

丹参泽泻汤调控PINK1/Parkin信号通路干预线粒体自噬改善代谢相关脂肪性肝病大鼠线粒体功能障碍

高星星¹, 顾颖², 路帅³, 刘晨旭², 张明⁴, 石钺², 孙睿泽⁵, 彪雅宁^{2*}, 张一昕^{2*}

(1. 河北中医药大学第一附属医院, 石家庄 050011; 2. 河北中医药大学药学院, 河北省中药资源利用与质量评价联合研究中心, 石家庄 050200; 3. 石家庄医学高等专科学校药学院, 石家庄 050062; 4. 河北省第七人民医院, 河北定州 073000; 5. 河北中医药大学中医学院, 石家庄 050200)

[摘要] 目的:探讨丹参泽泻汤调控PTEN诱导激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路干预线粒体自噬改善线粒体功能障碍,治疗代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的作用机制。方法:采用喂饲高脂饮食方法复制MAFLD模型,将SD大鼠随机分为正常组,模型组,易善复组($0.144\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),丹参泽泻汤低、中、高剂量组(2.5 、 5 、 $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)。造模12周后,造模同时给予相应药物治疗4周。实验结束后,检测血清脂质、肝功能、三磷酸腺苷(ATP)和肝脏脂质水平;苏木素-伊红(HE)和油红O染色法观察肝组织病理形态学;透射电镜观察线粒体超微结构;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠肝组织PINK1、Parkin、视神经萎缩蛋白1(Opa1)、线粒体分裂蛋白1(Fis1)、线粒体动力蛋白1(Drp1)、线粒体融合蛋白2(Mfn2)和微管相关蛋白1轻链3(LC3)蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和肝组织TC、TG、游离脂肪酸(FFA)水平及Drp1和Fis1蛋白表达均升高($P<0.01$),肝组织PINK1、Parkin、Mfn2、Opa1、LC3 II蛋白表达均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),肝组织出现脂肪变性,透射电镜显示线粒体结构受损。与模型组比较,丹参泽泻汤各剂量组均能显著改善脂代谢异常和肝损伤,肝组织脂肪变性和线粒体损伤,肝组织Drp1和Fis1蛋白表达明显下调($P<0.05$, $P<0.01$),肝组织Parkin、Mfn2、Opa1、LC3 II蛋白表达明显上调($P<0.05$, $P<0.01$),丹参泽泻汤中、高剂量组肝组织PINK1蛋白表达明显升高($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:丹参泽泻汤可能通过激活PINK1/Parkin信号通路,增强线粒体自噬,改善线粒体功能障碍,发挥治疗MAFLD的作用。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 丹参泽泻汤; PTEN诱导激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路; 线粒体自噬; 线粒体功能障碍

[中图分类号] R277;R285;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)16-0077-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260241

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260108.1735.005>

[网络出版日期] 2026-01-09 09:27:37



Danshen Zexie Decoction Alleviates Mitochondrial Dysfunction in Rat Model of MAFLD by Intervening in Mitophagy via PINK1/Parkin Signaling Pathway

GAO Xingxing¹, GU Ying², LU Shuai³, LIU Chenxu², ZHANG Ming⁴, SHI Cheng², SUN Ruize⁵,
BIAO Yaning^{2*}, ZHANG Yixin^{2*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China;
2. College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, International Joint Research Center on Resource Utilization and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine (TCM) of Hebei Province,

[收稿日期] 2025-10-10

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2023423064);河北省属高校基本科研业务费专项(TDZR2025008);河北省中医药管理局中医药类科学研究课题计划项目(2026093);河北省研究生创新项目(XCXZZBS2026004);国家级大学生创新创业训练计划项目(202514432023)

[第一作者] 高星星,在读博士,从事代谢性疾病中医药防治及机制研究,E-mail:YJS20243016@hebcm.edu.cn

[通信作者] *张一昕,博士,教授,博士生导师,从事代谢性疾病中医药防治及机制研究,E-mail:zhangyixin@hebcm.edu.cn;

*彪雅宁,博士,讲师,从事代谢性疾病中医药防治及机制研究,E-mail:biaoyaning@hebcm.edu.cn

Shijiazhuang 050200, China; 3. Department of Pharmacy, Shijiazhuang Medical College, Shijiazhuang 050062, China; 4. Hebei Seventh People's Hospital, Dingzhou 073000, China; 5. College of TCM, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of Danshen Zexie decoction in treating metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in rats via the PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)/E3 ubiquitin-protein ligase (Parkin) pathway-mediated mitophagy and alleviation of mitochondrial dysfunction. **Methods:** SD rats were randomized into control, model, Yishanfu ($0.144\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), and low-, medium-, and high-dose Danshen Zexie decoction (2.5 , 5 , and $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, respectively) groups. A MAFLD model was established by feeding a high-fat diet. After 12 weeks of modeling, the corresponding drugs were administered simultaneously with the modeling for 4 weeks. Levels of blood lipids, liver function markers, adenosine triphosphatase (ATP) and hepatic lipids were measured. Hematoxylin-eosin (HE) and oil red O staining were performed to assess the hepatic histopathology. Mitochondrial ultrastructure was observed via transmission electron microscopy. Western blot was performed to assess the protein levels of PINK1, Parkin, optic atrophy 1 (Opa1), mitochondrial fission 1 (Fis1), dynamin-related protein 1 (Drp1), mitofusin 2 (Mfn2), and microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) in the liver. **Results:** Compared with the control group, the model group exhibited obvious elevations in serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), as well as hepatic levels of TC, TG, free fatty acids (FFA), and the protein levels of Drp1 and Fis1 ($P<0.01$). Conversely, the hepatic protein levels of PINK1, Parkin, Mfn2, Opa1, and LC3 II were decreased in the model group ($P<0.05$, $P<0.01$). Meanwhile, the liver in the model group presented steatosis and mitochondrial structural damage. Compared with the model group, Danshen Zexie decoction improved lipid metabolism and liver function, hepatic steatosis, and mitochondrial damage, downregulated the protein levels of Drp1 and Fis1 ($P<0.05$, $P<0.01$), and upregulated the protein levels of Parkin, Mfn2, Opa1, and LC3 II ($P<0.05$, $P<0.01$). Medium- and high-dose Danshen Zexie decoction upregulated the protein level of PINK1 ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** Danshen Zexie decoction may activate the PINK1/Parkin pathway to enhance mitochondrial autophagy and alleviate mitochondrial dysfunction, thus ameliorating MAFLD.

[Keywords] metabolic-associated fatty liver disease; Danshen Zexie decoction; PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)/E3 ubiquitin-protein ligase (Parkin) signaling pathway; mitophagy; mitochondrial dysfunction

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种与胰岛素抵抗、2型糖尿病和心血管疾病等密切相关的慢性进行性肝病,疾病谱可由单纯性脂肪变性进展为非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌。随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,我国约29.6%的人口患有单纯性脂肪性肝病,且已成为我国第一大慢性肝病^[1-2],对患者的生命健康具有较大的威胁,但目前尚缺乏理想的治疗措施,因此,寻找安全有效的治疗药物是医患双方的迫切需求。肝脏脂质蓄积是MAFLD的主要病理特征,脂质过度积累会诱发线粒体功能障碍。MAFLD的发病机制尚未完全阐明,研究发现,线粒体功能障碍引发的线粒体损伤是MAFLD的重要病理特征之一^[2]。线粒体功能受多个途径调节,包括线粒体生物合成、线粒体分裂与融合、线粒体自噬等。在这些途径中,PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)介导的线粒体自噬是调节线粒体功能的重要通路之一,且已证实激活该通路能够有效改善线粒体功能障碍^[3]。目前已有报道证实,激活PINK1/Parkin信号通路能够促进线粒体自噬改善MAFLD病情^[4-5],但基于该通路从改善线粒体功能障碍角度开展中药复方治疗MAFLD机制的研究较少。

丹参泽泻汤为“泽泻汤”加丹参、荷叶而成,有消痰祛湿、活血化瘀之功,恰合MAFLD“痰瘀互结”的病机特点。丹参和泽泻为治疗MAFLD使用频率较高的中药^[6],白术现常用于改善血脂,治疗脂肪肝和高脂血症^[7]。荷叶为多种减肥产品中的原料,有较好的降脂减肥作用^[8]。前期研究已表明,泽泻汤及丹参配伍泽泻均可改善MAFLD大鼠脂代谢紊乱,减轻肝组织脂肪变性程度^[9-10]。同时,丹参泽泻汤能够减少MAFLD肝纤维化小鼠肝组织胶原沉积^[11],但丹参泽泻汤能否通过激活PINK1/Parkin通路调控线粒体自噬,改善线粒体功能障碍以达到治疗MAFLD的作用仍有待阐明。因此,本研究观察了丹参泽泻汤对MAFLD模型大鼠脂质代谢、肝功能、肝组织病理形态学及PINK1/Parkin信号通路相关蛋白和线粒体功能的影响,以期为该方治疗MAFLD提供实验依据。

1 材料

1.1 动物与饲料 60只SPF级SD大鼠,雄性,体重量(188 ± 12)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证编号110011220104871687,生产合格证号SCXK(京)2021-0006。将动物饲养于河北中医药大学实验动物中心,温度(23 ± 3)℃、湿度

30%~70%, 12 h 明暗交替。SPF 级高脂饲料(78.8% 基础饲料+15% 猪油+5% 蔗糖+1% 胆固醇+0.2% 胆酸钠), 批号 2024102315, 由天津科澳协力饲料有限公司生产加工, 真空包装成 10 kg/袋。

1.2 伦理 本研究经河北中医药大学伦理委员会审查通过(批号 DWLL202303026)。

1.3 药物 本实验所用复方均为配方颗粒, 由丹参 15 g、泽泻 30 g、麸炒白术 12 g、荷叶 10 g 组成, 由广东一方制药有限公司提供(批号分别为 1102223、1094813、1090903、0046403), 以上中药配方颗粒均符合 2021 年版《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》规定; 多烯磷脂酰胆碱胶囊(北京赛诺菲制药有限公司, 商品名易善复, 批号 ABJD069B, 规格 228 mg/粒)。

1.4 试剂 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)试剂盒(北京万泰德瑞诊断技术有限公司, 货号分别为 GS0170、GS0270、ZS0170、ZS0270、ZS1070); 苏木素-伊红(HE)染液和油红 O 染液(武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号分别为 G1005、G1015); 三磷酸腺苷(ATP)试剂盒(南京建成生物公司研究所, 货号 A095-1-1); 线粒体提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司, 货号 SM0020); 视神经萎缩蛋白 1(Opa1)、线粒体分裂蛋白 1(Fis1)、线粒体动力蛋白 1(Drp1)、线粒体融合蛋白 2(Mfn2)、PINK1、Parkin、微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)兔多克隆抗体(江苏亲科生物研究中心有限公司, 批号分别为 DF8587、DF12005、DF7037、DF8106、DF7742、AF0235、AF4615)。

1.5 仪器 iChem-530 型全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技股份有限公司); HT300R 型离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); LEICA RM 2025 型石蜡切片机(德国 Leica 公司); CX23 型正置光学显微镜、BX23 型荧光显微镜(日本 Olympus 公司); Mini-PROTEAN Tetra 型垂直电泳槽、Mini-Trans-Blot 型湿转槽、PowerPac basic 型电泳仪电源(美国 Bio-Rad 公司); HT7800 型透射电子显微镜(日本 Hitachi 公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药 大鼠随机分为 6 组($n=10$): 正常组, 模型组, 易善复组($0.144 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 丹参泽泻汤低、中、高剂量组(2.5 、 5 、 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分别相当于生药量 7.04、14.08、28.16 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 依据《中药药理研究方法学》^[12]中人与大鼠体表系数法换算法

得出给药剂量。采用高脂饲料建立 MAFLD 模型, 造模 16 周, 正常组喂养普通维持饲料, 造模第 12 周开始给予药物治疗 4 周^[13-14], 正常组和模型组给予等量蒸馏水, 给药剂量 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.2 标本采集 末次给药后, 禁食不禁水 12 h, 动物麻醉后股动脉取血, 离心收集血清; 迅速剖取 2 份适宜大小的肝组织分别用 3% 戊二醛和 4% 多聚甲醛固定; 并剖取部分肝组织于液氮保存。

2.3 指标检测及方法

2.3.1 生化指标检测 全自动生化分析仪检测血清 TC、TG、ALT、AST 及肝组织 TC、TG 和 FFA 的含量或活性。

2.3.2 肝组织的病理形态学变化 固定于多聚甲醛液的肝组织经脱水, 石蜡包埋, 切片, HE 染色; 制作冰冻切片进行油红 O 染色, 光镜下观察。

2.3.3 肝组织 ATP 含量检测 剖取肝组织约 100 mg, 使用线粒体分离试剂提取线粒体, 然后按照试剂盒说明书检测 ATP 含量。

2.3.4 透射电子显微镜(TEM)观察线粒体超微结构 固定于戊二醛的肝组织经过脱水, 包埋, 切片, 醋酸双氧铀-柠檬酸铅染色, TEM 观察。

2.3.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肝组织 PINK1、Parkin、Opa1、Fis1、Drp1、Mfn2 和 LC3 蛋白表达 用放射免疫沉淀法(RIPA)裂解液和苯甲基磺酰氟(PMSF)(1:10)混合液提取总蛋白, 经 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳分离, 转膜, 快速封闭液封闭 10 min, 分别加入相应一抗(稀释比例均为 1:1 000, 4 °C 过夜)和二抗(1:5 000, 室温 30 min)。增强化学发光法(ECL)显影后 Image J 分析条带灰度值。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用单因素方差分析, 方差齐用最小显著性差异法(LSD)检验, 方差不齐用 Dunnett' T3 检验, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠体质量、肝质量和肝脏指数的影响 实验期间, 各组大鼠体质量均有不同程度的增长。给药结束后, 与正常组比较, 模型组大鼠体质量、肝质量和肝脏指数均显著升高($P<0.01$); 与模型组比较, 各用药组大鼠体质量、肝质量和肝脏指数均显著降低($P<0.01$)。见表 1。

3.2 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠肝功能和脂代谢的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清 ALT、AST 活性、血脂(TC、TG)和肝脏脂质(TC、TG、FFA)含

表 1 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠体质量、肝质量和肝脏指数的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1 Effect of Danshen Zexie decoction on body weight, liver weight and liver index in MAFLD rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体质量/g	肝质量/g	肝脏指数/%
正常组		499.02±14.71	12.68±0.73	2.54±0.10
模型组		620.02±43.61 ²⁾	24.22±2.30 ²⁾	3.94±0.61 ²⁾
易善复组	0.144	550.84±24.46 ⁴⁾	15.20±1.01 ⁴⁾	2.77±0.23 ⁴⁾
丹参泽泻汤低剂量组	2.5	530.05±24.59 ⁴⁾	14.53±1.35 ⁴⁾	2.74±0.24 ⁴⁾
丹参泽泻汤中剂量组	5	497.20±42.48 ⁴⁾	13.56±1.10 ⁴⁾	2.74±0.27 ⁴⁾
丹参泽泻汤高剂量组	10	469.64±28.38 ⁴⁾	12.68±1.03 ⁴⁾	2.70±0.12 ⁴⁾

注：与正常组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ ；与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表 2-表 5 同)

量均显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,各用药组大鼠血清 ALT、AST 活性、血脂(TC、TG)和肝脏脂质(TC、TG、FFA)含量均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$),说明各给药组肝损伤和脂代谢异常均得到明显改善。见表 2、表 3。

表 2 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Danshen Zexie decoction on serum biochemical indices in MAFLD rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹
正常组		63.19±6.09	158.97±24.38	1.68±0.11	0.51±0.09
模型组		127.38±26.34 ²⁾	248.70±17.33 ²⁾	2.69±0.37 ²⁾	1.78±0.27 ²⁾
易善复组	0.144	81.10±12.70 ⁴⁾	180.41±25.87 ⁴⁾	1.80±0.24 ⁴⁾	0.52±0.09 ⁴⁾
丹参泽泻汤低剂量组	2.5	94.43±9.52 ³⁾	192.24±20.53 ⁴⁾	2.16±0.11 ³⁾	0.94±0.16 ⁴⁾
丹参泽泻汤中剂量组	5	82.63±8.65 ⁴⁾	175.17±22.24 ⁴⁾	1.96±0.13 ⁴⁾	0.66±0.08 ⁴⁾
丹参泽泻汤高剂量组	10	73.27±9.11 ⁴⁾	159.28±16.80 ⁴⁾	1.72±0.17 ⁴⁾	0.53±0.09 ⁴⁾

表 3 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠肝脏脂质含量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effect of Danshen Zexie decoction on contents of hepatic lipid in MAFLD rats ($\bar{x}\pm s, n=10$) mmol·g⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	FFA
正常组		1.53±0.17	1.35±0.29	291.70±40.53
模型组		2.76±0.73 ²⁾	2.36±0.28 ²⁾	541.80±64.17 ²⁾
易善复组	0.144	1.81±0.31 ³⁾	1.97±0.25 ⁴⁾	325.30±50.17 ⁴⁾
丹参泽泻汤低剂量组	2.5	1.81±0.32 ³⁾	1.70±0.29 ⁴⁾	334.40±32.46 ⁴⁾
丹参泽泻汤中剂量组	5	1.50±0.39 ⁴⁾	1.73±0.29 ⁴⁾	289.30±28.84 ⁴⁾
丹参泽泻汤高剂量组	10	1.31±0.37 ⁴⁾	1.57±0.36 ⁴⁾	287.60±49.26 ⁴⁾

3.3 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠肝组织 ATP 水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠肝组织 ATP 含量显著降低($P<0.01$);与模型组比较,各用药组大鼠肝组织 ATP 含量显著升高($P<0.01$)。见表 4。

3.4 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠肝组织病理形态学的影响 与正常组比较,HE 染色显示模型组大鼠肝细胞排列紊乱,可见大量脂滴空泡,油红 O 染色显示模型组大鼠肝细胞分布大量红色脂滴。与模型组比较,各治疗组大鼠肝组织脂肪变性情况均有不同程度改善。见图 1。

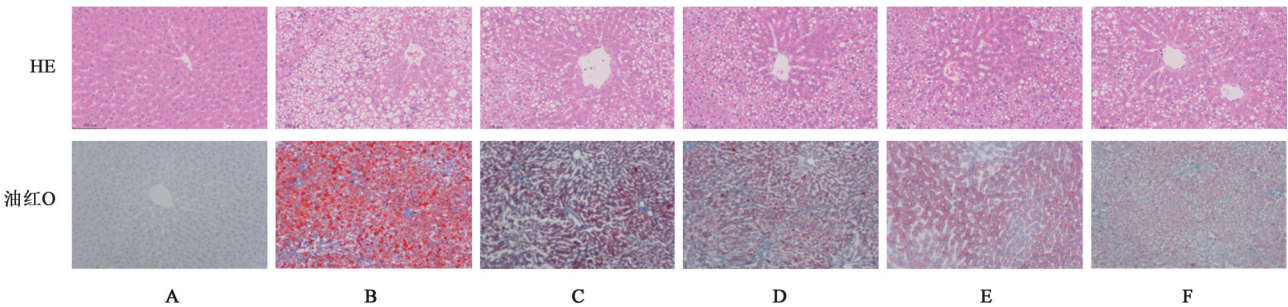
3.5 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠线粒体结构的影响 TEM 显示模型组大鼠肝组织线粒体出现肿胀,结构受损,数量减少,可见脂滴空泡。各药物组大

表 4 丹参泽泻汤对 MAFLD 大鼠肝组织 ATP 水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Danshen Zexie decoction on level of ATP in liver of MAFLD rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ATP/μmol·g ⁻¹
正常组		73.88±6.90
模型组		38.49±7.03 ²⁾
易善复组	0.144	54.87±6.81 ⁴⁾
丹参泽泻汤低剂量组	2.5	61.15±5.22 ⁴⁾
丹参泽泻汤中剂量组	5	66.17±8.36 ⁴⁾
丹参泽泻汤高剂量组	10	69.88±8.17 ⁴⁾

鼠肝组织线粒体结构损伤减轻,数量增多,脂滴空泡数量减少。见图 2。



注:A.正常组;B.模型组;C.易善复组;D-F.丹参泽泻汤低、中、高剂量组(图2-图3同)

图1 丹参泽泻汤对MAFLD大鼠肝组织病理学的影响(×200)

Fig. 1 Effect of Danshen Zexie decoction on hepatic pathological changes in MAFLD rats (×200)

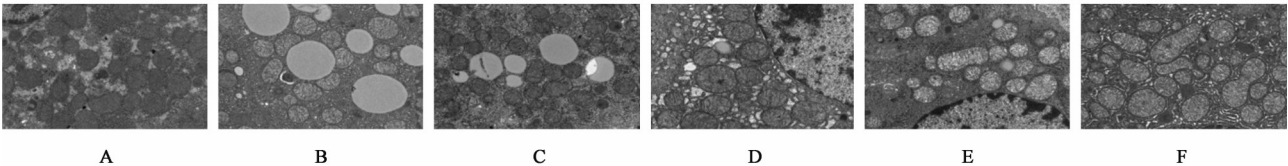


图2 丹参泽泻汤对MAFLD大鼠肝组织线粒体结构的影响(TEM,×7 000)

Fig. 2 Effect of Danshen Zexie decoction on hepatic mitochondrial structure in MAFLD rats (TEM, ×7 000)

3.6 丹参泽泻汤对MAFLD大鼠PINK1/Parkin通路和线粒体功能障碍相关蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肝组织PINK1、Parkin、Mfn2、Opa1、LC3Ⅱ蛋白表达均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$), Drp1和Fis1蛋白表达均显著升高($P<0.01$);与模型组比较,易善复组及丹参泽泻汤中、高剂量组大鼠肝组织PINK1蛋白表达均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),各用药组大鼠肝组织Parkin、Mfn2、Opa1、LC3Ⅱ蛋白表达均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$), Drp1和Fis1蛋白表达均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。见图3、表5。

4 讨论

课题组通过临床研究认为,MAFLD的发病多是由于患者长期饮食失宜、情志失调、作息无序等原因渐致脾失健运,肝失疏泄。脾运失常则湿聚为痰,肝气失畅则血脉瘀滞,终致痰瘀互结于肝而发

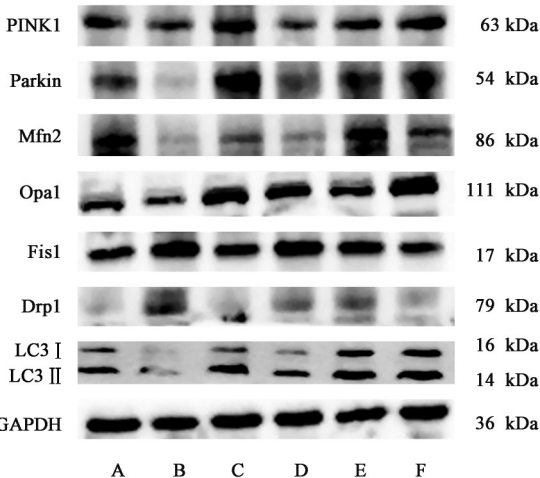


图3 MAFLD大鼠肝组织PINK1、Parkin、Mfn2、Opa1、Fis1、Drp1和LC3Ⅱ蛋白表达电泳

Fig. 3 Electrophoresis of PINK1, Parkin, Mfn2, Opa1, Fis1, Drp1 and LC3Ⅱ protein expression in liver of MAFLD rats

病。因此,“痰瘀互结”为该病的基本病机,消痰祛

表5 丹参泽泻汤对MAFLD大鼠肝组织PINK1、Parkin、Mfn2、Opa1、LC3Ⅱ、Drp1和Fis1蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Table 5 Effect of Danshen Zexie decoction on proteins of PINK1, Parkin, Mfn2, Opa1, LC3Ⅱ, Drp1 and Fis1 in liver of MAFLD rats ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	PINK1 /GAPDH	Parkin /GAPDH	Mfn2 /GAPDH	Opa1 /GAPDH	Fis1 /GAPDH	Drp1 /GAPDH	LC3Ⅱ /GAPDH
正常组		0.95±0.07	0.93±0.06	1.05±0.09	0.74±0.13	0.50±0.04	0.28±0.08	0.10±0.01
模型组		0.67±0.08 ²⁾	0.62±0.12 ²⁾	0.27±0.08 ²⁾	0.49±0.03 ¹⁾	1.14±0.13 ²⁾	0.56±0.05 ²⁾	0.06±0.01 ²⁾
易善复组	0.144	1.17±0.13 ⁴⁾	1.08±0.22 ⁴⁾	0.59±0.08 ⁴⁾	1.14±0.12 ⁴⁾	0.65±0.11 ⁴⁾	0.44±0.06 ³⁾	0.15±0.03 ⁴⁾
丹参泽泻汤低剂量组	2.5	0.78±0.06	0.92±0.09 ³⁾	0.45±0.12 ³⁾	0.95±0.09 ⁴⁾	0.85±0.05 ⁴⁾	0.44±0.02 ³⁾	0.14±0.04 ⁴⁾
丹参泽泻汤中剂量组	5	0.91±0.13 ³⁾	1.02±0.08 ⁴⁾	1.07±0.08 ⁴⁾	0.88±0.09 ⁴⁾	0.69±0.08 ⁴⁾	0.40±0.06 ⁴⁾	0.18±0.02 ⁴⁾
丹参泽泻汤高剂量组	10	1.01±0.09 ⁴⁾	1.06±0.07 ⁴⁾	0.92±0.04 ⁴⁾	1.23±0.13 ⁴⁾	0.53±0.05 ⁴⁾	0.32±0.07 ⁴⁾	0.20±0.02 ⁴⁾

瘀为常用治法。丹参泽泻汤方中的泽泻甘淡渗利,功擅利水湿、消痰浊;白术甘补苦燥,为补气健脾,燥湿利水的要药;丹参苦泄入血分,善于活血祛瘀;荷叶清香入脾,升发脾阳,化湿祛浊,诸药合用,共奏健脾消痰、活血祛瘀之功,为治疗MAFLD的有效方剂。现代药理研究表明,丹参泽泻汤组方用药的有效成分具有较好的调节脂代谢紊乱和减轻肝损伤的作用。其中,泽泻水提物和醇提物均可降低高脂血症大鼠TC含量,且泽泻提取物有保肝效果^[15]。丹参素可降低高脂饮食诱导的MAFLD小鼠的血脂含量,减轻氧化应激和肝脏炎症损伤,改善肝脏脂肪变性^[16]。丹参酮Ⅱ_A能够抑制肝脏脂质代谢、延缓MAFLD病情进展^[17];白术提取物(多糖、挥发油)能明显改善MAFLD小鼠肝脏脂质沉积及炎症浸润^[7]。荷叶中的黄酮类和生物碱类等活性物质有降脂减肥、抗氧化损伤作用,可治疗高胆固醇血症和动脉硬化等疾病,已被广泛用于减肥降脂^[18-19]。本实验结果显示,模型组大鼠出现脂代谢紊乱和肝功能异常,肝细胞内有大量脂质蓄积,表明MAFLD模型建立成功。易善复及丹参泽泻汤治疗后,能够纠正大鼠脂代谢紊乱、保护肝功能,减轻肝组织脂肪变性程度,提示丹参泽泻汤具有较好的调脂护肝、治疗MAFLD的作用。

线粒体作为细胞内重要的细胞器,其结构的完整性和功能的完备性是维持细胞正常生理活动的基础保障。脂质过度蓄积则引发线粒体脂肪酸氧化异常,进而导致线粒体功能障碍,表现为ATP合成减少,活性氧(ROS)含量增加;而ROS过度蓄积又能触发氧化应激和脂质过氧化反应,进一步加重线粒体损伤和肝脏脂质沉积,诱使MAFLD病情恶化^[20]。据报道,MAFLD大鼠肝组织的线粒体常常出现皱缩,线粒体嵴模糊或肿胀等形态学改变^[21]。线粒体生理功能的正常发挥依赖于线粒体的融合和分裂过程的动态平衡,其中线粒体分裂受Drp1和Fis1等蛋白调控,而线粒体融合受Mfn2和Opa1等蛋白调控。过度的ROS诱发线粒体受损时,线粒体功能出现障碍,线粒体融合和分裂之间的平衡被破坏,表现为分裂蛋白Drp1和Fis1表达上调,而融合蛋白Mfn2和Opa1表达下调^[22]。MAFLD合并糖尿病大鼠肝组织Opa1表达降低,而Drp1表达增加^[23]。在MAFLD体外细胞模型中,线粒体融合蛋白表达减少,而分裂蛋白表达增加,提示MAFLD存在着线粒体功能障碍,且线粒

体融合降低和分裂增强与MAFLD病情发生发展密切相关^[24]。本研究发现,MAFLD大鼠肝组织线粒体肿胀,内部嵴破坏或消失,ATP、Mfn1和Opa1活性或水平降低,Drp1和Fis1水平升高,说明MAFLD大鼠出现线粒体损伤和功能障碍。与模型组比较,丹参泽泻汤各剂量组均可减轻线粒体形态损伤,升高ATP、Mfn1和Opa1活性或水平,降低Drp1和Fis1表达水平,表明丹参泽泻汤能够改善线粒体损伤、恢复线粒体正常功能。

线粒体自噬是一种选择性自噬,通过清除结构受损或功能障碍的线粒体以维持其正常形态和功能,肝脏通过线粒体自噬去除受损的线粒体被广泛认为是MAFLD长期发展过程中的一种保护机制^[25-26]。PINK1/Parkin信号通路是最有代表性的线粒体自噬途径之一,上调PINK1和Parkin蛋白能够促进线粒体自噬来维持细胞内线粒体稳态^[23]。PINK1为线粒体外膜蛋白,只在受损线粒体时方能被检测到,故称其为线粒体的受损“感受器”^[27]。当线粒体结构受损或功能障碍时,PINK1蛋白表达增加,招募并活化Parkin,随后Parkin使线粒体泛素化。泛素化的线粒体与自噬受体蛋白结合并识别吞噬泡上的LC3,LC3由LC3 I与磷脂酰乙醇胺结合转化为LC3 II并形成自噬小体,诱导线粒体发生选择性自噬^[29]。LC3 II作为特异性自噬体标志物,其表达水平与自噬水平呈正相关^[30]。研究表明,PINK1/Parkin信号通路被活化后,LC3 II蛋白表达升高,自噬增强,线粒体结构损伤减轻,线粒体功能得到改善^[29]。同时,通过活化PINK1/Parkin信号通路,激活线粒体自噬,能够减轻MAFLD小鼠肝损伤^[4]。本实验结果显示,模型组大鼠肝组织PINK1、Parkin、LC3 II蛋白表达降低,表明模型组大鼠自噬水平处于抑制状态;丹参泽泻汤各剂量组大鼠肝组织PINK1、Parkin、LC3 II蛋白表达升高,提示丹参泽泻汤能够活化PINK1/Parkin信号通路,增强线粒体自噬,以维护线粒体的正常功能。

综上所述,丹参泽泻汤可改善MAFLD大鼠的脂质代谢异常和肝脏脂质沉积,减轻线粒体损伤,增强线粒体功能,其机制可能与激活PINK1/Parkin信号通路,增强线粒体自噬有关。本文仅在整体实验基础上探讨了丹参泽泻汤通过调控PINK1/Parkin信号通路对MAFLD的治疗作用,但其作用机制尚有待于进一步通过体外实验验证。

【利益冲突】 张一听是本刊编委,本文遵循期刊标准流

程处理,其同行评审工作独立于编委会成员及其研究团队之外,本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] LIU J Y, TIAN Y, FU X, et al. Estimating global prevalence, incidence, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease from 2000 to 2021: Systematic review and Meta-analysis[J]. Chin Med J, 2022, 135(14): 1682-1691.
- [2] 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510.
- FAN J G, XU X Y, NAN Y M, et al. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024)[J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(4): 494-510.
- [3] 普元柱, 陈海丰, 王欣怡, 等. 灯盏细辛总咖啡酰奎宁酸激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬改善 AD 认知损伤和线粒体功能障碍[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(14): 3969-3979.
- PU Y Z, CHEN H F, WANG X Y, et al. Caffeoylquinic acids from *Erigeron breviscapus* ameliorates cognitive impairment and mitochondrial dysfunction in AD by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(14): 3969-3979.
- [4] 廖加抱, 宋云, 王斯, 等. 健肝消脂方调控 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬治疗非酒精性脂肪肝[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(8): 905-914.
- LIAO J B, SONG Y, WANG S, et al. Jian'gan Xiaozhi decoction regulates PINK1/Parkin pathway mediated mitochondrial autophagy to treat non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2024, 48(8): 905-914.
- [5] 刘佳绣, 胡海霞, 林心君, 等. 石斛合剂对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠糖脂代谢及 PINK1/Parkin 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(5): 1072-1075.
- LIU J X, HU H X, LIN X J, et al. Effect of *Dendrobium* Syrup on glucose and lipid metabolism and the PINK1/Parkin signaling pathway in type 2 diabetic rats with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Lishizhen Tradit Chin Med, 2023, 34(5): 1072-1075.
- [6] 寸晓丽, 董丽雪, 周瑞, 等. 基于数据挖掘技术对治疗非酒精性脂肪性肝病中药复方用药规律的探讨[J]. 中医临床研究, 2024, 16(34): 40-46.
- CUN X L, DONG L X, ZHOU R, et al. A study on medication rules of Chinese medicine compound in treating NAFLD based on data mining technology [J]. Clin J Chin Med, 2024, 16(34): 40-46.
- [7] 刘静, 苏洁, 吴雯琰, 等. 白术不同提取物对非酒精性脂肪肝模型小鼠的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(5): 75-82.
- LIU J, SU J, WU W Y, et al. Effect of *Atractylodis Macrocephalae* rhizoma extracts on non-alcoholic fatty liver

disease model mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(5): 75-82.

- [8] 张彧博, 张亚婷. 荷叶的减肥降脂功效成分与功能食品开发利用研究[J]. 中国林副特产, 2025(1): 84-87.
- ZHANG Y B, ZHANG Y T. Research on the weight-lowering and lipid-diminishing components of lotus leaves and the development of functional foods [J]. Forest Prod Spec China, 2025(1): 84-87.
- [9] 韩雪, 段思明, 张睦清, 等. 泽泻汤对高脂血症大鼠的脂代谢及脂质过氧化的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(6): 25-27.
- HAN X, DUAN S M, ZHANG M Q, et al. Effects of Zexie decoction on lipid metabolism and lipid peroxidation in rats with hyperlipidemia [J]. Asia-Pacific Trad Med, 2018, 14(6): 25-27.
- [10] 韩雪, 段思明, 张兴芳, 等. 丹参、泽泻对非酒精性脂肪肝大鼠脂代谢及纤溶系统的影响[J]. 中国药师, 2018, 21(2): 211-214.
- HAN X, DUAN S M, ZHANG X F, et al. Effects of *Salvia miltiorrhiza* and rhizoma *Alismatis* on lipid metabolism and fibrinolytic system in rats with non-alcoholic fatty liver [J]. China Pharm, 2018, 21(2): 211-214.
- [11] 高星星, 张豆, 顾颖, 等. 丹参泽泻汤调控糖酵解抑制 NETs 改善代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(16): 60-68.
- GAO X X, ZHANG D, GU Y, et al. Danshen Zexie decoction ameliorates metabolic-associated fatty liver disease with liver fibrosis by regulating glycolysis and inhibiting NETs [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, 32(16): 60-68.
- [12] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1261-1262.
- CHEN Q. Methodology for Pharmacological Research of Traditional Chinese Medicine [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 1261-1262.
- [13] 彪雅宁, 高星星, 陈健, 等. 丹参泽泻汤调控 Nrf2/Omi/HtrA2 信号通路增加自噬通量改善代谢相关脂肪性肝病的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(16): 85-91.
- BIAO Y N, GAO X X, CHEN J, et al. Danshen Zexie decoction ameliorates metabolic-associated fatty liver disease by increasing Nrf2/Omi/HtrA2 pathway-mediated autophagic flux [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, 32(16): 85-91.
- [14] 彪雅宁, 安嘉琪, 张豆, 等. 丹参泽泻汤对代谢相关脂肪性肝病大鼠肠道菌群-SCFAs-GLP-1 代谢轴的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(16): 69-76.
- BIAO Y N, AN J Q, ZHANG D, et al. Regulatory effect of Danshen Zexie decoction on gut microbiota-SCFAs-GLP-1 metabolic axis in rat model of metabolic-associated fatty liver disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, 32(16): 69-76.
- [15] XU X, LI L, ZHANG Y, et al. Hypolipidemic effect of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep on gut microecology and liver transcriptome in diabetic rats [J]. PLoS One, 2020, 15(10):

- e240616.
- [16] 甘海宁,黎敏仪,黄雪君,等. 丹参素对高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪肝的影响[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(6):403-407,481.
- GAN H N, LI M Y, HUANG X J, et al. Effects of salvanic acid A on high fat-induced nonalcoholic fatty liver in mice [J]. Shanxi Med J, 2023, 52(6):403-407, 481.
- [17] 喻春辉,李双,江振峰,等. 丹参酮Ⅱ_A调节肝脏HNF1 α -Fxr信号通路抑制小鼠非酒精性脂肪肝进程[J]. 江西医药, 2022, 57(3):239-242.
- YU C H, LI S, JIANG Z F, et al. Tanshinone II_A attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice via the HNF1 α -FXR signaling pathway[J]. Jiangxi Med J, 2022, 57(3):239-242.
- [18] 刘佳,朱建广,孔令弋,等. 荷叶水提取物的急性毒性及辅助降血脂功效研究[J]. 现代食品, 2021, 27(9):85-90.
- LIU J, ZHU J G, KONG L Y, et al. Study on acute toxicity and auxiliary hypolipidemic activity of lotus leaf aqueous extract[J]. Mod Food, 2021, 27(9):85-90.
- [19] 程婷婷,原新博,惠小涵,等. 荷叶生物碱成分及其调脂机制研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(8):1998-2003.
- CHENG T T, YUAN X B, HUI X H, et al. Research progress on chemical constituents and lipid-lowering mechanism of alkaloids in *Nelumbinis folium* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(8):1998-2003.
- [20] 朱潇旭,段小花,李瑞霞,等. 线粒体功能障碍与非酒精性脂肪肝发病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(29):108-111.
- ZHU X X, DUAN X H, LI R X, et al. Research progress on the relationship between mitochondrial dysfunction and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Shandong Med J, 2018, 58(29):108-111.
- [21] 储心乔,彪雅宁,顾颖,等. 当归芍药散调节Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路干预非酒精性脂肪性肝病大鼠铁死亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16):35-42.
- CHU X Q, BIAO Y N, GU Y, et al. Danggui Shaoyaoan regulates Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway to inhibit ferroptosis in rat model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(16):35-42.
- [22] WANG Y, DAI X, LI H, et al. The role of mitochondrial dynamics in disease[J]. Med Comm, 2023, 4(6):e462.
- [23] 彭思涵,陶妍敏,谢春光,等. 基于线粒体融合-分裂系统探讨参芪化痰方改善糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病氧化应激损伤的机制[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5):2292-2296.
- PENG S H, TAO Y M, XIE C G, et al. Exploration on the mechanism of improvement of oxidative stress injury in diabetes mellitus combined with nonalcoholic fatty liver disease by Shenqi Huatan formula based on mitochondrial fusion-fission system [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(5):2292-2296.
- [24] BOUREBABA L, LYCZKO J, ALICKA M, et al. Inhibition of protein-tyrosine phosphatase PTP1B and LMPTP promotes palmitate/oleate-challenged HepG2 cell survival by reducing lipopoptosis, improving mitochondrial dynamics and mitigating oxidative and endoplasmic reticulum stress[J]. J Clin Med, 2020, 9(5):1294.
- [25] KATAYAMA H, HAMA H, NAGASAWA K, et al. Visualizing and modulating mitophagy for therapeutic studies of neurodegeneration[J]. Cell, 2020, 181(5):1176-1187.
- [26] MA X W, MCKEEN T, ZHANG J H, et al. Role and mechanisms of mitophagy in liver diseases[J]. Cells, 2020, 9(4):837.
- [27] YANG X, PAN W N, XU G S, et al. Mitophagy: A crucial modulator in the pathogenesis of chronic diseases [J]. Clin Chim Acta, 2020, 502:245-254.
- [28] 叶亮,袁森,肖文峰. 脑损伤模型大鼠Pink1/Parkin介导的线粒体自噬作用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(11):1695-1700.
- YE L, YUAN M, XIAO W F, et al. Role of Pink1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy in a rat model of brain injury[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(11):1695-1700.
- [29] 彪雅宁,刘晨旭,张一昕,等. 当归芍药散对MAFLD大鼠AMPK/mTOR/ULK1自噬信号通路的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2):9-16.
- BIAO Y N, LIU C X, ZHANG Y X, et al. Danggui Shaoyaoan regulates autophagy via AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway in rat model of metabolism-associated fatty liver disease[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(2):9-16.
- [30] 谭国伟,安耀荣,黄仕琦,等. 基于PINK1/Parkin信号通路探讨大补肝汤对焦虑大鼠前额叶皮质线粒体功能的影响[J]. 中成药, 2025, 47(3):931-937.
- TAN G W, AN Y R, HUANG S Q, et al. Dabugan decoction attenuates anxiety-associated mitochondrial impairment in prefrontal cortex rats via regulating the PINK1/Parkin signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(3):931-937.

[责任编辑 孙丛丛]