

中药抗非酒精性脂肪肝病分子机制的研究进展

钱 坤¹, 刘亚云^{2#}, 张 艳², 陈 勇^{1*}, 吴文华^{3*}

1. 湖北大学 中药生物技术省重点实验室, 湖北大学药物高通量筛选技术国家地方联合工程研究中心, 湖北 武汉 430062

2. 三峡大学 肿瘤微环境与免疫治疗省重点实验室, 湖北 宜昌 443000

3. 湖北大学生命科学学院, 湖北 武汉 430062

摘 要: 非酒精性脂肪肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 近年来已成为慢性肝病的主要形式, 主要临床病理表现为肝脏的胰岛素抵抗、脂堆积、氧化应激损伤、炎症反应和纤维化。NAFLD 的发病机制尚不完全清楚, 临床治疗缺乏有效药物。目前临床推荐的 NAFLD 治疗方案以改变生活习惯 (包括饮食结构、作息时间和运动方式等) 为主, 以药物治疗 (包括胰岛素增敏剂、抗氧化剂、调脂药、保肝抗炎药等) 为辅。但西药因成分单一与靶点明确, 对于 NAFLD 这种复杂的代谢性疾病, 往往只能改善部分指标, 也会产生一些不良反应 (如血清转氨酶升高、肠胃不适和肝脏负担加重等)。中药治疗 NAFLD 有多靶点综合优势。从调血脂、抗氧化、抗炎、抗纤维化、改善胰岛素抵抗等方面, 总结分析抗 NAFLD 复方中药、单味中药及其活性成分, 对 NAFLD 的中医临床诊疗具有积极参考价值。

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 复方中药; 单味中药; 活性成分; 分子机制; 胰岛素抵抗; 氧化损伤; 纤维化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)19-5083-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.19.029

Research progress on molecular mechanism of traditional Chinese medicine against non-alcoholic fatty liver disease

QIAN Kun¹, LIU Ya-yun², ZHANG Yan², CHEN Yong¹, WU Wen-hua³

1. National and Local Joint Engineering Research Center of High-throughput Drug Screening Technology, Hubei Key Laboratory of Biotechnology of Chinese Traditional Medicine, Hubei University, Wuhan 430062, China

2. Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, China

3. College of Life Science, Hubei University, Wuhan 430062, China

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major form of chronic liver disease in recent years. Its main clinical manifestations are insulin resistance, lipid accumulation, oxidative stress injury, inflammation, and fibrosis of the liver. The pathogenesis of NAFLD is not fully understood, and there is a lack of effective drugs in clinical treatment. Currently, the clinically recommended therapeutic regimen for NAFLD is mainly to change living habits (including diet structure, work and rest schedule, and exercise mode, etc), supplemented by drug therapy (including insulin sensitizer, antioxidant, lipid-lowering drug, and liver-protecting anti-inflammatory drug, etc). However, due to its single composition and clear target, western drugs can only improve some indicators for the complex metabolic diseases such as NAFLD, and also produce some side effects (such as elevated serum transaminase, gastrointestinal discomfort and increased liver burden). Traditional Chinese medicine has the advantages of multi-target comprehensive treatment of NAFLD. Compound traditional Chinese medicine, single Chinese medicine and its active components against NAFLD were summarized and analyzed from the aspects of lowering blood lipid, anti-oxidation, anti-inflammation, anti-fibrosis, and improving insulin resistance of the liver, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment of NAFLD.

Key words: NAFLD; compound traditional Chinese medicine; single Chinese medicine; active ingredients; molecular mechanism; insulin resistance; oxidative damage; fibrosis

收稿日期: 2020-01-26

基金项目: 湖北省重大科技创新项目 (2016ACA140); 教育部产教融合协同创新基金资助项目 (201610512001)

作者简介: 钱 坤 (1992—), 男, 硕士, 研究方向为中药药理。Tel: 13627206238 E-mail: 201711110120933@stu.hubu.edu.cn

*通信作者 陈 勇 Tel: 13971286809 E-mail: cy101610@qq.com

吴文华, 硕士研究生导师, 博士, 副教授, 研究方向为植化与次生代谢研究。Tel: (0717)612378007 E-mail: ww@hubu.edu.cn

#并列第一作者 刘亚云 (1990—), 女, 博士, 研究方向为中药药理。Tel: 13986028744 E-mail: liuyayhuhu@qq.com

非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和遗传易感相关的代谢应激性肝损伤, 其定义是超过 5% 的肝细胞在极少或没有饮酒的情况下发生脂肪变性。根据 NAFLD 指南, 可根据肝组织是否发生炎症反应和纤维化, 将 NAFLD 分成单纯性非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 和 NASH 相关性肝硬化 (hepatic cirrhosis, HC) [1]。

Day 在 1998 年提出的“二次打击”是 NAFLD 发病机制的经典假说[2]。其中“初次打击”是患者产生 IR 引起肝细胞脂质堆积, 导致肝脏对内外源损伤因子的敏感性增加, “二次打击”则是在初次打击的基础上, 氧化应激、内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 和炎性细胞因子等共同作用导致肝细胞发生炎症、坏死或纤维化。虽然导致 NAFLD 的发病因素十分复杂, 但其中最关键的因素还是 IR。

由于“二次打击”学说无法解释 NAFLD 发生发展中的部分代谢障碍与分子机制, 随着研究的深入, 发现与 NAFLD 发生发展相关的致病因子非常多, 这些致病因子间会互相影响和促进, 对肝脏造成反复打击, 因此“多次打击”学说逐渐被大家接受[3]。IR 是 NAFLD 发展为 NASH 的重要因素, 对脂毒性、氧化应激和炎症级联激活的建立至关重要。IR 会降低胰岛素对激素敏感性脂肪酶的抑制作用, 使外周脂肪分解增加, 血液游离脂肪酸含量和肝脏游离脂肪酸的摄取量上升; 但肝脏线粒体对游离脂肪酸的氧化消耗速率有限, 因此造成了游离脂肪酸在肝脏的蓄积。线粒体在氧化大量游离脂肪酸时会产生过量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 造成肝脏的氧化应激紊乱, 产生炎症、纤维化以及坏死等。而过多的游离脂肪酸、ROS 和炎症因子也可以诱导 IR 的发生, 对肝脏进行反复多次的打击, 形成恶性循环[4]。研究发现几种脂质毒素 (如棕榈酸、溶血磷脂酰胆碱、神经酰胺、游离胆固醇等) 的肝脏积累与 IR 有关[5], 能直接影响 NASH 的代谢环境, 激活各种危险分子和先天免疫反应, 招募各种炎症因子, 导致肝细胞损伤[6-7]。除了 IR 外, 营养过剩、代谢并发症、药物刺激和久坐等都可能引起脂质向肝脏转移, 引起脂肪变性。而且 NASH 的发生与内脏脂肪过多、脂肪炎症、IR、高胰岛素血

症、动脉粥样硬化和动脉高血压密切相关[8]。肠道通透性增加和肠道功能失调也会导致脂肪肝遭受促氧化剂和内毒素诱导的损伤。遗传 (如 Patatin 类磷脂酶结构域 3 多态性、2 型糖尿病家族史等) 和环境因素都对个体 NASH 易感性有明确影响[9]。

目前尚无针对 NAFLD 的理想治疗药物, 临床推荐方案以改善生活方式 (如改善饮食结构与作息时间, 适当增加运动等) 为主, 以药物治疗 (如胰岛素增敏剂、调脂药、抗氧化剂等) 为辅。西药因其成分单一和靶点明确, 对于 NAFLD 这种复杂的代谢性疾病, 往往只能改善部分指标, 也会产生一些不良反应 (如血清转氨酶升高、肠胃不适和肝脏负担加重等)。近年来中药抗 NAFLD 的研究 (包括降血脂、抗氧化、抗炎、抗纤维化、改善 IR 等方面) 越来越深入。中药多靶点综合性治疗 NAFLD 可能是其好于西药的一个潜在优点[10]。

1 复方中药及其作用机制

NAFLD 是现代医学概念, 中医多将其归属于“胁痛”“积聚”“痰浊”“肥气”“肝着”等范畴。常见的 NAFLD 证型有气滞血瘀证、痰瘀互结证、湿热内蕴证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证 5 种。因此中医治疗此病多以疏肝健脾、祛痰化浊、清热利湿、化瘀降浊为主[11]。

1.1 疏肝健脾

杨钦河等[12]和韩莉等[13]发现疏肝健脾方可以通过抑制 NASH 大鼠原代肝细胞和 kuffer 细胞的 I κ B 激酶 β (I κ B kinase- β , IKK β)、核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) p65 mRNA 和 IKK β 、p-IKK β 、NF- κ B p65 蛋白来缓解 NASH。

1.2 祛痰化浊

二陈汤可以降低高脂饮食喂养 NAFLD 小鼠肝脏中促氧化酶细胞色素 P450 2E1 (cytochrome P4502E1, CYP2E1), 并恢复肝脏组织中线粒体能量代谢, 表明二陈汤可能通过改善氧化应激来防治 NAFLD[14]。

1.3 清热利湿

苓桂术甘汤以及其与茵陈蒿汤合方可以升高脂饲料喂养的 NASH 大鼠肝脏中核因子相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、醌氧化还原酶 (quinone oxidoreductase1, NQO1)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 蛋白和 mRNA 表达量, 表明苓桂术甘汤以及其与茵陈蒿汤合方可能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路, 改善氧化

应激,从而达到防治 NASH 的作用^[15];加味苓桂术甘汤能通过升高非酒精性脂肪肝大鼠肝脏组织中脂联素受体 2 (Adiponectin receptor, AdipoR2)、过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR α) 的表达改善肝脏脂肪变性^[16]。

1.4 化痰降浊

扶正化痰方可能是通过调节 I κ B 激酶 β (I κ B kinase- β , IKK β) /NF- κ B 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) /SMAD 信号转导通路和氧化应激相关基因的表达来预防

NASH 和肝纤维化^[17]。

2 单味中药活性成分及其作用机制

临床上中药治疗 NAFLD 具有一定疗效。从用药频率上来看,防治 NAFLD 常见的中药一般都有活血化瘀、疏肝解郁、导滞通便、祛湿化痰、健脾养肝等作用,且大多数药物如何首乌、虎杖、绞股蓝、苦参、大黄等分别归肝、胆、脾、胃、大肠经。实验研究也发现一些中药及其活性成分具有改善 IR、调脂、抗炎、抗氧化等作用。将上述中药活性成分按照苷类、醌类、黄酮类、三萜类、生物碱类、酚类和其他来介绍,见表 1。

表 1 治疗 NAFLD 的中药及其活性成分

Table 1 Chinese materia medica and its active components in treatment of NAFLD

活性成分类别	药物名称/活性成分
苷类	绞股蓝/绞股蓝皂苷;冬虫夏草/虫草素;栀子/栀子苷;龙胆/龙胆苦苷;芍药/芍药苷;桃叶珊瑚/桃叶珊瑚苷
醌类	大黄/大黄素、大黄酸、大黄酚
黄酮类	黄芩/黄芩苷、黄芩素;水飞蓟/水飞蓟素;葛根/葛根素;虎杖/虎杖苷
三萜类	人参/人参皂苷 Rb ₁ 、人参皂苷 Rg ₁ ;甘草/甘草酸;黄芪/黄芪甲苷;泽泻/24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B;积雪草/积雪草苷
生物碱类	苦参/苦参碱、氧化苦参碱;黄连/小檗碱;荷叶/荷叶碱;川芎/川芎嗪
酚类	何首乌/二苯乙烯苷;虎杖/白藜芦醇;姜黄/姜黄素、二氢姜黄素;厚朴/和厚朴酚;天麻/天麻素
其他类	穿心莲/穿心莲内酯;丹参/丹酚酸 B;蛇床子/蛇床子素;五味子/五味子乙素

2.1 苷类

2.1.1 绞股蓝皂苷 绞股蓝皂苷是绞股蓝的主要活性成分,研究证明其有调节血脂代谢、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗糖尿病、护肝等药理作用。绞股蓝皂苷可以降低 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠肝脏中的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NF- κ B 的蛋白表达和 PPAR γ 、CYP4501A1 mRNA 的表达^[18];绞股蓝皂苷还可以降低高脂饲料喂养的 NASH 大鼠肝脏中固醇调节元件结合蛋白 1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c, SREBP-1c)、碳水化合物反应元件结合蛋白 (Carbohydrate response element binding protein, ChREBP)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD-1)、丙二酰辅酶 A (malonyl CoA) 蛋白和 mRNA 水平,升高肉毒碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyltransferase-1, CPT-1) 蛋白和 mRNA 水平^[19],表明绞股蓝皂苷可能通过调节肝脏脂质代谢,改善氧化应激和炎症反应来治疗

NAFLD。

2.1.2 虫草素 虫草素是一类核苷类抗生素,具有抗癌、抗菌、抗病毒、抗炎、调节免疫和降糖调脂等多种药理活性,虫草素可以降低 ob/ob 小鼠 NAFLD 肝脏中脂质合成相关基因 SREBP-1c、脂肪酸合酶 (fatty acidsynthase, FAS)、3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 的 mRNA 和炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的 mRNA 表达量,表明虫草素对 NAFLD 的保护作用可能与其抑制脂质合成和炎症相关基因的表达有关^[20];虫草素还可通过调节蛋白激酶 A (Protein Kinase A, PKA) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路来促进自噬从而保护棕榈酸诱导的 HepG2 细胞的脂质堆积^[21]。

2.1.3 栀子苷 栀子苷是栀子的主要活性成分,有保肝、利胆、调节血糖和抗炎等作用。栀子苷可以通过 AMPK 调节脂肪合成相关酶 FAS、ACC、丙二酰辅酶 A (Malonyl-CoA) 的表达来调节肝脏中游

离脂肪酸,改善大鼠的 NAFLD^[22]。

2.1.4 龙胆苦苷 龙胆苦苷是龙胆草中的一种环烯醚萜苷,其具有抗炎与抗氧化活性。龙胆苦苷可以上调高脂高糖饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脏中 p-AMPK α 和 AMPK α mRNA 的表达量,表明激活 AMPK α 可能是龙胆苦苷改善 NAFLD 的途径之一^[23]。

2.1.5 芍药苷 芍药苷是芍药的主要活性成分之一,是一类单萜糖苷类化合物,有抗自由基损伤、抗氧化、抗惊厥等多种作用。研究证明芍药苷可以提高高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝组织 AMPK 磷酸化水平,抑制脂质合成相关基因 SREBP-1c、FAS mRNA 表达量^[24];对于高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠,芍药苷可以调节其肝脏脂质代谢相关基因 SREBP-1c、FAS、ACC、PPAR α 、酰基辅酶 A 氧化酶 (acyl-CoA oxidase, ACOX)、CPT-1 α ,抑制胆固醇合成相关基因 HMGCR、低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR),胆固醇输出相关基因 PPAR γ 、肝 X 受体 (liver X receptor, LXR- α)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A-1 (ATP combination box of transporter1, ABCA-1),抑制糖代谢相关基因磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase),下调炎症相关基因 TNF- α 、IL-1、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的 mRNA 表达^[25];芍药苷还可能通过抑制 ROCK/NF- κ B 途径改善高胆固醇高脂饮食饲养的 NASH 大鼠^[26]。

2.1.6 桃叶珊瑚苷 桃叶珊瑚苷是环烯醚萜苷类化合物,具有清热利便、降压、保肝护肝、抗肿瘤等作用。研究发现桃叶珊瑚苷可以调控泰洛沙普诱导的高脂血症小鼠肝脏核内 Nrf2、HO-1、PPAR α 、PPAR γ 的表达以及 ACC、AMPK α 、AMPK β 和 AKT 的磷酸化,桃叶珊瑚苷还可以增强已分化 3T3-L1 细胞中 Nrf2、HO-1、PPAR α 、PPAR γ 、p-ACC、p-AMPK α 、p-AMPK β 和 p-AKT 的表达,表明桃叶珊瑚苷可能通过抗炎、抗氧化、调脂等作用来改善 NAFLD^[27]。

2.2 醌类

大黄具有泻热通便、凉血解毒、逐瘀通经等作用,其泻下成分为结合性蒽醌苷类。大黄素、大黄酸和大黄酚都是大黄的主要活性成分。研究表明大黄素抑制果糖饮食诱导的 NAFLD 大鼠 SREBP-1c 及其靶基因的激活,增强 CPT-1 的表达,改善肝脏

脂肪变性,大黄素还可缓解大鼠肝脏 ERS 和果糖诱导的未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR),通过 ERS-SREBP-1c 途径改善果糖诱导的 NAFLD^[28];此外,大黄素通过钙/钙调素依赖性激酶 (calcium/calmodulin-dependent kinase kinase, CaMKK) 激活 AMPK,抑制 mTOR 和 P70 核糖体 S6 激酶 (p70 ribosomal S6 Kinase, p70S6K)。大黄素可以通过 CaMKK-AMPK-mTOR-p70S6K-SREBP1 信号通路有效改善肝脏脂肪变性^[29]。文献报道大黄酸可以抑制高脂高果糖饮食诱发的 NAFLD 大鼠 toll 样受体 4 (toll-like receptors 4, TLR4)、髓样分化因子 (myeloid differentiation factor88, MyD88)、富含半胱氨酸蛋白 61 (Cysteine-rich61, Cyr61) 的表达,缓解 NAFLD 大鼠肝组织的氧化应激^[30];可以降低高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脏脂质合成相关基因 SREBP-1c、ACC 蛋白表达,升高脂质分解相关基因 PPAR α 、CPT-1 蛋白表达,降低 NAFLD 大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 水平,表明大黄酚可以通过调节脂质合成和炎症反应来治疗 NAFLD^[31]。

2.3 黄酮类

2.3.1 黄芩苷 黄芩苷是从黄芩根中提取分离出来的一种黄酮类化合物,具有广谱抗菌、利胆、抗炎、利尿、降压等作用。研究发现黄芩苷可以降低高脂高胆固醇饮食诱导的 NAFLD 大鼠炎症相关基因 MCP-1、TNF- α ,纤维化相关基因 I 型胶原 (collagen type I, COL-1)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) mRNA 的表达,还可以抑制小鼠肝脏中的氧化应激相关基因环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、CYP2E1 和 p-JNK 的蛋白水平,提示黄芩苷可以通过阻断 JNK 的激活起到抗炎和抗氧化作用^[32]。对胆碱缺乏 (MCD) 饮食诱导的 NAFLD 小鼠来说,黄芩苷可以通过抑制 SREBP-1c、FAS,激活 PPAR α 、CPT-1 α 来改善脂质堆积,通过抑制 NF- κ B、TNF- α 、MCP-1 和 COX-2 来缓解炎症反应^[33]。

2.3.2 黄芩素 研究发现黄芩素通过调控 MCD 饮食诱导的 NASH 大鼠脂质代谢的相关基因 PPAR α 、肝型脂肪酸结合蛋白 (liver fatty acid-binding protein, L-FABP)、PPAR γ 、脂肪酸移位酶 (fatty acid translocase, FAT/CD36)、SREBP-1c、FAS、TLR-2、TLR-4 改善大鼠脂质堆积,通过抑制 NF- κ B 降低大鼠肝脏 TNF- α 和 IL-6 的表达,通过调控 Nrf2/HO-1

途径减轻 NASH 大鼠肝脏氧化应激,提示黄芩素可以通过改善脂质代谢、炎症反应、氧化应激来治疗 NAFLD^[34]。

2.3.3 水飞蓟素 水飞蓟素是从水飞蓟的干燥果实中提取而得到的天然活性物质,其主要组分为水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁和水飞蓟亭。研究发现水飞蓟宾通过调节胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) /磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (serine-threonine protein kinase, AKT) 途径,改善高脂饮食喂食建立的 NAFLD 模型大鼠肝脏脂肪变性和 IR;改善经棕榈酸处理的 BRL-3A 和 HepG2 细胞内的脂质堆积,下调 IR 标记物抵抗素的蛋白表达^[35]。水飞蓟宾通过激活 Caspase 8 和 FADD 样凋亡调节因子 (caspase 8 and Fas-associated protein with death domain-like apoptosis regulator, CFLAR) /c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路,改善 MCD 饮食诱导的 NASH 模型小鼠的脂质代谢和氧化应激。具体来说,它通过激活 CFLAR 来抑制 JNK 的磷酸化,一方面上调参与脂肪酸 β -氧化和脂肪转运相关基因如 PPAR α 、FABP5、CPT-1 α 、ACOX、SCD-1、甘油-3-磷酸酰基转移酶 (glycerol-3-phosphat acyltransferase, GPAT)、微粒体三酰甘油转运蛋白 (micosomal triglyceride transfer protein, MTTP) 的 mRNA 水平,改善肝脏脂质堆积;另一方面,上调 Nr1f2 的表达,进而上调抗氧化酶如过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、HO-1 的活性和降低 CYP2E1、CYP4A 的活性和蛋白表达,发挥抗氧化作用^[36]。水飞蓟宾对脂肪酸诱导的 NCTC-1469 细胞和 HepG2 细胞的氧化损伤也具有缓解作用^[36-37]。

2.3.4 葛根素 葛根素是从中药葛根中分离的异黄酮类衍生化合物,可用于辅助治疗冠心病、糖尿病等。葛根素通过调节高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脏瘦素受体 mRNA 和磷酸化 Janus 激酶 2 (phosphorylated Janus kinase 2, p-JAK2) /磷酸化信号转导与转录激活因子 3 (phosphorylated signal transducers and activators of transcription factor 3, p-STAT3) 蛋白含量来改善 NAFLD 大鼠肝脏脂质堆积和炎症反应^[38]。

2.3.5 虎杖苷 虎杖苷是中药虎杖的主要活性成分之一,具有抗氧化、调血脂、抗脂质过氧化等作用。

虎杖苷可以通过调节高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠脂质代谢关键基因 PPAR α 、SREBP-1c、FAS、SCD-1 的 mRNA 表达来改善肝细胞脂质沉积,虎杖苷还可以通过降低 NAFLD 大鼠肝脏中 TNF- α mRNA 的表达改善肝脏组织的炎症反应^[39-40]。虎杖苷通过下调 MCD 饮食诱导的 NAFLD 小鼠 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 来降低氧化应激,通过抑制 TLR4/NF- κ B p65 信号通路减少炎症和 CD68 巨噬细胞活化并降低肝纤维化标志物的肝基因表达^[41]。

2.4 三萜类

2.4.1 人参皂苷 人参皂苷是人参最主要的活性成分,目前研究较多的人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁。人参皂苷 Rg₁ 是四环三萜类衍生物,有抗炎、抗癌作用。人参皂苷 Rg₁ 可通过调节高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠脂肪酸 β -氧化相关基因脂酰 CoA 合成酶 1 (acyl-CoA synthetase1, CoASH1)、肉毒碱脂酰转移酶 I (carnitine acyl-transferaseI, CATI)、ACOX 蛋白和 mRNA 的表达,改善脂肪代谢紊乱对 NAFLD 大鼠的肝损伤^[42-43]。人参皂苷 Rb₂ 通过诱导沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 和激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK),恢复肝脏自噬功能,体内可明显改善 db/db 雄性小鼠的葡萄糖耐量,降低肝脏脂质堆积;体外可明显减少经油酸和高糖联合诱导的 HepG2 细胞和原代肝细胞的脂质积累^[44]。

2.4.2 甘草酸 甘草酸是甘草的主要活性成分,具有抗炎、抗病毒、保肝解毒和增强免疫功能等作用。对 MCD 饮食诱导的 NASH 小鼠,甘草酸可以通过降低肝脏 SREBP-1c、FAS、ACC1 和 SCD1 水平来减少肝脏脂肪生成,并通过诱导 PPAR α 、CPT1 α 、酰基辅酶 A 脱氢酶 (acyl-coenzyme A dehydrogenase, ACADS) 和脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 来增加脂质氧化;通过减少肝脏炎症基因 MCP-1 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达来减轻肝脏炎症;通过限制 HSC 激活和胶原沉积来减少肝纤维化;通过上调 IRS-1 和 IRS-2 的磷酸化来增加胰岛素敏感性。因此,甘草酸对 NAFLD 的保护作用在于其对脂质代谢、炎症反应和胰岛素敏感性相关基因的调控作用^[45-46]。

2.4.3 黄芪甲苷 黄芪甲苷是中药黄芪中的主要有效成分之一,有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降糖等作用。黄芪甲苷浓度相关性地增强 AMPK、ACC 和 SREBP-1c 的磷酸化,抑制 SREBP-1 的积累和核转

位,降低脂质合成基因 ACC1、FAS 和 SCD1 的 mRNA 水平;也可浓度相关性地减轻游离脂肪酸(FFA)诱导的肝脏 ER 应激^[47-48]。

2.4.4 24-乙酰泽泻醇 A 和 23-乙酰泽泻醇 B 中药泽泻含有多种四环三萜酮醇衍生物,有利尿、调节血脂、抗肾结石形成、降血压、抗脂肪肝、抗动脉粥样硬化、抗肾炎活性等药理作用。24-乙酰泽泻醇 A 可抑制 MCD 饮食诱导的 NASH 小鼠和 MCD 培养基培养的 LX-2 细胞中的 ROS 和炎症细胞因子,通过 AMPK/mTOR/ULK1 途径调节细胞自噬,表明 24-乙酰泽泻醇 A 可能通过抑制氧化应激和刺激自噬来缓解 NASH^[49]。对油酸和棕榈酸共同诱导的 HepG2 细胞,24-乙酰泽泻醇 A 可明显抑制炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 的水平。此外,24-乙酰泽泻醇 A 通过激活脂联素/AMPK α 通路有效改善肝脏脂肪变性,激活 AMPK α 可以调节脂质合成氧化相关基因 SREBP-1c、ACC、FAS、CPT1 和 ACOX1,抑制炎症反应^[50]。23-乙酰泽泻醇 B 有抗肝炎病毒、抗癌和抗菌作用,其通过调节肝脏脂质合成氧化相关基因 SREBP-1c、FAS、ACC1、SCD1、PPAR α 、CPT1 α 、ACADS 和 LPL 来缓解肝脏脂质堆积。23-乙酰泽泻醇 B 的保护作用可能依赖于 FXR,因为 FXR 激动剂 CDCA 与 23-乙酰泽泻醇 B 具有相似的肝保护作用,而 FXR 拮抗剂 guggulsterone 则取消了 23-乙酰泽泻醇 B 诱导的肝保护^[51]。

2.4.5 积雪草苷 积雪草苷是中药积雪草的主要活性成分,具有抗肿瘤、改善 NAFLD 大鼠的肝功能、肝组织脂肪含量、脂肪变性和肝纤维化等作用。积雪草苷通过抑制高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脏 CYP2E1 的表达和血清 TNF- α 水平,减轻脂质过氧化反应^[52]。

2.5 生物碱

2.5.1 苦参碱 苦参碱是由苦参提取的一种生物碱,有抗菌消炎、利尿护肝的作用。它可以下调高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠肝脏和棕榈酸(PA)诱导的 L02 细胞的 SREBP-1c、FAS 和 ACC 的蛋白水平;抑制 MCD 小鼠肝脏和 PA 诱导的 L02 细胞 ERS 相关蛋白磷酸化肌醇必需酶 1 (p-inositol-requiring enzyme 1, p-IRE1 α)、活化转录因子 6 α (activating transcription factor-6 α , ATF-6 α)、GRP78、p-PERK 和 CHOP 蛋白表达;此外,苦参碱还可以通过调节肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶 (sarcoplasmic-endoplasmic-reticulum calcium ATPase, SERCA)途径,减轻 NAFLD

的 ERS 和线粒体功能障碍^[53]。

2.5.2 氧化苦参碱 氧化苦参碱也是苦参的主要活性成分,有抗乙肝、丙肝病毒,抗肝纤维化,改善肝脂沉积作用。在高果糖饮食诱导的 NAFLD 大鼠中,氧化苦参碱可以降低 FAS 酶活性,提高 CPT1 α 酶活性;同时下调肝组织中 SREBP1、FASN、ACC 的 mRNA 表达,上调 PPAR α 、CPT1 α 、ACOX 的 mRNA 的表达。表明氧化苦参碱可能通过 SREBP1 和 PPAR α 途径,调节脂质代谢,改善 NAFLD 症状^[54]。

2.5.3 小檗碱 黄连的主要成分小檗碱可上调胰岛素信号通路中关键分子 IRS-2 的 mRNA 和蛋白表达水平,从而增加 NAFLD 模型大鼠的肝脏胰岛素敏感性,改善 NAFLD 症状^[55]。

2.5.4 荷叶碱 荷叶碱是从荷叶中提取的一种活性成分,据报道荷叶碱可以调节油酸(OA)诱导的 HepG2 细胞中 Per-Arnt-Sim 激酶 (Per-Arnt-Sim kinase, PASK) 及其与脂质代谢和炎症相关的靶基因的表达,以此缓解 NAFLD 的脂质堆积和炎症反应^[56]。

2.5.5 川芎嗪 川芎嗪是从川芎中提取的一种生物碱,有抗氧化、抗纤维化、抗炎和抗肿瘤等作用。川芎嗪与辛伐他汀相似,可以通过抑制炎症因子和 p-NF- κ B/ROS 信号通路,对高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠起保护作用^[57]。

2.6 酚类

2.6.1 二苯乙烯苷 二苯乙烯苷是何首乌的主要生物活性成分,具有多种药理活性。其通过调节脂质代谢的关键调节因子 SREBP-1c、PPAR α 、三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 (ATP-binding cassette transporter G5, ABCG5) 和 CYP7A1,炎症相关因子 CD68、TNF- α 、IL-6 和细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM),纤维化相关因子 α -SMA、TNF β 和氧化应激相关因子 NOX 2/4, CYP2E1 和抗氧化酶的表达与活性,改善了高脂饮食诱导的 LDLr^{-/-}小鼠的 NASH^[58]。

2.6.2 白藜芦醇 白藜芦醇通过调节通路蛋白 PI3K、AKT、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和自噬相关蛋白 p62 的表达水平,诱导自噬进而改善肝脏脂代谢紊乱和 IR^[59]。

2.6.3 姜黄素和二氢姜黄素 姜黄的主要活性成分为多酚类化合物。姜黄素具有抗炎、抗氧化、调脂等药理活性。姜黄素处理 NASH-肝细胞癌 (HCC)

模型小鼠,显著降低了高迁移率族蛋白盒 1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 的细胞质转位和 toll 样受体 4 (toll-like receptors 4, TLR4) 的蛋白表达,也显著抑制了肝脏 NF- κ B 的核转位。提示姜黄素可通过抑制 HMGB1-NF- κ B 易位,抑制 NASH 的发生与发展^[60]。此外,二氢姜黄素通过抑制脂质合成关键基因 SREPB-1c、PNPLA3 的转录与表达,以及诱导 PPAR α 的转录与表达水平,缓解了 OA 诱导的 HepG2 和 L02 的脂质堆积;二氢姜黄素和瑞香素还可通过调节 PI3K-AKT 通路,改善 OA 处理的 HepG2 细胞的 IR,提高脂变性细胞的糖摄取能力^[61-63]。

2.6.4 和厚朴酚 和厚朴酚是中药厚朴的主要活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗血管生成和抗癌活性。和厚朴酚可以通过激活 PPAR γ 使巨噬细胞极化为 M2 表型,减轻高脂高胆固醇饮食诱导的 NASH^[64]。

2.6.5 天麻素 传统中药天麻有治疗头痛、肢体麻木、惊厥等作用。天麻素是其主要活性成分,临床上用于治疗神经系统疾病。研究发现,天麻素可以通过激活 AMPK/Nrf2 途径,改善 NAFLD 的脂质代谢、氧化应激和促炎反应^[65]。此外,在高胆固醇饮食诱导的 NAFLD 幼年斑马鱼模型上,天麻素可以通过调节脂质代谢相关通路 PPAR α 和 SREBP1 及其下游基因来降低脂质堆积,通过调节 TNF- α 缓解炎症反应,通过调节 Keap1/Nrf2 氧化应激^[66]。

2.7 其他

2.7.1 穿心莲内酯 穿心莲内酯是从穿心莲中提取到的二萜内酯类化合物,是中药穿心莲的主要有效成分之一。穿心莲内酯具有广泛的生物活性,包括抗炎、抗肿瘤、抗糖尿病、抗细菌、抗疟疾和肝保护功能。穿心莲内酯通过 NF- κ B 依赖机制对炎症小体的调节,减轻了实验性 NASH 的炎症和纤维化^[67]。

2.7.2 丹酚酸 B 丹参是常见的活血化瘀中药,主要活性成分是丹酚酸 B,其有抗氧化、保护心脏、保护脑、抗肿瘤的作用。丹酚酸 B 可以通过保护肝脏线粒体的形态特征和功能,调节脂质代谢,控制氧化应激和脂质过氧化,抑制细胞凋亡来改善 NASH^[68]。此外,丹酚酸 B 可通过调节 NASH 大鼠 SIRT3/FOXO1 信号通路,减少氧化应激反应,发挥治疗作用^[69]。

2.7.3 蛇床子素 蛇床子素是从蛇床子果实中提取出来的一种香豆素类化合物。蛇床子素具有多种生物活性功能,如抗炎、抗肿瘤、抗凋亡、降血糖、

抗血栓形成和血小板聚集等作用。蛇床子素可以增加高脂高糖诱导的 NASH 大鼠肝脏的 PPAR α/γ 和脂蛋白脂肪酶的蛋白表达,降低 NF- κ B、SREBP-1c、FASN 和二酰基甘油酰基转移酶 (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 的蛋白表达。表明蛇床子素可以通过 PPAR α/γ 调节肝脏脂质合成基因的表达和炎性细胞因子来缓解 NASH^[70-71]。

2.7.4 五味子乙素 五味子乙素是中药北五味子的主要活性成分,具有保肝、抗氧化的作用。研究发现五味子乙素可以降低高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠 FAS 的表达和活性,以及肝脏 SREBP-1 和 TNF- α 的表达,还可以通过激活 Nrf2 抑制 NASH 相关纤维化的进展^[72]。

3 结语

NAFLD 发病机制复杂多样,目前尚无特效药物。中医从整体角度出发,提出多途径、多靶点、多环节治疗 NAFLD,为 NAFLD 的治疗提供了新的思路。通过上述对中药治疗 NAFLD 的临床和实验研究总结可以发现,中药及其活性成分可以从抗氧化、抗炎、抗纤维化、改善肝脏脂肪变性和 IR 等多种途径来缓解 NAFLD,体现了中医药治疗 NAFLD 的潜在优势与广阔的应用前景。

但目前 NAFLD 的中医药治疗也存在一些问题。首先,针对 NAFLD 的中医药研究多为临床实践,适用复方中药的药理作用及其机制研究很单薄,临床结果缺乏药理机制说明与印证。其次,众多医家在临床治疗 NAFLD 时,往往依据个人的临床经验提出不同的辨证证型,对 NAFLD/NASH 的中医临床辨证急需总结与提高,形成中医临床辨证分型的统一标准。其三,NAFLD/NASH 的发病机制尚未阐明,临床主要病理表现为肝脏的 IR、脂堆积、氧化应激损伤、炎症反应和纤维化。目前研究认为,IR 是该病的始发因素,氧化应激损伤是导致脂肪变肝细胞炎症与坏死的重要机制之一,而肝脏炎症及其所致的肝纤维化/肝硬化是肝病进展的主要病理学基础。如何从中医理论认识 NAFLD/NASH 的发病原因,并制定合理统一的辨证治疗方案,是目前必须解决的关键问题。

参考文献

- [1] Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 197-211.

- [2] Day C P, James O F. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [3] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [4] Medina J, Fernandez-Salazar L I, Garcia-Buey L, *et al.* Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8): 2057-2066.
- [5] Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 280-295.
- [6] Gan L T, Van Rooyen D M, Koina M E. Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1376-1384.
- [7] Gehrke N, Worns M A, Huber Y, *et al.* Hepatic B cell leukemia-3 promotes hepatic steatosis and inflammation through insulin-sensitive metabolic transcription factors [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6): 1188-1197.
- [8] Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(11): 901-910.
- [9] Mann J P, Anstee Q M. PNPLA3 and obesity: A synergistic relationship in NAFLD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9): 506-507.
- [10] 胡义扬. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的优势与展望 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(2): 149-152.
- [11] 龚世梅, 舒发明, 冯全生. 中药复方治疗非酒精性脂肪肝研究进展 [J]. *云南中医中药杂志*, 2016, 37(1): 83-85.
- [12] 杨钦河, 徐拥建, 冯高飞, 等. 疏肝健脾方药对 NASH 大鼠原代肝细胞 NF- κ B 信号通路相关基因及蛋白表达的影响 [J]. *中药材*, 2013, 36(9): 1469-1476.
- [13] 韩 莉, 杨钦河, 杨雪松, 等. 疏肝健脾方药对 NASH 大鼠 Kupffer 细胞 NF- κ B p65 和 IKK β mRNA 及蛋白表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(4): 641-646.
- [14] 石 磊, 杨 鹏, 郭 舜, 等. 二陈汤对非酒精性脂肪肝 CYP2E1 及线粒体能量代谢的影响 [J]. *中国药师*, 2017, 20(2): 205-207.
- [15] 郭 一, 李军祥, 毛堂友, 等. 苓桂术甘汤与茵陈蒿汤合方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 Nrf2/ARE 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16): 108-113.
- [16] 赵兴旺, 潘丰满, 卢文艺, 等. 加味苓桂术甘汤对非酒精性脂肪肝大鼠 AdipoR-2、PPAR α 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15): 3759-3761.
- [17] Wang R Q, Mi H M, Li H, *et al.* Modulation of IKK β /NF- κ B and TGF- β 1/Smad via Fuzheng Huayu recipe involves in prevention of nutritional steatohepatitis and fibrosis in mice [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(4): 404-411.
- [18] He Q, Li J K, Li F, *et al.* Mechanism of action of gypenosides on type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(7): 2058-2066.
- [19] Li H, Ying H, Hu A R, *et al.* Therapeutic effect of gypenosides on nonalcoholic steatohepatitis via regulating hepatic lipogenesis and fatty acid oxidation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(5): 650-657.
- [20] 钟丽萍, 李 瑾, 王凤忠, 等. 虫草素对 ob/ob 小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用及机制研究 [J]. *药学报*, 2017, 52(1): 106-112.
- [21] Li T, Wen L K, Cheng B J. Cordycepin alleviates hepatic lipid accumulation by inducing protective autophagy via PKA/mTOR pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3): 632-638.
- [22] 梁惠卿, 林曼婷, 赵 道, 等. 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离脂肪酸代谢的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(3): 470-475.
- [23] 武俊紫, 杨 斌, 宋 波, 等. 龙胆苦苷对非酒精性脂肪肝大鼠 AMPK 信号通路的调节作用 [J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5142-5148.
- [24] 陈剑明, 张声生, 郭前坤, 等. 芍药苷对非酒精性脂肪肝大鼠模型的疗效与保护机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5): 1376-1381.
- [25] Zhang L J, Yang B, Yu B P. Paeoniflorin protects against nonalcoholic fatty liver disease induced by a high-fat diet in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(7): 1005-1011.
- [26] Ma Z Z, Chu L, Liu H Y, *et al.* Paeoniflorin alleviates non-alcoholic steatohepatitis in rats: Involvement with the ROCK/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 377-384.
- [27] Shen B Y, Zhao C X, Wang Y, *et al.* Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4063-4075.
- [28] Li X J, Xu Z M, Wang S J, *et al.* Emodin ameliorates hepatic steatosis through endoplasmic reticulum-stress sterol regulatory element-binding protein 1c pathway in liquid fructose-feeding rats [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3): E105-E117.
- [29] Wang S J, Li X J, Guo H L, *et al.* Emodin alleviates hepatic steatosis by inhibiting sterol regulatory element binding protein 1 activity by way of the calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-AMP-activated

- protein kinase-mechanistic target of rapamycin-p70 ribosomal S6 kinase signaling pathway [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(7): 683-701.
- [30] 吕媛琳, 刘晨晨, 刘慧, 等. 大黄酸对非酒精性脂肪性肝病大鼠 TLR4 信号通路的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(21): 2580-2584.
- [31] 胡云芝, 李军民, 鲁之中, 等. 大黄酚对高脂饮食诱导的幼龄大鼠非酒精性脂肪肝的调节作用 [J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 869-874.
- [32] Zhong X Q, Liu H L. Baicalin attenuates diet induced nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting inflammation and oxidative stress via suppressing JNK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 111-117.
- [33] Zhang J L, Zhang H M, Deng X L, *et al.* Baicalin attenuates non-alcoholic steatohepatitis by suppressing key regulators of lipid metabolism, inflammation and fibrosis in mice [J]. *Life Sci*, 2018, 192: 46-54.
- [34] Xin H G, Zhang B B, Wu Z Q, *et al.* Treatment with baicalein attenuates methionine-choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 738: 310-318.
- [35] Zhang Y X, Hai J, Cao M, *et al.* Silibinin ameliorates steatosis and insulin resistance during non-alcoholic fatty liver disease development partly through targeting IRS-1/PI3K/Akt pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(3): 714-720.
- [36] Liu Y Y, Xu W, Zhai T, *et al.* Silibinin ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in mice with non-alcoholic steatohepatitis by regulating CFLAR-JNK pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4): 745-757.
- [37] Liu Y, Yu Q, Chen Y. Effect of silibinin on CFLAR-JNK pathway in oleic acid-treated HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 716-723.
- [38] 郑培永, 马赞颂, 花永强, 等. 葛根素对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏瘦素受体 mRNA 和磷酸化 Janus 激酶 2/磷酸化信号转导与转录激活因子 3 的影响 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(9): 921-927.
- [39] 陈剑明, 张声生, 李琳, 等. 虎杖苷治疗非酒精性脂肪肝的肝脏病理评价及对脂质代谢酶 SERBP-1c 和 PPAR- α 的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(7): 1701-1706.
- [40] Zhang Q, Zhang J M, Tan Y Y, *et al.* Polydatin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats by inhibiting the expression of TNF- α and SREBP-1c [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(4): 815-820.
- [41] Li R, Li J Z, Huang Y J, *et al.* Polydatin attenuates diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1411-1425.
- [42] 彭璇, 黄德斌, 严米娅, 等. 人参皂苷 Rg1 通过调节脂肪代谢改善非酒精性脂肪肝病大鼠的肝功能 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(5): 864-870.
- [43] 廖文云, 徐丹. 人参皂苷 Rg1 对非酒精性脂肪肝病大鼠脂肪酸 β -氧化的改善作用研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(9): 1179-1182.
- [44] Huang Q, Wang T, Yang L, *et al.* Ginsenoside Rb2 alleviates hepatic lipid accumulation by restoring autophagy via induction of Sirt1 and activation of AMPK [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1063.
- [45] Wang C Y, Duan X P, Sun X, *et al.* Protective effects of glycyrrhizic acid from edible botanical glycyrrhiza glabra against non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Food Funct*, 2016, 7(9): 3716-3723.
- [46] Sun X, Duan X P, Wang C Y, *et al.* Protective effects of glycyrrhizic acid against non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 806: 75-82.
- [47] Zhou B, Zhou D L, Wei X H, *et al.* Astragaloside IV attenuates free fatty acid-induced ER stress and lipid accumulation in hepatocytes via AMPK activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(7): 998-1008.
- [48] Wang C Y, Li Y, Hao M J, *et al.* Astragaloside IV inhibits triglyceride accumulation in insulin-resistant HepG2 cells via AMPK-induced SREBP-1c phosphorylation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 345-345.
- [49] Wu C Q, Jing M H, Yang L J, *et al.* Alisol A 24-acetate ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting oxidative stress and stimulating autophagy through the AMPK/mTOR pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 291: 111-119.
- [50] Zeng L, Tang W, Yin J, *et al.* Alisol A 24-acetate prevents hepatic steatosis and metabolic disorders in HepG2 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3/4): 453-464.
- [51] Meng Q, Duan X P, Wang C Y, *et al.* Alisol B 23-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(1): 69-79.
- [52] 黄强, 朱小区, 吴春明, 等. 积雪草苷对非酒精性脂肪肝大鼠氧化应激的影响 [J]. 江苏中医药, 2016, 48(3): 81-83.
- [53] Gao X B, Guo S, Zhang S, *et al.* Correction to: Matrine attenuates endoplasmic reticulum stress and mitochondrion dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease by regulating SERCA pathway [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 277.
- [54] Shi L J, Shi L, Song G Y, *et al.* Oxymatrine attenuates hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease rats fed with high fructose diet through inhibition of sterol

- regulatory element binding transcription factor 1 (Srebf1) and activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha (Ppara) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1/3): 89-95.
- [55] Xing L J, Zhang L, Liu T, *et al.* Berberine reducing insulin resistance by up-regulating IRS-2 mRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat liver [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(3): 467-471.
- [56] Zhang D D, Zhang J G, Wu X, *et al.* Nuciferine downregulates Per-Arnt-Sim kinase expression during its alleviation of lipogenesis and inflammation on oleic acid-induced hepatic steatosis in HepG2 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 238.
- [57] Chen B, Ma Y L, Xue X, *et al.* Tetramethylpyrazine reduces inflammation in the livers of mice fed a high fat diet [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2561-2568.
- [58] Xu J, Peng Y, Zeng Y, *et al.* 2,3,4',5'- tetrahydroxystilbene-2-O- β -d glycoside attenuates age- and diet-associated non-alcoholic steatohepatitis and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice and its possible mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1617.
- [59] 陆奇群, 张 曦. 白藜芦醇通过诱导自噬改善高脂饮食小鼠非酒精性脂肪肝 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(1): 13-15.
- [60] Afrin R, Arumugam S, Rahman A, *et al.* Curcumin ameliorates liver damage and progression of NASH in NASH-HCC mouse model possibly by modulating HMGB1-NF- κ B translocation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44: 174-182.
- [61] 喻青青, 孟沫然, 刘亚云, 等. 二氢姜黄素对油酸诱导的非酒精性脂肪肝体外模型的预防作用与机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1092-1099.
- [62] Yu Q, Liu Y Y, Wu Y F, *et al.* Dihydrocurcumin ameliorates the lipid accumulation, oxidative stress and insulin resistance in oleic acid-induced L02 and HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1327-1336.
- [63] Liu Y, Liao L, Chen Y, *et al.* Effects of daphnetin on lipid metabolism, insulin resistance and oxidative stress in OA-treated HepG2 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4673-4684.
- [64] Zhong X Q, Liu H L. Honokiol attenuates diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by regulating macrophage polarization through activating peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(2): 524-532.
- [65] Qu L L, Yu B, Li Z, *et al.* Gastrodin ameliorates oxidative stress and proinflammatory response in nonalcoholic fatty liver disease through the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(3): 402-411.
- [66] Ahmad O, Wang B, Ma K J, *et al.* Lipid Modulating Anti-oxidant stress activity of gastrodin on nonalcoholic fatty liver disease larval zebrafish model [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1984.
- [67] Cabrera D, Wree A, Povero D, *et al.* Andrographolide ameliorates inflammation and fibrogenesis and attenuates inflammasome activation in experimental non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3491.
- [68] Wang Y C, Kong W Z, Jin Q M, *et al.* Effects of salvianolic acid B on liver mitochondria of rats with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(35): 10104-10112.
- [69] Wang Y C, Chen J, Kong W Z, *et al.* Regulation of SIRT3/FOXO1 signaling pathway in rats with non-alcoholic steatohepatitis by salvianolic acid B [J]. *Arch Med Res*, 2017, 48(6): 506-512.
- [70] Zhao X, Xue J, Wang X L, *et al.* Involvement of hepatic peroxisome proliferator-activated receptor α/γ in the therapeutic effect of osthole on high-fat and high-sucrose-induced steatohepatitis in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1): 176-181.
- [71] Nam H H, Jun D W, Jeon H J, *et al.* Osthole attenuates hepatic steatosis via decreased triglyceride synthesis not by insulin resistance [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11753-11761.
- [72] Kwan H Y, Niu X Y, Dai W L, *et al.* Lipidomic-based investigation into the regulatory effect of Schisandrin B on palmitic acid level in non-alcoholic steatotic livers [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 9114.