

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250826

不同禁食模式防治代谢相关脂肪性肝病的现状及思考

陈华鑫^{1,2}, 赵文霞², 袁嘉辰^{1,2}, 郑雨珠^{1,2}, 郝尧坤², 刘晓彦²

1 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000

2 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆病科, 郑州 450000

通信作者: 刘晓彦, liuxiaoyan0917@126.com (ORCID: 0009-0002-7347-9318); 赵文霞, zhao-wenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-0592-3504)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)发病率日益增加,已成为全球常见慢性肝病,该病与代谢功能障碍密切相关,其首要治疗方式为饮食及运动干预,其中饮食控制尤为重要。本文归纳总结了近年来关于不同禁食模式防治MAFLD的相关文献,分析表明禁食疗法通过限制进食,控制热量摄入,可起到减轻体质量和改善代谢紊乱的作用,防治MAFLD的不同禁食模式值得在未来研究与临床实践中进一步探索与验证。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 禁食; 治疗学

基金项目: 第二届全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号); 河南省中医药传承与创新人才工程第二批拔尖人才资助项目(豫卫中医函[2021]15号); 河南省中医药科学研究专项(2023ZXZX1061); 河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-6-02)

Current status and reflections on the prevention and treatment of metabolic associated fatty liver disease through different fasting patterns

CHEN Huaxin^{1,2}, ZHAO Wenxia², YUAN Jiachen^{1,2}, ZHENG Yuzhu^{1,2}, HAO Yaokun², LIU Xiaoyan²

1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Department of Spleen, Stomach, Liver and Gallbladder, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding authors: LIU Xiaoyan, liuxiaoyan0917@126.com (ORCID: 0009-0002-7347-9318); ZHAO Wenxia, zhao-wenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-0592-3504)

Abstract: The incidence rate of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is gradually increasing, and it has become a common chronic liver disease globally. MAFLD is closely associated with metabolic dysfunction, with dietary and exercise interventions as the primary treatment method, among which dietary control is of particular importance. This article summarizes related articles on the prevention and treatment of MAFLD through different fasting patterns in recent years, and the analysis showed that by restricting food intake and controlling calorie consumption, fasting therapy can help to reduce body weight and improve metabolic disorders. Further studies and clinical practice are needed to explore and validate the value of different fasting patterns in the prevention and treatment of MAFLD.

Key words: Metabolic-Associated Fatty Liver Disease; Fasting; Therapeutics

Research funding: The Second National Famous Traditional Chinese Medicine Inheritance Studio Construction Project (National Medical Office Education Letter[2022] No.245); Funding Project for the Second Batch of Top Talents in the Inheritance and Innovation Talent Program of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (Yu Health Commission TCM Letter [2021] No.15); Special Project of Traditional Chinese Medicine Scientific Research in Henan Province (2023ZXZX1061); Scientific Research Project of the “First-Rate Universities and Disciplines” of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (HSRP-DFCTCM-2023-6-02)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) 是指代谢功能障碍导致肝脏脂肪变性积累超过 5% 的疾病, 目前 MAFLD 全球患病率为 38.77%^[1], 是全球最常见的慢性肝病之一, 其疾病谱包括脂肪性肝病、代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic-associated steatohepatitis, MASH) 及其相关纤维化、肝硬化和肝细胞癌 (HCC)^[2]。MAFLD 曾用名为非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD), 近年来国际与中华医学会肝病学分会已将 NAFLD 重命名为 MAFLD^[2-3]。MAFLD 可直接导致肝损伤, 甚至终末期肝病, 还与肥胖、2 型糖尿病 (T2DM)、代谢综合征、心血管疾病和某些类型的肝外恶性肿瘤等多种肝外并发症的发生风险密切相关^[4]。与疗程有限的医疗干预措施相比, 长期有效改变不良生活方式以及饮食习惯才是最终防治措施, 禁食疗法受到广泛关注。

禁食疗法是指出于预防、治疗或其他原因自愿戒除部分或全部食物和饮料的一种治疗方法, 其可通过“代谢转换”治疗肥胖、MAFLD 等各种慢性疾病, 禁食疗法在临床实施的主要形式是间歇性禁食 (intermittent fasting, IF), 其特征是禁食和进食交替进行, 主要包括隔日禁食 (alternate day fasting, ADF)、周期性禁食 (periodic fasting, PF) 及限时禁食 (time restricted fasting, TRF) 等多种模式^[5], 还有将 IF 与中医中药联合使用的中医禁食疗法。本文通过总结近年来国内外不同禁食模式防治 MAFLD 的相关机制研究与临床研究进展, 为未来相关研究提供一定的科学理论依据。

1 禁食疗法防治 MAFLD 的机制研究

1.1 改善胰岛素敏感性和葡萄糖稳态 MAFLD 的最初表现是肝脂肪变性, 遗传因素、饮食和胰岛素抵抗 (IR) 引起的肝细胞内脂质代谢功能障碍导致脂质积聚, 脂肪毒性、氧化应激、线粒体功能障碍和内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激会进一步导致肝细胞炎症损伤、凋亡和免疫功能障碍, IR 是发生 MAFLD 的主要危险因素之一^[6]。IF 可通过减少脂肪细胞死亡和巨噬细胞浸润来改善高脂饮食 (high fat diet, HFD) 小鼠的 IR^[7]。ADF 可通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)/成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, Fgf21) 信号通路减少游离脂肪酸诱导的肝细胞脂质储存, 改善胰岛素敏感性和葡萄糖稳态^[8]。此外, 一项对 T2DM 小鼠模型进行 16 周 IF 的研究表明, IF 可增强 β 细胞转录因子 NKX6.1、MAFA 和 PDX1 的表达, 降低 ALDH1a3 的表达, 保护 T2DM

中的 β 细胞功能; 并且, IF 可降低血浆甘油三酯 (TG) 和胆固醇, 提高胰岛素敏感性, 减少 T2DM 中的肝脂肪变性、糖异生和炎症, 进而减重并降低高血糖^[9]。

1.2 调节氧化应激和炎症 禁食疗法可减轻肝小叶炎症和调节 ER 应激。一项为期 2 周的实验表明, TRF 小鼠肝小叶炎症的明显减少伴随血清淀粉样蛋白 A 浓度的降低, 对 HE 染色切片的分析显示, TRF 小鼠肝脏中炎症灶数量呈现特异性且显著减少; 此外, TRF 降低了肝脏中 ER 伴侣葡萄糖调节蛋白 78 和炎症小体激活因子硫氧还蛋白相互作用蛋白的基因表达, 减少肝脏 ER 应激和随后的炎症途径激活, 改善 MAFLD 肥胖小鼠的肝脏炎症^[10]。另一项为期 12 个月的研究表明, 与连续 HFD 喂养的小鼠相比, ADF 组小鼠体质量、血清转氨酶和空腹血糖 (FBG) 水平降低, 考虑与 ADF 抑制肝脏中 Toll 样受体 4 和核因子- κ B 蛋白的表达, 降低炎症通路基因 IL-1 β 、TNF- α 和血清淀粉样蛋白 A 的水平, 从而改善 IR 和肝脂肪变性有关^[11]。

1.3 调节脂质代谢, 促进白色脂肪组织褐变 脂肪组织可细分为白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT), 并进一步细分为内脏和皮下脂肪库; WAT 主要以 TG 的形式储存能量, BAT 参与产热, 可抵消能量摄入增加的影响并促进体质量减轻, WAT 的褐变可能代表了肥胖和代谢疾病的一个有前途的治疗靶点^[12]。IF 通过 PPAR α 诱导肝脏类黏蛋白 2 (recombinant orosomucoid 2, Osm2) 的表达和分泌。在脂肪组织中, Osm2 与糖蛋白 130/IL-23 受体结合, 并通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶促进脂肪褐变, 在肥胖小鼠中, Osm2 显著诱导脂肪组织褐变, 从而有效减重^[13]。另一项为期 8 周对中老年肥胖小鼠进行 TRF 的研究表明, TRF 上调了中年小鼠脂肪分解基因脂肪甘油三酯脂肪酶和脂质氧化调节因子 PPAR γ 辅激活因子 1 α 的 mRNA 水平, 增强了 BAT 产热, 从而导致能量消耗增加, 减少了 BAT 中的脂肪堆积, 而 TRF 对产热能力的调节在老年肥胖小鼠中减弱; TRF 通过下调脂肪生成调节因子 PPAR γ 和固醇调节元件结合蛋白-1C 的表达逆转肝脂质的过度积累, 并改善了中老年肥胖小鼠的葡萄糖稳态^[14]。

1.4 调节肠道微生物群 肠道微生物群可在全身代谢中起到调节作用, 肠道微生物组的生态失调会导致各种代谢紊乱及慢性炎症, 干预肠道菌群可以改善 MAFLD 患者血糖、血脂、人体测量指数和肝损伤^[15]。IF 能够有益地调节肠道微生物群, 可通过改变肠道微生物组促进 WAT 褐变并改善肥胖、IR 和肝脂肪变性^[16]。另一项肥胖

研究报告结果显示,IF可改善微生物组 α 多样性,增加乳酸杆菌等有益菌的数量,同时减少肠球菌、链球菌等有害菌的繁殖,肠道菌群组成和结构的改变影响代谢与免疫功能,糖尿病引起的氧化应激与炎症被减轻,从而改善认知功能^[17]。此外,一项为期56天的IF干预小鼠的研究结果表明,长期IF可减少辅助性T淋巴细胞2介导的炎症反应,维持肠上皮屏障的完整性和防止肠道菌群失调^[18]。

1.5 调控肝脏自噬 自噬是一个重要的分解代谢过程,它有助于根除受损的细胞器或未使用的蛋白质以维持细胞稳态,失调的自噬与包括代谢性疾病在内的多种慢性疾病有关^[19]。IF可通过激活MIF(巨噬细胞移动抑制因子)/AMPK(AMP依赖的蛋白激酶)通路,并调控其下游自噬和细胞凋亡,以改善脂质沉积和代谢紊乱,减轻MAFLD的脂毒性,并减轻体质量,改善IR^[20]。此外,研究表明IF可通过降低CD36、PPAR γ 减少脂质摄取和脂肪生成,并通过上调PPAR α 增加脂肪酸氧化,显著降低HFD诱导的促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6和单核细胞趋化蛋白-1),下调肝脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2, LCN2)、基质金属蛋白酶9和磷酸化信号转导与转录激活因子3表达,并增强肝自噬-溶酶体途径,以减少MAFLD小鼠的肝脏脂质积累、炎症和纤维化^[21]。

1.6 其他 昼夜节律代表1天内涉及的所有生理过程,例如睡眠/觉醒周期、生命体征、激素分泌、认知表现和情绪调节,进餐时间会影响新陈代谢,随意喂食时差诱导的小鼠昼夜节律紊乱会导致代谢综合征和肝损伤,从MAFLD发展为MASH和纤维化^[22]。一项为期12周针对时钟突变小鼠的研究表明,TRF可以重置在肥胖和代谢疾病中被破坏的昼夜节律,预防时钟突变小鼠的脂肪肝、血脂异常和葡萄糖耐量异常^[23]。IF可通过调节胆汁酸代谢和促进粪便胆汁酸排泄来缓解MASH^[24]。此外,IF可减少HFD诱导的脂肪组织中LCN2和半乳糖凝集素-3(GAL3)阳性巨噬细胞的增加,降低循环炎症因子LCN2和GAL3水平,减少HFD小鼠脂肪组织中的冠状结构和脂肪细胞凋亡,通过抑制血脑屏障破坏和神经炎症来改善HFD诱导的记忆缺陷和认知障碍^[7]。与此同时,IF可通过减少中枢神经系统中的氧化应激和小胶质细胞过度活化以缓解MAFLD发展过程中的认知能力下降^[25]。

2 禁食疗法治疗MAFLD的临床应用

2.1 ADF ADF包括禁食日与自由进食日,二者交替进行。一项研究表明,ADF加低糖饮食可以减少肥胖,改善

MAFLD患者的肝脏、血脂和炎症标志物^[26]。相较于单独禁食或单独运动,ADF与运动相结合可有效减少NAFLD患者的肝脂肪变性,并改善IR^[27]。一项纳入271例NAFLD患者的随机对照试验表明,在为期12周的饮食干预下,ADF组体质量显著下降8.6 kg;脂肪减少平均达到3.48 kg;TG水平明显下降;ADF的饮食依从性可达到97.5%,并且可以在相对较短的时间内(4~12周)实现体脂肪量的减少和血脂异常(TG、TC)的改善^[28]。另一项纳入70例受试者、干预时间为8周的临床研究表明,与普通卡路里限制(calorie restriction, CR)相比,ADF饮食在减少体质量、腰围以及FBG水平方面具有更显著的效果^[29]。此外,禁食5天后再调整饮食结构可正向调节肠道微生物组和免疫系统,降低血压、减轻体质量和改善其他代谢指标,从而改善代谢综合征患者的整体健康状况^[30]。

2.2 PF PF在临床应用中常采用5:2饮食,其特征是在每周正常进食5天,连续2天或非连续2天禁食(或减少热量摄入)。低碳水化合物高脂肪饮食和PF在减少MAFLD的肝脂肪变性、体质量方面均有效,PF相较于前者在降低LDL、肝硬度值方面表现更好,并且耐受性更高^[31]。PF还可明显降低FBG,提高肝脏胰岛素敏感性,降低食欲以及增加饱腹感^[32]。IGFBP-1(胰岛素样生长因子结合蛋白-1)可改善葡萄糖稳态,PF可通过提升IGFBP-1水平达到减重及改善IR的作用,在为期1年的干预研究后进行的随访观察中仍具有长期疗效^[33]。一项为期12周的临床研究表明,PF与CR均可降低体质量、BMI、腰围、臀围和腰臀比,PF组相较于CR组可更显著降低肝脂肪变性和肝纤维化程度,并且PF组HDL-C水平显著升高,LDL-C显著降低^[34]。对于老年人,PF不仅能有效减重,还可改善神经元IR,改善大脑功能、代谢和衰老情况^[35]。

2.3 TRF TRF通常禁食14~16 h/d,并在4~12 h内随意进食。一项单盲交叉试验表明,在总体热量摄入相同时(均为7 500 kJ/d),相较于标准护理组,TRF组在改善MAFLD患者的体质量、BMI、腰围和肝脂肪变性等方面效果显著;生化标志物检测表明,TRF组脂联素水平显著增加,而瘦素水平显著降低^[36]。TRF通过调节肠道微生物群,影响胆汁酸代谢,以改善血脂水平和体质量^[37]。此外,TRF改善了超重早期糖尿病患者的 β 细胞功能和胰岛素抵抗,并伴有对肥胖的有益影响^[38]。肥胖患者接受TRF后减重效果及IR改善程度与患者依从性有关^[39]。

3 中医禁食疗法

中医禁食疗法是指在禁食疗法的基础上联合中药

内服的治疗方法,在禁食期间还可配合针刺、穴位埋线、刮痧等中医传统外治法^[40]。相关实验研究表明,苓桂术甘汤联合 ADF 能够明显减轻大鼠的体质量,降低血脂水平及抗肝脏氧化应激^[41];济饥辟谷方联合 ADF 可通过提高大鼠抗氧化酶活性及胰岛素受体底物 2 mRNA 表达,从而显著减轻肝氧化应激及 IR,改善肝细胞损伤和脂质沉积^[42]。加味苓桂术甘汤联合限食可通过调节 PI3K/Akt/mTOR 通路改善糖脂代谢,从而改善脾虚痰湿型糖尿病大鼠的学习记忆能力^[43]。

近年来中医禁食疗法在治疗以 MAFLD 为代表的代谢性疾病方面展现出一定的优势。研究表明,在实施禁食疗法时,患者常出现面色无华、疲乏畏寒及舌苔增厚的体征,中医辨证为“阳气亏虚、痰浊内蕴”,临床多采用温阳健脾利湿的中药复方,旨在缓解禁食症状(饥饿、畏寒、体力下降),促进持续减重、防反弹,并改善体质^[44]。临床研究表明,中药联合禁食疗法治疗 MAFLD 可有利于减轻患者症状和体质量,改善糖脂代谢和患者肝功能,减轻 IR 并减少肝脏脂肪沉积^[45]。与此同时,中医禁食疗法能够有效降低超重及肥胖型 T2DM 患者的 FBG、糖化血红蛋白水平,改善胰岛素敏感性并缓解 IR。此外,它对于体质量、BMI、腰围、腰臀比例以及体脂百分比均表现出显著的改善作用,且具备相当的安全性保障;在 6 个月的追踪观察期间,该疗法展现出持续的疗效^[46]。中医特色疗法治疗 MAFLD 在临床运用中有独特的优势和广阔的应用前景^[47],在 5:2 禁食的基础上联合中医刮痧治疗不仅可以减少 MAFLD 患者饥饿感,降低对禁食的排斥性,还可改善临床症状^[48]。中医禁食疗法结合穴位埋线治疗脾肾两虚型单纯性肥胖,在短期内可有效控制体质量与糖脂代谢,经 3 个月治疗周期及随访观察,结合饮食指导干预,还可达成远期疗效^[49]。

4 问题与思考

综上,禁食疗法通过改善胰岛素敏感性和葡萄糖稳态、调节脂质代谢、白色脂肪组织褐变、昼夜节律、诱导自噬、调节氧化应激和炎症,以及调节肠道微生物群等机制发挥逆转或延缓 MAFLD 病情进展的作用。以 ADF、PF、TRF 为代表的禁食疗法防治 MAFLD 表现出较好的疗效,中药禁食疗法具有一定的优势。然而,由于不同禁食模式均对饮食规律和饮食时间要求严格,禁食期间患者可能出现饥饿感以及乏力、焦虑等不适,在禁食疗法开始 3 个月后患者依从性下降较为明显^[50],而坚持治疗的持续时间是禁食疗法获得长期疗效的决定性因素,患

者依从性这一最主要的难题为禁食治疗的临床推广带来挑战。对此,未来研究在实施禁食疗法前,需要全面评估患者,针对不同人群特征制订个性化的禁食方案,通过科普提升患者认知度;在实施禁食疗法过程中,积极为患者提供心理支持,并定期监测临床疗效,关注安全性指标变化,及时调整治疗方案,这有助于提高患者依从性。另外,相关研究表明,中医辨证施治中医禁食疗法可实现中医药个体化治疗,缓解禁食期饥饿感及乏力感等不适,增加患者依从性,减少对禁食时间的依赖性,达到长期获效的目的。目前,不同禁食模式防治 MAFLD 的临床证据相对较少,缺乏多中心、大样本量的临床研究,未来应进一步开展高循证级别的临床研究,探索禁食疗法治疗 MAFLD 的最佳方案。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈华鑫负责文献检索,撰写论文;郑雨珠、袁嘉辰参与文献检索,资料整理;郝尧坤负责修改论文;赵文霞、刘晓彦负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] CHAN KE, KOH TJL, TANG ASP, et al. Global prevalence and clinical characteristics of metabolic-associated fatty liver disease: A meta-analysis and systematic review of 10 739 607 individuals[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(9): 2691-2700. DOI: 10.1210/clinem/dgac321.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163. 中华医学会肝病学会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [3] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [4] TARGHER G, TILG H, BYRNE CD. Non-alcoholic fatty liver disease: A multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 578-588. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0.
- [5] KOPPOLD DA, BREINLINGER C, HANSLIAN E, et al. International consensus on fasting terminology[J]. Cell Metab, 2024, 36(8): 1779-1794. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.06.013.
- [6] HABIBULLAH M, JEMMIEH K, OUDA A, et al. Metabolic-associated fatty liver disease: A selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1291501. DOI: 10.3389/fmed.2024.1291501.
- [7] LEE J, AN HS, SHIN HJ, et al. Intermittent fasting reduces neuroinflammation and cognitive impairment in high-fat diet-fed mice by downregulating lipocalin-2 and galectin-3[J]. Nutrients, 2024, 16(1): 159. DOI: 10.3390/nu16010159.
- [8] LIU XL, ZHANG Y, MA CY, et al. Alternate-day fasting alleviates high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease through controlling PPAR α /Fgf21 signaling[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4): 3113-3122. DOI: 10.1007/s11033-022-07142-5.

- [9] PATEL S, YAN ZH, REMEDI MS. Intermittent fasting protects β -cell identity and function in a type-2 diabetes model[J]. *Metabolism*, 2024, 153: 155813. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155813.
- [10] WILSON RB, ZHANG R, CHEN YJ, et al. Two-week isocaloric time-restricted feeding decreases liver inflammation without significant weight loss in obese mice with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9156. DOI: 10.3390/ijms21239156.
- [11] YANG WW, CAO M, MAO XD, et al. Alternate-day fasting protects the livers of mice against high-fat diet-induced inflammation associated with the suppression of Toll-like receptor 4/nuclear factor κ B signaling[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(6): 586-593. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.02.001.
- [12] ZHAO CL, ZHOU C, SHANG DF, et al. Influence of white fat browning on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 909-914. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.025.
- 赵晨露, 周铨, 尚东方, 等. 白色脂肪棕色化对非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 909-914. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.025.
- [13] ZHU XJ, WANG XR, WANG JG, et al. Intermittent fasting-induced Orm2 promotes adipose browning via the GP130/IL23R-p38 cascade[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(42): e2407789. DOI: 10.1002/adv.202407789.
- [14] YANG YZ, LIU DX. Impacts of time-restricted feeding on middle-aged and old mice with obesity[J]. *J Physiol*, 2024, 602(22): 6109-6123. DOI: 10.1113/JP285462.
- [15] MADDINENI G, OBULAREDDY SJ, PALADIYA RD, et al. The role of gut microbiota augmentation in managing non-alcoholic fatty liver disease: An in-depth umbrella review of meta-analyses with grade assessment [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(8): 4714-4731. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002276.
- [16] LI GL, XIE C, LU SY, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4): 672-685. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.019.
- [17] LIU ZG, DAI XS, ZHANG HB, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 855. DOI: 10.1038/s41467-020-14676-4.
- [18] MA RX, HU JQ, FU W, et al. Intermittent fasting protects against food allergy in a murine model via regulating gut microbiota[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1167562. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1167562.
- [19] GALLUZZI L, BAEHRECKE EH, BALLABIO A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes[J]. *EMBO J*, 2017, 36(13): 1811-1836. DOI: 10.15252/embj.201796697.
- [20] LI DZ, DUN YS, QI DK, et al. Intermittent fasting activates macrophage migration inhibitory factor and alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 13068. DOI: 10.1038/s41598-023-40373-5.
- [21] KIM KE, SHIN HJ, JU Y, et al. Intermittent fasting attenuates metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis by enhancing the hepatic autophagy-lysosome pathway[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4574. DOI: 10.3390/nu15214574.
- [22] KETTNER NM, VOICU H, FINEGOLD MJ, et al. Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 909-924. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.10.007.
- [23] CHAIX A, LIN T, LE HD, et al. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2): 303-319. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.004.
- [24] LIN XZ, ZHU X, XIN Y, et al. Intermittent fasting alleviates non-alcoholic steatohepatitis by regulating bile acid metabolism and promoting fecal bile acid excretion in high-fat and high-cholesterol diet fed mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(14): e2200595. DOI: 10.1002/mnfr.202200595.
- [25] ZHANG WT, WANG J, WANG LF, et al. Alternate-day fasting prevents non-alcoholic fatty liver disease and working memory impairment in diet-induced obese mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 110: 109146. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109146.
- [26] KORD-VARKANEH H, SALEHI-SAHLABADI A, TINSLEY GM, et al. Effects of time-restricted feeding (16/8) combined with a low-sugar diet on the management of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. *Nutrition*, 2023, 105: 111847. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111847.
- [27] EZPELETA M, GABEL K, CIENFUEGOS S, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 56-70. e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.12.001.
- [28] CAI H, QIN YL, SHI ZY, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised controlled trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 219. DOI: 10.1186/s12876-019-1132-8.
- [29] PARVARESH A, RAZAVI R, ABBASI B, et al. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 47: 102187. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.08.021.
- [30] MAIFELD A, BAROLOMAEUS H, LÖBER U, et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1970. DOI: 10.1038/s41467-021-22097-0.
- [31] HOLMER M, LINDQVIST C, PETERSSON S, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet-a randomised controlled trial[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(3): 100256. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100256.
- [32] GAO YF, TSINTZAS K, MACDONALD IA, et al. Effects of intermittent (5:2) or continuous energy restriction on basal and postprandial metabolism: A randomised study in normal-weight, young participants[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(1): 65-73. DOI: 10.1038/s41430-021-00909-2.
- [33] EKBERG NR, HELLBERG A, SUNDQVIST ML, et al. The 5:2 diet affects markers of insulin secretion and sensitivity in subjects with and without type 2 diabetes-a non-randomized controlled trial[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9731. DOI: 10.3390/ijms25179731.
- [34] WANG YY, TIAN F, QIAN XL, et al. Effect of 5:2 intermittent fasting diet versus daily calorie restriction eating on metabolic-associated fatty liver disease-a randomized controlled trial[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1439473. DOI: 10.3389/fnut.2024.1439473.
- [35] KAPOGIANNIS D, MANOLOPOULOS A, MULLINS R, et al. Brain responses to intermittent fasting and the healthy living diet in older adults [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(8): 1668-1678. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.05.017.
- [36] FEEHAN J, MACK A, TUCK C, et al. Time-restricted fasting improves liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease-a single blinded crossover trial[J]. *Nutrients*, 2023, 15(23): 4870. DOI: 10.3390/nu15234870.
- [37] KHAN MN, KHAN SI, RANA MI, et al. Intermittent fasting positively modulates human gut microbial diversity and ameliorates blood lipid profile[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 922727. DOI: 10.3389/fmicb.2022.922727.
- [38] KRAMER CK, ZINMAN B, FEIG DS, et al. Effect of time-restricted eating on β -cell function in adults with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110(6): e2045-e2053. DOI: 10.1210/clinem/dgae594.
- [39] AKASHEH RT, ANKIREDDY A, GABEL K, et al. Effect of time-restricted eating on circulating levels of IGF1 and its binding proteins in obesity: An exploratory analysis of a randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2024, 16(20): 3476. DOI: 10.3390/nu16203476.
- [40] LI H, XIAO MZ, LI HF, et al. Expert consensus on fasting therapy in traditional Chinese medicine (draft for comment), 1st edition, 2019[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2019, 29(6): 577-580.
- 李辉, 肖明中, 李恒飞, 等. 中医禁食疗法专家共识(征求意见稿)2019年第1版[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(6): 577-580.
- [41] ZHANG JJ, HUANG YJ, KE B, et al. Effect of alternate-day fasting therapy combined with Ling-Gui-Zhu-Gan(LGZG) decoction on hepatic oxidative stress in hyperlipidemic rat[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2014, 25(7): 1786-1789. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2014.07.108.
- 张俊杰, 黄颖娟, 柯斌, 等. 隔日禁食疗法联合苓桂术甘汤对高脂血症大

- 鼠肝脏氧化应激的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1786-1789. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2014.07.108.
- [42] ZHANG Y, LUO JX, YANG F, et al. Effect of alternate-day fasting combined with Jijibigu prescription on liver oxidative stress and insulin receptor substrate 2 in rats with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(10): 905-908. 张杨, 骆建兴, 杨芳, 等. 隔日禁食结合济饥辟谷方对NAFLD大鼠肝脏氧化应激及IRS 2的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(10): 905-908.
- [43] SHI L, KE B, YANG YB, et al. Effects of modified Linggui Zhugan decoction combined with dietary restrictions on PI3K/Akt/mTOR pathway in hippocampus of rats with spleen deficiency and phlegm dampness-induced diabetic encephalopathy[J]. J Chin Med Mater, 2018, 41(5): 1186-1190. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2018.05.038. 师林, 柯斌, 杨玉彬, 等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病大鼠海马组织PI3K/Akt/mTOR通路的影响[J]. 中药材, 2018, 41(5): 1186-1190. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2018.05.038.
- [44] LI H, QIN J. A new method to treat obesity and its metabolic complications: Fasting without hunger therapy[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2018, 28(6): 321-324. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.06.001. 李辉, 秦鉴. 治疗肥胖及其代谢并发症的新方法—无饥饿禁食疗法[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(6): 321-324. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.06.001.
- [45] SHEN WZ, LIAO SR, LIANG BJ, et al. Clinical study on weekend fasting joined with modified Linggui ZhuGan decoction in the treatment for non-alcoholic fatty liver disease[J]. West J Tradit Chin Med, 2020, 33(3): 12-16. DOI: 10.12174/j.issn.1004-6852.2020.03.04. 沈维增, 廖圣裕, 梁炳君, 等. 周末禁食联合加味苓桂术甘汤治疗非酒精性脂肪肝病的临床研究[J]. 西部中医药, 2020, 33(3): 12-16. DOI: 10.12174/j.issn.1004-6852.2020.03.04.
- [46] ZHANG TY, LIU TL, HU JG, et al. Clinical effects of Chinese medicine fasting therapy in overweight/obese type 2 diabetes patients[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2022, 43(4): 613-620. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0412. 张汀滢, 刘桃丽, 胡建国, 等. 中医禁食疗法对超重/肥胖2型糖尿病患者的临床疗效[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(4): 613-620. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0412.
- [47] ZHAO WX, YANG PW. Effect and mechanism of external therapy of traditional Chinese medicine in treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(10): 1942-1948. DOI: 10.12449/JCH241003. 赵文霞, 杨培伟. 中医外治法在非酒精性脂肪性肝病中的应用及其疗效机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 1942-1948. DOI: 10.12449/JCH241003.
- [48] FEI JL, LIU ST, CHEN Q, et al. Clinical observation on treating obese nonalcoholic fatty liver disease by the Hufu Tongbian scraping with hunger-free fasting therapy[J]. Clin J Chin Med, 2022, 14(23): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2022.23.017. 费景兰, 刘素彤, 陈茜, 等. 虎符铜砭刮痧配合无饥饿禁食疗法治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. 中医临床研究, 2022, 14(23): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2022.23.017.
- [49] HUANG WX, LIU HS, LI F, et al. Clinical study on the treatment of simple obesity with deficiency of spleen and kidney by fasting therapy of traditional Chinese medicine combined with catgut embedding at acupoint [J]. J Shaanxi Univ Chin Med, 2022, 45(6): 123-127. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.06.024. 黄伟旋, 刘浩生, 李芳, 等. 中医禁食疗法联合穴位埋线治疗脾肾两虚型单纯性肥胖临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(6): 123-127. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.06.024.
- [50] VARADY KA, CIENFUEGOS S, EZPELETA M, et al. Cardiometabolic benefits of intermittent fasting[J]. Annu Rev Nutr, 2021, 41: 333-361. DOI: 10.1146/annurev-nutr-052020-041327.

收稿日期: 2024-12-02; 录用日期: 2025-01-03

本文编辑: 王莹

引证本文: CHEN HX, ZHAO WX, YUAN JC, et al. Current status and reflections on the prevention and treatment of metabolic associated fatty liver disease through different fasting patterns [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1643-1648. 陈华鑫, 赵文霞, 袁嘉辰, 等. 不同禁食模式防治代谢相关脂肪性肝病的现状及思考[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1643-1648.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》入选“全球OA期刊索引(OAJ)”首批收录期刊

2025年1月13日,“全球OA期刊索引(OA Journal Index,OAJ)”公布首批收录期刊共计338种,涉及19个学科领域,其中医学期刊125种(英文120种,中文5种),《临床肝胆病杂志》成功入选OAJ首批收录期刊。

OAJ由中国科学院文献情报中心-中国教育图书进出口有限公司(NSL-CEPIEC)“开放获取资源评价”联合实验室(OARE)联合推出,仅收录在学术贡献、出版规范和科研诚信等方面符合高标准的完全开放获取期刊,有助于学术界区分高质量OA期刊与低质量或掠夺性期刊,推动OA出版模式的健康发展。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年8月25日