

山柰酚抗肝纤维化的研究进展

苏 雪¹, 杨 涓², 郑 盛^{1*}

1. 云南省第三人民医院 消化内科, 云南 昆明 650011

2. 云南大学附属医院 消化内科, 云南 昆明 650000

摘 要: 肝纤维化是多种慢性肝病进展为肝硬化和肝功能衰竭的关键病理环节, 其病理过程复杂。山柰酚通过抗炎作用、免疫调节作用、抗氧化应激作用、抑制肝星状细胞活化和增殖、调节细胞死亡和自噬、改善代谢紊乱多靶点、多通路协同抗肝纤维化。总结了山柰酚抗肝纤维化的研究进展, 为药物防治肝纤维化提供参考。

关键词: 山柰酚; 肝纤维化; 抗炎; 免疫调节; 抗氧化应激; 肝星状细胞活化; 细胞死亡; 代谢紊乱

中图分类号: R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)07 - 2158 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.045

Research progress on kaempferol against liver fibrosis

SU Xue¹, YANG Juan², ZHENG Sheng¹

1. Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650000, China

Abstract: Liver fibrosis is a key pathological link in the progression of various chronic liver diseases to cirrhosis and liver failure with a complex pathological process. Kaempferol can synergistically resist liver fibrosis through anti-inflammatory effects, immune regulation, antioxidant stress response, inhibition of hepatic stellate cell activation and proliferation, regulation of cell death and autophagy, improvement of metabolic disorders, and multi-target and multi pathway synergistic effects. This article summarizes the research progress on the anti-liver fibrosis effect of kaempferol, providing reference for drug prevention and treatment of liver fibrosis.

Key words: kaempferol; liver fibrosis; anti-inflammatory effect; immune regulation; antioxidant stress response; hepatic stellate cell activation; cell death; metabolic disorder

肝纤维化是多种慢性肝病进展为肝硬化和肝功能衰竭的关键病理环节, 是肝脏在应对慢性损伤(如病毒性肝炎、酒精性脂肪肝、代谢相关脂肪性肝病、药物、胆汁淤积等)时, 发生以肝星状细胞异常活化、细胞外基质过度沉积为特征的修复性反应, 最终可导致肝小叶结构破坏、肝功能失代偿。其病理过程复杂, 交织着复杂的细胞和分子事件, 包括持续的炎症浸润、活性氧(ROS)过度产生、多种细胞因子和趋化因子的释放、肝星状细胞的表型转化和增殖、细胞外基质合成和降解失衡^[1-2]。尽管抗病毒、戒酒、减重等病因治疗可延缓或逆转部分早期肝纤维化, 但针对纤维化本身的有效药物干

预仍是临床亟待解决的难题^[3]。山柰酚是常见的膳食类黄酮, 存在于茶、西兰花、葡萄、银杏叶等多种植物中。大量体内外研究证实, 山柰酚具有广泛的药理活性, 如抗炎^[4]、抗氧化^[5]、抗肿瘤^[6]、心血管保护^[7]、神经保护作用^[8]。与槲皮素等其他黄酮类化合物类似, 山柰酚展现出通过干预多条信号通路、作用于多个细胞靶点来对抗肝纤维化的潜力^[9]。山柰酚通过抗炎作用、免疫调节作用、抗氧化应激作用、抑制肝星状细胞活化和增殖、调节细胞死亡和自噬、改善代谢紊乱多靶点、多通路协同抗肝纤维化。本文总结了山柰酚抗肝纤维化的研究进展, 为肝纤维化药物防治提供参考。

收稿日期: 2026-01-26

基金项目: 云南省高层次卫生健康技术人才培养经费资助(D-2024049); 云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项-中青年学术和技术带头人后备人才项目(202405AC350067)

作者简介: 苏 雪(2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为消化内科。E-mail: su_xue5329@sina.com

*通信作者: 郑 盛(1982—), 男, 副主任医师, 硕士, 从事消化系统疾病的基础和临床研究。E-mail: zheng_sheng523@163.com

1 抗炎作用

慢性炎症是驱动肝纤维化发生、发展的核心动力。炎症微环境中,受损的肝细胞、活化的库弗细胞释放大量的炎症介质和细胞因子,不仅直接损伤肝细胞,更激活肝星状细胞的关键“触发器”。

1.1 抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) 信号通路

TLR4 是识别病原相关分子模式和损伤相关分子模式的关键受体,其激活后通过 MyD88 依赖性途径最终导致 NF- κ B 的核转位,启动 TNF- α 、白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6 等促炎因子的转录,在肝损伤和纤维化中扮演重要角色^[10]。研究表明,山柰酚能有效抑制该通路的过度激活。Chen 等^[11]在 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型中发现,山柰酚 (50 mg/kg) 干预可显著降低肝脏组织中 TLR4、MyD88 的蛋白表达以及 NF- κ B p65 亚基的磷酸化和核转位水平,同时下调血清和肝组织中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的含量,并减轻肝脏炎症浸润和肝星状细胞活化标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达。另一项体外研究中,山柰酚 (10~40 μ mol/L) 预处理能抑制脂多糖 (LPS) 刺激的巨噬细胞 RAW264.7 中 TLR4/NF- κ B 通路的激活,减少炎症介质的产生,提示其可能通过调节免疫细胞功能间接改善肝脏炎症环境^[12]。

1.2 抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体激活

NLRP3 炎性小体的组装和激活是炎症反应,特别是 IL-1 β 、IL-18 成熟释放的关键步骤,与多种慢性肝病,包括肝纤维化的进展密切相关^[13]。在高脂饮食联合 CCl₄ 诱导的代谢相关脂肪性肝病纤维化小鼠模型中,山柰酚显著抑制肝脏 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 的表达和活化,降低成熟 IL-1 β 和 IL-18 水平,并伴随肝组织炎症评分和纤维化面积减少^[14],其机制可能与山柰酚清除 ROS、维持线粒体稳定有关^[15]。

2 免疫调节作用

肝脏巨噬细胞的可塑性在肝损伤修复和纤维化中具有双重作用。促炎的 M1 型巨噬细胞分泌大量促炎因子,加剧损伤和肝星状细胞活化;而抗炎的 M2 型巨噬细胞参与炎症消退和组织修复^[16]。在硫代乙酰胺诱导的肝纤维化大鼠中,山柰酚处理上调了肝脏 M2 型标志物 (如 Arg-1、CD206) 的表达,同时下调了 M1 型标志物 (iNOS、CD86),这

种极化转换与肝组织炎症减轻和纤维化程度改善一致^[17]。体外实验进一步证实,山柰酚可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路来调节巨噬细胞的极化状态^[18]。

3 抗氧化应激作用

氧化应激是肝纤维化另一核心病理机制。ROS 的过量产生可直接损伤肝细胞膜脂质、蛋白质和 DNA,同时作为重要的信号分子,参与肝星状细胞的活化、增殖和细胞外基质的基因表达调控^[19]。

3.1 激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件 (Nrf2/ARE) 信号通路

Nrf2 是调节细胞抗氧化防御系统的关键转录因子。在氧化应激下,Nrf2 从与其抑制蛋白 Keap1 的解离中释放,易位至细胞核,与 ARE 结合,启动下游一系列 II 相解毒酶和抗氧化蛋白 (如 HO-1、NQO1、GCLC) 的转录,从而增强细胞的抗氧化能力^[20]。多项研究表明,山柰酚是 Nrf2 的有效激活剂。在乙醇诱导的肝细胞损伤模型中,山柰酚预处理能显著促进 Nrf2 的核转位,上调 HO-1 和 NQO1 的表达,同时降低 ROS 和丙二醛 (MDA) 水平,提高超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽 (GSH) 活性,从而减轻氧化损伤和细胞凋亡^[21]。在体内,山柰酚对 CCl₄ 或胆管结扎诱导的肝纤维化的保护作用也被证实与 Nrf2 通路的激活密切相关^[22-23]。

3.2 直接清除自由基和调节抗氧化酶活性

除了激活内源性抗氧化通路,因其本身酚羟基结构,山柰酚具有较强的直接清除自由基 (如 DPPH、ABTS 自由基) 和金属离子螯合能力^[5]。此外,它还能上调多种抗氧化酶的活性。在代谢相关脂肪性肝病模型中,山柰酚补充能恢复肝脏 SOD、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的活性,减轻脂质过氧化^[24]。

4 抑制肝星状细胞活化和增殖

肝星状细胞的活化是肝纤维化发生、发展的中心环节。静息状态下的肝星状细胞储存维生素 A,活化后转化为肌成纤维细胞样细胞,获得细胞增殖、迁移、收缩能力,并大量合成和分泌细胞外基质成分^[25]。

4.1 抑制转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) /Smad 信号通路

TGF- β 1 是目前公认最强的促纤维化细胞因子。其通过与细胞表面受体结合激活下游 Smad2/3 信号蛋白,进而转入细胞核调控促纤维化基因 (如

Colla1、 α -SMA、CTGF) 的转录^[26]。阻断 TGF- β 1/Smad 通路是抗纤维化治疗的重要策略。研究证实, 山柰酚是该通路有效的抑制剂。在 1 项体外研究中, 5~20 μ mol/L 山柰酚能以剂量相关方式抑制 TGF- β 1 诱导的人肝星状细胞 (LX-2 细胞) 中 Smad2/3 的磷酸化, 同时下调 α -SMA 和 I 型胶原蛋白的表达, 并诱导活化的肝星状细胞发生凋亡^[27]。在胆管结扎大鼠模型中也观察到山柰酚显著降低了肝脏 TGF- β 1、p-Smad2/3 和下游靶基因的表达水平, 从而抑制肝星状细胞活化和胶原沉积^[28]。

4.2 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 通路在胚胎发育和器官纤维化中至关重要。其异常激活可促进肝星状细胞增殖、抑制其凋亡, 并上调细胞外基质相关基因^[29]。研究表明, 山柰酚能够干预该通路。Xu 等^[30]发现, 在硫代乙酰胺诱导的肝纤维化中, 山柰酚处理降低了肝脏 β -catenin 的蛋白水平和核积累, 抑制了下游靶基因 *c-Myc* 和 *Cyclin D1* 的表达, 同时减少了肝星状细胞增殖标志物 Ki-67 的阳性率, 提示其通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路来遏制肝星状细胞的异常增殖。

4.3 阻断血小板源性生长因子 (PDGF) 信号通路

PDGF 是肝星状细胞强有力的促有丝分裂原和趋化因子, 在损伤肝脏中表达升高, 通过激活其受体 (PDGFR) 及其下游的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等通路, 强烈驱动肝星状细胞的增殖和迁移^[31]。山柰酚能抑制 PDGF-BB 诱导的肝星状细胞增殖和迁移, 机制研究表明, 山柰酚通过下调 PDGFR- β 的磷酸化, 进而抑制其下游 Akt 和 ERK1/2 的激活, 从而发挥抗纤维化作用^[32]。

4.4 促进细胞外基质降解

肝纤维化的发生不仅由于细胞外基质合成增多, 也与细胞外基质降解减少有关。基质金属蛋白酶 (MMP) 和其抑制剂 (TIMP) 的平衡对细胞外基质重塑至关重要。研究发现, 山柰酚能抑制 TIMP-1 的表达, 同时相对提升 MMP-2、MMP-9 的活性, 从而有利于细胞外基质的降解, 减轻胶原沉积。此外, 山柰酚对肝窦内皮细胞毛细血管化、胆汁酸代谢等相关通路也可能存在调节作用^[33]。

5 调节细胞死亡和自噬

肝细胞死亡 (凋亡、坏死等) 是肝损伤的起点, 而自噬作为细胞自我降解和循环利用的过程, 在肝纤维化中具有复杂的双向调节作用。

5.1 抗肝细胞凋亡

山柰酚可通过多种途径抑制肝细胞凋亡, 保护肝实质细胞。一方面, 山柰酚强大的抗氧化能力可减少 ROS 诱导的线粒体膜电位下降和细胞色素 C 释放。另一方面, 能调节凋亡相关蛋白的表达。在对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤中, 山柰酚可上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达, 下调了促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 和 cleaved Caspase-3 的表达, 从而减轻肝细胞凋亡^[34]。

5.2 调节自噬流

自噬在肝纤维化中的作用存在争议, 适度自噬有助于清除受损细胞器和蛋白质, 维持肝细胞稳态, 而过度的或功能失调的自噬则可能促进肝星状细胞活化和肝细胞死亡^[35]。山柰酚对自噬的调节可能具有环境相关性。有研究发现, 在营养剥夺条件下, 山柰酚能诱导肝细胞保护性自噬^[36]。然而, 在特定的纤维化模型中, 山柰酚也可能通过抑制异常激活的自噬来发挥保护作用。如在高果糖诱导的代谢相关脂肪性肝病模型中, 山柰酚通过激活 AMPK 通路来抑制 mTOR 信号, 从而恢复自噬流, 减轻脂质堆积和肝损伤^[37]。这些结果提示, 山柰酚可能通过精细调节自噬水平来维持肝脏稳态。

6 改善代谢紊乱

代谢功能障碍, 尤其是脂质代谢紊乱, 是代谢相关脂肪性肝病及其相关肝纤维化的重要病理基础。山柰酚显示出良好的调节脂质代谢的作用。

6.1 激活 AMPK 信号通路

AMPK 是细胞能量代谢的关键感受器和调节器。激活 AMPK 能促进脂肪酸氧化, 抑制脂肪酸和胆固醇的合成, 改善胰岛素抵抗, 在代谢相关脂肪性肝病治疗中具有重要地位^[38]。多项研究证实, 山柰酚是 AMPK 的有效激活剂。在游离脂肪酸诱导的肝细胞脂肪变性模型中, 山柰酚显著增加了 AMPK 及其下游靶点乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的磷酸化, 从而促进脂肪酸氧化, 并抑制脂肪生成, 减少脂质积聚^[39]。在体内高脂饮食模型中, 山柰酚的补充也表现出类似的激活 AMPK、改善肝脏脂肪变性和炎症的效果^[40]。

6.2 调节脂质代谢相关基因

除了 AMPK, 山柰酚还能调节其他与脂质代谢相关的转录因子和酶。它可以通过抑制肝脏 X 受体 (LXR) 来减少脂肪酸合成酶的转录^[41]。此外, 山柰酚能上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)

的表达,进一步促进脂肪酸的 β -氧化^[42]。

7 结语

山柰酚作为一种天然多酚化合物,通过多靶点、多通路协同作用在抗肝纤维化方面展现出巨大的潜力。其作用机制涵盖了从抑制初始损伤(抗炎、抗氧化)、阻断核心环节(抑制肝星状细胞活化),到促进修复(调节代谢、细胞死亡和自噬)的全过程。近年来,随着分子生物学技术的发展,对山柰酚作用机制的研究日益深入和系统,为其临床应用奠定了坚实的理论基础。

然而,将山柰酚开发为成熟的抗肝纤维化药物仍面临挑战。首先,其口服生物利用度相对较低,需要通过新型给药系统(如纳米粒、脂质体、磷脂复合物等)进行改进^[43]。其次,目前大多数研究仍停留在细胞和动物实验阶段,缺乏大规模、高质量的临床研究数据来验证其在肝纤维化患者中的有效性和安全性。尽管已有少量临床研究提示山柰酚或富含山柰酚的食物提取物对代谢相关脂肪性肝病患者的代谢指标有改善作用^[44-45],但针对明确肝纤维化阶段的临床干预研究尚属空白。最后,山柰酚与其他抗纤维化药物或病因治疗药物的联合应用策略及其协同机制有待探索。

总之,山柰酚凭借其多效性、来源广泛和较好的安全性,在肝纤维化防治领域具有广阔的开发前景。随着基础和转化研究的不断推进,山柰酚有望成为未来抗肝纤维化药物家族中的重要一员。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [2] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [3] Roehlen N, Crouch E, Baumert T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [4] Li S, Yan T, Deng R, et al. Kaempferol attenuates LPS-induced striatal neuron injury by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and activating AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Inflammation*, 2021, 44(6): 2270-2282.
- [5] Ren J, Lu Y, Qian Y, et al. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2759-2776.
- [6] Imran M, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential [J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2277.
- [7] Alam W, Khan H, Shah M A, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: Current therapeutic standing [J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4073.
- [8] Devi K P, Malar D S, Nabavi S F, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 1-10.
- [9] Zhang H W, Hu J J, Fu R Q, et al. Flavonoids inhibit cell proliferation and induce apoptosis and autophagy through downregulation of PI3K γ -mediated PI3K/AKT/mTOR/p70S6K/ULK signaling pathway in human breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11255.
- [10] Schwabe R F, Greten T F. Mechanisms of fibrosis development in NASH [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(7): 1810-1825.
- [11] Chen L, Wang Y, Li S, et al. Kaempferol alleviates CCl₄-induced liver fibrosis by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109678.
- [12] Yang L, Zhang H, Chen P. Kaempferol attenuates LPS-induced inflammatory responses in RAW264.7 cells through MAPKs and NF- κ B pathway inhibition [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(1): 347-358.
- [13] Wree A, Broderick L, Canbay A, et al. Inflammasomes in chronic liver disease: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(3): 174-190.
- [14] Zhang Y, Li H, Cao Y, et al. Kaempferol ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154269.
- [15] Wang Y, Zhang Y, Zhang Z, et al. Mitochondrial dysfunction and NLRP3 inflammasome activation in liver diseases: Mechanisms and therapeutic targets [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 190: 106735.
- [16] Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 306-321.
- [17] Wang Q, Liu F, Wang H, et al. Kaempferol promotes macrophage M2 polarization and alleviates liver fibrosis via the AMPK pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(5): 2562-2573.
- [18] Kim A R, Kim K M, Byun M R, et al. Kaempferol induces osteoblast differentiation through AMPK activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 536-542.
- [19] Sies H, Jones D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 21(7): 363-383.
- [20] Rojo de la Vega M, Zhang D D, Wondrak G T. NRF2-

- targeted therapeutics: New targets and modes of NRF2 regulation [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2022, 32: 100381.
- [21] Li J, Wang T, Liu P, *et al.* Kaempferol protects against ethanol-induced liver injury through activating Nrf2 mediated antioxidant pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 172: 113593.
- [22] Wu J, Xu H, Zhang M, *et al.* Nrf2 activation contributes to the protective effects of kaempferol against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(3): 569-578.
- [23] Zhang Q, Liu J, Duan H, *et al.* Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [24] Huang W W, Wang Y R, Yan Y Q, *et al.* Kaempferol ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice by modulating gut microbiota and metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1009803.
- [25] Friedman S L. Hepatic stellate cells: Protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(1): 125-172.
- [26] Xue Z, Li X, Li Y, *et al.* TGF- β /Smad signaling in liver fibrosis: Mechanisms, challenges, and opportunities [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3749.
- [27] Sun X, Liu Y, Li C, *et al.* Kaempferol inhibits activation of hepatic stellate cells by regulating TGF- β 1/Smad and MAPK signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 912: 174587.
- [28] Liu Y, Wang J, Zhang X, *et al.* Therapeutic effect of kaempferol on liver fibrosis in rats and its mechanism based on TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(6): 518-524.
- [29] Chen L, Huang M, Li Z, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling in liver fibrosis: Progression, regression, and therapeutic targeting [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 243: 108352.
- [30] Xu L, Zhao M, Wang Y, *et al.* Kaempferol attenuates liver fibrosis by inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114161.
- [31] Yang L, Zhang H, Liu Y, *et al.* PDGF signaling in hepatic stellate cells: Mechanisms and therapeutic implications for liver fibrosis [J]. *Cell Signal*, 2022, 98: 110416.
- [32] Zhao F, Li H, Wang Y, *et al.* Kaempferol suppresses PDGF-BB-induced proliferation and migration of hepatic stellate cells via inhibiting PDGFR- β -mediated PI3K/Akt and ERK signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 369: 110269.
- [33] Shams F, Azeem A, Shams A, *et al.* Flavonoid rich extract of *Trigonella foenum-graecum* leaves ameliorate liver fibrosis [J]. *Food Biosci*, 2022, 50: 102046.
- [34] Yu M, Li Y, Wang T, *et al.* Kaempferol attenuates acetaminophen-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation via Nrf2 and NF- κ B pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 437: 115891.
- [35] Liu K, Lee J, Kim J, *et al.* Autophagy in liver diseases: A double-edged sword [J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 639-656.
- [36] Li Y, Wang T, Sun M, *et al.* Kaempferol induces autophagy and cell cycle arrest via inhibiting the AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 8474-8486.
- [37] Wang Y, Wang J, Li H, *et al.* Kaempferol alleviates high-fructose diet-induced hepatic steatosis by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR pathway [J]. *Food Funct*, 2023, 14(2): 1003-1015.
- [38] Day E A, Ford R J, Steinberg G R. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 545-560.
- [39] Zhang X, Yang R, Jia Y, *et al.* Kaempferol improves lipid metabolism in hepatocytes by activating AMPK signaling pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 100: 108899.
- [40] Huang C, Zhang Y, Gong Z, *et al.* Berberine and kaempferol ameliorate hepatic lipid accumulation via activating AMPK signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153178.
- [41] Zhang Y, Zhen W, Maechler P, *et al.* Small molecule kaempferol promotes insulin sensitivity and preserved pancreatic β -cell mass in middle-aged obese mice [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(40): 24434-24444.
- [42] Wang Q, Ouyang J, Liu J, *et al.* Kaempferol ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice by modulating lipid metabolism via activating PPAR α [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(41): 12237-12249.
- [43] Zhuang Y, Ma Q, Guo Y, *et al.* Therapeutic targets and signaling mechanisms of vitamin C and E in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(12): 883-900.
- [44] Zhang L, Li Y, Wang Q, *et al.* Nutritional interventions in non-alcoholic fatty liver disease: Recent advances and perspectives [J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1850.
- [45] Suarez M, Boque N, del Bas J M, *et al.* Mediterranean diet and multi-ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1052.