

基于Nrf2信号通路中药对代谢相关脂肪性肝病预防及治疗作用研究进展

杨金彪, 陈星彤, 周云越, 杨帅虎, 杨蕊红, 王 乔, 薛 爽, 牛雯颖*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD, 旧称非酒精性脂肪肝)是一种典型的肥胖引起的肝病, 被认为是最常见的肝脏疾病。MAFLD是一种复杂的疾病, 与多种遗传、表观遗传和环境有关, 其发病机制尚不完全清楚。近年来研究表明氧化应激水平的升高是导致MAFLD形成的重要原因之一。核因子E2相关因子2(Nrf2)信号通路是重要的抗氧化应激通路, Nrf2通路能减少活性氧(ROS)的产生, 增加抗氧化酶及蛋白的表达, 而中药可以通过激活Nrf2介导的抗氧化反应来降低肝细胞的氧化应激, 从而起到预防及治疗代谢相关脂肪性肝病的作用。对通过调节Nrf2途径减少ROS过量产生, 产生抗氧化反应及降低炎症反应, 发挥MAFLD治疗作用的单味中药及复方进行总结归纳, 为发现预防和治疗MAFLD的高效中药提供参考。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪肝; 氧化应激; 核因子E2相关因子2(Nrf2); 活性氧; 中药

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)11-2681-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.11.024

Research progress of traditional Chinese medicine on prevention and treatment of metabolism-associated fatty liver disease based on Nrf2 signaling pathway

YANG Jinbiao, CHEN Xingtong, ZHOU Yunyue, YANG Shuaihu, YANG Ruihong, WANG Qiao, XUE Shuang, NIU Wenying

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Metabolism-associated fatty liver disease (MAFLD, formerly known as nonalcoholic fatty liver disease) is a typical obesity-induced liver disease and is considered to be the most common liver disease. MAFLD is a complex disease associated with a variety of genetic, epigenetic, and environmental associations, and the mechanisms of its pathogenesis are still not fully understood. Recent studies have shown that elevated levels of oxidative stress are one of the major causes of MAFLD formation. The nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway is an important anti-oxidative stress pathway, and the Nrf2 pathway reduces the production of reactive oxygen species (ROS) and increases the expression of antioxidant enzymes and proteins, whereas traditional Chinese medicines can reduce the oxidative stress of hepatocytes by activating the Nrf2-mediated antioxidant response, thus playing a role in the prevention and treatment of metabolism-related fatty liver disease. We summarize the single herbs and compound formulas that can reduce the overproduction of ROS, generate antioxidant responses and reduce inflammatory responses through regulating the Nrf2 pathway, and play a therapeutic role in the treatment of MAFLD, so as to provide a reference for the discovery of highly effective herbs for the prevention and treatment of MAFLD.

Key words: metabolism-associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; oxidative stress; nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2); reactive oxygen species; traditional Chinese medicine

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD, 旧称非酒精性脂肪肝)是一系列慢性肝病的总称, 是指由于长期摄入高糖高脂肪食品导致肝脏脂质堆积过多, 并且没有过量饮酒或无药物毒性、其他情况为常态情况

下引起的脂肪肝损伤^[1-2]。肝细胞中的脂滴积累是形成MAFLD的根本标志, 由于脂质合成和氧化之间的不平衡发展从而导致了脂质积累, 引起单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化等, 更严重者可

收稿日期: 2024-04-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274405)

第一作者: 杨金彪, 男, 硕士研究生, 主要从事中药药理学研究。E-mail: 2802157592@qq.com

*通信作者: 牛雯颖, 博士, 研究员, 研究方向为中药药理学。E-mail: nwy012603001@126.com

能发展为肝癌^[3],严重危害人们的生命健康。根据流行病学研究表明MAFLD全球患病率为29.8%,其流行率似乎一直在增加,体现MAFLD已经成为全球范围内慢性肝疾病的重要原因之一^[4-5]。

1 MAFLD发病机制

MAFLD是一种复杂的疾病,与多种遗传、表观遗传和环境有关,其发病机制尚不完全清楚。根据已经提出了“两击”假说描述MAFLD发病机制,第一次攻击来自胰岛素抵抗(IR),在胰岛素抵抗个体中,白色脂肪细胞对胰岛素的敏感性降低,抑制糖异生,游离脂肪酸降解受损,引起游离脂肪酸(FFAS)增多,并进入肝脏组织,使肝脏组织中三酰甘油合成明显增多,增加脂肪生成和脂肪变性^[6-7]。肝脏脂肪的堆积和变性通过第2种致病刺激引起肝脏炎症及细胞死亡,这种刺激会促进氧化应激,最终导致脂肪性肝炎和纤维化,据报道,一种新的理论“多重打击”理论认为,IR、肠道微生物、遗传易感性和表观遗传因素等多种因素共同推动MAFLD的发生,氧化应激被认为是诱发“多重打击”的重要原因。根据已有理论可知氧化应激在MAFLD发病机制中有着重要的作用。氧化应激是指细胞内活性氧(ROS)水平升高,氧化与抗氧化作用失衡,对脂质、蛋白质和DNA造成了严重损伤^[8-9]。一般来说,在生理条件下ROS的量是适中的,在体内为平衡状态;然而,在应激条件下,ROS增加到高浓度,超过了细胞的抗氧化能力,就会导致氧化应激的产生^[10]。其中核因子E2相关因子2(Nrf2)信号通路是重要的抗氧化应激通路。

2 Nrf2信号通路在MAFLD中的作用

2.1 抗氧化应激作用

在MAFLD患者中过量的脂肪堆积引起线粒体功能障碍,线粒体功能失调导致脂肪酸(FA)氧化增加,产生更多的ROS,加重了MAFLD病情^[11]。在稳定的氧化条件下,Nrf2主要存在于细胞质中,与Kelch-like ECH相关蛋白(Keap1)进行整合,其Nrf2上的两个特定偶联位点谷氨酸-苏氨酸-甘氨酸-谷氨酸(ETGE)和天冬氨酸-亮氨酸-甘氨酸(DLG)序列与泛素蛋白酶体中使其降解(图1)。在被ROS等亲电试剂激活后,Keap1的构象发生改变,使其失去或削弱Nrf2泛素化的能力,导致Keap1与Nrf2的解离,引起Nrf2的积累,从而使Nrf2由细胞质转移至细胞核中,在核中,它与DNA抗氧化反应元件(ARE)启动子区域相结合^[12],引起抗氧化基因酶的大量表达如超氧化物歧化酶(SOD)、血红素加氧

酶(HO-1)等,从而减少ROS的表达,以维持细胞氧化还原的稳态^[13-14]。根据Ye等^[15]研究发现,用油酸-棕榈酸(2:1)(FFA)引起脂肪变形,诱导MAFLD细胞模型,给予岩藻黄素后,结果显示,未经岩藻黄素处理的FFA组Keap-1明显升高,Nrf2蛋白表达显著降低。当经过岩藻黄素处理后Keap-1蛋白水平明显下调,而Nrf2蛋白的表达显著升高,与Nrf2蛋白表达相关的下游抗氧化蛋白HO-1、NQO1和的表达水平也出现显著的逆转。这些结果表明岩藻黄素可以通过激活Nrf2介导的抗氧化反应来降低肝细胞的氧化应激。

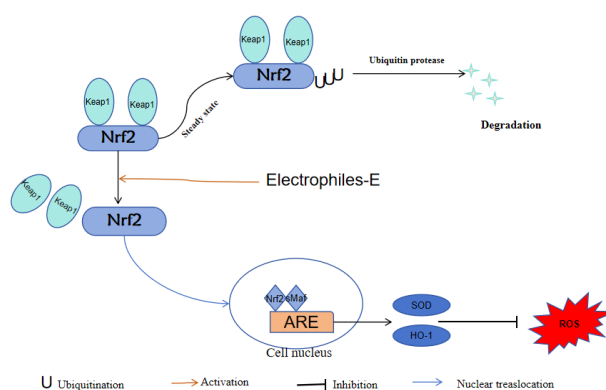


图1 Nrf2信号通路作用机制

Fig. 1 Mechanism of Nrf2 signaling pathway

2.2 抑制炎症反应

MAFLD患者肝脏组织中FFAS增多,导致脂质过度堆积,脂质代谢失调,细胞内产生大量的ROS,诱导炎症反应,核因子- κ B(NF- κ B)是体内一个关键的炎症通路,受到刺激后转移到细胞核中,使多种炎症因子表达增加,进一步造成MAFLD^[16]。有研究表明^[17-18],Nrf2信号通路的激活可以抑制NF- κ B的活性,减少相关因子的表达,降低炎症反应。Xue等^[19]研究发现,细胞内ROS的增加会加剧IR,从而促进MAFLD和纤维化的进展。在FFAS诱导的HepG2 MAFLD模型细胞中,含有黄芩的血清降低了Keap1和NF- κ B的表达水平,并增加了抗氧化靶标如Nrf2、HO-1、NQO1和SOD的表达水平。这种变化降低了ROS驱动的TXNIP和NLRP3的表达水平。因此,黄芩含药血清对NLRP3炎性小泡的抑制作用可能是由Nrf2/ROS/TXNIP信号通路介导的。黄芩含药血清通过Nrf2/ROS/TXNIP/NLRP3信号通路减轻细胞内脂质沉积,抑制ROS产生,增强抗氧化能力,并减少炎症诱导的细胞损伤。

3 中药对MAFLD的预防及治疗

目前,尚无正式批准的特效化学药可应用于

MAFLD的临床治疗,而中药治疗MAFLD作用机制的研究在不断突破和前进,并受到广泛关注和认可。中药对治疗MAFLD与化学药相比有着诸多优势,如多成分、多靶点、多效应的作用特点及不良反应较小、对药物的依赖性低等优势^[20-21]。本文对Nrf2信号通路相关的预防及治疗MAFLD的中药进行归纳总结,以发现有开发和应用前景的中药,用于MAFLD的预防及治疗。

3.1 单味中药

3.1.1 黄芩 黄芩是一种传统的中药,其含有大量的活性成分,如汉黄芩素、黄芩苷、黄芩素、黄芩黄酮等,广泛被临床使用^[22]。黄芩提取物中的黄芩苷对肝脏具有多种保护作用,同时具有抗氧化、抗癌、抗炎等药理作用。根据Gao等^[23]研究,通过高脂肪饮食(HFD)诱导的MAFLD小鼠模型,给予黄芩苷治疗,结果表明,HFD诱导的小鼠肝脏中ROS和丙二醛(MDA)含量显著增加,SOD和还原性谷胱甘肽(GSH)水平显著降低,在黄芩苷治疗后,ROS显著降低。为了进一步阐明黄芩苷对MAFLD的治疗作用,以AML-12细胞建立体外MAFLD模型,加入AMPK抑制剂进行对照,结果可知,黄芩苷通过刺激AMPK磷酸化激活了与抗氧化酶产生高度相关的Nrf2途径,不仅降低了ROS和MDA的水平,AMPK激活也导致了Nrf2从细胞质到细胞核的易位,从而减少了肝损伤。Fang等^[24]喂饲大鼠高脂饮食建立MAFLD模型,使用黄芩黄酮类化合物治疗,结果显示,黄芩黄酮类化合物促进了MDA、SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平以及Nrf2、Keap1和HO-1等抗氧化因子表达,表明黄芩黄酮类化合物通过调节Keap1/Nrf2/HO-1信号通路抑制氧化应激,从而改善了MAFLD。根据Shi等^[25]研究表明,HFD诱导MAFLD小鼠模型,后给予黄芩苷治疗,结果显示,黄芩苷上调了Nrf2的表达,产生抗氧化作用,并且抑制NLRP3/Caspase1/GSDMD通路抑制焦亡,为治疗MAFLD提供了一个新的靶点。

3.1.2 车前草 车前草是一味传统中药材,在《神农本草经》和《名医别录》《本草纲目》等中均记载,车前草有利尿、降压作用;车前草还有镇咳作用。研究表明车前草苷是车前草的主要成分,具有调节免疫和抗氧化等作用^[26];车前草在预防和治疗MAFLD方面有着重要的药用价值。研究发现^[27],用高脂饲料喂养大鼠制备MAFLD模型,给予车前草苷治疗,测得的指标结果显示车前草苷可降低模型大鼠的体质量和肝脏质量,改善血脂参数和症

状,且经车前草苷治疗的大鼠p-AMPK/AMPK、Nrf2和HO-1的含量均有所下调,恢复至正常水平。当给予AMPK抑制剂后,车前草苷对AMPK通路的作用被逆转,导致脂肪酸合成和摄取的蛋白含量有所增加。研究表明了车前草苷通过AMPK/Nrf2途径减少了细胞的氧化应激损伤,改善了大鼠肝脏脂质代谢异常,减轻MAFLD症状。

3.1.3 陈皮 陈皮是常用中药,含有多种活性成分,其黄酮类成分川皮苷具有抗炎、抗氧化等作用^[28]。Fan等^[29]探讨川皮苷对MAFLD的影响并研究其分子机制,通过甲硫氨酸和胆碱缺乏(MCD)饮食建立MAFLD小鼠模型以及油酸(OA)诱导的HepG2和L02细胞模型,并给予川皮苷对其进行治疗。结果发现川皮苷促进肝脏组织中Nrf2、HO-1蛋白的表达,降低MDA水平、增加SOD活性,从而减少氧化应激损伤,并且通过Nrf2抑制NF- κ B的核转位来逆转OA诱导的HepG2细胞中炎症因子表达,抑制炎症反应,从而减少了MAFLD炎症损伤。据报道^[30],通过HFD喂养的小鼠建立MAFLD模型,给予川皮苷治疗后,结果显示,川皮苷通过上调肝组织中Nrf2及其靶向因子HO-1、NQO1和GSTA2的表达水平,降低MDA含量,增强GSH活性,从而降低HFD诱导的氧化应激,改善MAFLD。

3.1.4 七叶树 根据《彝药志》《楚彝本草》记载,七叶树的种子可以疏肝理气、和胃止痛,其果实具有重要的药用价值,具有抗炎、抗氧化、抗水肿等作用^[31]。根据Yu等^[32]研究发现七叶树的果实提取物七叶皂苷对MAFLD具有调节作用。通过构建高脂引起的MAFLD模型,及Nrf2敲除小鼠,使用七叶皂苷对MAFLD进行治疗,结果表明七叶皂苷在体内、体外均可以通过自噬和抗氧化来治疗MAFLD,七叶皂苷可以与keap结合促进Nrf2进入细胞核,与ARE结合,从而产生抗氧化作用,改善肝脏的氧化应激,同时Nrf2与Keap分离后,激活Nrf2通路进一步促进肝脏中自噬,来保护肝脏。

3.1.5 桦木皮 据《本草汇言》所言,桦木皮具有苦寒善降,能散郁热风毒等作用。有研究表明,在桦木皮中发现一种萜类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗癌等作用。给大鼠服用高脂饮食建立MAFLD模型,桦木皮显著降低高脂饮食喂养大鼠的血脂和血清转氨酶,有效防止肝脏中的脂质聚积。根据结果可知,模型大鼠Nrf2、HO-1和SIRT1明显下调,而给予桦木皮治疗后,Nrf2明显上升,Nrf2的活化下调了SREBP-1c和ChREBP,从而抑制了脂肪生成,并

减轻ROS,改善线粒体功能,对治疗MAFLD有着重要作用^[33]。

3.1.6 淫羊藿 淫羊藿为小檗科淫羊藿属的多年生草本植物,其黄酮提取物具有抗氧化、抗癌、抗炎、神经保护等作用^[34-35]。随着肝脏中脂质增加,脂质过氧化升高和毒性脂质过氧化产物的积累,使机体产生脱铁性贫血从而导致MAFLD进一步加重。Choi等^[36]使用淫羊藿黄酮提取物治疗MCD饮食喂养小鼠,结果显示Nrf2明显升高,Nrf2的激活导致谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)和xCT的表达增加,抑制了脱铁性贫血,并且降低了ROS的产生,从而减轻了MAFLD疾病。

3.1.7 苍术 苍术为菊科苍术属多年生草本植物,其提取物苍术素具有保肝、抗氧化、降血糖、抗炎、抗肿瘤等作用^[37]。据Ye等^[38]研究发现,用高脂饮食喂养小鼠建立MAFLD,给予苍术素治疗后,GSH含量和SOD活性显著降低。同时又用PA处理的HepG2细胞作为MAFLD的细胞模型,经苍术素处理后,增加了Nrf2的表达,促进了Nrf2核移位,增加了GPX4、SLC7A11和FTH1的表达,抑制了脱铁性贫血及ROS的产生,有效缓解MAFLD症状。

3.1.8 玫瑰茄 玫瑰茄为锦葵科木槿属的一年生草本植物,其提取物中包括花青素、酚类、类黄酮和类胡萝卜素等成分,具有抗氧化作用^[39]。根据Prasomthong研究^[40],通过高脂饮食喂养大鼠建立MAFLD,观察玫瑰茄提取物对MAFLD的治疗作用。结果表明玫瑰茄提取物通过Nrf2通路提高SOD、过氧化氢酶和GSH-Px等抗氧化酶的水平,从而引起抗氧化防御,减轻MAFLD氧化损伤。Ujianti等^[41]在研究玫瑰茄花提取物对维生素B12缺乏大鼠脂肪变性和脂肪性肝炎的影响中发现,玫瑰茄提取物可以通过Nrf2信号通路提高抗氧化能力,对抗氧化应激,减少MAFLD氧化损伤。

3.1.9 龙胆 龙胆有抗真菌、抗炎、保肝、镇静等疗效。龙胆苦苷是龙胆科植物中的所提取的活性成分,具有抗炎、抗氧化等作用。Jin等^[42]在龙胆苦苷通过激活Nrf2改善氧化应激和脂质积累研究中发现,用游离脂肪酸诱导的HepG2细胞和tyloxapol诱导高脂血症小鼠模型,给予龙胆苦苷治疗,结果显示,龙胆苦苷增加了Nrf2和GSH、SOD的核表达,从而可以证明龙胆苦苷治疗后可以激活tyloxapol诱导的小鼠中的Nrf2抗氧化途径,有效治疗MAFLD氧化损伤。

3.1.10 水飞蓟 在《全国中草药汇编》中记载,水

飞蓟具有抗肝损伤、抗动脉粥样硬化、抗脑缺血、抑制血小板聚集、抗肿瘤等作用,水飞蓟宾是从水飞蓟果实中提取分离而得的一种黄酮类化合物,具有抗氧化活性,可预防肝硬化、脂肪肝、胆管炎症等疾病。Liu等^[43]建立MCD饮食喂养的MAFLD小鼠模型,探讨水飞蓟宾在体内MAFLD模型中对CFLAR-JNK通路的影响。实验发现水飞蓟宾有效升高CFLAR表达,并且抑制JNK激活,从而促进Nrf2活化,产生抗氧化作用,改善MAFLD症状。

3.1.11 藤黄果 据《西双版纳傣药志》和《傣医方剂学》等典籍记载,藤黄果可供药用。研究^[44]发现,通过高脂饮食喂养建立MAFLD小鼠模型,及甘露糖处理FFA诱导的HepG2细胞模型,给予藤黄果治疗,结果显示藤黄果可抑制HFD诱导的脂肪变性和细胞凋亡,增加Nrf2的核表达,并激活抗氧化反应元件,产生抗氧化作用,减轻MAFLD症状。

3.1.12 穿心莲 穿心莲活性成分穿心莲内酯、14-脱氧-11,12-脱氢穿心莲内酯、新穿心莲等具有重要的药物作用。Liu等^[45]研究14-脱氧-11,12-脱氢穿心莲内酯减少高脂肪和高胆固醇饮食小鼠的脂肪性肝炎和肝损伤,通过给小鼠喂养高脂肪、高胆固醇饮食建立脂肪性肝炎和肝损伤的实验模型,给予14-脱氧-11,12-脱氢穿心莲内酯治疗,结果表明,14-脱氧-11,12-脱氢穿心莲内酯可以上调Nrf-2触发抗氧化酶活性,增加相关蛋白表达,产生抗氧化作用,从而减少脂肪性肝炎、肝纤维化和肝损伤。

3.2 中药复方

茵陈苓桂术甘汤(YLZD)主要由茵陈蒿、茯苓、桂枝、栀子等组成,具有温阳化饮、健脾利湿等功效。Jiang等^[46]使用高脂肪饮食建立MAFLD大鼠模型,给予YLZD治疗,结果显示,YLZD治疗上调HFD诱导的MAFLD大鼠SIRT1的表达,激活了Nrf2的核移位,并提高抗氧化因子NQO-1、HO-1和SOD等的活性。YLZD可通过提高肝脏中抗氧化酶活性和抑制氧化因子活性,显著改善MAFLD相关的氧化应激损伤。根据Biao等^[47]研究,以泽泻汤为基础方进行优化建立了丹参泽泻汤,主要由丹参、泽泻和白术3味中药组成,具有化痰、健脾、活血化瘀等功效。通过给大鼠喂食HFD以建立MAFLD模型,之后给予不同剂量(1.16、2.32、4.64 g·kg⁻¹)的丹参泽泻汤进行治疗,结果表明,高剂量组对于治疗MAFLD大鼠具有显著疗效,增加Nrf2核移位,促进HO-1、GCLC和GCLM表达,抑制ROS/NLRP/IL-1 β 信号通路,从而抑制氧化应激、炎症反应,改善MAFLD症状。

4 结语

大量研究表明,脂质堆积过程中脂肪酸的过度氧化会产生高浓度的ROS,然而ROS是诱导氧化应激的关键因素,所产生的氧化应激会对细胞造成严重损伤甚至引起细胞凋亡,进一步加重MAFLD病情。中药在中国有着上千年的历史,在中国史上占据着重要地位,是人们与疾病斗争所探索得到的经验的总结。据相关研究表明,中药在治疗慢性疾病和功能性疾病方面显示出较好的疗效,具有多成分、多靶点、多效应、低毒性等特点,中药在预防和治疗MAFLD方面也具有独特的优势。Nrf2信号通路已经成为预防和治疗MAFLD的新靶点,尽管目前还没有批准靶向Nrf2的药物用于MAFLD的治疗,但中药通过调节Nrf2信号通路的潜力为MAFLD的治疗提供了新的思路,未来的研究需要进一步探讨中药、成分及复方对Nrf2信号通路的具体调控机制,及其在临床治疗MAFLD中的安全性和有效性,以期为MAFLD的防治提供更多的用药选择。中药通过调控Nrf2信号通路对MAFLD的治疗研究成为了热点,为治疗和预防MAFLD提供了更大可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Grinshpan L S, Eilat-Adar S, Ivancovsky-Wajcman D, et al. Ultra-processed food consumption and non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and insulin resistance: A systematic review [J]. JHEP Rep, 2023, 6 (1): 100964.
- Phoolchund A G S, Khakoo S I. MASLD and the development of HCC: Pathogenesis and therapeutic challenges [J]. Cancers, 2024, 16(2): 259.
- Li J, Arest S, Olszowy B, et al. CRISPR/Cas9-based screening of FDA-approved drugs for NRF2 activation: A novel approach to discover therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease [J]. Antioxidants, 2023, 12(7): 1363.
- Blas-García A, Apostolova N. Novel therapeutic approaches to liver fibrosis based on targeting oxidative stress [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(8): 1567.
- Wu H, Guo J L, Yao J J, et al. Serum vitamin C levels and risk of non-alcoholic fatty liver disease: Results from a cross-sectional study and Mendelian randomization analysis [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1162031.
- To K, Okada K, Watahiki T, et al. Immunohistochemical expression of NRF2 is correlated with the magnitude of inflammation and fibrosis in chronic liver disease [J]. Cancer Med, 2023, 12(19): 19423-19437.
- Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Med, 2018, 18(3): 245-250.
- Park J S, Rustamov N, Roh Y S. The roles of NFR2-regulated oxidative stress and mitochondrial quality control in chronic liver diseases [J]. Antioxidants, 2023, 12(11): 1928.
- Xian Y S, Su Y G, Liang J M, et al. Oroxylin A reduces osteoclast formation and bone resorption *via* suppressing RANKL-induced ROS and NFATc1 activation [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 193: 114761.
- Shen B Y, Wang Y L, Cheng J Q, et al. Pterostilbene alleviated NAFLD *via* AMPK/mTOR signaling pathways and autophagy by promoting Nrf2 [J]. Phytomedicine, 2023, 109: 154561.
- Wu I T, Yeh W J, Huang W C, et al. Very low-carbohydrate diet with higher protein ratio improves lipid metabolism and inflammation in rats with diet-induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Nutr Biochem, 2024, 126: 109583.
- 夏雪芬, 董施彬, 李兆云, 等. 基于 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的多糖对氧化损伤调控作用研究 [J]. 中国科技信息, 2021(9): 73-74.
Xia X F, Dong S B, Li Z Y, et al. Study on the regulation of polysaccharide on oxidative damage based on Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway [J]. China Sci Technol Inf, 2021(9): 73-74.
- Wang Y L, Wu J, Li R X, et al. A double-edged sword: The kelch-like ECH-associated protein 1-nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2-antioxidant response element pathway targeted pharmacological modulation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Curr Opin Pharmacol, 2021, 60: 281-290.
- Pensabene K M, LaMorte J, Allender A E, et al. Acute oxidative stress can paradoxically suppress human NRF2 protein synthesis by inhibiting global protein translation [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(9): 1735.
- Ye J N, Zheng J W, Tian X X, et al. Fucoxanthin attenuates free fatty acid-induced nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism/oxidative stress/inflammation *via* the AMPK/Nrf2/TLR4 signaling pathway [J]. Mar Drugs, 2022, 20(4): 225.
- Greatorex S, Kaur S, Xirouchaki C E, et al. Mitochondria- and NOX4-dependent antioxidant defense mitigates progression to nonalcoholic steatohepatitis in obesity [J]. J Clin Invest, 2023, 134(3): e162533.
- Wang C H, Gong B, Peng D Q, et al. Agarwood extract mitigates alcoholic fatty liver in C57 mice *via* anti-oxidation and anti-inflammation [J]. Mol Med Rep, 2023, 28(5): 210.

- [18] Yang Z M, Zhang L, Liu J L, et al. Saponins of tomato extract improve non-alcoholic fatty liver disease by regulating oxidative stress and lipid homeostasis [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(10): 1848.
- [19] Xue Y N, Wei Y, Cao L, et al. Protective effects of *Scutellaria-Coptis* herb couple against non-alcoholic steatohepatitis via activating NRF2 and FXR pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116933.
- [20] 钱坤, 刘亚云, 张艳, 等. 中药抗非酒精性脂肪肝病分子机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(19): 5083-5092.
Qian K, Liu Y Y, Zhang Y, et al. Research progress on molecular mechanism of traditional Chinese medicine against non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(19): 5083-5092.
- [21] 刘伟, 吴江平, 袁平川, 等. 中药多糖对非酒精性脂肪性肝病改善作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(23): 7566-7574.
Liu W, Wu J P, Yuan P C, et al. Research progress on improving effect and mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharides on non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(23): 7566-7574.
- [22] 沈艳玲, 刘承红, 王世魁, 等. 黄芩苷通过ROS依赖性调节RhoA/ROCK通路保护氯化钴诱导心肌细胞损伤的实验研究 [J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(7): 481-488.
Shen Y L, Liu C H, Wang S K, et al. Experimental study of baicalin alleviating hypoxia-induced H9c2 cell injury through ROS-dependent Rho A/ROCK pathway [J]. *J Hainan Med Univ*, 2024, 30(7): 481-488.
- [23] Gao Y X, Liu J B, Hao Z L, et al. Baicalin ameliorates high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice via adenosine monophosphate-activated protein kinase-mediated regulation of SREBP1/Nrf2/NF- κ B signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(6): 2405-2418.
- [24] Fang Q L, Qiao X, Yin X Q, et al. Flavonoids from *Scutellaria amoena* C. H. Wright alleviate mitochondrial dysfunction and regulate oxidative stress via Keap1/Nrf2/HO-1 axis in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114160.
- [25] Shi H L, Qiao F, Lu W T, et al. Baicalin improved hepatic injury of NASH by regulating NRF2/HO-1/NRLP3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 934: 175270.
- [26] 张力凡, 朱俊义. 车前草多糖对高脂日粮饲料小鼠脂代谢和氧化应激的影响 [J]. *中国兽医杂志*, 2023, 59(12): 129-134.
Zhang L F, Zhu J Y. Effects of plantain polysaccharide on lipid metabolism and oxidative stress in mice fed with high-fat diet [J]. *Chin J Vet Med*, 2023, 59(12): 129-134.
- [27] Wu J M, Zhaori G T, Mei L, et al. Plantamajoside modulates immune dysregulation and hepatic lipid metabolism in rats with nonalcoholic fatty liver disease via AMPK/Nrf2 elevation [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(8): 801-810.
- [28] 谷孝月, 刘志明, 赵会新, 等. 川陈皮素调节RhoA/ROCK信号通路对妊娠高血压大鼠内皮功能障碍的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32(1): 41-47.
Gu X Y, Liu Z M, Zhao H X, et al. Effect of nobiletin on endothelial dysfunction in pregnancy-induced hypertension rats by regulating RhoA/ROCK signaling pathway [J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2024, 32(1): 41-47.
- [29] Fan C W, Ling-Hu A L, Sun D L, et al. Nobiletin ameliorates hepatic lipid deposition, oxidative stress, and inflammation by mechanisms that involve the Nrf2/NF- κ B axis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(50): 20105-20117.
- [30] Ke Z L, Fan C W, Li J, et al. Nobiletin intake attenuates hepatic lipid profiling and oxidative stress in HFD-induced nonalcoholic-fatty-liver-disease mice [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2570.
- [31] Elshal M, Hazem S H. Escin suppresses immune cell infiltration and selectively modulates Nrf2/HO-1, TNF- α /JNK, and IL-22/STAT3 signaling pathways in concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(6): 2317-2329.
- [32] Yu H, Yan S R, Jin M Y, et al. Aescin can alleviate NAFLD through Keap1-Nrf2 by activating antioxidant and autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154746.
- [33] Farage A E, Abdo W, Osman A, et al. Betulin prevents high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by mitigating oxidative stress and upregulating Nrf2 and SIRT1 in rats [J]. *Life Sci*, 2023, 322: 121688.
- [34] 张宇航, 陈旺, 冯自立, 等. 淫羊藿黄酮苷类化合物生物转化的研究进展 [J]. *中国药房*, 2022, 33(12): 1525-1529.
Zhang Y H, Chen W, Feng Z L, et al. Research progress on the biotransformation of flavonoid glycosides in *Epimedium Folium* [J]. *China Pharm*, 2022, 33(12): 1525-1529.
- [35] 张成龙, 刘爱峰, 张超, 等. 基于文献计量学的淫羊藿研究现状及热点分析 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2242-2251.
Zhang C L, Liu A F, Zhang C, et al. Research status and hotspot analysis of *Epimedium Folium* based on bibliometrics [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(10): 2242-

- 2251.
- [36] Choi J, Choi H, Chung J. Icariin supplementation suppresses the markers of ferroptosis and attenuates the progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice fed a methionine choline-deficient diet [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12510.
- [37] 张成才, 覃明, 王红阳, 等. 苍术生物学特性与繁育技术研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(12): 3144-3151.
Zhang C C, Qin M, Wang H Y, et al. Research progress on biological characteristics and propagation technology of *Atractylodes lancea* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(12): 3144-3151.
- [38] Ye Q Y, Jiang Y, Wu D, et al. Atractylodin alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2-mediated ferroptosis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e18321.
- [39] 曾荣, 陈甜妹, 赵文俊, 等. 玫瑰茄水提物改善大鼠缺铁性贫血的效果评价 [J]. *食品科技*, 2019, 44(12): 272-277.
Zeng R, Chen T M, Zhao W J, et al. Evaluation of the effect of aqueous extract of *Hibiscus Sabdariffa* L. on improving iron deficiency Anemia in rats [J]. *Food Sci Technol*, 2019, 44(12): 272-277.
- [40] Prasomthong J, Limpeanchob N, Daodee S, et al. *Hibiscus sabdariffa* extract improves hepatic steatosis, partially through IRS-1/Akt and Nrf2 signaling pathways in rats fed a high fat diet [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7022.
- [41] Ujianti I, Sianipar I R, Prijanti A R, et al. Effect of Roselle flower extract (*Hibiscus sabdariffa* linn.) on reducing steatosis and steatohepatitis in vitamin B12 deficiency rat model [J]. *Medicina*, 2023, 59(6): 1044.
- [42] Jin M Y, Feng H H, Wang Y, et al. Gentiopicroside ameliorates oxidative stress and lipid accumulation through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2940746.
- [43] Liu Y Y, Xu W, Zhai T, et al. Silibinin ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in mice with non-alcoholic steatohepatitis by regulating CFLAR-JNK pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4): 745-757.
- [44] Han J H, Park M H, Myung C S. *Garcinia cambogia* ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting oxidative stress-mediated steatosis and apoptosis through NRF2-ARE activation [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1226.
- [45] Liu Y T, Chen H W, Lii C K, et al. A diterpenoid, 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide, in *Andrographis paniculata* reduces steatohepatitis and liver injury in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 523.
- [46] Jiang H, Mao T Y, Sun Z M, et al. Yincheng Linggui Zhugan decoction ameliorates high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by modulation of SIRT1/Nrf2 signaling pathway and gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1001778.
- [47] Biao Y N, Chen J, Liu C X, et al. Protective effect of *Danshen zexie* decoction against non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of ROS/NLRP3/IL-1 β pathway by Nrf2 signaling activation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877924.

[责任编辑 刘东博]