

基于“脾主运化”理论探讨内质网应激与肥胖的关系

刘 玲¹, 杜丽坤^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月12日; 发布日期: 2024年12月19日

摘 要

随着我国经济增长, 生活质量的提高, 饮食结构的改变, 肥胖已成为威胁我国国民健康的重大疾病。内质网应激在维持人体细胞内环境稳态, 合成蛋白质, 调节糖脂代谢等方面起着重要作用。肥胖时, 细胞内的蛋白质过度累积, 导致内质网过度应激, 激活炎症通路, 促进肥胖的发展。祖国传统医学在治疗肥胖时常通过燥湿健脾, 调理中焦, 调和脾胃等方法使脾运得复。现代药理学研究发现许多用于调理脾胃的中药能够缓解内质网应激, 那么基于恢复“脾主运化”的功能, 改善内质网过度应激以减轻肥胖带来的危害可以成为肥胖治疗的一个新切入点。

关键词

内质网应激, 脾主运化, 肥胖

To Explore the Relationship between Endoplasmic Reticulum Stress and Obesity Based on the Theory of “Spleen Governing Transportation and Transformation”

Ling Liu¹, Likun Du^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Endocrine Second Division, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 12th, 2024; published: Dec. 19th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘玲, 杜丽坤. 基于“脾主运化”理论探讨内质网应激与肥胖的关系[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1960-1966. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34276

Abstract

With China's economic growth, the improvement of quality of life and the change of diet structure, obesity has become a major disease threatening the health of our people. Endoplasmic reticulum stress (ERS) plays an important role in maintaining the homeostasis of human cells, synthesizing proteins, and regulating glucose and lipid metabolism. In obesity, excessive accumulation of proteins in cells leads to excessive endoplasmic reticulum stress, activates inflammatory pathways, and promotes the development of obesity. In the treatment of obesity, traditional Chinese medicine often restores the spleen by drying dampness and invigorating the spleen, regulating the middle energizer, and harmonizing the spleen and stomach. Modern pharmacological studies have found that many traditional Chinese medicines used to regulate the spleen and stomach can alleviate endoplasmic reticulum stress. Therefore, based on the restoration of the function of "spleen governing transportation and transformation", improving endoplasmic reticulum stress to reduce the harm caused by obesity can be a new entry point for obesity treatment.

Keywords

Endoplasmic Reticulum Stress, Spleen Governing Transportation and Transformation, Obesity

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖是指由于遗传、环境、年龄、饮食习惯各种原因使人体内脂肪细胞体积增大和(或)数量增多,导致体内脂肪过多累积而危害人体健康的一种慢性全身性代谢性疾病[1]。肥胖个体内脏脂肪含量更多,而内脏脂肪含量的升高对于健康的危害更大,与各种慢性疾病的产生息息相关,如糖尿病、心血管疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停、骨关节炎和胆结石甚至有些癌症的发生等[2]。越来越多的研究表明内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在肥胖的发生发展中起着关键性的作用,大量的内质网应激能够促进肥胖的发生,而通过减轻内质网应激,能够缓解肥胖的发展,减轻肥胖带来的危害[3]。西医治疗肥胖通常采用生活方式干预、药物、减重手术等方式,效果显著。中医在辨治肥胖时,以脏腑辨证、气血津液辨证为核心,以脾、肝、肾三脏论治为主,创制了一系列治法方药,临床疗效显著。本文以脾主运化为理论基础,旨在通过中医药治疗恢复脾主运化功能,改善内质网应激与肥胖,为肥胖的治疗提供一种新思路。

2. 内质网应激

内质网作为真核生物体内特有的一种重要的膜性细胞器,其承担的主要功能为蛋白质与脂质的合成与储存;在调节钙离子稳态、糖脂代谢也发挥着一定的作用。而人体内环境发生改变如肥胖、缺氧、 Ca^{2+} 过载等会导致内质网内未折叠或错误折叠的蛋白质以及脂质的蓄积[2],导致内质网自身稳态被破坏,这一状态被称为内质网应激[4]。内质网应激后,人体内会产生未折叠蛋白应答反应(UPR)来清除体内积聚的蛋白质或脂质,缓解内质网应激的状态。如果适当的应激反应仍不能恢复内质网的稳态,那么会产生内质网过度应激导致细胞凋亡[5]。UPR主要通过三种转导蛋白缓解应激反应,他们认为:肌醇需要蛋白 1 α (inositol-required enzyme 1 alpha, IRE1 α)、蛋白样激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase-RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)。在产生内质网应

激时, 调控蛋白 Bip/GRP78 与这三种信号蛋白解离, 并激发 UPR 反应[6]。

3. 内质网应激与肥胖

3.1. 肥胖导致内质网应激

据调查, 2019 年我国肥胖人数的死亡率占据非传染性疾病的 11.1%, 且呈持续快速增长中, 肥胖已成为我国公共卫生的一个重大负担[7], 我国已成为全球肥胖人数最多的国家, 防治肥胖刻不容缓。

在肥胖的患者体内存在着内质网应激, 而经肥胖治疗之后, 内质网应激又可被缓解。在最近的一项研究中, 发现在肥胖个体的血清中内质网应激的标记物 PERK、IRE1 α 、ATF6 较正常个体明显升高; 通过动物实验验证在肥胖小鼠脂肪组织中内质网应激标记物也高于正常小鼠; 通过细胞实验证实棕榈酸可以诱导脂肪细胞产生内质网应激[8]。肥胖患者在经运动或者减重手术治疗后, 内质网应激又可以减轻[9]。

至于肥胖导致内质网应激的机制也有不同的认识。有学者认为在内质网中有丰富 Ca^{2+} , 其受内质网钙 ATP 酶泵(SERCA)的调节, 保持 Ca^{2+} 持续输入内质网中, 维持内质网的钙稳态[2]。在肥胖时在体内会产生大量脂毒性的物质如游离脂肪酸(FFAS)、脂多糖(LPS)等。大量的 FFAS 进入细胞, 会损害内质网钙 ATP 酶泵, 进而使内质网内的 Ca^{2+} 衰竭, 最终诱发内质网应激, 导致肥胖小鼠模型的葡萄糖不耐受[10]。在另一篇文献中阐述了另外一种可能, 内质网可以合成多种脂质。但在肥胖时, 在内质网内合成最多的脂质为磷脂酰胆碱(Phosphatidyl cholines, PC), 而合成过多的 PC, 导致内质网合成另一种磷脂膜磷脂酰乙醇胺(Phosphatidyl ethanolamine, PE)相对减少, PC/PE 比例失衡又是导致内质网应激的又一可能[2]。另有学者在研究中发现, 在肥胖个体中, 其自噬能力下降导致内质网应激, 而在恢复其自噬之后, 可缓解内质网应激, 这表明肥胖可能通过自噬导致内质网应激[11]。

3.2. 内质网应激产生慢性炎症以促进肥胖

研究表明, 肥胖症是一种全身的慢性的炎症反应, 肥胖者的脂肪组织会募集巨噬细胞, 并且分泌 FFAS、IL-6、TNF- α 等脂肪因子促进巨噬细胞由抗炎的 M2 型向 M1 (促炎型)型极化, 产生大量的炎症因子如: TNF- α 、IL-6 等[12]。而这些炎症因子会激活体内 NF- κ B 及 JNK 炎症信号通路, 导致全身的慢性炎症产生胰岛素抵抗[13]。胰岛素抵抗被认为是各种慢性代谢性疾病如: 糖尿病、非酒精性脂肪肝、冠心病等的“共同土壤”[14]。内质网应激在肥胖的发展中能够通过激活 UPR 反应上调其下游蛋白, 激活炎症通路, 进而促进肥胖的炎症反应, 导致胰岛素抵抗。么松慧等人在研究中发现, 在内质网应激小鼠模型中, 其脂肪组织能产生更多脂毒性物质, 导致脂肪组织炎症的发生[15]。内质网应激还能够通过升高其下游的反应蛋白激活炎症通路, 最近一项研究在对高脂喂养的小鼠 UPR 反应相关蛋白 IRE1 α 进行基因敲除, 发现可以改变脂肪细胞巨噬细胞 M1 型极化, 减轻促炎反应, 以达到治疗肥胖的目的[16]。有研究证实, 内质网应激产生的 UPR 反应, 其下游的三条通路蛋白都能使 NF- κ B 通路激活, 导致炎症反应, 促进肥胖的发展[17]。有学者通过研究发现, 肥胖时内质网应激能够直接激活 PERK-ATF4 通路, 直接抑制胰岛素信号通路上 AKT 的磷酸化, 导致胰岛素抵抗; 而 IRE1 α 亦能直接激活 JNK 炎症信号通路, 导致肥胖慢性炎症的加剧[4]。在另一项动物实验中指出, 有氧运动可以下调因内质网应激产生的 GRP78 蛋白以及 IRE1 α 蛋白, 改善其磷酸化水平, 以缓解因内质网应激产生的炎症, 减轻肥胖[18]。

4. 脾主运化

《类经》云: “水饮入胃, 则其气化精微, 必先输运于脾, 是谓中焦如沤也。”说明脾具有化气生精之功。脾的生理功能有: 脾主运化、脾主统血。脾气能够将运化后的精微物质通过升清作用运送全身以供脏腑功能, 脾气亦能使血液不溢出脉外, 推动血液运行。脾主运化的功能是人体生命活动的根本, 在

肥胖的发生发展中也起到了重要作用。

4.1. 脾主运化与肥胖

在《黄帝内经》中就有关于肥胖的最早记载,《灵枢·逆顺肥瘦》中曾描述肥胖之人“年质壮大,血气充盈,肤革坚固”认为肥胖之人多气血充盛,多气多血。并将肥胖之人分为膏人、脂人、肉人,并提出相应的治法,“必先别其三形,血之多少,气之清浊,而后调之,治无失常经”,认为治疗肥胖时应当先辨别肥胖之类型,再施治。古今学者治疗肥胖,多从脾入手,并且将脾失健运作为肥胖的核心病机。在《医宗金鉴》中曾曰:“肥人多湿,湿挟热而生痰,火载气而逆上”,认为肥胖之人多痰湿,并且虚痰之本在脾胃,以二陈汤治疗脾胃虚痰。《脾胃论》中曾载“脾胃俱虚,则不能食而瘦或少食而肥”,证明了脾失健运与肥胖有着重要联系。现代对于肥胖的治疗也多从脾入手,杜丽坤教授认为肥胖的核心病机为脾虚湿阻[19],并且在二陈汤的基础之上创制连陈汤治疗肥胖,在临床与动物实验中均证实了其有效性[20][21]。郑宏教授[22]在治疗儿童单纯性肥胖时认为肥胖儿童“脾滞”,并在仝小林教授“脾滞当启脾”的思想指导下运用半夏泻心汤以运脾导滞,治疗肥胖儿童,效如桴鼓。赵真真[23]认为脾胃健运可以调节肥胖患者紊乱的肠道菌群,改善脂肪代谢,有助于失调的线粒体功能的恢复。安阳[24]等人运用运脾化浊法治疗108例单纯性肥胖的患者其临床有效率能达90%以上,证明了恢复脾之功能在肥胖治疗中的有效性。

4.2. 内质网应激与脾主运化

4.2.1. 在生理上相似

脾主运化与内质网都能合成人体营养物质,以供机体需求。脾运化谷物以供人体为用,内质网参与营养物质合成的功能与脾主运化的功能在生理功能上相似。脾能运化谷物,将谷物变为精微物质,并且将其吸收、转输到全身各个脏腑,以维持全身各脏腑的机能。现代医学认为,糖、脂肪、蛋白质是提供人体能量的三大营养物质,而内质网是细胞内合成糖类、脂肪、蛋白质的重要场所。内质网能合成重要的蛋白:向胞外分泌的蛋白如:抗体、激素等;跨膜蛋白、各种水解酶等[3]。在脂肪代谢中,内质网能合成大部分的脂膜;另有研究证实,在内质网应激IRE1 α -XBP1途径中,XBP1的表达与三酰甘油的合成有关;ATF6途径可以促进肝脏脂肪代谢,防止肝脏的脂肪变性;而PERK/EIF2 α 通路的过度表达则正好与ATF6相反[25]。另外在糖异生的最后一步,即葡萄糖-6-磷酸在葡萄糖-6-磷酸催化酶的作用下水解为葡萄糖,是在内质网内进行的。葡萄糖-6-磷酸只有在被水解为葡萄糖后才能通过细胞膜,进入血液,调节血糖[10]。

脾运化水液与内质网储存并调节Ca²⁺的释放都能维持人体肌肉的运动。脾运化水液,以濡养四肢,关节,肌肉,维持人体的日常活动;而内质网内能储存大量的Ca²⁺,调节肌肉的收缩,当机体运动时内质网内储存的Ca²⁺会释放,维持运动;当过度消耗时,内质网还会大量释放Ca²⁺造成内质网内Ca²⁺的耗竭,产生内质网应激,以保证机体正常运动[26]。故脾主运化食物与水液以滋养全身与内质网的生理功能有着一定的相似性。

4.2.2. 病理上相关

脾失健运与内质网应激的发生都可由饮食过度所引起。《素问》曰:“肥者令人内热,甘者令人中满。”认为嗜食肥甘厚味,饮食不节,会酿生膏浊,可致脾失健运。现代研究发现,在慢性营养过剩时,细胞内会产生过多的脂质与错误折叠的蛋白质以及相应产生的高血糖、脂肪酸皆可诱导产生内质网应激[2]。

内质网应激与脾失健运都能产生相应的病理产物,以促进肥胖的发展。饮食不节,脾胃运化功能不及,导致痰湿内生,痰湿日久,影响中焦气机,中焦气机斡旋失司,郁滞日久而生痰、生热、生瘀等,有形的病理产物进入脉络、脏腑以致产生各种危害,以致肥胖的发展[27];当内质网过度应激,会产生过量

炎症因子以及增加自噬小体数量[28], 诱导全身的慢性炎症, 致使肥胖的进展迅速, 导致机体产生胰岛素抵抗[29]。有学者在一项动物实验中发现, 肥胖大鼠下丘脑可产生内质网应激, 并且其能够增加炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平[30]。另有学者提出肥胖时内质网过度应激, 能够损害胰岛细胞, 导致其凋亡, 并且其凋亡可能与内质网应激诱导自噬增强相关[31]。

5. 中医药改善内质网应激与肥胖

中医认为脾的功能在肥胖的发生发展中起到了重要作用, 通过补益脾肾, 健脾祛湿等方法以恢复肥胖者脾主运化的功能, 取得了令人满意的临床疗效[32]。现代药理研究发现, 许多健脾的药物能够缓解内质网过度应激。在一项研究中发现姜黄素能够缓解肥胖导致的内质网应激以及胰岛素抵抗[33], 而姜黄素主要来源于中药中的姜黄, 姜黄主要归于脾、肝二经, 在《现代实用中药》中认为其为芳香健脾胃之药。敖文[28]等人研究发现, 茯苓中的有效成分茯苓多糖能够通过抑制内质网应激产生的自噬改善 T2DM 中的炎症反应, 茯苓为健脾常用之药, 在治疗肥胖, 调理脾胃功能上起到重要作用。

中医在治疗肥胖方面以调理脾胃为主, 通过健脾、和脾、温脾、运脾等方法来恢复脾功以治疗肥胖[34]。创制了一系列能治疗肥胖, 调理脾胃的中药复方, 并发现这些中药复方能改善内质网过度应激。黄理安[35]等人采用具有燥湿健脾、清热生津作用的中药复方治疗具有代谢综合征(MS)的大鼠, 其肾组织的 GRP78、CHOPmRNA (两者均可作为内质网应激的标志因子)表达均下降, 表明中药复方能降低肾组织内质网应激水平而降低代谢综合征造成的肾脏损害。李艳[36]等团队运用黄芪散治疗肥胖大鼠, 发现黄芪散能够降低肝脏组织中内质网应激相关蛋白如 PERK、IRE1- α 等, 改善肥胖大鼠的糖脂代谢。而黄芪散具有益气健脾, 生津止渴的功效, 能够恢复脾运。

另外一些中医外治法亦能通过调理脾胃功能降低内质网应激以治疗肥胖。在运用针灸治疗肥胖时发现, 运用足三里、三阴交等位于脾经、胃经上的腧穴, 能降低 T2DM 大鼠骨骼肌 IRE1 以及 JNK 的表达, 缓解内质网应激以及胰岛素抵抗[37]。

6. 小结与展望

肥胖已成为一个全球性的问题, 治疗肥胖的手段也日益增长。肥胖时, 由于脂肪细胞产生过多的脂毒性物质、细胞内过多未折叠蛋白质的积累, 损害细胞功能, 产生内质网应激。而内质网过度应激会促进体内炎症通路的激活, 导致胰岛素抵抗, 促进肥胖的发展。可以说内质网应激能够将肥胖与胰岛素抵抗连接起来, 通过改善内质网的过度应激以缓解其下游的炎症反应, 治疗肥胖已成为现在研究热点。中医药在治疗肥胖方面已取得了很好的疗效, 通过运化痰湿, 恢复脾主运化的功能, 使水谷精微得以正常输布、使膏浊得以排出以治疗肥胖。大量研究亦证实通过以健脾、运脾、温脾等调理脾胃, 改善脾主运化的功能为核心的治法, 能够改善内质网过度应激, 以减轻由于内质网过度应激产生的炎症反应进而起到治疗肥胖与胰岛素抵抗的作用, 为肥胖的治疗提供了一种新思路。

参考文献

- [1] 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(11): 1-55.
- [2] Ahmed, B., Sultana, R. and Greene, M.W. (2021) Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **137**, Article ID: 111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
- [3] Ajoolah, A., Liu, S., Klionsky, D.J., Lip, G.Y.H., Tuomilehto, J., Kavalakatt, S., *et al.* (2022) ER Stress in Obesity Pathogenesis and Management. *Trends in Pharmacological Sciences*, **43**, 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.11.011>
- [4] 程涵博, 吕颂雅, 刘勇. 内质网应激在肝脏糖脂代谢及代谢性肝病中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(11): 2209-2219.

- [5] 吕月, 杨发奋. 中药调节内质网应激的研究进展[J]. 右江医学, 2023, 51(2): 164-168.
- [6] 金涛, 杨青山, 吴树金, 等. 内质网应激在骨关节炎中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(3): 476-480.
- [7] Pan, X., Wang, L. and Pan, A. (2021) Epidemiology and Determinants of Obesity in China. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 373-392. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00045-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00045-0)
- [8] 李梦环, 马丁凌, 唐意涵, 等. 脂肪酸通过内质网应激促进脂肪细胞 miR-4431 表达及释放的作用及机制研究[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2023, 41(2): 237-244.
- [9] Lebeaupin, C., Vallée, D., Hazari, Y., Hetz, C., Chevet, E. and Bailly-Maitre, B. (2018) Endoplasmic Reticulum Stress Signalling and the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **69**, 927-947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.008>
- [10] Lemmer, I.L., Willemsen, N., Hilal, N. and Bartelt, A. (2021) A Guide to Understanding Endoplasmic Reticulum Stress in Metabolic Disorders. *Molecular Metabolism*, **47**, Article ID: 101169. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101169>
- [11] Yang, L., Li, P., Fu, S., Calay, E.S. and Hotamisligil, G.S. (2010) Defective Hepatic Autophagy in Obesity Promotes ER Stress and Causes Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, **11**, 467-478. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.04.005>
- [12] 朱翠松, 杨瑜, 刘明斌, 等. 脂肪组织巨噬细胞在肥胖诱导的炎症和胰岛素抵抗中的作用[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(5): 681-686.
- [13] 姚庆, 王浩安, 高文婷, 等. 脂肪细胞分泌的炎症因子及相关信号通路介导的肥胖和胰岛素抵抗[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(4): 341-345.
- [14] 刘蕊蕊. 基于“共同土壤”学说探讨半夏泻心汤对 T2DM 患者肠道菌群及糖脂代谢的影响[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [15] 么松慧, 陈慧, 杨洋, 等. 内质网应激对小鼠脂肪组织的影响[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2022, 42(3): 288-294.
- [16] Shan, B., Wang, X., Wu, Y., Xu, C., Xia, Z., Dai, J., *et al.* (2017) The Metabolic ER Stress Sensor IRE1 α Suppresses Alternative Activation of Macrophages and Impairs Energy Expenditure in Obesity. *Nature Immunology*, **18**, 519-529. <https://doi.org/10.1038/ni.3709>
- [17] 杨星, 潘歆怡, 郭燕娟, 等. 肥胖 PCOS 患者子宫内膜内质网应激反应[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(6): 1107-1112.
- [18] 杨星雅, 李鹏飞, 李良, 等. 有氧运动和抗阻运动对肥胖大鼠脂肪组织内质网应激及炎症反应的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2021, 40(2): 129-137.
- [19] 杜丽坤, 崔嘉雯. 运用自拟连陈汤健脾祛湿、调畅气机治疗肥胖经验浅析[J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(3): 60-63.
- [20] 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]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [21] 尹东. 连陈汤治疗肥胖的临床疗效及对血清 IL-6、IL-10、GLP-1 及 PYY 的影响[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2022.
- [22] 任明月, 郑宏, 卢婷婷, 等. 基于“脾滞当启脾”思想论治儿童单纯性肥胖症[J]. 中医学报, 2023, 38(3): 521-524.
- [23] 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.
- [24] 安阳. 运脾化浊法治疗单纯性肥胖的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [25] 王小刚, 赵娴, 李悦, 等. 内质网应激及其在脂质代谢紊乱中的作用机制研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(20): 2422-2425.
- [26] 刘宇婷, 潘含, 张念云, 等. 急性力竭运动恢复期内大鼠骨骼肌内质网应激水平变化研究[J]. 中国康复医学杂志, 2023, 38(3): 305-312.
- [27] 方心怡, 王涵, 田佳星, 等. 仝小林院士“脾瘵-脉损”防治经验[J]. 吉林中医药, 2023, 43(3): 271-275.
- [28] 敖文, 徐在革, 白杨, 等. 基于内质网应激-自噬通路研究茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肠道屏障功能损伤和炎症反应的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(5): 829-838.
- [29] 衡佳妮, 张盼, 乔成栋. 钙信号和内质网应激在胰岛素抵抗和动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(22): 171-173.
- [30] 姚静, 李文婷, 范俊, 等. 大鼠下丘脑内质网应激在奥氮平所致肥胖中的机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(7): 684-688.
- [31] 张文婧, 胡兆霆. 降糖三黄片抑制糖尿病小鼠胰岛细胞的内质网应激和自噬[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(9):

- 1317-1323.
- [32] 杨金炎, 邓小敏, 雷海玲, 等. 中医药防治肥胖症的研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 604-608.
 - [33] Wang, B., Gao, X., Liu, B., Li, Y., Bai, M., Zhang, Z., *et al.* (2019) Protective Effects of Curcumin against Chronic Alcohol-Induced Liver Injury in Mice through Modulating Mitochondrial Dysfunction and Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *Food & Nutrition Research*, **63**, Article No. 13. <https://doi.org/10.29219/fnr.v63.3567>
 - [34] 仝小林, 姬航宇, 李敏, 等. 脾瘴新论[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(8): 988-991.
 - [35] 黄理安, 黄孝静, 罗保平. 中药复方调控 GRP78、CHOP 改善代谢综合征大鼠内质网应激的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(24): 4500-4504.
 - [36] 李艳, 曹美群, 陶文聪, 等. 黄芪散对高脂饮食诱导肥胖大鼠肝脏内质网应激信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 6-11.
 - [37] 金永祚. 电针调控 T2DM 大鼠骨骼肌内质网应激 IRE1/JNK 改善胰岛素抵抗的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.