

苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪肝机制研究进展

杨梅^{1,2}, 牛海艳^{1,2}, 王斌^{1,2}, 丁玉平^{1,2}

1.武警特色医学中心消化内科, 天津市 300162; 2.天津市肝脏胰腺纤维化及分子诊疗重点实验室, 天津市 300162

【摘要】非酒精性脂肪肝是目前世界上最常见的慢性肝病，加重可引起非酒精性脂肪性肝炎，进一步可进展为肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌，目前尚无直接治疗药物。临床研究显示，苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪肝疗效显著，但具体机制不明。本文追踪国内外最新实验及临床研究，通过总结分析发现苓桂术甘汤可通过抑制脂肪生成、调节脂质代谢、改善糖代谢及胰岛素抵抗、抑制氧化应激及炎症反应、调节肠道菌群及其代谢产物、调节自噬、抑制坏死和细胞凋亡及调节细胞免疫平衡共同作用，涉及多条信号通路，对非酒精性脂肪肝（Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）起到治疗作用。

【关键词】苓桂术甘汤；非酒精性脂肪肝；作用机制

中图分类号：R596.3

非酒精性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）是目前世界上最常见的慢性肝病。2020 年，国际脂肪肝专家组建议将 NAFLD 更名为代谢相关性脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD）^[1]。2023 年，德尔菲专家共识中又更名为（metabolic associated steatotic liver disease, MASLD）^[2]，强调了肝脏脂肪变性。但 NAFLD 与 MAFLD/ MASLD 仍有些许不同，MAFLD/ MASLD 更加强调了血糖血脂等代谢相关因素。此文中暂继续应用 NAFLD 一称，个别最新文献应用其原文中相应名称。在过去的 20 年中，由于久坐、超重和 2 型糖尿病的蔓延，NAFLD 在全球人群中的患病率明显增加^[3]。目前，中国的患病率已接近 30%^[4]。NAFLD 加重可引起非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic fatty steatohepatitis, NASH），进一步可进展为肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌，甚至与心血管合并症、恶性肿瘤等密切相关，危及生命^[5]。

1 NAFLD 的理想药物选择

目前尚无直接治疗 NAFLD 的药物，临床上主要使用胰岛素增敏剂、抗氧化剂、调脂药及护肝药，但部分药物会产生明显的毒副作用^[6]。有一些药物正在研发，这些药物靶向作用于各种不同的途径：胰岛素抵抗和糖异生、脂质转运和脂质生成、凋亡、氧化应激和炎症、细胞外基质沉积和纤维化等^[6, 7]。NAFLD 的理想候选药物应该是改善脂肪变性、肝脏炎症和纤维化，同时改善糖代谢、胰岛素抵抗和肥胖^[8]。近年来中药在降血脂、降血糖、抗氧化、抗纤维化、抗炎、调节代谢、调节铁死亡信号通路等方面的研究越来越深入，且中药具有多靶点、综合性、毒副作用相对小等优点，使得其在 NAFLD 的治疗中发挥越来越重要的作用^[9, 10]。

2 苓桂术甘汤治疗 NAFLD 的中医病机与方义阐释

NAFLD 在中医古籍中可归属于“肝癖”、“肥气”、“湿阻”等范畴，是因嗜食肥甘厚味、劳逸失度等原因，导致脾失健运，痰湿互结，体内肥浊之气过多地蓄积于肝脏所引起的病证^[11]。“脾虚”、“痰湿”在其发病中起着重要作用。治疗应健脾利湿、温阳化饮。汉代张仲景《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证并治第十二》中指出：“病痰饮者，当以温药和之。心下有痰饮，胸胁支满，目眩，苓桂术甘汤主之”。苓桂术甘汤（lingguizhugan decoction, LGZGD）由茯苓、桂枝、白术、炙甘草组成，用量比例为 4: 3: 3: 2，是仲景治疗脾虚痰湿内停的代表方剂。方中君药茯苓甘淡健脾利水，既健脾以杜生痰之源，又消已生之痰湿；桂枝辛温，温阳化气，助膀胱气化；白术甘温健脾益气，味苦燥湿利水；炙甘草与桂枝同用辛甘化阳以振奋阳气，与白术同用益气健脾以培土制水，并可调和诸药全方共奏温阳化饮、健脾利湿之功。

3 LGZGD 治疗 NAFLD 的相关指标研究

临床研究显示，LGZGD 可以显著降低 NAFLD 脾阳虚证患者的中医证候积分^[12]，同时降低肥胖型 NAFLD 脾阳虚证患者的胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment of Insulin resistance, HOMA-IR）^[13]、空腹及餐后 2h 血糖、谷丙转氨酶

基金项目：天津市卫生健康科技面上项目（TJWJ2024MS050）

通信作者：丁玉平，邮箱：dingyuping117@163.com。

（Alanine aminotransferase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、低密度脂蛋白及体重指数，减轻肝脏影像学脂肪浸润，升高脂联素水平^[14,15]，疗效确切，且安全性良好。只有一项研究报告了不良事件（腹胀、腹泻、呕吐和皮疹），考虑不排除与个体差异有关^[16]。总之，LGZGD治疗NAFLD临床疗效显著，但具体机制尚不明确。

4 LGZGD治疗NAFLD的可能机制

4.1 抑制脂质生成

脂质生成是NAFLD形成的关键因素。LGZGD可显著抑制肝脏新生脂肪合成和胆固醇合成的关键分子的活性，如乙酰辅酶A羧化酶（acetyl-CoA carboxylase，ACC）、类固醇受体元件结合蛋白-1c（sterol receptor element-binding protein-1c，SREBP-1c）、3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA还原酶^[17]、脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，FASN）^[18]，降低SREBP1、FASN及甲状腺激素响应蛋白（thyroid hormone responsive protein，THRSP）的表达，抑制Thrsp/Srebp1通路，升高甘油三酯脂肪酶表达^[19]，通过抑制脂肪酸合成及促进TG分解治疗NAFLD。

4.2 调节脂质代谢

已知N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine，m6A）甲基化调节脂肪生成和脂肪酸代谢，细胞因子信号抑制因子2（suppressor of cytokine signaling 2，SOCS2）是Janus激酶（Janus kinases，JAK）/信号转导和转录激活因子（signal transducers and activators of transcription，STAT）通路中的一个关键负调控分子，调节脂质代谢。LGZGD可显著降低m6A及SOCS2的m6A甲基化水平，进而减少SOCS2的表达，激活JAK2/STAT3通路，进一步治疗肝脏脂肪变性^[20]。AlkB同源类似物1（AlkB homologous analogs 1，ALKBH1）作为m6A的去甲基化酶，促进m6A的去甲基化，并在m6A修饰的调节中发挥关键作用。Xu J等^[21]研究显示，LGZGD可显著改善MASLD小鼠的脏脂肪变性，可能是通过增强ALKBH1介导的m6A修饰、减少含有4个pleckstrin和Sec7结构域蛋白（pleckstrin and Sec7 domain containing 4，PSD4）启动子上的m6A甲基化以及上调PSD4的表达来实现的。另外，LGZGD可激活与胆固醇分泌相关的基因（中性胆固醇酯水解酶1、ATP结合盒转运子G5、ATP结合盒转运子G8）^[22]，降低TNF受体相关因子-3（TNF receptor-associated factor-3，TRAF3）、核转录因子κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells，NF-κB）、Toll样受体4途径和相关蛋白的表达水平^[23]，提高肝脏脂联素受体和过氧化物酶体增殖剂激活受体α（peroxisome proliferator activated receptor α，PPARα）的表达水平^[24]，通过促进胆固醇分泌、降低脂代谢基因和细胞因子的表达水平治疗脂肪肝。

4.3 改善糖代谢及胰岛素抵抗

糖原代谢的异常，如机体对葡萄糖的利用不足，会导致肝糖原消耗不足造成蓄积，进而转化为脂肪导致肝脏脂肪变性。糖原磷酸化酶（glycogen phosphorylase liver type，PYGL）催化糖原分解。糖原合酶（glycogen synthase，GS）是糖原合成过程中的限速酶。LGZGD可增强肝PYGL的活性，并抑制GS的活性，导致肝糖原分解增加同时合成减少，进而降低NAFLD大鼠的肝脏糖原含量^[17]。胰岛素抵抗和循环游离脂肪酸增加会导致肝内脂质沉积。Zhu M等^[25]通过RNA-Seq的全转录组学研究显示，LGZGD组与NAFLD组差异表达基因有磷脂酰肌醇3激酶调节亚基1（phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1，Pi3kr1），Forkhead O转录因子1（forkhead O transcription factors 1，Foxo1），Forkhead O转录因子3（forkhead O transcription factors 3，Foxo3）等，网络分析提示LGZGD可能通过影响胰岛素抵抗和脂质代谢相关通路（如磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，PKB，又称Akt））治疗NAFLD。

4.4 抑制氧化应激及炎症反应

氧化应激和炎症反应不仅相互交织，而且共同促进了肝脏脂肪累积、细胞损伤和肝脏炎症的发展。氧化应激主要通过脂肪酸氧化、线粒体功能障碍等影响肝脏代谢，细胞因子

释放，巨细胞浸润，进而导致肝脏炎症反应，甚至肝细胞死亡。动物及细胞实验表明，LGZGD 可通过增加抗氧化基因氧化应激诱导生长抑制因子 1(oxidative stress-induced growth inhibitor 1, OSIGN1)的表达，降低诱导氧化应激和炎症反应的基因(干扰素调节因子 2 结合蛋白 2、RAS 鸟苷酸交换因子 1B 等)表达^[22]，抑制肝巨噬细胞 STING/TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) /NF- κ B 通路介导的炎症反应，减少高脂饮食小鼠肝脏的脂肪变性、氧化应激、线粒体损伤和线粒体 DNA 释放^[26]。另外，临床研究也得到证实，茵陈苓桂术甘汤治疗 NASH 效果明确，可改善 NASH 患者肝功能、血脂及血糖水平，并通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) /抗氧化反应原件 (anti-oxidative response element, ARE) 信号通路来改善机体氧化应激能力保护受损肝细胞^[27]。

4.5 调节肠道菌群及其代谢产物

近年来，肠道菌群及其代谢产物与各种疾病的相关性研究日益增多，NAFLD 也不例外。近期研究表明，肠道菌群的组成和功能变化与肝脏脂肪积累、炎症反应、肝脏代谢紊乱等密切相关。LGZGD 通过调节肠道菌群，进而抑制肝脏中脂肪生成基因的表达^[28]、恢复胆汁酸的代谢紊乱^[29]、修复肠道粘膜屏障及减轻肝脏炎症^[30]、改善肝纤维化^[31]等共同作用于 NAFLD。Wang J 等^[28]研究显示，LGZGD 口服液可增加 MASLD 小鼠肠道中胆汁酸(bile acid, BA) 代谢相关拟杆菌、阿克曼氏菌的相对丰度，并降低乳杆菌的相对丰度。此外，BA 代谢分析结果显示总牛磺酸- α/β -鼠胆酸水平下降，而脱氧胆酸水平升高，从而激活肝脏和回肠中的特定受体，包括法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和武田 G 蛋白偶联受体 5。FXR 激活导致短异二聚体伴侣增加，随后抑制胆固醇 7 α -羟化酶和 SREBP-1c 的表达，激活 FXR 还导致成纤维细胞生长因子 15/19 的表达上调，从而抑制与肝脏 BA 合成和脂肪生成相关的胆固醇 7 α -羟化酶，最终减轻脂质沉积和胆汁酸淤滞，从而改善 MASLD。

4.6 调节自噬

自噬是细胞的一种自我更新过程，通过调控细胞内衰老及异常蛋白、清除受损细胞器维持细胞的正常功能。自噬在 NAFLD 的发生发展中扮演了多重角色，通过调节脂质代谢、氧化应激和炎症反应等影响 NAFLD 的进展。研究显示，LGZGD 可使蛋白磷酸酶 1 调节亚基 3A (protein phosphatase 1 regulatory subunit 3A, PPP1R3A) 和自噬相关基因 3 (autophagy related 3, ATG3) 的 DNA N6-甲基腺嘌呤修饰水平显著升高^[13]。郭一等^[32]研究显示，茵陈苓桂术甘汤组大鼠肝脏自噬相关基因 5 (autophagy related gene 5, ATG5) 表达量、微管相关蛋白 1 轻链 3II (microtubule-associated protein 1-light chain 3II, LC3II) /LC3I 比值较模型组均有不同程度上升，反映自噬小体降解受阻的 p62 表达量下降($P<0.05$, $P<0.01$)，提示茵陈苓桂术甘汤可能通过激活细胞自噬改善氧化应激进而防治 NASH。

4.7 抑制细胞坏死和凋亡

细胞凋亡是一种细胞程序性死亡，当有代谢紊乱（如脂肪堆积、胰岛素抵抗等）时，可通过激活一些信号通路诱导肝细胞凋亡，如线粒体通路和死亡受体途径等。细胞坏死是由于受到强烈的物理、化学、生物等因素导致的细胞被动、无序性死亡。在 NAFLD 中，细胞坏死与凋亡共同存在，且之间存在一定的相互作用。半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-8 (cysteine-aspartic protease-8, Caspase-8) 是外源性凋亡的起始蛋白酶，同时作为坏死性凋亡的关键抑制开关，通过自我剪切激活后执行“促凋亡”或“抑坏死”双重功能。混合谱系激酶结构域样蛋白 (Mixed lineage kinase domain like protein, MLKL) 是一种执行细胞程序性坏死的关键蛋白。活性 Caspase-8 可通过破坏坏死小体稳定性，进而阻断 MLKL 介导的程序性坏死。加味 LGZGD 能减轻 NAFLD 细胞内脂肪沉积，可能是通过抑制 Caspase-8/pMLKL 坏死信号通路和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) /B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 细胞凋亡信号通路来实现的^[33]。

4.8 调节细胞免疫平衡

先天免疫维持的促炎环境可能受到适应性免疫的影响，该过程中辅助 T 17 (Helper T 17, Th17) 和调节 T (regulating T, Treg) 细胞起到了重要作用。Th17/Treg 平衡受

炎症细胞因子和各种代谢因素(包括与细胞能量代谢相关的因素)调节。最近研究发现, Th17/Treg 之间的平衡在调节免疫反应相关葡萄糖和脂质代谢中发挥着关键作用, 在 NAFLD 的发生发展中扮演了重要的角色^[34]。袁亚利等^[35]研究显示, 茵陈苓桂术甘汤治疗后, NAFLD 小鼠肠系膜淋巴结 Th17 占比、白细胞介素 (interleukin, IL) -17 的 mRNA 水平、Th17/Treg 均显著降低(P 均 <0.01); 而 Treg 细胞占比、IL-10 的 mRNA 表达水平均显著升高(P 均 <0.01), 提示茵陈苓桂术甘汤可能通过调节 Th17/Treg 细胞免疫平衡进而改善 NAFLD 小鼠肝脏脂肪变性及炎症反应。同时, 该作者也从 M1/M2 型巨噬细胞极化平衡方面进行了研究, 结果显示茵陈苓桂术甘汤可显著降低肝脏 M1 型巨噬细胞相关因子肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 的 mRNA 水平, 增加 M2 型巨噬细胞相关因子转化生长因子 β 和 IL-10 的 mRNA 水平 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 提示茵陈苓桂术甘汤可通过调控 NAFLD 小鼠 M1/M2 型巨噬细胞极化平衡进而治疗 NAFLD^[36]。

5 小结与展望

总之, LGZGD 治疗 NAFLD 的临床疗效确切。LGZGD 通过抑制脂肪生成、调节脂质代谢、改善糖代谢及胰岛素抵抗、抑制氧化应激及炎症反应、调节肠道菌群及其代谢产物调节自噬及抑制坏死和细胞凋亡、调节细胞免疫平衡共同作用。具体来说, 涉及到的信号通路有 Thrsp/Srebp1、SOCS2/JAK2/STAT3、PI3K/Akt、STING/TBK1/NF- κ B、Nrf2/ARE、Caspase-8/pMLKL 和 Bax/Bcl-2 等, 部分信号通路可能涉及多个机制。多个机制及通路间又有相互交叉作用。

针对 LGZGD 治疗 NAFLD 的研究众多, 但也存在不足之处。第一, 文中多数研究目标不够明确, 除少数文章中提到仅是针对 NASH, 其他文章中并没有明确指出针对的是 NAFLD 的具体病理阶段。第二, LGZGD 只是针对脾虚痰湿型/痰湿内蕴型 NAFLD 有效, 部分临床及实验研究中也并没有体现或明确这一点, 不能充分体现中医辨证论治思想。第三在调节肠道菌群及其代谢产物的相关机制研究中, 部分研究仅仅是展示了肠道菌群的变化并未对这些变化的肠道菌群与 NAFLD 的形成机制等关联具体阐述, 希望在进一步的研究中能得以阐明。第四, 近年来, 在 LGZGD 治疗 NAFLD 作用机制研究领域内, 包括调节肠道菌群及其代谢产物在内、基因修饰尤其时甲基化修饰的研究逐渐增多。结果大多涉及一个重点分子甚至一个通路。中药具有多组分、多靶点等特点, 通过整体转录组谱检测差异表达基因和富集通路研究不失为一种更为全面的方法, 但是, 本文两个研究中该方法检测出来涉及的基因不尽相同, 考虑可能与不同的数据分析方法等有关。未来可以结合多种数据分析方法, 甚至多种组学方法结合肠道菌群及其代谢产物共同检测, 为阐述 LGZGD 治疗 NAFLD 作用机理提供更多的依据。

References

[1] Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.e1.
[2] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1966-1986.
[3] Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861.
[4] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 862-873.
[5] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.
[6] Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6) :824.
[7] Parlatti L, Régner M, Guillou H, et al. New targets for NAFLD[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(6): 100346.
[8] Tilg H, Byrne CD, Targher G. NASH drug treatment development: challenges and lessons[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(10):943-954.
[9] 王丽寒, 王锐, 牛捷, 等. 铁死亡在代谢相关性脂肪性肝病中的作用及中药干预进展[J]. *中医药学报*, 2024, 52(4): 105-111.
[10] 沈赞. 常用经方对小鼠非酒精性脂肪肝保护作用的对比研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
[11] 赵文霞, 许二平, 王宪波等. 非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(05): 1041-1048.
[12] 许经娟. 苓桂术甘汤干预非酒精性脂肪性肝病脾阳虚证方证效应研究[D]. 上海: 上海中医药大学,

- 2020.
- [13] Dai L, Xu J, Liu B, et al. Lingguizhugan Decoction, a Chinese herbal formula, improves insulin resistance in overweight/obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease: a translational approach[J]. *Front Med*, 2022, 16(5): 745-759.
- [14] 秦和英, 杨柳青, 孙克伟. 苓桂术甘汤加减治疗非酒精性脂肪性肝病效果的 Meta 分析[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(02): 176-180.
- [15] 杨晨慧. 苓桂术甘汤治疗痰湿内蕴型代谢相关脂肪性肝病患者的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- [16] Lu Y, Nie L, Yang X, et al. Lingguizhugan Decoction in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2025, 25(13): 1060-1072.
- [17] Dang Y, Hao S, Zhou W, et al. The traditional Chinese formulae Ling-gui-zhu-gan decoction alleviated non-alcoholic fatty liver disease via inhibiting PPP1R3C mediated molecules[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 8.
- [18] 徐若蕙, 肖小莉, 潘家妹, 等. 苓桂术甘汤通过 Thrsp-Srebp1 通路改善高脂饮食诱导的大鼠脂肪变性[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(06): 3262-3266.
- [19] 张援, 杨卓, 曹媛, 等. 苓桂术甘汤干预 PI3K/AKT 通路影响脂肪酸代谢减缓小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2026, 44(3): 50-54+275-276.
- [20] Dang Y, Xu J, Yang Y, et al. Ling-gui-zhu-gan decoction alleviates hepatic steatosis through SOCS2 modification by N6-methyladenosine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 109976.
- [21] Xu J, Yang Y, Ma J, et al. Ling-Gui-Zhu-Gan decoction improves hepatic steatosis through ALKBH1-mediated DNA N6-methyladenosine modification[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 357: 120893.
- [22] Yang L, Lin W, Nugent CA, et al. Lingguizhugan Decoction Protects against High-Fat-Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Alleviating Oxidative Stress and Activating Cholesterol Secretion[J]. *Int J Genomics*, 2017, 2017: 2790864.
- [23] Yang F, Zhou J, Su B, et al. Evaluation of the mechanism of Modified Lingguizhugan Decoction in the treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 4576679.
- [24] 赵兴旺, 潘丰满, 卢文艺等. 加味苓桂术甘汤对非酒精性脂肪肝大鼠 AdipoR-2、PPAR α 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15): 3759-3761.
- [25] Zhu M, Hao S, Liu T, et al. Lingguizhugan decoction improves non-alcoholic fatty liver disease by altering insulin resistance and lipid metabolism related genes: a whole transcriptome study by RNA-Seq[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82621-82631.
- [26] Cao L, Xu E, Zheng R, et al. Traditional Chinese medicine Lingguizhugan decoction ameliorate HFD-induced hepatic-lipid deposition in mice by inhibiting STING-mediated inflammation in macrophages[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 7.
- [27] 薛晓轩, 谢春娥. 茵陈苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床效果及作用机制[J]. *中国医药*, 2020, 15(06): 907-911.
- [28] Wang J, Zang J, Yu Y, et al. Lingguizhugan oral solution alleviates MASLD by regulating bile acids metabolism and the gut microbiota through activating FXR/TGR5 signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1426049.
- [29] L-p C, L-f Z, Liu S, et al. Ling-Gui-Zhu-Gan decoction ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(6): e0197923.
- [30] Wang N, Li J, Chen ZX, et al. Intervention of non-alcoholic fatty liver disease by Ling Gui Zhu Gan Granules and its volatile components through the metabolism of intestinal microbiota and short-chain fatty acids[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2025, 77(12): 1676-1689.
- [31] Zhu M, Wang X, Wang K, et al. Lingguizhugan decoction improves non-alcoholic steatohepatitis partially by modulating gut microbiota and correlated metabolites[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1066053.
- [32] 郭一, 李军祥, 毛堂友, 等. 自噬相关蛋白在高脂饲料诱导的非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏中的表达及茵陈苓桂术甘汤的干预效应[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(04): 798-801.
- [33] 张琼, 吕文格, 杨馥源, 等. 加味苓桂术甘汤含药血清对非酒精性脂肪肝 Caspase-8 信号通路的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(06): 233-237+293.
- [34] Zhang S, Gang X, Yang S, et al. The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678355.
- [35] 袁亚利, 毛堂友, 韩海啸等. 茵陈苓桂术甘汤对非酒精性脂肪性肝病 Th17/Treg 细胞免疫平衡的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2024, 32(02): 139-144.
- [36] 袁亚利, 谢春娥, 韩海啸等. 温运清利法对非酒精性脂肪性肝病小鼠 M1/M2 型巨噬细胞极化平衡的调控作用[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2025, 33(10): 956-961.