

• 综 述 •

中医药调控生物钟防治代谢相关脂肪性肝病的研究进展

张 策¹, 时庆斌², 樊 旭^{1*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

2. 辽宁省抚顺市中心医院, 辽宁 抚顺 113000

摘 要: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) 是目前最常见的慢性肝病之一, 严重威胁人们的健康。研究表明, 生物钟在 MAFLD 的发生和发展中扮演重要角色, 尤其是在脂质代谢、胰岛素抵抗、线粒体功能、内质网应激、氧化应激和肠道微生物群等生理过程的调节方面。中医药在 MAFLD 的治疗中显示出较好的疗效, 且具有多靶点、全方位、低毒性等优势。实验研究表明中医药能通过调控生物钟来防治 MAFLD。通过对生物钟与 MAFLD 的关系及中医药通过调控生物钟来防治 MAFLD 的作用机制进行综述, 为 MAFLD 的中医诊治及新药研发提供参考。

关键词: 生物钟; 昼夜节律; 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 中医药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)10-3688-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.026

Research progress on traditional Chinese medicine in prevention and treatment of metabolic-associated fatty liver disease by regulating biological clock

ZHANG Ce¹, SHI Qingbin², FAN Xu¹

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. Liaoning Fushun Central Hospital, Fushun 113000, China

Abstract: Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most common chronic liver diseases and a serious threat to human health. Studies have shown that the biological clock plays an important role in the occurrence and development of MAFLD, especially in the regulation of several physiological processes, such as lipid metabolism, insulin resistance, mitochondrial function, endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and gut microbiota. TCM has shown better efficacy in the treatment of MAFLD and has the advantages of multi-targeting, omni-directional and low toxicity. Experimental studies have shown that TCM can prevent and treat MAFLD by regulating the biological clock, therefore, this article reviews the relationship between the biological clock and MAFLD, and the mechanism of TCM in preventing and treating MAFLD by regulating the biological clock, with a view to providing references for the diagnosis and treatment of MAFLD and the research and development of new drugs.

Key words: biological clock; circadian rhythm; metabolic-associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; traditional Chinese medicine

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指在没有过量饮酒且排除其他明确肝损伤因素的情况下, 肝脏内脂肪过度沉积所引起的一系列肝脏疾病^[1], 2020 年国际专家共识将其更名为代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated

fatty liver disease, MAFLD), 新诊断标准是存在肝脏脂肪变性, 并伴有超重或肥胖、存在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和代谢失调中的任意 1 项^[2]。MAFLD 目前是最常见的慢性肝病, 全球患病率已高达 30%^[3], 在中国患病率高达

收稿日期: 2025-01-25

基金项目: 辽宁省教育厅基本科研项目 (LJKMZ20221307)

作者简介: 张 策, 博士研究生, 研究方向为常见病的针灸养生机制及临床应用。E-mail: 2458245356@qq.com

*通信作者: 樊 旭, 博士, 教授, 博士生导师, 从事常见病的针灸养生机制及临床应用研究。E-mail: fanxulw@163.com

29.2%，且逐年增加，并出现低龄化趋势，严重威胁人民健康^[4]。

大量研究表明，生物钟参与 MAFLD 的发生发展^[5]。昼夜节律紊乱（如熬夜、倒班）或生物钟基因的突变与破坏可引发脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍、内质网应激、氧化应激及肠道微生物群失调等病理生理变化，这些机制与 MAFLD 的发生发展密切相关。近年来，中医药被广泛用于 MAFLD 的临床治疗，且在临床上取得了较好的治疗效果^[6]。大量实验研究显示中医药能够通过调节生物钟改善 MAFLD。因此，本文首先阐明了生物钟与 MAFLD 的关系，然后总结了中医药调控生物钟防治 MAFLD 的机制，旨在为中医药防治 MAFLD 提供新的研究思路和理论基础。

1 生物钟概述

生物钟又称昼夜节律，是生物体为适应地球自转引起的昼夜周期性变化而进化形成的一种内源性调控系统。生物钟通过调控生物体的行为活动及代谢、激素分泌和免疫等生理过程，使其呈现 24 h 的昼夜节律性变化，以适应自然环境的周期性变化^[7]。在哺乳动物中，生物钟系统由位于大脑视交叉上核中的中央生物钟和分布于各组织中的外周生物钟组成。中央生物钟感知外界光信号后，通过神经和体液途径调控外周生物钟，使机体的昼夜节律与外部环境保持一致^[8]。外周生物钟还受其他外部线索的调节。如进餐时间和饮食营养成分能够调节肠和肝中的生物钟^[9]，运动可以调节肌肉和肺组织中的生物钟^[10]。

在分子水平上，哺乳动物的生物钟受到生物钟基因及其编码蛋白通过转录-翻译反馈回路的相互作用机制精确调控。生物钟基因主要包括核心基因时钟节律调节因子（circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK）、脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1（brain and muscle arnt-like 1, BMAL1），负反馈基因周期蛋白（period, PER）、隐花色素（cryptochrome, CRY），靶基因和钟控基因视黄酸相关的孤儿核受体（reverse erythroblastosis virus, REV-ERBs）、维甲酸相关孤儿核受体（retinoic acid receptor-related orphan receptors, RORs）、分化型胚胎软骨发育基因（differentiated embryo-chondrocyte expressed gene, DEC1）、D-box 结合 PAR-bZIP 转录因子（albumin D-site-binding protein, DBP）、蛋白核因子白细胞介素 3 调节因子（nuclear factor

interleukin 3 regulated, NFIL3）等。

生物钟的转录-翻译反馈回路主要由核心反馈环路和辅助调控环路构成。核心反馈环路：CLOCK 和 BMAL1 形成 CLOCK-BMAL1 异二聚体，通过与 PER 和 CRY 基因启动子中的 E-box 结合促进其转录。PER 和 CRY 蛋白形成二聚体并返回细胞核，能够抑制 CLOCK-BMAL1 的活性，从而负反馈调节自身的表达。辅助调控环路：（1）核心反馈环路中的 BMAL1 还受 ROR α/β 和 REV-ERB α/β 的调节，二者竞争性与 BMAL1 基因上的 RORE 结合元件结合，ROR α/β 促进 BMAL1 的表达，REV-ERB α/β 抑制 BMAL1 的表达；（2）DEC1/2 能够通过直接与 BMAL1 蛋白结合形成 DEC-BMAL1 复合物或与 CLOCK-BMAL1 竞争结合 E-box 元件，来抑制 CLOCK-BMAL1 异二聚体的形成及其转录活性，间接调控自身的表达，形成负反馈回路；（3）核心反馈环路中的 PER1/2 还受 DBP 和 NFIL3 的调节，二者与 PER1/2 基因上的 D-box 元件竞争性结合，DBP 促进 PER1/2 的表达，NFIL3 抑制 PER1/2 的表达。这种竞争性调控确保了昼夜节律的稳定性和适应性^[11]。

2 生物钟与 MAFLD 的关系

2.1 生物钟调节肝脏脂质代谢

肝脏是脂质代谢的核心器官，当脂质的摄取和处理能力失衡时，肝脏就无法有效清除过多的脂肪，导致脂肪在肝细胞内积累，进而引发脂肪变性，促进 MAFLD 的发生发展^[12]。生物钟通过有节奏地激活和调节参与脂质合成、分解和运输的蛋白质，在维持脂质稳态中发挥重要作用。肝脏胆固醇生物合成具有昼夜节律性，REV-ERB α 通过调节胆固醇合成调控因子甾醇反应元件结合蛋白（sterol regulatory element-binding protein, SREBP）的活性，来调控肝脏胆固醇昼夜节律性合成^[13]。胆固醇转化为胆汁酸的限速酶细胞色素 P450 家族成员 7A1（cytochrome P450 7A1, CYP7A1）的表达也受到 REV-ERB α 的调控^[13]。此外，BMAL1 通过沉默 GATA 结合蛋白 4 调节胆固醇的排泄^[14]。脂肪酸合成的主要底物乙酰辅酶 A 的浓度在肝脏中呈现昼夜节律波动^[15]，而 REV-ERBs 通过抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 和脂肪酸合酶等脂肪生成酶的表达，影响脂肪酸的合成^[16]。DEC1 和 DEC2 则通过与 SREBP1c 的启动子区域结合，抑制肝脏中的脂肪生成，进一步调节脂肪酸合成^[17]。在脂肪酸氧化方面，限速酶肉碱棕榈酰转移酶 1（carnitine

palmitoyltransferase 1, CPT1) 的表达呈现昼夜节律性变化^[18]。BMAL1 是过氧化物酶体增植物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 基因表达的上游调节因子^[19], 后者可以与过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 相互作用, 从而促进线粒体脂肪酸 β -氧化^[20]。由于脂质不溶于水, 它们需要载体在血液中循环。脂蛋白负责运输胆固醇、三酰甘油 (triglyceride, TG) 和磷脂等酯化脂质。载脂蛋白 B 作为脂蛋白颗粒的核心成分, 其在肝脏和肠道中的表达也呈现昼夜节律性^[21]。BMAL1 通过小异二聚体伴侣和 cAMP 反应元件结合蛋白 H 调节原始脂蛋白的合成及其扩增成更大的脂蛋白^[14]。然而, 昼夜节律紊乱会导致脂质代谢紊乱。研究报道, 相较于日班工人, 轮班工人出现 TG 水平升高、高密度脂蛋白水平降低及肥胖的现象更普遍^[22]。CLOCK 基因缺陷会上调脂质合成并抑制 β -氧化^[23], CLOCK 突变小鼠的昼夜摄食节律明显减弱, 食欲亢进并发展为肥胖, 同时出现高脂血症、肝脏脂肪变性和高血糖等代谢综合征^[24]。BMAL1 缺陷会增加肝脏脂蛋白分泌并减少胆固醇排泄到胆汁中, 增加血浆脂质和动脉粥样硬化风险^[25]。肝脏中 REV-ERB α 的缺失会导致肝脂肪变性^[26]。此外, PER3 也参与脂质代谢, 与野生型小鼠相比, 当暴露于高脂饮食时, PER3 缺陷小鼠体质量显著增加^[27]。综上, 生物钟紊乱可引起脂质代谢紊乱, 促进 MAFLD 的发生发展。

2.2 生物钟参与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗定义为胰岛素组织靶标对胰岛素的反应减弱^[28]。胰岛素抵抗是 MAFLD 的病理生理学标志, 会促进 MAFLD 的发生发展。生物钟通过调控胰岛素分泌和敏感性的昼夜节律性。白天, 人体胰岛素的分泌增加, 并在 12: 00~18: 00 达到高峰; 晚上, 胰岛素分泌减少, 夜间睡眠时分泌最少^[29]。此外, 与白天相比, 晚上细胞对胰岛素的敏感性也会降低^[30]。研究发现, 胰岛素分泌和胰岛转录调节的昼夜节律控制是通过 CLOCK-BMAL1 异二聚体与关键的胰岛转录因子胰十二指肠同源盒 1 的 DNA 节律性结合, 及胰岛细胞特异性增强子的同时招募来协调的^[31]。REV-ERB α 在调节胰岛素分泌、胰高血糖素释放及胰腺 β 细胞增殖中发挥重要作用^[32]。在白色脂肪组织中, REV-ERB α 驱动视黄醇结合蛋白受体 6 的昼夜节律性表达和信号传导, 影响胰岛

素反应的昼夜节律性, 并调控胰岛素敏感性和代谢稳态^[33]。昼夜节律紊乱会显著影响胰岛素的分泌和敏感性, 从而增加胰岛素抵抗的风险。研究表明, 短期昼夜节律错位会导致胰岛素敏感性显著降低^[34]。一项横断面研究还发现, 轮班工人的胰岛素抵抗指数显著增加, 表明轮班工作是胰岛素抵抗的重要风险因素^[35]。研究发现, CLOCK 突变和 BMAL1 敲除小鼠都表现出胰岛大小和增殖缺陷、胰岛素分泌减少和葡萄糖耐量受损^[36], 胰岛素敏感性的昼夜节律性变化受损^[37]。在胰岛素抵抗条件下, 增加 CLOCK 和 BMAL1 表达可改善肝脏胰岛素敏感性, 减轻胰岛素抵抗^[37]。CRY1/2 基因缺失会引起胰岛素和胰高血糖素分泌的昼夜节律性紊乱, 导致胰岛素抵抗、高血压、葡萄糖耐量受损和血脂异常^[38-39]。肝脏过表达 CRY1/2 能够降低胰岛素抵抗 db/db 小鼠的血糖浓度, 提高胰岛素敏感性^[40]。综上, 生物钟紊乱可影响胰岛素的分泌和敏感性, 导致胰岛素抵抗, 促进 MAFLD 的发生发展。

2.3 生物钟调控线粒体功能

线粒体是细胞中重要的细胞器, 是细胞的能量工厂和代谢调控中心。研究表明 MAFLD 是一种线粒体疾病, 因为线粒体功能障碍通过破坏代谢平衡和信号传导, 显著提高了肝细胞对内外部应激的敏感性, 从而促进 MAFLD 的发生和发展^[41]。据报道, 约 38% 的线粒体注释蛋白呈现 24 h 周期性振荡^[18]。通过 BMAL1、CLOCK 和 CRY 的染色质免疫沉淀测序数据分析发现, 共有 211 个基因与线粒体功能相关, 包括氧化磷酸化复合物成分、三羧酸循环、线粒体动力学、 β -氧化、代谢物转运蛋白及细胞凋亡等, 表明线粒体的多种功能受到生物钟的调控^[42]。此外, 线粒体的形态在 1 天中呈现周期性变化^[43]。研究发现, 线粒体动力学、自噬和生物发生是 BMAL1 的转录靶标。BMAL1 控制的线粒体功能调节氧化应激, 维持肝脏和全身脂质稳态和胰岛素反应^[44]。肝脏 BMAL1 特异性敲除小鼠肝脏的线粒体 β -氧化功能受损^[45]。CLOCK 通过调节线粒体膜电位、线粒体外膜通透性和凋亡因子参与肝细胞的线粒体凋亡途径^[46]。PER1/2 调控肝脏中处理脂质和碳水化合物的限速线粒体酶 (如 CPT1 和丙酮酸脱氢酶) 的昼夜积累, 根据能量供需的日常变化优化线粒体代谢^[18]。PER1 能同步线粒体三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的产生, 以满足氧化应激下细胞能量需求的波动^[47]。综上, 生物钟紊乱可引起线粒

体功能障碍, 导致肝细胞损伤和代谢异常, 促进 MAFLD 的发生发展。

2.4 生物钟参与内质网应激

内质网是蛋白质合成、折叠、修饰及转运的主要场所, 同时还参与脂质和碳水化合物的代谢、药物代谢以及细胞内钙稳态的维持。当内质网功能受到内外环境(包括营养不良、氧化应激、高糖和高脂等)的干扰时, 未折叠或错误折叠蛋白质在内质网腔内过量积聚会触发内质网应激, 进而激活机体保护性反应来缓解应激并恢复内质网稳态, 即未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)[48]。持续激活的 UPR 会引发内质网超负荷反应, 引发肝脂质代谢紊乱、炎症和肝细胞凋亡, 诱导肝脏脂肪变性和肝损伤, 加速 MAFLD 疾病进展[49]。生物钟调控内质网应激和 UPR 相关蛋白的节律性表达。UPR 由内质网膜上的 3 个主要感受器介导, 分别为蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需要酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)和激活转录因子 6 α (activating transcription factor 6 α , ATF6 α)。生物钟通过同步 IRE1 α 通路的节律性激活(12 h 周期振荡)来调控肝脏代谢[50]。PERK 下游的 ATF4 受 CLOCK 调控, 其表达在小鼠组织和胚胎成纤维细胞中表现出昼夜节律性振荡[51]。研究发现, 长期夜班工作等引起的昼夜节律失调会促进内质网应激, 导致血糖和血脂紊乱[52]。睡眠剥夺引起的昼夜节律紊乱导致肝脏内质网应激、肝细胞损伤和肝脏脂质堆积[53]。CLOCK 突变小鼠肝脏 PERK/真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)通路被激活, 出现严重的内质网应激, 导致肝细胞损伤[54]。CRY1/2 敲除扰乱了 IRE1 α 介导的 UPR 的节律性激活, 引发内质网定位酶的失调, 导致 SREBP 转录因子的异常激活, 造成肝脏脂质代谢受损[50]。综上, 生物钟紊乱可诱发内质网应激, 导致肝细胞损伤和代谢异常, 促进 MAFLD 的发生发展。

2.5 生物钟参与氧化应激

当活性氧过量产生超过抗氧化系统清除能力时就会导致氧化应激的发生[55]。氧化应激被认为是导致 MAFLD 肝损伤和疾病进展的主要因素[56]。生物钟通过控制线粒体营养物质的氧化速度, 确保其与 ATP 的产生保持平衡, 从而最大限度地减少活性氧的生成[57]。在氧化应激条件下, 抗氧化系统的主要调节因子核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2

related factor 2, Nrf2)易位到细胞核, 通过与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合, 驱动多种抗氧化酶的表达。BMAL1 通过与 Nrf2 基因启动子结合, 直接调控 Nrf2/ARE 通路的节律性激活[58]。人体内的氧化应激酶过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性存在昼夜节律变化[59]。研究发现, 光照明暗周期改变引起的昼夜节律紊乱会诱发小鼠肝脏氧化应激和肠道通透性增加, 加剧肝损伤[60]。持续蓝光暴露会扰乱昼夜节律, 促使血浆皮质酮水平上升, 从而诱发肝脏氧化应激, 并进一步引发肝脂肪变性炎症反应[61]。BMAL1 敲除会导致活性氧积累, MAFLD 小鼠肝脏中 CLOCK 和 BMAL1 水平与活性氧积累呈负相关[62]。作为核心昼夜节律调节剂, 褪黑激素通过恢复肝脏生物钟基因和 Nrf2 抗氧化通路的节律性表达, 有效改善高脂高果糖饮食和/或时差诱导的 MAFLD 小鼠的脂代谢紊乱、肝功能异常和肝脏脂肪变性[63]。综上, 生物钟紊乱可诱发氧化应激, 导致肝细胞损伤和代谢异常, 促进 MAFLD 的发生发展。

2.6 生物钟影响肠道微生物群

肠道微生物群包括肠道中的细菌、病毒、真菌和其他微生物, 其中细菌占微生物菌群总数的 95%[64]。肠道微生物群在调节能量平衡和脂肪沉积中起重要作用[65]。肠道微生物群失调是 MAFLD 发生发展的重要因素之一[66]。大约 60% 的肠道微生物组成表现出昼夜节律性, 其中超过 20% 的小鼠肠道共生细菌物种和 10% 的人类共生物种呈现显著的昼夜变化。肠道微生物群的功能也随肠道微生物组成变化而呈现明显的昼夜波动, 如参与能量代谢、DNA 修复和细胞生长的基因在黑暗(活跃)期达到丰度高峰, 而参与解毒、运动和环境感应的基因在光照(非活跃)期达到高峰[67]。持续的时差、生物钟基因缺陷和高脂饮食喂养会破坏肠道微生物群的节律性振荡。时差干预小鼠时肠道微生物的节律性活动消失, 且随着时差时间增加, 肠道菌群失调程度加剧, 导致葡萄糖耐量受损和肥胖。当时差组小鼠的粪便移植到无时差诱导的无菌小鼠体内时, 后者也表现出代谢异常, 进一步证明肠道菌群与昼夜节律紊乱引起的代谢异常密切相关[67]。BMAL1 缺陷小鼠微生物组节律中断导致次级胆汁酸水平改变, 这与在肥胖和 T2DM 患者中发现的情况相似[68]。PER3 缺乏会导致小鼠肠道微生物群组成紊乱和微

生物组昼夜节律失调,进而影响炎症、脂质合成和线粒体稳态^[69]。高脂肪饮食会改变小鼠肠道微生物群结构和功能的昼夜振荡,导致肝脏生物钟的重新编程,从而导致肥胖的发展、葡萄糖耐量受损、胰

岛素抵抗增加和脂质代谢受损^[70]。综上,生物钟紊乱可引起肠道微生物群失调,导致代谢异常,促进 MAFLD 的发生发展。

生物钟与 MAFLD 的关系见图 1。

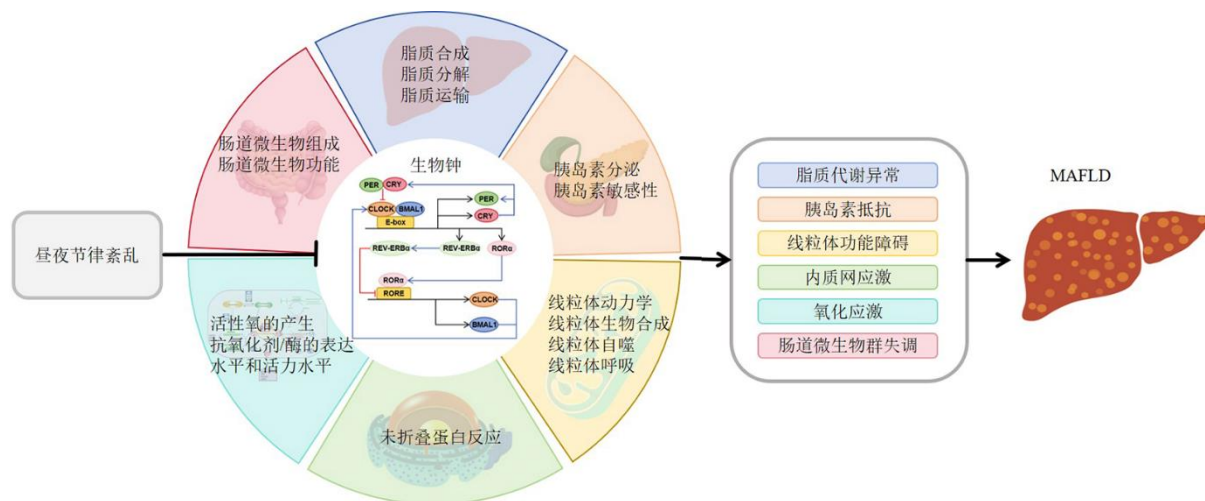


图 1 生物钟与 MAFLD 的关系

Fig. 1 Relationship between biological clock and MAFLD

3 中医药调控生物钟及其相关基因防治 MAFLD

3.1 中药有效成分及提取物

3.1.1 多酚类 白藜芦醇是一种多酚类天然化合物,存在于虎杖、藜芦中^[71],具有调节糖脂代谢、抗炎、抗氧化等作用^[72]。Sun 等^[73]研究报道高脂饮食诱导的小鼠的血浆瘦素、脂质谱和全身代谢状态(呼吸交换率、自发活动和产热)的昼夜节律几乎完全丧失。在相同的光/暗条件下,白藜芦醇干预后大多数这些参数的昼夜节律性变化得以恢复。同时,白藜芦醇能够通过调节 CLOCK、BMAL1 和 PER2 和时钟控制的脂质代谢相关基因的节律性表达,改善高脂饮食诱导的脂质代谢紊乱。体外研究发现,白藜芦醇能够恢复游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)诱导的生物钟基因 *CLOCK*、*BMAL1*、*PER*、*CRY* 和 *REV-ERBα* 的节律振幅减弱和相位偏移。沉默 BMAL1 消除了白藜芦醇对 FFA 诱导的人肝癌 HepG2 细胞的糖脂代谢失衡的改善作用,这说明白藜芦醇通过以 BMAL1 依赖性的方式改善糖脂代谢失衡^[74]。此外,白藜芦醇还可能通过上调肝脏生物钟基因的表达,达到减轻四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的作用^[75]。菊苣酸是存在于菊苣、蒲公英、白头翁等中的一种天然多酚化合物^[76]。Guo 等^[77]研究发现,在 FFA 诱导的 HepG2 细胞中,菊苣酸有效地逆转了 FFA 引发的生物钟基因相对较浅的日

振荡,促进 BMAL1 和 CLOCK 的表达,调节脂质代谢,减少脂质积累。进一步研究发现,沉默 BMAL1 和沉默 CLOCK 均抑制了菊苣酸对 PGC-1α 和沉默信息调节因子 1(sirtuin 1, SIRT1)上调。沉默 BMAL1 还抑制了蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)的磷酸化作用。这些结果表明菊苣酸以 BMAL1 和 CLOCK 依赖的方式,促进脂肪酸 β-氧化,还通过依赖 BMAL1 的 Akt/GSK-3β 信号通路调节脂质代谢,减少肝细胞内脂质积累。表没食子儿茶素没食子酸酯是茶叶提取物中多酚类最主要也是最重要的单体物质。程会军^[78]研究发现表没食子儿茶素没食子酸酯能够改善高脂饮食小鼠摄食行为节律紊乱和代谢节律紊乱,但其对高脂饮食诱导小鼠的代谢综合征的改善作用在 BMAL1 敲除小鼠中消失,这表明表没食子儿茶素没食子酸酯可通过调节 BMAL1 来改善高脂饮食诱导的脂质代谢紊乱,减轻肝脏脂肪累积。苹果多酚提取物是从苹果中提取的天然多酚混合物,具有调脂、抗氧化和抗炎等作用^[79]。崔源^[80]研究发现摄食时间和食物成分改变会影响中枢及外周生物钟节律。苹果多酚提取物通过恢复日间高脂饮食诱导小鼠的下丘脑及回肠生物钟基因的节律性表达,同时增加肝脏 8:00 光照起点时法尼醇 X 受体(farnesoid

X receptor, FXR) 和 20:00 光照结束时胆汁盐输出泵的表达,抑制回肠 20:00 时 FXR 的表达,减少粪便 8:00 时总胆汁酸、次级胆汁酸和游离胆汁酸的水平,来改善小鼠的肝脏脂代谢异常、胆汁酸代谢紊乱和肠道菌群失调。体外实验证实,苹果多酚提取物能够通过激活 SIRT1 逆转脂肪酸处理后 HepG2 细胞内生物钟基因相对较弱的 24 h 转录振荡,恢复脂代谢相关基因的节律性表达,来改善肝细胞脂代谢紊乱,抑制肝细胞内的脂滴沉积。

3.1.2 黄酮类 二氢杨梅素是从藤茶中提取的活性最高的黄酮类化合物,具有降糖、调脂、保肝等药理学活性。马鑫等^[81]研究发现高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂质代谢紊乱可能与肝脏生物钟基因的昼夜节律性振荡减弱或消失、氧化代谢节律性丧失相关。二氢杨梅素干预可能通过能够恢复生物钟基因振荡节律和氧化代谢节律,改善 MAFLD 小鼠肝脏脂质代谢障碍和脂质沉积。川陈皮素是从陈皮、枳实等中药中提取的一类黄酮类化合物,具有调节血脂、降血糖等作用^[82]。Larion 等^[83]研究报道,在肥胖期间,肝脏生物钟减弱,导致促 MAFLD 机制不受抑制和混乱地激活。患有严重肝脂肪变性的 db/db 小鼠的肝脏昼夜节律受损,川陈皮素能够通过恢复肝 PER2 的活性,来下调 SREBP1c,减少肝脂质积累,减轻 db/db 小鼠的脂肪变性。Qi 等^[84]研究发现川陈皮素预处理显著改善了棕榈酸处理的原代肝细胞中 CLOCK、BMAL1、CRY2、PER2、REV-ERB α 的振幅减弱和 CLOCK、REV-ERB α 相移。川陈皮素可部分抵消棕榈酸诱导的生脂基因和糖异生基因昼夜振荡水平的升高及相移。进一步研究发现,BMAL1 沉默抵消了川陈皮素对棕榈酸酯诱导的肝细胞糖脂代谢相关基因的调节作用。以上结果表明川陈皮素以 BMAL1 依赖性方式改善棕榈酸酯诱导的肝细胞的糖脂代谢紊乱和线粒体功能障碍,减少胰岛素抵抗和肝细胞内脂质积累。He 等^[85]研究发现,川陈皮素改善了高脂饮食喂养的野生型小鼠的葡萄糖和脂质稳态,但没有改善高脂饮食喂养的 CLOCK 突变小鼠的糖脂稳态,并且其对 CLOCK 突变小鼠肝脂肪变性的有益影响弱于野生型小鼠,这些结果表明川陈皮素以 CLOCK 依赖性方式改善高脂饮食喂养小鼠的糖脂代谢异常,提高葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,减轻肝脏脂肪变性。漆黄素是中药黄芩的有效成分,有抗氧化、抗焦亡、降糖、抗肿瘤及抗炎等药理作用^[86]。Zhang 等^[87]研究发现漆

黄素能够改善高脂饮食和 FFA 诱导的小鼠肝细胞和 AML12 细胞中的 BMAL1 和 CLOCK 的节律紊乱及表达下调,并抑制细胞死亡诱导 DFFA 样效应子 C (cell death-inducing DFFA-like effector C, CIDEc) 蛋白表达,促进脂滴分解及自噬,最终缓解了脂滴的蓄积。进一步研究发现,与 FFA+漆黄素组相比,沉默 BMAL1 后 CIDEc 蛋白水平及脂质含量增加,表明漆黄素可能通过促进 BMAL1 的表达来抑制 CIDEc 介导的脂滴融合,增强肝细胞脂肪吞噬能力,从而减轻细胞中脂滴的积累。

3.1.3 生物碱类 小檗碱是从中药黄连中提取的一种生物碱,具有抗氧化、抗炎、抗癌和抗胰岛素抵抗活性^[88]。Ye 等^[62]研究发现在 MAFLD 小鼠肝脏及葡萄糖胺诱导的 HepG2 细胞中, CLOCK 和 BMAL1 表达水平降低,与氧化应激、糖脂代谢异常呈负相关。而小檗碱在体内外通过增强 BMAL1/CLOCK 的表达,减轻氧化应激、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肝脏炎症,改善 MAFLD。胡椒碱是黑胡椒、荜茇等主要的单体成分,能够调节机体代谢、改善肥胖、保护肝脏、抗炎^[89]。张玮芸等^[90]研究发现,高脂饮食诱发了脂代谢相关基因的节律性表达紊乱,胡椒碱通过恢复高脂饮食诱导的肝脏生物钟基因 (BMAL1、CLOCK、CRY1、PER2) 和脂代谢相关基因表达水平的昼夜节律紊乱,减轻肝脏损伤,改善肝脏脂代谢。进一步研究表明,生物钟基因与溶血磷脂酸 (16:0_18:1)、磷脂酰乙醇胺 (16:0p_22:6)、双甲基磷脂酸 (38:8e) 和甲基磷胆碱 (32:4e) 的含量变化密切相关,这说明这些脂质代谢物有可能是胡椒碱改善高脂饮食导致的脂代谢节律紊乱的作用靶点。

3.1.4 其他类 蛇床子素是中药蛇床子中含量最高的一种单体成分,属于香豆素类化合物。王小燕^[91]研究表明,高脂晚餐诱导小鼠肝脏 CLOCK、BMAL1、PER2 和 CRY2 的节律性表达紊乱,并影响 PPAR α 及其下游脂代谢相关基因的节律性表达,导致肝脏脂质蓄积。而蛇床子素不同时间给药能够通过调控肝脏生物钟基因的表达,改善 PPAR α 及其下游脂代谢基因的表达,进而改善高脂晚餐诱导的肝脏脂质含量增加。熊果酸是一种主要来自夏枯草的五环三萜类化合物,能够提高胰岛素敏感度、调节糖脂代谢紊乱,对代谢综合征及相关并发症有较好的改善和缓解效果^[92]。Kwon 等^[93]研究发现熊果酸增加高脂饮食喂养小鼠肝脏 PER1/2/3 的表达、降

低 CLOCK 的表达,从而调节参与肝脏解毒的钟控基因及脂质和胆汁酸代谢相关基因的表达,进而减少氧化应激和毒性物质的积累并改善脂质代谢紊乱,最终达到改善肝脂肪变性和纤维化的作用。

3.2 单味中药

苦参汤方中仅以苦参 1 味药组成,苦参性寒、味苦,归心、肝、胃、大肠、膀胱经,具有清热燥湿之功效^[94]。Zhang 等^[95]通过 RNA 测序技术研究发现,苦参汤显著影响高脂饮食诱导的大鼠肝脏代谢途径、PPAR 信号通路和昼夜节律,定量聚合酶链反应和蛋白印迹法检测发现 BMAL1、PER3 和 CLOCK 表达上调,这些结果表明苦参汤可能通过调节代谢途径和昼夜节律途径来降低高脂饮食诱导的大鼠的血脂和肝脏脂质含量。苦瓜为药食同源植物,性寒、味苦,归脾、胃、心、肝经,具有清热泻火、除烦止渴之功效^[96]。苦瓜及其有效成分具有降血糖、调血脂、调节免疫等作用^[97]。Reed 等^[98]研究发现,苦瓜通过上调体内 PPAR α/γ 信号传导,来上调其下游靶点(长链酰基辅酶 A 合成酶 1、脂肪酸 ω -羟化酶、CYP7A1)及肝脏生物钟基因(CRY1、PER2、ROR γ)的表达,以维持高脂饮食诱导小鼠的葡萄糖稳态、防止肝脏过度脂肪生成和改变免疫反应信号传导。百合是一种药食同源植物,味甘平,归心、肺经,能够养阴润肺、清心安神。于静等^[99]研究发现百合可能通过上调肝脏 CLOCK 和 BMAL1 表达,改善高脂饮食大鼠糖脂代谢紊乱,减少肝脏脂质蓄积。

3.3 中药复方

涤痰汤由二陈汤加味而成,具有健脾益气、涤痰利湿的功效,临床治疗 MAFLD 具有较好疗效。庞智文等^[100]研究发现,在 MAFLD 大鼠模型中,下丘脑和肝脏组织中 CLOCK 和 BMAL1 的表达水平升高,而 CRY1 和 PER2 的表达水平降低,这提示 MAFLD 的发生发展与生物节律紊乱相关。加味涤痰汤能够恢复下丘脑和肝脏生物钟基因的表达,并减少肝脏脂质沉积,这表明加味涤痰汤能够通过恢复生物节律改善 MAFLD,这也是对中医理论“脾主四时”“四时脾旺不受邪”的诠释。降糖消脂片的由女贞子、黄连、黄芪、姜黄、昆布和荔枝核组成,是魏子孝教授的临床经验方,应用于治疗 T2DM 及代谢相关疾病^[101]。侯敏^[102]研究发现,降糖消脂片能够通过调控 BMAL1 和 REV-ERB α 输出,来调控脂质代谢过程(SREBP1、PPARs)和胆汁酸合成

(CYP7A1、FXR)过程,促进胆汁酸合成和转运,减少肝脏总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG 和 FFA 的堆积,进而改善 MAFLD。另有研究报道,降糖消脂片可能通过上调 CLOCK、BMAL1、REV-ERB α/β 蛋白的表达,来调节下游脂质代谢蛋白 SREBP1、PPAR γ/α 的表达,从而达到防治 MAFLD 的目的^[103]。养血柔肝复方是杨叔禹教授的自拟方,由炒酸枣仁、半夏、白芍、五味子、枳实、黄芩、茯苓、川芎、知母和竹茹组成,具有养血安神、除烦和中之效。张梦婷^[53]研究发现,养血柔肝复方能改善昼夜节律紊乱引起的小鼠昼夜活动规律紊乱、下丘脑和肝脏生物钟基因 BMAL1 表达异常、内质网应激及肝脏脂代谢异常。体外实验发现,养血柔肝方通过增强小鼠正常肝 AML12 细胞中 BMAL1 的表达,降低 p-eIF2 α 和 ATF4 蛋白水平,从而缓解内质网应激并提升细胞活性。此外,此方还能通过增加 BMAL1 的表达,减少 AML12 细胞内的脂质沉积。

4 结语与展望

综上所述,生物钟调控的脂质代谢、胰岛素抵抗、线粒体功能、内质网应激、氧化应激和肠道微生物群参与 MAFLD 的发生和发展。中药有效成分、中药提取物、单味中药和中药复方能够通过调控脂质代谢、改善胰岛素抵抗、优化线粒体功能、缓解内质网应激、减轻氧化应激和调节肠道微生物群,延缓和减轻肝脂肪变性,从而达到防治 MAFLD 的目的。中医药可通过多靶点、多途径作用于生物钟,但是目前关于中医药调控生物钟以防治 MAFLD 的作用机制尚缺乏系统性的研究。同时,目前对于中医药调控生物钟防治 MAFLD 的研究较为局限,多停留于细胞及动物实验等基础实验,相关临床研究很少。因此,未来应进一步探索具有潜在靶向生物钟的中药复方及成分及其具体作用机制,为 MAFLD 的中医诊治提供更多的理论基础及依据,并推进相关临床研究的开展,验证中医药调控生物钟防治 MAFLD 的疗效和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭亮, 汤其群. 非酒精性脂肪肝病发病机制和治疗的研究进展 [J]. 生命科学, 2018, 30(11): 1165-1172.
- [2] Eslam M, Newsome P N, Sarin S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement [J]. *J Hepatol*,

- 2020, 73(1): 202-209.
- [3] Younossi Z M, Golabi P, Paik J M, *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347.
- [4] Chalasani N, Younossi Z, Lavine J E, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
- [5] de Assis L V M, Demir M, Oster H. The role of the circadian clock in the development, progression, and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Physiol*, 2023, 237(3): e13915.
- [6] 朱明清, 江云, 孙学华, 等. 中药治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(8): 93-96.
- [7] 王舒恒, 白帅东, 白雪, 等. 光遗传学技术在昼夜节律及相关疾病中的应用研究进展 [J]. 生命科学, 2024, 36(7): 929-942.
- [8] Albrecht U. Timing to perfection: The biology of central and peripheral circadian clocks [J]. *Neuron*, 2012, 74(2): 246-260.
- [9] Mattson M P, Allison D B, Fontana L, *et al.* Meal frequency and timing in health and disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(47): 16647-16653.
- [10] Youngstedt S D, Kline C E, Elliott J A, *et al.* Circadian phase-shifting effects of bright light, exercise, and bright light + exercise [J]. *J Circadian Rhythms*, 2016, 14: 2.
- [11] Healy K L, Morris A R, Liu A C. Circadian synchrony: Sleep, nutrition, and physical activity [J]. *Front Netw Physiol*, 2021, 1: 732243.
- [12] 谭明, 张慧, 任吉华, 等. 脂质代谢紊乱在非酒精性脂肪性肝病中的作用概述 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(8): 1082-1086.
- [13] Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, *et al.* REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis [J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(9): e1000181.
- [14] Pan X Y, Mahmood Hussain M. Bmal1 regulates production of larger lipoproteins by modulating cAMP-responsive element-binding protein H and apolipoprotein AIV [J]. *Hepatology*, 2022, 76(1): 78-93.
- [15] Sahar S, Masubuchi S, Eckel-Mahan K, *et al.* Circadian control of fatty acid elongation by SIRT1 protein-mediated deacetylation of acetyl-coenzyme A synthetase 1 [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 6091-6097.
- [16] Solt L A, Wang Y J, Banerjee S, *et al.* Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists [J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 62-68.
- [17] Choi S M, Cho H J, Cho H, *et al.* STRA13/DEC1 and DEC2 inhibit sterol regulatory element binding protein-1c in a hypoxia-inducible factor-dependent mechanism [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(20): 6372-6385.
- [18] Neufeld-Cohen A, Robles M S, Aviram R, *et al.* Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(12): E1673-E1682.
- [19] Canaple L, Rambaud J, Dkhissi-Benyahya O, *et al.* Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor α defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock [J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(8): 1715-1727.
- [20] Lin J D, Handschin C, Spiegelman B M. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(6): 361-370.
- [21] Pan X Y, Mahmood Hussain M. Diurnal regulation of microsomal triglyceride transfer protein and plasma lipid levels [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(34): 24707-24719.
- [22] Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27, 485 people [J]. *Occup Environ Med*, 2001, 58(11): 747-752.
- [23] Pan X Y, Zhang Y X, Wang L, *et al.* Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 174-186.
- [24] Turek F W, Joshu C, Kohsaka A, *et al.* Obesity and metabolic syndrome in circadian CLOCK mutant mice [J]. *Science*, 2005, 308(5724): 1043-1045.
- [25] Pan X Y, Bradfield C A, Mahmood Hussain M. Global and hepatocyte-specific ablation of Bmal1 induces hyperlipidaemia and enhances atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13011.
- [26] Feng D, Liu T, Sun Z, *et al.* A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism [J]. *Science*, 2011, 331(6022): 1315-1319.
- [27] Dallmann R, Weaver D R. Altered body mass regulation in male mPeriod mutant mice on high-fat diet [J]. *Chronobiol Int*, 2010, 27(6): 1317-1328.
- [28] Lebovitz H E. Insulin resistance: Definition and consequences [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001, 109(Suppl 2): S135-S148.
- [29] Boden G, Ruiz J, Urbain J L, *et al.* Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(2 Pt 1): E246-E252.

- [30] Lee A, Ader M, Bray G A, *et al.* Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects [J]. *Diabetes*, 1992, 41(6): 750-759.
- [31] Perelis M, Marcheva B, Ramsey K M, *et al.* Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion [J]. *Science*, 2015, 350(6261): aac4250.
- [32] Vieira E, Merino B, Quesada I. Role of the clock gene REV-ERBa in metabolism and in the endocrine pancreas [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(Suppl 1): 106-114.
- [33] Gliniak C M, Mark Brown J, Noy N. The retinol-binding protein receptor STRA6 regulates diurnal insulin responses [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 15080-15093.
- [34] Wefers J, van Moorsel D, Hansen J, *et al.* Circadian misalignment induces fatty acid metabolism gene profiles and compromises insulin sensitivity in human skeletal muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(30): 7789-7794.
- [35] Ledda C, Cinà D, Matera S, *et al.* High HOMA-IR index in healthcare shift workers [J]. *Medicina*, 2019, 55(5): 186.
- [36] Marcheva B, Ramsey K M, Buhr E D, *et al.* Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes [J]. *Nature*, 2010, 466(7306): 627-631.
- [37] Zhou B, Zhang Y, Zhang F, *et al.* CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1 [J]. *Hepatology*, 2014, 59(6): 2196-2206.
- [38] Okamura H, Doi M, Yamaguchi Y, *et al.* Hypertension due to loss of CLOCK: Novel insight from the molecular analysis of Cry1/Cry2-deleted mice [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(2): 103-108.
- [39] Barclay J L, Shostak A, Leliavski A, *et al.* High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(10): E1053-E1063.
- [40] Zhang E E, Liu Y, Dentin R, *et al.* Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis [J]. *Nat Med*, 2010, 16(10): 1152-1156.
- [41] Grattagliano I, Montezinho L P, Oliveira P J, *et al.* Targeting mitochondria to oppose the progression of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 160: 34-45.
- [42] Koike N, Yoo S H, Huang H C, *et al.* Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals [J]. *Science*, 2012, 338(6105): 349-354.
- [43] Schmitt K, Grimm A, Dallmann R, *et al.* Circadian control of DRP1 activity regulates mitochondrial dynamics and bioenergetics [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 657-666.
- [44] Jacobi D, Liu S H, Burkewitz K, *et al.* Hepatic BMAL1 regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 709-720.
- [45] Gu W J, Li T, Huang Y X, *et al.* Metabolic profile and lipid metabolism phenotype in mice with conditional deletion of hepatic BMAL1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6070.
- [46] Yang S H, Liu Y Y, Guo Y M, *et al.* Circadian gene CLOCK participates in mitochondrial apoptosis pathways by regulating mitochondrial membrane potential, mitochondria out membrane permeabilization and apoptosis factors in AML12 hepatocytes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 467(1/2): 65-75.
- [47] Sun Q, Yang Y X, Wang Z Q, *et al.* PER1 interaction with GPX1 regulates metabolic homeostasis under oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101694.
- [48] Han J, Kaufman R J. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1329-1338.
- [49] 李岫滢, 雷娜, 宋虹霏, 等. 内质网应激在非酒精性脂肪性肝病中的作用及相关靶向治疗 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(11): 2300-2305.
- [50] Cretenet G, Le Clech M, Gachon F. Circadian clock-coordinated 12 Hr period rhythmic activation of the IRE1 α pathway controls lipid metabolism in mouse liver [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(1): 47-57.
- [51] Koyanagi S, Hamdan A M, Horiguchi M, *et al.* cAMP-response element (CRE)-mediated transcription by activating transcription factor-4 (ATF4) is essential for circadian expression of the Period2 gene [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(37): 32416-32423.
- [52] Ferraz-Bannitz R, Beraldo R A, Coelho P O, *et al.* Circadian misalignment induced by chronic night shift work promotes endoplasmic reticulum stress activation impacting directly on human metabolism [J]. *Biology*, 2021, 10(3): 197.
- [53] 张梦婷. 养血柔肝复方改善昼夜节律紊乱所致脂质代谢异常和内质网应激的机制研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2022.
- [54] Yuan G S, Hua B X, Cai T T, *et al.* Clock mediates liver senescence by controlling ER stress [J]. *Aging*, 2017, 9(12): 2647-2665.
- [55] Sies H, Berndt C, Jones D P. Oxidative stress [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 715-748.
- [56] Chen Z, Tian R F, She Z G, *et al.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116-141.

- [57] Mezhnina V, Ebeigbe O P, Poe A, *et al.* Circadian control of mitochondria in reactive oxygen species homeostasis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(10/11/12): 647-663.
- [58] Sun Q, Zeng C, Du L, *et al.* Mechanism of circadian regulation of the Nrf2/ARE pathway in renal ischemia-reperfusion [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 190.
- [59] Budkowska M, Cecerska-Heryć E, Marcinowska Z, *et al.* The influence of circadian rhythm on the activity of oxidative stress enzymes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14275.
- [60] Zhang K, Fan X D, Wang X Y, *et al.* Alterations in circadian rhythms aggravate Acetaminophen-induced liver injury in mice by influencing Acetaminophen metabolism and increasing intestinal permeability [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13118-13130.
- [61] Guan Q Y, Wang Z X, Cao J, *et al.* Monochromatic blue light not green light exposure is associated with continuous light-induced hepatic steatosis in high fat diet fed-mice via oxidative stress [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 239: 113625.
- [62] Ye C S, Zhang Y J, Lin S M, *et al.* Berberine ameliorates metabolic-associated fatty liver disease mediated metabolism disorder and redox homeostasis by upregulating CLOCK genes: CLOCK and BMAL1 expressions [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1874.
- [63] Joshi A, Upadhyay K K, Vohra A, *et al.* Melatonin induces Nrf2-HO-1 reprogramming and corrections in hepatic core CLOCK oscillations in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *FASEB J*, 2021, 35(9): e21803.
- [64] Yılmaz Y, Eren F. Nonalcoholic steatohepatitis and gut microbiota: Future perspectives on probiotics in metabolic liver diseases [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(5): 327-328.
- [65] Anstee Q M, Daly A K, Day C P. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31(2): 128-146.
- [66] Wang Y Y, Lin H L, Wang K L, *et al.* Influence of gut microbiota and its metabolites on progression of metabolic associated fatty liver disease [J]. *Chin Med Sci J*, 2023, 38(4): 286-296.
- [67] Thaiss C A, Zeevi D, Levy M, *et al.* TransKingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis [J]. *Cell*, 2014, 159(3): 514-529.
- [68] Heddes M, Altaha B, Niu Y H, *et al.* The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6068.
- [69] Xie X X, Xu H S, Shu R N, *et al.* Clock gene *Per3* deficiency disrupts circadian alterations of gut microbiota in mice [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(12): 2004-2007.
- [70] Leone V, Gibbons S M, Martinez K, *et al.* Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 681-689.
- [71] 王琴, 杨斌, 顾健, 等. 中药多酚类成分抗肿瘤表观遗传机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4722-4731.
- [72] 安彦昊, 马学虎, 户春丽, 等. 白藜芦醇对非酯化脂肪酸诱导奶牛肝细胞线粒体损伤、氧化应激、炎性损伤及细胞凋亡的影响 [J]. *动物营养学报*, 2024, 36(12): 8062-8071.
- [73] Sun L J, Wang Y, Song Y, *et al.* Resveratrol restores the circadian rhythmic disorder of lipid metabolism induced by high-fat diet in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(1): 86-91.
- [74] Li J, Wei L P, Zhao C C, *et al.* Resveratrol maintains lipid metabolism homeostasis via one of the mechanisms associated with the key circadian regulator Bmal1 [J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2916.
- [75] 阙任焯, 戴彦成, 李勇, 等. 白藜芦醇通过调控肝脏生物钟改善 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化 [J]. *天津中医药*, 2022, 39(12): 1604-1610.
- [76] 王玉真, 高爽, 李凌军, 等. 菊苣酸生物活性及其药理作用研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(15): 1729-1733.
- [77] Guo R, Zhao B T, Wang Y J, *et al.* Cichoric acid prevents free-fatty-acid-induced lipid metabolism disorders via regulating Bmal1 in HepG2 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(37): 9667-9678.
- [78] 程会军. EGCG 通过生物钟基因 *BMAL1* 减轻高脂诱导小鼠代谢紊乱的效应和机制 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2022.
- [79] Liu F, Wang X J, Li D M, *et al.* Apple polyphenols extract alleviated dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in C57BL/6 male mice by restoring bile acid metabolism disorder and gut microbiota dysbiosis [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(3): 1468-1485.
- [80] 崔源. 苹果多酚提取物以生物节律为靶点改善脂代谢的体内外研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [81] 马鑫, 时皎皎, 陈卡, 等. 二氢杨梅素改善非酒精性脂肪肝小鼠肝脏生物钟相关基因表达节律紊乱 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(21): 1956-1961.
- [82] 杨静帆, 李敏艳, 秦燕勤, 等. 川陈皮素的药理活性研究进展 [J]. *中医学报*, 2023, 38(4): 719-725.
- [83] Larion S, Padgett C A, Butcher J T, *et al.* The biological clock enhancer nobiletin ameliorates steatosis in

- genetically obese mice by restoring aberrant hepatic circadian rhythm [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 323(4): G387-G400.
- [84] Qi G Y, Guo R, Tian H Y, *et al.* Nobiletin protects against insulin resistance and disorders of lipid metabolism by reprogramming of circadian clock in hepatocytes [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(6): 549-562.
- [85] He B K, Nohara K, Park N, *et al.* The small molecule nobiletin targets the molecular oscillator to enhance circadian rhythms and protect against metabolic syndrome [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 610-621.
- [86] 刘世昊, 彭鑫, 魏志恒, 等. 漆黄素药理作用研究进展 [J]. 常熟理工学院学报, 2024, 38(5): 47-53.
- [87] Zhang R R, Liu M T, Lu J, *et al.* Fisetin ameliorates hepatocyte lipid droplet accumulation via targeting the rhythmic protein BMAL1 to regulate cell death-inducing DNA fragmentation factor- α -like effector C-mediated lipid droplet fusion [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(48): 26884-26897.
- [88] 张明玥, 夏玮, 韦珊珊, 等. 小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2491-2502.
- [89] 王惠阳, 宋妍妍, 高扬民, 等. 胡椒碱改善代谢综合征的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(1): 242-248.
- [90] 张玮芸, HO Chi-Tang, 吕慕雯. 基于脂质组学研究胡椒碱对肥胖大鼠脂代谢基因昼夜节律的影响 [J]. 食品科学, 2024, 45(9): 124-134.
- [91] 王小燕. 小鼠高脂晚餐对肝脏生物钟和脂质生成基因表达影响以及蛇床子素干预作用研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [92] 马素丽, 刘冉, 王继红. 熊果酸对代谢综合征的作用研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(7): 2578-2582.
- [93] Kwon E Y, Shin S K, Choi M S. Ursolic acid attenuates hepatic steatosis, fibrosis, and insulin resistance by modulating the circadian rhythm pathway in diet-induced obese mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1719.
- [94] 唐经凡. 苦参的药用价值 [J]. 牡丹江医学院学报, 2008, 29(2): 74-76.
- [95] Zhang J M, Liang S L, Nie P, *et al.* Efficacy of Kushen decoction on high-fat-diet-induced hyperlipidemia in rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3): 364-371.
- [96] 严哲琳. 中药苦瓜、地骨皮、翻白草提取物干预 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [97] 杨恩昌, 张玉军, 王清路. 苦瓜有效成分及其功能的研究进展 [J]. 河北农业科学, 2009, 13(1): 162-164.
- [98] Reed D, Kumar D, Kumar S, *et al.* Transcriptome and metabolome changes induced by bitter melon (*Momordica charantia*)- intake in a high-fat diet induced obesity model [J]. *J Tradit Complement Med*, 2021, 12(3): 287-301.
- [99] 于静, 徐沛沛, 羊金玲, 等. 百合对高脂喂养大鼠肝脏生物钟基因 *CLOCK-BMAL1* 表达和糖脂代谢的改善作用 [J]. 现代食品科技, 2025, 41(3): 63-71.
- [100] 庞智文, 刘玉, 宋囡, 等. 加味涤痰汤对非酒精性脂肪肝病大鼠生物节律相关基因的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(6): 115-124.
- [101] 陈筑红, 张广德, 魏子孝, 等. 降糖消脂颗粒对 2 型糖尿病气阴两虚、痰瘀互阻患者的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 544-548.
- [102] 侯敏. 降糖消脂片改善代谢相关脂肪性肝病的作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [103] 陈潇潇, 侯敏, 王攀, 等. 降糖消脂片对代谢相关脂肪性肝病小鼠肝脏生物钟相关基因 *CLOCK*、*BMAL1*、*REV-ERBa*、*REV-ERB β* 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 20-29.

[责任编辑 赵慧亮]