

槲皮素对实验性非酒精性脂肪肝的疗效的 Meta分析

房雨晨, 沈楠, 缪虹雨, 潘洁露, 喻晓, 邢练军*

上海中医药大学附属龙华医院, 脾胃病二科, 上海

收稿日期: 2023年2月7日; 录用日期: 2023年3月20日; 发布日期: 2023年3月31日

摘要

本研究的目的是系统地评估槲皮素治疗实验性非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的疗效。方法: 检索Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、国家生物医学数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库, 寻找数据库成立至2022年5月期间所有关于槲皮素治疗实验性NAFLD的中英文随机试验。干预措施包括槲皮素、槲皮素提取物等。观察的理化指标包括肝功能、血糖、血脂和炎症因子等。有两位研究人员都进行了文献回顾和数据提取, 然后用Revman 5.4软件进行数据分析。结果: 共筛选了11项随机对照动物试验, 样本为205只动物。荟萃分析的结果显示1) NAFLD干预组相较模型组在降低ALT (MD-1.62, 95%CI为-2.22~-1.03; P = 0.71; I² = 0%)、AST (MD-2.22, 95%CI为-2.89~-1.55; P = 0.52; I² = 0%)、ALP (MD-3.69, 95%CI为-4.66~-2.71; P = 0.29; I² = 19%)方面的效果更加优越; 2) 干预组的血脂改善效果优于模型组, TC (MD-2.22, 95%CI为-2.86~-1.55; P = 0.35; I² = 9%)、TG (MD-1.33, 95%CI为-1.75~-0.91; P = 0.16; I² = 37%); 3) 血糖(MD-3.30, 95%CI为-4.93~-1.68; P < 0.00001; I² = 86%)以及HOMA-IR (MD-1.71, 95%CI为-2.75~-0.68; P = 0.07; I² = 61%)得到改善; 4) 减轻体重(MD-2.79, 95%CI为-3.64~-1.94; P = 0.30; I² = 17%); 5) 降低肝指数(MD-6.19, 95%CI为-8.00~-4.38; P = 0.65; I² = 0%); 6) 调节相关炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的表达, 表明其起到抗实验性NAFLD作用。结论: 槲皮素对NAFLD有明显的疗效, 为未来NAFLD的临床治疗提供了指导, 但缺点是仍需要足够大的样本和多中心的随机对照试验来证实这点。

关键词

非酒精性脂肪肝, NAFLD, 动物实验, 槲皮素

Meta-Analysis of the Effect of Quercetin on Experimental Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Yuchen Fang, Nan Shen, Hongyu Miao, Jielu Pan, Xiao Yu, Lianjun Xing*

*通讯作者。

文章引用: 房雨晨, 沈楠, 缪虹雨, 潘洁露, 喻晓, 邢练军. 槲皮素对实验性非酒精性脂肪肝的疗效的 Meta 分析[J]. 中医学, 2023, 12(3): 652-662. DOI: 10.12677/tcm.2023.123100

Second Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Feb. 7th, 2023; accepted: Mar. 20th, 2023; published: Mar. 31st, 2023

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy of quercetin in experimental non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and provide evidence for clinical treatment. **Methods:** Internet search in Chinese and English databases such as Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and Wanfang. From the date of the establishment of databases to May 2022, the literature of Chinese and English randomized controlled trials on quercetin treatment of experimental NAFLD was collected. The intervention group consisted of quercetin, quercetin extracts etc. The outcome measures were liver function, blood glucose, blood lipids, inflammatory factor and related physicochemical parameters. After the two researchers reviewed the literature together and extracted the data, they analysed the data using Review Manager 5.4 software. **Results:** A total of 11 RCT tests and 205 animal cases were included. The results of this Meta analysis showed that 1) ALT (MD-1.62, 95%CI: -2.22~-1.03; P = 0.71; I² = 0%), AST (MD-2.22, 95%CI: -2.89~-1.55; P = 0.52; I² = 0%), ALP (MD-3.69, 95%CI: -4.66~-2.71; P = 0.29; I² = 19%) were much lower in the intervention group than in the model one, liver function was improved; 2) TC (MD-2.22, 95%CI: -2.86~-1.55; P = 0.35; I² = 9%), TG (MD-1.33, 95%CI: -1.75~-0.91; P = 0.16; I² = 37%) were more improved than model group; 3) Blood glucose (MD-3.30, 95%CI: -4.93~-1.68; P < 0.00001; I² = 86%) and HOMA-IR (MD-1.71, 95%CI: -2.75~-0.68; P = 0.07; I² = 61%) were more improved than model group; 4) Body weight (MD-2.79, 95%CI: -3.64~-1.94; P = 0.30; I² = 17%) was more reduced than model group; 5) Liver index (MD-6.19, 95%CI: -8.00~-4.38; P = 0.65; I² = 0%) was more reduced than model group; 6) Expression of related inflammatory factors (TNF- α , IL-6, IL-1 β) was regulated, which played a role in improving experimental NAFLD. **Conclusion:** Quercetin has efficacy on experimental NAFLD, as well as the certain guiding significance for NAFLD clinical diagnosis and treatment in the future, but it still needs to be validated by sufficient large sample and multi-center RCT study.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD, Animal Experiments, Quercetin

Copyright © 2023 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

NAFLD 包括非酒精性单纯脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH)和非酒精性脂肪性肝硬化, 它们与胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)和遗传易感性密切相关。肥胖症的特点是广泛的代谢紊乱和多余的脂肪堆积, 其发病率随着现代生活方式和饮食的改变而增加。NAFLD 在成年人中的发病率为 20%至 33% [1]。近年来, 大量的药理研究表明, 槲皮素具有降血糖、降血脂、保护心血管、抗炎、抗癌和保护肝脏的作用, 因此在治疗代谢性疾病方面具有良好的潜力, 目前已成为 NAFLD 的热门研究治疗方法[2]。在本研究中, 系统地评估了槲皮素对实验性 NAFLD 的影响, 为未来的相关临床试

验提供了一个参考。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索

电脑检索 Pubmed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、中国生物医学数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库, 收集筛选槲皮素治疗 NAFLD 的动物实验研究。检索时限从建库到 2022 年 5 月止。检索策略是将主题词和自由词结合共同进行检索。中文检索词为“非酒精性脂肪性肝病”“非酒精性单纯性脂肪肝”“非酒精性肝炎”“非酒精性脂肪性肝炎”“非酒精性肝硬化”“非乙醇性脂肪肝”“非乙醇性脂肪性肝病”“非乙醇性脂肪性肝炎”“槲皮素”“槲皮素提取”“槲皮素衍生物”“斛皮素”; 英文检索词为“Non-alcoholic Fatty Liver Disease [MeSH]”“NAFLD”“Quercetin”。

2.2. 纳入标准

2.2.1. 文献类型

随机对照动物实验文献。

2.2.2. 研究对象

通过不同的造模方法得到的 NAFLD 实验动物模型。

2.2.3. 干预措施

模型组接受生理盐水或羧甲基纤维素钠或不干预, 而干预组只接受槲皮素治疗, 药物剂量及用药疗程均不限。

2.2.4. 观察指标

主要的观察指标为谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、实验对象体重、肝脏指数、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)。

2.2.5. 风险偏倚评估

利用 Cochrane 风险偏倚评估工具, 对所收录的文献进行质量评估。评估因素包括: 随机序列的产生, 分配隐藏, 受试者、研究者及结局评估中的盲法、观察指标报告是否客观完整、选择性发表以及其他偏倚。最终对纳入研究文献的各个条目分别给出高风险、不清楚、低风险的质量评价。

2.3. 排除标准

1) 不相关或重复的文献; 2) 非动物实验; 3) 不含使用槲皮素干预的 NAFLD 组或采用了除槲皮素之外干预措施的实验组; 4) 综述和/或 meta 分析; 5) 结果数据不足; 6) RCT 或临床研究; 7) 无法获取全文。

2.4. 数据提取

使用 Endnote20 软件, 两位研究人员遵循纳入和排除标准, 各自通过阅读摘要和全文来检查文献。提取的信息包括作者、出版日期、动物类型、样本量、随机化方法、干预和结果测量。第三位研究人员介入解决任何分歧。

2.5. 统计分析

使用 Revman5.4 软件, 对于连续变量, 采用标准化平均差(SMD)及其 95%置信区间(CI)作为疗效分析

统计的方法。异质性检验主要是 Q 统计量检验和 I^2 检验两种方法。当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时, 说明同质性好, 选用固定效应模型; 当 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 时表示异质性较大, 选择随机效应模型。本研究未使用漏斗图评估发表偏差, 是由于被收录的研究涉及单一结果的研究不到 10 项。

3. 结果

3.1. 文献检索的结果

按照之前的检索策略, 从文献检索中共检索到 436 篇相关文章。首先, 删除了 181 篇重复的文章, 在对全文进行筛选后, 剩下的 11 篇文章被纳入 meta 分析。文献选择过程和结果见图 1。

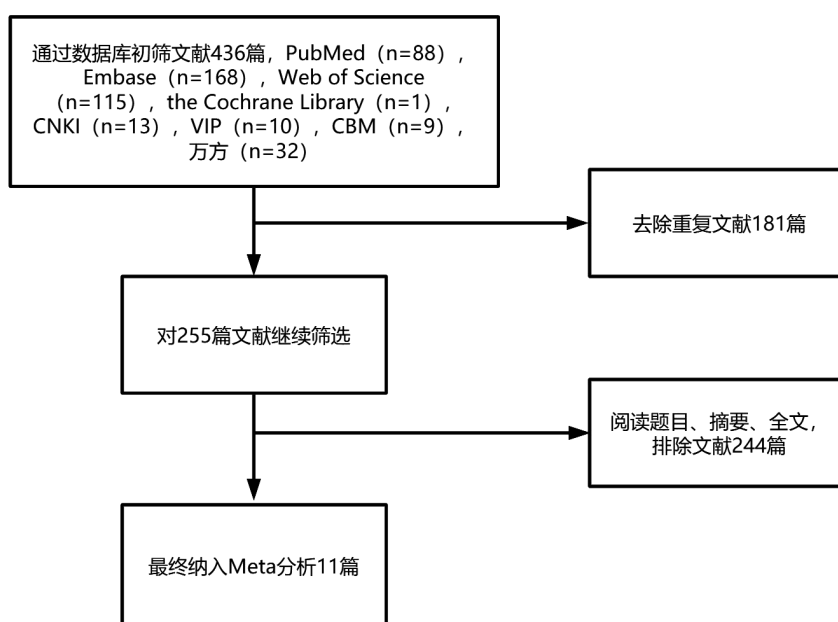


Figure 1. Flowchart of the article selection process and outcome
图 1. 文献筛选流程及结果

3.2. 纳入研究表

最终收录了 11 篇论文, 其中英文 7 篇, 中文 4 篇。动物总样本量为 205 只, 其中干预组 103 只, 模型组 102 只。以上文章发表于 2012 年至 2022 年之间。被纳入研究的动物是大鼠或小鼠, 干预结果及指标见表 1。

Table 1. Intervention outcomes and indicators of included studies

表 1. 纳入研究的干预结局及指标

纳入研究	干预疗程	干预措施		主要结局指标
		T	C	
J. J. Jiang	12 周	QUE	去离子水	1、4
X. R. Gao	4 周	QUE	羧甲基纤维素钠	2、5
H. Yang	8 周	QUE	无	1、3、6
刘鸣昊	9 周	QUE	羧甲基纤维素钠	1、2、4、5

Continued

D. Porras	16 周	QUE	水	1、2、3、4、6
李剑波	4 周	QUE	生理盐水	1、2、6
K.M.Surapaneni	4 周	QUE	无	1
白纪红	12 周	QUE	生理盐水	3
H. Z. Ying	4 周	QUE	无	1、2、3、6
S. K. Panchal	8 周	QUE	无	1
张茂华	8 周	QUE	生理盐水	2、3

注：1) 肝功能(包括 ALT、AST、ALP); 2) 血脂(TC、TG); 3) 血糖、糖代谢(HOMA-IR); 4) 体重; 5) 肝脏指数; 6) 炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 。

3.3. 纳入文献质量评价

收录的 11 篇文献中，9 篇文献[3]-[11]明确了随机分配方法，其余文献[12] [13]均未提及随机词语。所有纳入文献的结果都是完整的，未见有选择性的报导结果，也未有其他不确定来源的偏倚文献。风险偏倚评价如图 2 所示。

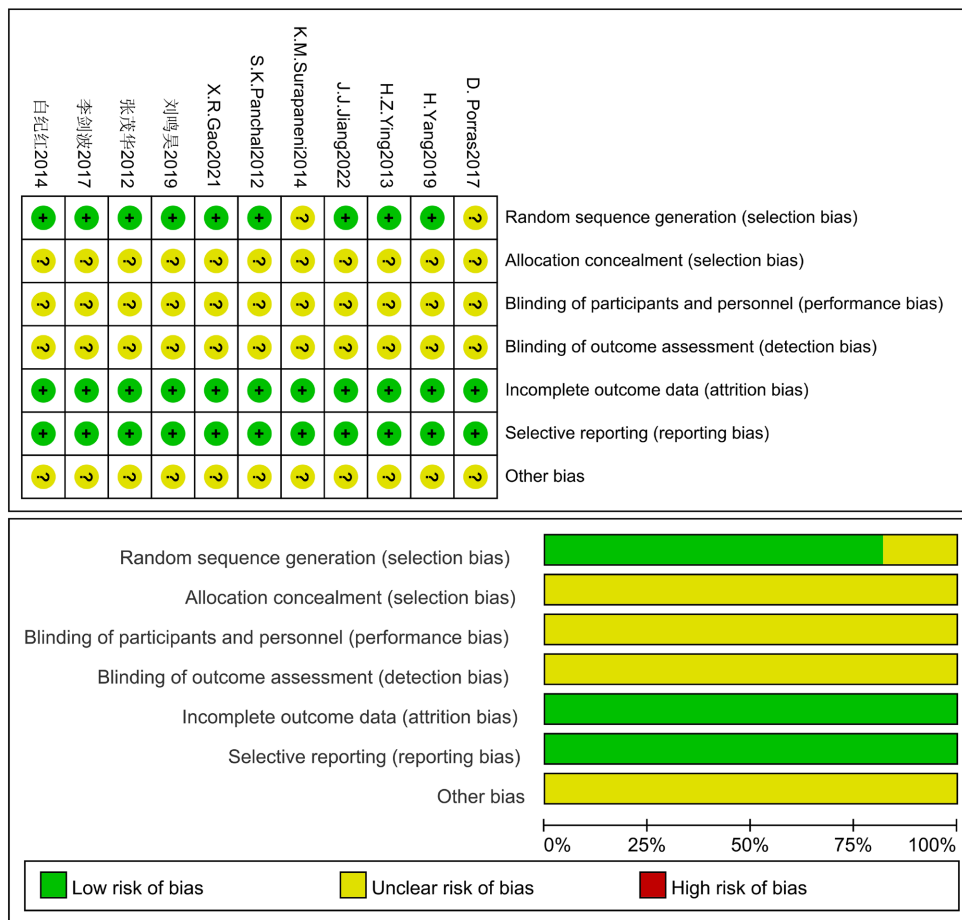


Figure 2. The risk of bias graph of included studies
图 2. 纳入研究文献的风险偏倚评价

3.4. 主要结局指标

3.4.1. 肝功能

4 项研究共 32 只实验动物比较 ALT: 异质性检验没有发现明显异质性($P = 0.71, I^2 = 0\%$), 所以采用固定效应模型进行分析。干预组动物 ALT 改善程度优于模型组(MD-1.62, 95%CI 为-2.22~-1.03; $P = 0.71; I^2 = 0\%$)。见图 3。

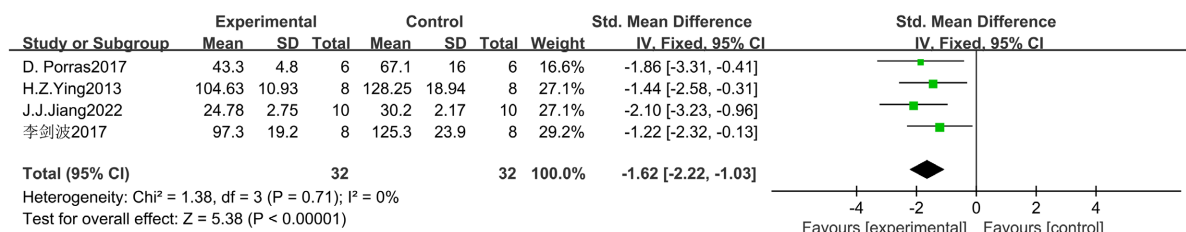


Figure 3. The comparison forest plot on ALT

图 3. ALT 比较森林图

4 项研究共 32 只实验动物比较 AST: 异质性检验无显著异质性($P = 0.52, I^2 = 0\%$), 故分析采用固定效应模型。干预组动物 AST 改善作用优于模型组(MD-2.22, 95%CI 为-2.89~-1.55; $P = 0.52; I^2 = 0\%$)。见图 4。

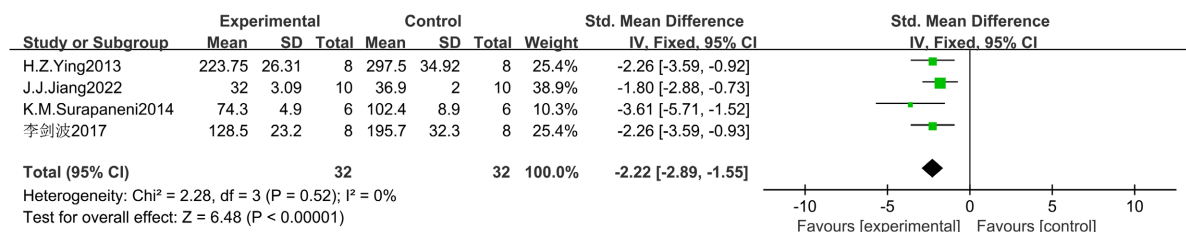


Figure 4. The comparison forest plot on AST

图 4. AST 比较森林图

3 项研究共 27 个实验动物对 ALP 进行了比较: 异质性检验表明各研究相互之间存在不明显的较低异质性($P = 0.29, I^2 = 19\%$), 故采用了固定效应模型分析。干预组动物的 ALP 改善程度较模型组更显著(MD -3.69, 95%CI 为-4.66~-2.71; $P = 0.29; I^2 = 19\%$)。见图 5。

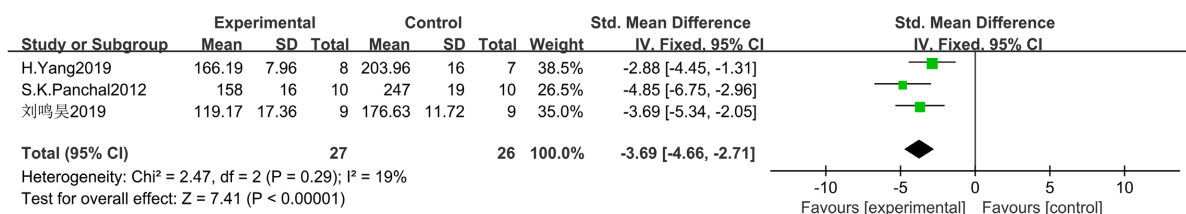


Figure 5. The comparison forest plot on ALP

图 5. ALP 比较森林图

3.4.2. 血脂(TC, TG)

对 TC 进行比较的 4 项研究共包含 33 个实验动物: 异质性检查显示各研究之间异质性较低($P = 0.35,$

$I^2 = 9\%$)并不明显, 因此采用固定效应模型分析。干预组对实验动物 TC 的改善优于模型组(MD=-2.22, 95%CI 为-2.86~-1.55; $P = 0.35$; $I^2 = 9\%$)。见图 6。

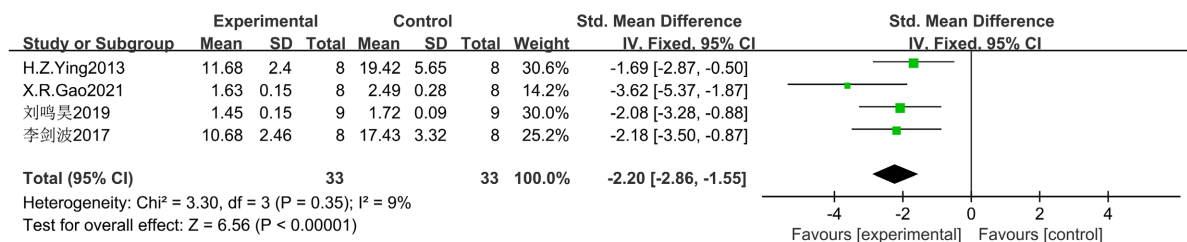


Figure 6. The comparison forest plot on TC

图 6. TC 比较森林图

对 TG 进行比较的 7 项研究共包含 59 个实验动物: 异质性检查显示, 各研究之间异质性较低($P = 0.16$, $I^2 = 37\%$)并不明显, 因此采用固定效应模型进行分析。干预组比模型组对实验动物 TG 改善程度更好(MD -1.33, 95%CI 为-1.75~-0.91; $P = 0.16$; $I^2 = 37\%$)。见图 7。

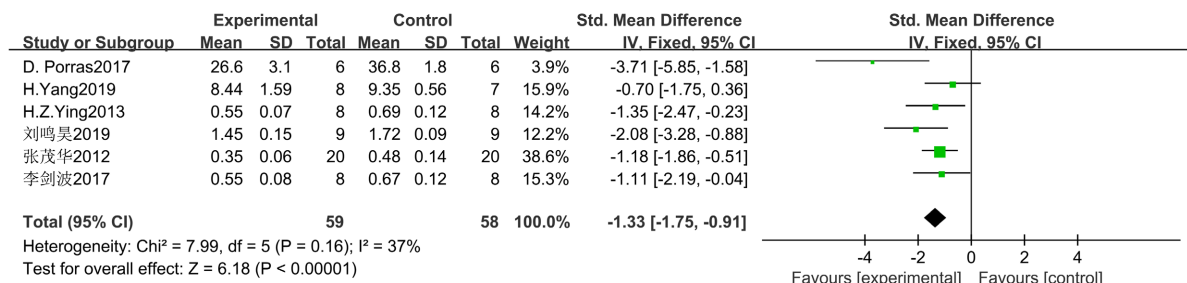


Figure 7. The comparison forest plot on TG

图 7. TG 比较森林图

3.4.3. 血糖、HOMA-IR

6 项研究共 58 个实验动物比较了血糖: 异质性检验表明存在显著异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 86\%$), 因此使用随机效应模型分析。干预组实验动物的血糖调节优于模型组(MD=-3.30, 95%CI 为-4.93~-1.68; $P < 0.00001$; $I^2 = 86\%$)。见图 8。

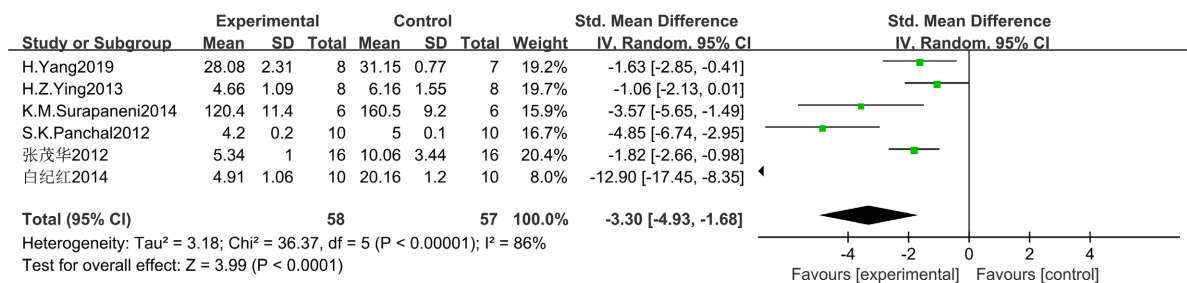


Figure 8. The comparison forest plot on GLU

图 8. 血糖比较森林图

HOMA-IR

3 项研究共 36 个实验动物对 HOMA-IR 进行了比较: 异质性检验表明存在显著的异质性($P = 0.07$, $I^2 =$

61%), 因此通过随机效应模型进行分析。干预组实验动物的 HOMA-IR 降低程度显著于模型组(MD=-1.71, 95%CI 为-2.75~-0.68; $P = 0.07$; $I^2 = 61\%$)。见图 9。

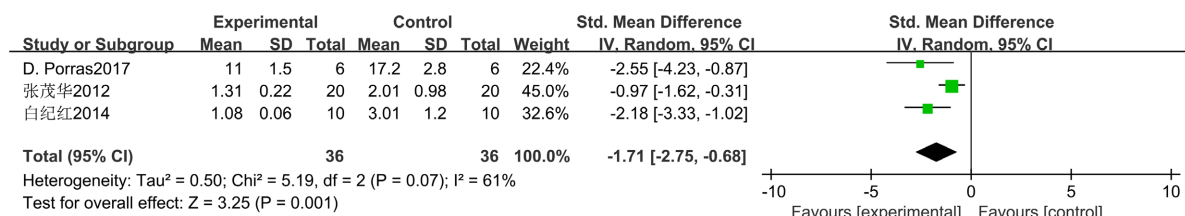


Figure 9. The comparison forest plot on HOMA-IR

图 9. HOMA-IR 比较森林图

3.4.4. 体重

3 项研究共 25 个实验动物比较体重: 异质性检验显示异质性($P = 0.30$, $I^2 = 17\%$)较低并不显著, 因此采用固定效应模型分析。干预组对实验对象的体重减轻程度优于模型组(MD=-2.79, 95%CI 为-3.64~-1.94; $P = 0.30$; $I^2 = 17\%$)。见图 10。

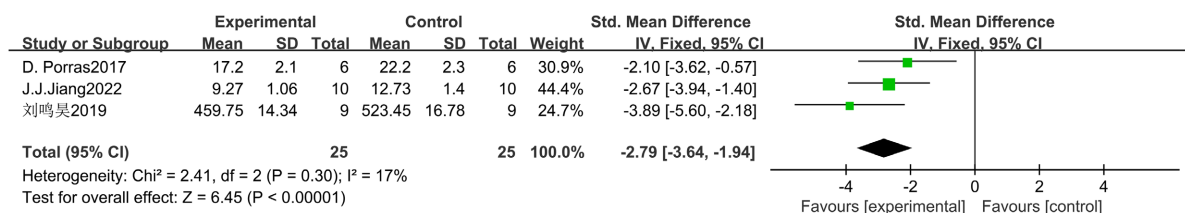


Figure 10. The comparison forest plot on weight

图 10. 体重比较森林图

3.4.5. 肝指数

2 项研究共 17 个实验动物比较肝指数: 异质性检验表明不存在明显异质性($P = 0.65$, $I^2 = 0\%$), 故采用了固定效应模型分析。干预组对实验对象的肝指数降低作用优于模型组(MD=-6.19, 95%CI 为-8.00~-4.38; $P = 0.65$; $I^2 = 0\%$)。见图 11。

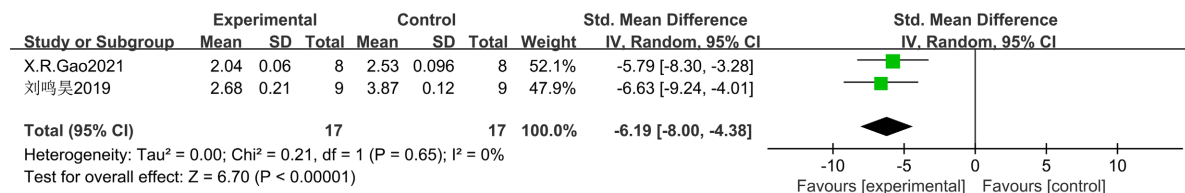


Figure 11. The comparison forest plot on liver index

图 11. 肝指数比较森林图

3.4.6. 炎症因子

IL-6

对 IL-6 进行比较的有 4 项研究包含了 30 个实验动物: 异质性检验表明存在着较低水平异质性($P = 0.30$, $I^2 = 18\%$), 故采用了固定效应模型分析。干预组对实验对象 IL-6 的降低作用优于模型组(MD=-4.50, 95%CI 为-5.60~-3.40; $P = 0.30$; $I^2 = 18\%$)。见图 12。

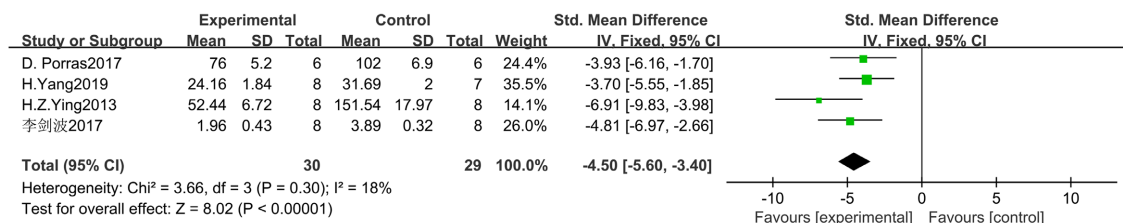


Figure 12. The comparison forest plot on IL-6

图 12. IL-6 比较森林图

IL-1 β

对 IL-1 β 进行比较的有 2 项研究包含了 16 个实验动物: 异质性检验表明无明显的异质性(P = 0.78, I² = 0%), 故采用固定效应模型进行分析。干预组实验动物的 IL-1 β 较模型组更显著地降低(MD-4.52, 95%CI 为-6.00~-3.04; P = 0.78; I² = 0%)。见图 13。

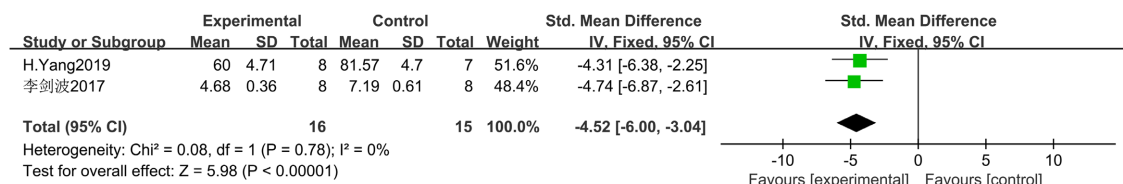


Figure 13. The comparison forest plot on IL-1 β

图 13. IL-1 β 比较森林图

TNF- α

3 项研究共 24 个实验动物比较 TNF- α : 异质性检验表明异质性较低(P = 0.27, I² = 23%), 故通过固定效应模型进行分析。干预组对实验对象的 TNF- α 降低作用优于模型组(MD-3.39, 95%CI 为-4.39~-2.40; P = 0.27; I² = 23%)。见图 14。

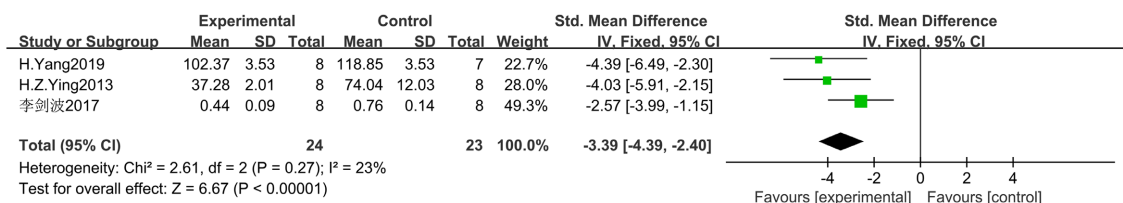


Figure 14. The comparison forest plot on TNF- α

图 14. TNF- α 比较森林图

3.5. 敏感性分析

血糖和 HOMA-IR 的 Meta 分析显示有高度的异质性。对 6 项血糖试验的敏感性分析表明, 排除个别试验并没有减少荟萃分析结果的异质性, 推测异质性产生可能是由于不同试验中使用的动物种类不同导致的血糖参考范围不同, 血糖测量时间的不一致, 以及胰岛素剂量的不同。此外, 文献中的 HOMA-IR 研究较少, 因此没有进行敏感性分析。对于其他结局指标, 通过逐一分析排除个别研究的敏感性, 最终统计结果无明显变化, 提示结果稳定。

3.6. 漏斗图分析

本研究没有使用漏斗图进行发表偏倚评价, 是由于涉及单一结局指标的纳入研究数量少于 10 项。

4. 讨论

NAFLD 作为目前发病率最高的慢性肝脏疾病,除了对肝脏本身的影响还有可能导致各种肝外并发症,因此,对 NAFLD 的防治引起人们的高度关注。黄酮类和类胡萝卜素等膳食化合物的使用被研究证实可作为 NAFLD 的治疗策略,槲皮素是其中的一个成分。人们日常可食用的蔬菜、水果中广泛存在槲皮素,其作为膳食中的一种抗氧化剂而受到人们的普遍重视。有结果[14]提示槲皮素可能是类黄酮家族中最有效的自由基清除剂,它显示出显著的抗氧化能力,以及清除人体内产生的自由基的能力,以维持体内的稳态。近年大量证据表明,可将槲皮素作为预防 NAFLD 的潜在候选药物,它可以减少肝脏炎症和肝脏纤维化,维持氧化还原平衡并减少肝脏脂质的吸收[15]。本文研究表明,槲皮素对实验性 NAFLD 起到一定的治疗作用,源于其可以改善肝脏功能,降低血脂、血糖、HOMA-IR、炎症因子、降低体重、降低肝指数等。本研究的局限性在于所纳入的研究的整体质量不够高,无法实现动物种类、槲皮素剂量等的完全同质性,样本量小,以及不明偏倚的可能性;由于纳入研究的数量不到 10 项,本文缺少了评估发表偏倚;本文纳入的大多数研究的随机分配隐藏没有得到详细描述;另外,NAFLD 作为一种慢性疾病,肝脏病理指标和生化指标的改善可能需要较长的时间,而本研究纳入的研究干预时间普遍较短,最长时间为 16 周,不利于槲皮素对 NAFLD 的治疗效果确认,如果可以纳入更多的长期研究则效果更佳。如果今后形成统一的疗效评价体系及标准,大量开展符合多中心、大样本、随机对照原则的试验,多纳入客观指标(肝功能、血糖、血脂、相关炎症指标等),则更加有利于形成高级别的循证学依据,进一步指导临床应用槲皮素治疗 NAFLD。

基金项目支持

上海市科委“科技创新行动计划”医学创新研究专项(22Y11921500);上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(2021 年~2023 年)(ZY(2021-2023)-0204 -08);上海中医药大学后备卓越中医人才(人事[2020]012 号);浦东名中医培养计划(PWRzm2020-03)。

参考文献

- [1] 张声生,李军祥.非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J].临床肝胆病杂志,2017,33(12):2270-2274.
- [2] Yi, H., Peng, H., Wu, X., et al. (2021) The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases: Pharmacological Data and Clinical Evidence. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, Article ID: 6678662. <https://doi.org/10.1155/2021/6678662>
- [3] Jiang, J.-J., Zhang, G.-F., Zheng, J.-Y., Sun, J.-H. and Ding, S.-B. (2022) Targeting Mitochondrial ROS-Mediated Ferroptosis by Quercetin Alleviates High-Fat Diet-Induced Hepatic Lipotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 13, Article 876550. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.876550>
- [4] Gao, X.-R., Chen, Z., Fang, K., Xu, J.-X. and Ge, J.-F. (2021) Protective Effect of Quercetin against the Metabolic Dysfunction of Glucose and Lipids and Its Associated Learning and Memory Impairments in NAFLD Rats. *Lipids in Health and Disease*, 20, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01590-x>
- [5] Yang, H., Yang, T., Heng, C., et al. (2019) Quercetin Improves Nonalcoholic Fatty Liver by Ameliorating Inflammation, Oxidative Stress, and Lipid Metabolism in db/db Mice. *Phytotherapy Research*, 33, 3140-3152. <https://doi.org/10.1002/ptr.6486>
- [6] 刘鸣昊,张丽慧,马庆亮,赵文霞.槲皮素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的作用及其机制研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(20):2597-2601.
- [7] 李剑波,余陈欢,王志远,等.槲皮素对大鼠非酒精性脂肪肝炎的治疗作用及其机制[J].实验动物与比较医学,2017,37(2):83-88.
- [8] 白纪红,梁志清,赵日红,等.槲皮素对非酒精性脂肪肝大鼠抵抗素和胰岛素抵抗的影响[J].中药药理与临床,2014,30(3):33-35.

-
- [9] Ying, H.-Z., Liu, Y.-H., Yu, B., *et al.* (2013) Dietary Quercetin Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis Induced by a High-Fat Diet in Gerbils. *Food and Chemical Toxicology*, **52**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.10.030>
- [10] Panchal, S.K., Poudyal, H. and Brown, L. (2012) Quercetin Ameliorates Cardiovascular, Hepatic, and Metabolic Changes in Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *The Journal of Nutrition*, **142**, 1026-1032. <https://doi.org/10.3945/jn.111.157263>
- [11] 张茂华, 梁志清, 秦青, 等. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝病大鼠抵抗素和胰岛素抵抗的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(21): 3205-3208.
- [12] Porras, D., Nistal, E., Martínez-Flórez, S., *et al.* (2017) Protective Effect of Quercetin on High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice Is Mediated by Modulating Intestinal Microbiota Imbalance and Related Gut-Liver Axis Activation. *Free Radical Biology and Medicine*, **102**, 188-202. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037>
- [13] Surapaneni, K.M. and Jainu, M. (2014) Pioglitazone, Quercetin and Hydroxy Citric Acid Effect on Hepatic Biomarkers in Non Alcoholic Steatohepatitis. *Pharmacognosy Research*, **6**, 153-162. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.129037>
- [14] Sotiropoulou, M., Katsaros, I., Vailas, M., *et al.* (2021) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Quercetin and Its Therapeutic Implications. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **27**, 319-330. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_249_21
- [15] Chen, L., Liu, J., Mei, G., *et al.* (2021) Quercetin and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Based on Experimental Data and Bioinformatic Analysis. *Food and Chemical Toxicology*, **154**, Article ID: 112314. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112314>