方加用茵陈、焦栀子、垂盆草、陈皮加强清热燥湿之功,以防止痰湿积聚,使疾病进一步发展。

1.2 随时间推移所产生的瘀血、浊毒等病理产物致肝体虚损 在NAFLD的疾病演变进程中,由于气、血、津液运行失常和脏腑功能失调,形成痰饮、瘀血、浊毒等病理产物。《济生方·痰饮论治》有言:"人之气道贵乎顺,顺则津液流通,决无痰饮之患。调摄失宜,气道闭塞,水饮停于胸膈。"NAFLD患者肝失疏泄,气机郁滞,导致津液不得正常运行而化生水湿痰饮。气为血之帅,肝用失调日久则血液运行受阻,导致瘀血内生。另外,《医学正传》有言:"津液稠黏,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊",痰挟瘀血,郁而成毒,遂成窠囊[15]。患者常有胁肋胀满、蛛丝纹缕、舌质黯淡、舌下有瘀斑,脉滑涩等症状。痰湿、瘀血、浊毒积聚于肝,损害肝体。肝体以藏血为养,故其属阴。痰湿、瘀血、浊毒等占据肝体时,血液无法入肝滋养,故常出现肝阴不足之症,如面色萎黄、胁肋隐痛、少苔等症状[16]。针对此类患者的症状,卢秉久教授基于40余年的临床肝病治疗经验提出,治疗上应以活血化瘀为主,同时注重行气、利水、祛痰、补虚、降脂[17]。利用以桃仁、红花、川芎、当归、赤芍、柴胡、陈皮、大腹皮为核心的组方对272例患者进行治疗,其胁肋胀痛、口干口苦、疲乏无力等症状均得到改善。

时间是运动的,具有延续性和无限性的特点[18],通过在时间维度上对NAFLD病因病机的梳理,可直观地发现该病初期的病机为肝体失调。在疾病演变进程中,逐渐形成痰饮、瘀血、浊毒等病理产物致使肝体虚损,这些病理产物均为时间推延之产物,它们潴留在人体内,会成为新的致病因素,从而进一步影响人体的气血运行、水液代谢和脏腑功能,有可能加重病情或引发新的疾病,形成恶性循环。

2 从空间维度阐释NAFLD的病位演变

空间与时间相对存在,两者密不可分。"空"多指在空间范围中存在着的各种因素、现象、实体以及它们之间的相互关系[9]。在时空医学理论思想指导下,本文结合中医学理论将人体视作一个宏观上的有机整体,探索空间维度下NAFLD的病位传变规律。

2.1 病位始发于肝脾两脏 肝木疏土,脾土营木,"土得木而达之","木赖土以培之",肝与脾在饮食物的消化过程中关系密切,相互为用。张锡纯《医学衷中参西录·肝脾不调》中有言:"肝脾者,相助为理之脏也,人多谓肝木过盛可以克伤脾土,即不能消食;不知肝木过弱不能疏通脾土,亦不能消食。"病机之始,NAFLD多责之于饮食不节,喜食肥厚油腻之品。在脾失运化的情况下,再加之饮食摄入过量,脾胃负担过重,无法将摄入的饮食全部腐熟运化吸收,多余的水液和食物残渣则会堆积在脾胃之中,成为病理性的水湿、痰饮积聚。肝主疏泄,条畅一身气机。一方面,脾所生之痰湿阻碍气机,另一方面,肝失疏泄,气机升降无序,清浊糅杂,痰湿膏浊郁积,进一步阻滞气机,加重气滞,形成恶性循环。多位医家在临床诊治中发现,NAFLD初期患者常表现为右上腹胀满隐痛、恶心、食欲不振、舌淡、苔白腻等症状[19],此时病位仍在肝、脾两脏,乃疾病防治的重要时期,若进行及时合适的治疗,可有效防止疾病迁延、恶化。故张小萍教授[20]提出以张氏保和丸进行治疗,此方是由保和丸化裁而来,在原方的基础上重用山楂消食化积,神曲健脾消食,加以合欢皮解郁安神,活血化瘀,同时丹参配荷叶,祛瘀生新,通利血脉。并嘱患者加强运动锻炼,调整膳食结构。

2.2 痰饮、瘀血、浊毒互结于肝、脾、肾 肝、脾、肾在空间要素上存在着联系性和递进性。《张氏医通·诸血门》曰:"气不耗,归精于肾而为精,精不泄,归精于肝而化清血。"肝藏血,主疏泄,肾藏精,主闭藏,肝肾共司精血化藏。乙癸同源,NAFLD后期肝阴虚损,精血不足,此时母脏肾中精血必代偿性滋养子脏,日久以致肾中精血虚耗。另一方面,脾肾共司一身水液,脾为津液代谢之枢纽,肾为主水之脏,机体气机不利,痰饮停滞下焦,肾的气化功能受损,肾脏无法将水液升清降浊,湿邪痰浊进一步加剧。NAFLD后期痰饮、瘀血、浊毒互结,侵入血分,阻滞经脉,有波及全身脏腑器官的风险。在临床实践中,一患者被诊断为重度脂肪肝,胰腺炎,右肾错构瘤,腹胖大,腹肌紧张,伴有压痛及反跳痛,面色偏白,易出汗,舌淡红有齿痕,脉象濡沉。陈士升等[21]发现以小建中方打底进行治疗具有不错的疗效。小建中汤温中补虚,和里缓急,加以滑石、通草、苍术、薏苡仁利水通淋,健脾燥湿;山药、西洋参养阴生津;仙茅、仙鹤草、淫羊藿补肾阳、强筋骨;栀子、炙甘草清热解毒。此类病人已处中晚期,病情较为严重,治法上当以温养中焦,滋阴补肝为主,从而缓解不适。

空间维度上,在痰饮、瘀血、浊毒等病理产物的作用下,NAFLD病位经历了从肝、脾→肝、脾、肾,最后到有可能波及全身脏腑器官的演变路径。

3 中医时空一体化探微NAFLD现代发病机制

概括来说,中医时空医学理论具有依时性和依空性两大基本特性。同时,中国古代的时空观强调时空合一,空间与时间的关系表现为静止与运动的关系,运动是物质的根本属性和存在方式,运动是绝对的,而静止是相对的[22-23]。两者相互依赖,相互渗透,相互包含,融为一体,中医时空一体化的观念在NAFLD的发生发展过程中有着相对应的重要体现。TILG和MOSCHEN提出的“多重打击”学说是目前公认的最符合NAFLD发病机制特点的理论[2]。其认为NAFLD发展过程存在两个阶段:第一次打击——肥胖和胰岛素抵抗引起的肝细胞细胞质中的脂质聚集;第二次打击——肝细胞脂肪变性后出现的炎症性细胞因子、脂质过氧化、线粒体功能障碍和氧化应激。同时肠道菌群,遗传和表观遗传因素,环境和饮食因素等多种因素参与其中,共同介导NAFLD发生发展。

“第一次打击”中的肥胖和胰岛素抵抗符合中医学的脾虚湿盛的范畴。朱丹溪有言“胖人多痰湿”。《素问·奇病论篇》中的“有病口甘者,夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也,此肥美之所发,其人必数食甘美而多肥也”,该文指出过食肥甘可致肥胖,且与脾胃紧密相关。张锡纯《医学衷中参西录》曰:“古人不名膊而名为散膏,散膏即脾也,为脾之质为胰子,形如膏,而时时散其膏之液于十二指肠之中……故曰散膏,为脾之副脏。”中医学认为“脾胰同源”,两者的生理功能紧密联系,脾失运化,则脾不散精,导致胰岛功能下降,出现胰岛素抵抗[24]。另外,肝脏是细菌和微生物成分通过胆汁和肠肝循环的第一个接触点[25]。有证据表明,肠道微生物群参与调节包括胆固醇和甘油三酯在内的脂质代谢[26-27]。当肠道微生物菌群紊乱时,肠道渗透性增加,从而使肝细胞暴露于内毒素中,最终会导致肝细胞炎症和疤痕形成[28]。小肠分清泌浊和大肠传导之功均与肝之疏泄息息相关。《素问·阴阳应象大论篇》云:“清阳为天,浊阴为地。地气上为云,天气下为雨,雨出地气,云出天气,故清阳出上窍,浊阴走下窍。清阳发腠理,浊阴走五脏。清阳实四支,浊阴归六腑”。肝用失调则清浊糅杂,浊邪无以下,淤积肠道,与肠道菌群紊乱有相同之处。

“第二次打击”则是在“第一次打击”的基础上出现的一系列细胞毒性事件,肝细胞内游离脂肪酸的积累会促进脂肪中毒和脂肪毒性,从而诱发氧化应激、内质网应激和线粒体功能障碍,然后产生活性氧[29-30]。活性氧可以通过靶向不饱和脂肪酸来启动脂质过氧化,从而形成高反应性醛类产物,如4-羟基-2-非烯醇和丙二醛[31-32]。活性氧过量引起的脂毒性也会导致DNA损伤[33],改变白细胞介素-1β、白细胞介素-17、白细胞介素-22和转化生长因子-β等炎症细胞因子的表达,进而出现肝细胞的炎症、坏死[34-36]。中医认为“浊毒”为浑浊、沉降、黏滞的致病因素和代谢物质,正可与炎症性细胞因子、脂肪氧化后产生的毒性物质类比[37]。湿凝成浊,日久化热,热极成毒,浊毒所成,从微至著。浊借毒之烈性,毒挟浊之凝性,相互裹挟,滞积于肝,是后续进展为非酒精性脂肪性肝炎和肝癌的关键因素[38-39]。

《素问·阴阳应象大论篇》云:“积阳为天,积阴为地,阴静阳躁,阳生阴长,阳杀阴藏,阳化气,阴成形。”内质网是真核生物中一种多功能膜封闭细胞器,对蛋白质成熟至关重要,并介导一系列生物功能,包括蛋白质的胞质共翻译折叠、Ca^{2+}稳态和类固醇、脂质的生物合成等[40-41],内质网的功能与“阴成形”相一致[42]。阴是水谷精微所化的营血、津液、脂膏之类,具有灌溉脏腑、营养四肢百骸、补益脑髓的作用,是保证各脏腑正常发挥其生理功能的物质基础。NAFLD中脂质流入的增加,内质网对蛋白质处理的需求增加,导致内质网腔中错误折叠的蛋白质积累增加,这即为内质网应激的状态,并激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR),UPR旨在通过减少蛋白质翻译、增加蛋白质折叠能力和激活错误折叠的蛋白质降解来恢复体内内质网平衡[43-44]。然而,当内质网应激未解决并变得慢性时,肝脏中的持续UPR激活已被证明通过促进脂肪生成的诱导、线粒体活动的扰动和胰岛素信号传递的交替等,在NAFLD的进展中发挥着致病作用[45-46]。NAFLD后期,肝阴虚津亏,生化不足,津液的产生及输布发生障碍,体内的蛋白质等精微物质不能正常转输,内质网应激正是NAFLD后期肝阴虚的体现[47]。

4 结论

综上所述,依据时空的演变规律,NAFLD初期的病机为肝体失用,后期的病机为瘀血、浊毒所致的肝体虚损。在空间结构上,NAFLD的病位主要经历了从肝、脾→肝、脾、肾,最后到有可能波及全身脏腑器官的演变。在现代分子生物学对NAFLD发病机制的研究中,不同阶段有着与之相应的中医时空病因病机演变特点。

NAFLD疾病进展是一个动态过程,具有时间和空间的发展规律。根据疾病不同阶段的时空演变特点,在每个阶段进行相对应的预防和治疗。在疾病初期,病位主要在肝、脾两脏,病情尚轻,当强调既病防变,建议患者通过健康饮食、加强锻炼等方式进行改善,同时重视肝、脾两脏的调护,及时用药干预,治法上以疏肝健脾、化浊降脂为主;到疾病后期,病情波及全身多脏器,此时应密切关注疾病虚实夹杂、由实转虚之属性变化,治之以活血化瘀、祛痰散结之方,定期随访,防止疾病进一步向恶性发展。

众所周知,传统中医辨证方法包括病因辨证、气血津液辨证、卫气营血辨证、脏腑辨证、三焦辨证、六经辨证等,但目前尚无以时空医学理论为基础的相对应的辨证体系。故本文认为,在未来有望建立一套全新的以时空一体化为核心辨证方法的时空辨证体系,运用时空医学理论,整体把握疾病的动态演变过程。这样可以在临床实践中更加准确地分辨疾病发生发展的具体阶段,从而精准进行干预和用药治疗,为NAFLD的预防、临床诊疗及进一步的分子机制研究提供新的思路。同时,人体是一个有机整体,各脏腑在结构与功能上都有相通之处,若能建立起一套完整的时空辨证体系,则该体系不仅能应用于NAFLD这一疾病,而是能应用于全身各脏腑的疾病诊疗之中,这有可能对临床诊疗具有较大的指导价值,这也将有可能成为未来研究的一个全新的方向。

参考文献

[1] POWELL E E, WONG V W, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet,2021,397(10290):2212-2224.
[2] TILG H, ADOLPH T E, MOSCHEN A R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade[J]. Hepatology,2021,73(2):833-842.
[3] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(12):2270-2274.
[4] 王振雄,李佩芳,李廷茎. 非酒精性脂肪肝痰湿证代谢特征与致病机制初探[J]. 实用中医内科杂志,2022,36(9):1-3.

[5] 姚枫亮,张沁园. 基于时空医学探析"六经欲解时"[J]. 山东中医药大学学报,2024,48(1):32-36.
[6] 刘荣,纪洪辰. 跨时空医学[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版),2020,13(6):321-323.
[7] 梁健,周凤蕊,邓鑫,等. 时空医学在中医学中的应用[J]. 中医研究,2010,23(11):3-4.
[8] 胡力丹,钱袁媛,揭晓,等. 基于中医时空医学探讨瘀、毒、郁所致动脉粥样硬化性心血管疾病[J]. 中医杂志,2022,63(7):624-627.
[9] 周曼丽,简维雄. 基于中医时空医学理论探讨冠心病血瘀证的形成机制[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2023,31(1):91-95.
[10] 薛泽辉,李可建. 古代哲学视野下的中医脾胃理论[J]. 西部中医药,2018,31(4):64-67.
[11] 刘家豪,黄凤. 中医时间医学研究综述[J]. 中华中医药杂志,2022,37(10):5880-5882.
[12] 王维广. 基于知识考古学的中医肝阴阳理论及其诊治体系的历史考察[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
[13] 吴玉琦,张安琪,万瑾毅,等. 从胆汁酸代谢阐释肝脾失调在痰湿体质易发代谢紊乱中的作用机制[J]. 世界中医药,2024,19(15):2303-2307.
[14] 王婧萤,龚海英,陈涤平,等. "三部曲"治未病理论治疗非酒精性脂肪肝经验[J]. 青岛医药卫生,2024,56(1):68-71.
[15] 黄静娟,刘树军,车念聪. 论痰瘀理论对非酒精性脂肪肝辨证与治疗的指导作用[J]. 中华中医药杂志,2006,21(12):765-767.
[16] 王倩,安颂歌,郭慈娟,等. 自拟活血消浊方溃溃联合穴位贴敷治疗非酒精性脂肪性肝病(痰瘀互结型)的疗效观察[J]. 重庆医学,2022,51(10):1683-1686.
[17] 于澜,郑佳连,卢秉久. 基于温病理论分析卢秉久教授治疗重度脂肪肝组方规律[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(11):1251-1260.
[18] 王振华,李凤英. 中西医学的时空解读[J]. 中华中医药杂志,2006,21(9):523-527.
[19] 洪力,姚政,杜冰,等. 昆明市脂肪肝患者中医证候分布及症状规律研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2021,31(3):258-261.
[20] 米永佳,王茂泓,李龙华,等. 全国名中医张小萍教授治疗非酒精性脂肪肝经验[J]. 中国民族民间医药,2024,33(12):80-83.
[21] 陈士升,姬广慧. 小建中汤加减治疗重度脂肪肝验案1则[J]. 中国民间疗法,2022,30(22):86-88.
[22] 刘芳,李维彬,姜北,等.《黄帝内经》中医九宫时空医学理论刍议[J]. 医学与哲学,2020,41(22):72-74.
[23] 胡海华. 时空医学——运气思维治疗溃疡性结肠炎初探[C]// 中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会. 第22次中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会学术会议暨国家继教中医固脱技术培训班暨河北省中西医结合学会肛肠病专委会年会论文汇编. 日照市中医医院肛肠科,2019:33.
[24] 边文飞,黄延芹. 中医药从脾胰同源理论干预胰腺疾病的研究进展[J]. 中国中医急症,2023,32(8):1479-1482,1504.
[25] ABU-SHANAB A, QUIGLEY E M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2010,7:691-701.
[26] LEI L, ZHAO N, ZHANG L, et al. Gut microbiota is a potential goalkeeper of dyslipidemia Front[J]. Endocrinol, 2022, 13:950826.
[27] SCHOELER M, ELLERO-SIMATOS S, BIRKNER T, et al. The interplay between dietary fatty acids and gut microbiota influences host metabolism and hepatic steatosis[J]. NatCommun, 2023, 14:5329.
[28] HU Y, SUN C, CHEN Y, et al. Pipeline of new drug treatment for non-alcoholic fatty liver disease/metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(9): 802-814.
[29] MASENGA S K, KABWE L S, CHAKULYA M, et al. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome[J]. Biology, 2023, 24:7898.
[30] GODOY-MATOS A F, SILVA JÚNIOR W S, VALERIO C M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr,2020,12:60.
[31] CLARE K, DILLON J F, BRENNAN P N. Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of MAFLD[J]. Clin Transl Hepatol,2022,10:939-946.
[32] FRANCISCO V, SANZ M J, REAL J T, et al. Adipokines in non-alcoholic fatty liver disease: are we on the road toward new biomarkers and therapeutic targets?[J]. Biology,2022,11:1237.
[33] CHEN J, GE S J, FENG H J, et al. KRT17 Promotes the activation of HSCs via EMT in liver fibrosis[J]. Clin Transl Hepatol,2022,10:207-218.
[34] FENG J, QIU S, ZHOU S, et al. mTOR: a potential new target in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16):9196.
[35] FANG Y L, CHEN H, WANG C L, et al. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model"[J]. World J Gastroenterol, 2018,24(27):2974-2983.
[36] ARRUDA V M, AZEVEDO G T, GRANATO M J M G, et al. Oxidative stress and annexin a2 differential expression in free fatty acids-induced non-alcoholic fatty liver disease in HepG2 cells[J]. Int J Mol Sci,2024,25(17):9591.
[37] 万小露,叶倩桦,方馨薇,等. 基于肠道菌群探讨2型糖尿病之"浊毒"病机[J]. 环球中医药,2022,15(2):280-283.
[38] 朱毅梁,于莉,邵岩峰. 从浊毒理论辨析胃"炎-癌转化"[J]. 中医临床研究,2022(10):1-5.
[39] 刘嘉月,王彬. 基于浊毒理论探讨代谢综合征病机及治疗[J]. 广州医药,2023,54(10):106-111.
[40] FANG P P, PAN C W, LIN W, et al. ASK1 enhances angiotensin II-induced liver fibrosis in vitro by mediating endoplasmic reticulum stress-dependent exosomes[J]. Mediators of Inflammation, 2020(2):2020.
[41] AJOOLABADY A, KAPLOWITZ N, LEBEAUPIN C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases[J]. Hepatology,2023,77(2):619-639.
[42] 路振凯,黄延芹. 基于内质网功能探讨"阳化气、阴成形"的科学内涵[J]. 中华中医药学刊,2022,40(9):149-151.
[43] KOO J H, HAN C Y. Signaling nodes associated with endoplasmic reticulum stress during NAFLD progression[J]. Biomolecules, 2021,11(2):242.
[44] GUO X, YIN X, LIU Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci,2022,23(24):15489.
[45] CHEN H, TAN H, WAN J, et al. PPAR-γ signaling in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic targets[J]. Pharmacol Ther,2023,245:108391.
[46] CHEN Z, TIAN R, SHE Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Free Radic Biol Med,2020,152:116-141.
[47] 李国栋,李改杰,李丽,等. 基于线粒体功能障碍探讨气虚的生物学基础[J]. 环球中医药,2023,16(9):1844-1847.