

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.06.005

基于脾主运化与白色脂肪棕色化的相关性探讨 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的机制

王晓杰¹, 赵晨露¹, 赵文霞²✉

1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南省郑州市郑东新区金水东路 156 号, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院

[摘要] 冷暴露或其他刺激因素可诱导白色脂肪组织中出现棕色样脂肪细胞, 即白色脂肪棕色化, 该过程能促进热量释放, 抑制脂肪沉积。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是由脂肪组织过度蓄积所诱发的慢性肝病, 中医学认为本病责之脾虚痰浊壅盛、肝络瘀滞, 治脾可能是 NAFLD 的治本之策。基于脾为后天之本、生化之源理论及现代研究成果, 探讨脾主运化之功能与白色脂肪棕色化的相关性, 发现脾主运化可能通过影响肠道菌群及其代谢产物、线粒体数量及其功能诱导白色脂肪褐变, 同时发现中医药从脾论治可能通过诱导白色脂肪褐变, 进而减少肝脏脂肪沉积、改善胰岛素抵抗、减轻炎症反应, 对 NAFLD 发挥积极的治疗作用, 可为 NAFLD 的中医治疗提供思路。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 脾主运化; 白色脂肪; 棕色脂肪; 白色脂肪棕色化

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指基于肝脏脂肪沉积的组织学、影像学及血液生物标志物等证据, 且与超重/肥胖、2 型糖尿病、代谢功能障碍密切相关的慢性肝病^[1]。截至 2020 年, NAFLD 全球患病率高达 25.24%^[2]。该病起病隐匿, 如不及时干预, 可进展为肝硬化、肝细胞癌^[3]。目前西医治疗虽有推荐的药物方案^[4], 并有生活调摄作为重要的干预措施^[3], 但效果仍不够理想。

在寒冷或其他刺激因素作用下, 白色脂肪组织中会出现棕色样脂肪细胞 (也称米色脂肪细胞), 该过程即白色脂肪棕色化^[5-6]。白色脂肪棕色化与棕色脂肪活化均能促进能量代谢, 减少脂肪沉积, 但限于机体棕色脂肪含量有限, 且棕色脂肪活化仅占基础代谢率的 3%~5%^[7-8], 因此诱导白色脂肪棕色化对于治疗脂肪沉积相关疾病具有重要意义。亦有研究发现, 脂肪细胞腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 是 β 肾上腺素能诱导的棕色脂肪活化和白

色脂肪棕色化的必需条件, AMPK 的缺乏可加剧高脂饮食诱导的胰岛素抵抗及肝脏脂肪沉积^[9], 而肝脏脂肪沉积和胰岛素抵抗又是 NAFLD 发生发展机制的关键^[10]。综上, 诱导白色脂肪棕色化可能是治疗 NAFLD 的有效策略之一。中医药可有效改善 NAFLD 患者糖脂代谢、胰岛素抵抗、炎症反应, 并延缓肝纤维化进程, 对 NAFLD 发挥积极的治疗作用^[11]。目前中医学多认为 NAFLD 责之脾土虚弱, 痰浊、水湿壅盛, 肝络瘀滞^[12-13], 因此从脾论治可能为 NAFLD 的治本之策。本文基于脾为后天之本、生化之源理论及现代研究成果, 探讨脾主运化与白色脂肪棕色化的相关性, 并进一步研究从脾论治对 NAFLD 的影响, 以期为该病治疗提供新思路。

1 中医学对 NAFLD 及白色脂肪棕色化的认识

根据症状、体征, 可将 NAFLD 归属于中医学“肥气”“积聚”等范畴。《难经·五十六难》曰: “肝之积, 名曰肥气。”《卫生宝鉴》曰: “凡人脾胃虚弱, 饮食不节或生冷过度, 不能克化, 致积聚结块”, 认为此病与饮食不慎, 损伤脾胃密切相关。脾土受损, 谷食不运, 水湿不化, 输布失常, 痰浊、水湿内生, 肝络壅滞, 遂发为 NAFLD^[12-13]。痰浊水湿乃有形之邪, 其形成可导致气滞、瘀血、

基金项目: 国家自然科学基金 (81473651); 河南省中医管理局中医药科学研究专项 (2018JDZX005); 河南中医药大学河南省骨干学科中医学学科建设项目 (STG-ZYX02-202117); 中国民族医药学会科研项目 (2020ZY334-420501)

✉ 通讯作者: zhao-wenxia@163.com

湿热内生,加重本病,但究其根本为脾虚痰湿为患。

脂肪组织由水谷精微异化所得^[14],其中白色脂肪以储存能量为主^[6],其性属阴,棕色脂肪以释放热量为主^[6],其性属阳,性虽不同,但二者的生成皆与脾主运化功能密切相关。脾强运化有度,水谷正化,精微四布,筋肉得荣,身形得濡,则肌肉饱满强健,同时可能伴见白色脂肪生成减少及白色脂肪棕色化,正如《丹溪医集·金匱钩玄》所言:“脾气者,人身健运之阳气……痰浊阴凝自散”。脾弱健运失司,痰浊脂膏内生,精失输布,肌肉失充,则引起肌少性肥胖,肌肉瘦削乏力,白色脂肪蓄积^[15]。有研究者^[16]亦认为,脾弱可导致机体白色脂肪蓄积,脾强则有助于白色脂肪向棕色脂肪的转化。同时研究发现,冷暴露、运动可激活交感神经系统,提高去甲肾上腺素水平,促进白色脂肪褐变^[17]。而交感神经兴奋与中医学之“阳气”的功能有相通之处^[18],结合“五脏六腑……脾为之卫”“脾主肌肉”“脾主四肢”等理论,可认为寒冷、运动可促进脾阳的振奋,脾的运化功能得到增强,进而诱导机体白色脂肪向棕色脂肪转化。

2 脾主运化与白色脂肪棕色化的相关性

脾者,仓廪之官,生化之源。脾主运化可将饮食水谷转化为水谷精微和糟粕,并吸收、转输精微以濡养周身。因此,有研究者^[19]主张将脾主运化功能分为“脾主运”和“脾主化”两部分,其中前者涉及水谷精微的生成、吸收及转运,后者涉及水谷精微与精、气、血、津液的转化及周身的濡养。

“脾主运”是饮食水谷消化、吸收的中心环节,通过转输精微为“脾主化”过程提供物质基础,以充养机体,御病防邪,正如《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》所言:“四季脾旺不受邪”。脾土转运精微、抵御外邪的功能与肠道菌群负责营养物质代谢、调节机体免疫的功能相似。肠道菌群参与饮食物的消化吸收、营养物质的合成、肠道屏障的维护、免疫系统的调节^[20]。脾失健运,消化吸收障碍,精微转输受阻,内蕴肠腑,痰浊、水湿应运而生,肠道微生态改变,可导致肠道菌群紊乱^[21-22];肠道菌群紊乱,又可导致营养吸收障碍、糖脂代谢异常、肠道屏障受损、通透性增加、诱发炎症反应,削弱机体的免疫力^[23],加重脾虚^[24]。以上说明“脾主运”功能可能与肠道菌群存在密切联系。研究发现,脾虚患者肠道菌群构成改变,益气补脾方干预治疗可显著增加患者肠道菌群中拟杆

菌属、双歧杆菌属、乳酸杆菌属等有益菌数,减少酵母菌、肠杆菌、肠球菌等有害菌数目,并改善其糖脂代谢水平及中医证候学积分,提示脾虚可改变肠道菌群构成、影响糖脂代谢^[25]。实验研究发现,与健康大鼠相比,脾虚大鼠菌群构成异常,菌群多样性、相似性减少,伴随粪便中乙酸、丙酸等短链脂肪酸含量明显降低,而四君子汤对相应肠道菌群变化具有良好的修复作用,表明脾虚状态除了改变肠道菌群构成及丰度,亦可影响菌群代谢产物的产生,补脾疗法可以有效改善以上指标^[26]。此外,有研究证明脾虚状态可通过影响肠道菌群,诱导机体免疫炎症反应的产生,如脾虚状态可刺激咪喹莫特诱导银屑病小鼠炎症因子及趋化因子高表达,加重炎症反应,其机制可能与肠道菌群紊乱、脂代谢异常有关^[27]。另有研究显示,参苓白术散可调节脾虚型特应性皮炎患者肠道菌群,降低血清白细胞介素 4 (IL-4)、 γ 干扰素、免疫球蛋白水平^[28]。综上,肠道菌群可能是“脾主运”功能的重要生物学基础,脾虚可导致肠道菌群紊乱及菌群多样性、丰度及菌群代谢产物发生改变,同时可诱发机体的免疫炎症反应。

肠道菌群及其代谢产物的改变与白色脂肪棕色化的发生有密切联系,通过调节肠道菌群及其代谢产物的分泌可诱导机体白色脂肪向棕色脂肪的转化^[29]。寒冷刺激可诱导小鼠肠道微生物重塑,通过冷微生物群移植干预处理可诱导无菌小鼠白色脂肪棕色化,证明肠道微生物在白色脂肪棕色化过程中的关键作用^[30]。抗生素干预处理可抑制寒冷刺激下小鼠棕色脂肪及皮下白色脂肪中解偶联蛋白基因的生理性表达,损伤体温调节中枢,减少产热,通过肠道微生物重新填充或补充外源性丁酸盐可逆转这种改变,亦表明肠道微生物及其代谢产物对于诱导棕色脂肪活化及白色脂肪棕色化具有重要意义^[31]。另有研究发现,热量限制饮食可改变小鼠肠道菌群构成,降低循环脂多糖 LPS 水平,通过抑制脂多糖-Toll 受体 4 (LPS-TLR4) 途径,诱导白色脂肪棕色化,改善小鼠代谢^[32];同时热量限制亦可通过调节肠道菌群,增强小鼠 2 型免疫信号传导,上调 M2 巨噬细胞数量及 2 型细胞因子白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 5 (IL-5) 及白细胞介素 13 (IL-13) 的表达,促进白色脂肪棕色化,提示肠道菌群、菌群代谢产物及其介导的免疫炎症反应亦可影响白色脂肪棕色化进程^[32-33]。综上,肠道菌群与白色脂肪棕色化亦存在密切联系,通过调节

肠道菌群、菌群代谢产物及机体的免疫炎症反应,可诱导白色脂肪棕色化。

“脾主化”是精、气、血、津液生成的关键环节,在“脾主化”作用下,水谷精微转化为精、气、血、津液,以内濡五脏六腑,外荣四肢百骸,维持机体功能活动的正常运行。线粒体是物质、能量代谢的主要场所,是细胞的“动力工厂”,一方面,通过三羧酸循环、氧化磷酸化等过程将糖类、脂肪、蛋白质转化为机体直接的能量来源三磷酸腺苷^[34],这类似于中医学之“气”;同时利用甘氨酸、线粒体铁蛋白1、线粒铁蛋白2、琥珀酰辅酶A等合成血红素^[35],这类似于中医学之“血”。线粒体利用糖类、脂肪、蛋白质三大营养物质为机体提供物质能量,以保证机体生命活动的正常运行,有研究者据此提出线粒体乃“气血之源,后天之本”的现代生物学基础^[36]。因此,“脾主化”资养后天的功能与线粒体主管物质、能量代谢的功能相契合。病理状态下,“脾主化”功能低下,精、气、血、津液乏源,五脏六腑、四肢百骸等失于充养,机体往往会出现纳少不运、神疲乏力、困重懒言、倦怠嗜卧、肢体无力,甚则萎废不用等机体各系统功能低下的表现。线粒体作为机体的能量源泉,当其数量减少、结构异常或功能障碍时,势必会影响机体的能量供应,导致上述诸症的发生^[37]。研究发现,脾胃气虚患者胃黏膜细胞中线粒体形态异常,结构紊乱,数量减少^[38],而具有益气健脾功效的四君子汤干预后可显著改善小鼠的脾虚症状及线粒体的异常改变,揭示了脾与线粒体的密切联系^[39]。通过文献分析^[40]亦发现,脾虚可影响机体多个脏腑组织,如胃肠黏膜、肝脏、骨骼肌、心肌等,使其线粒体数量、形态、结构及能量代谢相关酶的活性等发生明显改变,进而影响机体对食物的消化吸收、肝脏的物质和能量代谢、骨骼肌的能量供应等多个生理过程。综上所述,线粒体是脾主化功能的重要生理学基础,“脾主化”功能低下可导致线粒体数量、结构、功能异常。

线粒体数量及功能的改变与白色脂肪棕色化密切相关^[41]。在冷暴露等刺激因素的作用下,白色脂肪组织中可出现棕色样脂肪细胞,其特征是线粒体数量的显著增加^[30]。与肾上腺皮质腺瘤患者相比,嗜铬细胞瘤患者肾上腺周围的脂肪细胞具有更多的脂肪褐变,这与机体儿茶酚胺水平及脂肪细胞线粒体的功能密切相关^[42]。线粒体内膜中视神经萎缩症蛋白1(OPA1)参与线粒体动力学与能量学

的调控、嵴结构紧密连接的维持、线粒体DNA(mtDNA)稳定性的保持等多个生理过程,对线粒体功能的发挥至关重要^[43]。研究发现,肥胖患者脂肪组织中OPA1的表达减少,进一步实验发现,靶向上调小鼠线粒体蛋白OPA1的表达可提高棕色脂肪活性,并促进白色脂肪棕色化,证明线粒体功能的维持对于脂肪棕色样变的积极影响^[44];罗格列酮干预处理可提高3T3-L1前脂肪细胞线粒体生物发生及棕色脂肪相关基因的表达,而显著降低帕金(parkin)蛋白和p62的表达,诱导脂肪细胞棕色样变,而过度表达parkin蛋白则会抑制线粒体蛋白的表达,拮抗褐变反应,同时发现parkin基因敲除可显著上调小鼠解偶联蛋白1(UCP1)的表达,下调p62的表达,说明线粒体自噬调控脂肪组织的棕色样变^[45]。此外,外部刺激能诱导棕色样脂肪的产生,但撤去刺激后,棕色样脂肪细胞可直接恢复白色脂肪表型,同时伴随棕色产热基因、线粒体基因和线粒体生物发生转录调节因子表达的持续性减少,其机制与自噬介导的线粒体降解有关,而通过抑制线粒体自噬可维持功能性棕色样脂肪的稳定^[46]。由上可知,线粒体与白色脂肪棕色化密切相关,增加线粒体数量,改善线粒体功能可诱导白色脂肪的棕色化反应,而抑制线粒体自噬可维持白色脂肪棕色化作用的成果。

综上,脾主运化与白色脂肪棕色化存在密切联系。中医从脾论治可能通过影响线粒体数量、结构及功能和肠道菌群及其代谢产物的分泌等途径干预白色脂肪向棕色脂肪的转化,这为从脾论治白色脂肪棕色化治疗脂肪沉积相关疾病提供了新思路。

3 从脾论治通过干预白色脂肪棕色化治疗NAFLD

随着研究的深入,NAFLD病因“多重打击”学说已被广泛接受^[47]。脂质代谢紊乱、脂肪过度沉积是NAFLD发病的始动因素,胰岛素抵抗是其发生发展的关键环节,而炎症反应贯穿疾病始终^[10]。中医学认为,NAFLD责之脾虚痰湿为患,同时脾脏功能低下,糖脂代谢异常,精失输布,可导致脂肪过度沉积、胰岛素抵抗^[48];肠道菌群紊乱,血管屏障受损,则可诱发加重炎症反应^[49],进一步证明从脾论治NAFLD的科学性。现代研究表明,从脾论治可能通过诱导白色脂肪褐变,减少肝脏脂肪沉积,改善胰岛素抵抗、减轻炎症反应^[50-51],对NAFLD发挥积极的治疗作用。

沙棘具有健脾消食、止咳化痰的功效,药理研

究显示,其可有效逆转高脂喂养大鼠腹部及肝脏脂质沉积,减轻肝脂肪变性,增加胰岛素敏感性,减轻炎症反应;同时发现,沙棘摄入可增加大鼠UCP1、含PR结构域蛋白16 (PRDM16) 及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子1 α (PGC-1 α) 的表达,同时诱导大鼠脂肪组织多房表现的产生。其机制与沙棘激活 AMPK/SIRT1 通路,增强棕色脂肪功能,诱导米色脂肪生成有关^[52];绞股蓝益气健脾、清热解暑,其主要活性成分绞股蓝总皂苷可显著降低高脂喂养小鼠厚壁菌门与拟杆菌门比值,显著增加阿克曼菌属、乳杆菌属、疣微菌门等菌丰度,同时显著增加棕色特异基因、线粒体活性基因的表达,诱导白色脂肪褐变,抑制大鼠脂肪堆积及体重增加,改善胰岛素抵抗,说明绞股蓝总皂苷可能通过调节肠道菌群诱导脂肪褐变进而发挥治疗作用^[53];黄芪散益气健脾、滋阴生津,可显著增加肥胖大鼠UCP1、PGC-1 α 、PRDM16 等褐变基因的表达,同时显著上调线粒体数量、线粒体转录因子A、核呼吸因子1和核呼吸因子2等线粒体生物遗传转录因子的表达,使得大鼠糖脂代谢改善,胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、气球样变、炎症反应减轻,提示黄芪散可能通过增强线粒体功能及线粒体生物发生等途径诱导脂肪褐变,进而实现对肝脏的保护作用^[54];莱菔子可消食助运、降气化痰,其主要活性成分莱菔素可激活高脂喂养大鼠核因子E2相关因子2/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (NRF2/PGC-1 α) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路,促进线粒体的生物发生,增强褐变基因的表达,减轻体重及肝脏脂肪变性^[55]。综上,中医药从脾论治能够有效抑制异位脂肪沉积,增加胰岛素敏感性,减轻肝脏脂肪变性及炎症反应,其机制可能与中医药调节肠道菌群、促进线粒体生物合成,诱导脂肪褐变有关。

4 小结

白色脂肪棕色化可减少机体脂肪沉积,可能是治疗NAFLD的有效策略之一。本文基于现代研究成果,证明脾主运化与白色脂肪棕色化的密切联系,同时发现中医药从脾论治可诱导白色脂肪向棕色脂肪转化,抑制脂肪沉积,改善胰岛素抵抗,减轻炎症反应,从而对NAFLD发挥积极的治疗作用,可为NAFLD今后的临床和研究提供新思路。但目前中医药干预白色脂肪棕色化的研究仍较少,且大部分研究以UCP1、PGC-1 α 等基因或蛋白的表达作

为观察结果,并未深度探索其机制所在,在今后应加强对相关机制的深入研究。

参考文献

- [1]薛芮,范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(6):1224-1227.
- [2]XIAN YX, WENG JP, XU F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 134(1):8-19.
- [3]中华医学会肝病学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.
- [4]YOUNOSSI Z, TACKE F, ARRESE M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2019, 69(6):2672-2682.
- [5]WANG W, SEALE P. Control of brown and beige fat development [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(11):691-702.
- [6]IKEDA K, MARETICH P, KAJIMURA S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(3):191-200.
- [7]BEIJER E, SCHOENMAKERS J, VIJGEN G, et al. A role of active brown adipose tissue in cancer cachexia?[J]. Oncol Rev, 2012, 6(1):e11. doi: 10.4081/oncol. 2012. e11.
- [8]HARMS M, SEALE P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential [J]. Nat Med, 2013, 19(10):1252-1263.
- [9]MOTTILLO EP, DESJARDINS EM, CRANE JD, et al. Lack of adipocyte AMPK exacerbates insulin resistance and hepatic steatosis through brown and beige adipose tissue function[J]. Cell Metab, 2016, 24(1):118-129.
- [10]FRIEDMAN SL, NEUSCHWANDER-TETRI BA, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. Nat Med, 2018, 24(7):908-922.
- [11]丁静,张斌,王培劼,等. 基于数据挖掘和生物信息分析探讨非酒精性脂肪肝用药规律及作用机制[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8):1689-1695.
- [12]薛建华,张银华,杜秀萍,等. 陈建杰教授从脾论治非酒精性脂肪肝经验[J]. 河北中医, 2017, 39(12):1765-1767.
- [13]赵文霞,闫乐,段荣章. 化痰祛湿活血方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠脂联素及其受体的干预研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9):2975-2977.
- [14]赵真真,张桂菊. 从脾主运化角度论儿童肥胖的治疗

- [J]. 中国中西医结合儿科学, 2022, 14(3): 257-260.
- [15] 胡洲映, 李双蕾, 蒋云霞, 等. 从脾论治少肌性肥胖的相关性探讨[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4911-4913.
- [16] 杨敏春, 张光霁. 从脾主运化角度探讨“清阳”“浊阴”与白色脂肪棕色化的关系[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5281-5284.
- [17] 唐凤, 张军霞. 肥胖与交感神经相互作用的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35(7): 537-540.
- [18] 李璐, 安冬, 李萍, 等. “开阖枢”理论与植物神经的比较研究[J]. 光明中医, 2018, 33(24): 3636-3638.
- [19] 刘毅, 冯晓桃, 王文健. “脾主运化”理论再认识: “脾主运”与“脾主化”之辨析[J]. 中医杂志, 2011, 52(15): 1264-1266.
- [20] HEINTZ-BUSCHART A, WILMES P. Human gut microbiome: function matters[J]. Trends Microbiol, 2018, 26(7): 563-574.
- [21] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [22] 张作军, 张溥瑛. 脾虚湿盛致肠道微生物稳态失衡与特应性皮炎[J]. 河南中医, 2020, 40(1): 32-35.
- [23] KOŁODZIEJCZYK AA, ZHENG D, SHIBOLET O, et al. The role of the microbiome in NAFLD and NASH[J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(2): e9302. doi: 10.15252/emmm.201809302.
- [24] 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(34): 3287-3291.
- [25] 刘小溪, 李小娟, 石岩, 等. 益气补脾法配合二甲双胍干预脾虚证 2 型糖尿病患者肠道菌群的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2311-2313.
- [26] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8-15.
- [27] 底婷婷, 王燕, 赵京霞, 等. 脾虚加重咪喹莫特诱导的银屑病样皮损模型的炎症反应机制研究[J]. 北京中医药, 2021, 40(8): 814-820.
- [28] 刘明强. 参苓白术散加减治疗脾虚型特应性皮炎的临床疗效及对肠道菌群的影响[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [29] WANG D, LIU CD, LI HF, et al. LSD1 mediates microbial metabolite butyrate-induced thermogenesis in brown and white adipose tissue[J]. Metabolism, 2020, 102: 154011. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154011.
- [30] CHEVALIER C, STOJANOVIĆ O, COLIN DJ, et al. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold[J]. Cell, 2015, 163(6): 1360-1374.
- [31] LI B, LI L, LI M, et al. Microbiota depletion impairs thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue[J]. Cell Rep, 2019, 26(10): 2720-2737.
- [32] FABBIANO S, SUÁREZ-ZAMORANO N, CHEVALIER C, et al. Functional gut microbiota remodeling contributes to the caloric restriction-induced metabolic improvements[J]. Cell Metab, 2018, 28(6): 907-921.
- [33] FABBIANO S, SUÁREZ-ZAMORANO N, RIGO D, et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling[J]. Cell Metab, 2016, 24(3): 434-446.
- [34] MISHRA P, CHAN DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics[J]. J Cell Biol, 2016, 212(4): 379-387.
- [35] CHIABRANDO D, MERCURIO S, TOLOSANO E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role[J]. Haematologica, 2014, 99(6): 973-983.
- [36] 郑敏麟. 中医藏象实质细胞生物学假说之一: “脾”与线粒体[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(5): 10-12.
- [37] 杨晔, 刘悦, 张帆, 等. 基于线粒体研究论脾虚与脏腑疾病的相关性[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1742-1746.
- [38] 刘友章, 邓铁涛, 王建华, 等. 脾胃气虚与肝胃不和型胃脘痛患者胃粘膜的扫描电镜观察[J]. 广州中医药大学学报, 1988, 5(1): 16-19.
- [39] 刘友章, 王昌俊, 周俊亮, 等. 长期脾虚模型大鼠细胞线粒体的研究[J]. 中医药学刊, 2006, 24(3): 391-394.
- [40] 王钰, 武玉, 王琪格, 等. 探讨脾与线粒体科学内涵的中医文献评析[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1535-1538.
- [41] LEE JH, PARK A, OH KJ, et al. The role of adipose tissue mitochondria: regulation of mitochondrial function for the treatment of metabolic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4924.
- [42] VERGNES L, DAVIES GR, LIN JY, et al. Adipocyte browning and higher mitochondrial function in periadrenal but not SC fat in pheochromocytoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4440-4448.
- [43] DEL DOTTO V, FOGAZZA M, LENAERS G, et al. OPA1: how much do we know to approach therapy?[J]. Pharmacol Res, 2018, 131: 199-210. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.018.
- [44] BEAN C, AUDANO M, VARANITA T, et al. The mitochondrial protein Opa1 promotes adipocyte browning that is dependent on urea cycle metabolites[J]. Nat Metab, 2021, 3(12): 1633-1647.
- [45] TAYLOR D, GOTTLIEB RA. Parkin-mediated mitophagy

- is downregulated in browning of white adipose tissue[J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25(4):704-712.
- [46] ALTSHULER-KEYLIN S, SHINODA K, HASEGAWA Y, et al. Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy-induced mitochondrial clearance [J]. Cell Metab, 2016, 24(3):402-419.
- [47] 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.
- [48] 张立志, 许能贵, 杨小林, 等. 基于“脾气散精”理论探讨从脾论治胰岛素抵抗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6):875-877.
- [49] MOURIES J, BRESCIA P, SILVESTRI A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development [J]. J Hepatol, 2019, 71(6):1216-1228.
- [50] 杨亚南, 舒晴, 陈丽, 等. 电针调控 SIRT1/FoxO1 对肥胖大鼠胰岛素敏感性及脂联素的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4):529-534.
- [51] LU Y, LI G. Auricular acupuncture induces FNDC5/irisin and attenuates obese inflammation in mice [J]. Acupunct Med, 2020, 38(4):264-271.
- [52] WANG Y, GAO X, CHEN X, et al. Seabuckthorn reverses high-fat-diet-induced obesity and enhances fat browning via activation of AMPK/SIRT1 pathway [J]. Nutrients, 2022, 14(14):2903.
- [53] LIU J, LI Y, YANG P, et al. Gypenosides reduced the risk of overweight and insulin resistance in C57BL/6J mice through modulating adipose thermogenesis and gut microbiota[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(42):9237-9246.
- [54] HAO M, GUAN Z, GAO Y, et al. Huang-Qi San ameliorates hyperlipidemia with obesity rats via activating brown adipocytes and converting white adipocytes into brown-like adipocytes [J]. Phytomedicine, 2020, 78:153292. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153292.
- [55] LIU Y, FU X, CHEN Z, et al. The protective effects of sulforaphane on high-fat diet-induced obesity in mice through browning of white fat [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:665894. doi: 10.3389/fphar.2021.665894.

Exploring the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treatment of NAFLD based on the Correlation of Spleen Governing Transportation and Transformation with Browning of White Adipose

WANG Xiaojie¹, ZHAO Chenlu¹, ZHAO Wenxia²

1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT Exposure to cold or other stimuli may induce the appearance of brown-like adipocytes in white adipose tissue, that is, the browning of white adipose, which can promote heat release and inhibit fat deposition. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic disorder caused by excessive accumulation of adipose tissue, which in traditional Chinese medicine (TCM), is related to spleen deficiency and exuberance of turbid phlegm, and stasis obstructing the liver collaterals. Therefore, treating spleen may be a fundamental cure for NAFLD. Based on the theoretical basis of TCM that the spleen is the foundation of acquired constitution and the source of *qi* and blood production, as well as the results from modern researches, this paper discussed the correlation of spleen governing transportation and transformation with white adipose browning. It is found that spleen governing transportation and transformation may induce the browning of white adipose by affecting the intestinal flora and their metabolites, and the number and function of mitochondria. At the same time, following the TCM theory that treatment from spleen, the induced browning of white adipose may further reduce liver fat deposition, improve insulin resistance, and reduce inflammation, and this understandings could play a positive role in the management of NAFLD and provide new idea for the treatment.

Keywords non-alcoholic fatty liver disease; spleen governing transportation and transformation; white adipose; brown adipose; browning of white adipose

(收稿日期: 2022-06-06; 修回日期: 2023-02-08)

[编辑: 王利芬]