

从中医痰湿相关理论探讨调控自噬干预肥胖的理论依据

喻松仁 邓逸菲 张一文 刘彩玲 熊乃鑫 宋楠楠 兰琴 王萍 程绍民

(江西中医药大学 江西 南昌 330004)

摘要: 通过阅读文献,以细胞自噬与肥胖炎症状态、痰湿困脾与肥胖病机、自噬异常与痰湿困脾,以及化痰祛湿健脾法与代谢炎症性疾病等为关键词探讨肥胖的形成与干预机制,认为肥胖的形成与细胞自噬异常所致的慢性炎症状态密切相关,提出肥胖的病机关键为痰湿困脾,并深入阐释了细胞自噬异常与痰湿困脾的内在关联,明确了从化痰祛湿健脾入手可能是调控细胞自噬改善肥胖等相关代谢性疾病的有效手段。这为从细胞自噬的角度阐明肥胖痰湿病机及干预治疗提供了理论依据。

关键词: 肥胖; 细胞自噬; 痰湿困脾; 机制

中图分类号: R259.892

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2023)04-0135-04

Exploring Theoretical Basis for Regulating Autophagy to Intervene Obesity from Theories Related to Phlegm and Dampness in Traditional Chinese Medicine

YU Songren, DENG Yifei, ZHANG Yiwen, LIU Cailing, XIONG Naixin, SONG Nannan, LAN Qin, WANG Ping, CHENG Shaomin
(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: Through reading the literatures, it discussed the formation and intervention mechanism of obesity with the keywords of cell autophagy and obesity inflammatory state, phlegm - dampness trapping spleen and obesity pathogenesis, abnormal autophagy and phlegm - dampness trapping spleen, and the method of removing phlegm and removing dampness and strengthening spleen and metabolic inflammatory related diseases. It is believed that the formation of obesity was closely related to the chronic inflammatory state caused by abnormal autophagy, and it is proposed that the key pathogenesis of obesity was phlegm - dampness trapping spleen. It further elucidated the internal relationship between abnormal autophagy and phlegm - dampness trapping spleen, and made it clear that it may be an effective means to regulate autophagy to improve obesity and other related metabolic diseases by starting with eliminating phlegm and strengthening spleen. This provides a theoretical basis for clarifying the pathogenesis of obesity and phlegm - dampness from the perspective of autophagy.

Keywords: obesity; autophagy; phlegm - dampness trapping spleen; mechanisms

肥胖是罹患高血压、胰岛素抵抗、糖尿病、癌症和炎症等慢性代谢性疾病的重要危险因素,其带来的危害已不言而喻。按绝对成年人口计算,目前中国约有6亿肥胖人口,肥胖已成为近半数中国人保持健康的困扰^[1]。肥胖的形成机制非常复杂,中医学认为“肥人多痰”,肥胖的形成主要与脾失健运、痰湿内蕴等有关;现代医学则认为其与脂质代谢异常、全身炎症和细胞自噬紊乱等因素有关^[4-7],其中细胞自噬异常是加剧机

体慢性低度炎症进而诱发心血管疾病等相关代谢性疾病的病理关键,这对阐释肥胖痰湿的形成与干预机制有着重要的参考意义。鉴于此,本文以细胞自噬为切入点,从脂质代谢、痰湿困脾、炎症反应等多角度探讨其与肥胖的内在关联,即从中医痰湿相关理论辨析调控细胞自噬干预肥胖炎症状态的病机特征,提出从痰湿论治调控细胞自噬是改善肥胖炎症状态的有效途径,为调控脂肪细胞自噬治疗肥胖提供理论依据。

1 细胞自噬是调控肥胖炎症状态的重要机制

1.1 肥胖是脂质代谢异常诱发的炎症状态 肥胖被认为是一种慢性低度炎症状态,且其炎症状态多由脂质代谢异常所致。而脂质代谢异常是由高脂高热量饮食、遗传因素、载脂蛋白异常、脑力劳动和精神压力等因素引起的体内脂质合成、分解、消化、吸收与运输异常所诱导的脂肪组织膨胀扩张,并伴随着脂肪细胞的过度脂解与游离脂肪酸(free fat acid, FFA)水平的升高,及脂肪细胞炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960851); 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ201212); 江西省自然科学基金项目(20212BAB206010); 江西中医药大学“西学中”中医基础课程教学团队项目(校教学(2020)13号)

作者简介: 喻松仁(1976-),男,江西彭泽人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向: 证的本质。

通讯作者: 程绍民(1977-),男,江西南昌人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向: 证的基础。E-mail: csm21cn@139.com。

6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (chemotactic protein 1, MCP-1) 等分泌的增加^[8-10]。其中 IL-6 可通过干扰胰岛素受体信号转导来增强胰岛素抵抗和降低葡萄糖耐量^[8]; TNF- α 可通过激活胰岛素敏感性脂肪酶或受体底物-1 来促进胰岛素抵抗, 增加脂肪细胞 FFA 的释放^[9]; MCP-1 可通过改善脂肪细胞的功能和代谢来增强胰岛素的耐受性^[10]。且有研究证实, 缺氧状态可引起大鼠血中低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein, LDL-C) 和 FFA 升高, 炎症因子 TNF- α 和白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 的表达也明显升高^[11]; 高脂饲料喂养可引起大鼠血脂总胆固醇 (triglyceride, TG)、甘油三酯 (total cholesterol, TC)、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein, HDL-C) 含量及炎症因子 (TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MCP-1) 水平的显著升高, 大鼠附睾脂肪组织和肝脏细胞中也存有大量脂滴积累^[12]。即脂质代谢异常会诱导促炎因子的产生, 增加胰岛素抵抗, 反之又会影响脂质代谢, 导致脂质代谢异常, 如此恶性循环, 势必会加重肥胖。本课题组前期研究也已证实饮食诱导的肥胖痰湿证大鼠的血脂 (TC、TG、LDL-C 等) 和炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-6 等) 表达水平明显升高^[13], 提示脂质代谢异常是诱发肥胖炎症状态的重要因素。

1.2 细胞自噬是脂肪细胞合成和代谢的关键因素 细胞自噬是一种程序化的细胞内降解过程, 广泛存在于细胞的生理和病理, 是细胞和机体健康的基础。它参与了脂肪细胞的合成与代谢, 对体内脂质的平衡起着重要的调节作用^[14]。一方面, 细胞自噬可抑制脂肪细胞的合成^[15], 其作用机制可能是通过降解脂肪生成抑制剂和清除细胞器等途径来实现的^[16]。另一方面, 细胞自噬可通过裂解回收的方式来促进脂质的消耗和脂滴的分解^[17]。如用红景天苷可诱导激活自噬, 促进脂滴的降解, 从而抑制小鼠肝脏脂质积累^[18]; 用二十二碳六烯酸可诱导激活自噬, 进而减少脂质的积累^[19]。相反, 而当细胞自噬表达受到抑制时, 会导致脂肪变性, 出现明显的脂质沉积, 脂滴的数量增多、体积增大^[20-24]。综上可知, 细胞自噬在脂肪细胞的合成与代谢中发挥着至关重要的作用。

1.3 细胞自噬可有效调控机体的炎症状态 细胞自噬活性的改变可影响炎症细胞的存活、发育和稳定, 在炎症的发病机制和发展中起着关键作用^[25-28]。如脂多糖可激活自噬, 进而抑制促炎细胞因子信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 水平和蛋白的表达^[29]; 红花黄色素可上调细胞自噬, 减少细胞凋亡和炎症因子分泌^[30]; 瓜蒌皮提取物可以抑制脂肪细胞过度自噬, 从而减轻因高脂饮食所致的肥胖小鼠脂肪组织慢性炎症^[31]; 加味大柴胡汤可激活 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, Pink1) /E3 泛素连接酶 (parkin protein, Parkin) 信号通路进而增强线粒体自噬, 能有效降低大鼠体质量和炎症^[32]; 运动亦可增强细胞自噬活性, 减轻大鼠体质量和抑制炎症因子过度表达^[33]。此外, 尚有多项研究证实, 细胞自噬可介导和调节肥胖者脂肪组织中炎症细胞因子, 肥胖者脂肪细胞自噬活性改变可导致促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MCP-1 及抗炎细胞因子 IL-10 等的差异表达^[34-36]。因此,

细胞自噬在调控炎症反应中发挥着重要作用, 若自噬活性的异常改变将会诱发炎症反应和炎症性疾病, 可见调控脂肪细胞自噬有望改善肥胖痰湿证慢性低度炎症状态。

2 痰湿困脾是肥胖形成的关键病机

中医古籍并无“肥胖”之名, 但有类似论述, 观其病证, 当属“肥人”“脂人”“膏人”“肥满”等范畴, 而“痰湿”为其主要病理改变。如《丹溪治法心要》中的“肥白人多痰湿”, 《张聿青医案》中的“第体丰者多湿多痰”, 《医门法律》中的“肥人湿多”均已明确提出。深究其理, 又多与脾胃密切相关^[37], 正所谓“诸湿肿满, 皆属于脾” (《素问·至真要大论篇》), “痰生于脾, 多四肢倦怠, 或腹痛肿胀, 泄泻, 其脉缓, 肥人多有之, 名曰湿痰” (《丹台玉案·痰门》), 故而脾胃是肥胖的主要病变脏腑。探其病因, 多因先天禀赋、嗜食肥甘、缺乏运动、情志内伤、脏腑失调和外感湿邪等所致。先天禀赋方面, 《医宗必读》云: “脾为生痰之源”, 脾主运化水湿, 是水液代谢的中间环节, 若脾胃功能受损, 健运失职, 则水湿停滞, 聚而成痰, 造成内源性痰湿, 久而久之又会持续伤害脾胃, 如此循环往复, 脾为湿困, 脂浊内生, 必将导致肥胖的发生。饮食方面, 《黄帝内经》云: “饮食自倍, 脾胃乃伤”, 即饮食失宜易伤脾胃, 尤其是现代人群饮食结构和饮食习惯的改变增加了脾胃的负荷, 导致脾运不及, 加剧水湿内停、痰湿内生, 造成脂浊蓄积, 进而肥胖诸症丛生。运动方面, 长期缺乏锻炼已成为普遍的社会问题, 正所谓“流水不腐, 户枢不蠹”, 缺乏运动必然会导致肌肉松懈, 功能下降, 机体气血运行不畅, 使脾胃运化不及, 痰湿内生, 引发肥胖^[38-39]。情志方面, 《素问·疏五过论篇》有云: “暴乐暴苦, 始乐后苦, 皆伤精气。”提示情志内伤可导致脾胃功能异常, 当下人群心理应激源日益增多, 情志病因也越发突出, 长此以往必会造成脾胃功能的异常, 脾不升清, 水谷精微布散失常, 促使膏脂痰湿内生, 发为肥胖痰湿。此外, 《黄帝内经》云: “湿气通于脾”, 若感受外来湿邪, 湿邪困阻脾胃, 脾运失司, 水谷精微不归正化, 引起痰湿困阻, 久之亦会诱发肥胖。可见肥胖主要是痰湿困脾作用的结果, 正如《医方考·升阳益胃汤》中所云: “湿淫于内者, 脾土虚弱不能制湿, 而湿内生也”。然而, 痰湿为阴邪, 易阻遏脏腑气机, 随着肥胖程度的加重, 可在痰湿困脾的基础上, 出现气血运行障碍, 进而衍变为肥胖痰瘀、气滞、痰瘀气滞和阳虚等证; 当然, 若机体本身存在气滞、血瘀、阳虚等病理改变, 也会诱发或加重肥胖的痰湿病理。

3 细胞自噬功能异常与痰湿困脾密切相关

3.1 细胞自噬功能与脾胃运化功能相关性分析 《诸病源候论》云: “脾与胃合, 俱象土, 胃为水谷之海, 脾气磨而消之, 水谷之精, 化为血气, 以养脏腑。”脾胃属土, 同为“气血生化之源”, 亦即“胃纳谷食, 脾行谷气”, 胃受纳和腐熟食物, 脾运化水谷和输布精微, 两者共同保障了人体气血化生的供给。这与细胞自噬在受到营养缺乏或应激的刺激后, 降解细胞内有问题或损伤的细胞器、错误折叠的蛋白, 并迅速再生为自噬体, 然后自噬小体通过与溶酶体相结合, 形成成熟的自溶酶体, 进而分解为氨基酸、脂肪酸、核苷酸等, 为人体提供能量的功能较为接近^[40], 因此, 无论脾胃运化还是细胞自噬功能, 它们都能给机

体提供必需的物质能量。“脾胃为后天之本”,细胞自噬功能的实现也必然离不开脾胃所传输的精微物质的滋养,也就是说,细胞自噬为人体提供能量的功能与脾胃运化功能有关;且细胞自噬的防御机制与脾胃所化生卫气的“温分肉,充皮肤,肥腠理”等防御功能密切相关,亦正如《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》所云“四季脾旺不受邪”。细胞自噬被誉为细胞的“清理站”,其在抵御外邪入侵时可启动清除机制^[41],清除细胞内多余的蛋白质和受损的细胞器,这也是卫气维系生命活动和保持内环境稳定等功能的微观表现^[42]。病理上,卫气的防御功能异常与自噬功能异常导致的病理改变又极为相似^[43],这进一步说明了卫气与自噬功能的内在关联。总而言之,细胞自噬的自我调节、细胞更新以及物质代谢等功能离不开脾胃的运化功能^[44]。

3.2 自噬功能异常与痰湿困脾病机相似性分析 《仁斋直指》云“夫痰者,津液之异名”,津液和痰湿是同一种物质的生理和病理状态,其不同状态取决于脾胃运化功能是否正常,正如《证因脉治·痰症论》中所云“津液凝浊,生痰不生血”。当脾胃的运化功能受损时,摄入的水谷无法转化为营养物质布散全身,津液在体内积聚为湿,从而形成痰湿困脾的病理状态。也就是说脾胃功能异常会导致机体运化失常、卫外障碍、消化吸收、免疫、新陈代谢等功能紊乱,势必影响到机体正常的能量代谢,使机体内的糖、脂肪、蛋白质、自由基等在胞内沉积为痰湿之浊^[45-46]。正所谓“精微滞留蓄积而为浊”,这里的浊指的就是脾胃功能异常导致的痰湿之浊。这种内生的痰湿之浊在正常生理状态下会激活细胞自噬,细胞自噬被激活后把痰浊识别为有害物质或损伤的细胞,并予以清除或“废物利用”^[47],可为细胞提供一定的能量和合成底物。细胞自噬是津液运行的微观表现,其功能的正常发挥需要脾胃功能健运的支持。所以当脾胃功能异常时,细胞自噬无法得到精微物质的滋养,其功能必然受损,出现微观层次证候亚群的病理改变,如无法及时清除或重新利用痰湿之浊,无法维持肠道的稳态和提高胰岛素敏感性等^[44-49],进而产生衰老细胞组分以及多肽、蛋白质片段等不可逆的沉积物质^[50],我们也可将此类沉积物视为脾运化不利所致的痰湿之浊^[44]。可见,痰湿困脾可导致细胞自噬的异常,细胞自噬功能异常又可增加痰湿之浊在体内的堆积,二者在生理上相辅相成,病理上又相互影响,故而二者正可谓互为因果,且其机制极为相似。

近年来,从化痰祛湿健脾入手,以细胞自噬或其相关信号通路为靶点的中医药防治心血管疾病、糖尿病等相关代谢炎症性疾病的研究已成为热点,该领域也取得了喜人成果。如健脾化痰化痰方可通过激活腺嘌呤核苷酸(adenosine monophosphate, AMP)依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)通路来增强自噬活性,从而降低大鼠心肌线粒体损伤^[48];化痰祛痰方可通过磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路调控动脉粥样硬化家兔肝脏自噬稳态,减缓肝脏脂质损伤,进而改善动脉粥样

样硬化^[51]。昆丹汤能增强高脂饮食喂养大鼠和油酸诱导的人正常肝细胞(HL-7702.L02)的自噬作用,从而提高胰岛素敏感性^[52]。祛痰祛湿类单味中药提取物防己碱、白头翁皂苷通过PI3K/Akt信号通路调控细胞自噬可用于治疗肿瘤^[53-54]。肥胖作为心血管疾病、糖尿病、肿瘤等疾病的危险因素,且同为代谢性相关疾病,发病机制相似,这为采用化痰祛湿健脾法治疗肥胖提供了理论支撑。

综上所述,肥胖的形成与细胞自噬异常诱发的脂肪组织慢性炎症状态相关,其病机关键为痰湿困脾,且细胞自噬异常与痰湿困脾互为因果、相互影响,从化痰祛湿健脾入手可能是调控细胞自噬改善肥胖等相关代谢性疾病的慢性炎症状态的有效手段。

参考文献

- [1] 《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》:我国超过一半成年居民超重或肥胖[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(24): 15.
- [2] 曲宁宁, 翟亚荣, 袁雪莹, 等. 化痰祛痰方药含药血清调控PI3K/Akt通路对肝癌细胞自噬及上皮间质转化的调控作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 130-134, 286.
- [3] 周洁, 徐云生, 李捷, 等. 健脾消渴方调控自噬改善2型糖尿病大鼠胰岛功能的机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4556-4560.
- [4] 陈建, 曾莉, 应汝炯, 等. 盛昭园从肝脾论治单纯性肥胖经验浅析[J]. 河北中医, 2021, 43(11): 1900-1903, 1927.
- [5] 陈建, 应汝炯, 盛昭园. 从炎症角度研究单纯性肥胖述评[J]. 河南中医, 2018, 38(11): 1773-1778.
- [6] TAO T, XU H. Autophagy and obesity and diabetes[J]. Autophagy: Biology and Diseases, 2020(1207): 445-461.
- [7] CHAIT A, DEN HARTIGH L J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2020(7): 22.
- [8] ZHANG W, MOTTILLO E P, ZHAO J, et al. Adipocyte lipolysis-stimulated interleukin-6 production requires sphingosine kinase 1 activity[J]. J Biol Chem, 2014, 289(46): 32178-32185.
- [9] ZAHORSKA MARKIEWICZ B. Metabolic effects associated with adipose tissue distribution[J]. Adv Med Sci, 2006, 51(1): 111-114.
- [10] GERHARDT C C, ROMERO I A, CANCELLO R, et al. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2001(175): 81-92.
- [11] 陈兴无, 秦立龙, 孙珍贵, 等. 低氧条件下气道上皮细胞增加巨噬细胞趋化和炎症因子的分泌[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(2): 134-143.
- [12] 王月. 连陈汤对肥胖小鼠体重和血清炎症因子水平的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [13] 喻松仁, 舒晴, 白洋, 等. 温胆汤对肥胖痰湿证免疫及炎症细胞因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 378-381.
- [14] 周晔, 陈淑芹, 金庸, 等. 自噬对脂肪细胞脂质代谢及分化调节的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(11): 1565-1569.
- [15] 彭瀚琦, 刘栋, 曹玉函, 等. 自噬在肝脏脂质代谢中的作用途径[J]. 生理科学进展, 2019, 50(6): 429-433.
- [16] FERHAT M, FUNAI K, BOUDINA S. Autophagy in adipose tissue

- physiology and pathophysiology [J]. *Antioxid Redox Signal* 2019, 31(6): 487–501.
- [17] KLOSKA A, WSIERSKA M, MALINOWSKA M, et al. Lipophagy and lipolysis status in lipid storage and lipid metabolism diseases [J]. *Int J Mol Sci* 2020, 21(17): 6113.
- [18] 张倩. 红景天苷通过激活自噬改善 HepG2 细胞脂质积聚的机制研究[D]. 长春: 吉林大学 2021.
- [19] 阳明会. ATG4B 在 DHA 影响草鱼肾脏细胞脂质代谢中的作用分析[D]. 杨凌: 西北农林科技大学 2021.
- [20] 薛胎敏, 孟春, 陈明光, 等. 内脂素抑制游离胆固醇过氧血管平滑肌细胞的自噬并促进脂质沉积 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(5): 806–809.
- [21] 唐梦灵, 胡治强, 袁思琪, 等. 类鼻疽杆菌通过抑制自噬调控 HepG2 细胞胞内脂质代谢 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(18): 1722–1729.
- [22] 丁畅, 银萍, 赵奇, 等. 荷叶碱通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路促进自噬减少巨噬细胞泡沫化的机制研究 [J]. *中国病理生理杂志* 2020, 36(7): 1230–1236.
- [23] 刘爽. 苯并芘通过抑制自噬诱导 RAW264.7 细胞脂质积聚的机制及营养干预剂的筛选[D]. 长春: 吉林大学 2020.
- [24] 皮淑兰. P2RY12 受体通过抑制平滑肌细胞自噬促进其泡沫化和动脉粥样硬化进展 [D]. 武汉: 华中科技大学 2020.
- [25] QIU P, LIU Y, ZHANG J. Review: the role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis [J]. *Inflammation* 2019, 42(1): 6–19.
- [26] JOSIANE S S, GESSICA L A, DANIELA B K, et al. Autophagy induces eosinophil extracellular traps formation and allergic airway inflammation in a murine asthma model [J]. *Journal of Cellular Physiology* 2020, 235(1): 267–280.
- [27] ZHANG X C, YIN H Q, LI Z G, et al. Nano-TiO₂ induces autophagy to protect against cell death through antioxidative mechanism in podocytes [J]. *Cell Biol Toxicol* 2016, 32(6): 513–527.
- [28] KIM K H, LEE M S. Autophagy as a crosstalk mediator of metabolic organs in regulation of energy metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord* 2014, 15(1): 11–20.
- [29] 陈放. p53/PIK 通过抑制自噬而促进 LPS 诱导的炎症 [D]. 武汉: 华中科技大学 2019.
- [30] 陈浩凡, 马燕妮, 陈健文, 等. 红花黄色素上调 miR-140-5p 影响 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞自噬、凋亡及炎症因子分泌的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(24): 3350–3353.
- [31] 赵艳利, 毛雨, 康志强, 等. 瓜蒌皮提取物通过调控 PI3K/Akt 信号通路介导的自噬而减轻肥胖小鼠慢性炎症 [J]. *中国病理生理杂志* 2022, 38(1): 96–104.
- [32] 张旭. 基于 PINK1/Parkin 信号通路研究加味大柴胡汤调节线粒体自噬改善胰岛素抵抗肥胖的作用机制 [D]. 成都: 成都中医药大学 2020.
- [33] 夏俊, 李宇川, 宣磊, 等. 有氧运动对高脂诱导肥胖大鼠睾丸组织自噬水平及炎症因子影响研究 [J]. *四川体育科学* 2021, 40(6): 22–25.
- [34] ZHONG Z Y, SANCHEZ-LOPEZ E, KARIN M. Autophagy, inflammation and immunity: a troika governing cancer and its treatment [J]. *Cell* 2016, 166(2): 288–298.
- [35] KOSACKA J, KERN M, KLOTING N, et al. Autophagy in adipose tissue of patients with obesity and type 2 diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol* 2015(409): 21–32.
- [36] YOSHIKAZI T, KUSUNOKI C, KONDO M, et al. Autophagy regulates inflammation in adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2012, 417(1): 352–357.
- [37] 喻松仁, 王萍, 舒晴, 等. 肥胖痰湿衍变规律探析 [J]. *中华中医药杂志* 2018, 33(4): 1483–1485.
- [38] 史穆然, 朱燕波, 王乐融, 等. 超重/肥胖、运动及其交互作用对痰湿体质的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(34): 4217–4222.
- [39] 徐艳秋, 杨超茅, 何燕铭, 等. “久坐伤肉”的临床启迪 [J]. *江苏中医药* 2014, 46(10): 5–7.
- [40] KE P Y. Diverse functions of autophagy in liver physiology and liver diseases [J]. *Int J Mol Sci* 2019, 20(2): 300.
- [41] 耿聪聪, 谷变利, 孔金玉, 等. 免疫和炎症中的自噬 [J]. *食管疾病* 2021, 3(4): 311–316.
- [42] 黄丽琼, 黄贵华, 纪云西, 等. 细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨 [J]. *辽宁中医杂志* 2014, 41(6): 1147–1149.
- [43] 杨良俊, 刘伟, 胡志鹏, 等. 基于脾胃理论探讨脾气虚病机与细胞自噬功能紊乱的相关性 [J]. *南京中医药大学学报* 2019, 35(1): 5–8.
- [44] 周珊, 高阳, 王盼盼, 等. 从自噬层面探讨肥胖病理 [J]. *世界最新医学信息文摘* 2018, 18(9): 182–184.
- [45] 李墨辞, 郭明章, 吴同玉. 脾虚生湿与脾虚生痰差异探析 [J]. *亚太传统医药* 2022, 18(1): 207–210.
- [46] 孙建慧, 杨倩, 张纨, 等. 脾虚毒论 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(9): 812–817.
- [47] 林敏, 刘永源. 基于痰浊理论探讨线粒体自噬与动脉粥样硬化相关性 [J]. *中医临床研究* 2019, 11(29): 130–132.
- [48] 裴宇鹏, 杨关林, 陈智慧, 等. 健脾祛痰化痰方药对脾气虚大鼠心肌细胞线粒体自噬的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4): 1743–1746.
- [49] 端木媛媛, 王瑞平, 孙丹丹. 脾虚是大肠癌细胞自噬和能量代谢异常的关键病机 [J]. *中医学报* 2019, 34(2): 284–288.
- [50] 申屠乐, 陈梦静, 李影影, 等. 粉防己碱通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导卵巢癌细胞自噬 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8): 1428–1433.
- [51] 满艺璁, 杨灿, 王雪婷, 等. 化痰祛痰方通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬改善动脉粥样硬化家兔肝脏脂质损伤 [J]. *中华中医药学刊* 2019, 37(8): 1913–1916 2058.
- [52] SU Z Q, ZENG K X, FENG B, et al. Kun-dan decoction ameliorates insulin resistance by activating AMPK/mTOR-mediated autophagy in high-fat diet-fed rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 670151.
- [53] 申屠乐, 陈梦静, 李影影, 等. 粉防己碱通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导卵巢癌细胞自噬 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8): 1428–1433.
- [54] 周煜. 白头翁皂苷 B4 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导肝癌细胞凋亡和自噬的作用研究 [D]. 大连: 大连医科大学 2019.