

## 黄酮类中药单体对代谢功能障碍相关脂肪性肝病信号通路网络调控作用的研究进展

王俊辉<sup>1</sup>, 毕超然<sup>2</sup>, 王晓岩<sup>3</sup>, 刘彦晶<sup>4\*</sup>

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117
2. 海南医科大学 中医学院, 海南 海口 571199
3. 吉林省中医药科学院第一临床医院, 吉林 长春 130022
4. 长春中医药大学附属第三临床医院, 吉林 长春 130117

**摘要:** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD) 是 2023 年国际共识确立的慢性肝病, 以肝细胞脂肪变性 (>5%) 伴代谢危险因素为特征, 核心发病机制为胰岛素抵抗与脂质代谢失衡驱动的“代谢-炎症”恶性循环, 目前缺乏特效药物。黄酮类中药单体为含 2-苯基色原酮骨架的天然活性成分, 按母核结构分为黄酮醇、异黄酮、黄酮、黄烷酮及查耳酮等亚类, 其 C3 位羟基、C 环饱和度等核心结构特征决定了对 MASLD 关键信号通路的选择性调控能力。结合近 5 年文献报道, 系统综述不同亚类黄酮单体的差异化调控作用: 黄酮醇类 (如槲皮素) 可多靶点干预腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK)、Toll 样受体 (TLR)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 及核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 等多条通路; 异黄酮类 (如葛根素) 侧重调节 PI3K/Akt/mTOR 与 NF- $\kappa$ B, 并可通过核受体机制协同抗炎; 黄酮类 (如木犀草素) 凭借高平面性结构高效抑制关键激酶与炎症通路; 黄烷酮类 (如柚皮苷) 则以非平面构象特色性激活 AMPK 并抑制 MAPK; 查耳酮类 (如三叶苷) 主要靶向抑制 NF- $\kappa$ B/NOD 样受体家族含热蛋白结构域蛋白 3 (NLRP3)-消皮素 D (GSDMD) 炎症焦亡轴。这些通路相互交织, 其中 AMPK 与 TLR 分别作为能量与炎症感知的上游枢纽, PI3K/Akt/mTOR、NF- $\kappa$ B 及 MAPK 则构成下游代谢与炎症执行网络。当前研究存在结构-机制阐释的同质化局限, 未来需整合多组学技术深入解析构效关系, 并发展靶向递送系统, 以推动黄酮类单体向 MASLD 临床治疗转化提供理论依据。

**关键词:** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 黄酮类; 结构-活性关系; 信号通路; 脂质代谢

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)03-1030-12

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.027

## Research progress on regulatory effects of flavonoid monomers from traditional Chinese medicine on signal pathway network of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

WANG Junhui<sup>1</sup>, BI Chaoran<sup>2</sup>, WANG Xiaoyan<sup>3</sup>, LIU Yanjing<sup>4</sup>

1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China
2. College of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou 571199, China
3. The First Clinical Hospital of Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130022, China
4. The Third Clinical Hospital Affiliated to Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

**Abstract:** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a chronic liver disease established by international consensus in 2023, characterized by hepatic steatosis (> 5%) accompanied by cardiometabolic risk factors. Its core pathogenesis involves the “metabolism-inflammation” vicious cycle driven by insulin resistance and lipid metabolism disorders, and there is currently a lack of widely approved specific drugs. Flavonoid monomers from traditional Chinese medicine are natural bioactive components with a 2-phenylchromone skeleton, which can be classified into subclasses such as flavonols, isoflavones, flavones,

收稿日期: 2025-10-15

基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目 (2024A084); 吉林省卫生健康科技能力提升计划项目 (20252Y-YA005)

作者简介: 王俊辉 (1998—), 男, 博士研究生, 研究方向为中医药防治肝脾胃病。E-mail: 1070632036@qq.com

\*通信作者: 刘彦晶 (1972—), 女, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治肝脾胃病。E-mail: 2785118375@qq.com

flavanones, and chalcones based on their parent nucleus structures. Their core structural features (e.g., C3 hydroxyl group, C-ring saturation, and B-ring attachment position) directly determine their selective regulatory capacity on key signaling pathways of MASLD. Based on relevant literature published in the past five years, this review systematically summarizes the differential regulatory effects of flavonoid monomers from different subclasses: Flavonols (e.g., quercetin) exert multi-targeted intervention on multiple pathways including AMPK, PI3K/Akt/mTOR, and NF- $\kappa$ B; isoflavones (e.g., puerarin) mainly regulate PI3K/Akt/mTOR and NF- $\kappa$ B pathways, and may synergistically exert anti-inflammatory effects through nuclear receptor mechanisms; Flavones (e.g., luteolin) efficiently inhibit key kinases and inflammatory pathways by virtue of their high planarity; Flavanones (e.g., naringin) characteristically activate AMPK and inhibit MAPK with their non-planar conformation; chalcones (e.g., trilobatin) primarily target and inhibit the NF- $\kappa$ B/NLRP3-GSDMD inflammatory pyroptosis axis. These pathways are interconnected: AMPK and TLR serve as upstream hubs for energy and inflammation sensing, respectively, while PI3K/Akt/mTOR, NF- $\kappa$ B, and MAPK constitute the downstream execution network for metabolism and inflammation. Current studies have limitations such as homogenization in the interpretation of structure-mechanism relationships. In the future, it is necessary to integrate multi-omics technologies to deeply analyze the structure-activity relationship and develop targeted delivery systems, so as to provide a theoretical basis for promoting the clinical transformation of flavonoid monomers in the treatment of MASLD.

**Key words:** metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; flavonoids; structure-activity relationships; signaling pathways; lipid metabolism

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD) 是全球最常见的慢性肝病, 其病理特征为肝脏脂肪堆积 (肝细胞脂肪变性  $>5\%$ ), 并至少合并 1 项心血管代谢危险因素 (如肥胖、2 型糖尿病、高血压等)<sup>[1]</sup>。该术语于 2023 年由国际专家共识提出, 取代了原有的非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD), 旨在更精确地描述疾病的代谢病因并减少污名化<sup>[2]</sup>。MASLD 的疾病谱涵盖从代谢功能障碍相关单纯性肝脂肪变性 (MASL) 到代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (MASH), 并可进一步进展为肝纤维化、肝硬化, 乃至肝细胞癌<sup>[3-4]</sup>。其发病机制复杂, 核心是肝脏脂质代谢失衡与胰岛素抵抗, 进而引发氧化应激、内质网应激及慢性炎症, 形成“代谢紊乱驱动炎症损伤”的恶性循环<sup>[5-6]</sup>。目前, MASLD 的治疗仍以生活方式干预为主, 尚缺乏广泛批准的特效药物<sup>[1,7]</sup>, 因此从天然产物中发掘多靶点干预策略具有重要意义<sup>[8-9]</sup>。

黄酮类中药单体是具有 2-苯基色原酮骨架的天然化合物<sup>[10-11]</sup>, 可根据母核结构分为黄酮、黄酮醇、异黄酮、黄酮醇、查耳酮、黄烷醇和花青素等亚类<sup>[12]</sup>。其 C3 位羟基、C 环饱和度和 B 环连接位置等核心结构特征, 直接影响其与生物靶点的相互作用及下游信号通路的选择性调控<sup>[13]</sup>。这种通路选择性调控构成了其多重药理活性的核心分子基础, 在临床前研究中表现出抗炎、抗氧化和调节脂质代谢等多重活性<sup>[14]</sup>, 能通过改善胰岛素信号、减轻氧化应激与炎症等途径缓解 MASLD 的进展<sup>[15-16]</sup>。然而, 现有研究多聚焦于单一成分或通路, 缺乏从化

学结构亚类视角系统阐释不同黄酮单体对 MASLD 复杂信号网络的差异化调控机制<sup>[17]</sup>。因此, 本文以黄酮类主要亚类为纲, 结合近 5 年中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、PubMed、Web of Science、中国生物医学文献数据库等所纳入的相关文献的检索结果, 系统综述其代表单体通过差异化调控腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK)、Toll 样受体 (TLR)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等关键节点改善 MASLD 的进展, 以期为基于天然产物的多靶点药物研发提供新视角。

## 1 MASLD 的核心信号通路网络

MASLD 的发生发展源于“代谢应激”与“炎症应激”等的共同作用: AMPK 与 TLR 信号通路分别作为感知能量失衡和识别损伤信号的上游枢纽, 其下游的 PI3K/Akt/mTOR、NF- $\kappa$ B 及 MAPK 通路则构成了关键的代谢与炎症执行网络。需指出的是, 这一“上下游”划分是基于信号启动顺序的简化模型, 实际网络中通路间存在广泛的交叉对话与反馈调控 (如 TLR4 可抑制 AMPK, AMPK 亦可负向调节 NF- $\kappa$ B), 共同构成动态调控系统以驱动 MASLD 的病理进程。

### 1.1 AMPK 信号通路

AMPK 是维持细胞能量稳态的核心传感器与调节枢纽<sup>[18]</sup>。在 MASLD 中, 肝脏 AMPK 活性显著下降, 导致脂代谢紊乱、胰岛素抵抗加剧, 是推动疾病进展的关键因素<sup>[19-21]</sup>。

AMPK 的激活主要响应能量应激（单磷酸腺苷/三磷酸腺苷比值升高，AMP/ATP）及脂联素、瘦素等激素信号等<sup>[22-23]</sup>，其  $\alpha$  亚基 Thr172 位点的磷酸化由肝激酶 B1 (LKB1)<sup>[24]</sup>、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶  $\beta$  (CaMKK $\beta$ )<sup>[25-26]</sup> 及转化生长因子  $\beta$  激活酶 1 (TAK1)<sup>[27-28]</sup> 等上游激酶催化。激活后的 AMPK 通过多靶点磷酸化，系统性调控代谢。在脂代谢方面，它通过磷酸化抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 和固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP-1)，从而抑制脂肪合成并促进脂肪酸  $\beta$ -氧化<sup>[29-31]</sup>。在合成代谢调控中，AMPK 通过激活 TSC2 抑制 mTORC1 信号通路<sup>[32]</sup>。同时，它还通过激活 PGC-1 $\alpha$  促进线粒体生物合成，并通过启动自噬程序（如磷酸化 ULK1）来清除受损细胞器，维持线粒体质量<sup>[33]</sup>。

恢复 AMPK 活性是改善 MASLD 的重要策略。以二甲双胍为例，其通过激活 AMPK，一方面抑制 ACC 与 SREBP-1c 以减少脂肪合成<sup>[34-35]</sup>，另一方面通过解除 ACC 对肉碱棕榈酰转移酶 1 (CPT-1) 的抑制并上调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 来促进脂肪酸氧化与线粒体功能<sup>[36-38]</sup>。此外，AMPK 还通过抑制雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mTORC1) 改善 PI3K/Akt 通路功能，并通过抑制糖酵解转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP) 来缓解糖脂毒性<sup>[39-40]</sup>。在自噬机制上，AMPK 通过激活 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (ULK1) 和抑制 mTORC1 诱导脂噬与线粒体自噬，清除过剩脂质与受损细胞器<sup>[41]</sup>。AMPK 还能协同激活沉默调节蛋白 1 (SIRT1)，并与其他关键信号通路构成复杂的调控网络。AMPK 与 PI3K/Akt/mTOR 通路阶段性相互拮抗，是其关键的负调节因子；同时，AMPK 的激活还能抑制 TLR 介导的炎症信号，并对下游的 NF- $\kappa$ B 与 MAPK 通路产生负性调控作用，从而在整体上发挥抗炎效应<sup>[42]</sup> (图 1)。

AMPK 作为整合能量感应、代谢调控、自噬与炎症信号的核心节点<sup>[43]</sup>，在 MASLD 发生发展中居于中心地位，是极具潜力的治疗靶标。

### 1.2 TLR 信号通路

TLR 是先天免疫系统中关键的 I 型跨膜模式识别受体，TLR4 在其介导的炎症反应中作用最为突出<sup>[44]</sup>。在 MASLD 中，肠道菌群来源的脂多糖 (LPS) 及内源性损伤相关分子模式 (DAMPs) 等配体，可经肠-肝轴进入肝脏，激活 TLR4，启动并放大慢性炎症，是驱动疾病进展的关键环节<sup>[45-47]</sup>。

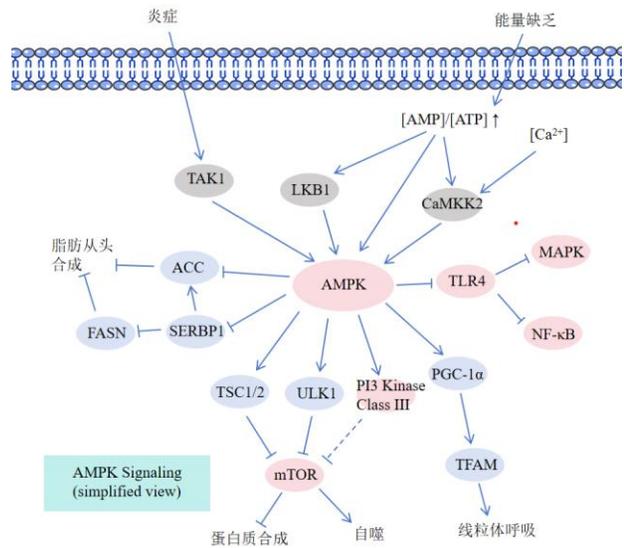


图 1 AMPK 信号通路调控网络

Fig. 1 AMPK signaling pathway regulation network

TLR4 激活后主要经由髓样分化因子 88 (MyD88) 依赖性与  $\beta$ -干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TRIF) 依赖性 2 条通路传递信号：经典的 MyD88 依赖性通路通过募集接头蛋白 MyD88，依次激活白细胞介素-1 受体相关激酶 (IRAKs)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 及转化生长因子- $\beta$  活化激酶 1 (TAK1) 复合物，进而序贯活化下游的 NF- $\kappa$ B 与 MAPK 通路，快速诱导肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 等促炎细胞因子的产生<sup>[48-49]</sup>；TRIF 依赖性通路则主要依赖接头蛋白 TRIF 相关的接头分子 (TRAM) 与 TRIF，可激活干扰素调节因子 3 (IRF3) 并诱导 I 型干扰素表达，同时也参与持续的炎症调控<sup>[50]</sup>。

在 MASLD 复杂的信号网络中，TLR4 通路处于上游主效应地位。它直接启动 NF- $\kappa$ B 与 MAPK 这 2 大下游促炎效应通路。同时，其激活状态与 AMPK、PI3K/Akt 等代谢核心通路存在广泛交叉对话，共同构成炎症-代谢失衡的恶性循环 (图 2)。

### 1.3 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 是一类在炎症与免疫应答中起核心作用的转录因子家族<sup>[51]</sup>。在 MASLD 中，该通路被脂毒性等因素异常激活，深度参与疾病演进<sup>[52-53]</sup>。肝细胞内脂质过载可促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等因子分泌，通过经典途径激活核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白 (I $\kappa$ B) 激酶 (IKK) 复合体，进而磷酸化并降解 I $\kappa$ B，促使 NF- $\kappa$ B 二聚体 (如 p50-RelA) 核转位，启动大量促炎基因表达，形成炎症正反馈循环<sup>[54-56]</sup>。此过程不仅

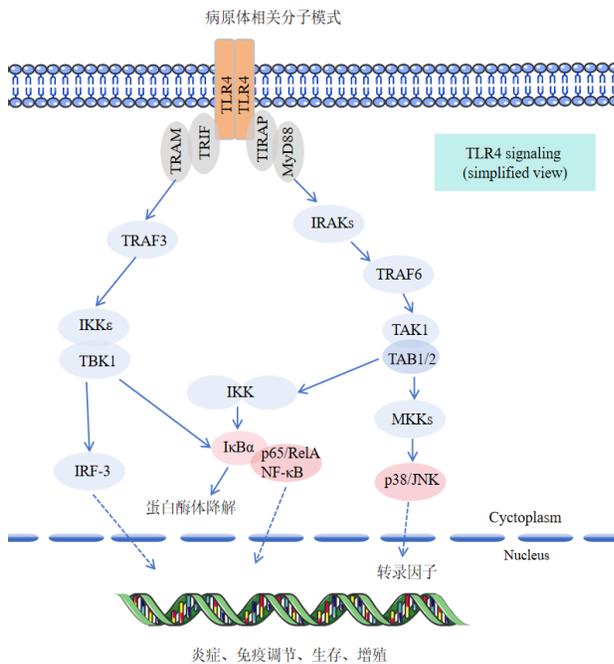


图 2 TLR4 信号通路调控网络

Fig. 2 TLR4 signaling pathway regulation network

加剧肝脏局部炎症与胰岛素抵抗,还能上调NOD样受体家族含热蛋白结构域蛋白3(NLRP3)炎症小体等组分[57]。同时,活性氧(ROS)等氧化应激信号可增强IKK活性,而活化的NF-κB也反调控抗氧化酶表达,构成密切互作[57]。

在纤维化进程中,NF-κB通过促进转化生长因子-β1(TGF-β1)的表达,进而激活下游Smad信号通路,驱动肝星状细胞活化与细胞外基质沉积[58]。此外,该通路还通过调控Bcl-2家族及天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶(Caspase)等分子,在肝细胞凋亡中发挥核心作用[59]。值得注意的是,NF-κB与MASLD中其他关键通路存在广泛交叉对话:其上游IKK可被PI3K/Akt信号调控,形成促炎协同;同时,它也是TLR信号的关键下游效应通路。此外,AMPK的激活可对NF-κB通路产生负性调控,而活化的NF-κB与MAPK通路(尤其是JNK/p38)在转录水平上协同,共同放大炎症反应。

NF-κB通过高度有序的激活机制,在MASLD中整合了炎症、氧化应激、纤维化及细胞凋亡等多重病理过程,是重要的潜在治疗靶标。

#### 1.4 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号通路在MASLD的发生发展中起重要作用,其异常激活与肝细胞恶性增殖、

代谢紊乱及脂质蓄积密切相关[60-61]。该通路可被多种细胞外信号激活,经PI3K催化生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3),进而招募并激活Akt,活化的Akt通过磷酸化结节性硬化复合物蛋白2(TSC2)与脯氨酸富集的Akt底物40kDa(PRAS40)等底物间接激活mTORC1[62-64]。研究表明,在高脂饮食诱导的MASLD模型中,该通路关键蛋白磷酸化水平显著增强,导致自噬标志物微管相关蛋白1轻链3-II/微管相关蛋白1轻链3-I(LC3-II/LC3-I)比值下降与p62积累,表明自噬流受损[65]。同时,通路活性上调可促进SREBP-1等脂合成转录因子的表达,进而调控ACC、脂肪酸合成酶(FASN)等下游脂代谢关键酶,加剧肝细胞脂质变性。抑制该通路则可有效恢复自噬功能,减轻肝细胞脂肪沉积及炎症反应,提示其作为MASLD潜在治疗靶点的重要性[65]。该通路的活性受到磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)、蛋白磷酸酶2A(PP2A)及PH结构域富含亮氨酸重复序列蛋白磷酸酶(PHLPP)等磷酸酶的精细负反馈调节[66]。更重要的是,在MASLD进程中,它与多条信号网络存在密切交互:与AMPK通路相互拮抗,AMPK的激活可抑制mTORC1并促进自噬;活化的Akt能通过下游效应分子进一步激活IKK/NF-κB通路,加剧肝脏炎症反应;此外,该通路与上游的TLR信号存在功能联系,并可通过下游效应干扰MAPK通路的信号传导。这些复杂的交叉对话共同构成了MASLD发生发展的核心分子网络,使得针对PI3K/Akt/mTOR通路的干预成为调节脂代谢、自噬与炎症的综合策略。

#### 1.5 MAPK 信号通路

MAPK信号通路是调控细胞代谢与炎症的核心网络[67]。在MASLD进程中,胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)及p38MAPK等亚家族被阶段特异性激活,共同驱动疾病发展。

在MASL阶段,ERK1/2通路的活化尤为显著,通过上调SREBP-1c等关键转录因子,促进肝脏脂肪新生与异常蓄积[68-69]。当疾病进展为MASH,JNK与p38MAPK通路的促炎与应激调控功能进一步凸显。二者被脂毒性及氧化应激激活后,JNK通过磷酸化胰岛素受体底物1(IRS-1)的丝氨酸位点(如Ser307)损害胰岛素信号[70-71];活化的JNK与p38还能激活c-Jun等转录因子,与NF-κB协同,强力诱导TNF-α、IL-6等炎症因子表达,放大肝损伤[72-74]。此外,JNK可转位至线粒体与Sab蛋白互作,抑制线

粒体功能并加剧氧化应激<sup>[75-76]</sup>。

该通路与 MASLD 其他网络紧密交互：它是 TLR 下游关键的炎症效应通路<sup>[77]</sup>；其通过抑制 IRS 干扰 PI3K/Akt 信号传导<sup>[69,78]</sup>；并与 NF-κB 通路协同调控炎症反应。

MAPK 通路在 MASLD 中发挥核心作用：ERK 驱动早期脂质合成，JNK/p38 则在 MASH 阶段成为应激与炎症的整合枢纽，是潜在的治疗干预靶点。

## 2 不同亚类黄酮单体对 MASLD 信号网络的差异化调控

理想的 MASLD 治疗策略需能够协同调控疾病信号网络中的多个关键节点。黄酮类化合物以其丰富的结构多样性，展现出多靶点干预 MASLD 病理网络的巨大潜力<sup>[79]</sup>。基于上述信号网络通路视角，不同结构亚型的黄酮单体，因其特有的分子骨架与官能团分布，对该网络中不同信号通路的干预呈现出显著的选择性与倾向性。

### 2.1 黄酮醇类

黄酮醇类化合物（以槲皮素、山柰酚、淫羊藿苷为代表）的化学结构决定了其在 MASLD 信号网络中发挥多靶点调控作用的核心地位。其典型结构特征 [C3 位羟基 (C3-OH)、B 环邻二酚羟基及良好的平面构象] 共同构成其活性的分子基础：C3-OH 增强氢键供体能力，邻二酚羟基赋予显著的抗氧化与金属离子螯合活性，而平面构象则为与激酶等生物大分子的有效结合提供了关键空间条件<sup>[80]</sup>。黄酮醇类化合物凭借其独特的羟基与平面结构，能够同时靶向 AMPK、PI3K/Akt/mTOR、NF-κB、MAPK 及 TLR4 等多个关键通路，在抑制脂质合成、促进脂肪酸氧化与脂噬及多层次抗炎等环节协同发挥改善 MASLD 的作用，其作用机制主要包括以下 3 个方面。

**2.1.1 激活上游能量感知枢纽 AMPK，抑制脂质合成** 槲皮素能通过激活 AMPK 信号通路，上调其表达并抑制下游转录因子 SREBP-1c 的活性，从而减少 FASN、ACC 等脂肪生成基因的表达，从源头上抑制肝脏脂肪合成；同时，它还能增强过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARα) 和 CPT1A 的表达，促进脂肪酸氧化<sup>[81]</sup>。

**2.1.2 直接抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路** 其平面结构及取代基模式有利于嵌入 PI3K、Akt 等激酶的 ATP 结合口袋，从而阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号轴，促进自噬介导的脂质降解。

**2.1.3 多途径干扰炎症信号网络** 一方面，该类成

分可通过其抗氧化作用清除 ROS，进而抑制 IKK/NF-κB 复合物活化。研究证实，槲皮素能够通过抑制 IκBα 与 NF-κB p65 的磷酸化，阻断 NF-κB 信号通路活化<sup>[81]</sup>；淫羊藿苷也可通过上调 miR-206 抑制 NF-κB p65 蛋白的磷酸化，从而减轻炎症反应<sup>[82]</sup>。另一方面，其还能通过调节 MAPK 信号或 TLR 相关通路减轻炎症。山柰酚可通过显著上调肝脏 miR-26a-5p 的表达，进而抑制 TLR4 及其下游 NF-κB 信号通路的活化，并降低蛋白激酶 Cδ (PKCδ) 的表达<sup>[83]</sup>；淫羊藿苷同样可通过上调 miR-206 介导，抑制 MAPK 信号通路中 ERK 和 p38 蛋白的磷酸化<sup>[82]</sup>。这些作用最终协同减轻肝脏炎症、氧化应激与细胞损伤，并增强自噬活性。

### 2.2 异黄酮类

异黄酮类化合物的化学结构决定了其在 MASLD 信号网络中可发挥多靶点调节作用。其最显著的结构特征：B 环连接于母核 C3 位，形成 3-苯基色原酮骨架及独特的拟雌激素三维构型，为同时靶向代谢与炎症信号网络中的关键分子提供了结构基础。基于上述结构特性，异黄酮类成分能够通过多途径干预 MASLD 的病理网络，其作用机制主要体现在以下 3 个方面。

**2.2.1 直接调控能量与代谢相关激酶通路** 该类成分可作用于 AMPK 与 PI3K/Akt/mTOR 等关键节点，双向调节脂质代谢。葛根素被证实可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，有效增强肝脏细胞自噬，促进脂质降解，改善肝内脂质蓄积<sup>[84]</sup>。此外，结构修饰影响其靶向性，葛根素因其糖基结构对 AMPK 的激活作用较为显著，可抑制脂质合成相关基因的表达。

**2.2.2 直接干预炎症与应激信号网络** 此类成分能有效抑制经典炎症通路的活化。研究证实，毛蕊异黄酮能够抑制 NF-κB p65 的核转位，降低下游 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 等炎症因子的表达，减轻肝脏炎症<sup>[85]</sup>。其机制涉及清除 ROS、抑制 IKK/NF-κB 通路以及下调 TLR4/MyD88 介导的 MAPK 磷酸化，从而综合缓解氧化应激与炎症反应。

**2.2.3 通过核受体介导的转录调控实现协同抗炎** 毛蕊异黄酮等游离苷元的拟雌激素结构能选择性激活雌激素受体 β (ERβ)，并可能通过 ERβ 与 NF-κB p65 的相互作用，在转录层面反式抑制炎症因子的表达。该核受体介导的上游调控，与对激酶和炎症信号的直接抑制相结合，构成了异黄酮类化合物多层次改善 MASLD 的理论基础。

## 2.3 黄酮类

黄酮类化合物因 C3 位羟基缺失, 以及 C2=C3 双键与相邻苯环形成的扩展共轭体系, 构成了高度平面且刚性的分子骨架<sup>[86]</sup>。该特征不仅增强了其与蛋白质靶点的结合亲和力, 更使其能够直接作用于激酶活性口袋或特异性干扰炎症因子的功能。这为其精准干预 MASLD 下游关键信号通路提供了清晰的分子结构基础<sup>[87]</sup>。该结构使其能高效契合激酶的 ATP 结合口袋及转录复合物的蛋白界面, 从而多靶点调控 AMPK、PI3K/Akt/mTOR、NF- $\kappa$ B 及 TLR 等通路。其核心调控机制集中于 2 个方面。

**2.3.1 直接调控代谢与自噬相关激酶通路** 黄酮类化合物通过作用于 PI3K/Akt/mTOR 与 AMPK 等关键节点, 协同调控脂质合成、降解与自噬过程。木犀草素被证实通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化, 进而抑制下游 mTOR 的活化, 最终激活细胞自噬, 显著减轻肝细胞脂质沉积<sup>[88]</sup>。蒙花苷同样被证明可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的过度激活, 增强肝细胞自噬功能, 从而减少肝脏脂质蓄积<sup>[89]</sup>。另一方面, 芹菜素通过激活 AMPK-核因子-E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号轴, 促进伴侣介导的自噬 (CMA) 关键蛋白 LAMP-2A 的表达, 加速脂滴包被蛋白 2/3 (PLIN2/3) 的降解, 从而促进脂质清除<sup>[90]</sup>。白杨素则通过激活 AMPK 通路, 抑制其下游 mTOR/SREBP-1c 信号轴, 进而抑制肝脏脂质合成<sup>[91]</sup>。

**2.3.2 多层次抑制炎症与免疫应激信号** 该类成分能有效干预 NF- $\kappa$ B 与 TLR 等经典炎症通路。黄芩苷凭借其多酚结构与 NF- $\kappa$ B 蛋白间形成稳定的氢键网络, 有效抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化, 降低 TNF- $\kappa$ 、IL-6 等炎症因子的表达<sup>[92]</sup>。同时, 部分黄酮可调节免疫细胞极化以减轻炎症, 如异夏佛塔苷能浓度 (12.5~100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 相关性地抑制 LPS 诱导的巨噬细胞向 M1 型极化; 动物实验进一步显示, 异夏佛塔苷可下调 TLR2、TLR4、趋化因子 (C-C 基序) 配体 2 (CCL2)、CCL5、TNF- $\alpha$  及 IL-6 等 M1 型相关基因的表达, 提示其可能通过调节 TLR 介导的炎症通路改善肝脏损伤<sup>[93]</sup>。

黄酮类化合物凭借其平面刚性结构, 能够同时作用于代谢与炎症信号网络的关键节点, 在抑制脂质合成、激活自噬及抗炎等多环节发挥协同改善 MASLD 的作用。

## 2.4 黄烷酮类

黄烷酮类化合物的化学结构决定了其在

MASLD 信号网络中发挥多靶点调节作用。其典型结构特征: C 环 C2-C3 位单键饱和形成的非平面构象, 是其主要活性的结构基础。这一特征使其更倾向于通过潜在的变构调节或直接结合等方式影响特定代谢、应激与炎症相关激酶, 发挥区别于平面型黄酮的独特作用<sup>[94]</sup>。黄烷酮类化合物凭借其非平面构象, 通过对 AMPK、Nrf2/HO-1 及 MAPK 等多条信号通路的协同调控, 在抑制脂质合成、减轻氧化应激及改善炎症与胰岛素抵抗等多个环节发挥改善 MASLD 的作用, 其作用机制主要体现在以下 3 个方面。

**2.4.1 直接激活 AMPK 信号通路以抑制脂质合成** 其非平面构象利于靶向并激活 AMPK。橙皮苷被证实能够显著上调磷酸化 AMPK (p-AMPK) 的表达, 进而抑制脂肪生成关键转录因子 SREBP-1C 及其下游靶基因 ACC、FASN 的表达, 从而从源头减少肝脏脂质新生<sup>[95]</sup>。

**2.4.2 通过激活 Nrf2 抗氧化通路减轻氧化应激与间接炎症** 黄烷酮类可有效激活体内的抗氧化防御核心 Nrf2<sup>[96]</sup>。研究表明<sup>[97]</sup>, 柚皮苷能够上调 Nrf2 及其下游抗氧化蛋白血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达, 进而抑制 ROS 生成、减轻氧化应激, 并间接抑制 NF- $\kappa$ B 炎症通路活化, 缓解肝脏损伤。圣草酚同样被证实可上调 Nrf2/HO-1 信号轴, 缓解细胞氧化应激与脂质蓄积<sup>[98]</sup>。

**2.4.3 抑制 MAPK 信号通路改善代谢紊乱与炎症** 该类成分对 MAPK 通路的关键节点具有调节作用。研究显示, 橙皮素能有效抑制 MAPK 通路中 p38、ERK1/2 和 JNK 的磷酸化水平, 从而改善脂代谢紊乱和胰岛素抵抗<sup>[99]</sup>。圣草酚也被发现可抑制肝细胞中 ERK 和 JNK 的磷酸化, 协同其抗氧化作用发挥肝保护效应<sup>[98]</sup>。

## 2.5 查耳酮类

查耳酮类化合物的关键结构特征是  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酮药效团, 这一高度共轭的亲电体系赋予其独特的化学活性, 是多类查耳酮发挥药理作用的结构基础<sup>[100]</sup>。研究证实, 代表性成分三叶苷可通过非共价相互作用 (如氢键、疏水作用等) 靶向调控炎症与焦亡通路中的关键蛋白, 其对 NF- $\kappa$ B/NLRP3-消皮素 D (GSDMD) 信号轴的双重抑制是核心作用机制之一<sup>[101]</sup>。具体而言, 三叶苷被证实可通过阻断 NF- $\kappa$ B p65 的活化及 NLRP3 炎性小体的组装, 进而抑制 Caspase-1 介导的 GSDMD 裂解与 IL-1 $\beta$ /IL-18 的成熟释放, 从而

有效减轻 MASLD 中的肝脏炎症与细胞焦亡<sup>[102]</sup>。该作用为查耳酮类改善 MASLD 病理进程提供了关键机制依据。

### 2.6 黄烷酮醇类

黄烷酮醇类化合物的关键结构特征是黄烷酮醇骨架与丰富的酚羟基。这一结构赋予其强大的抗氧化活性和作为能量传感器激酶变构调节剂的潜力，使其能够靶向并调控与代谢稳态和炎症应答相关的关键信号节点<sup>[94]</sup>。

基于此结构特性，其核心作用机制体现为激活 AMPK 信号通路并增强自噬流，从而协同改善代谢紊乱与炎症。代表性成分二氢杨梅素被证实可通过显著上调肝脏 p-AMPK 及其下游转录共激活因子 PGC-1 $\alpha$  的表达，进而诱导自噬关键蛋白 Beclin 1、自噬相关蛋白 5 (ATG5) 及 LC3-II 的表达增加，促进自噬体形成与脂质自噬降解。该

过程直接减轻肝细胞脂质蓄积并改善胰岛素敏感性<sup>[103]</sup>。此外，AMPK 的激活可间接抑制其下游的 mTOR 信号，进一步巩固自噬激活与脂质合成抑制的效应。同时，由自噬增强与代谢改善所介导的次级抗炎作用，也有助于缓解 MASLD 相关的肝脏低度炎症。

### 3 不同亚类黄酮单体调控 MASLD 信号通路的结构-活性关系

基于前文对黄酮类各亚类结构与机制的详细阐述，为系统性、直观地呈现不同亚类核心结构特征与其调控 MASLD 关键信号通路倾向之间的内在关联，特此以黄酮亚类为纲，归纳其代表性单体、核心化学结构、调控的主要信号通路及对应文献依据，旨在凝练“化学结构-生物活性-作用靶点”之间的规律（表 1），为基于结构的活性预测与多靶点药物设计提供清晰参考。

表 1 黄酮单体调控 MASLD 信号通路结构-活性关系

Table 1 Structure activity relationship of flavonoid monomer regulating MASLD signaling pathway

黄酮亚类	核心结构特征	代表单体	子类	信号通路
黄酮醇类 (flavonols)	C3 位羟基(-OH)、C2=C3 双键、B 环常具邻二酚羟基、分子整体呈平面构象	槲皮素 <sup>[81]</sup>	黄酮醇	AMPK、NF- $\kappa$ B
		山柰酚 <sup>[83]</sup>	黄酮醇	TLR、NF- $\kappa$ B
		淫羊藿苷 <sup>[82]</sup>	黄酮醇苷	MAPK
异黄酮类 (isoflavones)	B 环连接于 C3 位，形成 3-苯基色原酮骨架，具有拟雌激素三维构型	葛根素 <sup>[84]</sup>	异黄酮苷	PI3K/Akt/mTOR
		毛蕊异黄酮 <sup>[85]</sup>	异黄酮	NF- $\kappa$ B
黄酮类 (flavones)	C3 位无羟基，C2=C3 双键与苯环形成高度平面且刚性的扩展共轭体系	木犀草素 <sup>[88]</sup>	黄酮	PI3K/Akt/mTOR
		芹菜素 <sup>[90]</sup>	黄酮	AMPK、mTOR
		白杨素 <sup>[91]</sup>	黄酮	AMPK
		黄芩苷 <sup>[92]</sup>	黄酮苷	NF- $\kappa$ B
		蒙花苷 <sup>[89]</sup>	黄酮苷	PI3K/Akt/mTOR
		异夏佛塔苷 <sup>[93]</sup>	黄酮苷	TLR
黄烷酮类 (flavanones)	C 环 C2-C3 单键饱和，形成非平面构象，且 C4 位具有特征性羰基，分子骨架呈非平面构象	橙皮苷 <sup>[95]</sup>	黄烷酮苷	AMPK
		柚皮苷 <sup>[97,104]</sup>	黄烷酮苷	NF- $\kappa$ B
		圣草酚 <sup>[98]</sup>	黄烷酮	MAPK
		橙皮素 <sup>[99]</sup>	黄烷酮	MAPK
查耳酮类 (chalcones)	$\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和酮 (开环结构)，是高度共轭的亲电性药效团	三叶苷 <sup>[102]</sup>	查耳酮苷	NF- $\kappa$ B
黄烷酮醇类 (Flavanonols)	黄烷酮 C3 位引入羟基，兼具饱和 C 环与 C3-OH，酚羟基丰富	二氢杨梅素 <sup>[103]</sup>	黄烷酮醇	AMPK、mTOR

### 4 结语与展望

MASLD 的发生与发展是胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、氧化应激及慢性炎症等多因素交织驱动的复杂病理过程，其核心是 AMPK/TLR4 上游感知网络与 PI3K/Akt/mTOR、NF- $\kappa$ B、MAPK 下游执行网络的动态失衡，目前临床仍缺乏特异性治疗药物。

黄酮类中药单体凭借其 2-苯基色原酮骨架的结构多样性，通过差异化干预上述核心信号网络，在 MASLD 干预研究中显示出独特价值。然而，当前研究在从基础向临床转化的道路上，仍面临机制阐释深度不足、研究体系同质化、模型与临床脱节及药理学瓶颈等多重系统性挑战。

现有研究体系的局限性已严重制约其结论的可靠性与应用潜力。首先, 证据来源与研究焦点高度同质化, 绝大多数证据依赖高脂饮食诱导的小鼠模型, 且过度集中于槲皮素、葛根素等少数代表性分子, 对黄酮醇类、查耳酮类等亚类的活性挖掘不足; 对“结构-活性关系”的研究也多停留在定性描述上, 未能定量解析核心结构特征与通路选择性的关联。其次, 机制阐释陷入“单一成分-单一通路”的线性误区, 未能充分揭示如 TLR4 同步驱动 NF- $\kappa$ B 与 MAPK、AMPK 通过多节点间接调控炎症、PI3K/Akt 与 AMPK 相互拮抗等动态交叉对话网络, 导致对 MASLD 病理网络的理解被简化。此外, 动物模型在复现人类疾病“肠-肝轴”失调及免疫微环境复杂性方面存在固有偏倚, 限制了结果的临床外推性。更为关键的是, 黄酮类单体普遍存在的口服生物利用度低与体内有效浓度巨大落差这一药动学核心瓶颈, 在机制研究中常被忽视, 形成了显著的转化鸿沟。

为推动该领域实现质的突破, 未来研究必须转向“机制整合-结构解析-临床转化”三位一体的高阶探索。其一, 需强化临床前与临床的衔接验证, 在 MASLD 统一诊断标准下开展小样本随机对照临床试验 (RCT), 并构建更贴近人类病理的复合模型或类器官模型, 以验证临床前发现的真实性。其二, 应深化网络化机制解析, 采用多组学整合与计算系统生物学方法, 构建全局信号网络动态图谱, 重点解析 AMPK/TLR4、PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 等关键节点互动, 阐明其多靶点协同恢复网络稳态的系统药理基础。其三, 应精准解析结构-活性关系, 结合分子对接与结构生物学技术, 明确关键药效团与靶蛋白的结合模式, 为基于结构的理性修饰提供依据。其四, 必须着力突破药动学与剂型瓶颈, 针对性地设计肝靶向递送系统、进行前药修饰或开发新型包合物, 以实现体外活性在体内靶器官的有效重现。

综上所述, 黄酮类中药单体调控 MASLD 信号网络的研究已积累丰富证据, 展现出广阔前景。然而, 该领域欲实现从“有潜力的天然产物”到“可应用的候选药物”的跨越, 必须系统解决其在研究范式、证据等级及成药性方面的现存局限。唯有通过临床验证、网络化机制阐释、精准结构优化与先进递送技术的深度融合, 才能充分释放此类化合物的治疗潜力, 为 MASLD 的药物研发开辟具有中药特色的原创性路径。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Miao L, Targher G, Byrne C D, et al. Current status and future trends of the global burden of MASLD [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(8): 697-707.
- [2] Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, et al. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver [J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(5): 422-432.
- [3] Fouad Y, Pan Z Y, Nafady S, et al. HOMA-IR, an independent predictor of advanced liver fibrosis in metabolic-dysfunction associated fatty liver disease: A cross-sectional study in Egyptian patients [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 31098.
- [4] Wei S L, Wang L, Evans P C, et al. NAFLD and NASH: Etiology, targets and emerging therapies [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(3): 103910.
- [5] Girish V, John S. *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)* [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025.
- [6] Li Y X, Yang P P, Ye J L, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 117.
- [7] Le M H, Le D M, Baez T C, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and Meta-analysis of 63 studies and 1, 201, 807 persons [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 287-295.
- [8] Chen J, Zhang K, Yu X, et al. Flavonoids in metabolic disease: A narrative review of mechanisms and therapeutic potential [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(11): 5365-5377.
- [9] Liu Y, Zhou F, Zhao H Y, et al. Dimeric guaianolide sesquiterpenoids from the flowers of *Chrysanthemum indicum* ameliorate hepatic steatosis through mitigating SIRT1-mediated lipid accumulation and ferroptosis [J]. *J Adv Res*, 2025, 76: 345-370.
- [10] Wen K M, Fang X C, Yang J L, et al. Recent research on flavonoids and their biomedical applications [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(5): 1042-1066.
- [11] Bailly C. The subgroup of 2'-hydroxy-flavonoids: Molecular diversity, mechanism of action, and anticancer properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 32: 116001.
- [12] 刘明睿, 董佳豪, 袁铖, 等. 黄酮类化合物在胆汁淤积性肝损伤治疗中的作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(16): 5981-5993.  
Liu M R, Dong J H, Yuan C, et al. Research progress on effects and mechanisms of flavonoids in treatment of cholestatic liver injury [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(16): 5981-5993.
- [13] Chen S, Wang X J, Cheng Y, et al. A review of

- classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 4982.
- [14] 张田, 李婷, 赵紫楠, 等. 黄酮类静脉活性药物治疗痔急性发作的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(4): 332-338.  
Zhang T, Li T, Zhao Z N, et al. Systematic review and Meta-analysis of flavonoid venoactive drug for the treatment of acute hemorrhoids [J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(4): 332-338.
- [15] Tong J L, Zeng Y J, Xie J H, et al. Association between flavonoid and subclasses intake and metabolic associated fatty liver disease in U.S. adults: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 2017—2018 [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1074494.
- [16] Li L, Ji K X, Du F Q, et al. Does flavonoid supplementation alleviate non-alcoholic fatty liver disease? a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(23): e2300480.
- [17] 陈兴光, 舒丽梅, 随伟红, 等. 黄酮类成分改善代谢综合征的作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(23): 8803-8815.  
Chen X G, Shu L M, Sui W H, et al. Research progress on effect and its mechanism of flavonoids in improving metabolic syndrome [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(23): 8803-8815.
- [18] Zhao P, Saltiel A R. From overnutrition to liver injury: AMP-activated protein kinase in nonalcoholic fatty liver diseases [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(34): 12279-12289.
- [19] Zhao P, Sun X L, Chaggan C, et al. An AMPK-caspase-6 axis controls liver damage in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Science*, 2020, 367(6478): 652-660.
- [20] Mateo-Marín M A, Alves-Bezerra M. Targeting acetyl-CoA carboxylases for the treatment of MASLD [J]. *J Lipid Res*, 2024, 65(12): 100676.
- [21] An H, Jang Y, Choi J, et al. New insights into AMPK, as a potential therapeutic target in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and hepatic fibrosis [J]. *Biomol Ther*, 2025, 33(1): 18-38.
- [22] Li J, Wang Y, Chen D, et al. Oral administration of berberine limits post-traumatic osteoarthritis development and associated pain via AMP-activated protein kinase (AMPK) in mice [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(1): 160-171.
- [23] Fang Q, Li J, Wang Y P, et al. AdipoRon engages microglia to antinociception through the AdipoR1/AMPK pathway in SNI mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 7661791.
- [24] Trelford C B, Shepherd T G. LKB1 biology: Assessing the therapeutic relevancy of LKB1 inhibitors [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 310.
- [25] Kaiser J, Nay K, Horne C R, et al. CaMKK2 as an emerging treatment target for bipolar disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(11): 4500-4511.
- [26] Tokumitsu H, Sakagami H. Molecular mechanisms underlying Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase signal transduction [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11025.
- [27] Chen T T, Shan S, Chen Y N, et al. Deficiency of  $\beta$ -arrestin2 ameliorates MASLD in mice by promoting the activation of TAK1/AMPK signaling [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2025, 48(5): 384-403.
- [28] Xiao J, Zhang B, Yin S M, et al. Quercetin induces autophagy-associated death in HL-60 cells through CaMKK $\beta$ /AMPK/mTOR signal pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(9): 1244-1256.
- [29] Palomer X, Wang J R, Escalona C, et al. Targeting AMPK as a potential treatment for hepatic fibrosis in MASLD [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46(6): 551-566.
- [30] Herzig S, Shaw R J. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [31] Guo T L, Yan W H, Cui X, et al. Liraglutide attenuates type 2 diabetes mellitus-associated non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK/ACC signaling and inhibiting ferroptosis [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 132.
- [32] Dunkerly-Eyring B L, Pan S, Pinilla-Vera M, et al. Single serine on TSC2 exerts biased control over mTORC1 activation mediated by ERK1/2 but not Akt [J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(6): e202101169.
- [33] Chen C, Chen Y H, Liu T T, et al. Dexmedetomidine can enhance PINK1/parkin-mediated mitophagy in MPTP-induced PD mice model by activating AMPK [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7511393.
- [34] Devereux C J, Bayliss J, Keenan S N, et al. Investigating dual inhibition of ACC and CD36 for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(2): E187-E198.
- [35] Yin X Z, Liu Z J, Wang J. Tetrahydropalmatine ameliorates hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease by switching lipid metabolism via AMPK-SREBP-1c-Sirt1 signaling axis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155005.
- [36] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [37] Huang Y S, Wang X D, Yan C, et al. Effect of metformin

- on nonalcoholic fatty liver based on Meta-analysis and network pharmacology [J]. *Medicine*, 2022, 101(43): e31437.
- [38] Lian J X, Fu J F. Efficacy of various hypoglycemic agents in the treatment of patients with nonalcoholic liver disease with or without diabetes: A network Meta-analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 649018.
- [39] Smiles W J, Ovens A J, Kemp B E, et al. New developments in AMPK and mTORC1 cross-talk [J]. *Essays Biochem*, 2024, 68(3): 321-336.
- [40] Kumar M, Papaleo E. A pan-cancer assessment of alterations of the kinase domain of ULK1, an upstream regulator of autophagy [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14874.
- [41] Wang X C, Jia J P. Magnolol improves Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive decline by promoting autophagy through activation of the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114473.
- [42] de Gregorio E, Colell A, Morales A, et al. Relevance of SIRT1-NF- $\kappa$ B axis as therapeutic target to ameliorate inflammation in liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3858.
- [43] 马祯慧, 李洪霖, 李娜娜, 等. 中药调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(7): 1992-2003.
- Ma Z H, Li H L, Li N N, et al. Research progress on traditional Chinese medicine regulating AMPK signaling pathway against gastrointestinal tumors [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(7): 1992-2003.
- [44] Duan T H, Du Y, Xing C S, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 812774.
- [45] Khanmohammadi S, Kuchay M S. Toll-like receptors and metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 185: 106507.
- [46] Raza S, Mahamood R, Medhe P, et al. Sterile inflammation in MASH: Emerging role of extracellular RNA and therapeutic strategies [J]. *NPJ Metab Health Dis*, 2025, 3(1): 39.
- [47] Nadanaka S, Hashiguchi T, Kitagawa H. Aberrant glycosaminoglycan biosynthesis by tumor suppressor EXTL2 deficiency promotes liver inflammation and tumorigenesis through Toll-like 4 receptor signaling [J]. *FASEB J*, 2020, 34(6): 8385-8401.
- [48] Yu L L, Gao F F, Li Y X, et al. Role of pattern recognition receptors in the development of MASLD and potential therapeutic applications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116724.
- [49] Yue L L, Liu X, Wu C Y, et al. Toll-like receptor 4 promotes the inflammatory response in septic acute kidney injury by promoting p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2023, 55(5): 353-363.
- [50] Wu L Y, Xian X H, Xu G Y, et al. Toll-like receptor 4: A promising therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 7924199.
- [51] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, et al. NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [52] Deng G H, Zhao C C, Cai X, et al. Untargeted metabolomics and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway analysis reveals potential mechanism of action of *Dendrobium huoshanense* polysaccharide in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1374158.
- [53] Liu Y L, Zhang Q Z, Wang Y R, et al. Astragaloside IV improves high-fat diet-induced hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease rats by regulating inflammatory factors level via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 605064.
- [54] Liu T, Zhang L Y, Joo D, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [55] Kwon O Y, Lee S H. Ishige okamurae attenuates neuroinflammation and cognitive deficits in mice intracerebroventricularly injected with LPS via regulating TLR-4/MyD88-dependent pathways [J]. *Antioxidants*, 2022, 12(1): 78.
- [56] Mulero M C, Huxford T, Ghosh G. NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B, and IKK: Integral components of immune system signaling [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 207-226.
- [57] Vanani A R, Kalantari H, Mahdavinia M, et al. Dimethyl fumarate reduces oxidative stress, inflammation and fat deposition by modulation of Nrf2, SREBP-1c and NF- $\kappa$ B signaling in HFD fed mice [J]. *Life Sci*, 2021, 283: 119852.
- [58] Chen C J, Chen J J, Wang Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide inhibits HSC activation and liver fibrosis via targeting inflammation, apoptosis, cell cycle, and ECM-receptor interaction mediated by TGF- $\beta$ /Smad signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154626.
- [59] Komeili-Movahhed T, Bassirian M, Changizi Z, et al. SIRT1/NF $\kappa$ B pathway mediates anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of rosmarinic acid on in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(3): 241-250.
- [60] Hassan D, Menges C W, Testa J R, et al. AKT kinases as

- therapeutic targets [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 313.
- [61] Wang Z P, Dou X Y, Shan Q Y, et al. Targeting AKT to treat liver disease: Opportunities and challenges [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 242(Pt 3): 117208.
- [62] Mangala Shenoy K, Rathi E, Udupa K S, et al. Design of PI3K-mTOR dual inhibitors for ovarian cancer: Are we on the right track? [J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(6): 1121-1143.
- [63] Kumar B H, Kabekkodu S P, Pai K S R. Structural insights of AKT and its activation mechanism for drug development [J]. *Mol Divers*, 2025, 29(6): 5443-5463.
- [64] Li X X, Han M Z, Zhu H, et al. M(6)A-mediated TMCO3 promotes hepatocellular carcinoma progression by facilitating the membrane translocation and activation of AKT [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(27): 2504187.
- [65] 王瑞华, 黄兰蔚, 徐列明, 等. 护肝片对非酒精性脂肪性肝病小鼠细胞自噬、焦亡和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. *中成药*, 2025, 47(3): 766-773.
- Wang R H, Huang L W, Xu L M, et al. Effects of Hupan Tablets on autophagy, pyroptosis and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, 47(3): 766-773.
- [66] Saha M, Kumar S, Bukhari S, et al. AMPK-Akt double-negative feedback loop in breast cancer cells regulates their adaptation to matrix deprivation [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(6): 1497-1510.
- [67] Ronkina N, Gaestel M. MAPK-activated protein kinases: Servant or partner? [J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 505-540.
- [68] Bhatta A, Yao L, Xu Z M, et al. Obesity-induced vascular dysfunction and arterial stiffening requires endothelial cell arginase 1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(13): 1664-1676.
- [69] Zhu W Z, Hong Y, Tong Z W, et al. Activation of hepatic adenosine A1 receptor ameliorates MASH via inhibiting SREBPs maturation [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(3): 101477.
- [70] Han M S, Jung D Y, Morel C, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 218-222.
- [71] Lanuza-Masdeu J, Arévalo M I, Vila C, et al. *In vivo* JNK activation in pancreatic  $\beta$ -cells leads to glucose intolerance caused by insulin resistance in pancreas [J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2308-2317.
- [72] Wu Q H, Wu W D, Fu B S, et al. JNK signaling in cancer cell survival [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(6): 2082-2104.
- [73] 李容, 于润, 杜鹏. AP-1 家族基因与相关信号通路、肿瘤、发育和衰老进程 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2025, 55(5): 898-911.
- Li R, Yu R, Du P. Signaling pathways, tumors, senescence and developmental processes associated with AP-1 family [J]. *Sci China Ser C*, 2025, 55(5): 898-911.
- [74] Sabio G, Davis R J. TNF and MAP kinase signalling pathways [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(3): 237-245.
- [75] Win S, Than T A, Zhang J, et al. New insights into the role and mechanism of c-Jun-N-terminal kinase signaling in the pathobiology of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 2013-2024.
- [76] Yu F, Wei J B, Cui X L, et al. Post-translational modification of RNA m6A demethylase ALKBH5 regulates ROS-induced DNA damage response [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(10): 5779-5797.
- [77] Arthur J S C, Ley S C. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 679-692.
- [78] Zhang X, Fan L N, Wu J F, et al. Macrophage p38 $\alpha$  promotes nutritional steatohepatitis through M1 polarization [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 163-174.
- [79] Abou Baker D H. An ethnopharmacological review on the therapeutic properties of flavonoids and their mechanisms of actions: A comprehensive review based on up to date knowledge [J]. *Toxicol Rep*, 2022, 9: 445-469.
- [80] 范丽敏, 谢冰冰. 植物黄酮类化合物的抗癌活性及其机制解析 [J]. *分子植物育种*, 2025, 23(23): 8001-8006.
- Fan L M, Xie B B. Analysis of the anticancer activity and mechanisms of plant flavonoids [J]. *Mol Plant Breed*, 2025, 23(23): 8001-8006.
- [81] 乔舒, 杨佳敏, 张富强, 等. 槲皮素联合 Plin1 基因敲除对 MAFLD 模型小鼠脂代谢的影响 [J]. *营养学报*, 2024, 46(6): 592-598.
- Qiao S, Yang J M, Zhang F Q, et al. Effects of quercetin combined with Plin1 gene knockout on lipid metabolism in maflD mice [J]. *Acta Nutr Sin*, 2024, 46(6): 592-598.
- [82] Zhao H, Tian H Y. Icarin alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via up-regulating miR-206 to mediate NF- $\kappa$ B and MAPK pathways [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23566.
- [83] Basha E H, Hegab I I, Ismail R, et al. Protective effects of Kaempferol on hepatic apoptosis via miR-26a-5p enhancement and regulation of TLR4/NF- $\kappa$ B and PKC $\delta$  in a rat model of nonalcoholic fatty liver [J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 137: 109833.
- [84] Sun C B, Zhang J, Hou J, et al. Induction of autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by Pueraria flavonoids improves non-alcoholic fatty liver disease in obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114005.
- [85] 侯瑞英, 吴冬梅, 焦伟杰, 等. 毛蕊异黄酮改善 2 型糖

- 尿病模型大鼠的糖脂代谢紊乱和代谢相关脂肪性肝病症状 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 1965-1971.
- Hou R Y, Wu D M, Jiao W J, et al. Calycosin ameliorates glycolipid metabolism disorder and metabolic associated fatty liver disease symptoms in type 2 diabetic rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(11): 1965-1971.
- [86] Li M M, Chen Y T, Ruan J C, et al. Structure-activity relationship of dietary flavonoids on pancreatic lipase [J]. Curr Res Food Sci, 2022, 6: 100424.
- [87] Wang X, Cao Y J, Chen S Y, et al. Anti-inflammation activity of flavones and their structure-activity relationship [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(26): 7285-7302.
- [88] Chen H F, Yan S Z, Xiang Q R, et al. Network analysis and experimental verification of *Salvia miltiorrhiza* Bunge-*Reynoutria japonica* Hoult. drug pair in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 305.
- [89] Lv M F, Zhai Y X, Yu H, et al. Linarin alleviates high-fat diet-induced NAFLD via modulating the PI3K/Akt/mTOR pathway, autophagy, and gut microbiota [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2025, 1870(7): 159666.
- [90] Lu J, Zhou H J, Hu J P, et al. Apigenin reduces lipid droplet accumulation in hepatocytes by enhancing chaperone-mediated autophagy via AMPK [J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(50): 27965-27977.
- [91] Oriquat G, Masoud I M, Kamel M A, et al. The anti-obesity and anti-steatotic effects of chrysin in a rat model of obesity mediated through modulating the hepatic AMPK/mTOR/lipogenesis pathways [J]. Molecules, 2023, 28(4): 1734.
- [92] Yan B F, Wang Y, Wang W B, et al. Huangqin decoction mitigates hepatic inflammation in high-fat diet-challenged rats by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 115999.
- [93] Abe T. Isoschaftoside in fig leaf tea alleviates nonalcoholic fatty liver disease in mice via the regulation of macrophage polarity [J]. Nutrients, 2025, 17(5): 757.
- [94] 牛敏, 包小琴, 徐国前. 植物多酚的系统分类研究进展 [J]. 甘肃农业大学学报, 2025, 60(5): 65-85.
- Niu M, Bao X Q, Xu G Q. Progress in the systematic classification of plant polyphenols [J]. J Gansu Agric Univ, 2025, 60(5): 65-85.
- [95] Chen H, Nie T, Zhang P L, et al. Hesperidin attenuates hepatic lipid accumulation in mice fed high-fat diet and oleic acid induced HepG2 via AMPK activation [J]. Life Sci, 2022, 296: 120428.
- [96] 陈曦, 刘遵峰. 黄酮类天然化合物对年龄相关性黄斑变性的防治作用研究进展 [J]. 中国药房, 2021, 32(9): 1131-1137.
- Chen X, Liu Z F. Research progress on the preventive and therapeutic effects of flavonoids on age-related macular degeneration [J]. China Pharm, 2021, 32(9): 1131-1137.
- [97] Pengnet S, Sumarithum P, Phongnu N, et al. Naringin attenuates fructose-induced NAFLD progression in rats through reducing endogenous triglyceride synthesis and activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1049818.
- [98] 王楷扬, 袁烈, 宋焱, 等. 圣草酚调控 MAPK 和 Nrf2/HO-1 信号通路缓解非酒精性脂肪肝的作用及机制 [J]. 中国药房, 2023, 34(23): 2880-2885.
- Wang K Y, Yuan L, Song Y, et al. Effect and mechanism of eriodictyol on non-alcoholic fatty liver disease by regulating MAPK and Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. China Pharm, 2023, 34(23): 2880-2885.
- [99] 付玮珑, 林益游, 刘福才, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨橙皮素对非酒精性脂肪性肝病的保护作用 [J]. 中成药, 2025, 47(9): 3116-3123.
- Fu Y L, Lin Y Y, Liu F C, et al. Based on network pharmacology and animal experiments, the protective effect of hesperidin on nonalcoholic fatty liver disease was discussed [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(9): 3116-3123.
- [100] Rajendran G, Bhanu D, Aruchamy B, et al. Chalcone: A promising bioactive scaffold in medicinal chemistry [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(10): 1250.
- [101] Lv X F, Fan C, Jiang Z X, et al. Isoliquiritigenin alleviates *P. gingivalis*-LPS/ATP-induced pyroptosis by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3/GSDMD signals in human gingival fibroblasts [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B): 108338.
- [102] Zhang Z T, He W J, Deng S M, et al. Trilobatin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet plus streptozotocin-induced diabetic mice by suppressing NLRP3 inflammasome activation [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 933: 175291.
- [103] Yang Y, Qiu W, Xiao J Y, et al. Dihydromyricetin ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance via AMPK/PGC-1 $\alpha$  and PPAR $\alpha$ -mediated autophagy pathway [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 309.
- [104] Zhang X H, Zhang Y Z, Gao W, et al. Naringin improves lipid metabolism in a tissue-engineered liver model of NAFLD and the underlying mechanisms [J]. Life Sci, 2021, 277: 119487.