

## • 综述 •

## 中药多糖防治非酒精性脂肪性肝病作用机制研究进展

田晓玲, 蒋佳佳, 张 彧, 杜 珊, 陈 斌\*

湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

**摘要:** 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为全球最常见的慢性疾病之一, 有效治疗 NAFLD 已被当代医学列为亟待解决的关键问题。中药多糖具有广泛的药理活性。大量临床前研究证实, 中药多糖可在多个相互关联的水平上干扰 NAFLD 的发生发展, 如改善脂质代谢与胰岛素抵抗、调控氧化应激、缓解免疫炎症反应和调节肠道菌群等, 从而显示出作为新型抗 NAFLD 药物的巨大潜力。通过总结中药多糖对 NAFLD 的防治作用及作用机制, 为中药多糖在植物医学和现代药物的应用提供依据, 为促进中药多糖资源的开发利用和 NAFLD 的新药研发提供参考。

**关键词:** 中药多糖; 非酒精性脂肪性肝病; 脂质代谢; 氧化应激; 炎症反应; 肠道菌群

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)17-6016-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.028

## Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharide in prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease

TIAN Xiaoling, JIANG Jiajia, ZHANG Yu, DU Shan, CHEN Bin

The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

**Abstract:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become one of the most common chronic diseases in the world, and the effective treatment of NAFLD has been listed as a key problem to be solved urgently in contemporary medicine. Polysaccharides in traditional Chinese medicine (TCM) have a wide range of pharmacological activities. A large number of preclinical studies have confirmed that TCM polysaccharides can interfere with the occurrence and development of NAFLD at multiple interrelated levels, such as improving lipid metabolism and insulin resistance, regulating oxidative stress, alleviating immune inflammatory response, and regulating intestinal microbiota, thus showing great potential as a new anti-NAFLD drug. This paper summarizes the prevention and treatment effect and mechanism of TCM polysaccharides on NAFLD, which provides a basis for the application of TCM polysaccharides in plant medicine and modern medicines, and provides a reference for promoting the development and utilization of TCM polysaccharide resources and the research and development of new drugs for NAFLD.

**Key words:** traditional Chinese medicine polysaccharide; non-alcoholic fatty liver disease; lipid metabolism; oxidative stress; inflammatory response; intestinal flora

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除酒精和其他明确的肝损因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征临床病理综合征<sup>[1]</sup>。全球近 25% 的人口受到 NAFLD 和/或其并发症的影响, 使其成为最常见的慢性和进行性肝病, 模型预测 NAFLD 在成年人中

的患病率超过总人口的 30%, 其中约 20% 的患者被诊断为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)<sup>[2]</sup>。NAFLD 的病理生理学较为复杂, 尚未完全了解。目前普遍认为 NAFLD 发病机制是“多次打击”假说, 该假说表明 NAFLD 的进展是多种因素相互影响的结果, 包括脂质代谢紊

收稿日期: 2024-04-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673959); 湖南省科技创新计划项目 (2021SK51415); 湖南省中医药科研计划项目 (C2022005); 湖南中医药大学校院联合基金项目重点课题 (2022XYLH003); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20230805)

作者简介: 田晓玲, 博士研究生, 研究方向为中医药防治肝病。E-mail: 471587529@qq.com

\*通信作者: 陈 斌, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治肝病的研究。E-mail: chenbin0410@126.com

乱、线粒体功能障碍、炎症因子/脂肪因子、内质网应激、肠道菌群失调、氧化应激及环境和饮食等肝内外因素<sup>[3]</sup>。饮食和生活方式的改变被认为是非药物治疗策略<sup>[4]</sup>。

天然产物是一组结构多样化的自然资源，为药物的研发做出了巨大贡献。当前，已有超过 100 种来自植物的活性成分被用作临床药物<sup>[5]</sup>。中药多糖作为自然资源的重要组成部分，因其低毒、高安全性、多靶点、多途径等独特优势，备受研究者的广泛关注。重要的是，中药多糖具有广泛的药理活性，如抗炎、抗氧化、抗纤维化、免疫调节、抗肿瘤作用等<sup>[6-9]</sup>。在 NAFLD 方面，近年来针对中药多糖抗 NAFLD 的研究不断取得新的突破。越来越多的研究证实，中药多糖可以通过靶向多种机制干扰 NAFLD 的发生和发展。因此，本文系统总结了中药多糖抗 NAFLD 的作用效应及可能的药理机制，为中药多糖防治 NAFLD 提供一定的理论支持和临床参考。

## 1 靶向脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗

肝脏是脂质代谢的重要器官，负责协调脂肪酸的合成、输出和分配。脂质代谢环节中的一种或多种障碍可能会诱发脂肪在肝内的滞留和随后 NAFLD 的发展<sup>[10]</sup>。肝脏中脂质异常积累是 NAFLD 的病理特征，血脂异常表现为血浆游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein cholesterin, LDL）和三酰甘油升高，可引起炎症、氧化应激、脂毒性和肝损伤<sup>[11-12]</sup>。抑制 FFA 的流入或减少 LDL、三酰甘油沉积，增强脂肪酸  $\beta$  氧化和输出，有利于脂质代谢。因此，靶向其代谢途径可能会改善 NAFLD。此外，胰岛素抵抗（insulin resistance, IR）也与 NAFLD 的发病机制有关<sup>[13]</sup>。因此，减轻 IR 可能在一定程度上缓解 NAFLD 进展。

中药多糖调控与脂代谢相关因子及通路表达，从而发挥改善脂质代谢的作用。腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK）在肝细胞脂肪酸代谢中具有重要作用。通过小鼠和猴模型，AMPK 的激活被证明可以改善 NASH 的进展<sup>[14]</sup>。Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现麦冬多糖可调节 AMPK 脂代谢信号通路，显著抑制肝脏中脂肪生成和细胞分化，从而改善脂质紊乱。此外，枸杞多糖通过激活 AMPK，增加控制肝脂肪酸氧化的过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$ （peroxisome proliferators activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ）表达，参与肝脏脂质代

谢及细胞命运的调控<sup>[16]</sup>。体内、外模型证实枸杞多糖通过激活沉默信息调节因子 1（silent information regulator of transcription 1, SIRT1）/肝激酶 B1（liver kinase B1, LKB1）/AMPK 通路增加乙酰辅酶 A 羧化酶（acetyl CoA carboxylase, ACC）磷酸化和脂肪三酰甘油脂肪酶（adipose triglyceride lipase, ATGL）蛋白表达，并降低脂肪酸合酶（fatty acid synthase, FAS）水平<sup>[17]</sup>。与枸杞多糖相似，五味子多糖可抑制脂肪合成信号通路甾醇调节元件结合蛋白-1c（sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c）/FAS/ACC 表达，减少脂肪积累，提示五味子多糖可通过减少脂肪合成改善 NAFLD<sup>[18-19]</sup>。此外，黄芪多糖可通过激活 AMPK，上调 PPAR $\alpha$  表达，下调 SREBP-1c 水平，从而减少脂肪生成，增加了脂肪分解<sup>[20]</sup>。表明 AMPK/PPAR $\alpha$ /SREBP-1c 通路可能是促进肝脏脂质代谢的潜在途径，而 AMPK 可能是重要靶标。Yan 等<sup>[21]</sup>发现银杏叶多糖能够通过调节参与脂质代谢的基因（PPAR $\alpha$ 、SREBP-1c）来减少肝脏脂肪堆积、改善肝功能、胰岛素抵抗等，对 NAFLD 起到一定的保护作用。红芪多糖具有改善人肝癌 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型糖代谢和胰岛素敏感性的作用，其机制与激活磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）信号有关<sup>[22]</sup>。此外，当归多糖<sup>[23]</sup>、灵芝多糖<sup>[24]</sup>、甘草多糖<sup>[25]</sup>均能显著降低 IR 指数和调节血脂水平，改善 NAFLD。

综上，中药多糖对 NAFLD 的脂质代谢和胰岛素抵抗表现出显著的调控作用。多糖可通过刺激肝脏脂肪分解、增加脂肪酸氧化或抑制脂肪生成，以及改善胰岛素抵抗来发挥治疗作用，这可能与 AMPK/PPAR $\alpha$ 、PI3K/Akt 相关信号通路的激活密切相关。（表 1、图 1）。

## 2 调控氧化应激

氧化应激被定义为活性氧的产生超过抗氧化剂解毒能力<sup>[26]</sup>。肝脏是发生氧化过程的重要器官，因此是活性氧诱导损伤的重要目标。肝脏中抗氧化状态的损害对 NAFLD 发病机制和进展有显著影响<sup>[27]</sup>。核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2）是参与细胞对氧化应激反应的关键转录因子<sup>[28]</sup>。当发生氧化应激时，通过提高关键抗氧化酶，包括超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）和过氧化氢酶（catalase, CAT）的表达启动抗

表 1 中药多糖靶向脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗防治 NAFLD

Table 1 TCM polysaccharides target lipid metabolism disorder and insulin resistance to prevent NAFLD

中药多糖	给药剂量	实验模型	作用机制	文献
麦冬多糖	—	高脂饮食诱导肥胖大鼠	AMPK↑、SREBP-1c↓, 促进脂肪分解	15
枸杞多糖	100 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	AMPK↑, 促进 AMPK/PPARα/PGC-1α 途径的脂肪酸氧化	16
	100 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	通过激活 SIRT1/LKB1/AMPK 通路使 ACC 磷酸化、ATGL	17
	30~900 μg·mL <sup>-1</sup>	棕榈酸诱导的肝细胞脂肪变性细胞模型	蛋白表达、FAS↑、三酰甘油↓	
五味子多糖	100 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	下调 SREBP-2/FAS/ACC 表达, 调节肝脏脂质代谢平衡	18
	100 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠		19
黄芪多糖	50、150 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	三酰甘油、LDL-C、AST、ALT↓, 通过激活 AMPK/PPARα/SREBP-1c 通路促进脂肪分解代谢	20
银杏叶多糖	100、200、400 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	改善胰岛素抵抗、减少脂质生成	21
红芪多糖	20、40、80 μg·mL <sup>-1</sup>	HepG2 细胞胰岛素抵抗模型	激活 PI3K/Akt 信号, 增加胰岛素敏感性	22
当归多糖	80、160、320 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	激活 PI3K/Akt 通路来改善胰岛素抵抗	23
灵芝多糖	2.0 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	三酰甘油、LDL-C↓, 改善胰岛素抵抗, 改善肝脏脂肪变性	24
甘草多糖	400 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	AST、ALT、LDL-C、三酰甘油↓, 胰岛素敏感性↑	25

“↑”表示升高, “↓”表示降低, 下表同。

“↑” means elevated, “↓” means lowered, same as below tables.

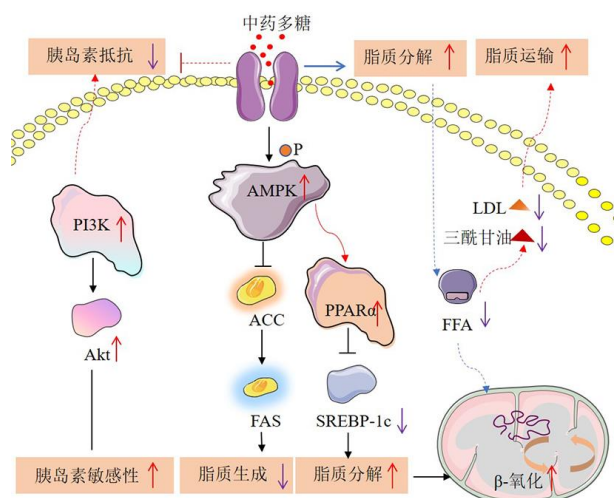


图 1 中药多糖靶向脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗机制

Fig. 1 Mechanism of targeting lipid metabolism disorder and insulin resistance by TCM polysaccharides

氧化防御反应, 以维持氧化还原平衡<sup>[5]</sup>。Deng 等<sup>[29]</sup>研究发现慈菇多糖可能通过激活 Nrf2/缺氧诱导因子-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路促进花生四烯酸代谢, 提升肝脏 SOD、GSH-Px、Nrf2 和 HO-1 蛋白表达, 减轻肝脏氧化应激损伤, 从而发挥 NAFLD 保护作用。党参多糖、天麻多糖、裙带菜多糖展现出同样的作用效应, 可通过增强 Nrf2 级联反应来降低丙二醛含量, 并增加 SOD 和谷胱甘肽活

性, 从而改善高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠氧化应激反应<sup>[30-32]</sup>。线粒体是活性氧的主要来源, 线粒体功能障碍可能导致活性氧过度积累, 诱发氧化应激损伤。枸杞多糖、金银花多糖可通过缓解线粒体功能障碍包括增加线粒体复合物 I、IV、V 的活性, 及促进线粒体生物合成来保护线粒体功能, 减轻肝组织病理损伤<sup>[33-34]</sup>。菊苣多糖<sup>[35]</sup>、红芪多糖<sup>[36]</sup>、玉竹多糖<sup>[37]</sup>被证实能显著降低 NAFLD 大鼠血清丙二醛水平, 升高 SOD 水平, 提示具有抗氧化应激作用, 但具体分子机制仍需进一步研究。

一系列研究已经证实了中药多糖作为抗氧化剂治疗 NAFLD 的有效性。中药多糖通过触发 Nrf2 蛋白及下游抗氧化酶的表达, 从而增强肝脏抗氧化能力。此外, 中药多糖还可以通过改善线粒体功能, 保护肝脏免受氧化应激损伤 (表 2、图 2)。

### 3 调控免疫炎症反应

研究表明, NAFLD 是一种炎症性疾病, 炎症反应已经成为 NAFLD 患者长期预后的关键因素<sup>[38]</sup>。Kupffer 细胞在 NAFLD 中的主要作用被认为是由于脂多糖被 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 识别与髓样分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88) 结合而扰动 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路<sup>[39]</sup>。在

表 2 中药多糖调控氧化应激防治 NAFLD

Table 2 TCM polysaccharides regulate oxidative stress to prevent NAFLD

中药多糖	给药剂量	实验模型	作用机制	文献
慈菇多糖	800 mg·kg <sup>-1</sup>	蛋氨酸及胆碱缺乏饮食小鼠模型	通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 促进花生四烯酸代谢, 减轻肝脏氧化应激	29
党参多糖	100 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	增强 Nrf2 级联反应, 改善肝脏氧化应激	30
天麻多糖	50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	通过激活 Nrf2/GPx 信号途径缓解氧化应激损伤	31
裙带菜多糖	100、400 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	激活 Keap1/Nrf2/ARE 通路减轻氧化应激损伤	32
枸杞多糖	30、100、300 μg·mL <sup>-1</sup>	FFA 诱导人正常肝 L02 细胞模型	激活 PPARα/NRF1 信号通路促进线粒体生物发生	33
金银花多糖	200、400、800 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	增加线粒体复合物 I、IV 和 V 的活性, 减轻线粒体氧化应激	34
菊苣多糖	200 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	丙二醛↓, SOD↑, 减轻肝脏氧化应激	35
红芪多糖	50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	丙二醛↓, SOD↑, 减少脂质过氧化	36
玉竹多糖	200、400、600 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	SOD、CAT、GSH-Px↑, 丙二醛↓	37

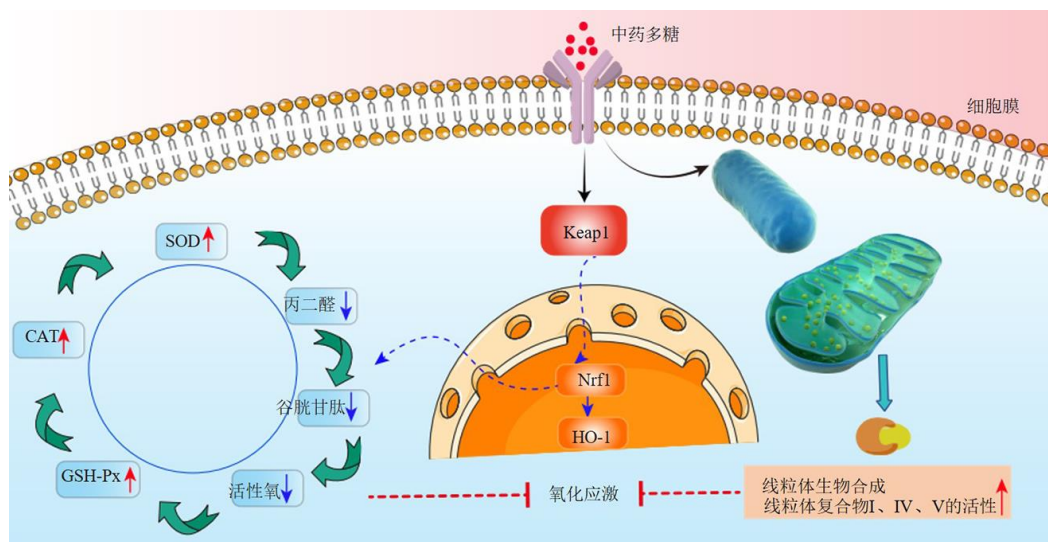


图 2 中药多糖调控氧化应激机制

Fig. 2 Mechanism of oxidative stress regulation by TCM polysaccharides

NAFLD 期间, 活化的 Kupffer 细胞成为促炎细胞, 并分泌细胞因子, 促进炎症和单核细胞募集到肝脏。Kupffer 细胞早期分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 $\beta$  可驱动肝脂肪变性和炎症<sup>[40]</sup>。此外, 先天免疫释放的某些促炎因子和趋化因子可以加速 NAFLD 的进展到更严重的阶段<sup>[41]</sup>。研究证实脂多糖的易位和随后 TLR4 通路的激活显著影响了 NAFLD 和 NASH 小鼠的病理机制<sup>[42]</sup>。

在 NASH 小鼠模型中, 绞股蓝多糖显著抑制 TLR2 基因的表达, 降低 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体水平, 并降低促炎基因 (IL-1 $\beta$ 、

IL-18 和 TNF- $\alpha$ ) 的表达, 改善 NASH 的疾病进展<sup>[43]</sup>。黄芪多糖可以通过下调 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路来降低高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠 TNF- $\alpha$ 、TLR4、NLRP3 和 NF- $\kappa$ B 的表达, 减轻肝脏炎症反应<sup>[44]</sup>。研究发现, 银耳粗多糖可以通过降低炎症相关基因 (IL-1 $\beta$ 、TLR4、TNF- $\alpha$  和 IL-6) 的表达和增强肝细胞核因子 4 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ ) 的表达来改善 NAFLD 小鼠的炎症<sup>[45]</sup>。枸杞多糖治疗可显著降低促炎介质 (IL-6 和 TNF- $\alpha$ ) 表达, 降低 NF- $\kappa$ B 活性, 并降低 NLRP3/6 水平, 表明枸杞多糖对 NAFLD 的治疗作用与 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3/6 通路的调节有关<sup>[46]</sup>。另一项研究也证实了其抗炎作用, 枸杞多糖能够通过降低 NF- $\kappa$ B、MAPK 活性来

降低促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和COX-2)的水平<sup>[47]</sup>。虎杖多糖可通过调控 AMPK/SREBP-2/低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)信号通路缓解肝脏慢性炎症<sup>[48]</sup>。此外,丹参多糖、菊苣多糖、石斛多糖能够减少肝脏炎症细胞浸润从而缓解 NAFLD 病情进展,但其具体分子调控机制仍需进一步探索<sup>[49-51]</sup>。

总的来说,TLRs 在肝脏炎症中具有重要作用,活化的 TLRs 激活炎症细胞并增加促炎因子的释放,从而促进 NAFLD 的进展,而中药多糖可以与 TLRs 相互作用,并进一步调节 TLRs 介导的 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 级联反应,从而抑制促炎因子的表达,改善炎症反应(表 3、图 3)。同时,巨噬细胞表型的转换对于肝脏免疫炎症的调控具有深刻影响<sup>[52]</sup>,已有

表 3 中药多糖调控免疫炎症反应防治 NAFLD

Table 3 TCM polysaccharides regulate immune inflammatory responses to prevent NAFLD

中药多糖	给药剂量	实验模型	作用机制	文献
绞股蓝多糖	150、350 mg·kg <sup>-1</sup>	蛋氨酸及胆碱缺乏饮食小鼠模型	抑制 TLR2/NLRP3 信号通路,缓解肝脏炎症反应	43
黄芪多糖	200 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,减轻肝脏炎症反应	44
银耳粗多糖	200 mg·kg <sup>-1</sup>	蛋氨酸及胆碱缺乏饮食小鼠模型	抑制 TLR4 信号通路,减少促炎因子的表达以及升高 HNF4 $\alpha$ 水平	45
枸杞多糖	1 mg·kg <sup>-1</sup>	蛋氨酸及胆碱缺乏饮食小鼠模型	抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3/6 炎症体途径减轻 NASH 进展过程中炎症损伤	46
	1 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	调节转录因子 NF- $\kappa$ B、MAPK 通路缓解肝脏炎症反应	47
虎杖多糖	200、400、800 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	调控 AMPK/SREBP2/LDLR 信号通路改善肝脏慢性炎症	48
丹参多糖	10、20 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	减少巨噬细胞的表达	49
菊苣多糖	50 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	减少促炎因子表达和肝脏中炎症细胞浸润	50
石斛多糖	500 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	改善肝脏炎症反应	51

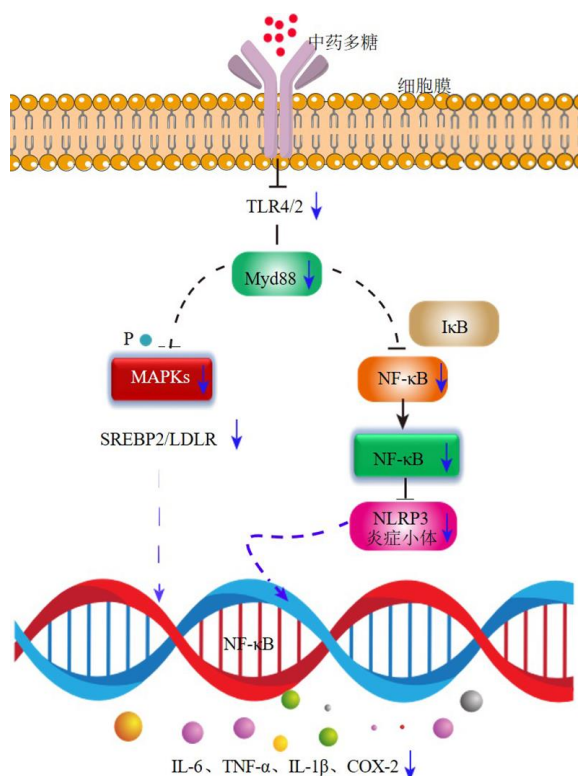


图 3 中药多糖调控免疫炎症反应机制

Fig. 3 Mechanism of regulation of immune inflammatory response by TCM polysaccharides

研究证实中药多糖能够调节巨噬细胞由促炎表型向抗炎表型极化<sup>[53]</sup>。因此,寻找能够靶向巨噬细胞表型极化的中药多糖可能是一种有价值的治疗策略。

#### 4 调节肠-肝轴

对肠-肝轴循环的探索证实,肠道菌群失调与 NAFLD 的进展密切相关,不仅表现为 NAFLD 患者肠道菌群多样性和丰度与健康受试者相比发生巨大变化,还反映出肠道菌群通过肠道代谢物破坏了炎症平衡和糖脂代谢<sup>[54]</sup>。具体而言,肠道菌群失调,如变形菌门和放线菌门丰度增加,拟杆菌门、普雷沃氏门和厚壁菌门数量减少,会降低紧密连接蛋白基因的表达,直接导致肠道屏障功能受损,使有害微生物群通过肠道屏障,诱发免疫细胞炎症,并最终加速 NAFLD 和肝纤维化<sup>[55]</sup>。此外,功能失调的肠道微生物群会产生各种代谢物,如乙醇、短链脂肪酸、脂多糖、胆汁酸、胆碱和氨<sup>[56]</sup>。因此,调节肠道菌群失调已成为促进健康和治疗疾病的新策略。

多糖可以通过调节肠道微生物群的生态平衡来改善 NAFLD<sup>[57]</sup>。虎杖多糖、青蒿多糖、黄芪多糖、铁皮石斛多糖、松花粉多糖、诺尼果多糖被报道可

以改善肠道菌群结构，如降低梭状芽孢杆菌、肠球菌、乳球菌相对丰度，增加拟杆菌与厚壁门菌的相对丰度等，维持肠道菌群稳态，从而限制 NAFLD 的进展<sup>[58-63]</sup>。当发生肠黏膜屏障损伤和肠道通透性增加时，肠道细菌产生的脂多糖转运到血液中会促进 NAFLD 的进展<sup>[64]</sup>。研究证实灵芝多糖可以改善回肠中的闭合蛋白表达，并降低肠道通透性，保护肠道屏障<sup>[65]</sup>。刺梨多糖减少肠道隐窝病变，维持肠道结构的完整性，保护肠道屏障<sup>[66]</sup>。黄芪多糖减轻肠道通透性，改善肠道屏障，减少肠源性内毒素进入肝脏激活 TLR4/MyD88 通路，缓解肝脏脂肪变性<sup>[67]</sup>。茯苓多糖通过抑制 NLRP3 介导的巨噬细胞细胞焦亡，以保护高脂饮食下的肠道屏障的完整性，从而阻止 NAFLD 进展<sup>[68]</sup>。研究发现，来自茯苓的水不溶性多糖可显著增加 NAFLD 小鼠中产生丁酸盐细菌的相对丰度，而丁酸盐可增强回肠中黏膜完整性蛋白和紧密连接蛋白的表达，以维持肠道屏障的完整性并防止有害细菌进入肝脏<sup>[69]</sup>。在另一项研究中，核桃绿壳多糖的摄入不仅增加了短链脂肪酸的含量，而且提高了大鼠肠道中普雷沃氏菌科和异株香藻的相对丰度，从而缓解 NAFLD 炎症反应<sup>[70]</sup>。此外，多糖可以通过调节胆汁酸代谢来改善 NAFLD。研究证实灵芝多糖肽通过增强胆固醇 7- $\alpha$ -单加氧酶和

25-羟基胆固醇 7- $\alpha$ -羟化酶的表达来增加胆汁酸的合成，而增加的胆汁酸可促进法尼醇 X 受体-小异二聚体伴侣 (farnesoid X receptor-small heterodimer partner, FXR-SHP)/成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 通路，抑制脂肪酸的合成，从而改善 NAFLD 的脂肪变性<sup>[71]</sup>。

综上，多糖可以通过在多个相互关联的水平上调节肠肝轴来改善 NAFLD。多糖可以通过恢复肠道微生态来发挥治疗作用。此外，多糖可以通过改善肠道屏障功能来减少内毒素进入人体内循环，从而减轻肝脏炎症。短链脂肪酸是肠道菌群代谢的副产物，是参与脂质代谢和炎症的信号分子<sup>[5]</sup>。多糖可以调节产生短链脂肪酸菌群的相对丰度，从而影响 NAFLD 的发展。胆汁酸代谢与肝脏的稳态密切相关，而多糖可影响胆汁酸的代谢稳态，从而显示出有益的治疗效果 (表 4、图 4)。因此，多糖在治疗 NAFLD 方面具有巨大的潜力和临床研究价值。同时目前的研究主要强调肠道菌群失调与疾病之间的相关性，及疾病结果和肠道菌群改变之间的相关性，还远远不够<sup>[72]</sup>。因此，未来的研究应更加深入探讨肠道菌群失调直接导致疾病发生的详细机制，及如何通过精准调控肠道菌群来开发精准医学，实施针对疾病的治疗。

表 4 中药多糖靶向肠道微生态防治 NAFLD

Table 4 TCM polysaccharide target intestinal microecology for prevention and treatment of NAFLD

中药多糖	给药剂量	实验模型	作用机制	文献
虎杖多糖	400 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	梭状芽孢杆菌、肠球菌、乳球菌相对丰度↓	58
黄芪多糖	20、40、80 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	拟杆菌与厚壁门菌↑，变形菌↓	59
铁皮石斛多糖	350 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	有害菌属的丰度↓，拟杆菌属、双歧杆菌属↑	61
松花粉多糖	0.2、0.4、0.8 g·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	双歧杆菌目↑，肠道菌群多样性↑，维持肠道内菌群稳定	62
诺尼果多糖	200 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	总胆汁酸排出↑，乳酸杆菌、双歧杆菌相对丰度↑	63
灵芝多糖	100 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	改善回肠中的闭合蛋白表达，降低了肠道通透性，保护肠道屏障	64
刺梨多糖	200、400 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	减少肠道隐窝病变，维持肠道结构的完整性，保护肠道屏障	66
黄芪多糖	400 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖大鼠	减小肠道通透性，改善肠道屏障	67
茯苓多糖	50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	抑制 NLRP3 介导的巨噬细胞细胞焦亡，保护的肠道屏障完整性	68
	1.0 g·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	产生丁酸盐的细菌相对丰度↑	69
核桃绿壳多糖	600 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	改善肠道菌群失调，增加了短链脂肪酸的含量	70
灵芝多糖	100 mg·kg <sup>-1</sup>	高脂饮食诱导肥胖小鼠	调节依赖于 FXR-SHP/FGF 通路的胆汁酸合成	71

### 5 其他途径

目前，越来越多的证据表明，肝细胞凋亡可能是 NAFLD 发病的关键因素，同时也是其疾病进展的重要标志<sup>[73]</sup>。内在凋亡途径的关键调控因子是 B

淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) <sup>[74]</sup>。研究表明，虫草花多糖可通过调控 Bcl-2/Bax 信号通路抑制肝细胞凋亡，从而改善肝纤维化，

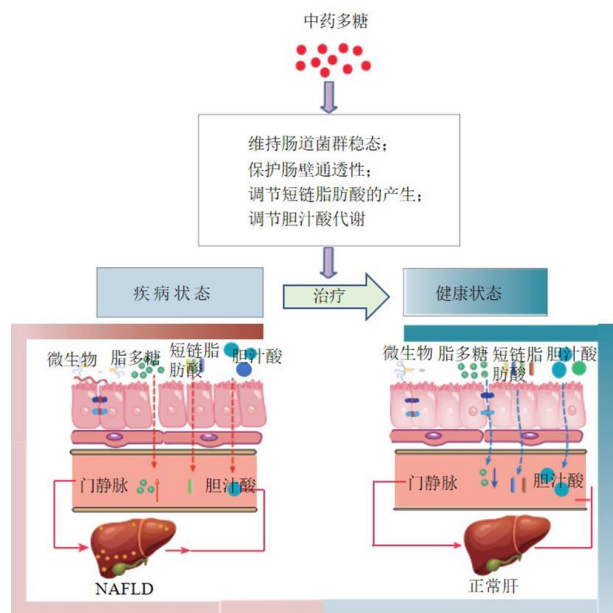


图4 中药多糖调节肠-肝轴作用机制

Fig. 4 Mechanism of regulation of gut-liver axis by TCM polysaccharides

缓解 NAFLD 进程<sup>[75]</sup>。肝纤维化预示着 NAFLD 的预后不良，其特征是异常的修复反应和代谢紊乱导致细胞外基质过度积累<sup>[76]</sup>。党参根多糖、枸杞多糖、竹荪多糖、冬虫夏草菌丝体多糖、姬松茸多糖等报道可抑制炎症反应，减少细胞外基质沉积，缓解肝纤维化<sup>[77-81]</sup>。

## 6 结语与展望

由于 NAFLD 起病隐匿，早期临床表现及症状隐匿且缺乏特异性，导致其容易被忽视，若不及时诊治可由单纯性脂肪肝向 NASH 及肝纤维化发展<sup>[82]</sup>，延缓 NAFLD 进展或逆转这种疾病的结局具有重要的临床价值。多糖是中药化学成分的重要组成部分，具有多种生物活性。大量临床前试验表明，中药多糖通过靶向多种机制，包括改善脂质代谢、胰岛素抵抗、调控氧化应激、减轻免疫反应、调节肠道菌群稳态、减少细胞凋亡及抗肝纤维化等，具有明确而显著的抗 NAFLD 作用。更重要的是，一些多糖可以通过同时靶向不同机制来改善 NAFLD，从而显示出作为新型抗 NAFLD 药物的巨大潜力(图 5)。

然而，仍有一些重大挑战需要面对。一方面，多糖是结构复杂的高分子化合物，使质量控制成为一大障碍；另一方面，多糖大多为粗多糖，除了有效成分外，混合物中还可能存在糖蛋白、糖脂或其他结构不同的杂多糖。值得注意的是，这些杂质还可能增加潜在的风险或毒性，如肝毒性或肾毒性。

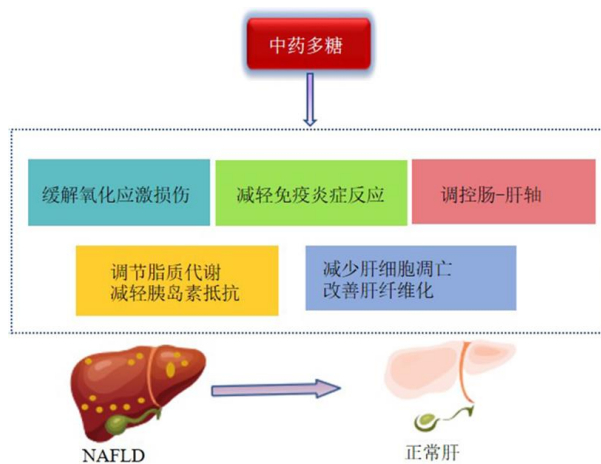


图5 中药多糖抗 NAFLD 作用机制

Fig. 5 Anti-NAFLD mechanism of TCM polysaccharides

这些不良影响在毒理学研究中不容忽视。为了更好地理解多糖对 NAFLD 的影响，需要获得具有详细结构特征的均相多糖，以有利于探索抗 NAFLD 多糖的构效关系，揭示抗 NAFLD 作用的靶点。同时，未来的研究可通过充分整合人工智能、组学、高通量筛选等技术解决方案，并扩展中药的指纹图谱和数据库，为更多药物的发现提供资源，为 NAFLD 的靶向调节提供基础。到目前为止，多糖在当前研究中的有效性大多在临床前阶段得到认可。因此，涉及其实际疗效和临床潜在机制的系统评估至关重要，仍需更多的多中心大样本临床研究作为支撑。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Chan W K, Wong V W S. Meaning of non-overlapping patients between the MAFLD and NAFLD definitions [J]. *Liver Int*, 2022, 42(2): 271-273.
- [2] Drescher H K, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Current status in testing for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 845.
- [3] Yin X Z, Guo X Y, Liu Z J, et al. Advances in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2844.
- [4] Rong L, Zou J Y, Ran W, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 13: 1087260.
- [5] Hu Y L, Ma Q L, Dong X Q, et al. Research progress on the therapeutic effects of polysaccharides on non-alcoholic fatty liver diseases [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1107551.
- [6] 王迪, 李钧, 侯兵乔, 等. 中药多糖对肿瘤微环境中免疫细胞调节作用研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(13):

- 4346-4358.
- [7] He X M, Liu L Y, Gu F L, *et al.* Exploration of the anti-inflammatory, analgesic, and wound healing activities of *Bletilla Striata polysaccharide* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261(Pt 2): 129874.
- [8] 赖梦亭, 肖平, 方悦悦, 等. 中药多糖免疫调节作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3337-3348.
- [9] 郭靖文, 付志飞, 詹家国, 等. 中药多糖防治心血管疾病作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1779-1785.
- [10] Ipsen D H, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(18): 3313-3327.
- [11] Li Y, Ma Z Q, Jiang S, *et al.* A global perspective on FoxO1 in lipid metabolism and lipid-related diseases [J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66: 42-49.
- [12] Pei K, Gui T, Kan D F, *et al.* An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4020249.
- [13] Barbieri E, Santoro N, Umamo G R. Clinical features and metabolic complications for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in youth with obesity [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1062341.
- [14] Jian C S, Fu J J, Cheng X, *et al.* Low-dose sorafenib acts as a mitochondrial uncoupler and ameliorates nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6): 1206.
- [15] Zhang L, Wang Y J, Wu F, *et al.* MDG, an *Ophiopogon japonicus* polysaccharide, inhibits non-alcoholic fatty liver disease by regulating the abundance of *Akkermansia muciniphila* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 196: 23-34.
- [16] Li D D, Ma J M, Li M J, *et al.* Supplementation of *Lycium barbarum* polysaccharide combined with aerobic exercise ameliorates high-fat-induced nonalcoholic steatohepatitis via AMPK/PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$  pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3247.
- [17] Jia L, Li W, Li J N, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis by up-regulating SIRT1 expression and deacetylase activity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36209.
- [18] 吴金滢, 王春梅. 五味子多糖对 NAFLD 大鼠肝脏 SREBP2/HMGCR 表达的影响 [J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(6): 401-404.
- [19] Wang C M, Yuan R S, Zhuang W Y, *et al.* *Schisandra* polysaccharide inhibits hepatic lipid accumulation by downregulating expression of SREBPs in NAFLD mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 195.
- [20] Sun W M, Wang Y P, Duan Y Q, *et al.* *Radix Hedysari* polysaccharide suppresses lipid metabolism dysfunction in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease via adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway activation [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3): 1237-1244.
- [21] Yan Z G, Fan R F, Yin S J, *et al.* Protective effects of *Ginkgo biloba* leaf polysaccharide on nonalcoholic fatty liver disease and its mechanisms [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 80: 573-580.
- [22] 贺映侠, 严凤琴, 明小燕, 等. 红芪多糖对 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型糖代谢及胰岛素敏感性的影响和机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7): 870-874.
- [23] Wang K P, Cao P, Wang H X, *et al.* Chronic administration of *Angelica sinensis* polysaccharide effectively improves fatty liver and glucose homeostasis in high-fat diet-fed mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26229.
- [24] 窦彦丽, 陈金鳌. 灵芝多糖结合有氧运动对高血脂症小鼠的降脂和抗氧化水平的影响 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(9): 372-380.
- [25] 吴琼. 甘草粗多糖对非酒精性脂肪肝大鼠的保护作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [26] Sadasivam N, Kim Y J, Radhakrishnan K, *et al.* Oxidative stress, genomic integrity, and liver diseases [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3159.
- [27] Arroyave-Ospina J C, Wu Z M, Geng Y N, *et al.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for prevention and therapy [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 174.
- [28] Karunatileke N C, Fast C S, Ngo V, *et al.* Nrf2, the major regulator of the cellular oxidative stress response, is partially disordered [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7434.
- [29] Deng X Q, Ke X H, Tang Y B, *et al.* *Sagittaria sagittifolia* polysaccharide interferes with arachidonic acid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease mice via Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110806.
- [30] Zhang Y D, Wang H L, Zhang L, *et al.* *Codonopsis lanceolata* polysaccharide CLPS alleviates high fat/high sucrose diet-induced insulin resistance via anti-oxidative stress [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145: 944-949.
- [31] 樊荣, 马国华, 于珊珊. 天麻多糖对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(1): 381-391.
- [32] 叶贤英, 朱丽军, 陈瑶, 等. 裙带菜多糖对动脉粥样硬化并发非酒精性脂肪肝小鼠的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1065-1072.
- [33] Zhang Y N, Guo Y Q, Fan Y N, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides promotes mitochondrial biogenesis and energy balance in a NAFLD cell model [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(11): 975-982.
- [34] Hu Y Y, Yin F W, Liu Z Y, *et al.* *Acerola* polysaccharides



- ameliorate high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through reduction of lipogenesis and improvement of mitochondrial functions in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 1037-1048.
- [35] Zhu H, Wang Z J, Wu Y L, *et al.* Untargeted metabolomics reveals intervention effects of chicory polysaccharide in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 128: 363-375.
- [36] 张磊, 金智生, 金彩云, 等. 红芪多糖对 ob/ob 小鼠肝脂质氧化的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(9): 1078-1082.
- [37] 朱琪, 李庚喜, 曾立, 等. 玉竹多糖对高脂饮食诱导的大鼠肥胖和非酒精性脂肪肝的作用 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1612-1617.
- [38] Petrescu M, Vlaicu S I, Ciumărnean L, *et al.* Chronic inflammation—a link between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dysfunctional adipose tissue [J]. *Medicina*, 2022, 58(5): 641.
- [39] Yang B, Luo W, Wang M X, *et al.* Macrophage-specific MyD88 deletion and pharmacological inhibition prevents liver damage in non-alcoholic fatty liver disease via reducing inflammatory response [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(10): 166480.
- [40] Zhang W F, Wu Y K, Mu D, *et al.* Kupffer cells: Increasingly significant role in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Hepatol*, 2014, 13(5): 489-495.
- [41] Thibaut R, Gage M C, Pineda-Torra I, *et al.* Liver macrophages and inflammation in physiology and physiopathology of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *FEBS J*, 2022, 289(11): 3024-3057.
- [42] Zhu L X, Baker R D, Baker S S. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1/2): 245-251.
- [43] Yue S R, Tan Y Y, Zhang L, *et al.* *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides ameliorate non-alcoholic steatohepatitis in mice associated with gut microbiota and the TLR2/NLRP3 pathway [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 885039.
- [44] Zhong M Y, Yan Y, Yuan H S, *et al.* *Astragalus mongholicus* polysaccharides ameliorate hepatic lipid accumulation and inflammation as well as modulate gut microbiota in NAFLD rats [J]. *Food Funct*, 2022, 13(13): 7287-7301.
- [45] Khan T J, Xu X F, Xie X L, *et al.* *Tremella fuciformis* crude polysaccharides attenuates steatosis and suppresses inflammation in diet-induced NAFLD mice [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(3): 1224-1234.
- [46] Xiao J, Wang F, Liang E C, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides improve hepatic injury through NFκB and NLRP3/6 pathways in a methionine choline deficient diet steatohepatitis mouse model [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt B): 1480-1489.
- [47] Xiao J, Xing F Y, Huo J, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides therapeutically improve hepatic functions in non-alcoholic steatohepatitis rats and cellular steatosis model [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5587.
- [48] Zeng L, Zhong F W, Chen Z L, *et al.* *Polygonatum sibiricum* polysaccharides protect against obesity and non-alcoholic fatty liver disease in rats fed a high-fat diet [J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2022, 11(4): 1045-1052.
- [49] Li L X, Lan X T, Peng X, *et al.* Polysaccharide from *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* attenuates the progress of obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease through modulating intestinal microbiota-related gut-liver axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10620.
- [50] Li S J, Wu Y L, Jiang H T, *et al.* Chicory polysaccharides alleviate high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via alteration of lipid metabolism- and inflammation-related gene expression [J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2022, 11(4): 954-964.
- [51] Xu D T, Zhang H Y, Wang X Y. Effects of tin caulis dendrobium polysaccharide on the prevention of non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *R Bras Zootec*, 2017, 46(8): 652-656.
- [52] Alabdulaali B, Al-Rashed F, Al-Onaizi M, *et al.* Macrophages and the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1195699.
- [53] 刘想, 付王威, 牛晓琴, 等. 黑灵芝多糖对脂多糖诱导巨噬细胞 M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub> 表型转化的影响 [J]. 食品科学, 2018, 39(19): 141-146.
- [54] Tilg H, Adolph T E, Dudek M, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: The interplay between metabolism, microbes and immunity [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(12): 1596-1607.
- [55] Hrnčir T, Hrnčírova L, Kverka M, *et al.* Gut microbiota and NAFLD: Pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(5): 957.
- [56] Krautkramer K A, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-Kingdom intermediates [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(2): 77-94.
- [57] Chen X, Liu M H, Tang J, *et al.* Research progress on the therapeutic effect of polysaccharides on non-alcoholic fatty liver disease through the regulation of the gut-liver axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11710.
- [58] Wang Y, Fei Y Q, Liu L R, *et al.* *Polygonatum odoratum* polysaccharides modulate gut microbiota and mitigate experimentally induced obesity in rats [J]. *Int J Mol Sci*,

- 2018, 19(11): 3587.
- [59] Li J J, Pang B, Shao D Y, et al. *Artemisia sphaerocephala* Krasch polysaccharide mediates lipid metabolism and metabolic endotoxaemia in associated with the modulation of gut microbiota in diet-induced obese mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 147: 1008-1017.
- [60] 何旭云, 贺姣姣, 郑宁宁, 等. 黄芪多糖对肥胖小鼠的减肥作用与调节肠道菌群的关系研究 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(11): 2379-2384.
- [61] 黄莉莉, 郑淘, 唐圆, 等. 铁皮石斛多糖对高脂饮食小鼠肠腔菌群的影响 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(4): 1082-1088.
- [62] 张任帅. 松花粉与松花粉多糖对小鼠菌群代谢及相关代谢影响的研究 [D]. 济南: 山东师范大学, 2019.
- [63] 邹嘉琪, 吴小勇, 彭紫君, 等. 诺尼果多糖对高脂膳食小鼠胆汁酸代谢和肠道菌群的影响 [J]. *现代食品科技*, 2024, 40(6): 1-11.
- [64] Lang S, Schnabl B. Microbiota and fatty liver disease—the known, the unknown, and the future [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 233-244.
- [65] Jin M L, Zhu Y M, Shao D Y, et al. Effects of polysaccharide from mycelia of *Ganoderma lucidum* on intestinal barrier functions of rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94(Pt A): 1-9.
- [66] 张潘, 汪磊, 陈洁, 等. 刺梨多糖对非酒精性脂肪肝小鼠回肠黏膜屏障功能的影响 [J]. *食品科学*, 2023, 44(3): 127-136.
- [67] 王春花, 孙雪芳. 黄芪多糖在小鼠肝脏脂肪变性中的作用 [J]. *湖北农业科学*, 2021, 60(8): 121-125.
- [68] Ye H X, Ma S Y, Qiu Z T, et al. *Poria cocos* polysaccharides rescue pyroptosis-driven gut vascular barrier disruption in order to alleviates non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115457.
- [69] Sun S S, Wang K, Ma K, et al. An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1): 3-14.
- [70] Wang G L, Yang X Y, Wang J, et al. Walnut green husk polysaccharides prevent obesity, chronic inflammatory responses, nonalcoholic fatty liver disease and colonic tissue damage in high-fat diet fed rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 879-898.
- [71] Zhong D D, Xie Z W, Huang B Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide alleviates hepatosteatosis via modulating bile acid metabolism dependent on FXR-SHP/FGF [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 1163-1179.
- [72] Zhu L R, Li S S, Zheng W Q, et al. Targeted modulation of gut microbiota by traditional Chinese medicine and natural products for liver disease therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1086078.
- [73] Huang E J, Xu K, Gu X M, et al. PinX1 depletion improves liver injury in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease via increasing telomerase activity and inhibiting apoptosis [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2021, 161(8/9): 449-462.
- [74] Banta K L, Wang X Y, Das P, et al. B cell lymphoma 2 (Bcl-2) residues essential for Bcl-2's apoptosis-inducing interaction with Nur77/Nor-1 orphan steroid receptors [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(13): 4724-4734.
- [75] 刘广庆, 王丹丹, 余茂耘, 等. 虫草花多糖抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化的作用与机制 [J]. *合肥工业大学学报: 自然科学版*, 2022, 45(3): 411-416.
- [76] An L X, Wirth U, Koch D, et al. Metabolic role of autophagy in the pathogenesis and development of NAFLD [J]. *Metabolites*, 2023, 13(1): 101.
- [77] Meng X Q, Kuang H X, Wang Q H, et al. A polysaccharide from *Codonopsis pilosula* roots attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via modulation of TLR4/NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110180.
- [78] Gan F, Liu Q, Liu Y H, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides improve CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis, inflammatory response and TLRs/NF- $\kappa$ B signaling pathway expression in Wistar rats [J]. *Life Sci*, 2018, 192: 205-212.
- [79] Wang G Z, Zuo P P, Ding K, et al. Intervention study of *Dictyophora polysaccharides* on arsenic-induced liver fibrosis in SD rats [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 7509620.
- [80] Tian H J, Liu L, Li Z X, et al. Chinese medicine CGA formula ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride involving inhibition of hepatic apoptosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232: 227-235.
- [81] Nakamura A, Zhu Q, Yokoyama Y, et al. *Agaricus brasiliensis* KA21 may prevent diet-induced nash through its antioxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic activities in the liver [J]. *Foods*, 2019, 8(11): 546.
- [82] Ding M N, Zhou F, Li Y J, et al. Cassiae Semen improves non-alcoholic fatty liver disease through autophagy-related pathway [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(3): 421-429.

[责任编辑 赵慧亮]