

丹皮酚治疗脂肪肝的药理作用研究进展

靳雨晴^{1,2}, 牛建海^{2*}, 王紫金², 王洁晨²

1. 河北中医药大学 研究生院, 河北 石家庄 050091

2. 广安门医院保定医院(保定市第一中医院)脾胃科, 河北 保定 071000

摘要: 脂肪肝与酒精、肥胖、高血压、糖尿病、代谢综合征、心血管疾病密切相关, 近年来发病率呈上升趋势, 且年轻化加重。丹皮酚是由牡丹皮提取的酚类化合物, 可通过调脂作用、抑制脂滴形成和积累、减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制肝纤维化、调节肠道菌群发挥抗脂肪肝的作用。总结了丹皮酚治疗脂肪肝的药理作用研究进展, 为丹皮酚治疗脂肪肝的临床应用提供参考。

关键词: 丹皮酚; 脂肪肝; 调脂; 脂滴形成; 炎症反应; 氧化应激反应; 肝纤维化; 肠道菌群

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1591-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.041

Research progress on pharmacological effects of paeonol in treatment of fatty liver

JIN Yuqing^{1,2}, NIU Jianhai², WANG Zijin², WANG Jiechen²

1. Graduate School of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. Department of Spleen and Stomach, Guang'anmen Hospital Baoding Hospital (Baoding First Traditional Chinese Medicine Hospital), Baoding 071000, China

Abstract: Fatty liver is closely related to alcohol, obesity, hypertension, diabetes, metabolic syndrome. In recent years, the incidence rate of fatty liver is on the rise and getting younger. Paeonol is a phenolic compound extracted from *Moutan Cortex*. Paeonol can exert anti-fatty liver effects by regulating lipid levels, inhibiting lipid droplet formation and accumulation, reducing inflammatory reactions, alleviating oxidative stress reactions, inhibiting liver fibrosis, and regulating intestinal flora. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of paeonol in treatment of fatty liver, providing reference for the clinical application of paeonol in treatment of fatty liver.

Key words: paeonol; fatty liver; regulating lipid; lipid droplet formation; inflammatory reaction; oxidative stress reaction; liver fibrosis; intestinal flora

脂肪肝与酒精、肥胖、高血压、糖尿病、代谢综合征、心血管疾病密切相关, 近年来发病率呈上升趋势, 且年轻化加重。脂肪肝根据致病原因的不同可分为酒精性脂肪肝和代谢相关脂肪性肝病, 共同的病理变性为脂质在肝细胞中积累, 导致肝组织脂质变性, 不仅可造成肝功能损伤, 还可导致肝硬化、肝癌、心血管疾病等并发症, 给患者身体健康造成严重影响^[1]。目前临床上治疗脂肪肝的药物包括减肥药物、调脂药物、降糖药物、抗氧化剂、保

肝药物、肠道微生态调节剂等^[2]。脂肪肝的发病机制复杂, 涉及遗传、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、炎症免疫激活、遗传易感性和肠道微生态失衡等多因素相互作用, 单一的药物难以发挥满意的疗效^[3]。丹皮酚是由牡丹皮提取的酚类化合物, 具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、降糖、降压、心血管保护、神经保护、肝肾保护等多种活性, 临床常用于神经痛、风湿性关节炎、胃溃疡、皮肤病等多种疾病的治疗^[4]。丹皮酚可通过

收稿日期: 2025-03-17

基金项目: 保定市科技计划项目(2041ZF115)

作者简介: 靳雨晴(1999—), 女, 住院医师, 硕士研究生, 研究方向为中医内科学(脾胃肝胆方向)。E-mail: jinyuqing@hebcm.edu.cn

*通信作者: 牛建海(1967—), 男, 主任中医师, 研究方向为脾胃肝胆。E-mail: niujianhai67@126.com

调脂作用、抑制脂滴形成和积累、减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制肝纤维化、调节肠道菌群发挥抗脂肪肝的作用。本文总结了丹皮酚治疗脂肪肝的药理作用研究进展,为丹皮酚治疗脂肪肝的临床应用提供参考。

1 调脂作用

高血脂会增加游离脂肪酸向肝脏输送,加重肝脏处理脂质的负担,促进脂肪肝进展为代谢相关脂肪性肝病,甚至纤维化,调脂通过减少肝内脂肪沉积、改善胰岛素抵抗和抑制炎症成为脂肪肝防治的核心策略^[5]。100、200、300 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗高脂乳剂诱导代谢相关脂肪性肝病大鼠 4 周发现,可显著降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG) 的水平,降低肝细胞内脂肪空泡的堆积和结构破坏,进一步减轻肝细胞脂肪变性,降低脂滴水平,其作用与 100 mg/kg 水飞蓟宾相当^[6]。75、150、300 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪肝大鼠 4 周发现,丹皮酚可显著降低肝组织和血清中总胆固醇 (TC)、TG、低密度脂蛋白 (LDL) 的水平,减少肝组织中脂质沉积,300 mg/kg 丹皮酚组的脂肪变性率降至 62% (模型组 97%),恢复肝组织正常组织结构^[7]。

2 抑制脂滴形成和积累

2.1 抑制脂质合成

酒精抑制钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β /AMP 活化蛋白激酶 α (CaMKK β /AMPK α) 的磷酸化,导致甾醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c) 上调,促进 TG 的合成和积累,促进脂滴的形成,加快脂肪肝的形成^[8]。300 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪肝小鼠 1 周发现,丹皮酚通过恢复 Adip/CaMKK β /AMPK 通路活化抑制 SREBP1c,减少脂肪合成,降低 TG 的水平和脂滴的合成,改善脂肪代谢,发挥抗酒精性脂肪肝的治疗作用^[9]。Hu 等^[10]使用 100、200、400 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪性肝炎小鼠 8 周发现,丹皮酚可通过抑制 SREBP1c 及其下游基因 *FAS*、*ACCI*、*SCD1* 表达显著降低 TG、胆固醇的水平,减轻脂肪沉积和肝细胞脂肪变性。

2.2 抑制脂肪细胞分化

脂肪细胞过度分化可促进成熟脂肪细胞形成,导致脂肪组织增生和肥大,脂肪细胞储存能力饱和后,过量的游离脂肪酸通过血液循环进入肝脏,在肝细胞内重新酯化为 TG 沉积,形成肝细胞脂肪变

性,还能通过炎症信号和胰岛素抵抗促进脂肪肝发展^[11]。30、60、120 μ mol/L 丹皮酚干预 3T3-L1 前脂肪细胞的研究中,丹皮酚可抑制 miR-21 表达,阻断 3T3-L1 细胞分化为成熟脂肪细胞,促进脂质降解,降低脂肪分化标志物 FABP4 蛋白和基因的表达,下调脂肪酸转运蛋白 CD36 和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 和脂生成转录因子 Ap2 的表达,抑制脂肪细胞分化、减少脂质积累,并促进脂解^[12]。

2.3 维持脂质稳态

自噬通过降解脂滴释放游离脂肪酸维持脂质稳态,棕榈酸诱导脂质积累可抑制自噬,形成恶性循环,沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 通过去乙酰化叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 促进其核转位,激活 ATG14 转录,增强自噬,以恢复和维持脂质稳态^[13]。Dong 等^[14]使用 7.5~30 μ mol/L 丹皮酚干预 HepG2 肝细胞系,48 h 更换 1 次,持续 8 d,发现丹皮酚可激活 SIRT1/FoxO1/ATG14 依赖的自噬通路,增加 LC3-II/I 比率,增强自噬体形成,降低 p62 蛋白的水平,增强自噬降解功能,纠正棕榈酸诱导的 HepG2 细胞脂质代谢紊乱。

3 减轻炎症反应

3.1 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路

NF- κ B 信号通路是经典炎症途径,脂肪组织释放的游离脂肪酸可通过门静脉进入肝脏,激活肝细胞和肝巨噬细胞 Kupffer 细胞的 Tol 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 通路,促进多种炎症因子的分泌,加快肝组织脂肪变性和纤维化^[15]。Sun 等^[16]使用 100 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精造模小鼠 4 周发现,丹皮酚可激活 SIRT1,抑制 NF- κ B p65 核转位,减少 TNF- α 、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 释放,减轻肝细胞水肿、坏死等病理改变,减轻酒精引起的肝脏炎症反应。100、200、300 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗高脂乳剂诱导代谢相关脂肪性肝病大鼠 9 周后发现,可通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化显著降低大鼠血清 IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平,具有剂量相关性,降低肝细胞脂肪空泡和炎症浸润,降低脂滴的合成^[17]。10~200 μ mol/L 丹皮酚干预大鼠原代肝星状细胞 48 h 的研究发现,丹皮酚可通过线粒体途径激活半胱天冬酶 (Caspase) 级联反应,促进肝星状细胞的凋亡,阻止其增殖,进而抑制 p65 Ser536 和 I κ B α Ser32 磷酸化,阻止 NF- κ B 的活化,对减轻炎症反应发挥积极意义^[18]。

3.2 抑制 TNF- α 的表达

TNF- α 主要由巨噬细胞和脂肪细胞分泌的促炎细胞因子,可驱动炎症和肝细胞损伤,诱导胰岛素抵抗,促进脂质沉积^[19]。颜贵明等^[7]使用 75、150、300 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪肝大鼠 4 周发现,丹皮酚可显著降低肝组织和血清中 TNF- α 水平,减少炎症细胞浸润,降低丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶 (ALT/AST) 的水平,减轻肝组织的炎性损伤。司远青等^[9]使用 300 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪肝小鼠 1 周发现,丹皮酚可提高 Adip 的表达,Adip R2 为主要的受体,降低小鼠血清 TNF- α 的水平,通过旁分泌抑制炎症反应,有助于降低肝脏脂肪变性进程。100、200、400 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪性肝炎小鼠 8 周发现,丹皮酚可减少血清 TNF- α 、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的水平,下调肝组织中相关基因的表达,抑制 Kupffer 细胞活化,降低炎症细胞浸润,降低 ALT/AST 的水平^[10]。

3.3 抑制 Dectin-1/IL-1 β 信号通路活化

Dectin-1 的活化可促使 Kupffer 细胞分泌 IL-1 β ,IL-1 β 通过与 IL-1R1 受体结合,激活下游 MAPK 和 NF- κ B 通路,诱导肝细胞炎症、脂质沉积和纤维化^[20]。120、240、480 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪肝小鼠 10 d 发现,丹皮酚可通过抑制 Dectin-1/IL-1 β 信号通路的活化阻止 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的组装和形成,下调 Dectin-1、Caspase-1、IL-1 β 的 mRNA 和蛋白表达,减少 Kupffer 细胞中 IL-1 β 分泌,降低肠道的屏障的炎性破坏,上调 ZO-1 和 Claudin-1 表达,修复酒精损伤的肠道黏膜结构,减轻酒精性脂肪肝小鼠的炎症反应^[21]。

3.4 激活芳香烃受体 (AhR) 信号通路

AhR 调控脂质代谢、炎症反应和肠道-肝脏轴对脂肪肝发挥双重作用,活化后抑制 NF- κ B 通路,减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放,减轻肝脏炎症反应^[22]。Yan 等^[23]使用 100、200 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗代谢相关脂肪性肝病小鼠 12 周发现,丹皮酚可激活 AhR 信号通路,提高吲哚乙酸等 AhR 配体活性,抑制 NLRP3 炎症小体形成,减少 IL-1 β 、IL-18 释放,上调 ZO-1、Claudin-1 表达,减少内毒素易位,阻断肠-肝轴炎症循环,减轻肝脏炎性损伤。

4 减轻氧化应激反应

4.1 抑制 CYP2E1 蛋白的表达

CYP2E1 在肝细胞胞质和内质网中高表达,与

脂滴分布区域重合,产生大量活性氧 (ROS),导致线粒体和内质网氧化应激,降低 ATP 生成效率,导致脂肪酸氧化受阻,脂质堆积加重^[24]。75、150、300 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪肝大鼠 4 周发现,丹皮酚可通过抑制 CYP2E1 蛋白的表达,降低丙二醛 (MDA) 水平,阻断脂质过氧化链式反应,减少 ROS 生成,保护肝细胞免受氧化损伤,减轻 CYP2E1 介导酒精性脂肪肝大鼠的氧化应激反应^[7]。

4.2 激活 SIRT1/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路

SIRT1 的活化通过去乙酰化 Nrf2 增强其与 ARE 的结合能力,促进抗氧化基因转录,降低 ROS 水平,阻断“氧化应激-炎症-胰岛素抵抗”恶性循环^[25]。2、6、18 μ mol/L 丹皮酚干预酒精诱导的 HepG2 细胞 24 h 后发现,可通过激活 SIRT1,促进 Nrf2 核转位,上调抗氧化基因 *HO-1*、*NQO-1*,降低 ROS 的水平,提高还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽 (GSH/GSSG) 比值,减轻肝细胞的氧化损伤^[16]。

5 抑制肝纤维化

5.1 抑制人转化生长因子- β (TGF- β) /Smad3 信号通路

肝纤维化是酒精性肝病的常见病理结局,以肝星状细胞活化、细胞外基质沉积为特征,最终可发展为肝硬化或肝癌,TGF- β /Smad3 信号通路是肝星状细胞活化的核心机制,TGF- β 通过磷酸化 Smad3 形成复合物,促进肝星状细胞向肌成纤维细胞转化,抑制细胞外基质降解^[26]。100 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗 CCl₄ 建立的肝纤维化小鼠 6 周发现,丹皮酚可通过抑制 TGF- β 表达和 Smad3 磷酸化阻断下游促纤维化信号传导,下调 Colla、 α -SMA、Vimentin、Desmin 等标志物蛋白和基因的表达,阻断肝星状细胞向肌成纤维细胞转化,阻止肝纤维化进程,降低 ALT/AST 的水平,保护肝功能^[27]。2.5、40 mg/kg 丹皮酚 ip 治疗硫代乙酰胺诱导的肝纤维化小鼠 4 周和 5~50 μ mol/L 丹皮酚体外干预 TGF- β 1 诱导的人肝星状 LX-2 细胞系 2 周的研究均显示,丹皮酚可双重抑制 Smad 2/3 和信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 通路,抑制 α -SMA、Collagen IA1、Fibronectin 和 PDGFR- β 基因和蛋白的表达,以阻止肝纤维化进程^[28]。

5.2 阻止肝星状细胞的活化

肝星状细胞的激活是脂肪肝向肝纤维化、肝硬化进展的核心病理环节,通过胶原沉积、促炎因子释放和脂代谢干扰加剧肝脏损伤,促进肝纤维化进

程^[29]。50、100、200 mg/kg 丹皮酚 ip 治疗 CCL₄ 诱导的肝纤维化大鼠 8 周发现, 丹皮酚可通过阻止肝星状细胞的活化, 抑制 α -SMA、I 型胶原和 CTGF 蛋白的表达, 以浓度相关减轻肝纤维化大鼠的肝纤维化进程^[18]。

6 调节肠道菌群

肠道菌群失调表现为致病菌增加、益生菌减少, 产生大量的脂多糖, 可破坏肠道屏障, 引发肝脏炎症反应, 真杆菌属通过代谢产物激活下游信号通路, 加剧炎症因子的释放, 加重肝脏炎症和脂质沉积^[30]。480 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性肝损伤大鼠 10 d 发现, 丹皮酚通过调节肠道菌群(如增加真杆菌属)促进次级胆汁酸生成, 激活 TGR5 受体, 进一步激活蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白(PKA/CREB)通路, 抑制炎症因子释放, 降低血清 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-6、TNF- α 的水平, 降低肝细胞脂肪空泡和脂滴沉积, 改善肝功能^[31]。100、200 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗蛋氨酸-胆碱缺乏高脂饮食建立的代谢相关脂肪性肝病小鼠 12 周发现, 丹皮酚通过调节肠道菌群, 降低有害菌(如埃希菌-志贺菌、肠杆菌属), 提高益生菌(如乳酸杆菌)和色氨酸代谢相关菌群(产吲哚乙酸菌)丰度, 改善小鼠肠道菌群的 ACE 丰富度指数和 Shannon 多样性指数, 调节色氨酸代谢, 减轻肝脂质沉积^[23]。120、240、480 mg/kg 丹皮酚 ig 治疗酒精性脂肪肝小鼠 10 d 发现, 可通过调节肠道菌群减少肠道致病真菌(如白色念珠菌)丰度, 降低 β -葡聚糖释放, 阻断 Dectin-1 介导的 Syk/NLRP3/Caspase-1 级联反应, 抑制 IL-1 β 成熟和分泌, 通过上调 ZO-1 和 Claudin-1 减少肠道的通透性, 阻止真菌产物易位, 减轻肝组织的损伤^[21]。

7 结语

丹皮酚通过调脂作用、抑制脂滴形成和积累、减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制肝纤维化、调节肠道菌群发挥抗脂肪肝的作用。然而丹皮酚口服生物利用度较低(仅约 20%), 其脂溶性强, 但水溶性差, 现有剂型(如普通片剂)难以维持有效血药浓度, 需频繁给药, 影响患者依从性, 长期使用易造成不同程度的皮肤过敏和胃肠道反应。现有丹皮酚用于脂肪肝的研究多为动物和细胞实验, 缺乏大规模临床试验验证疗效、药理作用和安全性。不同脂肪肝亚型(如代谢相关脂肪肝病、酒精性脂肪肝)的差异化治疗效果尚未系统评估。建议研究者

利用脂质体或聚合物纳米粒来提高丹皮酚的水溶性和靶向性, 通过化学结构改造(如引入磷酸酯基团)提升肠道吸收效率, 减少首关效应。未来通过技术创新(如精准递送)和跨学科合作(如微生物组学整合), 有望推动丹皮酚从实验研究向临床应用的跨越, 使更多的脂肪肝患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王威, 江海涛, 李玉红, 等. 脂肪肝发病机制研究进展 [J]. 天津中医药, 2006, 23(2): 169-171.
- [2] 樊春燕. 脂肪肝治疗及天然药物研究进展 [J]. 中国药业, 2014, 14(24): 127-129.
- [3] 曾民德. 脂肪肝发病机制及其"二次打击"假设 [J]. 中华消化杂志, 2002, 22(3): 167-168.
- [4] 祁建宏, 董芳旭. 丹皮酚现代药理作用及其机制研究进展 [J]. 北京联合大学学报, 2023, 37(2): 72-78.
- [5] Goceri E, Shah Z K, Layman R, et al. Quantification of liver fat: A comprehensive review [J]. *Comput Biol Med*, 2016, 71: 174-189.
- [6] 汪荣军, 姜云, 颜贵明, 等. 丹皮酚对高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪肝的保护作用 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(6): 1063-1067.
- [7] 颜贵明, 戴敏, 宣自华. 丹皮酚对酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用 [J]. 中药材, 2015, 38(3): 550-555.
- [8] Knebel B, Haas J, Hartwig S, et al. Liver-specific expression of transcriptionally active SREBP-1c is associated with fatty liver and increased visceral fat mass [J]. *PloS One*, 2012, 7(2): e31812.
- [9] 司远青, 颜贵明. 丹皮酚对小鼠酒精性脂肪肝中 Adip/CaMKK β /AMPK 通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1): 80-86.
- [10] Hu S L, Shen G, Zhao W G, et al. Paeonol, the main active principles of *Paeonia moutan*, ameliorates alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(1): 100-106.
- [11] Moreno-Navarrete J M, Fernández-Real J M. Adipocyte differentiation [J]. *Adip Tissue Biol*, 2017: 69-90.
- [12] Li J, Gu H. Paeonol suppresses lipid formation and promotes lipid degradation in adipocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(1): 78.
- [13] Zhang W, Sun Y, Liu W, et al. SIRT1 mediates the role of RNA-binding protein QKI 5 in the synthesis of triglycerides in non-alcoholic fatty liver disease mice via the PPAR α /FoxO1 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(3): 1271-1280.
- [14] Dong Z M, Xie X M, Sun Y, et al. Paeonol prevents lipid metabolism dysfunction in palmitic acid-induced HepG2

- injury through promoting SIRT1-FoxO1-ATG14-dependent autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 880: 173145.
- [15] Luedde T, Schwabe R F. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118.
- [16] Sun X, Wang P, Yao L P, *et al.* Paeonol alleviated acute alcohol-induced liver injury via SIRT1/Nrf2/NF- κ B signaling pathway [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 60: 110-117.
- [17] 姜云, 吴大强, 马克龙, 等. 丹皮酚对非酒精性脂肪肝大鼠炎症因子表达的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(2): 189-193.
- [18] Kong D S, Zhang F, Wei D H, *et al.* Paeonol inhibits hepatic fibrogenesis via disrupting nuclear factor- κ B pathway in activated stellate cells: *In vivo* and *in vitro* studies [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2013, 28(7): 1223-1233.
- [19] Xiong J, Chen X I A, Zhao Z, *et al.* A potential link between plasma short-chain fatty acids, TNF- α level and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 598.
- [20] Torigoe S, Lowman D W, Sugiki T, *et al.* Self-recognition through Dectin-1 exacerbates liver inflammation [J]. *Genes Cells*, 2024, 29(4): 316-327.
- [21] Wu J D, Wu D Q, Ma K L, *et al.* Paeonol ameliorates murine alcohol liver disease via mycobiota-mediated Dectin-1/IL-1 β signaling pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 199-214.
- [22] Tanos R, Murray I A, Smith P B, *et al.* Role of the Ah receptor in homeostatic control of fatty acid synthesis in the liver [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 129(2): 372-379.
- [23] Yan G, Zhang L, Wu D, *et al.* Paeonol attenuates nonalcoholic steatohepatitis by regulating intestinal flora and AhR/NLRP3/Caspase-1 metabolic pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118147.
- [24] Leung T M, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 395-398.
- [25] Ding R B, Bao J, Deng C X. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(7): 852.
- [26] Xu F, Liu C, Zhou D, *et al.* TGF- β /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis [J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(3): 157-167.
- [27] Wu S, Liu L, Yang S, *et al.* Paeonol alleviates CCl₄-induced liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cells activation via inhibiting the TGF- β /Smad3 signaling [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(3): 438-445.
- [28] Jeong H J, Koo S, Kang Y H, *et al.* Hepatoprotective effects of paeonol by suppressing hepatic stellate cell activation via inhibition of SMAD2/3 and STAT3 pathways [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2024, 33(8): 1939-1946.
- [29] Mikuriya Y, Tashiro H, Kuroda S, *et al.* Fatty liver creates a pro-metastatic microenvironment for hepatocellular carcinoma through activation of hepatic stellate cells [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(4): 3-13.
- [30] Giuffrè M, Campigotto M, Campisciano G, *et al.* A story of liver and gut microbes: How does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(5): 889-906.
- [31] 张鲁宁. 丹皮酚通过调节肠道菌群介导的 TGR5/PKA/CREB 信号通路抑制酒精性肝损伤的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.

【责任编辑 解学星】