

中医药双向及选择性调控肝 X 受体治疗代谢相关脂肪性肝病研究进展

李梦阁¹, 秦可心², 秦浩洋², 罗磊¹, 张芳华², 党中勤^{1*}, 党志博^{1*}

1. 河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院), 河南 郑州 450002

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

摘要: 代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 是一种与代谢紊乱密切相关的慢性肝病, 其发病率在全球范围内不断上升, 带来了沉重的卫生与经济负担。肝 X 受体 (LXR) 是核受体家族的重要成员, 在脂质代谢稳态、炎症反应及组织纤维化等多种生理病理过程中发挥关键调控作用, 其信号通路的失调与 MAFLD 的发病密切相关。单纯 LXR 调节剂虽在该领域具有治疗潜力, 但仍面临脂代谢紊乱、肝脏脂肪变性加重等显著负面效应, 严重限制了其临床转化。中医药具有多靶点、多途径、整体调节的特点, 在激活或抑制双向调节 LXR 的同时, 通过协同调控其他信号通路 (如沉默信息调节因子 1、腺苷酸活化蛋白激酶、核因子 κ B 等)、诱导其下游靶基因 (如固醇调节元件结合蛋白 1C、三磷酸腺苷结合盒转运体等) 选择性转录、对 LXR α 与 LXR β 亚型的选择性调控、在不同类型组织细胞 (如肝细胞、肠道细胞、Kupffer 细胞等) 中对 LXR 功能的选择性调节等方式, 有效改善 MAFLD 病理状态, 并避免单纯 LXR 激活或抑制的负面效应, 具有良好的应用前景。对相关领域国内外研究进展进行总结, 以期为后续基础探索与药物开发提供借鉴与参考。

关键词: 中医药; 代谢相关脂肪性肝病; 肝 X 受体; 选择性调控; 脂质代谢

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)06-2217-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.028

Research progress on traditional Chinese medicine in bidirectional and selective regulation of liver X receptors for treatment of metabolic-associated fatty liver disease

LI Mengge¹, QIN Kexin², QIN Haoyang², LUO Lei¹, ZHANG Fanghua², DANG Zhongqin¹, DANG Zhibo¹

1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD), a chronic liver disease closely linked to metabolic disorders, has seen a rising global incidence, posing a substantial health and economic burden. The liver X receptor (LXR), a key member of the nuclear receptor family, plays a central regulatory role in physiological and pathological processes including lipid metabolism, inflammatory response, and tissue fibrosis. Dysregulation of the LXR signaling pathway is closely linked to the pathogenesis of MAFLD. While single LXR modulators exhibits therapeutic potential in this field, they can cause adverse effects such as lipid metabolism disorders and aggravated hepatic steatosis, severely limiting their clinical application. Traditional Chinese medicine (TCM) is characterized by multi-target, multi-pathway, and holistic regulatory mechanisms. While bidirectionally modulating LXR (through activation or inhibition), TCM can ameliorate MAFLD pathology and mitigate the adverse effects associated with singular LXR activation or inhibition. This is achieved through multiple mechanisms: synergistically regulating other signaling pathways (e.g., Sirtuin 1, AMP-activated protein kinase, nuclear factor kappa B); selectively inducing transcription of LXR downstream target genes (e.g., sterol

收稿日期: 2026-01-10

基金项目: 国家科技重大专项 (2025ZD0551000); 国家自然科学基金项目 (82305074); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函[2022]75号); 仲景工程-第三批青苗人才-2024年中医扶持专项-第二批 2109999(豫财社[2024]84号文中医扶持列 2100601); 河南省中医药科研专项课题 (2025ZY1011)

作者简介: 李梦阁, 博士, 主治医师, 从事中医药治疗肝胆脾胃疾病研究。E-mail: 874212986@qq.com

***通信作者:** 党中勤, 硕士, 二级教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药治疗肝胆脾胃病的临床与基础研究。E-mail: dzhq@126.com

党志博, 博士, 主治医师, 从事中医药治疗肝胆脾胃病的临床与基础研究。E-mail: 1622097861@qq.com

regulatory element-binding protein 1C, ATP-binding cassette transporters); achieving subtype-selective regulation of LXR α and LXR β ; and exerting cell-type-selective modulation of LXR function across various tissues (e.g., hepatocytes, intestinal cells, Kupffer cells). Consequently, TCM shows great promise in the treatment of MAFLD. Based on these insights, this article reviews recent domestic and international research progress, aiming to provide a reference for future basic research and drug development.

Key words: traditional Chinese medicine; metabolic associated fatty liver disease; liver X receptor; selective regulation; lipid metabolism

代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 是一种与代谢紊乱密切相关的慢性肝病, 其诊断基于肝脏脂肪堆积同时合并超重/肥胖、2 型糖尿病或至少 2 项代谢异常证据^[1-2]。近年来, MAFLD 的全球患病率持续攀升, 已成为全球范围内第一大慢性肝病, 带来了沉重的卫生与经济负担^[3]。在中国, 其总体患病率已达 37%, 其中男性 (46%) 显著高于女性 (24%), 且患病率随年龄增长而逐渐升高^[4]。目前, MAFLD 的治疗虽取得一定进展, 但仍面临巨大挑战, 其发病机制错综复杂, 而现有化学药多侧重于单一靶点, 在逆转肝脂肪变性、改善肝纤维化以及延缓疾病向肝硬化甚至肝细胞癌进展方面效果有限^[5]; 而中医药具有多靶点、多途径、整体调节的特点, 在 MAFLD 的防治中展现出巨大潜力^[6-8]。

肝 X 受体 (LXR) 作为核受体家族的重要成员, 在脂质代谢稳态、炎症反应及组织纤维化等多种生理病理过程中发挥关键调控作用, 其信号通路的失调与 MAFLD 的发病密切相关^[9]。尽管许多研究证实 LXR 调节剂在这一治疗领域具有潜力, 其临床应用仍面临脂代谢紊乱、肝脏脂肪变性加重等显著不良反应, 严重限制了其临床转化^[10-11]。近年来国内外许多研究表明, 中医药可以双向及选择性调控 LXR 治疗 MAFLD, 并避免单一靶点药物所引发的负面效应, 具有良好的应用前景, 但目前相关领域尚缺乏系统性综述。基于此, 本文系统梳理中医药双向及选择性调控 LXR 治疗 MAFLD 的研究进展, 以期为后续基础探索与药物开发提供借鉴与参考。

1 LXR 结构与功能概述

LXR 是一种核受体, 主要分为 LXR α 和 LXR β 2 种亚型, 它们通过与视黄醇 X 受体 (RXR) 形成异源二聚体, 并结合至靶基因启动子区的 LXR 响应元件 (LXRE) 来调控基因转录^[12-14]。LXR α 在肝细胞、脂肪细胞、巨噬细胞、肠道细胞等高表达, 而 LXR β 则在全身广泛表达^[12-14]。其结构包含典型的核受体域: N 端的 DNA 结合域 (DBD) 和 C 端的配体结合域 (LBD) ^[12-14]。DBD 负责识别并结合

靶基因启动子区的特定 DNA 序列, LBD 则在与配体结合后发生构象变化, 招募共激活因子, 启动靶基因转录^[12-14]。LXR 是细胞内胆固醇稳态的关键调节器。当细胞胆固醇水平升高时, 氧固醇类配体激活 LXR, 进而上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1)、ABCG1 和载脂蛋白 (Apo) E 的表达, 促进胆固醇逆向转运 (RCT), 同时上调细胞色素 P450 7A1 (CYP7A1) 介导的胆汁酸合成, 从而驱动胆固醇外流与代谢^[15]。此外, LXR 还调节固醇调节元件结合蛋白 (SREBP)-1c 等脂肪酸合成相关基因的表达, 影响脂肪酸和三酰甘油 (TG) 的合成^[15]。在免疫方面, LXR 通过调节炎症因子表达, 在巨噬细胞中发挥抗炎作用^[16]。研究表明 LXR 信号通路的失调与动脉粥样硬化、MAFLD、炎症性肠病等疾病密切相关, 并在某些恶性肿瘤的发生发展中扮演着关键角色^[17-19]。

2 LXR 功能紊乱在 MAFLD 中的作用机制

2.1 肝细胞 LXR 的异常激活

LXR α 作为细胞内代谢调控的核心核受体, 正常功能是维持脂质稳态^[20]。其异常激活可直接与 SREBP-1c 基因启动子区的 LXRE 结合, 显著上调其转录表达, 进而促使 SREBP-1c 蛋白前体经高尔基体蛋白酶剪切活化, 活化的核内 SREBP-1c 继而结合到脂肪酸合酶 (FAS) 等脂质生成基因的启动子区, 驱动脂肪酸和 TG 的从头合成^[21]; 此外, LXR α 的持续激活所驱动的代谢紊乱还会通过促进核因子- κ B (NF- κ B) 等炎症信号通路的活化及上调转化生长因子- β (TGF- β)、胶原蛋白等促纤维化因子的表达, 进一步诱发肝细胞气球样变性、免疫细胞浸润及胶原过度沉积, 从而协同推动 MAFLD 向代谢相关脂肪性肝炎 (MASH) 及肝纤维化的病理进程发展^[22]。

2.2 肝细胞 LXR 的异常抑制

LXR 作为细胞内胆固醇传感器, 其异常抑制会导致下游 ABCA1 与 ABCG5/G8 等靶基因的转录水平下调, 其中 ABCA1 表达的减少削弱了肝细胞将游离胆固醇转运至载脂蛋白 A-I (ApoAI) 以组装形成高密度脂蛋白 (HDL) 初体的能力, 损害了胆固

醇 RCT 的初始环节^[23]；与此同时，ABCG5/G8 异二聚体表达的下降进一步破坏了肝脏将过量胆固醇分泌至胆汁以及经肠道排出的生理过程，导致经胆汁的胆固醇外泄显著减少^[24]。这种在胆固醇外流与胆道排泄上的双重障碍共同引发了肝细胞内胆固醇的显著蓄积；而过量沉积的胆固醇不仅通过诱导内质网应激（ERS）、线粒体功能障碍和氧化损伤等机制直接产生脂毒性，损害肝细胞活力，还能进一步激活肝脏星状细胞并促进 Kupffer 细胞向促炎表型转化，从而加剧肝脏的局部炎症反应与纤维化进程^[25-26]。

2.3 肠道细胞、Kupffer 细胞、肝星状细胞（HSC）、脂肪细胞中 LXR 功能紊乱

在 MAFLD 中，肠道细胞、Kupffer 细胞、HSC、脂肪细胞中 LXR 功能紊乱发挥着关键作用：在肠道细胞中，LXR 下调通过抑制胆固醇外排转运蛋白 ABCA1、ABCG8 等表达，导致肠道胆固醇外排减少和细胞内胆固醇蓄积，进而引起法尼醇 X 受体（FXR）信号通路失调，破坏肠肝轴稳态，使肠道源

性脂质和炎症因子通过门静脉循环加剧肝脏脂质堆积与炎症损伤^[27]。在 Kupffer 细胞中，LXR 异常下调不仅削弱了其抗炎作用，并通过阻碍胆固醇 RCT 促进自身泡沫化，转化为促炎状态^[11,28]。在 HSC 中，LXR 信号抑制通过解除其对 HSC 活化的限制作用，上调 α -平滑肌肌动蛋白（ α -SMA）、I 型胶原蛋白（Collagen-1）、组织金属蛋白酶抑制剂-1（TIMP-1）等表达，加速细胞外基质沉积，最终导致肝纤维化进展^[29]。脂肪组织中 LXR 的异常激活通过上调 SREBP-1c 显著增强脂质从头合成，导致脂质储积超载，进而引发脂肪细胞胰岛素抵抗（IR）与功能失调，促使脂肪分解加剧，大量游离脂肪酸（FFA）涌入肝脏^[30]；同时，脂肪组织内分泌功能紊乱，表现为脂联素分泌抑制及促炎因子释放增加，削弱肝脏脂肪酸氧化能力并加剧肝内 IR 与炎症^[31]。由此可见，在多种细胞中 LXR 的异常下调通过胆固醇代谢异常、炎症反应和纤维化过程协同推动 MAFLD 的疾病演进。LXR 功能紊乱在 MAFLD 中的作用机制汇总见图 1。

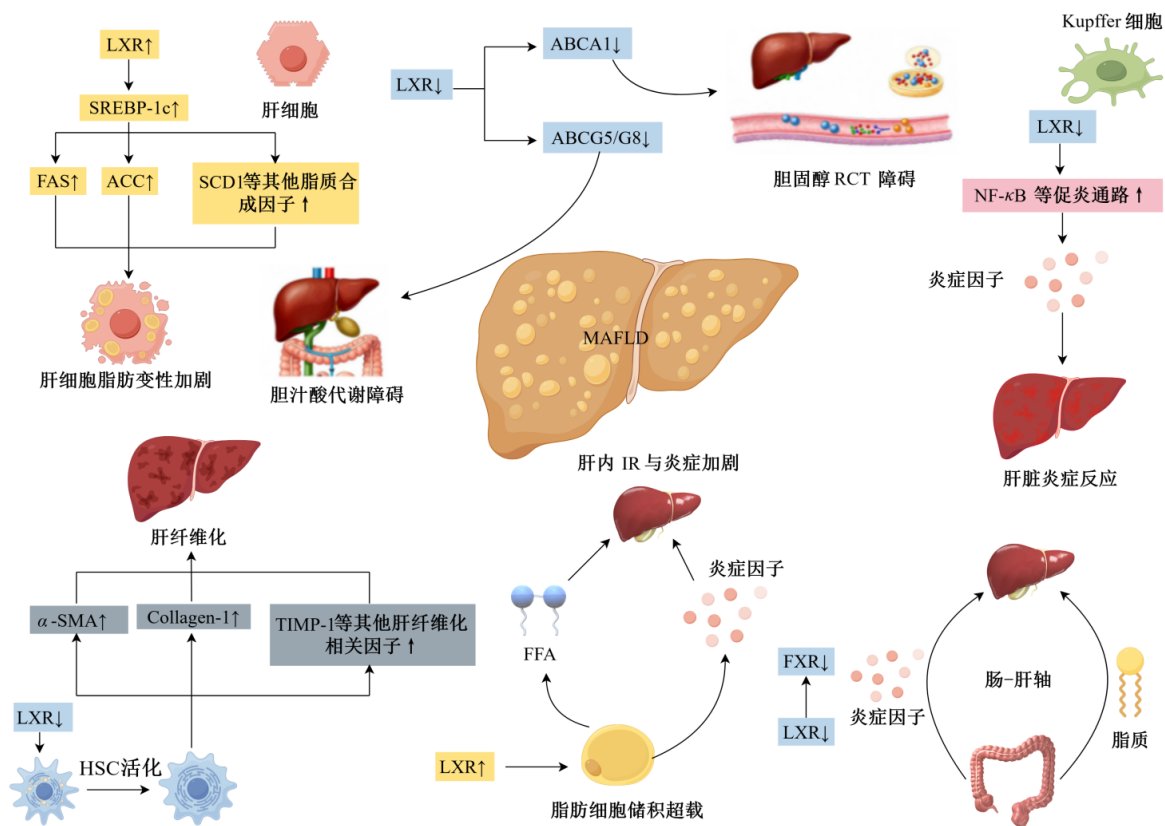


图 1 LXR 功能紊乱在 MAFLD 中的作用机制示意图 (由 Figdraw 绘制)

Fig. 1 Schematic diagram of mechanism of action of LXR dysfunction in MAFLD (drawn by Figdraw)

LXR 在不同细胞类型中呈现作用方向的差异, 是其转录功能适应细胞特定需求的结果。在肝细胞和脂肪细胞中, LXR 的激活驱动脂质从头合成, 这反映了其在能量充足状态下促进脂质储存与转化的代谢导向^[32]; 在肝细胞和肠道上皮细胞中, LXR 则限制膳食胆固醇的过度吸收与促进其反向转运^[27]; Kupffer 细胞中的 LXR 参与胆固醇代谢, 并通过调控其促炎/抑炎表型发挥免疫调节的作用^[11,28]; HSC 的活化是肝脏在应对慢性损伤时组织修复的必要环节, HSC 中 LXR 抑制 TGF- β 等信号通路, 防止过度修复导致的病理性纤维化^[33]。这一过程的分子基础是机体高度特异且多层次的转录调控模式: 不同细胞类型具有独特的表观遗传状态, 这决定了染色质的可及性区域以及 LXR 能够有效结合的靶基因, 如 Kupffer 细胞中, LXR 的结合位点富集于富含 H3K27ac 组蛋白修饰的开放染色质区域, 进而促进胆固醇 RCT 以及塑造抗炎微环境^[34]; 不同细胞表达特定的共激活/抑制因子放大与执行这一靶向性选择的效应, 如在肝脏和棕色脂肪组织中, 共激活因子如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1- α 和激活信号共整合因子-2 被证明能增强 LXR 的转录活性并参与脂质代谢调节^[35]; 不同细胞具有转录环境的差异, 如 Kupffer 细胞中 Toll 样受体通路被激活时, 其下游激酶可对 LXR 或其共激活因子进行磷酸化修饰, 导致其失活并抑制其抗炎效应^[11,28]。

3 中医药对 LXR 调节机制

3.1 中医药抑制 LXR 具有较好的安全性

尽管 LXR 抑制理论上可通过调控 SREBP-1c 等通路减少肝脏脂质新生, 但其临床应用存在缺陷: 全面抑制 LXR 会同时阻断由 ABCA1/G1 介导的胆固醇 RCT 及 CYP7A1 催化的胆汁酸合成途径, 导致肝脏胆固醇显著蓄积, 并损害极低密度脂蛋白的分泌, 反而加剧肝内脂质堆积、削弱 LXR 对炎症因子的抑制作用, 进而促进肝脏炎症损伤与动脉粥样硬化^[36-37]。相比之下, 中医药具有独特优势: 它们对 LXR 呈现多靶点、弱抑制的调节特性, 并非完全阻断, 而是在调节 LXR 的同时, 协同激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、抑制 NF- κ B 炎症通路及增强核因子相关因子 2 (Nrf2) 抗氧化应答, 从而在整体上纠正脂质代谢紊乱、减轻氧化应激与炎症损伤, 契合了 MAFLD 多因素致病的复杂病理生理基础。如丹参酮 II_A 通过抑制 LXR α 减少肝脏脂质合成

的同时, 又上调主动脉组织、肝脏及巨噬细胞中 ABCA1 和 ABCG1 的表达, 促进胆固醇 RCT 并延缓动脉粥样硬化^[38-39]。三七总皂苷具有抑制 LXR α 及其下游 SREBP-1c 的作用, 又可以抑制 NF- κ B 信号通路减轻肝脏炎症损伤^[40-41]。

3.2 中医药激活 LXR 可以避免其促脂负面效应

单纯 LXR 激动剂虽能通过调控胆固醇代谢、促进脂肪酸氧化、抗炎、抗肝纤维化等机制改善 MAFLD, 但同时会诱导 SREBP-1c 表达, 导致血清 TG 水平升高及肝脏脂肪变性的加重, 这一促脂作用严重限制了其临床应用^[42-43]。相比之下, 中医药在 MAFLD 治疗中展现出多靶点、整体调节的优势: 它们在调控 LXR 信号通路的同时, 可协同激活沉默信息调节因子 1 (Sirt1)、AMPK 及 FXR 等抑制脂质合成关键通路。Sirt1 的上调可抑制 SREBP-1c 的转录活性, AMPK 的激活可抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 并促进脂肪酸 β -氧化, 而 FXR 的活化则有助于调节胆汁酸代谢并抑制脂质合成^[44-46]。这不仅协同增强了 LXR 在改善肝脏脂代谢紊乱方面的有益作用, 还有效避免了其促脂质合成的负面效应, 从而更全面地纠正 MAFLD 的多重病理环节。如刺五加酸通过激活 FXR 与 LXR 信号通路, 有效改善肝细胞 TG 的生成与蓄积并延缓肝纤维化^[47]。白藜芦醇不仅激活 LXR, 还显著上调 Sirt1 的表达, 在促进胆固醇 RCT、发挥抗炎作用的同时减轻肝细胞脂肪变性^[48]。

3.3 中医药对 LXR 的选择性调节

除协同调控其他信号通路避免 LXR 激活或抑制的负面效应外, 中医药还表现出对 LXR 的选择性调节作用, 主要体现在诱导其下游靶基因的选择性转录、对 LXR α 与 LXR β 亚型的选择性调控、在不同类型组织细胞中对 LXR 功能的选择性调节。如香附己烷提取物减少 RNA 聚合酶 II 在 SREBP-1c 基因 LXRE 区域的募集, 从而下调 SREBP-1c 及其调控的多个脂生成基因的表达, 但不影响参与胆固醇 RCT 的 ABCA1 表达^[49]。选择性拮抗 LXR β 在减少肝脏脂质合成的同时, 能够避免 LXR α 抑制导致的血浆胆固醇升高和潜在的心血管风险, 是更加安全的干预靶点^[50]; 槐角苷直接结合 LXR β 的配体结合域并抑制其转录活性, 但不影响 LXR α 及其他核受体^[51]。在肝细胞中, 齐墩果酸通过拮抗 LXR α 的转录活性从而抑制脂质合成; 在肠道细胞中, 齐墩果酸通过促进类固醇受体共激活因子-1 结合并

抑制小异二聚体伴侣 (SHP) 相互作用亮氨酸拉链蛋白招募至 ABCG1 启动子, 增强 LXR α 介导的胆固醇 RCT 基因表达^[52]。

4 中医药抑制 LXR 治疗 MAFLD

中医药抑制 LXR 治疗 MAFLD 主要是通过下调其下游 SREBP-1c 及 FAS 表达实现的, 中药活性成分如氧化苦参碱、白藜芦醇、丹参酮II_A 等, 中药复方如健脾清脂方、当飞利肝宁胶囊、逍遥丸等可以通过这一途径减少肝脏脂质合成。此外, 山柰酚通过下调 LXR α /溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3) 通路改善 ERS, 发挥对 MAFLD 的保护作用。

4.1 中药提取物及活性成分

氧化苦参碱是从豆科植物苦参中提取的一种喹诺里西啶类生物碱, 其激活 Sirt1/AMPK 通路抑制 LXR α 的转录活性, 进而阻断其与脂滴包被蛋白 2 (Plin2) 的直接相互作用, 并减弱 Plin2 对 SREBP-1c 的稳定作用, 从而有效抑制下游 ACC、FAS、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 等脂质合成关键酶的表达, 减少肝脏脂质合成, 改善 MAFLD^[53]。肉豆蔻是肉豆蔻科植物肉豆蔻的干燥种仁, 其活性成分甘密树皮素 B 通过激活 AMPK, 抑制下游 LXR α /SREBP-1c 信号通路, 改善肝脏脂肪变性^[54]。白藜芦醇与丹参酮II_A 分别从中药虎杖与丹参中提取, 二者均能够抑制 LXR α 的转录活性, 导致 LXR α /RXR 异二聚体对 SREBP-1c 的激活作用减弱, 减少肝脏细胞脂滴积累^[38,55]。桑白皮是桑科植物桑的干燥根皮, 桑白皮活性成分桑色素作为 LXR α 和 β 的双重拮抗剂, 直接竞争性结合 LBD, 抑制 LXR 的转录活性, 进而下调 SREBP-1c 及下游 FAS 和 ACC 表达, 从而抑制肝脏脂质合成与积累^[56]。山柰是姜科植物山柰的干燥根茎, 其活性成分山柰酚下调 LXR α 及其靶基因 LPCAT3 的表达, LPCAT3 的下调减少了内质网膜磷脂重构, 缓解了 ERS, 减轻肝脏脂肪变性、炎症反应及细胞凋亡^[57]。此外, 余甘子提取物、薯蓣皂苷元、木犀草素、三七总皂苷通过抑制 LXR/SREBP-1c 通路减少脂质合成, 改善肝脏脂肪变性^[41,58-60]。

4.2 中药复方

健脾清脂方由白术、茯苓、生山楂等组成, 具有疏肝健脾的功效, 其通过抑制 LXR α 及其下游 SREBP-1c 的表达, 减少肝脏脂质沉积^[61]。该方还通过降低丙二醛 (MDA) 和活性氧 (ROS) 水平、

提高超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽 (GSH) 活性, 缓解氧化应激与肝细胞损伤^[61]。茵杞调脂汤由茵陈、枸杞子、决明子等组成, 具有清热利湿, 健脾化脂的功效, 其抑制 LXR α /SREBP-1c/FAS 信号通路, 减少脂质新生, 同时减轻氧化应激与炎症反应^[62]。此外, 调和肝脾类复方如健脾疏肝丸、疏肝健脾方药、逍遥丸、柴芪汤、柴平汤^[63-67], 清热利湿类复方当飞利肝宁胶囊、六味降脂汤^[68-69], 补肾活血类复方如贞术调脂胶囊、血府逐瘀汤、六味地黄汤、降脂颗粒均可以抑制 LXR α /SREBP-1c 通路改善 MAFLD^[70-73]。

不同药物在该通路上的作用方式存在差异。白藜芦醇、丹参酮II_A、桑色素和木犀草素抑制 LXR 的转录活性, 并不显著降低 LXR 的表达水平^[38,55-56,60]; 氧化苦参碱通过激活 Sirt1/AMPK 通路间接抑制 LXR 的活性与表达^[53], 甘密树皮素 B 通过激活 AMPK 间接抑制 LXR- α 活性^[54]。这些均体现了部分药物对 LXR 实现弱抑制的分子机制, 通过适度调节 LXR 靶基因的转录, 从而在维持脂质稳态的同时避免对胆固醇 RCT 的过度干扰, 相比于 LXR 强抑制剂伴随的血脂异常和心血管并发症风险更具优势。此外, 部分药物虽被证明可以下调 LXR 表达, 但其机制尚不明确。如余甘子提取物抑制 LXR α 作用是否与调节炎症微环境有关; 当飞利肝宁胶囊是直接抑制 LXR α , 还是通过其他调控因子间接影响该通路尚不明确。对其上游机制的阐明可能为 LXR 弱抑制治疗策略的开发提供新的思路。

5 中医药激活 LXR 治疗 MAFLD

刺五加酸、白藜芦醇、黄芩素分别是中药刺五加、虎杖、黄芩的活性成分; 四生降脂疏肝汤由生薏苡仁、生荷叶、生黄芪、生山楂等组成, 具有疏肝健脾、祛痰化瘀的功效; 涤痰汤由制南星、法半夏、茯苓等组成, 具有涤痰开窍的功效。这些药物通过激活 LXR 促进 ABCA1 和 ABCG1 等胆固醇 RCT 相关基因表达, 并发挥抗炎与抗纤维化作用, 改善 MAFLD 病理状态^[47,55,74-76]。与此同时, 这些药物协同激活其他脂质调控相关因子, 避免单纯 LXR 激活的促脂负面效应。如刺五加酸激活 FXR 抑制 SREBP-1 表达、调节过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) α 与 PPAR γ 的平衡、上调 AMPK-Sirt1 信号通路, 抑制脂质合成并促进脂肪酸氧化^[47]。白藜芦醇上调 Sirt1 的表达, 抑制 SREBP-1c 活性, 从而阻断其促脂肪生成作用^[48]。黄芩素、涤痰汤激活

PPAR γ 改善 IR, 进而改善整体代谢环境^[74,76]。四生降脂疏肝汤能够激活 LXR α , 且干预后 MAFLD 大鼠肝脏脂肪变性减轻, 但其避免 LXR 单纯激活的促脂负面效应机制仍不明确^[75]。四生降脂疏肝汤是通过其他靶点改善了脂质代谢, 或使得胆固醇 RCT 的净增加效应显著高于潜在的促脂合成效应, 仍有待进一步研究。

6 中医药选择性调控 LXR 治疗 MAFLD

研究表明中药提取物及活性成分如香附己烷提取物、大黄素、姜黄素诱导 LXR 下游靶基因的选择性转录, 槐角苷选择性调控 LXR α 与 LXR β , 芝麻素、人参皂苷 F2、齐墩果酸、熊果酸在不同类型组织细胞中选择性调节 LXR 功能, 改善 MAFLD 病理状态。

香附是莎草科植物莎草的干燥根茎, 香附己烷提取物阻断 LXRE 活化, 进而抑制其下游 SREBP-1c 的转录与 FAS 等脂质合成基因表达, 抑制肝细胞 TG 蓄积; 此外, 香附己烷提取物在拮抗 LXR 的同时并不影响参与胆固醇 RCT 的 ABCA1 表达, 表明其具有选择性调控 LXR α 信号通路的作用^[49]。大黄是蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的干燥根和根茎, 大黄素通过激活 LXR α 及其下游 ABCA1 的表达, 增强细胞内胆固醇的 RCT 过程; 此外, SREBP-1c 作为 LXR α 的直接下游靶基因表达并没有增加^[77]。这表明大黄素具有选择性调控 LXR 转录活性的作用, 从而减轻 MAFLD 肝脏脂质蓄积。姜黄是姜科植物姜黄的干燥根茎, 姜黄素显著上调 Nrf2, 进而增强 FXR 及其下游 SHP 表达。激活的 FXR/SHP 通路通过抑制 LXR α 的转录活性, 降低其下游 SREBP-1c 及 FAS 和分化簇 36 (CD36) 的表达, 从而抑制肝脏脂肪合成与积累^[78]。此外, LXR α 作为 CYP7A1 的正调控因子, 在姜黄素作用下其活性受到抑制, 但仍能通过该通路促进胆汁酸代谢, 并激活孕烷 X 受体 (PXR) 和组成型雄甾烷受体 (CAR), 恢复 CYP3A 的正常表达^[78]。槐角是豆科植物槐的干燥成熟果实, 槐角苷直接结合 LXR β 的配体结合域, 抑制其转录活性, 但不影响 LXR α 、PPAR、FXR、PXR 等其他核受体^[51]。这一选择性拮抗作用导致 LXR β 下游 SREBP-1c、SCD-1 表达下降, 进而减少肝脏中 TG 的合成与积累; 此外, 槐角苷还通过拮抗 LXR β 增强抗氧化能力改善肝脏氧化应激状态, 表现为降低肝脏中 MDA 含量, 提高 SOD 和 GSH 活性^[51]。黑芝麻是脂麻科植物脂

麻的干燥成熟种子, 芝麻素拮抗 LXR α 的转录活性, 抑制其下游 SREBP-1c 及 FAS、SCD、ACC、三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶 (ACLY) 和脂肪酸活化酶 (FAE) 表达, 减少脂肪积累; 同时, 芝麻素通过激活 AMPK 信号通路, 进一步增强对 LXR α /SREBP-1c 通路的抑制^[79]。在肠道细胞中, 芝麻素不影响甚至增强 LXR α 介导的 ABCA1 和 ABCG1 等胆固醇 RCT 基因表达, 表现出组织特异性调控, 最终在整体上改善 MAFLD 的病理进程^[79]。人参是五加科植物人参的干燥根和根茎, 人参皂苷 F2 通过拮抗 LXR α 的转录活性, 下调 SREBP1c 和 FAS 的表达, 减少肝细胞脂肪蓄积, 而 ABCA1 等胆固醇 RCT 的基因表达并未受影响^[80]。在 Kupffer 细胞中, 人参皂苷 F2 通过诱导 LXR α 选择性抑制 IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子的转录, 同时保留了 LXR 固有的不依赖新蛋白合成的快速反式抑制能力, 最终实现抗炎效应^[80]。女贞子是木犀科植物女贞的干燥成熟果实, 女贞子活性成分齐墩果酸拮抗 LXR α 的转录活性, 下调 SREBP-1c 的启动子活性及其下游 FAS、SCD、ACLY、ACC、FAE 表达, 减少肝细胞内脂质蓄积; 此外, 在肠道细胞中, 齐墩果酸增强 LXR α 介导的 ABCA1、ABCG1 表达, 从而在抑制肝脏脂肪生成的同时促进外周胆固醇清除^[52]。女贞子的另一活性成分熊果酸在具有和齐墩果酸类似特异性调控 LXR 的作用外, 还可以抑制由丙戊酸和利福平分别通过 LXR α 和 PXR 途径诱导的肝脂肪生成^[81]。

当前研究中的选择性调控现象在各自设定的实验体系内是具有可复制性的, 例如槐角苷的 LXR β 选择性在报告基因、结合实验和基因敲除动物 3 个层面得到了验证^[51]; 齐墩果酸与熊果酸的研究采用了相同的细胞模型, 互相进一步验证了中药对 LXR β 的选择性调控^[52,81]。然而许多研究的模型系统存在差异, 如大黄素和人参皂苷 F2 的核心发现基于 HepG2 或原代肝细胞, 而芝麻素的功能分化在 HepaRG (肝) 和 LS174T (肠) 细胞中显现; 不同细胞系内源性共调节因子库、表观遗传状态及基线代谢活性的差异, 可能显著影响化合物对 LXR 转录复合物的最终调控输出。此外, 不同研究病理诱导方式不同。油酸/棕榈酸诱导的细胞脂肪变性模型与高脂饮食喂养的动物模型, 其脂质代谢紊乱的驱动机制和程度存在差别, 可能影响 LXR 通路各分支的激活状态, 从而改变中药干预的选择性表现。

未来研究若能在跨模型、跨实验室的标准化平台上,系统比较这些化合物对 LXR 转录组、相互作用组及代谢表型的综合影响,将极大地增强该领域发现的可复制性,推动开发基于 LXR 选择性调控的 MAFLD 治疗策略。

中医药调控 LXR 治疗 MAFLD 的研究中,经典的高脂诱导 HepG2 细胞应用作为广泛,能有效模拟肝细胞脂肪变性这一核心起点。然而,该模型无法复现 MAFLD 关键的 IR、细胞间对话及进行性纤维化等核心特征。在动物模型中,高脂饮食诱导的啮齿类模型能较好地模拟与肥胖、IR 相关的早期脂

肪肝和轻度炎症,但仍难以全面评估药物对 MAFLD 全程及其心血管等并发症的疗效。此外,这些研究虽初步证明了各药物在调节脂质代谢、减轻肝脂肪变性方面的潜力。然而,这些研究多停留在临床前阶段,药效强弱难以直接横向比较,中药成分的复杂性与标准化不足、药动学数据缺乏、长期安全性未评估,这些因素均构成了从机制研究向临床转化的重要障碍。中医药双向及选择性调控 LXR 治疗 MAFLD 机制示意图见图 2,中药活性成分(提取物)、中药复方双向及选择性调控 LXR 治疗 MAFLD 研究机制汇总见表 1、2。

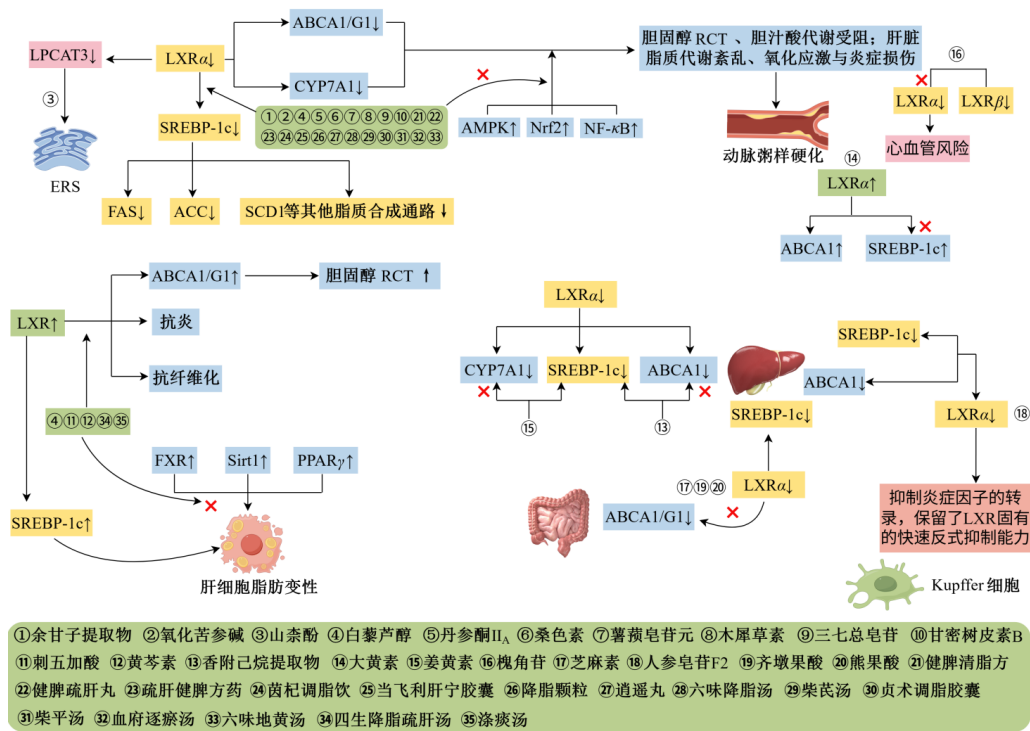


图 2 中医药双向及选择性调控 LXR 治疗 MAFLD 机制示意图 (由 Figdraw 绘制)

Fig. 2 Schematic diagram of mechanism of traditional Chinese medicine in bidirectional and selective regulation of LXR for treatment of MAFLD (drawn by Figdraw)

7 中药复方调控 LXR 治疗 MAFLD 的优势

中药复方可以通过对微环境的调节间接调控 LXR,如健脾清脂方上调 SOD、GSH 活性缓解氧化应激间接抑制 LXR α 活性^[61],四生降脂疏肝汤下调 TNF- α 、上调 IL-13 改善肝脏炎性微环境协同激活 LXR α ^[75]。此外,人参皂苷 F2 作为人参的活性成分对 LXR 表现出抑制作用^[80],但涤痰汤(含有人参)却被证明能够激活 LXR^[76];含有山楂的健脾清脂方可以抑制 LXR^[61],而四生降脂疏肝汤(包含山楂)却表现出对 LXR 的激活作用^[75],这表明中药复方

配伍能够改变其组方单味药(有效成分)对 LXR 的作用方向。这是中医药整体观念的核心优势的体现,通过其多组分、多靶点的协同作用,系统性改善肝脏的病理微环境,并可以根据疾病的复杂病机对同一靶点进行动态的选择性调节,实现更精准的治疗效果。

8 结语与展望

LXR 作为核受体超家族的重要成员,与脂质代谢、炎症反应、肝纤维化等生理病理过程密切相关,靶向 LXR 干预 MAFLD 具有巨大潜力。但单纯 LXR

表 1 中药活性成分 (提取物) 双向及选择性调控 LXR 治疗 MAFLD 机制

Table 1 Research progress on bidirectional and selective regulation of LXR by active components (extracts) of traditional Chinese medicine for treatment of MAFLD

中药活性成分/提取物	中药	细胞系/动物模型	分子机制
余甘子提取物 ^[58]	余甘子	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、FAS↓, 抑制肝脏脂质合成
氧化苦参碱 ^[53]	苦参	大鼠 BRL-3A 细胞、人 L02 细胞、SD 大鼠 MASH 模型	Sirt1/AMPK↑、LXR α ↓、SREBP-1c↓、ACC↓、FAS↓、SCD1↓, 抑制肝脏脂质合成
山柰酚 ^[57]	山柰	人肝癌 HepG2 细胞、小鼠 AML12 细胞、C57BL/6J 小鼠 MASH 模型	LXR α ↓、LPCAT3↓、ERS↓、TNF- α ↓、IL-6↓、C-X-C 基序趋化因子配体 10 (CXCL10)↓、趋化因子配体 5 (CCL5)↓、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)↓, 改善 ERS, 减轻肝脏脂肪变性与炎症反应
白藜芦醇 ^[55]	虎杖	人肝癌 HepG2 细胞、小鼠原代肝细胞、C57BL/6 小鼠 MAFLD 模型	Sestrin2↑、LXR α -RXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓
丹参酮IIA ^[38]	丹参	人肝癌 HepG2 细胞、Huh7 细胞	LXR α /RXR↓、SREBP-1c↓、FAS↓、ACC1↓、SCD1↓, 抑制肝脏脂质合成
桑色素 ^[56]	桑白皮	人肝癌 HepG2 细胞、C57BL/6、LXR $\beta^{-/-}$ 小鼠 MAFLD 模型	LXR↓、SREBP-1c↓、FAS↓、ACC↓, 抑制肝脏脂质合成
薯蓣皂苷元 ^[59]	山药	人肝癌 HepG2 细胞、SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓, 抑制肝脏脂质合成
木犀草素 ^[60]	金银花	人肝癌 HepG2 细胞、小鼠原代肝细胞、db/db 小鼠 MAFLD 模型	LXR↓、SREBP-1c↓、FAS↓、ACC↓、SCD1↓, 抑制肝脏脂质合成
三七总皂苷 ^[41]	三七	人 L02 细胞	LXR α ↓、SREBP-1c↓、CD36↓, 抑制肝脏脂质合成
甘密树皮素 B ^[54]	肉豆蔻	人肝癌 HepG2 细胞	AMPK↑、LXR α ↓、SREBP-1c↓, 抑制肝脏脂质合成
刺五加酸 ^[47]	刺五加	小鼠 AML-12 细胞, C57BL/6 小鼠 MAFLD 模型	FXR↑、LXR↑、AMPK-Sirt1↑、SREBP-1↓、FAS↓、SCD↓、ACLY↓、 α -SMA↓、Collagen-1↓、TIMP-1↓, 抑制肝脏脂质合成与肝纤维化
白藜芦醇 ^[48]	虎杖	老年 Wistar 大鼠 MAFLD 模型	Sirt1↑、LXR↑、FXR↑, 抑制肝脏脂肪变性, 改善炎症反应
黄芩素 ^[74]	黄芩	SD 大鼠 MAFLD 模型	PPAR γ /LXR α /ABCA1↑, 减轻肝脏脂肪变性与炎症浸润
香附己烷提取物 ^[49]	香附	小鼠原代肝细胞、C57BL/6 小鼠 MAFLD 模型	LXR↓、SREBP-1c↓、FAS↓、ABCA1 表达未受影响, 减轻肝脏脂肪变性
大黄素 ^[77]	大黄	人肝癌 HepG2 细胞	LXR α ↑、ABCA1↑、SREBP-1c 表达未上调, 减轻肝脏脂肪变性
姜黄素 ^[78]	姜黄	小鼠原代肝细胞、C57BL/6 小鼠 MAFLD 模型	Nrf2↑、FXR/SHP↑、LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓、CD36↓、CYP7A1 表达未受影响, 并激活 PXR 与 CAR, 恢复 CYP3A 的正常表达
槐角苷 ^[51]	槐角	人肝癌 HepG2 细胞, db/db、C57BL/6、LXR $\beta^{-/-}$ 小鼠 MAFLD 模型	LXR β ↓、SREBP-1c↓、SCD-1↓、MDA↓、SOD↑、GSH↑, 减轻肝脏脂肪变性与氧化应激状态
芝麻素 ^[79]	黑芝麻	人肝癌 HepG2 细胞、HepaRG 细胞、人肠腺癌 LS174T 细胞	肝细胞中 LXR α ↓、AMPK↑、SREBP-1c↓、FAS↓、SCD↓、ACC↓、ACLY↓、FAE↓; 肠道细胞中芝麻素不影响甚至增强 LXR α 介导的 ABCA1/G1 表达
人参皂苷 F2 ^[80]	人参	C57BL/6J、LXR $\beta^{-/-}$ 小鼠 MAFLD 模型	肝细胞中 LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓, ABCA1 表达未受影响; 巨噬细胞中诱导 LXR α 选择性抑制 IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子的转录, 同时保留 LXR 固有的不依赖新蛋白合成的快速反式抑制能力, 实现抗炎效应
齐墩果酸、熊果酸 ^[52,81]	女贞子	人肝癌 HepG2 细胞、HepaRG 细胞、人肠腺癌 LS174T 细胞、C57BL/6J 小鼠 MAFLD 模型	肝细胞中 LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓、SCD↓、ACC↓、ACLY↓、FAE↓; 肠道细胞中增强 LXR α 介导的 ABCA1/G1 表达

↑-上调/增加; ↓-下调/减少。

↑-upregulation/increase; ↓-downregulation/decrease.

表 2 中药复方双向调控 LXR 治疗 MAFLD 机制

Table 2 Research progress on bidirectional regulation of LXR by traditional Chinese medicine compound prescriptions for treatment of MAFLD

中药复方	组成	细胞/动物模型	分子机制
健脾清脂方 ^[61]	白术、茯苓、生山楂等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1↓、FAS↓、ACC↓、MDA↓、ROS↓、SOD↑、GSH↑, 减轻肝脏脂肪变性与氧化应激损伤
健脾疏肝丸 ^[63]	党参、山药、苍术、薏苡仁等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1↓、FAS↓, 抑制肝脏脂质合成
疏肝健脾方药 ^[64]	柴胡疏肝散合参苓白术散	小鼠原代肝细胞、SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、FAS↓, 抑制肝脏脂质合成
茵杞调脂饮 ^[62]	茵陈、枸杞子、决明子等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓、SOD↑、GSH↑、TNF- α ↓, 减轻肝脏脂肪变性与炎症损伤
当飞利肝宁胶囊 ^[68]	当药、水飞蓟子	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓, 减轻肝脏脂肪变性与炎症损伤
降脂颗粒 ^[73]	绞股蓝、虎杖、茵陈、丹参、荷叶	Wistar 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1↓, 抑制肝脏脂质合成
逍遥丸 ^[65]	当归、白芍、柴胡、茯苓、白术等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓、SCD1↓, 减轻肝脏脂肪变性
六味降脂汤 ^[69]	茵陈、丹参、绞股蓝等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓, 减轻肝脏脂肪变性
柴芪汤 ^[66]	黄芪、柴胡、白术、枳实等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓、FAS↓、ACC↓, 减轻肝脏脂肪变性
贞术调脂胶囊 ^[70]	女贞子、白术、丹参、三七	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓, 减轻肝脏脂肪变性, 并改善 IR
柴平汤 ^[67]	小柴胡汤合平胃散	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓, 减轻肝脏脂肪变性
血府逐瘀汤 ^[71]	柴胡、白芍、川芎、桃仁、红花等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓, 减轻肝脏脂肪变性与炎症反应
六味地黄汤 ^[72]	熟地黄、山药、山茱萸、牡丹皮等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↓、SREBP-1c↓, 减轻肝脏脂肪变性与炎症反应
四生降脂疏肝汤 ^[75]	生薏苡仁、生荷叶、生黄芪、生山楂等	SD 大鼠 MAFLD 模型	LXR α ↑、ABCA1↑、IL-13↑、TNF- α ↓, 减轻肝脏脂肪变性与炎症反应
涤痰汤 ^[76]	制南星、法半夏、茯苓等	SD 大鼠 MAFLD 模型	PPAR γ ↑、LXR α ↑、ABCA1/G1↑, 减轻肝脏脂肪变性

↑-上调/增加; ↓-下调/减少。

↑-upregulation/increase; ↓-downregulation/decrease.

调节剂在发挥治疗作用的同时, 伴随促进脂质合成(激动 LXR)、阻碍胆固醇 RCT、促进炎症反应(抑制 LXR)等不良反应, 严重限制了其临床转化。中医药靶向 LXR 具有独特优势, 其多靶点、整体调节的特点可以通过协同激活其他信号通路、选择性调控 LXR 转录活性等方式避免其负面效应, 有效阻断 MAFLD 的病理进程。

但相关研究仍有不足: (1) 当前在利用动物模型研究中医药调控 LXR 治疗 MAFLD 时造模方式过于单一, 主要依赖高脂饲料喂养, 这种模式不仅难以精准模拟人类 MAFLD 从单纯脂肪变性和炎症

纤维化的渐进性复杂病理进程, 更无法体现中医“脾胃湿热”等关键证候的特定临床表现与内在病机, 导致基础研究成果向临床转化的脱节; (2) 中医药在不同组织细胞内选择性调控 LXR 功能的研究大多聚焦于肝细胞与肠道细胞的脂质代谢方面, 而许多中药活性成分如黄芩素、白藜芦醇、刺五加酸等在 MAFLD 中表现出抗炎与抗肝纤维化作用, 除作为肝脏脂肪变性减轻的下游效应外, 这些中药是否直接通过调控 Kupffer 细胞或 HSC 中的 LXR 以改善肝脏病理状态, 仍有待进一步研究; (3) 中药复方具有多组分、多靶点的特点, 在系统性调

节肝脏代谢中展现出独特优势，但多数研究并未揭示中药复方在 LXR 代谢网络中的整体调控机制，如血府逐瘀汤、六味地黄汤等中药复方可以抑制 LXR 以减少脂质合成，减轻肝脏脂肪变性，但对于其如何避免胆固醇 RCT 障碍、炎症反应加剧等综合影响尚未深入阐明。

为突破上述瓶颈，未来研究应在以下方面进一步拓展与整合：（1）积极构建并应用“病证结合”的动物模型及类器官、器官芯片等体外系统，结合转录组、代谢组、蛋白组等多组学整合分析，系统解析中药复方对 LXR 信号网络及其上下游通路的整体调控效应；（2）重点关注 LXR β 亚型的特异性调节，探索中药及其活性成分作为天然 LXR β 选择性调节剂的潜力，以期在调节脂代谢的同时减轻因 LXR α 激活/抑制所致的不良反应；（3）深入研究中药对肝脏非实质细胞（如 Kupffer 细胞、HSC）中 LXR 的调控作用，阐明其在改善炎症与纤维化中的直接机制，完善中药多细胞靶点协同作用的解释体系；（4）推动建立基于中西医结合诊断标志物的疗效评价体系，开展高质量临床循证研究与真实世界数据验证，明确中药调控 LXR 通路与改善 MAFLD 临床结局的相关性，为开发具有明确机制的中药新药或治疗方案提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 雷偲艺, 连莉优, 郑明华. 《2025 年亚太肝病学会临床实践指南: 代谢相关脂肪性肝病的诊断和管理》摘译与解读 [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(6): 1043-1052.
Lei S Y, Lian L Y, Zheng M H. Excerpt and interpretation of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in 2025 [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(6): 1043-1052.
- [2] Elangovan H, George J. Guidelines for the evolving landscape of liver disease: From viral hepatitis to MAFLD [J]. Chin Med J, 2025, 138(9): 1013-1015.
- [3] Fouad Y, Alborai M, Shiha G. Epidemiology and diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. Hepatol Int, 2024, 18(Suppl 2): 827-833.
- [4] Eslam M, Fan J G, Yu M L, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. Hepatol Int, 2025, 19(2): 261-301.
- [5] 孔嘉宁, 张彬彬, 施军平. 《代谢相关 (非酒精性) 脂肪性肝病防治指南 (2024 年版)》解读 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1767-1770.
Kong J N, Zhang B B, Shi J P. An excerpt of clinical practice guideline of prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1767-1770.
- [6] 唐银佩, 朱正望, 王兵, 等. 中医药调控肠道菌群治疗代谢相关脂肪性肝病的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(24): 272-278.
Tang Y P, Zhu Z W, Wang B, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in regulating gut microbiota in treating metabolic-associated fatty liver disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(24): 272-278.
- [7] 刘晓丹, 刘俊, 李云, 等. 甘草提取物及有效成分抗代谢相关脂肪性肝病的药理作用及机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(3): 642-649.
Liu X D, Liu J, Li Y, et al. Pharmacological effects and mechanisms of licorice extracts and active ingredients in metabolic associated fatty liver disease [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(3): 642-649.
- [8] 曹寒晶, 王煦焱, 高腾, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨沙棘治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(8): 2154-2163.
Cao H J, Wang X Y, Gao T, et al. Exploration on mechanism of *Hippophae Fructus* in treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease based on network pharmacology and experimental validation [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(8): 2154-2163.
- [9] Clark A T, Russo-Savage L, Ashton L A, et al. A mutation in LXR α uncovers a role for cholesterol sensing in limiting metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1102.
- [10] Stan S I, Biciușcă V, Clenciu D, et al. Future therapeutic perspectives in nonalcoholic fatty liver disease: A focus on nuclear receptors, a promising therapeutic target [J]. Med Pharm Rep, 2024, 97(2): 111-119.
- [11] Kim H, Park C, Kim T H. Targeting liver X receptors for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cells, 2023, 12(9): 1292.
- [12] Hua X F, Wei X D. Liver X receptors: From pharmacology to nanoparticle-based drug delivery [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 956: 175953.
- [13] Korach-André M, Gustafsson J Å. Liver X receptors as regulators of metabolism [J]. Biomol Concepts, 2015, 6(3): 177-190.

- [14] Bilotta M T, Petillo S, Santoni A, et al. Liver X receptors: Regulators of cholesterol metabolism, inflammation, autoimmunity, and cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584303.
- [15] Russo-Savage L, Schulman I G. Liver X receptors and liver physiology [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(6): 166121.
- [16] Zhang Z P, Zhai L, Lu J, et al. Shen-Hong-Tong-Luo formula attenuates macrophage inflammation and lipid accumulation through the activation of the PPAR- γ /LXR- α /ABCA1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3426925.
- [17] Haugen M H, von der Lippe Gythfeldt H, Egeland E V, et al. Liver X receptors induce antiproliferative effects in basal-like breast cancer [J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(10): 2041-2055.
- [18] Zhou E C, Ge X K, Nakashima H, et al. Inhibition of DHCR24 activates LXR α to ameliorate hepatic steatosis and inflammation [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(8): e16845.
- [19] Huwait E, Almassabi R, Almowallad S, et al. Microarray expression profile of myricetin-treated THP-1 macrophages exhibits alterations in atherosclerosis-related regulator molecules and LXR/RXR pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 278.
- [20] Welch R D, Billon C, Losby M, et al. Emerging role of nuclear receptors for the treatment of NAFLD and NASH [J]. *Metabolites*, 2022, 12(3): 238.
- [21] Schultz J R, Tu H, Luk A, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(22): 2831-2838.
- [22] Cariello M, Piccinin E, Moschetta A. Transcriptional regulation of metabolic pathways via lipid-sensing nuclear receptors PPARs, FXR, and LXR in NASH [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5): 1519-1539.
- [23] Zhao C Y, Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism [J]. *J Endocrinol*, 2009, 204(3): 233-240.
- [24] Wang B, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 452-463.
- [25] Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: Evidence from diseases associated with the metabolic syndrome [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(3): 327-337.
- [26] Sun Y X, Yuan X Y, Hu Z H, et al. Harnessing nuclear receptors to modulate hepatic stellate cell activation for liver fibrosis resolution [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 232: 116730.
- [27] Lei K W, Chen Y, Wu J X, et al. Mechanism of liver x receptor alpha in intestine, liver and adipose tissues in metabolic associated fatty liver disease [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 307(Pt 4): 142275.
- [28] Endo-Umeda K, Nakashima H, Komine-Aizawa S, et al. Liver X receptors regulate hepatic F4/80⁽⁺⁾ CD11b⁽⁺⁾ Kupffer cells/macrophages and innate immune responses in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9281.
- [29] Königshofer P, Brusilovskaya K, Petrenko O, et al. Nuclear receptors in liver fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166235.
- [30] Tanaka N, Aoyama T, Kimura S, et al. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179: 142-157.
- [31] Schulman I G. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation [J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(19): 2978-2991.
- [32] Yang N, Chao J Y, Garton K A, et al. TOMM40 regulates hepatocellular and plasma lipid metabolism via an LXR-dependent pathway [J]. *Mol Metab*, 2024, 90: 102056.
- [33] Endo-Umeda K, Makishima M. Liver X receptors regulate cholesterol metabolism and immunity in hepatic nonparenchymal cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5045.
- [34] Sakai M, Troutman T D, Seidman J S, et al. Liver-derived signals sequentially reprogram myeloid enhancers to initiate and maintain kupffer cell identity [J]. *Immunity*, 2019, 51(4): 655-670.e8.
- [35] Yang Z H, Danzeng A, Liu Q M, et al. The role of nuclear receptors in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(1): 113-126.
- [36] Griffett K, Burriss T P. Development of LXR inverse agonists to treat MAFLD, NASH, and other metabolic diseases [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1102469.
- [37] Lee S D, Tontonoz P. Liver X receptors at the intersection of lipid metabolism and atherogenesis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 29-36.
- [38] Gao W Y, Chen P Y, Hsu H J, et al. Tanshinone IIA downregulates lipogenic gene expression and attenuates lipid accumulation through the modulation of LXR α /SREBP1 pathway in HepG2 cells [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 326.
- [39] 张一凡, 杜敏, 王佳柔, 等. 丹参酮IIA促进胆固醇逆向转运改善动脉粥样硬化 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(10): 1835-1839.
- Zhang Y F, Du M, Wang J R, et al. Tanshinone IIA promotes reverse cholesterol transport to improve atherosclerosis [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(10): 1835-1839.

- [40] 侯文靖, 吴广明, 盖慧慧. 三七总皂苷对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝组织脂质沉积及 NO/iNOS/NF- κ B 通路的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(2): 174-178.
Hou W J, Wu G M, Gai H H. Effect of Panax notoginsenosides on liver steatosis and NO/iNOS/NF- κ B pathway protein expression in mice with high-fat-induced non-alcoholic fatty liver diseases [J]. J Pract Hepatol, 2022, 25(2): 174-178.
- [41] 程少冰, 杨钦河, 张玉佩, 等. 三七总皂甙对脂肪变性 L02 肝细胞 TG 含量及 LXR α mRNA 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(6): 1151-1155.
Cheng S B, Yang Q H, Zhang Y P, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on content of triglyceride and the mRNA expression of LXR α in steatotic hepatocyte L02 [J]. Chin J Pathophysiol, 2010, 26(6): 1151-1155.
- [42] 梁瑜, 郭长彬, 张冲, 等. 肝脏 X 受体激动剂研究进展 [J]. 药学学报, 2012, 47(4): 427-433.
Liang Y, Guo C B, Zhang C, et al. Research progress of liver X receptor agonists [J]. Acta Pharm Sin, 2012, 47(4): 427-433.
- [43] Viennois E, Pommier A J C, Mouzat K, et al. Targeting liver X receptors in human health: Deadlock or promising trail? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(2): 219-232.
- [44] Maiese K. Cardiovascular and nonalcoholic fatty liver disease: Sharing common ground through SIRT1 pathways [J]. World J Cardiol, 2024, 16(11): 632-643.
- [45] Trefts E, Shaw R J. AMPK: Restoring metabolic homeostasis over space and time [J]. Mol Cell, 2021, 81(18): 3677-3690.
- [46] Zhu Y, Liu H X, Zhang M, et al. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR [J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(5): 409-412.
- [47] Han X, Cui Z Y, Song J, et al. Acanthoic acid modulates lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXRs-dependent manner [J]. Chem Biol Interact, 2019, 311: 108794.
- [48] Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z, et al. Effects of resveratrol, exercises and their combination on Farnesoid X receptor, Liver X receptor and Sirtuin 1 gene expression and apoptosis in the liver of elderly rats with nonalcoholic fatty liver [J]. Peer J, 2018, 6: e5522.
- [49] Oh G S, Yoon J, Lee G G, et al. The hexane fraction of *Cyperus rotundus* prevents non-alcoholic fatty liver disease through the inhibition of liver X receptor α -mediated activation of sterol regulatory element binding protein-1c [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(3): 477-494.
- [50] Gabbi C, Warner M, Gustafsson J Å. Action mechanisms of liver X receptors [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(3): 647-650.
- [51] Zhang Y, Li F, Jiang X, et al. Sophoricoside is a selective LXR β antagonist with potent therapeutic effects on hepatic steatosis of mice [J]. Phytother Res, 2020, 34(12): 3168-3179.
- [52] Lin Y N, Chang H Y, Wang C C N, et al. Oleanolic acid inhibits liver X receptor alpha and pregnane X receptor to attenuate ligand-induced lipogenesis [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(42): 10964-10976.
- [53] Xiong J F, Chen G F, He Y, et al. Oxymatrine reduces hepatic lipid synthesis in rat model of nonalcoholic steatohepatitis by regulating Sirt1/AMPK and LXR/Plin2/SREBP-1c pathways [J]. Chem Biol Interact, 2025, 407: 111370.
- [54] Choi D G, Kim E K, Yang J W, et al. Nectandrin B, a lignan isolated from nutmeg, inhibits liver X receptor- α -induced hepatic lipogenesis through AMP-activated protein kinase activation [J]. Pharmazie, 2015, 70(11): 733-739.
- [55] Jin S H, Yang J H, Shin B Y, et al. Resveratrol inhibits LXR α -dependent hepatic lipogenesis through novel antioxidant Sestrin2 gene induction [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 271(1): 95-105.
- [56] Gu M, Zhang Y, Liu C H, et al. Morin, a novel liver X receptor α/β dual antagonist, has potent therapeutic efficacy for nonalcoholic fatty liver diseases [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(18): 3032-3044.
- [57] Xiang H J, Shao M M, Lu Y F, et al. Kaempferol alleviates steatosis and inflammation during early non-alcoholic steatohepatitis associated with liver X receptor α -lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 690736.
- [58] 胡亦懿, 翟英姬, 梅迪华, 等. 余甘子提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠外周血 Treg 细胞及肝组织 LXR α /FAS 通路表达的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(4): 488-491.
Hu Y Y, Zhai Y J, Mei D H, et al. Effects of extractum *Phyllanthus emblica* on hepatic LXR α /FAS pathway expression in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Pract Hepatol, 2020, 23(4): 488-491.
- [59] Cheng S L, Liang S F, Liu Q, et al. Diosgenin prevents high-fat diet-induced rat non-alcoholic fatty liver disease through the AMPK and LXR signaling pathways [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 1089-1095.
- [60] Yin Y, Gao L, Lin H Y, et al. Luteolin improves non-alcoholic fatty liver disease in db/db mice by inhibition of liver X receptor activation to down-regulate expression of sterol regulatory element binding protein 1c [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(4): 720-726.

- [61] 王峰, 周光, 吴颖, 等. 健脾清脂方对非酒精性脂肪性肝病大鼠的疗效及对肝组织中 LXR- α 、SREBP-1c 表达的调节作用 [J]. 中药材, 2022, 45(1): 214-219.
Wang F, Zhou G, Wu Y, et al. Therapeutic effect of Jianpi Qingzhi recipe on rats with nonalcoholic fatty liver disease and its regulating effect on the expression of LXR- α and SREBP-1c in liver tissue [J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(1): 214-219.
- [62] 王俐钧, 孙玉莉, 胡月, 等. 基于 LXR α /SREBP-1c/FAS 通路探讨茵杞调脂饮对代谢相关脂肪性肝病模型大鼠的治疗机制 [J]. 江苏中医药, 2023, 55(4): 74-78.
Wang L J, Sun Y L, Hu Y, et al. Study of Yinqi Tiaozhi decoction treating metabolic related fatty liver disease model rats based on LXR α /SREBP-1c/FAS pathway [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2023, 55(4): 74-78.
- [63] 朱达, 凤霞, 李晓玲, 等. 健脾疏肝丸对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝 X 受体 α -固醇调节元件 结合蛋白-1-脂肪酸合成酶信号转导通路的影响 [J/OL]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2020, 12(2): 60-67.
Zhu D, Feng X, Li X L, et al. Effects of Jianpi Shugan Pill on liver X receptor α -sterolregulatory element-binding protein-1-fatty acid synthase signaling transduction pathway in rats with non-alcoholic fatty liver disease [J/OL]. Chin J Liver Dis Electron Version, 2020, 12(2): 60-67.
- [64] 龚享文, 杨钦河, 闫海震, 等. 疏肝健脾方药对 LXR α /FAS 信号通路介导非酒精性脂肪性肝病大鼠肝细胞脂肪沉积的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1481-1486.
Gong X W, Yang Q H, Yan H Z, et al. Effect of Shugan Jianpi recipe on LXR α /FAS signaling pathway mediated hepatocyte fatty deposits in NAFLD rats [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(12): 1481-1486.
- [65] 李梦琪, 张馨月, 张玉伟, 等. 逍遥丸对代谢相关脂肪性肝炎大鼠 LXR- α /SREBP-1c 通路的调节机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(13): 2919-2925.
Li M Q, Zhang X Y, Zhang Y W, et al. Exploration on the regulation mechanism of LXR- α /SREBP-1 c pathway in MASH rats based on the theory of "liver and large intestine communication" [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(13): 2919-2925.
- [66] 陈丽如, 张立平. 柴芪汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织 LXR α 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3443-3446.
Chen L R, Zhang L P. Effects of Chaiqi Decoction on the protein expression of LXR α in the liver tissue of non-alcoholic fatty liver disease rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(8): 3443-3446.
- [67] 黄妙珍, 傅珍春, 谢建军, 等. 柴平汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠 LXR- α 表达影响的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(4): 355-356.
Huang M Z, Fu Z C, Xie J J, et al. Experimental study on the effect of Chaiping decoction on the expression of LXR- α in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2013, 20(4): 355-356.
- [68] Li X L, Sun F X, Shang Z M, et al. Effect of Dangfei Liganning capsule (当飞利肝宁胶囊) on liver X receptor α /steroid regulatory element binding protein-1/fatty acid synthase signal pathway in rats with metabolic-associated fatty liver disease [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(6): 940-947.
- [69] 全德森, 柯尊丽, 张远哲, 等. 六味降脂汤对 NAFLD 大鼠肝脏脂肪酸代谢及 LXR α -SREBP-1c-FAS 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(2): 406-414.
Quan D S, Ke Z L, Zhang Y Z, et al. Effects of Liuwei Jiangzhi Decoction on hepatic fatty acid metabolism and LXR α -SREBP-1c-FAS signal pathway in NAFLD rats [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(2): 406-414.
- [70] 陈艳芬, 郭姣, 姚红霞, 等. 复方贞术调脂胶囊对非酒精性脂肪肝 LXR- α 和 SREBP-1c 表达的影响 [J]. 广东药学院学报, 2014, 30(4): 467-471.
Chen Y F, Guo J, Yao H X, et al. Effect of compound Zhenzhu Tiaozhi capsule on LXR- α and SREBP-1c expression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2014, 30(4): 467-471.
- [71] 黄妙珍, 傅珍春, 谢建军, 等. 血府逐瘀汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织 LXR- α 表达的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(12): 70-72.
Huang M Z, Fu Z C, Xie J J, et al. Effects of "Xuefu Zhuyu Decoction" on LXR- α expression in rats of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2012, 46(12): 70-72.
- [72] 黄妙珍, 傅珍春, 谢建军, 等. 六味地黄汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠 SREBP-1c 和 LXR- α 基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(5): 210-213.
Huang M Z, Fu Z C, Xie J J, et al. Effect of Liuweidihuang decoction on sterol regulatory element binding protein-1c and liver X receptor α in the nonalcoholic fatty liver disease of rats [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2012, 20(5): 210-213.
- [73] Yang L L, Wang M, Liu T, et al. Effects of Chinese herbal medicine Jiangzhi Granule on expressions of liver X receptor α and sterol regulatory element-binding protein-1c in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Chin Integr Med, 2011, 9(9): 998-1004.

- [74] 王亮, 刘安宁, 李红玲, 等. 黄芩素调节 PPAR γ /LXR α /ABCA1 信号通路干预 NAFLD 大鼠肝功能和胰岛素抵抗研究 [J]. 现代医学, 2023, 51(1): 17-23.
Wang L, Liu A N, Li H L, et al. Effects of baicalcin on liver function and insulin resistance in NAFLD rats by regulating PPAR γ /LXR α /ABCA1 signaling pathway [J]. Mod Med J, 2023, 51(1): 17-23.
- [75] 张智伟, 郑清清, 江保中, 等. 四生降脂疏肝汤诱导 LXR α -ABCA1 信号通路减少非酒精性脂肪性肝病大鼠的脂质沉积 [J]. 基层中医药, 2024, 3(5): 1-7.
Zhang Z W, Zheng Q Q, Jiang B Z, et al. Effect of Sisheng Jiangzhi Shugan Tang in lowering lipid deposition in rats with non-alcoholic fatty liver disease by inducing LXR α -ABCA1 signaling pathway [J]. Basic Tradit Chin Med, 2024, 3(5): 1-7.
- [76] 张援, 杨卓, 王群, 等. 涤痰汤调控 PPAR γ -LXR-ABCA1/ABCG1 通路介导胆固醇流出改善非酒精性脂肪肝的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 111-115, 281.
Zhang Y, Yang Z, Wang Q, et al. Mechanism of regulating cholesterol outflow mediated by PPAR γ -LXR-ABCA1/ABCG1 pathway by Ditan decoction (涤痰汤) to improve nonalcoholic fatty liver disease [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(11): 111-115, 281.
- [77] 宁巍, 杨金连, 张涛. 大黄素诱导 LXR α -ABCA1 信号通路减少非酒精性脂肪性肝病细胞模型的脂质沉积 [J]. 医药导报, 2022, 41(12): 1747-1752.
Ning W, Yang J L, Zhang T. Lipid-lowering effect of emodin in a NAFLD cell model through LXR α -ABCA1 pathway [J]. Her Med, 2022, 41(12): 1747-1752.
- [78] Yan C X, Zhang Y R, Zhang X X, et al. Curcumin regulates endogenous and exogenous metabolism via Nrf2-FXR-LXR pathway in NAFLD mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 274-281.
- [79] Tai T S, Ni T E, Shen H Y, et al. Sesamin, a naturally occurring lignan, inhibits ligand-induced lipogenesis through interaction with liver X receptor alpha (LXR α) and pregnane X receptor (PXR) [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9401648.
- [80] Kim K, Kim M H, Kang J I, et al. Ginsenoside F2 restrains hepatic steatosis and inflammation by altering the binding affinity of liver X receptor coregulators [J]. J Ginseng Res, 2024, 48(1): 89-97.
- [81] Lin Y N, Wang C C N, Chang H Y, et al. Ursolic acid, a novel liver X receptor α (LXR α) antagonist inhibiting ligand-induced nonalcoholic fatty liver and drug-induced lipogenesis [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(44): 11647-11662.

[责任编辑 刘东博]