

中医药调控 PPAR 信号通路治疗肝纤维化的研究进展

魏世举¹, 陈思羽¹, 陈蕊¹, 禄保平^{2*}

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002

2. 河南中医药大学肝病研究所, 河南 郑州 450046

摘要: 肝纤维化是多种慢性肝病进展中的核心病理环节, 其进展直接关乎患者预后, 目前临床尚无特效手段实现完全逆转, 因此探索有效治疗策略迫在眉睫。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 作为一类配体激活的核转录因子家族核心成员, 在调控肝星状细胞 (HSCs) 活化、炎症反应、脂质代谢及氧化应激等肝纤维化关键病理过程中发挥不可或缺的调控作用, 近年来已成为肝纤维化治疗领域极具潜力的靶点。中医药以多成分、多靶点、多途径及整体调节的独特优势在肝纤维化防治中占据重要地位, 研究证实, 无论是生物碱类、黄酮类、酚类等中药活性成分, 还是具有益气活血、清热凉血等功效的中药复方, 均能通过调控 PPAR 信号通路干预肝纤维化的多重病理环节, 其作用机制具体涵盖抑制 HSCs 活化及异常自噬、减轻肝脏炎症浸润、调节脂质代谢紊乱、抑制氧化应激损伤, 以及缓解衰老相关的代谢失衡与炎症加剧等方面。系统梳理中医药调控 PPAR 信号通路干预肝纤维化的研究进展, 深入剖析其作用机制, 以期为肝纤维化的临床治疗优化及相关新药研发提供科学思路与实验依据。

关键词: 肝纤维化; 过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路; 中医药; 肝星状细胞; 炎症反应; 脂质代谢; 氧化应激; 衰老
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)01-0357-11

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.030

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of hepatic fibrosis by regulating PPAR signaling pathway

WEI Shiju¹, CHEN Siyu¹, CHEN Rui¹, LU Baoping²

1. Second Clinical School of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

2. Liver Disease Research Institute of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Hepatic fibrosis (HF) is a core pathological link in the progression of various chronic liver diseases, and its development directly affects the prognosis of patients. Currently, there are no specific clinical methods to completely reverse it, making the exploration of effective treatment strategies an urgent task. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), as key members of a family of ligand-activated nuclear transcription factors, play an indispensable regulatory role in the key pathological processes of HF, such as the activation of hepatic stellate cells (HSCs), inflammatory responses, lipid metabolism, and oxidative stress. In recent years, they have become a highly promising target in the field of HF treatment. Traditional Chinese medicine (TCM), with its unique advantages of multi-component, multi-target, multi-pathway, and holistic regulation, holds an important position in the prevention and treatment of HF. The research has confirmed that both active components of TCM such as alkaloids, flavonoids, and phenols, and TCM compound prescriptions guided by functions like invigorating *qi* and promoting blood circulation, clearing heat and cooling blood, can intervene in multiple pathological links of HF by regulating the PPAR signaling pathway. The specific mechanisms of action include inhibiting the activation and abnormal autophagy of HSCs, reducing liver inflammatory infiltration, regulating lipid metabolism disorders, inhibiting oxidative stress damage, and alleviating age-related metabolic imbalances and inflammatory exacerbation. A systematic review of the research progress on the regulation of the PPAR signaling pathway by TCM in the intervention of HF and an in-depth analysis of its mechanisms of action are expected to provide scientific ideas and experimental evidence for the optimization

收稿日期: 2025-09-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82305074); 全国名中医传承工作室建设项目 (国中医药办人教函[2018]119); 河南省中医药科研专项课题 (2025ZY1013)

作者简介: 魏世举 (2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肝胆脾胃疾病。E-mail: weishen_12337@163.com

***通信作者:** 禄保平 (1971—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治肝胆脾胃系统疾病及名老中医学术思想整理研究。E-mail: lbp1921@sohu.com

of clinical treatment of HF and the development of related new drugs.

Key words: hepatic fibrosis; peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) signaling pathway; traditional Chinese medicine; hepatic stellate cells (HSCs); inflammatory responses; lipid metabolism; oxidative stress; senility

肝纤维化是慢性肝损伤引发的病理性修复反应,作为肝硬化与肝细胞癌发展的关键病理枢纽,其临床治疗至今仍缺乏特效手段^[1]。该病理过程的核心特征为:肝星状细胞(HSCs)在持续损伤信号刺激下被异常激活,分化为高增殖、高迁移性的肌成纤维细胞样表型,进而大量合成与分泌细胞外基质(ECM),最终导致肝脏代谢功能紊乱与组织结构重构^[2]。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是调控脂质代谢与细胞分化的核心核转录因子,在脂质稳态维持、炎症反应调控及纤维化进程中发挥关键作用。其中,PPAR γ 的激活可直接抑制HSCs活化,并诱导其凋亡或重编程为静息状态^[3],为肝纤维化治疗提供了极具潜力的靶点。大量研究证实,多种天然来源、低毒高效的中药活性成分及复方可通过靶向调控PPAR信号通路,多途径协同改善脂质代谢紊乱、抑制氧化应激及炎症反应,从而有效延缓甚至逆转肝纤维化进程^[4]。基于此,笔者系统梳理中医药通过调控PPAR信号通路发挥抗肝纤维化作用的分子机制,旨在为肝纤维化的临床治疗及相关研究提供新思路与理论依据。

PPARs属于核激素受体超家族,是一类配体依赖性转录因子,主要包含PPAR α 、PPAR γ 、PPAR β/δ 3种亚型,其组织分布特异性与生理功能各有侧重:PPAR α 在肝脏、心脏等高代谢活性组织中高表达,核心功能为介导脂肪酸 β -氧化;PPAR γ 则富集于脂肪组织及HSCs中,调控脂肪细胞分化与炎症稳态;PPAR δ 分布广泛,参与脂肪酸氧化及能量代谢的全局调节^[5]。

PPARs的激活遵循经典核受体调控模式:当与特异性配体结合后,PPARs构象发生改变,与9-顺式视黄酸受体(RXR)形成异源二聚体,随后结合靶基因启动子区的PPAR反应元件(PPRE),直接调控脂质代谢、炎症反应相关下游基因的转录^[6]。此外,PPARs还可通过非转录途径与核因子 κ B(NF- κ B)、激活蛋白-1(AP-1)等信号通路发生交互作用,间接调控炎症放大及纤维化相关进程^[7],形成复杂的信号调控网络。

1 PPAR 信号通路调控肝纤维化的机制

肝纤维化的病理进程涉及HSCs异常活化、慢

性炎症浸润、脂质代谢紊乱及氧化应激失衡等多环节协同作用。PPAR信号通路可通过靶向干预这些关键病理节点,从多维度抑制纤维化进展。从以下5个核心层面阐述其调控机制。

1.1 抑制 HSCs 活化与增殖

HSCs的活化是肝纤维化发生发展的中心事件,静息状态HSCs中高表达的PPAR γ 可直接抑制其向肌成纤维细胞转化,并减少I型胶原等ECM成分的合成。临床常用的PPAR γ 激动剂吡格列酮、罗格列酮可通过上调PPAR γ 表达,抑制转化生长因子 β 1(TGF- β 1)/Smad等经典促纤维化信号通路的活化^[8];PPAR α 激动剂非诺贝特则通过诱导脂联素表达,调控水通道蛋白(AQP)家族成员的表达,间接抑制HSCs活化^[9]。

PPAR δ 在HSCs调控中的作用呈现明显的背景依赖性:其特异性激动剂KD3010可直接抑制HSCs活化,但另一种激动剂GW501516却可能通过激活PPAR δ 促进HSCs增殖^[10]。这种矛盾现象可能与激动剂的配体选择性、作用剂量及实验动物模型的构建方式差异相关,提示PPAR δ 在肝纤维化中的功能仍需深入探索。总体而言,PPAR家族成员通过不同调控机制共同抑制HSCs的激活与增殖,减少ECM过度沉积,从而阻断肝纤维化的启动与进展。

1.2 调控炎症反应

慢性炎症是肝纤维化进展的重要驱动因素,PPARs可通过直接或间接作用负向调控炎症信号通路,改善肝脏炎症微环境。PPAR α 激活后可与NF- κ B的p65亚基直接结合,阻断其与靶基因启动子区的NF- κ B反应元件结合,从而抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等促炎症因子的转录^[11];同时,PPAR α 还可诱导白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1ra)的表达,特异性阻断IL-1介导的炎症信号传导^[12]。

PPAR γ 则通过促进NF- κ B p65亚基的泛素化降解降低其活性^[13],并可诱导巨噬细胞向抗炎性M2型极化,显著减轻肝脏炎症浸润^[14]。PPAR δ 的抗炎作用主要通过抑制脂多糖(LPS)/Toll样受体4(TLR4)信号通路实现,进而抑制NF- κ B活化及促炎症因子分泌^[15]。综上,PPAR家族通过多靶点调控

炎症信号通路,阻止炎症因子对 HSCs 的持续激活,发挥协同抗纤维化效应。

1.3 改善脂质代谢紊乱

肝内脂质异常积累是肝纤维化的重要上游诱因,而 PPARs 作为脂质代谢的核心调控因子,在改善脂肪酸代谢紊乱中发挥关键作用。PPAR α 激活后可显著上调脂肪酸转运蛋白 (FATP)、酰基辅酶 A 氧化酶 (ACOX) 及肉碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1) 等基因的表达,促进脂肪酸的摄取与 β -氧化,减少肝内三酰甘油沉积^[16]; PPAR γ 则通过诱导脂肪细胞分化相关基因表达,促进脂肪酸的摄取与酯化,降低循环游离脂肪酸水平,减轻肝细胞脂毒性^[17],同时可与甾醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 协同调控脂质合成过程^[18]。

PPAR δ 在脂质代谢中的核心功能为促进脂肪酸氧化与能量消耗,其激动剂可通过诱导丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PDK4)、解偶联蛋白 3 (UCP3) 及脂肪分化相关蛋白 (ADRP) 等基因表达,增强线粒体脂肪酸氧化能力^[19]。PPARs 介导的脂质代谢改善可有效消除 HSCs 活化的上游刺激因素,优化肝脏代谢微环境,从而延缓纤维化进程。

1.4 抑制氧化应激失衡

氧化应激失衡是肝纤维化进展的另一关键机制,活性氧 (ROS) 的过度积累可直接激活 HSCs、促进炎症反应及胶原沉积^[20]。PPAR α 激活后可通过上调过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化酶的表达增强肝脏抗氧化能力,同时通过抑制 NF- κ B 通路减少促炎因子释放,间接减轻氧化应激损伤^[21]。

PPAR γ 激动剂的抗氧化作用主要通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CREB) 通路实现,该通路可促进血红素氧合酶-1 (HO-1) 等抗氧化基因的转录,抑制 ROS 生成^[22];此外,PPAR γ 还可通过调控细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路,减少衰老相关成纤维细胞中 ROS 的产生,提示其在年龄相关性肝纤维化中具有潜在保护作用^[23]。PPAR δ 在氧化应激中的作用尚存争议,但已有研究证实其激动剂 GW0742 可通过增强线粒体 β -氧化能力,减少脂质过氧化产物积累,改善高脂饮食诱导的肝脏氧化应激损伤^[24]。

1.5 干预衰老相关肝纤维化

衰老是肝纤维化的独立危险因素。在肝脏衰老

过程中,PPAR α 表达水平显著降低,导致脂肪酸 β -氧化能力下降,脂质在肝细胞内大量沉积,使老年个体对高脂饮食或酒精诱导的肝脂肪变性 & 纤维化更为敏感;同时,衰老相关的慢性低度炎症状态可进一步抑制 PPAR α 表达,形成“脂质沉积-炎症激活-PPAR α 下调”的病理恶性循环^[25]。

PPAR γ 在衰老肝脏中同样呈现表达下调趋势,直接导致胰岛素敏感性降低及炎症反应增强,而 PPAR γ 激动剂吡格列酮可通过恢复 PPAR γ 功能,改善年龄相关的肝脏代谢紊乱及炎症浸润,延缓纤维化进展^[26]。PPAR δ 在肝脏衰老中的研究相对较少,但其参与衰老相关能量代谢调节的功能已被证实^[27]。此外,衰老过程中沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 的表达下调可通过影响 PPAR γ 的转录后修饰间接调控其活性^[28],提示 PPAR γ 可能是连接衰老与肝纤维化的关键分子靶点。

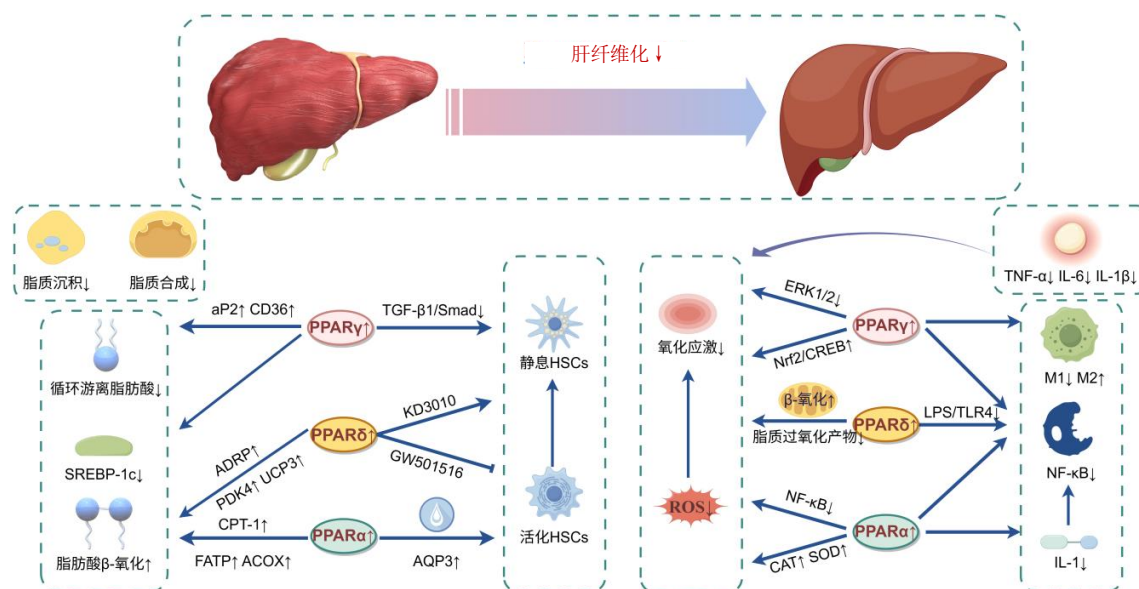
PPAR 信号通路调控肝纤维化的机制总结见图 1。

2 中医药调控 PPAR 信号通路治疗肝纤维化

中医学将肝纤维化归属为“积聚”“胁痛”等范畴,其核心病机为“虚损生积”,以正气亏虚为本,邪毒内盛为标,最终导致气阴耗损、气滞血瘀,临床常兼夹寒、热等不同证候。基于此,治疗需标本兼顾,多以益气养阴、清热凉血、活血通络为核心治法^[29]。目前相关研究主要围绕两大层面展开:其一为单味中药研究,多从临床有效中药中通过乙醇、醋酸乙酯等溶剂提取活性部位,或进一步分离、纯化发挥核心作用的单一化合物;其二为复方中药研究,依据“君臣佐使”配伍理论组方,具备多成分协同、多途径整合调控的治疗优势。大量研究证实,单味中药及复方中药可通过调控 PPAR 信号通路及其交叉通路,以抑制 HSCs 活化、减轻炎症反应、维持代谢稳态及拮抗氧化应激等多重机制,发挥抑制肝纤维化进展的作用。

2.1 中药活性成分

2.1.1 生物碱类 荷叶碱是荷叶的核心活性成分,可上调 PPAR γ 表达,抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 与 NF- κ B 的磷酸化,通过调控 p38 MAPK-PPAR γ /NF- κ B 信号通路,抑制 IL-6、TNF- α 等炎症因子,降低肝纤维化标志物层黏连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA)、III型前胶原 (PCIII) 的水平,减少胶原沉积,从而减轻肝纤维化^[30]。延胡索活性成分左旋四氢巴马汀可上调 PPAR γ 表达、抑制 NF- κ B 核转位,进而下调 TGF- β 1/Smad 通路,通过



aP2-脂肪细胞脂肪酸结合蛋白; CD36-分化簇 36; ↑表示上调/激活/改善/增强; ↓表示下调/抑制/减少/阻滞。
aP2-adipocyte fatty acid-binding protein; CD36-cluster of differentiation 36; ↑ indicates upgrade/activate/improve/enhance; ↓ indicates reduce/inhibit/decrease/block.

图 1 PPAR 信号通路调控肝纤维化的机制

Fig. 1 Mechanism of PPAR signaling pathway in regulation of hepatic fibrosis

调控 PPAR γ /NF- κ B/TGF- β 1/Smad 信号通路, 抑制 HSCs 自噬与活化, 减少 ECM 沉积, 降低 I 型胶原蛋白 (ColII)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达, 改善肝纤维化^[31]。骆驼蓬碱是骆驼蓬中的 β -咔啉类生物碱, 可上调脂联素与 PPAR γ 的表达, 下调 TGF- β 1、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP1) 的表达, 抑制 HSCs 活化及 ECM 沉积; 同时提升 SOD、CAT、谷胱甘肽 (GSH) 的水平, 缓解肝脏氧化应激状态, 发挥抗肝纤维化作用以改善肝硬化^[32]。

2.1.2 苷类 Caulophyllogenin 是源自中药南苜蓿的三萜皂苷, 可抑制 NF- κ B 活性, 直接激活 PPAR γ /NF- κ B 通路; 同时通过抑制 Zeste 同源物增强子 (EZH2) 上调 PPAR γ 表达, 进而抑制 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子, 减少胶原沉积, 减轻肝纤维化^[33]。三七皂苷 R₁ 是三七中提取的四环三萜皂苷类成分, 通过靶向激活 PPAR γ , 抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路, 调控 PPAR γ /TGF- β 1/Smads 信号通路, 下调 α -SMA 及 COL1A1、COL3A1 的表达, 改善肝纤维化^[34]。藏红花素是藏红花中水溶性类胡萝卜素糖苷类成分, 可上调 PPAR γ 表达, 抑制 NF- κ B 表达, 通过调控 PPAR γ /NF- κ B 信号通路, 下调炎症因子 TNF- α 、IL-6 与纤维化因子 TGF- β 、 α -SMA 的表达, 抑制 HSCs 活化, 减少胶原沉积, 改善肝纤维化^[35]。芍药苷是

白芍、赤芍中提取的单萜苷, 通过抑制 EZH2 介导的组蛋白 H3K27 三甲基化, 上调 PPAR γ 表达, 从而抑制 HSCs 活化, 改善肝纤维化^[36]。

2.1.3 酚类 虎杖苷是提取自虎杖的芪类多酚成分, 可通过调控 SIRT1/肝激酶 B1 (LKB1)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)/PPAR α 信号通路, 上调脂肪酸氧化关键酶肉碱棕榈酰转移酶 1 α (CPT1 α) 的表达, 抑制脂肪酸合酶 (FASN)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 的表达, 减轻肝脏脂质沉积; 同时下调 TGF- β 、 α -SMA 的表达, 改善非酒精性脂肪性肝炎 (MAFLD) 及其诱导的肝纤维化^[37]。伞形花内酯 (又称 7-羟基香豆素) 可上调 PPAR γ 蛋白表达, 抑制 TGF- β 1/Smad3 的活化, 通过调控 PPAR γ /TGF- β 1/Smad3 信号通路, 下调 α -SMA 及 I、III 型胶原的表达, 改善肝纤维化; 同时可提升 GSH、SOD 水平, 抑制 NF- κ B 介导的炎症反应, 协同发挥抗纤维化作用^[38]。

2.1.4 黄酮类 白杨素提取自木蝴蝶、蜂蜜等中药, 可上调 PPAR α 表达, 下调固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c) 的表达, 改善脂质代谢, 缓解代谢相关性脂肪性肝病 (MAFLD) 及其相关肝纤维化^[39]。槲皮素可下调 miR-21 转录, 上调 PPAR α 蛋白表达, 增强 CPT1 活性, 促进脂肪酸 β -氧化, 改善脂质代

谢;同时通过上调 PPAR α 抑制 NF- κ B 活化,下调 TNF- α 、IL-6 等炎症因子,改善肝纤维化^[40]。Salama 等^[41]研究证实,槲皮素与辛伐他汀联用可显著上调肝纤维化大鼠肝脏 PPAR γ 表达,抑制 HSCs 活化,下调 α -SMA 与 TGF- β 1 等表达,且与抑制鞘氨醇激酶 1 (SphK1)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体通路、激活 Nrf2 抗氧化通路协同作用,进一步改善肝纤维化。田蓟苷提取自田青兰、菊花等中药,可激活 PPAR α ,上调基因 neuronatin (Nnat) 表达,进而抑制 NF- κ B,通过调控 PPAR α /Nnat/NF- κ B 信号通路,降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1 的水平,调控脂质代谢,抑制 SREBP-1,下调 α -SMA、ColII、ColIII 的表达,改善 MAFLD 及其相关肝纤维化^[42]。

2.1.5 萜类 枇杷叶熊果酸是枇杷叶中的五环三萜类单体成分,可上调 PPAR γ 表达,下调 TGF- β 1 表达,通过调控 PPAR γ /TGF- β 1 信号通路,抑制 HSC-T6 增殖,减少 ColII 分泌,降解 ECM 沉积,缓解肝纤维化^[43]。柠檬苦素是枳实、吴茱萸等中药中提取的四降三萜类化合物,可上调 PPAR α 表达,促进其下游脂肪酸氧化代谢相关基因 PGC1 α 和 CPT1 α 的表达,抑制肝细胞凋亡并增强自噬,从而减轻肝脏脂质积累、炎症反应与肝损伤,改善 MAFLD 及其诱导的肝纤维化^[44]。

2.1.6 鞣质类 柯里拉京源于叶下珠、余甘子等中药,在血吸虫卵诱导的肝纤维化模型小鼠中,可抑制 IL-13/信号转导和转录激活因子 6 (STAT6) 信号通路,下调其下游分子 PPAR γ 及 PPAR δ 的表达,减少血吸虫卵肉芽肿形成,抑制 M2 巨噬细胞极化,改善肝纤维化^[45]。这与其他活性成分在常规造模中通过激活 PPAR γ 发挥抗炎、抗纤维化的机制截然不同,提示 PPAR 信号通路的调控具有背景依赖性,可能与造模方式密切相关。

2.1.7 其他单体类成分 高异黄酮类化合物苏木酮 A 是苏木的主要活性成分,可激活 PPAR γ ,促进巨噬细胞向 M2 表型极化,抑制炎症反应与氧化应激,下调 α -SMA、Col1、TIMP1 的表达,减少胶原沉积,从而减轻肝纤维化^[46]。木脂素类化合物五味子乙素是中药五味子的核心活性成分,可激活 PPAR γ ,抑制 p65 核转位及核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 磷酸化,通过调控 PPAR γ /NF- κ B 信号通路,下调 TNF- α 、IL-6、IL-1 δ 的表达,同时抑制巨噬细胞 M1 极化及 HSCs 活化,改善肝纤维化^[47]。岩白

菜素是岩白菜中的异香豆素类天然产物,通过激活 PPAR γ ,抑制 TGF- β 1、Smad2、Smad3 的表达,调控 PPAR γ /TGF- β /Smads 信号通路,抑制自噬,减少 HSCs 活化及 ECM 沉积,改善肝纤维化^[48]。

2.1.8 中药及中药提取物 体外培育熊胆粉可上调 PPAR α 与 PPAR γ 的表达,调控 PPAR 信号通路,促进脂肪酸 β -氧化相关基因 CPT1、CPT2 等表达,并下调炎症因子 IL-6,抑制 HSC 活化,减少胶原沉积,改善肝纤维化^[49]。《本草纲目》载盐肤子“生津,降火化痰”,其乙醇提取物可上调 PPAR γ 表达,下调 TGF- β 1 表达,通过调控 PPAR γ /TGF- β 1 信号通路,下调 α -SMA 表达,调控 MMP9/TIMP2 平衡,改善 I 型胶原及羟脯氨酸沉积,减轻肝纤维化^[50]。辣木叶是 19 世纪引进的外来中药,Baky 等^[51]研究揭示,辣木叶提取物与替米沙坦联用可抑制组蛋白去乙酰化酶 2 (HDAC2) 的表达,解除其对 PPAR γ 的转录抑制;活化的 PPAR γ 可抑制 NF- κ B 活性,通过调控 HDAC2/NF- κ B/PPAR γ 信号通路,抑制炎症与 HSCs 活化,减少胶原沉积,改善肝纤维化。

中药活性成分调控 PPAR 信号通路治疗肝纤维化的作用机制见表 1。

2.2 中药复方

2.2.1 益气养阴类 陈潇潇等^[52]研究显示,降糖消脂片能够上调肝脏生物钟基因昼夜自发输出周期蛋白 kaput (CLOCK)/脑肌类芳香烃受体核转位蛋白 1 (BMAL1)/核受体亚家族 1D 组成员 1 和 2 (REV-ERBs) 的表达,进而调控 PPAR 通路。具体表现为上调 PPAR α 表达、下调 PPAR γ 及 SREBP1 表达,最终改善小鼠 MAFLD 及肝纤维化。

2.2.2 清热凉血类 Wang 等^[53]研究证实,安络化纤丸可上调 PPAR γ 表达,抑制 NF- κ B 活化并促进 I κ B α 表达,通过调控 PPAR γ /NF- κ B/I κ B α 信号通路,实现抑制 HSCs 活化、减少胶原沉积的作用,同时降低羟脯氨酸、HA、LN 水平,从而缓解肝纤维化。研究表明田基黄复方可上调 PPAR α 表达、抑制酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 基因表达,通过调控 PPAR α /TGF- β 信号通路调节脂质代谢,减少胶原沉积,下调 COL1A1、MMP2、TGF- β 1、Smad3 等相关因子表达,最终减轻肝脂肪变性与纤维化^[54]。

2.2.3 益气活血类 唐燕等^[55]研究发现,双术抗纤方可上调 PPAR γ 表达,同时下调无翅型 MMTV 整

表 1 中药活性成分调控 PPAR 信号通路治疗肝纤维化的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine active components by regulating PPAR signaling pathway in treatment of hepatic fibrosis

分类	成分	来源	研究模型	给药剂量	信号通路	靶点及作用机制
生物碱类	荷叶碱 ^[30]	荷叶	TAA HF 大鼠	20 mg·kg ⁻¹	p38MAPK↓- PPARγ↑/NF-κB↓	PPARγ↑, 抑制炎症及胶原沉积
	左旋四氢巴马汀 ^[31]	延胡索	CCl ₄ /BDL HF 小鼠; TGF-β1 活化 LX-2 细胞	20、40 mg·kg ⁻¹ ; 34 μmol·L ⁻¹	PPARγ↑/NF-κB/TGF-β1/Smad↓	PPARγ↑, 抑制 HSCs 自噬与活化
	骆驼蓬碱 ^[32]	骆驼蓬	TAA 肝硬化小鼠	10 mg·kg ⁻¹	PPARγ↑	PPARγ↑, 抑制 HSCs 活化与增殖; 调控氧化应激
苷类	caulophyllogenin ^[33]	南苜蓿	STZ MAFLD 小鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹	PPARγ↑/NF-κB↓	PPARγ↑, 抑制炎症
	三七皂苷 R ₁ ^[34]	三七	CCl ₄ HF 小鼠; TGF-β1 激活的 JS-1、LX-2 及原代 HSC	10、40 mg·kg ⁻¹ ; 25~100 μmol·L ⁻¹	PPARγ↑/TGF-β1/Smads↓	PPARγ↑, 抑制 HSCs 活化与增殖
	藏红花素 ^[35]	藏红花	CCl ₄ HF 大鼠	20、40、80 mg·kg ⁻¹	PPARγ↑/NF-κB↓	PPARγ↑, 抑制炎症; 抑制 HSCs 活化与增殖
	芍药苷 ^[36]	芍药	CCl ₄ HF 小鼠; TGF-β1 诱导 LX-2 细胞	50、100 mg·kg ⁻¹ ; 10~200 μmol·L ⁻¹	EZH2/H3K27me3 ↓/PPARγ↑	PPARγ↑, 抑制 HSCs 活化与增殖
酚类	虎杖苷 ^[37]	虎杖	高脂饮食 MAFLD LDLr ^{-/-} 小鼠	100、200 mg·kg ⁻¹	SIRT1/LKB1/AM PK/PPARα	PPARα↑, 调控脂质代谢; 抑制 HSCs 活化与增殖
	伞形花内酯 ^[38]	当归、桑白皮等	CCl ₄ HF 大鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹	PPARγ/TGF-β1/Smad3	PPARγ↑, 抑制 HSCs 活化与增殖
黄酮类	白杨素 ^[39]	木蝴蝶、蜂蜜等	高果糖饮食 MAFLD 大鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹	PPARα↑	PPARα↑, 调控脂质代谢
	槲皮素 ^[40-41]	侧柏叶、桑寄生等	CdCl ₂ HF 大鼠	50 mg·kg ⁻¹	PPARα↑/CPT1	PPARα↑, 抑制炎症; 调控脂质代谢
			CCl ₄ HF 大鼠	槲皮素 50 mg·kg ⁻¹ + 辛伐他汀 40 mg·kg ⁻¹	PPARγ↑	PPARγ↑, 抑制 HSCs 活化与增殖
	田蓟苷 ^[42]	田青兰、菊花等	STZ + HFD 诱导 MAFLD 小鼠	40 mg·kg ⁻¹	PPARα↑/Nnat↑	PPARα↑, 抑制炎症; 调控脂质代谢
萜类	枇杷叶熊果酸 ^[43]	枇杷叶	HSC-T6 细胞	10、25、40 μmol·L ⁻¹	PPAR-γ↑//TGF-β1↓	PPARγ↑, 抑制 HSCs 活化与增殖
	柠檬苦素 ^[44]	枳实、吴茱萸等	高脂食物 MAFLD 小鼠; MAFLD HepG2 细胞	50、100 mg·kg ⁻¹ ; 50 μmol·L ⁻¹	PPARα↑	PPARα↑, 调控脂质代谢; 抑制炎症; 促进自噬

表 1 (续)

分类	成分	来源	研究模型	给药剂量	信号通路	靶点及作用机制
鞣质类	柯里拉京 ^[45]	叶下珠、余甘子等	血吸虫感染 HF 小鼠	20、40、80 mg·kg ⁻¹	IL-13/STAT6↑/PPARγ/PPARδ↓	PPARγ↓PPARδ↓, 减少血吸虫卵肉芽肿形成; 抑制 M2 巨噬细胞极化
其他	苏木酮 A ^[46]	苏木	CCl ₄ HF 小鼠; LPS 刺激的 RAW 264.7 细胞	25、50、100 mg·kg ⁻¹ 1、10、100 μmol·L ⁻¹	PPARγ↑	PPARγ↑, 抑制炎症; 调控氧化应激; 抑制 HSCs 活化与增殖
	五味子乙素 ^[47]	五味子	CCl ₄ HF 大鼠	25、50 mg·kg ⁻¹	PPARγ↑/NF-κB↓	PPARγ↑, 抑制炎症; 抑制 HSCs 活化与增殖
	岩白菜素 ^[48]	岩白菜	CCl ₄ /BDL HF 小鼠	20、40 mg·kg ⁻¹	PPARγ↑/TGF-β/Smads↓	PPARγ↑, 抑制自噬; 抑制 HSCs 活化与增殖
中药及提取物	体外培育熊胆粉 ^[49]	熊胆粉	DMN HF 大鼠	65, 130, 260 mg·kg ⁻¹	PPARα↑/PPARγ↑	PPARα↑PPARγ↑, 调控脂质代谢; 抑制炎症; 抑制 HSCs 活化与增殖
	盐肤子乙醇提取物 ^[50]	盐肤木果实	CCl ₄ HF 小鼠	400、800 mg·kg ⁻¹	PPARγ↑/TGF-β1↓	PPARγ↑, 抑制 HSCs 活化与增殖
	辣木叶提取物 ^[51]	辣木叶	CCl ₄ HF 大鼠	辣木叶提取物 400 mg·kg ⁻¹ + 替米沙坦 10 mg·kg ⁻¹	HDAC2/NF-κB/PPARγ↑	PPARγ↑, 抑制炎症; 抑制 HSCs 活化与增殖

TAA HF-四氯乙烯诱导的肝纤维化模型; CCl₄ HF-四氯化碳诱导的肝纤维化模型; BDL HF-胆管结扎诱导的肝纤维化模型; DMN HF-二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化模型; CdCl₂ HF-氯化镉诱导的肝纤维化模型; STZ-链脲佐菌素; HFD-高脂饮食; JS-1-鼠源肝星状细胞系 JS-1; LX-2-人源肝星状细胞系 LX-2; LDLr^{-/-}-低密度脂蛋白受体基因敲除; RAW 264.7-小鼠来源单核/巨噬细胞系 RAW264.7; ↑上调/激活; ↓下调/抑制。
TAAHF-thioacetamide-induced hepatic fibrosis model; CCl₄ HF-carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis model; BDL HF-bile duct ligation-induced hepatic fibrosis model; DMN HF-dimethylnitrosamine (DMN)-induced hepatic fibrosis model; CdCl₂ HF-cadmium chloride (CdCl₂)-induced hepatic fibrosis model; STZ-streptozotocin; HFD-high-fat diet; JS-1-mouse hepatic stellate cell line JS-1; LX-2-human hepatic stellate cell line LX-2; LDLr^{-/-}-low-density lipoprotein receptor knockout; RAW 264.7-mouse monocyte/macrophage cell line RAW 264.7; ↑upregulation/activation; ↓downregulation/inhibition.

合位点家族成员 1 (Wnt1)、β-连接蛋白 (β-catenin) 的表达, 通过调控 Wnt/TGF-β-catenin-PPARγ 信号轴, 减少炎症细胞浸润, 降低 HA、LN、PCIII、ColIV 水平, 减轻肝纤维化。安祯祥等^[56]研究表明, 扶脾柔肝方可上调 PPARγ 表达、下调 TGF-β1 表达, 可能通过调控 PPARγ/TGF-β1 轴抑制 HSCs 活化, 减少 ECM 沉积, 降低 HA、LN、ColIV、III 型前胶原 N 端肽水平, 进而缓解肝纤维化。

2.2.4 活血通络类 旋覆花汤出自《金匱要略》, 由“旋覆花三两、葱十四茎、新绛少许”组成, 具有下气散结、活血通络之效。该复方可抑制 PPARγ 信号通路, 下调脂质合成关键靶点 SREBP-1c、FASN、SCD1 及分化簇 36 的表达, 抑制肝脏脂质沉积; 同

时抑制炎症通路, 降低 TNF-α 等炎症因子表达; 还能抑制 HSCs 活化, 下调 α-SMA 表达、减少胶原沉积, 从而改善 MAFLD 及其诱导的肝纤维化。与法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂奥贝胆酸相比, 旋覆花汤在下调 PPARγ、SREBP-1c 等关键致病基因表达方面优势显著, 凸显了中药复方多成分、多途径整合调控的治疗特点^[57]。鳖甲煎丸是《金匱要略》中的经典名方, 由鳖甲、射干、黄芩等药物组成, 功效为活血化瘀、消痞散积。该复方可对 PPARγ 基因启动子去甲基化, 并促进 PPARγ 表达, 抑制 HSCs 活化与增殖, 下调 α-SMA、ColI 表达, 减少胶原沉积, 减轻肝纤维化^[58]。肝豆扶木汤由白芍、枸杞、柴胡等组成, 具有行气化湿、活血通络的功效。赵晨玲等^[59]研究发

现,该复方可通过调控 PPAR 信号通路和铁死亡通路的关键靶点,上调 PPAR α 、热休克蛋白 β 1(HSPB1)表达,下调血红素加氧酶 1(HMOX1)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)表达,从而减轻肝细胞损伤,阻断 HSCs 活化与 ECM 沉积进程,改善肝豆状核变性及其诱导的肝纤维化。

中药复方调控 PPAR 信号通路治疗肝纤维化的作用机制总结见表 2。

表 2 中药复方调控 PPAR 信号通路治疗肝纤维化的作用机制

Table 2 Mechanism o traditional Chinese medicine compounds by regulating PPAR signaling pathway in treatment of hepatic fibrosis

分类	中药复方	研究模型	给药剂量	信号通路	靶点及作用机制
益气养阴类	降糖消脂片 ^[52]	高脂饮食 MAFLD 小鼠	6.25、12.5 g·kg ⁻¹	PPAR α /PPAR γ	PPAR α ↑、PPAR γ ↓,调控脂质代谢
清热凉血类	安络化纤丸 ^[53]	CCl ₄ HF 大鼠	0.16 g·kg ⁻¹	PPAR γ /NF- κ B/I κ B α	PPAR γ ↑,抑制 HSCs 活化与增殖
	田基黄复方 ^[54]	AFB ₁ 慢性中毒鸭模型	1~4 g·kg ⁻¹	PPAR α /TGF- β	PPAR α ↑,调控脂质代谢
益气活血类	双术抗纤方 ^[55]	CCl ₄ HF 大鼠	4.3、8.6、17.2 g·kg ⁻¹	PPAR γ /Wnt/ β -catenin	PPAR γ ↑,抑制炎症
	扶脾柔肝方 ^[56]	CCl ₄ 复合乙醇 HF 大鼠	20、40、80 g·kg ⁻¹	PPAR γ /TGF- β 1	PPAR γ ↑,抑制 HSCs 活化与增殖
活血通络类	旋覆花汤 ^[57]	高脂高果糖高胆固醇饮食 MAFLD 小鼠	14.19 g·kg ⁻¹	PPAR γ	PPAR γ ↓,调控脂质代谢;抑制炎症;抑制 HSCs 活化与增殖
	鳖甲煎丸 ^[58]	CCl ₄ HF 小鼠	0.55、1.10、2.20 g·kg ⁻¹	PPAR γ	PPAR γ ↑,抑制 HSCs 活化与增殖
	肝豆扶木汤 ^[59]	肝豆状核变性患者	白芍 15 g、枸杞 12 g、柴胡 10 g、郁金 10 g、土茯苓 15 g、三七 3 g	PPAR α	PPAR α ↑,抑制 HSCs 活化与增殖;铁死亡

MAFLD-代谢相关脂肪性肝病; AFB₁-黄曲霉毒素 B; ↑上调/激活; ↓下调/抑制。
MAFLD-metabolic associated fatty liver disease; AFB₁-aflatoxin B; ↑upregulation/activation; ↓downregulation/inhibition.

3 结语与展望

肝纤维化作为慢性肝病进展的核心环节,其防治仍是临床面临的重大挑战。本文系统阐述 PPAR 信号通路在肝纤维化中的核心保护作用,其可通过抑制 HSCs 活化、调控炎症反应、改善脂质代谢与氧化应激、缓解衰老对代谢及炎症的影响等发挥抗肝纤维化作用。多数中药及复方可通过调控 PPAR γ 信号通路,抑制 HSCs 活化、增殖,并协同抑制炎症、调控 HSCs 自噬、调控氧化应激等途径发挥抗肝纤维化作用;部分中药及复方调控 PPAR α 信号通路治疗肝纤维化多体现在调控脂质代谢,可与抑制炎症、促进自噬等作用机制相协同,通过改善代谢微环境发挥其治疗效应;也可通过 PPAR γ /NF- κ B、PPAR γ /TGF- β 1/Smads、EZH2/H3K27me3/PPAR γ 、SIRT1/LKB1/AMPK/PPAR α 、PPAR α /Nnat 等通路的交叉调控,协同多种机制改善肝纤维化。而 PPAR δ 研究相对较少,其调控机制及在肝纤维化中的确切

作用尚需进一步阐明。

但目前研究仍有一些不足:第一,肝纤维化涉及复杂的细胞与分子生物学机制,未来研究应更加注重从信号通路交互网络的整体视角出发,阐明中药多成分系统调控 PPAR 及其交叉对话通路如 TGF- β 、NF- κ B、Wnt 等的协同机制。第二,重视病理背景依赖性的治疗策略优化。未来研究需进一步界定 PPAR γ 等功能的激活或抑制与特定病理环境如免疫微环境类型、脂代谢状态、疾病阶段等对应关系,为不同病因及阶段的肝纤维化患者提供最适合的干预策略。第三,PPAR 激动剂的理想研发方向是实现 PPAR α 、 γ 、 δ 三个亚型的选择性调节与多靶点微调,以协同调控替代单一亚型的过度激活,未来研究应致力于解析中药如何以其天然成分谱实现对 PPAR 不同亚型的差别性激活与协同调控,并对比调控同一亚型或类似通路的不同活性成分的抗肝纤维化作用与安全性,为开发兼具高效与

安全的 PPAR 多靶点调节剂提供思路。第四, 拓展研究维度, 关注衰老等生理病理过程对 PPAR 通路的动态影响。中医认为“肝为衰老之先导”, 未来研究应关注老年动物模型和老年患者队列, 探究中医药能否通过靶向 PPAR 通路延缓肝脏的衰老进程。综上, 以 PPAR 信号通路为枢纽深化、扩展中医药抗肝纤维化的研究, 将推动肝纤维化治疗策略向精准化、系统化和个体化方向发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang C Y, Liu S, Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future [J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(6): 755-774.
- [2] Li H. Angiogenesis in the progression from liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(3): 217-233.
- [3] Cooreman M P, Vonghia L, Francque S M. MASLD/MASH and type 2 diabetes: Two sides of the same coin From single PPAR to pan-PPAR agonists [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 212: 111688.
- [4] 李双静, 邓泽宇, 林莉, 等. 氧化苦参碱抗肝纤维化的药理作用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(5): 1340-1344.
Li S J, Deng Z Y, Lin L, et al. Research progress on pharmacological effects of oxymatrine against liver fibrosis [J]. *Drugs Clin*, 2025, 40(5): 1340-1344.
- [5] Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses [J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338.
- [6] Wang Y P, Nakajima T, Gonzalez F J, et al. PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2061.
- [7] Wu L W, Guo C Y, Wu J Y. Therapeutic potential of PPAR γ natural agonists in liver diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 2736-2748.
- [8] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, et al. Interactions between TGF- β 1, canonical WNT/ β -catenin pathway and PPAR γ in radiation-induced fibrosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 90579-90604.
- [9] Tardelli M, Claudel T, Bruschi F V, et al. Adiponectin regulates AQP3 via PPAR α in human hepatic stellate cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(1): 51-54.
- [10] Yagai T, Nakamura T. Mechanistic insights into the peroxisome proliferator-activated receptor alpha as a transcriptional suppressor [J]. *Front Med*, 2022, 9: 1060244.
- [11] Lin Y J, Wang Y, Li P F. PPAR α : An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1074911.
- [12] Chen Y, Hu Y. Therapeutic potential of PPAR α agonist in ligature-induced experimental periodontitis [J]. *J Appl Oral Sci*, 2022, 30: e20210648.
- [13] Lee S H, Kim N, Kim M, et al. Single-cell transcriptomics reveal cellular diversity of aortic valve and the immunomodulation by PPAR γ during hyperlipidemia [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5461.
- [14] Yang F, Yang W J, Chen M Y, et al. PPAR γ agonist alleviates sepsis-related liver injury by modulating M1/M2 macrophage polarization via the PPAR γ /I κ B α /NF- κ B pathway [J]. *Life Sci*, 2025, 379: 123881.
- [15] Li Y, Wang C W, Lu J Y, et al. PPAR δ inhibition protects against palmitic acid-LPS induced lipidosis and injury in cultured hepatocyte L02 cell [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(12): 1593-1603.
- [16] Małodobra-Mazur M, Oldakowska M, Dobosz T. Exploring PPAR gamma and PPAR alpha's regulation role in metabolism via epigenetics mechanism [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(11): 1445.
- [17] You L P, Wang T, Li W X, et al. Xiaozhi formula attenuates non-alcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism via activation of AMPK and PPAR pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118165.
- [18] Chyau C C, Wang H F, Zhang W J, et al. Antrodan alleviates high-fat and high-fructose diet-induced fatty liver disease in C57BL/6 mice model via AMPK/Sirt1/SREBP-1c/PPAR γ pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 360.
- [19] Shou J W, Shaw P C. Berberine reduces lipid accumulation in obesity via mediating transcriptional function of PPAR δ [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11600.
- [20] Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, et al. Oxidative stress in liver pathophysiology and disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(9): 1653.
- [21] Todisco S, Santarsiero A, Convertini P, et al. PPAR alpha as a metabolic modulator of the liver: Role in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Biology*, 2022, 11(5): 792.
- [22] Choi M J, Lee E J, Park J S, et al. Anti-inflammatory mechanism of galangin in lipopolysaccharide-stimulated microglia: Critical role of PPAR- γ signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 144: 120-131.

- [23] Lee Y H, Lee N H, Bhattarai G, et al. PPAR γ inhibits inflammatory reaction in oxidative stress induced human diploid fibroblast [J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 28(6): 490-496.
- [24] Silva-Veiga F M, Rachid T L, de Oliveira L, et al. GW0742 (PPAR-beta agonist) attenuates hepatic endoplasmic reticulum stress by improving hepatic energy metabolism in high-fat diet fed mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 474: 227-237.
- [25] Wan J, Wu X S, Chen H B, et al. Aging-induced aberrant RAGE/PPAR α axis promotes hepatic steatosis via dysfunctional mitochondrial β oxidation [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(10): e13238.
- [26] Shen D, Li H, Zhou R, et al. Pioglitazone attenuates aging-related disorders in aged apolipoprotein E deficient mice [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 102: 101-108.
- [27] Prideaux M, O'Connell T, Kitase Y. The role of PPAR δ -driven β -oxidation in bone health during aging [J]. *Innov Aging*, 2022, 6(Supplement_1): 410.
- [28] Han X, Wu Y L, Yang Q, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in the pathogenesis and therapies of liver fibrosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107791.
- [29] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1286-1295.
Xu L M, Liu P, Shen X Z et al. Diagnosis and treatment guidelines of integrated Chinese and western medicine for treating hepatic fibrosis (2019 Ed) [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [30] 孟赛, 巩林强, 李曙晖, 等. 荷叶碱通过 p38MAPK-PPAR γ /NF- κ B 信号通路对肝硬化大鼠的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(3): 595-599.
Meng S, Gong L Q, Li S H, et al. Effect of nuciferine on liver cirrhosis rats through p38MAPK-PPAR γ /NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Immunol*, 2025, 41(3): 595-599.
- [31] Yu Q, Cheng P, Wu J Y, et al. PPAR γ /NF- κ B and TGF- β 1/Smad pathway are involved in the anti-fibrotic effects of levo-tetrahydropalmatine on liver fibrosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3): 1645-1660.
- [32] Beltagy D M, Abdelsalam K G, Mohamed T M, et al. Role of harmaline as adiponectin modulator in defeating liver cirrhosis induced by thioacetamide in mice [J]. *Biomed Pharmacol J*, 2021, 14(1): 123-131.
- [33] 杨丽, 敖琴芳, 何丹, 等. caulophyllogenin 通过 PPAR γ /NF- κ B 信号通路改善非酒精性脂肪性肝炎小鼠肝脂质沉积和纤维化 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(1): 41-47.
Yang L, Ao Q F, He D, et al. Caulophyllogenin improves liver lipid deposition and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis mice via PPAR γ /NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2023, 42(1): 41-47.
- [34] Guo C, Lai L Y, Ma B Y, et al. Notoginsenoside R₁ targets PPAR- γ to inhibit hepatic stellate cell activation and ameliorates liver fibrosis [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 437(1): 113992.
- [35] Chhimwal J, Sharma S, Kulurkar P, et al. Crocin attenuates CCl₄-induced liver fibrosis via PPAR- γ mediated modulation of inflammation and fibrogenesis in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(12): 1639-1649.
- [36] Lan T, Li P, Zhang S J, et al. Paeoniflorin promotes PPAR γ expression to suppress HSCs activation by inhibiting EZH2-mediated histone H3K27 trimethylation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155477.
- [37] 吉秋霞, 许晓乐. 虎杖苷对高脂喂养的中年 LDL^{r/-}小鼠非酒精性脂肪肝炎的作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(12): 3602-3610.
Ji Q X, Xu X L. Effect of polydatin on age-and diet-associated non-alcoholic steatohepatitis in LDL receptor knockout mice and its possible mechanisms [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(12): 3602-3610.
- [38] Mahmoud A M, Hozayen W G, Hasan I H, et al. Umbelliferone ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by upregulating PPAR γ and attenuating oxidative stress, inflammation, and TGF- β 1/Smad3 signaling [J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 1103-1116.
- [39] Pai S A, Munshi R P, Panchal F H, et al. Chrysin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392(12): 1617-1628.
- [40] Alshammari G M, Al-Qahtani W H, AlFaris N A, et al. Quercetin prevents cadmium chloride-induced hepatic steatosis and fibrosis by downregulating the transcription of miR-21 [J]. *Biofactors*, 2021, 47(3): 489-505.
- [41] Salama Y A, Hassan H M, El-Gayar A M, et al. Combined quercetin and simvastatin attenuate hepatic fibrosis in rats by modulating SphK1/NLRP3 pathways [J]. *Life Sci*, 2024, 337: 122349.
- [42] Ke F, Wu X, Zheng J, et al. Tilianin alleviates lipid deposition and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis by activating the PPAR α /Nnat axis [J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(5): 922-936.
- [43] 张扬武, 罗伟生, 陈姗, 等. 枇杷叶熊果酸对大鼠肝星状细胞增殖抑制作用及对 PPAR- γ 、TGF- β 1 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(4): 517-521.
Zhang Y W, Luo W S, Chen S, et al. Effects of ursolic acid from loquat leaves on proliferation inhibition and expression of PPAR- γ , TGF- β 1 in rat hepatic stellate cells

- [J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(4): 517-521.
- [44] 查杨, 张丰, 周洁, 等. 柠檬苦素抑制凋亡、促进自噬并通过 PPAR α 促进脂肪酸氧化代谢改善非酒精性脂肪性肝病 [J]. 药学报, 2023, 58(8): 2402-2414.
Zha Y, Zhang F, Zhou J, et al. Limonin inhibits apoptosis, promotes autophagy and improves non-alcoholic fatty liver disease by promoting oxidative metabolism of fatty acids through PPAR α [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(8): 2402-2414.
- [45] Du P, Ma Q, Zhu Z D, et al. Mechanism of Corilagin interference with IL-13/STAT6 signaling pathways in hepatic alternative activation macrophages in schistosomiasis-induced liver fibrosis in mouse model [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 793: 119-126.
- [46] Qi J, Li L Q, Yan X Q, et al. Sappanone a alleviates the severity of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice [J]. Antioxidants, 2023, 12(9): 1718.
- [47] Chen Q S, Bao L L, Lv L, et al. Schisandrin B regulates macrophage polarization and alleviates liver fibrosis via activation of PPAR γ [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(19): 1500.
- [48] Xia Y J, Li J J, Chen K, et al. Bergenin attenuates hepatic fibrosis by regulating autophagy mediated by the PPAR- γ /TGF- β pathway [J]. PPAR Res, 2020, 2020(1): 6694214.
- [49] Zheng M, Li Y Y, Wang G F, et al. Protective effect of cultured bear bile powder against dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108701.
- [50] Zhou J X, Liu X J, Chen T M, et al. Preventive effect of ethanol extract from Chinese sumac fruits against tetrachloromethane-induced liver fibrosis in mice [J]. Food Funct, 2020, 11(8): 7061-7072.
- [51] Abdel Baky N A, Fouad L M, Ahmed K A, et al. Mechanistic insight into the hepatoprotective effect of *Moringa oleifera* Lam leaf extract and telmisartan against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis: Plausible roles of TGF- β 1/SMAD3/SMAD7 and HDAC2/NF- κ B/PPAR γ pathways [J]. Drug Chem Toxicol, 2025, 48(1): 84-97.
- [52] 陈潇潇, 侯敏, 王攀, 等. 降糖消脂片对代谢相关脂肪性肝病小鼠肝脏生物钟相关基因 CLOCK、BMAL1、REV-ERB α 、REV-ERB β 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 20-29.
Chen X X, Hou M, Wang P, et al. Effect of Jiangtang Xiaozhi Tablet on liver circadian clock-related genes CLOCK BMAL1 REV-ERB α , and REV-ERB β in mice with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(18): 20-29.
- [53] Liu X E, Zhuang H, Wang L, et al. Anluo Huaxian Wan alleviates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats through upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and downregulation of nuclear factor-kappa B/I κ B α signaling pathway [J]. World J Tradit Chin Med, 2019, 5(2): 95.
- [54] Du H X, Yang K Z, He Z K, et al. Tianjihuang compound alleviates aflatoxin B $_1$ -induced hepatic steatosis and fibrosis by targeting PPAR α -TGF- β pathway in ducklings [J]. Poult Sci, 2025, 104(4): 105006.
- [55] 唐燕, 梁滢云, 司马玲, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨双术抗纤方改善四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的作用及机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(3): 334-341.
Tang Y, Liang J Y, Sima L, et al. Exploration of the effect and mechanism of Shuangzhu Kangxian prescription in improving carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats based on Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(3): 334-341.
- [56] 安祯祥, 何远利, 王敏, 等. 扶脾柔肝方对肝纤维化大鼠肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 与转化生长因子- β 1 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(18): 4474-4478.
An Z X, He Y L, Wang M, et al. Effect of Fupi Rougan Formula Granule on the expressions of PPAR- γ and TGF- β 1 in rats with liver fibrosis [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(18): 4474-4478.
- [57] 辛一敬, 陈逸云, 杨海琳, 等. 旋覆花汤对高脂高果糖高胆固醇饮食诱导非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1340-1350.
Xin Y J, Chen Y Y, Yang H L, et al. Effect of Xuanfuhua decoction on a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis induced by high-fat, high-fructose, and high-cholesterol diet [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(6): 1340-1350.
- [58] 王慧, 魏睦新. 鳖甲煎丸对肝纤维化小鼠肝脏 PPAR γ 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2023, 29(7): 19-23.
Wang H, Wei M X. Effect of Biejiajian Pills(鳖甲煎丸) on the expressions of PPAR γ in liver of mice with hepatic fibrosis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 29(7): 19-23.
- [59] 赵晨玲, 余郭芳, 田丽伟, 等. 肝豆扶木汤对肝豆状核变性患者肝纤维化、铁代谢及铁死亡的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(5): 625-635.
Zhao C L, Yu G F, Tian L W, et al. Effects of Gandou Fumu Decoction on hepatic fibrosis, iron metabolism, and ferroptosis in patients with hepatolenticular degeneration [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2025, 48(5): 625-635.