

葛根素防治代谢相关脂肪性肝病的药理作用研究进展

田 甜¹, 张丽娜², 王金海^{1*}

1. 兰州大学第二医院 中医科, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院 重症医学科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 代谢相关脂肪性肝病已成为全球范围内发病率最高的慢性肝脏疾病, 但单一靶点药物往往难以阻断复杂的病理级联反应。葛根素可通过改善脂质代谢、减轻胰岛素抵抗、减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制肝细胞死亡、抑制糖异生进程、抑制肝纤维化、调控肠道菌群、促进肝细胞自噬发挥防治代谢相关脂肪性肝病的作用, 以延缓病理进展。总结了葛根素防治代谢相关脂肪性肝病的药理作用研究进展, 以期为葛根素的临床应用提供参考。

关键词: 葛根素; 代谢相关脂肪性肝病; 脂质代谢; 胰岛素抵抗; 炎症反应; 氧化应激反应; 肝细胞死亡; 糖异生; 肝纤维化; 肠道菌群; 细胞自噬

中图分类号: R285.5; R975

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2026)03 - 0832 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.043

Research progress on pharmacological effects of puerarin in prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

TIAN Tian¹, ZHANG Lina², WANG Jinhai¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Critical Care Medicine, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, China

Abstract: The metabolic dysfunction-associated fatty liver disease has become the most prevalent chronic liver disease globally, but single-target drugs often struggle to block the complex pathological cascade reactions. Puerarin can play a role in prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by improving lipid metabolism, alleviating insulin resistance, reducing inflammatory responses, mitigating oxidative stress, inhibiting hepatocyte death, suppressing gluconeogenesis, preventing liver fibrosis, regulating gut microbiota, and promoting hepatocyte autophagy, thereby delaying pathological progression. This article summarizes the pharmacological research progress on puerarin's effects in preventing and treating metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, aiming to provide a reference for the clinical application of puerarin.

Key words: puerarin; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; lipid metabolism; insulin resistance; inflammatory response; oxidative stress; hepatocyte death; gluconeogenesis; liver fibrosis; gut microbiota; autophagy

代谢相关脂肪性肝病已成为全球范围内发病率最高的慢性肝脏疾病, 临床特征以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主, 病理生理过程从单纯性脂肪性肝病到代谢相关脂肪性肝病, 进一步演变为肝纤维化、肝硬化的动态过程^[1]。从流行病学来看, 代谢相关脂肪性肝病的全球患病率已超过 25%, 且在我国呈持续上升趋势^[2]。代谢相关脂肪性肝病的发病核心与“多重打击”学说密切相关, 涉及脂代谢

失衡、胰岛素抵抗、慢性炎症和氧化应激^[3]。目前临床治疗的常用药物包括吡格列酮、二甲双胍、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂等, 但该病常与肥胖、糖尿病等代谢综合征交织, 单一靶点药物往往难以阻断复杂的病理级联反应^[4]。葛根素是从葛根中提取到的异黄酮类化合物, 具有扩张血管、抗氧化、抗炎、调节糖脂代谢的多重作用, 广泛用于冠心病、糖尿病并发症、心脑血管缺血性疾病的防治^[5]。葛

收稿日期: 2026-01-23

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (22JR11RA064)

作者简介: 田 甜 (1990—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为中医内科消化。E-mail: m15095375856@163.com

*通信作者: 王金海 (1975—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向为针灸脑血管病。E-mail: fyrs8156@163.com

根素可通过改善脂质代谢、减轻胰岛素抵抗、减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制肝细胞死亡、抑制糖异生进程、抑制肝纤维化、调控肠道菌群、促进肝细胞自噬发挥防治代谢相关脂肪性肝病的作用，以延缓病理进展。本文总结了葛根素防治代谢相关脂肪性肝病的药理作用研究进展，以期为葛根素的临床应用提供参考。

1 改善脂质代谢

1.1 抑制脂质合成

在代谢相关脂肪性肝病的发生、进展过程中，肝脏脂质合成的异常激活被认为是推动脂质沉积和代谢失衡的核心环节之一，其特征表现为固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 等脂生成转录因子持续上调，导致脂肪酸合成相关酶表达增强，从而促使三酰甘油在肝内过度积聚，加重肝细胞脂变、线粒体功能障碍和代谢稳态破坏^[6]。因此靶向抑制异常脂质合成，并恢复脂肪酸代谢动态平衡，是干预代谢相关脂肪性肝病的重要病理基础和潜在治疗方向。Wu 等^[7]使用 100、200 mg/kg 葛根素 ig 干预双酚 S 诱导的肝脏脂质代谢紊乱小鼠 20 周，发现葛根素通过抑制 SREBP-1c 介导的脂质合成抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/CD36 介导的脂质摄取，促进脂肪酸分解，减轻肝脏脂肪沉积。Pham 等^[8]使用 50、100 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 4 周，发现葛根素通过激活 G 蛋白偶联雌激素受体 (GPER) 诱导钙信号释放，进而上调沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 表达，并抑制 SREBP-1c 介导的脂肪生成，减少肝脏脂肪生成，改善脂代谢失衡。Wang 等^[9]使用 200、400 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 18 周，发现葛根素可通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路抑制 SREBP-1、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 1/2、脂肪酸合成酶 (FAS) 等促脂合成基因的表达，减少脂质生成，纠正脂肪酸代谢紊乱。施凯舜等^[10]使用 0.4、0.6、0.8 g/kg 葛根素 ig 干预高反式脂肪酸高果糖饲料和复合高糖饮水诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 6 周，发现葛根素可通过抑制 FAS 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (SCD-1) 的表达减少脂肪合成，从而降低肝内三酰甘油堆积。Zheng 等^[11]使用 200 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 4 周，发现葛根素通过提高肝脏瘦素受体表达激活 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子

3 (JAK2/STAT3) 信号转导通路，缓解全身性的瘦素过度分泌状态，恢复瘦素抑制脂肪合成、促进脂肪氧化的生物学功能。

1.2 抑制脂质的摄取和转运

在代谢相关脂肪性肝病的病理进程中，除肝内脂质合成增强外，脂质摄取和细胞内转运调控失衡同样是推动脂肪沉积的重要机制，其主要表现为脂肪酸跨膜转运和肝细胞对外源性脂质清除能力下降，导致脂质持续滞留于肝组织^[12]。研究表明，PPAR α 作为脂肪酸氧化和转运的关键核受体，其功能受损可削弱线粒体和过氧化物酶体对脂质的利用效率，且脂质转运相关通路（如含黄素单加氧酶 5-PPAR 轴、腺苷酸活化蛋白激酶信号网络）失衡进一步破坏脂质在合成、转运和消耗之间动态平衡；与此同时，脂质转运调节因子异常激活或抑制，可通过影响脂肪酸进入肝细胞后的去向分配促使三酰甘油异常堆积，放大肝细胞脂变和炎症反应^[13]，提示从脂质摄取和转运层面重塑肝脏脂代谢稳态是干预代谢相关脂肪性肝病发生和阻断其进展的重要病理基础。Wang 等^[14]使用 100 mg/kg 葛根素 ig 干预蛋氨酸-胆碱缺乏诱导的脂肪性肝炎小鼠 4 周，发现葛根素可通过上调 PPAR α 通路增强肝脏对脂质的利用能力，调节脂肪酸代谢，减轻肝脏病理性损伤。Kang 等^[15]使用 50、100、200 μ mol/L 葛根素 ig 干预油酸诱导的人肝癌细胞株 HepG2 24 h，发现葛根素可通过上调 PPAR α 的蛋白和基因表达增强细胞对脂肪酸的消耗能力，下调促进脂肪合成的转录因子 SREBP-1c 及其靶基因 FAS 的表达，上调限速酶肉碱棕榈酰转移酶 1 (Cpt1) 的表达，减轻细胞的脂肪变性，发挥防治代谢相关脂肪性肝病的应用前景。Li 等^[16]使用 200、300 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食来建立代谢相关脂肪性肝病小鼠 12 周，发现葛根素可通过激活 FMO5，进而调控 PPAR α 通路，有效抑制肝损伤和脂质积累，从而改善代谢相关脂肪性肝病。Zhao 等^[17]使用 100、200、300 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 12 周，发现葛根素可通过激活 PPAR- γ 的表达调节脂质转运和代谢，减轻肝脏脂肪堆积，阻断脂肪肝进展。

1.3 调节肝脏脂代谢相关基因表达

肝脏脂代谢相关基因表达谱的系统性失衡是驱动脂质异常积聚的重要分子基础，其特征在于促脂质合成和脂肪酸摄取基因持续高表达，而脂肪酸

氧化、脂质外运、线粒体功能维持相关基因受到抑制，从而打破脂质生成、利用与清除之间的稳态，不仅直接导致三酰甘油沉积和脂滴增多，还可以通过影响线粒体动态平衡、自噬水平和炎症微环境放大肝细胞脂变和组织损伤^[18]，提示从基因表达层面重塑肝脏脂代谢网络，是阐明代谢相关脂肪性肝病脂质合成异常及其干预靶点的重要理论依据。Sun 等^[19]使用 50、100、200 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 4 周，发现葛根素可调节肝脏脂代谢相关基因表达，促进线粒体融合和自噬，降低血脂，减少肝脏空泡变性、炎症区域和脂滴密度，改善脂沉积。Zhou 等^[20]使用 150、300 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂高糖饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 20 周，发现葛根素可通过下调促脂质合成基因和脂肪酸摄取基因的表达，同时上调了促进脂肪酸氧化 (Cpt1a) 和极低密度脂蛋白运输的基因表达，抑制脂质生成和摄取，促进脂质消耗和外运，改善肝脏脂肪沉积。

1.4 纠正血脂代谢紊乱

血脂代谢紊乱是代谢相关脂肪性肝病发生、进展的关键代谢基础，其主要特征表现为循环中游离脂肪酸、三酰甘油和脂蛋白水平异常，促使脂质向肝脏持续输入，并加重肝内脂质合成和沉积，同时伴随脂肪酸氧化受限、极低密度脂蛋白外运障碍、核受体和代谢信号通路调控失衡，从而破坏肝脏脂质摄取、合成、转运与清除之间的动态平衡，最终推动肝细胞脂变、炎症反应和代谢稳态失衡的形成和加重^[21]。张桐萃等^[22]使用 60、80、100 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 16 d，发现葛根素通过纠正血脂代谢紊乱降低三酰甘油、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL) 的水平，缓解肝细胞脂肪变性。

1.5 纠正氨基酸代谢紊乱

氨基酸代谢紊乱通过支链氨基酸和芳香族氨基酸异常积累、氮代谢负荷增加和线粒体氧化功能受损干扰肝脏能量代谢和脂质稳态调控，进而促进脂质合成偏向、胰岛素抵抗和炎症反应的形成，被认为是推动代谢相关脂肪性肝病发生、进展的重要代谢因素之一^[23]。丁文姣等^[24]使用 400 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 8 周，发现葛根素可纠正氨基酸代谢紊乱 (L-丝氨酸过度降解导致脂质合成)，改善血脂代谢，降低脂毒性，并调控糖代谢，恢复肝脏代谢稳态。

2 减轻胰岛素抵抗

2.1 激活 PI3K/Akt 通路

PI3K/Akt 信号通路作为胰岛素介导葡萄糖和脂质代谢效应的核心枢纽，其活性受损可削弱肝细胞对胰岛素刺激的代谢响应，导致葡萄糖利用下降、脂质合成和分解调控失衡，从而在代谢相关脂肪性肝病中促成胰岛素抵抗的形成，并推动疾病进展^[25]。Xu 等^[26]使用 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 葛根素干预果糖联合游离脂肪酸诱导的 HepG2 细胞 24 h，发现葛根素通过调节腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通路以增加葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) mRNA 表达和激活 PI3K/Akt 通路来改善胰岛素抵抗，改善肝脏葡萄糖和脂质稳态。施凯舜等^[10]使用 0.4、0.6、0.8 g/kg 葛根素 ig 干预代谢相关脂肪性肝病小鼠 6 周，可通过上调 p-胰岛素受体底物 1 (IRS1)、p-Akt 等蛋白表达增强胰岛素信号传导，缓解胰岛素抵抗状态，间接减少脂解和极低密度脂蛋白积累。

2.2 增强胰岛素敏感性

胰岛素敏感性下降可削弱肝脏对胰岛素的代谢调控作用，促使脂质合成增强、脂肪酸氧化受限，并加重葡萄糖和脂质代谢紊乱，从而在代谢相关脂肪性肝病的发生、进展中发挥关键推动作用^[27]。冷超等^[28]使用 250 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 4 周，发现葛根素通过增强胰岛素敏感性降低血脂和瘦素水平减轻肝脏脂肪变性，以改善肝功能。郑培永等^[29]使用 0.8 g/kg 葛根素 ig 干预代谢相关脂肪性肝病小鼠 4 周，发现葛根素可通过减轻胰岛素抵抗增强胰岛素敏感性调节脂质代谢紊乱，以减轻肝脏脂肪变性。

3 减轻炎症反应

3.1 抑制核因子 (NF) - κ B 信号通路活化

NF- κ B 信号通路持续激活可驱动炎症细胞因子和趋化因子过度表达，放大肝脏先天免疫和炎症级联反应，从而在代谢相关脂肪性肝病由单纯脂肪沉积向炎症性损伤进展过程中发挥核心调控作用^[30]。胡波等^[31]使用 10、50、100 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 12 周，发现葛根素通过抑制 I κ B α /NF- κ B p65 信号轴的活化降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -6 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的水平，有效缓解肝脏的炎症损伤。

3.2 降低炎症因子的分泌

在代谢相关脂肪性肝病中，肝脏脂质合成和沉

积的持续增强可激活 Kupffer 细胞和炎症信号通路, 诱导多种促炎因子过度分泌, 并通过炎症 - 代谢正反馈机制进一步放大脂质生成和肝细胞损伤, 推动疾病由单纯脂肪变向炎症性阶段进展^[32]。Ling 等^[33]使用 0.4、0.8 g/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 7 周, 发现葛根素可有效降低炎症因子的分泌, 减轻肝细胞的炎性损伤, 改善大鼠的肝功能。Li 等^[34]使用 200、400 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 16 周, 发现葛根素通过抑制 *IL-6*、*TNF- α* 、*IL-1 β* 和 *STAT3* 等基因的表达来调节炎症反应, 从而减少炎症因子的产生和释放, 减轻肝脏炎症, 减少肝脏脂肪堆积, 延缓代谢相关脂肪性肝病的进展。丁文姣等^[24]使用 400 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 8 周, 发现葛根素可抑制 Kupffer 细胞活化, 降低血清 *TNF- α* 、*IL-1 β* 和 *IL-6* 的水平, 缓解肝脏炎症反应。

3.3 调控双特异性磷酸酶 9/凋亡信号调节激酶 1 (Dusp9/ASK1) 信号通路

Dusp9/ASK1 信号通路的失衡可通过调控丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联激活和促炎因子表达增强肝脏炎症反应, 从而在代谢相关脂肪性肝病进展中促进脂肪沉积向炎症性损伤转化^[35]。施凯舜等^[36]使用 0.4、0.6、0.8 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂高糖饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 6 周, 发现葛根素可上调肝脏 Dusp9 表达、抑制 ASK1 磷酸化, 从分子上游阻断炎症, 显著改善代谢相关脂肪性肝病小鼠的肝脂肪变性、炎症和代谢紊乱。

3.4 保护肠道屏障功能

肠道屏障功能受损可增加内毒素进入肝脏, 激活肝脏免疫和炎症通路, 从而加剧代谢相关脂肪性肝病相关的炎症反应和肝细胞损伤^[37]。Sun 等^[19]使用 50、100、200 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 4 周, 发现葛根素可通过重塑肠道微环境、增加短链脂肪酸和修复肠屏障上调紧密连接蛋白表达阻断脂多糖等内毒素入血, 抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性体激活, 减轻炎症反应。

4 减轻氧化应激反应

4.1 增强抗氧化应激的能力

增强抗氧化应激能力通过提升肝脏内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性减轻活性氧和脂质过氧化物积累, 保护线粒体功能和

膜完整性, 从而抑制脂质沉积、炎症反应和肝细胞损伤, 在代谢相关脂肪性肝病的发生、进展中发挥关键保护作用^[38]。Li 等^[16]使用 200、300 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食建立的代谢相关脂肪性肝病小鼠 12 周, 发现葛根素可激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路, 激活下游抗氧化基因, 降低肝脏丙二醛 (MDA) 水平, 上调超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性, 增强机体抵御氧化应激的能力。霍欣^[39]使用 10、30、50 mg/kg 葛根素注射液 iv 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病新西兰白兔 2 周, 发现葛根素通过清除氧自由基提升 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 抑制脂质过氧化, 以保护肝细胞和血管内皮。

4.2 促进脂肪酸 β -氧化相关基因的表达

脂肪酸 β -氧化相关基因表达下降可导致肝脏脂质堆积和线粒体功能受损, 增加活性氧生成, 从而加剧代谢相关脂肪性肝病的氧化应激反应和肝细胞损伤^[40]。Wang 等^[9]使用 200、400 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 18 周, 发现葛根素可通过促进脂肪酸 β -氧化相关基因 (*Acox1*、*Cpt1*) 表达, 增强线粒体 β -氧化能力, 减少脂质堆积造成的线粒体氧化应激损伤, 促进线粒体稳态, 提高三磷酸腺苷 (ATP) 产量, 并抑制氧化应激, 保护肝细胞。

5 抑制肝细胞死亡

5.1 阻止肝细胞凋亡

肝细胞凋亡通过破坏组织结构和释放促炎因子加剧脂质积累相关的代谢失衡, 从而在代谢相关脂肪性肝病的进展和肝脏损伤中发挥核心作用^[41]。胡波等^[31]使用 10、50、100 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 12 周, 发现葛根素可通过抑制凋亡蛋白半胱天冬酶 (Caspase) -3、Caspase-9 的表达降低肝细胞的凋亡, 减轻肝细胞的病理损伤。

5.2 抑制肝细胞铁死亡

肝细胞铁死亡通过铁依赖性脂质过氧化和膜损伤加剧脂质沉积、炎症反应在代谢相关脂肪性肝病发生、进展中成为促进肝脏损伤的重要机制^[42]。Yang 等^[43]使用 100 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食和链脲佐菌素诱导的代谢相关脂肪性肝病合并糖尿病小鼠 18 周, 发现葛根素可通过增加铁蛋白重链 1 (FTH1) 表达减少游离铁蓄积, 增加谷胱甘肽合成, 并维持 GPX4 活性, 阻止肝细胞铁死亡, 减

轻肝损伤。

6 抑制糖异生进程

肝脏糖异生过度活跃可导致葡萄糖产量增加和胰岛素敏感性下降，同时加重脂质代谢紊乱，通过促进三酰甘油合成和肝内脂肪沉积推动肝细胞脂变和炎症反应发生，从而在代谢相关脂肪性肝病的代谢失衡和进展中发挥关键作用^[44]。施凯舜等^[10]使用 0.4、0.6、0.8 g/kg 葛根素 ig 干预代谢相关脂肪性肝病小鼠 6 周，结果葛根素可以抑制糖异生进程，下调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（PEPCK）和葡萄糖-6-磷酸酶表达，限制肝内葡萄糖生成，有助于控制血糖水平。

7 抑制肝纤维化

肝纤维化通过活化星状细胞和过度胶原沉积将脂肪性肝损伤和慢性炎症转化为结构性损伤，从而在代谢相关脂肪性肝病进展至脂肪肝、晚期肝病中发挥关键作用^[45]。Wang 等^[9]使用 200、400 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 18 周，发现葛根素可通过下调转化生长因子-β、胶原蛋白（collagen）-1 等促纤维化基因抑制肝星状细胞激活，阻断代谢相关脂肪性肝病向更严重的脂肪性肝炎和纤维化进展。

8 调控肠道菌群

肠道菌群失衡可通过增加内毒素负荷、干扰能量代谢和炎症信号通路促进肝脏脂质沉积和炎症反应，从而在代谢相关脂肪性肝病的发生、进展中发挥重要作用^[46]。Tang 等^[47]使用 150、300 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 12 周，发现葛根素可通过调节肠道微生物群组成及其代谢产物增加益生菌比例，提高菌群多样性，调节胆汁酸和氨基酸代谢产物，向肝脏传递代谢信号，减轻肠道炎症，间接降低肝脏的炎症损伤。Gong 等^[48]使用 200 mg/kg 葛根素 ig 干预蛋氨酸-胆碱缺乏诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠 4 周，发现葛根素可通过重塑肠道菌群结构（降低有害菌、增加益生菌）纠正全身能量和胆碱代谢紊乱，纠正胆碱、能量代谢（三羧酸循环循环）和氨基酸代谢的异常，减轻肝脏脂肪变性。

9 促进肝细胞自噬

肝细胞自噬可通过清除过量脂滴和受损线粒体维持脂质稳态与细胞能量平衡，其功能受损可加重脂质积累、氧化应激和炎症反应，从而在代谢相关脂肪性肝病的发展中起到关键调控作用^[49]。金秋

芳等^[50]使用 250 mg/kg 葛根素 ig 干预高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠 4 周，发现葛根素可通过抑制 SIRT1 信号通路去乙酰化作用调控 p62 和 Beclin-1，促进自噬小体形成，清除受损肝细胞，缓解肝细胞脂肪变性。

10 结语

葛根素可通过改善脂质代谢、减轻胰岛素抵抗、减轻炎症反应、减轻氧化应激反应、抑制肝细胞死亡、抑制糖异生进程、抑制肝纤维化、调控肠道菌群、促进肝细胞自噬多途径、多靶点发挥防治代谢相关脂肪性肝病的作用。尽管葛根素防治代谢相关脂肪性肝病的分子图谱已初步构建，但当前研究仍存在明显不足。首先，现有证据主要源于啮齿类动物模型和体外细胞实验，缺乏大规模、多中心的临床循证医学支持，其在人体内的远期疗效和安全性尚待验证。其次，葛根素口服生物利用度较低，如何在保证药效的同时优化剂型以实现肝脏精准靶向是制约其临床转化的关键瓶颈。此外，对于葛根素如何通过“肠-肝轴”调节远端器官代谢的系统性研究还不够深入。未来研究应聚焦于以下方向：一是开发新型葛根素纳米制剂或前体药物，以提高其肠道吸收率和肝脏靶向性；二是利用单细胞测序、空间转录组技术在细胞亚群水平上精准定位葛根素的作用靶点；三是深入探究葛根素与肠道菌群代谢产物（如短链脂肪酸、胆汁酸）的互作网络，从整体代谢稳态的角度阐明其多靶点作用机制，为代谢相关脂肪性肝病的药物开发提供参考，为其临床转化提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张浩然, 李毓秋, 田琪, 等. 基于 LC-MS 技术非酒精性脂肪肝痰湿证大鼠肝脏的脂质组学分析 [J]. 环球中医药, 2023, 16(10): 1959-1966.
- [2] Wong V W S, Ekstedt M, Wong G L H, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3): 842-852.
- [3] 郑焱华, 卢俊会, 陈星. 非酒精性脂肪肝和心力衰竭: 临床证据和病理生理学机制 [J]. 安徽医药, 2024, 28(3): 451-456.
- [4] 李政, 陈莲如, 刘玉霞. 非酒精性脂肪肝药物研究进展 [J]. 聊城大学学报: 自然科学版, 2023, 36(2): 68-78.
- [5] Zhang L. Pharmacokinetics and drug delivery systems for puerarin, a bioactive flavone from traditional Chinese medicine [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 860-869.

- [6] Li N, Li X, Ding Y, *et al.* SREBP regulation of lipid metabolism in liver disease, and therapeutic strategies [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3280.
- [7] Wu Z Y, Luo L, Kan Y Q, *et al.* Puerarin prevents bisphenol S induced lipid accumulation by reducing liver lipid synthesis and promoting lipid metabolism in C57BL/6J mice [J]. *Toxics*, 2023, 11(9): 736.
- [8] Pham T H, Lee G H, Jin S W, *et al.* Puerarin attenuates hepatic steatosis via G-protein-coupled estrogen receptor-mediated calcium and SIRT1 signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(9): 3601-3618.
- [9] Wang S, Yang F J, Shang L C, *et al.* Puerarin protects against high-fat high-sucrose diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating PARP-1/PI3K/AKT signaling pathway and facilitating mitochondrial homeostasis [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(9): 2347-2359.
- [10] 施凯舜, 徐峥, 岳跃兵, 等. 葛根素对非酒精性脂肪肝小鼠糖脂代谢的影响及机制 [J]. *浙江医学*, 2023, 45(19): 2036-2040.
- [11] Zheng P Y, Ji G, Ma Z S, *et al.* Therapeutic effect of puerarin on non-alcoholic rat fatty liver by improving leptin signal transduction through JAK2/STAT3 pathways [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(1): 69-83.
- [12] Montagner A, Polizzi A, Fouché E, *et al.* Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD [J]. *Gut*, 2016, 65(7): 1202-1214.
- [13] Tailleux A, Wouters K, Staels B. Roles of PPARs in NAFLD: Potential therapeutic targets [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2012, 1821(5): 809-818.
- [14] Wang Y, Li J, Zhuge L, *et al.* Comparison between the efficacies of curcumin and puerarin in C57BL/6 mice with steatohepatitis induced by a methionine-and choline-deficient diet [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3): 663-668.
- [15] Kang O H, Kim S B, Mun S H, *et al.* Puerarin ameliorates hepatic steatosis by activating the PPAR α and AMPK signaling pathways in hepatocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 803-809.
- [16] Li Z, Cao W, Zhang Y, *et al.* Puerarin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting lipid metabolism through FMO5 [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1423634.
- [17] Zhao W, Liu L, Wang Y, *et al.* Effects of a combination of puerarin, baicalin and berberine on the expression of proliferator-activated receptor- γ and insulin receptor in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 183-190.
- [18] Li T, Yan H, Geng Y, *et al.* Target genes associated with lipid and glucose metabolism in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 211.
- [19] Sun C B, Du M, Sha S, *et al.* Puerarin improves MASLD by remodeling intestinal microenvironment to promote mitochondrial fusion and autophagy [J]. *J Pharmacol Sci*, 2025, 158(1): 27-41.
- [20] Zhou J, Zhang N, Aldhahrani A, *et al.* Puerarin ameliorates nonalcoholic fatty liver in rats by regulating hepatic lipid accumulation, oxidative stress, and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 956688.
- [21] Katsiki N, Mikhailidis D P, Mantzoros C S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1109-1123.
- [22] 张桐萃, 姚若瑾, 王超, 等. 葛根素对小鼠非酒精性脂肪肝保护作用的研究 [J]. *生物技术进展*, 2024, 14(3): 480-485.
- [23] Jian H, Xu Q, Wang X, *et al.* Amino acid and fatty acid metabolism disorders trigger oxidative stress and inflammatory response in excessive dietary valine-induced NAFLD of laying hens [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 849767.
- [24] 丁文姣, 葛晶晶, 吴优, 等. 葛根素缓解非酒精性脂肪肝小鼠肝脏代谢紊乱 [J]. *现代食品科技*, 2024, 40(4): 8-17.
- [25] Matsuda S, Kobayashi M, Kitagishi Y. Roles for PI3K/AKT/PDEN pathway in cell signaling of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int Sch Res Notices*, 2013, 2013(1): 472432.
- [26] Xu D X, Guo X X, Zeng Z, *et al.* Puerarin improves hepatic glucose and lipid homeostasis *in vitro* and *in vivo* by regulating the AMPK pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12(6): 2726-2740.
- [27] Marušić M, Paić M, Knobloch M, *et al.* NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2 [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021(1): 6613827.
- [28] 冷超, 李大威, 李强. 不同强度的运动联合葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠模型的治疗及其机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(2): 452-455.
- [29] 郑培永, 马赞颂, 柳涛, 等. 葛根素对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂质的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2008, 42(1): 61-63.
- [30] Sharifnia T, Antoun J, Verriere T G C, *et al.* Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(4): 270-278.
- [31] 胡波, 徐颖, 丁辉, 等. 葛根素通过抑制 I κ B α /NF- κ B p65 信号轴缓解大鼠非酒精性脂肪肝损伤 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(2): 366-372.
- [32] Duan Y, Pan X, Luo J, *et al.* Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 880298.
- [33] Ling Y, Zhang X, Yuan Z, *et al.* Puerarin alleviates high-

- fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2025, 55(3): 335-346.
- [34] Li F, Chen J, Xu Y, *et al.* Investigating puerarin's role in counteracting non-alcoholic fatty liver disease: A synergistic study of network pharmacology and experimental analysis [J]. *Nat Prod Commun*, 2024, 19(12): 1934578X241293660.
- [35] Ye P, Xiang M, Liao H, *et al.* Dual-specificity phosphatase 9 protects against nonalcoholic fatty liver disease in mice through ASK1 suppression [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 76-93.
- [36] 施凯舜, 徐峥, 岳跃兵, 等. 葛根素基于肝脏 Dusp9-ASK1 信号通路对非酒精性脂肪肝小鼠模型作用影响 [J]. *实用中医内科杂志*, 2025, 39(2): 105-107.
- [37] Liu L, Yin M, Gao J, *et al.* Intestinal barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 11(2): 452.
- [38] Rives C, Fougerat A, Ellero-Simatos S, *et al.* Oxidative stress in NAFLD: Role of nutrients and food contaminants [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(12): 1702.
- [39] 霍欣. 葛根素对抗家兔实验性高脂血症引起的非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化的研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2008.
- [40] Du T, Xiang L, Zhang J, *et al.* Vitamin D improves hepatic steatosis in NAFLD via regulation of fatty acid uptake and β -oxidation [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1138078.
- [41] Kanda T, Matsuoka S, Yamazaki M, *et al.* Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(25): 2661.
- [42] Tong J, Li D, Meng H, *et al.* Targeting a novel inducible GPX4 alternative isoform to alleviate ferroptosis and treat metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(9): 3650-3666.
- [43] Yang M M, Xia L Q, Song J, *et al.* Puerarin ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ferroptosis and inflammation [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 202.
- [44] Vily-Petit J, Soty-Roca M, Silva M, *et al.* Intestinal gluconeogenesis prevents obesity-linked liver steatosis and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2193-2202.
- [45] Sanyal A J, Castera L, Wong V W S. Noninvasive assessment of liver fibrosis in NAFLD [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2026-2039.
- [46] Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, *et al.* Gut microbiota and human NAFLD: Disentangling microbial signatures from metabolic disorders [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 279-297.
- [47] Tang X, Zhou Y, Liu F, *et al.* A *Pueraria lobata* root extract alleviates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating the gut microbiota and associated metabolites [J]. *Food Biosci*, 2024, 59: 103746.
- [48] Gong M, Zhu C, Zou Z, *et al.* Therapeutic potential of puerarin against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis determined by combination of 1H NMR spectroscopy-based metabolomics and 16S rRNA gene sequencing [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 197: 113964.
- [49] An L, Wirth U, Koch D, *et al.* Metabolic role of autophagy in the pathogenesis and development of NAFLD [J]. *Metabolites*, 2023, 13(1): 101.
- [50] 金秋芳, 梁国强, 葛惠男, 等. 葛根素联合有氧运动对非酒精性脂肪肝大鼠 SIRT1 介导肝细胞自噬的保护作用研究 [J]. *河北中医*, 2020, 42(10): 1540-1546.

【责任编辑 解学星】