非酒精性脂肪性肝病中医病机演变与铁死亡关系探讨

屈祥科[1,2]，于孙婉琪[3]，沈悦[2]，董佳[2]，孙建荣[4]，孙劲晖[1]*
（1 北京中医药大学东直门医院，北京 100700；2. 北京中医药大学，北京 100029；
3. 安徽中医药大学，安徽 230012；4. 深圳市中医院，广东 深圳 518000）

摘要 非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）已逐渐成为我国发病率最高的慢性肝病，与脂质代谢、铁代谢、糖代谢等多种代谢紊乱密切相关。铁死亡是一种铁依赖性介导的程序性死亡方式，其主要特征是铁过载和脂质过氧化物累积，越来越多的研究表明铁死亡在 NAFLD 的病理进程中扮演着重要角色。铁死亡的发生受铁代谢、脂质过氧化、抗氧化轴三者之间平衡的影响。肝脾失司、痰湿瘀血内生、气虚瘀毒阻络是其主要病机演变。从取类比象和演变相似性出发，NAFLD 中铁死亡的发生与中医病机演变具有一定的联系。因此，本文拟从铁代谢、脂质过氧化、抗氧化轴等铁死亡调控环节出发，探讨 NAFLD 病机演变与细胞微观变化之间的潜在联系，并结合中医药调控铁死亡的相关研究进展，针对 NAFLD 的不同病机特点进行详细论述，以期丰富 NAFLD 病机理论的现代科学内涵，为中医药防治 NAFLD 提供新的视角和思路。

关键词 非酒精性脂肪性肝病；病机演变；铁死亡；铁代谢
中图分类号：R256.43 **文献标识码**：A **文章编号**：1002－2392（2025）10－0005－05
DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250201

非酒精性脂肪性肝病（non－alcoholic fatty liver disease，NAFLD）是一种除外大量饮酒和其他肝脏疾病因素，引起的以肝脏脂肪变性堆积为主要特征的慢性疾病，包括非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化等不同阶段，最终可发展为肝癌[1]。随着经济的快速发展，NAFLD 已成为我国第一大慢性肝病和体检人群肝脏生物化学指标异常的首要原因，且呈现年轻化趋势，预计到 2030 年，我国 NAFLD 的患病总人数将增长至 3.145 8 亿例[2－4]。肝脏是人体主要的铁存储器官和铁代谢调节中心，多项研究表明，铁依赖性介导的细胞死亡在 NAFLD 的病理进程中扮演着重要角色[5－6]。因此，有效抑制铁死亡已成为 NAFLD 全程治疗的一个新策略，对于延缓其疾病进展具有重要的临床价值。

NAFLD 属于中医学“肝癖”“肝胀”“积聚”“胁痛”“肥气”等范畴，肝脾失司、痰湿瘀血内生、气虚瘀毒阻络是其主要病机演变。多项研究证实，以健脾疏肝、除湿化痰、活血化瘀立法的方剂可通过调控铁代谢、减少脂质过氧化等途径抑制铁死亡，从而治疗 NAFLD[7－9]。以上均提示 NAFLD 的病机演变与铁死亡的发生密切相关，因此，从理论层面揭示两者之间的关系将进一步丰富 NAFLD 病机演变的现代内涵，为 NAFLD 的中医临床诊疗和机制探索提供新的思路。

1 NAFLD 的中医病机演变

多数医家认为本病多由饮食失节、劳逸无度、情志内伤等引起，其病位在肝，责之于脾[10－12]。肝脾同居中焦，相邻相依，共同参与气机的调节和水谷精微的输布。肝属厥阴风木，喜条达而恶抑郁，主疏泄、司藏血，统领气的升降出入，肝木之体用全赖脾土之滋养。脾为太阴湿土，宜健运而恶湿，主运化、司统血，一则将水谷精微和津液输布全身，二则运化水湿，维持水液代谢平衡的功能。肝得脾所运之水谷精微滋养，则舒畅条达；脾得肝之疏泄，则能运化有节。然而，当土虚壅滞或肝气郁结时，则打破了肝脾之间的平衡。

《素问·痹论》载：“饮食自倍，肠胃乃伤”。《温热经纬》亦说明了过饱的危害，言：“盖太饱则脾困，过逸则脾滞，脾气滞而少健运，则饮停湿聚矣。”若饮食失节，过食肥甘厚味，则损伤脾胃，加之过逸少动使脾气更虚，脾虚运化无权，水湿停聚，化为膏脂；土壅木郁，

收稿日期：2024－10－29 **修回日期**：2025－08－23
基金项目：国家自然科学基金（81573969）
作者简介：屈祥科（1994－），男，博士，住院医师，研究方向：中医药防治慢性肝病研究。
*通信作者：孙劲晖（1969－），男，博士，教授，研究方向：中医药防治消化系统疾病的临床和作用机制。

肝之疏泄不及，致痰湿蕴久成毒，损伤肝络，发为本病。若精神压力过大或情志抑郁，肝气郁结、疏泄失司，瘀血内生；木不疏土，脾失运化，痰湿内生，日久则痰湿毒瘀互滋生长，绵延不愈，致膏浊结聚于肝，亦发为本病。因此，肝脾失司、疏泄运化不及是本病之始，并贯穿疾病始终；土壅木郁，气机不畅致痰湿、瘀血内生，有形病理产物则进一步加重肝脾损伤，出现气虚；痰湿瘀浊日久成毒，损伤肝络，变证乃生。

2 铁死亡与 NAFLD

2.1 铁死亡概述

铁死亡是一种铁离子介导的以脂质过氧化物累积为特征的程序性细胞死亡，广泛参与多种疾病的发生发展[13]。铁死亡的主要形态学特征为线粒体缩小，线粒体嵴减少，膜密度增加，外膜破碎但细胞核正常，因此，铁死亡与凋亡、坏死、细胞自噬等死亡方式不同[14]。机制上，铁死亡的发生与铁代谢紊乱、脂质过氧化、抗氧化轴失衡等途径密切相关，三者相互影响破坏细胞内线粒体膜的稳定性，促进铁死亡的形成[15]。

2.2 铁代谢紊乱与 NAFLD

正常状态下，铁以生成铁蛋白的方式稳定地存储于细胞中，由铁调素调控铁的摄入和输出，游离铁离子则暂存在细胞不稳定铁池中。大约 1/3 的 NAFLD 患者表现出铁稳态异常的迹象，出现血清铁蛋白水平升高、饱和转铁蛋白水平正常或轻度升高[16]。此外，NAFLD 患者在铁代谢调控蛋白水平上显著高于肝组织正常的肥胖患者，包括铁调素、铁输出蛋白（FERROPORTIN1、FPN1）、转铁蛋白受体 1（TRANSFERRIN RECEPTOR－1、TFR1）等[17]。一项 Meta 分析研究发现，NAFLD 患者血清铁蛋白水平明显高于单纯性脂肪肝患者，表明铁代谢紊乱推动了 NAFLD 进展[18]。大量铁离子蓄积时即出现铁过载，高浓度的 Fe^{2+} 发生芬顿反应，催化生成大量活性氧（ROS），并激活脂氧合酶（LOXs），进而导致细胞膜脂质、蛋白质及 DNA 的广泛氧化损伤，诱导铁死亡的发生[19]。与此同时，肝内铁过载还可通过促进胆固醇合成关键酶的转录，增加肝脏胆固醇的生物合成，进一步加重 NAFLD 内的病理反应[20]。Crawford 等[21]通过高热量饮食建立 NAFLD 模型，发现与含铁饮食相比，减少铁摄入量可明显抑制肝脂肪变性。因此，铁代谢紊乱并由此诱发的铁过载是推动 NAFLD 发生发展的重要因素。

2.3 脂质过氧化与 NAFLD

ROS 增多是 NAFLD 疾病进展的重要因素。过量 ROS 会诱发长链多不饱和脂肪酸（PUFA）发生脂质过氧化反应，产生 4－羟基壬烯醛（4－HNE）、丙二醛（MDA）、磷脂氢过氧化物（LOOH）等高反应性过氧化产物[22]。在铁死亡过程中，脂质过氧化起始于内质网、线粒体等细胞内膜系统，进而累积在细胞质膜上，最终导致细胞内离子失衡和外膜破裂[23]。此外，大量蓄积的脂质过氧化产物也会加重肝内炎症反应，进一步导致肝脏损伤和纤维化进展。脂质过氧化产物还能通过影响细胞信号传导通路，调节肝脏脂代谢状态，从而加重 NAFLD 的病理变化[24]。因此，降低脂质过氧化物累积、调控 PUFA 代谢是拮抗铁死亡的关键一环。

2.4 抗氧化轴失衡与 NAFLD

抗氧化轴失衡既是 NAFLD 氧化应激、脂代谢紊乱的结果，又是 NAFLD 持续进展的重要诱因。谷胱甘肽（GSH）/谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）是机体针对脂质过氧化的主要抗氧化系统，GPX4 是唯一可直接减少或中和有毒脂质过氧化物的 GPXs 同工酶，还可减少 ROS 的积累[25]。GSH 是 GPX4 发挥抗氧化性的必要辅助因子，GSH 缺乏会导致 GPX4 失活，GPX4 直接或间接失活均会导致铁死亡的发生[26]。Qi 等[27]通过蛋氨酸/胆碱缺乏（MCD）喂养制备非酒精性脂肪性肝炎（NASH）小鼠模型，发现在 RSL－3 铁死亡诱导给药后，肝内 GPX4 表达水平降低，提示铁死亡可降低肝脏 GPX4 水平。同时，Grattagliano 等[28]证明肝脂肪变性大鼠肝细胞中存在着 GSH 增加，然后进行性耗竭的现象。由此可见，抗氧化性的 GSH 和 GPX4 含量随着 NAFLD 疾病进展逐渐降低，导致了铁死亡的发生。

综上表明，铁死亡的调控环节如铁代谢紊乱、脂质过氧化、抗氧化轴失衡等在 NAFLD 肝脏中均交替出现，提示铁死亡密切参与 NAFLD 的病理进程。但目前对 NAFLD 肝内铁过载环境与细胞铁死亡发生的研究相对较少，其具体机制未完全阐明。

3 NAFLD 病机演变与铁死亡的关系

在 NAFLD 疾病进展过程中，铁死亡存在着“铁代谢紊乱、脂肪堆积→铁过载、脂质过氧化物累积→铁死亡、抗氧化轴失衡（GSH/GPX4 含量降低）”的病理形成途径。该途径与 NAFLD 的“肝脾失司→痰湿、瘀血内生→瘀毒阻络、久病气虚”中医病机演变过程具有极大的相似性，表明铁死亡的发生可能是 NAFLD 宏观病机演变过程中的微观映射，现分述如下。

3.1 肝脾失司加剧铁代谢紊乱

肝脾运行协调是铁稳态平衡的基础。铁是人体所需的重要微量元素，是人体血液的重要组成部分，对维持正常生理活动具有重要作用。膳食铁由十二指肠上皮细胞吸收释放入血，Fe^{3+} 与转铁蛋白结合循环输送全身。内源性铁则由脾巨噬细胞吞噬衰老红细胞释

放,后由铁转运蛋白释放到血液中。肝脏是机体主要的铁存储和调节器官,过量铁以铁蛋白的形式存储于肝细胞中,同时分泌铁调素以调节铁的吸收[29]。

中医学将所有经过机体消化吸收后转化的物质归为“水谷之精”。结合现代医学对铁吸收、转运和代谢机制的深入研究,从定义上来说我们认为铁属于水谷之精的范畴,铁的代谢过程与脾之运化功能紧密相连。同时,脾还参与血液的生成,《灵枢·决气》载:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”,水谷精微变为赤的过程离不开脾之运化对铁的调控利用[30]。肝主疏泄,具有调畅全身气机、协调脾胃运化、促进胆汁排泄等功能,是肝藏血的功能基础。肝藏血,指肝具有贮藏血液和调节血量的功能,铁作为血液的重要构成元素,我们认为肝脏铁储存是“肝藏血”功能的重要体现。由此推之,“肝之疏泄”功能在维持机体铁稳态的过程中发挥着关键的调节作用。

肝脾失司,肝失疏泄、脾之运化不及,致精微物质和水湿不能布散循环,出现肝内稳态失衡,脂质、铁等物质过量累积,脂质过氧化物代谢失常,推动铁死亡的发生。研究发现,肝郁脾虚证 NAFLD 患者的血清铁蛋白水平低于痰浊内阻证、湿热蕴结证和痰瘀互结证[31],铁沉积水平随着病机由虚致实逐渐加重。故肝脾失司可能是铁代谢紊乱、铁过载形成的前提。反之,改善肝脾失司可调节铁代谢紊乱,从而抑制铁死亡的发生,保护肝细胞。逍遥散是治疗慢性肝病、抑郁症的经典名方,具有调肝健脾、补血安神之功,在治疗 NAFLD 上具有较好的疗效且不良反应少[32]。研究发现,逍遥散可抑制铁死亡诱导剂 Erastin 诱发的肝细胞铁死亡,其机制可能与调控铁调素 - 铁蛋白,纠正铁代谢紊乱有关[33]。二陈汤具有健脾理气、燥湿化痰之功,动物实验发现其可通过改善脾脏巨噬细胞铁离子转运能力,抑制高脂饮食诱导的铁代谢紊乱,进而缓解 NAFLD 的进展[34]。进一步提示,恢复肝脾功能是改善铁代谢紊乱的基础。

3.2 痰湿参与脂质过氧化物累积,瘀血推动铁过载

痰湿和瘀血既是 NAFLD 的主要病理产物,也是疾病持续进展的重要病机。痰湿是局部水液代谢障碍的病理产物,湿为重浊有形之邪,积而为水,聚而成饮,凝则为痰,痰随气游走全身,阻滞气机,化生百病。故《丹溪心法·痰》云:“痰之为物,随气升降,无处不到。”目前认为痰湿的形成与现代生物学中的氨基酸、葡萄糖、脂类化合物的代谢和基因组学调控密切相关,其分子生物学多表现为血液黏稠性、聚集性和凝固性进行性增高,蛋白质、糖、脂质等代谢产物可作为痰湿证诊断的客观指标[35]。此外,有学者认为氧化应激异常是痰湿体质致病多样性的内在性机制[36],与脂质累积导致氧化增强密切相关。ROS 产生过多,出现脂质过氧化物累积,发生细胞死亡、炎症、纤维化等一系列病理改变,推动疾病的发生发展。因此,我们认为痰湿是脂质过氧化物累积的重要致病因素,同时脂质过氧化物也加重了痰湿的损伤,是细胞代谢层面的微观之“痰”。这种相互作用构成了恶性循环,推动了 NAFLD 进展,揭示了痰湿与脂质过氧化物之间复杂的病理联系。泽泻汤出自《金匮要略》,具有利水渗湿、健脾益气之功,临床多用于治疗痰湿内阻证 NAFLD[37]。研究发现,泽泻汤发挥其降脂、抗炎的主要机制是激活了 Nrf2 通路,增加了超氧化物歧化酶(SOD)、GSH 的含量,从而抑制肝细胞铁死亡,改善 NAFLD[38]。提示化痰祛湿法可通过减少过氧化物累积和抑制铁死亡发挥改善 NAFLD 的作用。

瘀血是体内血液运行迟缓停滞所形成的病理产物,包含停留于经脉和脏腑内的血以及体内瘀积的离经之血。现代医学认为血瘀证常与血液流变异常和微循环障碍有关,包括有形的血液淤积、微血栓和无形的相对血流迟缓[39]。在 NAFLD 疾病进展过程中,早期肝内脂肪过量堆积加之铁离子蓄积,出现血流迟缓;血瘀影响代谢,进一步加重肝内铁过载,肝纤维化或肝硬化晚期便出现了微血栓的严重血瘀。铁为血液的重要微量元素,瘀而停滞便会致局部铁过载,同时肝内储铁环境为铁过载的发生提供了条件。气滞血瘀时,血清铁、铁调素和铁蛋白含量显著增加,而铁输出蛋白表达和转铁蛋白表达显著下降[40-41]。此外,“血瘀”在临床表现上具有一定的相似性,铁过载患者多有肢体麻木、色素沉着、面部紫黑等血瘀症状。因此,血瘀可能是铁过载形成的推动因素,铁过载则可能是瘀血病理产物的结果。丹蒌片是治疗心绞痛、动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的常用药[42]。张新等[43]利用高脂饮食(HFD)喂养制备 $ApoE^{-/-}$ 小鼠 NAFLD 模型,丹蒌片干预后,小鼠肝组织中的 Fe^{2+} 和过氧化物 MDA 的水平显著降低,同时铁蛋白和 GPX4 的含量增加,表明丹蒌片可通过抑制铁死亡、改善氧化应激水平,调节脂质代谢,从而延缓 NAFLD 进展。由此提示活血祛瘀法可改善铁过载、降低氧化应激,从而治疗 NAFLD。

3.3 正气亏虚影响抗氧化轴平衡

《素问·刺法论》载:“正气存内,邪不可干”,正气是人体抵御病邪的基础。在 NAFLD 进展过程中,情志、饮食等致肝脾失司,损伤人体正气;后痰湿、瘀血等不断累积,加重肝脾失司,日久演变为气虚、阴虚等虚

损性表现[44]。正气亏虚是 NAFLD 病理演变的重要病机,是疾病从初期进展至后期的内在动因[45]。因此,顾护正气是 NALFD 治疗全程的重要原则。

抗氧化能力是正气的重要组成部分。正常状态下,机体可通过清除自由基、ROS 等氧化物质,从而维持细胞的正常功能。疾病状态下,人体正气受损,病邪刺激 ROS 持续性增多,而抗氧化系统则相对衰弱,出现氧化应激,损伤核酸、蛋白质和脂质等细胞物质,导致细胞死亡。在 NALFD 疾病早期,肝脾虽失司但正气抗邪有力,可有效拮抗铁代谢和脂类代谢紊乱的病理产物,抗氧化物质增多以拮抗氧化应激。后期随着疾病进展,正气日渐亏虚,氧化应激增多,抗氧化物质不断消耗,出现抗氧化轴失衡。因此,正气亏虚是抗氧化轴失衡的重要影响因素,正气在微观层面调控着细胞的生存,而整体上则影响着机体的生命活动和精神状态。黄芪为常用的补气佳品,具有扶正祛邪、益卫固表之功,其主要成分黄芪甲苷在改善脂质代谢紊乱、减少肝脏脂质的过度积累、保护肝脏方面具有极大的潜力[46]。张新等[47]借助棕榈酸诱导 RAW264.7 细胞制备 NAFLD 体外模型,使用黄芪甲苷处理后,黄芪甲苷药物组的细胞内脂滴明显减少,抗氧化 GPX4 的表达显著增加,ROS 和氧化产物 MDA 显著减少,提示黄芪甲苷可通过调控铁死亡,抑制巨噬细胞脂质沉积,延缓 NAFLD 的进展。

4 小结与展望

中医病机是对疾病发展阶段的动态概括,微小的变化累积推动了疾病的发生发展。铁死亡是 NAFLD 疾病进展过程中的重要参与者,其发生过程可能是“肝脾失调、痰湿瘀血内生、气虚瘀毒阻络”这一病机演变的微观映射。由此,我们既能以铁死亡调控为切入点,揭示不同立法的中药方剂治疗 NAFLD 的作用机制,又可在现有处方基础上以铁死亡为靶点进行开发、改良,丰富对中医病机理论内涵的认识。

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] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947 – 957.

[3] ESTES C, ANSTEE Q M, ARIAS – LOSTE M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016 – 2030[J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 896 – 904.

[4] ZHOU J H, ZHOU F, WANG W X, et al. Epidemiological features of NAFLD From 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1851 – 1864.

[5] WANG S D, LIU Z J, GENG J F, et al. An overview of ferroptosis in non – alcoholic fatty liver disease[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 53: 113374.

[6] SHEN X, YU Z Q, WEI C L, et al. Iron metabolism and ferroptosis in nonalcoholic fatty liver disease: what is our next step? [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2024, 326(6): E767 – E775.

[7] 彪雅宁,张睦清,韩雪,等. 当归芍药散对非酒精性脂肪肝大鼠 Keap1/Nrf2 信号通路的调节作用[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 13 – 18.

[8] DENG G H, LI J J, HUANG M P, et al. Erchen decoction alleviates the progression of NAFLD by inhibiting lipid accumulation and iron overload through Caveolin – 1 signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 3): 117320.

[9] DENG H, WU DB, GUO MJ, et al. Ethanol extracts of Danlou tablet attenuate atherosclerosis via inhibiting inflammation and promoting lipid effluent[J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104306.

[10] 周强,张声生. 张声生运用调肝理脾法辨治非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(4): 470 – 472, 554.

[11] 刘晓彦,马素平,张丽慧,等. 赵文霞“肝脾同调,内外同施”论治非酒精性脂肪肝经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(11): 1027 – 1029.

[12] 周强,张家成,赵锡艳,等. 仝小林教授治疗脂肪肝经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(4): 277 – 278.

[13] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266 – 282.

[14] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. Cell, 2022, 185(14): 2401 – 2421.

[15] WU Q B, CHEN Z H, DING Y, et al. Protective effect of traditional Chinese medicine on non – alcoholic fatty liver disease and liver cancer by targeting ferroptosis[J]. Front Nutr, 2022, 9: 1033129.

[16] DATZ C, MÜLLER E, AIGNER E. Iron overload and non – alcoholic fatty liver disease[J]. Minerva Endocrinol, 2017, 42(2): 173 – 183.

[17] AUGUET T, ARAGONÈS G, BERLANGA A, et al. Hepcidin in morbidly obese women with non – alcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0187065.

[18] 赵丽梅,郭晓红,刘立新. 非酒精性脂肪性肝病患者血清铁代谢及氧化应激相关指标变化的 Meta 分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(10): 1113 – 1122.

[19] FERNANDEZ M, LOKAN J, LEUNG C, et al. A critical evaluation of the role of iron overload in fatty liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(10): 1873 – 1883.

[20] GRAHAM R M, CHUA A C G, CARTER K W, et al. Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis[J]. Hepatology, 2010, 52(2): 462 – 471.

[21] CRAWFORD D H G, ROSS D G F, JASKOWSKI L A, et al. Iron depletion attenuates steatosis in a mouse model of non – alcoholic fatty liver disease: Role of iron – dependent pathways[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(7): 166142.

[22] CHEN Z, TIAN R F, SHE Z G, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 116 – 141.

[23] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(12): 1077 – 1087.

[24] BELLANTI F, VILLANI R, FACCIORUSSO A, et al. Lipid oxidation products in the pathogenesis of non - alcoholic steatohepatitis[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 111: 173 - 185.
[25] SUI Y J, GENG X, WANG Z W, et al. Targeting the regulation of iron homeostasis as a potential therapeutic strategy for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2024, 157: 155953.
[26] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 175 - 185.
[27] QI J, KIM JW, ZHOU Z X, et al. Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation - mediated cell death in mice[J]. Am J Pathol, 2020, 190(1): 68 - 81.
[28] GRATTAGLIANO I, CARACENI P, CALAMITA G, et al. Severe liver steatosis correlates with nitrosative and oxidative stress in rats[J]. Eur J Clin Invest, 2008, 38(7): 523 - 530.
[29] CHEN J Y, LI X P, GE C D, et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(3): 467 - 480.
[30] 罗梅宏. 从“脾主运化”和“运脾生血”理论探讨慢性病贫血的中医病机和治疗[J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1556 - 1557.
[31] 申鑫惠, 安继仁, 杨宇峰, 等. 从“气火失衡”与铁死亡的相关性探讨 2 型糖尿病的发病[J]. 中医杂志, 2023, 64(17): 1759 - 1762, 1770.
[32] LIU N, YANG J Y, MA W, et al. Xiaoyao powder in the treatment of non - alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta - analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 288: 114999.
[33] 曹梦醒, 李勇, 阙任烨. 逍遥散及其拆方对 Erastin 诱导的 LO - 2 肝细胞系铁死亡的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(9): 1601 - 1607.
[34] 邓广辉, 贾慧, 李允家, 等. 二陈汤通过调控脾脏铁转运能力改善非酒精性脂肪性肝病小鼠的铁代谢[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(8): 1287 - 1296.
[35] 任爽, 刘妍彤, 张杰. 痰湿现代医学本质述析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1515 - 1518.
[36] 李玲孺, 王济, 李英帅, 等. 氧化应激机制在痰湿体质研究中的应用探索[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(1): 5 - 8.
[37] 蒋元烨, 敬梦辉, 陆娟, 等. 泽泻汤联合多烯磷脂胆碱治疗非酒精性脂肪肝痰湿内阻证的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(27): 2969 - 2971, 2975.
[38] 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.
[39] 孙淼, 王玉艳, 孟小钰, 等. 基于“肾虚、痰湿、血瘀”的现代生物学基础探讨 PCOS 中医病机的科学内涵[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1412 - 1415.
[40] 吴海辉, 梁祺, 杨彤, 等. 补阳还五汤干预缺血性卒中气虚血瘀证铁代谢损伤的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3562 - 3569.
[41] 马菊宁, 王雪莹, 宋英, 等. 骨髓增生异常综合征患者铁过载与中医血瘀证的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 440 - 444.
[42] 李崇钗, 张明雪. 丹蒌片临床应用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(4): 199 - 203.
[43] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 丹蒌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.
[44] 方南元, 孙晓琦, 车军勇, 等. 试论消导法在非酒精性脂肪性肝病中的应用[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(8): 116 - 117, 127.
[45] 罗苒艺, 贾可欣, 张蕾, 等. 从虚论治肝纤维化相关方剂的现代药理作用研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(22): 7554 - 7563.
[46] 丁棋柯, 戴玮, 吴媛媛, 等. 黄芪甲苷抗实验性非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2135 - 2141.
[47] 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.

Exploration of the Relationship between the Evolution of Traditional Chinese Medicine Pathogenesis and Ferroptosis in Non - Alcoholic Fatty Liver Disease

QU Xiangke[1,2], YUSUN Wanqi[3], SHEN Yue[2], DONG Jia[2], SUN Jianrong[4], SUN Jinhui[1]
(1. *Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100700, *China*; 2. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*; 3. *Anhui University of Chinese Medicine, Anhui* 230012, *China*; 4. *Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen* 518000, *China*)

Abstract Non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has gradually become the chronic liver disease with the highest incidence in China, closely related to various metabolic disorders such as lipid metabolism, iron metabolism, and glucose metabolism. Ferroptosis is an iron - dependent form of programmed cell death, characterized primarily by iron overload and lipid peroxide accumulation. Increasing studies indicate that ferroptosis plays a significant role in the pathological progression of NAFLD. The occurrence of ferroptosis is regulated by the balance among iron metabolism, lipid peroxidation, and the antioxidant axis. The dysfunction of the liver and spleen, internal generation of phlegm - dampness and blood stasis, and qi deficiency with stasis - toxin obstructing collaterals are the main evolutionary pathogenesis. Based on analogical reasoning and evolutionary similarities, the author believes that the occurrence of ferroptosis in NAFLD has certain connections with the evolution of Traditional Chinese Medicine (TCM) pathogenesis. Therefore, the author intends to explore the potential relationship between the evolution of pathogenesis and cellular microscopic changes in NAFLD from the perspectives of ferroptosis regulatory links such as iron metabolism, lipid peroxidation, and the antioxidant axis. Combined with recent research progress on TCM regulation of ferroptosis, the discussion will detail the different pathogenic characteristics of NAFLD, aiming to enrich the modern scientific connotation of NAFLD pathogenesis theory and provide new perspectives and ideas for TCM prevention and treatment of NAFLD.

Key words Non - alcoholic fatty liver disease; Pathogenesis evolution; Ferroptosis; Iron metabolism