

吴茱萸碱治疗肥胖的药理作用研究进展

段若瑶¹, 梁钧程¹, 徐 溪², 胡文璐², 李文俏², 程 龙^{3*}

1. 中国医科大学 第二临床学院, 辽宁 沈阳 110122

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 中国医科大学 中药与生药教研室, 辽宁 沈阳 110122

摘 要: 肥胖是一种高发病率的多因素疾病, 可诱发心血管疾病、糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、肿瘤等一系列严重并发症。吴茱萸中的主要成分之一吴茱萸碱具有多种药理活性, 可通过调节脂肪代谢、调节能量代谢、调节肠道菌群、调节内分泌系统、抗炎、抗氧化干预肥胖发生、发展的多个病理生理环节, 显示出潜在的抗肥胖临床应用前景。总结了吴茱萸碱治疗肥胖的药理作用研究进展, 旨在为肥胖的药物治疗提供新的思路和方法。

关键词: 吴茱萸碱; 肥胖; 脂肪代谢; 能量代谢; 肠道菌群; 内分泌系统; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)07-2152-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.044

Advances in pharmacological effects of evodiamine in treatment of obesity

DUAN Junyao¹, LIANG Juncheng¹, XU Xi², HU Wenlu², LI Wenqiao², CHENG Long³

1. the Second Clinical College, China Medical University, Shenyang 110122, China

2. School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine and Pharmacognosy, China Medical University, Shenyang 110122, China

Abstract: Obesity is a multifactorial disease with high incidence rate, which can induce a series of serious complications, such as cardiovascular disease, diabetes, metabolic fatty liver disease, tumor, etc. As one of the main components in *Evodiae Fructus*, evodiamine has various pharmacological activities. Evodiamine can intervene in multiple pathophysiological processes of obesity occurrence and development by regulating fat metabolism, energy metabolism, gut microbiota, endocrine system, anti-inflammatory and antioxidant effects, demonstrating potential clinical application prospects for anti-obesity. This article summarizes the research progress on pharmacological effects of evodiamine in treatment of obesity, to provide new ideas and methods for drug treatment of obesity.

Key words: evodiamine; obesity; fat metabolism; energy metabolism; gut microbiota; endocrine system; anti-inflammatory effect; antioxidant effect

肥胖是一种高发病率的多因素疾病, 其发病机制涉及生物学、心理社会、社会经济等多个层面^[1]。据流行病学调查显示, 2015—2016 年我国儿童和青少年肥胖患病率已达 12.7%^[2]。美国成年人的肥胖患病率更高达 42.4%^[3]。作为多种慢性疾病的重要危险因素, 肥胖可诱发心血管疾病、糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、肿瘤等一系列严重并发症, 显著降低患者生活质量, 缩短预期寿命, 并给社会和医疗体系带来沉重负担^[1]。目前, 针对肥胖治疗的化学药种类繁多, 为临床治疗提供了多样化的选择。

如司美格鲁肽和利拉鲁肽等胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂可以减缓胃排空, 并模拟胰岛素作用调节血糖^[4]; 奥利司他可通过抑制肠道内脂肪酶的活性有效降低脂肪吸收率^[5]; 纳曲酮/安非他酮缓释剂等食欲抑制剂可作用于大脑的食欲中枢, 增加饱腹感来降低脂肪的吸收^[6]。然而, 尽管这些药物在肥胖治疗的应用中具有确切的疗效, 但其存在许多不良反应, 如胃肠道紊乱 (恶心、腹泻、呕吐和便秘)、维生素缺乏、头晕、震颤, 甚至增加患有其他疾病 (如胆囊疾病、心血管疾病) 的风险,

收稿日期: 2026-02-06

基金项目: 辽宁省大学生创新创业训练计划项目 (X202510159010)

作者简介: 段若瑶 (2003—), 女, 山东郓城人, 本科, 研究方向为中药防治代谢性疾病。E-mail: 13889276900@163.com

*通信作者: 程 龙 (1992—), 男, 河南信阳人, 讲师, 博士, 研究方向为中药防治代谢性疾病。E-mail: chenglong@cmu.edu.cn

这限制了上述药物在临床实践中的应用^[4]。因此,研发同时具有安全性和有效性的肥胖治疗药物成为当前亟待解决的关键问题。吴茱萸碱中的主要成分之一吴茱萸碱具有抗炎、抗肿瘤、抗肥胖、抗阿尔兹海默病和抗菌等多种药理活性^[7-10]。吴茱萸碱可以通过调节脂肪代谢、调节能量代谢、调节肠道菌群、调节内分泌系统、抗炎、抗氧化干预肥胖发生、发展的多个病理、生理环节,显示出潜在的抗肥胖临床应用前景。本文总结了吴茱萸碱治疗肥胖的药理作用研究进展,旨在为肥胖的药物治疗提供新的思路和方法。

1 调节脂肪代谢

1.1 促进脂肪分解

吴茱萸碱可以通过调节脂质代谢关键基因促进脂肪分解,并增强能量消耗,从而降低体质量^[11]。Kobayashi 等在雄性 C3H 小鼠、雄性 SD 大鼠中验证了吴茱萸碱在促进脂肪分解过程中的有效性^[12]。0.03% 吴茱萸碱掺入饮食喂养雄性 C3H 小鼠 12 d,可显著降低肾周、附睾脂肪质量;同样,0.02% 吴茱萸碱掺入高脂饮食喂养雄性 SD 大鼠 21 d,也可显著降低体质量、肾周和附睾脂肪质量、血清游离脂肪酸水平、肝脏脂质(总脂质、三酰甘油、胆固醇),并增强大鼠产热能力。进一步研究显示,sc 吴茱萸碱 1~3 mg/kg 可使饱食小鼠尾部温度立刻升高 5℃ 而核心体温不变,提示其通过促进能量消耗发挥类似辣椒素的抗肥胖作用。综上所述,吴茱萸碱在促进脂肪分解、抑制脂肪堆积、控制体质量方面发挥着重要的作用。

1.2 抑制脂肪合成

吴茱萸碱可以降低三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇在血浆中的水平,显著减少肝脏中的脂质沉积,调节脂质代谢,抑制脂肪合成,从而降低高脂血症发生的几率,其机制可能与吴茱萸碱增加肝脏中 ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ABCG1) mRNA 和蛋白质的表达,同时上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的表达有关^[13]。另外,Zhou 等^[14]发现将 16.6 mg/kg 吴茱萸碱和小檗碱联合 ig 给药 4 周可以抑制 SD 雄鼠肠道对胆固醇的吸收,其机制可能与诱导 NPC1 样细胞内胆固醇转运蛋白 1 (NPC1L1) 和乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 2 (ACAT2) 以及载脂蛋白 B-48 (ApoB48) 的表达有关。因此吴茱萸碱在抑制脂肪合成、减少脂质沉积、降低血脂水平和治疗高脂血症中有显著的功效。

1.3 抑制脂肪细胞分化

吴茱萸碱对体外脂肪细胞分化和体内肥胖有抑制作用^[15]。Wang 等^[10]发现,吴茱萸碱抑制脂肪细胞分化的机制之一是通过增加细胞外调节蛋白激酶 (ERK) /丝裂酶活化蛋白激酶 (MAPK) 的磷酸化,降低转录因子如 PPAR γ 等的表达,此外吴茱萸碱还可以减少经胰岛素刺激的蛋白激酶 B (Akt) 磷酸化,从而抑制脂肪细胞的分。这表明吴茱萸碱可能通过 ERK 部分激活抑制脂肪细胞的分化和干扰胰岛素信号通路来防止肥胖的发展。因此,吴茱萸碱在抑制脂肪细胞的分化和治疗肥胖中发挥了一定的作用。

2 调节能量代谢

2.1 调节线粒体功能

线粒体在脂质代谢和氧化应激调节中起着核心作用,是肥胖干预的潜在靶点。线粒体功能异常会破坏细胞代谢信号正常传导,进而促使脂肪生成增多,同时还会导致脂肪酸 β -氧化减少等代谢紊乱,最终使得三酰甘油在细胞内异常积累,造成肥胖^[16-17]。吴茱萸碱可以提高棕色脂肪组织线粒体中 GDP 的结合能力,从而增加能量消耗,减少脂肪积累^[12]。研究表明,1 μ mol/L 吴茱萸碱通过连续 4 d 作用于线粒体内的非解耦联蛋白 1 (UCP1) 显著抑制了 3T3-L1 前脂肪细胞的分化过程,具体表现为脂滴积累的减少,三酰甘油含量的降低,以及脂肪细胞特异性基因(如 aP2、瘦素和抵抗素)表达的下降^[10]。因此认为吴茱萸碱可以通过调节线粒体的功能发挥抗肥胖效应。

2.2 提高代谢率

肥胖患者的基础代谢率显著低于正常体质量成人,且肥胖患者在减肥过程中随着摄入热量减少,其代谢率进一步下降,造成其体质量难以恢复正常^[18]。吴茱萸碱能够调控肝脏和脂肪组织中多个关键脂质代谢相关基因的表达,通过改变脂质代谢的关键酶[如肉碱棕榈酰转移酶 1A (CPT1A)]和关键受体[如过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)]表达水平,促进脂肪酸进入线粒体氧化或进入血液循环代谢,增加脂肪分解和能量消耗,减少脂肪储存,从而发挥抵抗肥胖的功效^[19]。此外,吴茱萸能够有效诱导腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化,并显著抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)-S6K 信号通路的活性,从而提高机体能量代谢^[20]。由此可见吴茱萸碱可通过提高人体基础代谢率发挥抗

肥胖的作用。

2.3 促进白色脂肪组织棕色化和棕色脂肪组织活化

促进白色脂肪组织棕色化和棕色脂肪组织活化可增加能量消耗和产热,促进葡萄糖摄取、脂肪分解和脂肪酸氧化,降低血糖和调节血脂,从而发挥抗肥胖作用^[21]。吴茱萸碱可以激活棕色脂肪组织线粒体中 GDP,并增加其结合能力,增加能量消耗,减少脂肪的堆积;同时吴茱萸碱还可增加棕色脂肪组织产热能力,从而促进脂肪分解,有助于减少脂肪的积累^[12]。吴茱萸碱还具有类似辣椒素的抗肥胖活性,可以作为辣椒素受体激动剂,通过增加脂肪组织中的脂解作用和棕色脂肪组织中产热效应促进脂肪棕色化,有效抑制肥胖的发生、发展^[22]。

3 调节肠道菌群

3.1 改善肠道菌群结构

肠道微生物群在维持人体正常消化功能方面发挥着关键作用。既往研究表明,厚壁菌门与拟杆菌门的比值(F/B)是评估肥胖人群肠道健康的重要指标。F/B 失衡可能导致代谢异常,进而引发肥胖和相关健康问题^[23]。吴茱萸碱作为一种潜在的肠道健康调节剂,能够通过调节微生物群落的整体结构来改善肠道环境,维持人体消化功能的正常运作,保证肠道健康。吴茱萸碱显著降低了 F/B,这一比值的降低有助于维持肠道生态平衡,减少炎症性肠病等疾病的风险。F/B 与身体质量指数(BMI)显著相关,F/B 的升高往往伴随着 BMI 的增加。吴茱萸碱通过降低 F/B 使得 BMI 值稳定在正常范围内,对于调节肥胖这一健康问题具有积极作用^[23]。特别地,吴茱萸碱显著提高了具有益生菌功能的经黏液真杆菌的水平,经黏液真杆菌通过产生乙酸并激活 G 蛋白偶联受体 GPR41 和 GPR43 抑制胰岛素信号传导和脂肪积累,同时促进其他组织中未结合的脂质和葡萄糖的代谢,从而改善肥胖等相关疾病^[24]。幽门螺杆菌感染可能通过改变胃肠道功能、影响胃肠激素分泌以及扰乱肠道微生物群落等多种机制引发肥胖^[25]。吴茱萸碱能够抑制幽门螺杆菌的转录和复制,减少脲酶表达,限制其在胃黏膜中的定植和存活。吴茱萸碱还通过下调细胞毒素相关蛋白 A(CagA)和幽门螺杆菌空泡毒素(VacA)的表达及其向宿主细胞的易位抑制 MAPK 信号通路和核因子- κ B(NF- κ B)介导的炎症反应,从而减轻幽门螺杆菌感染引起的炎症和代谢紊乱,降低肥胖疾病的患病风险^[26]。总体而言,吴茱萸碱可调节肠道微生

物群落结构,增加有益菌(如厚壁菌门、嗜酸乳杆菌、经黏液真杆菌等)的多样性和丰度,减少有害菌(如梭状芽孢杆菌属、脱硫弧菌属等)的水平^[23],同时抑制幽门螺杆菌的定植和毒性,从而改善肠道健康,缓解肥胖及其相关代谢疾病的发生、发展。

3.2 调节短链脂肪酸

短链脂肪酸主要来源于肠道微生物厌氧发酵产生,其在糖脂代谢中发挥着十分重要的作用^[27]。研究表明,短链脂肪酸具有预防和逆转肝脏脂质代谢异常,降低食欲,为肠道菌群提供能量以及作为信号分子调控细胞脂质代谢的功能^[28]。吴茱萸碱通过促进产生短链脂肪酸的细菌(如拟杆菌)的富集,显著增加短链脂肪酸的生成,从而减轻肠道炎症,维持肠道屏障功能,保证肠道代谢的正常进行。此外,吴茱萸碱治疗可促进肠道微生物群功能成熟,表现为基础代谢(包括碳水化合物、氨基酸、辅助因子与维生素及能量代谢等)显著增强,特别是短链脂肪酸相关代谢途径(如丁酸、丙酸代谢通路)活性显著提升。吴茱萸碱通过增加短链脂肪酸产生菌(如瘤胃球菌科、普雷沃菌拟普雷沃菌属、振荡杆菌颤杆菌属和蓝绿藻菌拉克诺梭菌属)的丰度,降低促炎细菌的水平,进一步调节微生物群代谢,尤其是色氨酸代谢,为治疗肠道疾病提供了新策略^[23]。另一研究发现,吴茱萸碱在氧化偶氮甲烷/硫酸葡聚糖钠诱导的结肠炎模型中,显著增加了萨特菌属、unclassified_f_Prevotellaceae、副萨特菌属和厌氧浆菌属等有益菌的丰度。这些菌群能够产生短链脂肪酸,为结肠上皮细胞提供能量并发挥抗炎作用,缓解肠道炎症和维持肠道屏障功能^[29]。因此吴茱萸碱通过促进短链脂肪酸产生菌的富集,展现了其在调节肠道菌群和改善肠道健康中的潜在治疗价值,对降低肥胖疾病的患病风险发挥着关键作用。

4 调节内分泌系统

4.1 调节胰岛素敏感性

胰岛素具有促进脂肪合成,抑制脂肪分解,增加脂蛋白对游离脂肪酸的摄取等功能,与脂肪代谢密切相关^[30]。研究表明,肥胖患者普遍存在胰岛素抵抗,即组织对胰岛素的敏感性低下。胰岛素抵抗会导致体内胰岛素水平显著升高,而高胰岛素水平又会进一步加重脂质代谢紊乱,这种恶性循环造成了肥胖患者机体代谢紊乱不断加重^[31]。吴茱萸碱可改善机体的胰岛素抵抗,从而发挥显著的抗肥胖效应^[32]。在 2 型糖尿病大鼠模型中,以 40 mg/kg ig 给

予吴茱萸碱 4 周,可展现出与二甲双胍相当的改善胰岛素抵抗的效果^[33]。炎症反应相关细胞因子对 GLUT-4、IRS-1 等胰岛素功能相关蛋白的转录具有长期抑制的作用,从而对 IRS1/PI3K/Akt 信号通路和糖代谢造成影响,进而引起胰岛素抵抗^[30,34]。吴茱萸碱具有降低体内白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的抗炎功能,具有改善胰岛素抵抗的潜在作用^[33,35-37]。此外,吴茱萸碱具有的抗氧化应激功能也具有缓解胰岛素抵抗的潜在效果^[37]。因此吴茱萸碱通过影响上述信号通路以及抗炎、抗氧化的功能表现出改善肥胖患者胰岛素抵抗的潜在临床价值,为肥胖造成的代谢紊乱、相关代谢并发症的治疗提供了可能的思路。

4.2 影响脂肪因子分泌

脂肪因子是指由脂肪细胞分泌的生物活性分子,包括脂联素、抵抗素、瘦素等,具有抗炎、调节脂肪代谢的重要生理功能^[38]。其代谢失调是肥胖导致的主要病理生理变化之一,这些现象与炎症、自身免疫性疾病密切相关^[39-42]。研究表明,吴茱萸碱可以显著调节各种脂肪因子水平,从而改善肥胖及其代谢紊乱状况。据报道,脂联素与肥胖程度呈负相关^[38]。Liu 等^[43]发现,在 3T3-L1 脂肪细胞中,吴茱萸碱通过 PI3K/Akt/CaMKII 信号通路诱导 AMPK 激活,从而促进了高分子脂联素的组装,进而提高了中高分子脂联素与总脂联素的比例,从而起到调节肥胖代谢的功能。此外,1 项大鼠体内实验表明,40 mg/kg 吴茱萸碱 ig 给药 25 d 可以增加大鼠血清瘦素水平,进而通过抑制下丘脑弓状核中的促食欲神经肽 Y 的表达降低阿黑皮素相关蛋白神经元的活性、刺激厌食性促黑皮质素、可卡因和安非他命调节转录神经元的活性,抑制大鼠摄食并增加其能量消耗^[44]。因此脂肪因子是吴茱萸碱发挥抗肥胖作用的重要靶点之一。

5 抗炎

肥胖和其所造成的代谢综合征与全身炎症反应密切相关,这种炎症反应可以进一步引起人体各种脏器的损害^[30,35,45]。此外,肥胖所造成的慢性炎症是引起包括糖尿病、心血管疾病、阿尔兹海默病等疾病以及促进肿瘤形成的关键因素^[46-48]。研究表明,吴茱萸碱具有广泛的抗炎作用,进而起到改善肥胖状况,缓解器官损害的功能。在 2 型糖尿病大鼠模型中,40 mg/kg 吴茱萸碱口服给药 4 周可以通过抑制的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子的表达

从而减轻肝脏、胰腺和肾脏的损害^[33]。吴茱萸碱被证实可以通过抑制 P2X4 受体信号通路和 RBL-2H3 细胞中的 TNF- α 和 IL-4 发挥抗炎、抗过敏作用^[37]。这些协同作用机制在动物实验和体外研究中均表现出显著的炎症抑制作用,为吴茱萸碱改善肥胖和肥胖相关器官损伤提供了科学依据。

6 抗氧化

氧化应激是诱发肥胖相关代谢紊乱的关键因素之一,其可引发一系列不良生理效应,包括脂肪组织扩张受限,胰岛素敏感降低,损伤脂肪细胞中的 DNA,导致脂肪过氧化,改变烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶等某些关键酶的表达^[16]。吴茱萸碱能够通过抑制人单核细胞中活性氧(ROS)的生成和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的活化,有效阻断 LIGHT 蛋白诱导的细胞迁移,进而减轻炎症反应,为肥胖和相关代谢紊乱的治疗提供新的潜在靶点^[37]。吴茱萸碱通过抗氧化应激的作用为阐释其抗肥胖机制提供了全新的视角。

7 结语

吴茱萸碱作为一种天然吲哚喹啉类生物碱,因其多靶点调控特性在肥胖治疗领域备受关注。吴茱萸碱能够通过调节脂肪代谢相关信号通路有效促进脂肪酸氧化,并抑制脂肪合成,减少脂肪在体内的过度堆积。吴茱萸碱也可通过作用于神经系统调节食欲相关激素的分泌,降低机体的食欲,减少热量摄入。在能量代谢方面,吴茱萸碱能够提高机体的能量消耗,增加产热,维持能量平衡。在内分泌方面,吴茱萸碱被认为具有改善胰岛素抵抗和调节脂肪因子分泌,这不仅可以改善肥胖患者机体内分泌和代谢紊乱的状况,而且对代谢综合征相关并发症的预防具有潜在临床价值。除此之外,吴茱萸碱的抗炎特性也有改善肥胖引发的慢性炎症状态的功效,可以减轻炎症对组织的不良影响。这些结果表明,吴茱萸碱多种途径综合调控肥胖相关的病理生理改变,具有成为肥胖治疗潜力药物的可能性。

现有研究显示,吴茱萸碱在高脂饮食诱导的肥胖动物模型中表现出显著的减重效果,包括降低内脏脂肪质量、改善血脂谱和肝脏脂肪变性。然而,尽管大量研究在动物模型和细胞模型中已表明吴茱萸碱确实具有抗肥胖的药理作用,其临床转化仍面临多重挑战:目前临床研究数据匮乏,人体安全性、有效性和药动力学特征尚未明确;其多靶点作用机制中仍存在未阐明的分子互作网络,如吴茱萸碱

在体内的具体代谢途径以及与其他内源性物质的相互作用等；此外，吴茱萸碱的水溶性低（ $<0.1\text{ mg/mL}$ ），首过效应显著导致口服生物利用度不足 5%等，这些原因都严重限制了吴茱萸碱的成药性。

吴茱萸碱在肥胖治疗领域具有广阔的研究前景，未来研究需聚焦于临床转化和机制深度解析。一方面，应系统开展多中心大样本临床试验以验证吴茱萸碱的安全性和疗效，优化给药方案（如缓释制剂或联合用药）；另一方面，可以结合代谢组学、分子对接、单细胞测序等技术揭示其分子调控网络，筛选特异性靶点以开发高选择性衍生物。同时，鉴于吴茱萸碱水溶性较差、口服生物利用率较低的问题，未来可通过纳米制剂、脂质体包载等新型递送技术提升其溶解性和生物利用度，有望突破药物化学性质、药动学的限制，解决当前瓶颈问题。随着研究的不断深入和技术的持续进步，吴茱萸碱未来有望成为肥胖及其并发症预防和治疗领域的重要药物，为肥胖及其相关代谢疾病的防治提供新的策略和方法，并为改善人类健康、减轻公共卫生负担提供重要的临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Powell-Wiley T M, Poirier P, Burke L E, *et al.* Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143(21): e984-e1010.
- [2] Li H, Xiang X, Yi Y, *et al.* Epidemiology of obesity and influential factors in China: A multicenter cross-sectional study of children and adolescents [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 498.
- [3] Hales C M, Carroll M D, Fryar C D, *et al.* Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018 [J]. *NCHS Data Brief*, 2020, 360: 1-8.
- [4] Ryan D H. *Handbook of Experimental Pharmacology* [M]. London: Springer Nature, 2021: 387-414.
- [5] Ben-Shlomo A, Fleseriu M. Obesity [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(3): xiii-xv.
- [6] Wadden TA, Foreyt J P, Foster G D, *et al.* Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial [J]. *Obesity* (Silver Spring), 2011, 19(1): 110-20.
- [7] Song H K, Noh E M, Kim J M, *et al.* *Evodiae Fructus* extract inhibits interleukin-1 β -induced MMP-1, MMP-3, and inflammatory cytokine expression by suppressing the activation of MAPK and STAT-3 in human gingival fibroblasts *in vitro* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5858393.
- [8] Chen L, Hu Y, Ye Z, *et al.* Major indole alkaloids in *Evodia Rutaecarpa*: The latest insights and review of their impact on gastrointestinal diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115495.
- [9] Luo C, Ai J, Ren E, *et al.* Research progress on evodiamine, a bioactive alkaloid of *Evodiae fructus*: Focus on its anti-cancer activity and bioavailability (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1327.
- [10] Wang T, Wang Y, Kontani Y, *et al.* Evodiamine improves diet-induced obesity in a uncoupling protein-1-independent manner: Involvement of antiadipogenic mechanism and extracellularly regulated kinase/mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(1): 358-366.
- [11] Jiang D F, Li W T, Yang H L, *et al.* Long-term effects of evodiamine on expressions of lipogenesis and lipolysis genes in mouse adipose and liver tissues [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 1038-1046.
- [12] Kobayashi Y, Nakano Y, Kizaki M, *et al.* Capsaicin-like anti-obese activities of evodiamine from fruits of *Evodia rutaecarpa*, a vanilloid receptor agonist [J]. *Planta Med*, 2001, 67(7): 628-633.
- [13] Hou X, Malainer C, Atanasov A G, *et al.* Evodiamine lowers blood lipids by up-regulating the PPAR γ /ABCG1 pathway in high-fat-diet-fed mice [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(12): 3110-3116.
- [14] Zhou X, Ren F, Wei H, *et al.* Combination of berberine and evodiamine inhibits intestinal cholesterol absorption in high fat diet induced hyperlipidemic rats [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 239.
- [15] Bak E J, Park H G, Kim J M, *et al.* Inhibitory effect of evodiamine alone and in combination with rosiglitazone on *in vitro* adipocyte differentiation and *in vivo* obesity related to diabetes [J]. *Int J Obes* (Lond), 2010, 34(2): 250-260.
- [16] Cheng M, Ding F, Li L, *et al.* Exploring the role of curcumin in mitigating oxidative stress to alleviate lipid metabolism disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1517174.
- [17] Tung P W, Thaker V V, Gallagher D, *et al.* Mitochondrial health markers and obesity-related health in human population studies: A narrative review of recent literature [J]. *Curr Obes Rep*, 2024, 13(4): 724-738.
- [18] Grattan BJ Jr, Connolly-Schoonen J, *et al.* Addressing weight loss recidivism: a clinical focus on metabolic rate and the psychological aspects of obesity[J]. *ISRN Obes*, 2012, 2012: 567530.
- [19] Jiang DF, Zhang XG, Yang HL, *et al.* Differential expression of lipid metabolism genes in the liver and adipose tissue of mice treated with evodiamine[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(2): 1501-10.
- [20] Wang T, Kusudo T, Takeuchi T, *et al.* Evodiamine inhibits

- insulin-stimulated mTOR-S6K activation and IRS1 serine phosphorylation in adipocytes and improves glucose tolerance in obese/diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83264.
- [21] Osuna-Prieto FJ, Martinez-Tellez B, Segura-Carretero A, et al. Activation of Brown Adipose Tissue and Promotion of White Adipose Tissue Browning by Plant-based Dietary Components in Rodents: A Systematic Review[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(6): 2147-2156.
- [22] Hasani-Ranjbar S, Nayeibi N, Larijani B, et al. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(25): 3073-3085.
- [23] 王清政. 基于宏基因组测序分析吴茱萸碱对犬肠道微生物的影响 [D]. 赣州: 赣南医科大学, 2024.
- [24] Liu X, Mao B, Gu J, et al. Blautia-a new functional genus with potential probiotic properties? [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-21.
- [25] 张明玉. 幽门螺旋杆菌感染对肥胖影响的回顾性队列研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2024.
- [26] Yang J Y, Kim J B, Lee P, et al. Evodiamine inhibits *Helicobacter pylori* growth and *Helicobacter pylori*-induced inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3385.
- [27] He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6356.
- [28] 薛艺丽, 孟祥璟, 高若琳, 等. 短链脂肪酸对肥胖的调控机制研究进展 [J]. *中国预防医学杂志*, 2024, 25(6): 812-819.
- [29] Wang M, Zhou B, Cong W, et al. Amelioration of AOM/DSS-induced murine colitis-associated cancer by evodiamine intervention is primarily associated with gut microbiota-metabolism-inflammatory signaling axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 797605.
- [30] Mirabelli M, Misiti R, Sicilia L, et al. Hypoxia in human obesity: New insights from inflammation towards insulin resistance-A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9802.
- [31] 李青, 刘自州, 孙晓楠, 等. 肥胖的病因、流行病学与心血管风险因素 [J]. *临床内科杂志*, 2025, 42(1): 1-4.
- [32] Yao X, Yu T, Zhao C, et al. Evodiamine promotes differentiation and inhibits proliferation of C2C12 muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3): 1627-1634.
- [33] Yu Y, Lu Q, Chen F, et al. Serum untargeted metabolomics analysis of the mechanisms of evodiamine on type 2 diabetes mellitus model rats [J]. *Food Funct*, 2022, 13(12): 6623-6635.
- [34] Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(46): 45777-45784.
- [35] Nie X Q, Chen H H, Zhang J Y, et al. Rutaecarpine ameliorates hyperlipidemia and hyperglycemia in fat-fed, streptozotocin-treated rats via regulating the IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4): 483-496.
- [36] Chen J, Hu Z Y, Ma Y, et al. Rutaecarpine alleviates inflammation and fibrosis by targeting CK2 α in diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117499.
- [37] Tan Q, Zhang J. Evodiamine and its role in chronic diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 929: 315-328.
- [38] 张熠潇, 孙建光, 蒋博文. 脂肪因子与代谢相关脂肪性肝病及其相关肝癌的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 151-158.
- [39] Taylor E B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(6): 731-752.
- [40] Xie C, Chen Q. Adipokines: New therapeutic target for osteoarthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(12): 71.
- [41] Kim J E, Kim J S, Jo M J, et al. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome [J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 334.
- [42] Metz S, Huang L O, Kilpeläinen T O, et al. Genetic variation, adipokines, and cardiometabolic disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 52: 33-39.
- [43] Liu L H, Xie J Y, Guo W W, et al. Evodiamine activates AMPK and promotes adiponectin multimerization in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(11): 1074-1083.
- [44] Shi J, Yan J, Lei Q, et al. Intragastric administration of evodiamine suppresses NPY and AgRP gene expression in the hypothalamus and decreases food intake in rats [J]. *Brain Res*, 2009, 1247: 71-78.
- [45] Moreira R J, Oliveira P F, Spadella M A, et al. Do lifestyle interventions mitigate the oxidative damage and inflammation induced by obesity in the testis? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(2): 150.
- [46] Singh N, Baby D, Rajguru J P, et al. Inflammation and cancer [J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121-126.
- [47] Iyengar N M, Gucalp A, Dannenberg A J, et al. Obesity and cancer mechanisms: Tumor microenvironment and inflammation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(35): 4270-4276.
- [48] Mouton A J, Li X, Hall M E, et al. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: Novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation [J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): 789-806.