

葛根素调节肥胖机制的研究进展

陈 焱¹, 封伊宸², 廖紫云³, 刘飞祥⁴, 孙新宇^{1*}

1. 河南省中医院 内分泌科, 河南 郑州 450002

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046

3. 郑州市人民医院 教育办公室, 河南 郑州 450046

4. 河南中医药大学第一附属医院 神经精神心理科, 河南 郑州 451472

摘要: 肥胖是一种以能量代谢紊乱为核心的复杂代谢性疾病, 涉及糖脂代谢失衡、胰岛素抵抗、慢性低度炎症、氧化应激及肠道菌群紊乱等多重病理机制。葛根素作为豆科植物葛根提取物中的主要异黄酮类化合物, 近年来因其显著的抗肥胖潜力而备受关注。现有研究表明, 葛根素不仅能够有效调节脂质代谢, 减少脂肪合成并促进脂肪酸氧化分解, 还能改善糖代谢, 增强胰岛素敏感性, 缓解胰岛素抵抗。此外, 葛根素还能够通过调节肠道菌群结构与下丘脑中食欲素分泌, 改善脑-肠轴功能, 进而减少脂肪的吸收与积累, 并降低机体的慢性炎症和氧化应激水平。然而, 尽管葛根素在体内外实验中展现出显著的抗肥胖作用, 其具体的分子作用机制尚未完全明确。因此, 通过系统整理近年来关于葛根素抗肥胖机制的研究进展, 旨在深入探讨其潜在作用途径, 为葛根素在肥胖防治领域的临床转化和药物开发提供重要理论依据与实践指导。

关键词: 葛根素; 肥胖; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗; 肠道菌群

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)11-4103-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.11.029

Research progress on mechanisms of obesity regulation by puerarin

CHEN Yan¹, FENG Yanchen², LIAO Ziyun³, LIU Feixiang⁴, SUN Xinyu¹

1. Department of Endocrinology, Henan Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450002, China

2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Education Office, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450046, China

4. Department of Neuropsychiatry and Psychology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 451472, China

Abstract: Obesity is a complex metabolic disease characterized by dysregulated energy metabolism, involving multiple pathological mechanisms such as imbalanced glucose and lipid metabolism, insulin resistance, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and gut microbiota dysbiosis. Puerarin, the primary isoflavone compound extracted from the leguminous plant *Gegen* (*Puerariae Lobatae Radix*), has attracted significant attention in recent years due to its prominent anti-obesity potential. Current studies indicate that puerarin not only effectively regulates lipid metabolism, reduces fat synthesis and promotes fatty acid oxidation and decomposition but also improves glucose metabolism, enhances insulin sensitivity, and alleviates insulin resistance. Moreover, puerarin modulates gut microbiota structure and hypothalamic orexin secretion, improving brain-gut axis function, which subsequently reduces fat absorption and accumulation, and lowers chronic inflammation and oxidative stress levels. However, despite the significant anti-obesity effects observed *in vivo* and *in vitro* experiments, the specific molecular mechanisms of puerarin remain incompletely understood. Therefore, this review systematically summarizes recent research on anti-obesity mechanisms of puerarin, aiming to explore its potential pathways of action and provide an important theoretical foundation and practical guidance for the clinical translation and drug development of puerarin in obesity prevention and treatment.

Key words: puerarin; obesity; glucose and lipid metabolism; insulin resistance; gut microbiota

收稿日期: 2025-03-03

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2201); 国家自然科学基金资助项目 (82104730); 中国博士后科学基金资助项目 (2022M721065)

作者简介: 陈 焱, 副主任医师, 从事内分泌及营养代谢性疾病的临床诊疗及基础研究。E-mail: 13838551025yaoyao@163.com

*通信作者: 孙新宇, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事内分泌及营养代谢性疾病的临床诊疗及基础研究。E-mail: 2625278809@qq.com

肥胖是一种复杂的慢性代谢性疾病,表现为体内过多的脂肪积聚。它不仅仅是体质量过重的表现,更是多种遗传、环境、行为和生理因素交织作用的结果^[1]。肥胖通过体质量指数(body mass index, BMI)来衡量, BMI ≥ 30 被定义为肥胖。其发病特征不仅体现在体质量增加,还与体脂异常积聚、代谢紊乱及内分泌失调密切相关^[2-3]。随着全球化和城市化的推进,饮食结构发生显著变化,快餐和加工食品的广泛消费成为肥胖的重要诱因。同时,社会心理因素,尤其是精神压力和情绪波动,也可能导致暴饮暴食,进一步促进肥胖的发展^[4]。近年来,我国成人及儿童青少年的肥胖患病率持续上升。全国多中心流行病学调查数据显示,截至 2022 年,中国成年人口的肥胖率已达 11.24%^[5]。在儿童和青少年群体中,7~18 岁人群的肥胖患病率自 1985 年的 0.1% 上升至 2014 年的 7.3%,并在随后数年呈现高位趋稳的态势^[6]。其次,肥胖诱发的并发症涉及心血管疾病、糖尿病、癌症、骨关节疾病等系统的健康问题,不仅影响个体的生理健康,也加重了公共卫生系统的负担^[7]。因此,寻找安全有效防治肥胖的策略具有重要意义。

葛根素是从豆科植物葛根中提取的主要活性成分,属于异黄酮类化合物^[8]。葛根素的化学结构包含典型的异黄酮骨架,其 C-4 位的氧原子与 C-7 位的羟基共同形成一个独特的苯并呋喃环,赋予了其较高的化学稳定性和生物活性。该化合物的苯环与苯并呋喃环之间的共轭系统,及羟基的存在,使其具有降血糖、调节血脂、抗氧化、抗炎和调节脂质代谢等生物学功能^[9]。多项高质量研究表明^[10-11],葛根素能够通过影响能量代谢、改善糖脂代谢、胰岛素抵抗、调节肠道菌群等,抑制脂肪组织中脂肪生成相关酶的活性,减轻氧化应激和慢性炎症,减少脂肪细胞的分化与增殖,改善肥胖相关的代谢紊乱,从而发挥抗肥胖作用。因此,本文旨在综述近年来葛根素在调节肥胖方面的研究,探讨其作用机制,并为开发以葛根素为基础的抗肥胖药物提供理论依据。

1 肥胖的发病机制

肥胖的发病机制以能量代谢失衡为核心,反映了机体能量摄入长期超过能量消耗所导致的脂肪过度积累^[12]。这一机制不仅是肥胖发生的基础病因,也是其一系列代谢紊乱的主要驱动力。肥胖个体通常表现为高热量饮食的长期过量摄入,尤其是高脂肪、高糖饮食的能量负荷显著增加,从而形成

持续的热量盈余。另一方面,能量消耗的减少同样在肥胖的发生中起关键作用,包括体力活动不足、基础代谢率下降及棕色脂肪产热功能减弱等因素,这些均显著降低了机体的能量消耗,进一步加剧了代谢失衡^[13]。

1.1 糖脂代谢失衡诱导胰岛素抵抗

脂肪代谢紊乱是能量代谢失衡的直接结果,也是肥胖早期代谢紊乱的核心表现之一。其主要特征包括脂肪组织的病理性扩张、脂肪分解与储存功能的异常及脂肪酸代谢障碍^[14]。在肥胖状态下,脂肪细胞在长期过量能量摄入的刺激下发生显著肥大和增生,脂肪组织的储存能力接近极限,从而引发脂肪分解调控的紊乱,释放大量的游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)。这些过量的 FFA 不仅会在血液中积累,还可能沉积于肝脏、肌肉、胰腺等组织,形成异位脂肪沉积现象^[15]。随着脂肪代谢的紊乱,肥胖状态下胰岛素靶器官(如肝脏和骨骼肌)的胰岛素敏感性显著下降,进一步抑制胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的磷酸化,削弱胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用功能,诱发糖代谢异常,加剧胰岛素抵抗^[16]。胰岛素抑制脂解的作用减弱,导致脂肪组织释放更多 FFA,这些 FFA 进入肝脏后被重新合成三酰甘油,并以极低密度脂蛋白的形式释放到循环中,再次沉积于脂肪组织,进一步加剧脂质堆积^[17]。此外,胰岛素抵抗引起脂肪重新分布,使脂肪从皮下区域向内脏脂肪区域转移,增加内脏脂肪的堆积,从而加重代谢性炎症和脂毒性^[18]。同时,机体内高 FFA 状态不仅直接干扰胰岛素作用,还会在肝脏中促进脂质堆积,并通过增强糖异生产生空腹高血糖^[19]。此外,胰岛素抵抗还会进一步导致葡萄糖摄取与利用障碍,使骨骼肌细胞中葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter type 4, GLUT4)的转位受阻,胰岛素无法有效促进葡萄糖进入肌细胞,从而降低肌肉对葡萄糖的代谢能力^[19]。值得注意的是,长期的胰岛素抵抗会迫使胰腺 β 细胞分泌更多胰岛素以维持血糖正常水平,形成高胰岛素血症。然而,这种持续的分泌负担最终导致 β 细胞功能衰竭,表现为胰岛素分泌不足,进一步发展为糖耐量受损^[20]。因此,糖脂代谢失衡是诱导胰岛素抵抗的关键因素,而胰岛素抵抗反过来加剧糖脂代谢紊乱,最终形成恶性循环。

1.2 瘦素抵抗与食欲调节紊乱

瘦素是由脂肪组织分泌的关键内分泌激素,通

过跨越血脑屏障作用于下丘脑弓状核的瘦素受体,在调控食欲和能量代谢中发挥核心作用^[21]。在肥胖状态下,尽管血液中的瘦素水平升高,其信号传导却受到多重因素的干扰,包括血脑屏障运输受限、瘦素受体表达下调及下丘脑炎症介导的信号阻断,导致机体对瘦素的敏感性下降^[22]。这一现象使机体无法有效感知脂肪储存量,导致饱腹感信号丧失、食欲增加及能量消耗减少,从而加剧肥胖。此外,瘦素还通过作用于中脑边缘多巴胺系统,影响进食行为的奖赏机制^[23]。在正常情况下,瘦素可抑制伏隔核和腹侧被盖区的多巴胺释放,从而减少对高热量食物的渴望。然而,在瘦素抵抗状态下,个体对高热量食物的奖赏敏感性增强,进而形成暴饮暴食的恶性循环,加重肥胖程度^[24]。除了瘦素信号受损,肥胖状态下的下丘脑神经调控也发生了复杂变化。促食欲神经元的活性显著增强,其分泌的神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 和刺鼠关联蛋白 (agouti-related protein, AgRP) 刺激食欲,同时抑制黑皮质素受体,进一步削弱饱腹感信号^[25]。同时,前黑素皮质激素原神经元的活性因慢性炎症干扰而下降,导致 α -黑素细胞刺激素分泌减少,使食欲抑制信号进一步衰减。因此,瘦素和胰岛素信号在下丘脑的传递受损,导致机体无法准确感知全身能量^[26]。这不仅会加剧中枢神经系统对食欲的失控调节,还可能通过瘦素-胰岛素信号通路的交叉影响外周组织对胰岛素的敏感性,进一步削弱胰岛素介导的能量代谢调节,形成肥胖和代谢综合征的恶性循环。

1.3 慢性低度炎症与氧化应激反应

慢性低度炎症是肥胖及其代谢紊乱的重要驱动因素,核心机制涉及脂肪代谢异常、氧化应激和胰岛素抵抗。肥胖状态下,脂肪组织过度扩张引起脂肪细胞肥大及功能障碍,同时伴随氧化应激与内质网应激,进一步推动促炎状态的发展^[27]。临床研究证实,肥胖个体体内肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 显著升高,并呈现胰岛素抵抗状态^[28]。此外,线粒体功能障碍、还原型辅酶 II 活化及铁死亡过程均会导致活性氧过量产生,进而激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,促使脂肪细胞和巨噬细胞大量释放促炎因子,加速单核细胞向脂肪组织浸润并向促炎型 (M_1 型) 巨噬细胞分化,从而放大大局部炎症反应^[29-30]。动物模型研究

进一步表明,高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂肪组织中内质网应激相关标志物明显升高,并伴随慢性炎症的发生;干预内质网应激能够有效减轻脂肪组织的炎症浸润,改善胰岛素信号转导。说明脂肪组织过度扩张诱发的内质网应激是引起肥胖相关炎症的重要机制之一^[31]。另一方面,FFA 的过量释放不仅直接诱发脂毒性,还可通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路,促进炎症因子的表达,形成炎症、氧化应激与脂代谢紊乱之间的恶性循环^[32]。此外,氧化应激导致胰岛素受体及其底物氧化,削弱胰岛素信号传导,降低 GLUT4 介导的葡萄糖摄取,加剧胰岛素抵抗^[33]。脂质过氧化产物进一步与 DNA 和蛋白质交联,损伤胰岛 β 细胞功能,抑制胰岛素分泌能力^[34]。因此,长期的氧化应激与炎症状态不仅严重削弱了脂肪组织的代谢调节功能,也明显损害胰岛素信号传导,使脂肪组织处于高度炎症、高度氧化和脂毒性的微环境中,最终加剧肥胖及其相关代谢疾病的发生和进展。

1.4 肠道微生物失调

肠道微生物失调是肥胖发生和发展的重要机制之一,其通过影响机体的能量代谢、炎症反应及代谢激素分泌,与肥胖及其相关代谢紊乱密切相关^[35]。肥胖个体的肠道菌群组成和功能显著改变,肠道菌群多样性降低,厚壁菌门与拟杆菌门比例升高。这种结构性改变直接影响机体对食物能量的吸收和利用^[36]。肠道微生物通过发酵未消化的碳水化合物产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs),如乙酸、丙酸和丁酸,这些代谢产物被肠道上皮细胞吸收后进入循环系统,不仅作为能量来源储存于脂肪组织,还通过激活 G 蛋白偶联受体调节肠道激素分泌和能量代谢。使肥胖个体能够从相同饮食中提取更多的能量,进一步加重了热量盈余和脂肪堆积^[37]。其次,肠道屏障功能的破坏是肠道菌群失调促进肥胖的重要途径之一。在肥胖状态下,肠道上皮细胞紧密连接蛋白表达下降,导致肠道屏障功能受损,产生“肠漏”现象。这种障碍使肠道菌群产生的脂多糖渗入血液循环,激活 TLR4 信号通路,诱发全身性慢性低度炎症反应^[38]。此外,肠道菌群失调通过调节代谢激素的分泌影响机体的能量平衡。SCFAs 通过 G 蛋白偶联受体促进肠促胰素和多肽 YY 的分泌,进一步影响食欲调控和胰岛素敏感性,

控制能量摄入^[39]。然而,在肥胖状态下,肠道菌群失调削弱了这些激素的分泌能力,导致饱腹感信号减弱、食欲增加及胰岛素敏感性下降,从而进一步推动肥胖的进展^[40]。

综上,肥胖的发病机制以能量代谢失衡为核心,通过糖脂代谢紊乱、瘦素抵抗与食欲调节紊乱、

慢性低度炎症与氧化应激反应、肠道菌群失调等相互作用,形成复杂的代谢失衡网络。这些机制不仅相互联系、相互促进,还共同加重了脂肪组织的病理性扩张、全身性炎症反应及代谢功能的全面紊乱,是肥胖及其相关代谢并发症发展的核心病理基础(图1)。

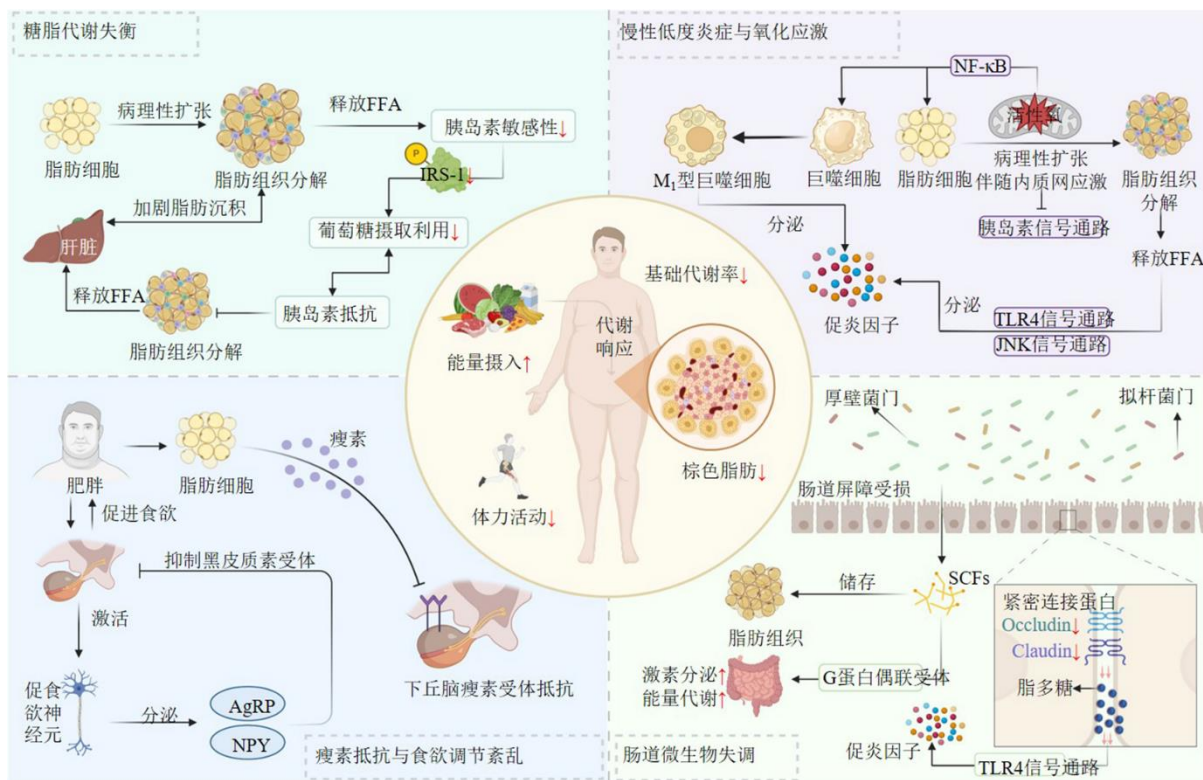


图1 肥胖的发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of obesity

2 葛根素调节肥胖的药理机制

2.1 调控糖脂代谢稳态

2.1.1 激活 G 蛋白偶联雌激素受体 (G protein-coupled estrogen receptor, GPER) / 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) / 乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-coa carboxylase 1, ACC1) 途径改善脂质代谢 GPER 是一种广泛存在于细胞膜上的非经典雌激素受体亚型, 可通过非基因组途径迅速响应雌激素的刺激, 在脂质代谢的调控中具有重要作用^[41]。已有研究证实, 葛根素作为 GPER 的激动剂, 能够通过激活磷脂酶 C-IP3 受体信号途径, 促进细胞内钙离子的释放, 进而激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (calmodulin-dependent protein kinase kinase β , CaMKK β), 并通过 CaMKK β 诱导 AMPK 的苏氨酸 172 位点磷酸化, 实现 AMPK 信号通路的快速

激活^[42]。体外研究表明, 在油酸诱导的人肝癌 HepG2 细胞模型中, 葛根素通过 GPER 依赖途径显著下调脂质合成关键基因固醇调节元件结合蛋白 1c 和脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 的表达, 同时上调脂肪三酰甘油脂肪酶的表达, 抑制脂质合成并促进脂解, 降低细胞内脂质沉积及三酰甘油和总胆固醇的水平^[43]。此外, 利用 GPER 特异性拮抗剂进一步验证, 发现抑制 GPER 的活性可明显逆转葛根素的代谢调控作用, 提示 GPER 介导的 AMPK 信号通路激活是葛根素发挥抗脂质积累与改善代谢紊乱效应的关键机制之一^[42]。其次, AMPK 作为细胞重要的能量状态感应分子, 在能量缺乏或代谢紊乱条件下通过感应细胞内二磷酸腺苷/三磷酸腺苷的值升高而被激活。活化的 AMPK 通过抑制脂质合成并促进脂肪酸 β 氧化及脂解, 显著降低脂质积累^[44]。研究发现, 葛根素可

显著提高肥胖小鼠脂肪组织内 AMPK 的磷酸化水平, 进而下调 FAS 的蛋白表达与活性, 抑制脂质合成。此外, 葛根素还能够增强脂解关键酶肉碱棕榈酰转移酶及激素敏感性脂肪酶的表达和活性, 促进脂肪酸 β 氧化和脂质分解, 最终有效减少内脏脂肪积累并改善整体脂质代谢状态^[45-46]。此外, 高脂饮食可诱导脂肪酸合成限速酶 ACC1 表达升高, 使乙酰辅酶 A 向丙二酰辅酶 A 转化增加, 促进脂肪酸合成, 进而加剧脂质积累及胰岛素抵抗的发生。葛根素不仅能显著降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠和脂肪病变斑马鱼模型中 ACC1 的转录水平, 从而减少脂肪酸的过量合成; 还能够通过促进 AMPK 的活化, 引发 ACC1 在特定位点(丝氨酸残基)发生磷酸化修饰, 从而抑制 ACC1 的活性, 减少丙二酰辅酶 A 生成, 阻断脂肪酸过度合成, 最终缓解机体的代谢负担^[47-48]。

2.1.2 调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) / PPAR γ 共激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 轴介导糖脂代谢平衡 PPAR γ 是一种配体激活的核受体转录因子, 通过调控一系列下游靶基因(如脂肪细胞脂肪酸结合蛋白 aP2、脂酰辅酶 A 合成酶等)的表达, 促进前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化, 对于脂肪组织功能的维持和机体代谢稳态的调控具有重要作用^[49]。PGC-1 α 作为 PPAR γ 的重要转录共激活因子, 能够直接与 PPAR γ 结合并增强其转录活性, 从而进一步促进脂质代谢相关基因的表达及脂肪细胞的分化进程^[50]。然而, PPAR γ 的持续或过度激活可能导致脂肪细胞过度肥大和异常分化, 引发脂肪组织病理性扩张, 最终导致脂肪组织功能紊乱和代谢异常^[51]。AMPK 作为细胞内重要的能量感受器, 通过多种途径与 PPAR γ 形成负向调控关系, 包括直接抑制 PPAR γ 的活性或减少其内源性配体(如脂肪酸衍生物)的合成, 从而防止脂肪组织功能紊乱。此外, PPAR γ 的适度激活可促进脂肪组织中脂联素的表达和分泌, PGC-1 α 则在此过程中发挥协同作用; 脂联素通过激活 AMPK 信号通路进一步促进脂肪酸氧化和葡萄糖利用, 从而维持机体整体的代谢稳态^[52]。研究发现, 葛根素通过激活肥胖小鼠及骨骼肌细胞中的 AMPK 信号通路, 促进 PGC-1 α 表达与活性, 增强线粒体生物发生和脂肪酸的 β -氧化作用, 并协同抑制 PPAR γ 的过度激活, 从而有效减少脂肪的异常堆积^[53]。同时, 葛根

素还能够通过适度激活 PPAR γ /PGC-1 α 轴, 增加脂联素的分泌, 进而上调 PPAR γ 下游靶基因 aP2 和 GLUT4 的表达, 改善脂肪细胞对胰岛素的敏感性, 显著提高葡萄糖的摄取和利用效率, 有效缓解糖脂代谢紊乱^[54]。

2.1.3 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路改善糖代谢异常和胰岛素抵抗 PI3K/Akt 信号通路是胰岛素信号传导的关键调控途径, 对葡萄糖稳态的维持具有重要作用。当胰岛素与其受体结合后, 受体发生自磷酸化并激活 IRS, 后者通过与 PI3K 结合, 催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸, 从而招募并激活 Akt^[55]。激活的 Akt 一方面促进 GLUT4 向细胞膜转位, 增强葡萄糖摄取, 另一方面抑制肝脏糖异生关键限速酶磷酸烯醇式丙酮羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 的表达, 从而减少肝脏内源性葡萄糖的生成, 有效降低血糖水平^[56]。与 PPAR γ 介导的 GLUT4 基因表达调控不同, Akt 主要调控 GLUT4 的亚细胞定位, 实现葡萄糖摄取的快速动态响应, 使 GLUT4 在细胞膜发挥葡萄糖转运功能^[57]。在肥胖及胰岛素抵抗状态下, 由于脂毒性和慢性低度炎症作用, JNK 过度激活, 诱导 IRS-1 丝氨酸 307 位点的异常磷酸化。这种磷酸化修饰损害 IRS-1 与胰岛素受体的相互作用, 导致 PI3K/Akt 信号通路活性下降, 使外周组织对胰岛素的敏感性降低, 葡萄糖利用减少。此外, 通路活性的抑制也导致脂肪分布异常, 特别是内脏脂肪过度堆积, 加剧脂毒性及代谢炎症, 形成胰岛素抵抗与肥胖的恶性循环^[58]。

已有研究发现, 葛根素可通过激活 PI3K/Akt 通路显著改善糖代谢紊乱及胰岛素抵抗。动物研究表明, 在高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中, 葛根素连续给药 14 d 可呈剂量相关性提高脂肪组织 IRS-1 的蛋白表达及其磷酸化水平, 进而恢复胰岛素信号转导功能^[59]。体外细胞实验进一步阐明了葛根素的作用机制: 在棕榈酸诱导的胰岛素抵抗 HepG2 细胞中, 葛根素显著增加了 IRS-1 丝氨酸 307 位点的磷酸化水平, 并有效恢复胰岛素介导的一氧化氮生成, 表明葛根素可纠正胰岛素信号转导的缺陷^[60]。此外, 葛根素干预也显著降低糖尿病模型大鼠的空腹血糖、糖化血红蛋白及血清三酰甘

油水平,并在胰岛素抵抗的 HepG2 细胞中明显增强 Akt 磷酸化水平,恢复了 PI3K/Akt 通路活性^[61]。Akt 的激活能够进一步增加叉头框转录因子 O1 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1) 的磷酸化水平,使其无法进入细胞核,从而抑制 FoxO1 介导的糖异生限速酶 PEPCK 与 G6Pase 的转录,最终降低肝脏糖异生,改善机体血糖稳态^[61]。

综上,葛根素通过激活 GPER/AMPK/ACC1、PPAR γ /PGC-1 α 及 PI3K/Akt 等信号通路,在改善糖脂代谢紊乱中发挥重要作用。值得注意的是,这些信号通路并非孤立运作,而是通过复杂的网络实现

协同调控。其中,AMPK 作为能量感应核心,不仅直接参与脂质合成与分解的调控,还可负向调节 PPAR γ 的活性,防止其过度激活所致的脂肪细胞异常扩张,同时促进 PGC-1 α 的表达,增强线粒体功能并协同优化脂肪酸氧化和葡萄糖利用。在此基础上,AMPK 还可与 PI3K/Akt 通路形成互补机制,一方面通过抑制 ACC1 活性减少脂肪酸合成负担,另一方面增强 GLUT4 转运能力,提高胰岛素敏感性和葡萄糖摄取效率。此外,PGC-1 α 与 PPAR γ 协同上调脂联素表达,而脂联素可反向激活 AMPK,形成正反馈调控环路,进一步稳定代谢状态(图 2)。

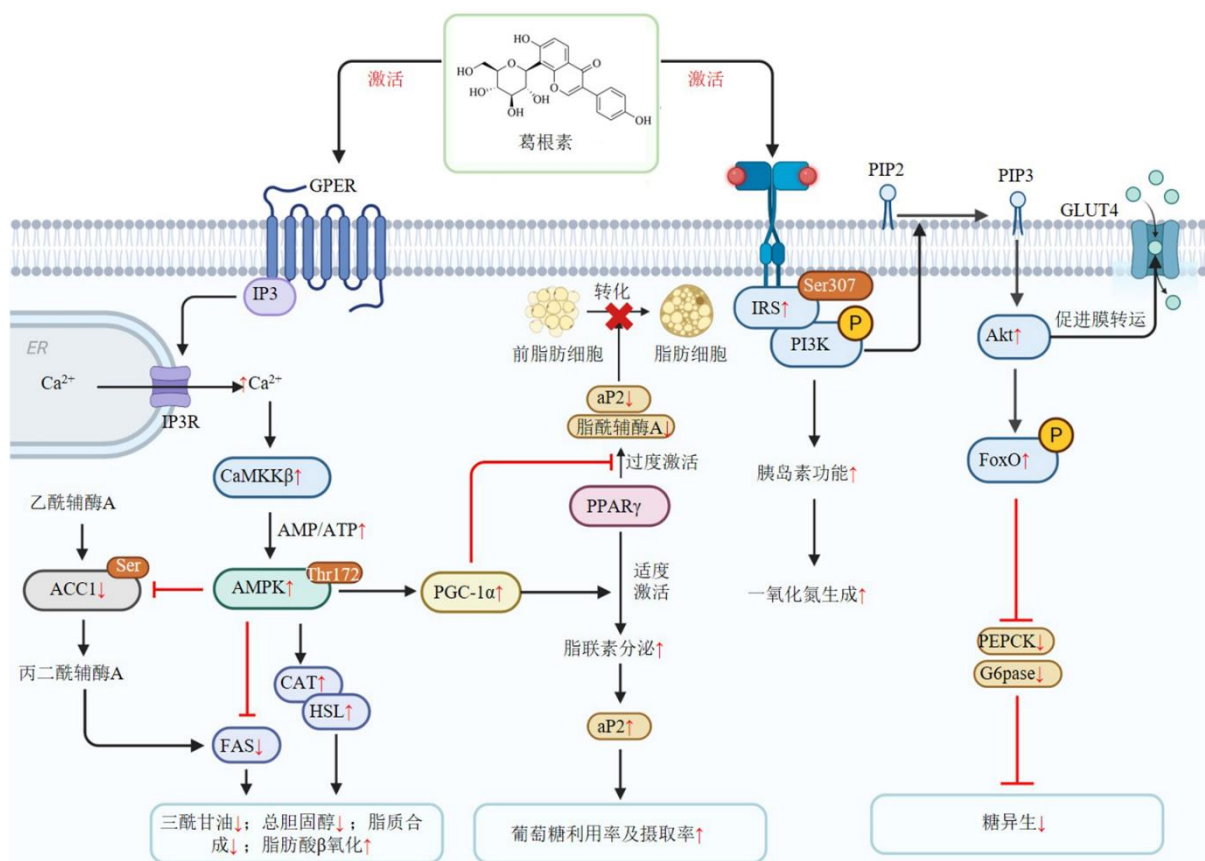


图 2 葛根素调节糖脂代谢的分子机制

Fig. 2 Molecular mechanism of puerarin regulation of glycolipid metabolism

2.2 抑制炎症反应,促进巨噬细胞 M₁ 向 M₂ 极化

2.2.1 抑制 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是调控炎症、免疫反应和细胞存活的关键转录因子。在生理状态下, NF- κ B 复合物与 I κ B 结合,被限制在细胞质内,维持稳态调控^[62]。然而,在肥胖状态下,脂多糖、FFA 及 TNF- α 等促炎信号通过 TLR4 和 TNF 受体识别后,激活髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) /

转化生长因子激酶 1 (transforming growth factor-activated kinase 1, TAK1) 轴,促进 I κ B 激酶 β (丝氨酸 77/181) 磷酸化,进一步导致 I κ B 蛋白降解,使 NF- κ B 释放并转位进入细胞核,继而转录激活 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 等炎症相关基因,引发并维持慢性炎症反应^[63]。研究表明^[64],在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,葛根素通过抑制 TLR4/MyD88 信号轴活化,明显减少 I κ B 激酶 β 磷

酸化水平,进而防止 NF- κ B 转位入核,从而显著下调 TNF- α 、IL-6 及 CCL2 等促炎因子的表达。同时,葛根素显著降低脂肪组织中 M₁ 巨噬细胞 (CD86⁺) 比例,并通过抑制 CCL2 介导的单核细胞趋化和募集,促进抗炎型 (M₂ 型) 巨噬细胞 (CD206⁺) 的增殖与极化,最终减轻脂肪组织炎症和代谢紊乱^[65-66]。

2.2.2 抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)/信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路 PAI-1 在肥胖与胰岛素抵抗状态下呈现异常增高,已被证实参与慢性炎症和巨噬细胞极化调控。PAI-1 主要通过激活 Janus 激酶 2 诱导 STAT3 在酪氨酸 705 位点磷酸化,促使 STAT3 二聚体进入细胞核,上调 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 等促炎因子表达,加剧慢性炎症反应^[67-68]。此外, HIF-1 α 在肥胖状态下通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路稳定化并激活,促进巨噬细胞糖酵解代谢途径的增强,从而使 M₁ 型巨噬细胞数量持续扩增,并通过趋化因子 CCL2 与 CCL5 的过度表达,进一步募集单核细胞并向 M₁ 型极化,维持组织慢性炎症状态,最终促进胰岛素抵抗发生与发展^[69]。体内研究证实,在高脂、高糖、高胆固醇饮食诱导的肥胖小鼠模型中,葛根素干预显著降低脂肪组织内 PAI-1、磷酸化 STAT3 及 HIF-1 α 的蛋白表达水平^[70]。进一步利用高胆固醇饮食诱导的斑马鱼转基因模型研究显示,葛根素处理后 M₁ 型巨噬细胞的比例下降约 30%,而 M₂ 型巨噬细胞比例显著增加 50%,同时伴随脂肪组织及肝脏炎症水平的有效缓解。此外,葛根素显著激活自噬相关信号通路,通过提高 AMPK (苏氨酸 172) 磷酸化水平,降低 mTOR (丝氨酸 2448) 磷酸化,解除对自噬相关蛋白 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 的抑制,进而恢复自噬相关蛋白 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 介导的自噬流,加速促炎因子的降解并促进巨噬细胞极化向 M₂ 型转化,发挥抗炎作用^[70]。

综上,葛根素能够通过同时抑制 NF- κ B 及 PAI-1/STAT3/HIF-1 α 等促炎信号通路,促进巨噬细胞由 M₁ 型向 M₂ 型转化,发挥有效的抗炎及代谢改善作用。

2.3 改善肠道微生物失调

肠道微生物失调被认为是肥胖重要发病机制之一,其特征包括肠道菌群多样性下降、有益菌减少、有害菌增殖及菌群代谢功能紊乱。已有研究表明,葛根素在改善肠道微生态方面具有显著作用,主要表现为调节菌群组成、恢复微生物多样性,并促进有益代谢产物的生成,从而在微生态层面发挥抗肥胖效应。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,葛根素干预显著提升了肠道菌群的 α 多样性,并使菌群结构的 β 多样性趋于正常饮食组水平^[71]。同时,葛根素显著增加了 *Akkermansia muciniphila*、*Lactobacillus* 属及 *Clostridium celatum* 等有益菌的丰度。*Akkermansia muciniphila* 属于黏液降解菌,能够维持肠道屏障完整性、抑制炎症反应并改善胰岛素抵抗,其丰度增加有助于缓解肥胖相关的代谢紊乱^[71-72]。*Lactobacillus* 属则通过产乳酸、调节肠道 pH 值及竞争性抑制致病菌,有助于维持微生态平衡;而产丁酸菌 *Clostridium celatum* 则可合成短链脂肪酸,参与能量代谢并发挥抗炎作用^[11,37]。此外,葛根素引起的菌群重塑同时伴随着菌群代谢功能的改善。研究显示,葛根素能够促进肥胖小鼠肠道内容物中的总 SCFAs 水平,增加乙酸、丙酸、丁酸的产生,促进肠道上皮细胞和杯状细胞的增殖,增强屏障功能^[73]。其次,葛根素还能特异性抑制肥胖小鼠及颈动脉斑块人类粪便中潜在致病菌 *Prevotella copri* 的丰度,降低血浆中三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine-N-oxide, TMAO) 水平^[74]。TMAO 是肠道菌将饮食胆碱等转化而来的代谢物,过高的 TMAO 与脂代谢紊乱风险升高密切相关^[75]。因此,葛根素可通过调节肠道菌群组成、提升多样性及优化代谢产物谱,显著改善肥胖状态下的肠道微生物失调。

2.4 调控脑-肠轴减少脂肪吸收

脑-肠轴是大脑与肠道通过神经、免疫、内分泌等多种途径进行双向调节的通信系统,参与调控肥胖患者的瘦素抵抗、肠道菌群稳态等重要生理过程。研究表明,葛根素不仅能够改善肠道微生物群的多样性及菌群组成,还能够促进肥胖小鼠模型中脂肪组织及血清中瘦素及其受体的表达,从而有效减轻肥胖小鼠的体质量和肝脏脂肪积累^[11,76-77]。葛根素这种在肠道微生物群和脂肪代谢中的双向调节作用,表明其在调控脑-肠轴方面具有潜在的治疗优势。此外,迷走神经背侧运动核 (dorsal motor

nucleus of vagus nerve, DMV) 在肠道脂肪吸收中发挥关键作用, 调节胃肠道的运动与消化过程。通过迷走神经的信号传递, DMV 控制胃肠道的蠕动、胃酸分泌及胃排空等生理过程, 从而影响食物的消化与吸收^[78]。DMV 还通过感知肠道信号, 将食物摄入信息传递至大脑的相关区域 (如下丘脑和孤束核等), 进而调控食欲与进食行为, 构成了一个复杂的脑-肠轴调控网络^[79]。研究表明^[10], 葛根素能够抑制空肠中与绒毛长度相关的基因如蛋白质酶 B 与肌动蛋白相互作用的蛋白、细胞分裂控制蛋白 42 和表皮生长因子受体结合蛋白 8 等基因的表达, 改变脂肪吸收的表面积, 从而通过抑制 DMV-迷走神经路径的信号传递, 减少肠道脂肪吸收的效率, 并增加粪便中的脂肪含量, 促进脂肪排泄。进一步的研究表明^[10], 在 DMV 条件性敲除 γ 氨基丁酸 (γ aminobutyric acid, GABA) A 受体 $\alpha 1$ 亚基基因的小鼠中, 葛根素导致的肠道脂肪吸收减少效应显著减弱。光亲和化学方法和冷冻电镜分析显示, 葛根素通过增强 GABA 诱导的电流, 结合 DMV 区域中高表达的 GABAA 受体 $\alpha 1$ 亚基, 利用 π - π 堆积作用和氢键稳定受体构象变化, 增强了 GABA 的抑制性神经效应, 从而抑制脂肪吸收。

2.5 激活去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路抗氧化应激

SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路在细胞应对氧化应激和铁死亡的过程中发挥着关键作用, 广泛参与代谢调节、抗氧化应激、抗衰老等生理活动。在正常生理状态下, Nrf2 与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合并受到抑制, 位于细胞质中。Keap1 通过泛素-蛋白酶体途径将 Nrf2 标记降解, 阻止其进入细胞核并激活抗氧化基因的转录^[80]。然而, 在肥胖状态下, 细胞面临氧化应激和铁死亡的信号, 激活的 SIRT1 通过去乙酰化作用调节 Nrf2, 降低其与 Keap1 的亲合力, 导致 Nrf2 从 Keap1 复合体中释放并转移至细胞核。在细胞核内, Nrf2 结合抗氧化反应元件, 进而激活 HO-1 等抗氧化基因的转录, 从而增强细胞的抗氧化能力^[81]。抗氧化系统通过调节细胞内的抗氧化酶和非酶抗氧化物质, 维持细胞的氧化还原平衡, 并抑制脂肪组织中的氧化应激^[82]。然而, 肥胖人群通常表现出抗氧化能力的降低, 导致无法有效

应对过量活性氧, 进而加剧脂肪细胞肥大和脂质积累^[83]。研究表明, 葛根素联合替沙米坦能够改善肥胖型高血压患者的超氧化物歧化酶、丙二醛水平, 抑制氧化应激, 改善血管内皮功能^[84]。其次, 在高脂高糖诱导的小鼠正常肝 AML12 细胞模型中发现, 葛根素能够增加 SIRT1 的水平, 导致更高的 Nrf2 磷酸化和核积累, 上调 HO-1 的表达^[48]。进一步的体内研究发现^[85], 葛根素能够促进高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中脂肪组织内 SIRT1、Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达, 显著上调肝脏中 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶、溶质载体 7 家族成员 A11 等抗氧化基因的表达, 增强脂肪组织的抗氧化能力, 抑制脂肪细胞的分化与增殖, 从而减少脂肪积累。

3 结语与展望

相比于奥利司他、GLP-1 受体激动剂等化学合成抗肥胖药物, 葛根素作为天然植物提取物, 在动物实验和临床应用中表现出较高的安全性, 未见显著不良反应, 具有良好的长期服用潜力^[86]。一项包括 64 例代谢综合征患者的临床研究中, 静脉给予葛根素治疗 12 周后, 患者空腹血糖下降约 10%, 总胆固醇下降约 15%, 胰岛素抵抗指数显著降低, 且未报告严重不良事件, 进一步支持了葛根素的临床安全性^[87]。此外, 一项小规模随机对照临床试验显示, 24 例受试者在接受葛根素治疗 12 周后, 肠道脂肪吸收减少约 20%, 体质量和代谢指标有所改善, 且未观察到明显不良反应^[10]。然而, 目前关于葛根素抗肥胖作用的临床研究仍处于初步阶段, 大多基于小样本研究, 数据有限, 缺乏多中心、大规模、随机对照临床试验^[88-89]。此外, 葛根素的药理学特性限制了其临床应用的广度。由于其水溶性和脂溶性较差, 在口服后易被快速代谢、半衰期较短, 导致生物利用度较低, 这在一定程度上削弱了其治疗效果。因此, 未来应聚焦于突破葛根素的药物递送瓶颈, 通过纳米载体系统、前药设计、靶向递送系统等新型制剂策略, 提升其生物利用度和治疗稳定性, 同时开展高质量临床研究, 深入探索其作用机制、长期安全性和有效剂量范围, 以期推动葛根素在肥胖防治领域的临床转化, 填补天然产物在抗肥胖治疗中的应用空白。

综上, 肥胖的发生是一个复杂的生理病理过程, 涉及能量代谢失衡、糖脂代谢紊乱、慢性低度炎症、氧化应激增强、胰岛素和瘦素抵抗及肠道菌群结构紊乱等多层次的相互作用。葛根素因其多靶

点调控能力,在肥胖治疗中展现出独特优势。其不仅能够有效调节糖脂代谢,改善胰岛素、食欲素、脂联素及瘦素抵抗,还具有抗炎、抗氧化、调节脑-肠轴等多重生物学效应。本研究通过搜集近年来葛根素调节肥胖相关分子机制的研究进展,为其药物开发和临床应用提供了理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Simati S, Kokkinos A, Dalamaga M, *et al.* Obesity paradox: Fact or fiction? [J]. *Curr Obes Rep*, 2023, 12(2): 75-85.
- [2] Okuma H, Tsuchiya K. Tissue-specific activation of insulin signaling as a potential target for obesity-related metabolic disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 262: 108699.
- [3] Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, *et al.* Obesity and dyslipidemia [J]. *Metabolism*, 2019, 92: 71-81.
- [4] 祝捷, 尚博睿, 周林, 等. 超重肥胖大学生 24 小时活动指南依从性及其心理健康问题研究 [J]. 武汉体育学院学报, 2024, 58(3): 73-80.
- [5] Ting P, Wang T, Fu M, *et al.* Prevalence and inequalities of obesity and associated complications in China: A multicentre nationwide survey [J]. *Public Health*, 2024, 237: 97-106.
- [6] Hong Y, Ullah R, Wang J B, *et al.* Trends of obesity and overweight among children and adolescents in China [J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(12): 1115-1126.
- [7] Massie D C, Amaro A, Kaplan M. Patient well-being and the clinical and economic burdens associated with obesity in the United States [J]. *Am J Manag Care*, 2022, 28(15 Suppl): S279-S287.
- [8] 陈凯, 魏平慧, 史琳. 葛根异黄酮类成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(12): 2602-2610.
- [9] Ojo O A, Ojo A B, Nwonuma C O, *et al.* Puerarin: A review on the pharmacological activity, chemical properties and pharmacokinetics of main isoflavonoid [J]. *Nat Prod J*, 2022, 12(1): 17-26.
- [10] Lyu Q Q, Xue W Z, Liu R X, *et al.* A brain-to-gut signal controls intestinal fat absorption [J]. *Nature*, 2024, 634(8035): 936-943.
- [11] Yang C W, Liu H M, Chang Z Y, *et al.* Puerarin modulates hepatic farnesoid X receptor and gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5274.
- [12] Choe S S, Huh J Y, Hwang I J, *et al.* Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders [J]. *Front Endocrinol*, 2016, 7: 30.
- [13] Goran M I. Energy metabolism and obesity [J]. *Med Clin North Am*, 2000, 84(2): 347-362.
- [14] Palacios-Marin I, Serra D, Jimenez-Chillarón J, *et al.* Adipose tissue dynamics: Cellular and lipid turnover in health and disease [J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 3968.
- [15] Boden G. Obesity and free fatty acids [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(3): 635-646.
- [16] Tremblay F, Brûlé S, Hee Um S, *et al.* Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(35): 14056-14061.
- [17] Chondronikola M, Yoshino J, Ramaswamy R, *et al.* Very-low-density lipoprotein triglyceride and free fatty acid plasma kinetics in women with high or low brown adipose tissue volume and overweight/obesity [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(1): 101370.
- [18] Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2013, 5(6): 2019-2027.
- [19] 魏柯健, 潘斌辉, 杜宇忠, 等. 多甲氧基黄酮对高脂饮食诱导肥胖大鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49: 3270-3279.
- [20] Xing J J, Chen C. Hyperinsulinemia: Beneficial or harmful or both on glucose homeostasis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2022, 323(1): E2-E7.
- [21] Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, *et al.* Leptin and obesity: Role and clinical implication [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 585887.
- [22] Liu J R, Lai F T, Hou Y J, *et al.* Leptin signaling and leptin resistance [J]. *Med Rev*, 2022, 2(4): 363-384.
- [23] Carvalheira J B C, Torsoni M A, Ueno M, *et al.* Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus [J]. *Obes Res*, 2005, 13(1): 48-57.
- [24] Chakrabarti J. Serum leptin level in women with polycystic ovary syndrome: Correlation with adiposity, insulin, and circulating testosterone [J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2013, 3(2): 191-196.
- [25] Chan J L, Mantzoros C S. Role of leptin in energy-deprivation states: Normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa [J]. *Lancet*, 2005, 366(9479): 74-85.
- [26] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(1): 4-7.
- [27] Jiang Y, Guo J Q, Wu Y, *et al.* Excessive or sustained endoplasmic reticulum stress: One of the culprits of adipocyte dysfunction in obesity [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2024, 15: 20420188241282707.
- [28] Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O.

- Tumor necrosis factor- α , interleukin-6, C-reactive protein levels and insulin resistance associated with type 2 diabetes in abdominal obesity women [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(1): 68-74.
- [29] Han W, Fessel J P, Sherrill T, *et al.* Enhanced expression of catalase in mitochondria modulates NF- κ B-dependent lung inflammation through alteration of metabolic activity in macrophages [J]. *J Immunol*, 2020, 205(4): 1125-1134.
- [30] Engin A. Reappraisal of adipose tissue inflammation in obesity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1460: 297-327.
- [31] Kawasaki N, Asada R, Saito A, *et al.* Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue [J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 799.
- [32] Audrey Nguyen M T, Favelyukis S, Nguyen A K, *et al.* A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(48): 35279-35292.
- [33] Mohás-Cseh J, Molnár G A, Pap M, *et al.* Incorporation of oxidized phenylalanine derivatives into insulin signaling relevant proteins may link oxidative stress to signaling conditions underlying chronic insulin resistance [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 975.
- [34] Shabalala S C, Johnson R, Basson A K, *et al.* Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: Exploring the neutralizing influence of antioxidants [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 2071.
- [35] Frazier K, Kambal A, Zale E A, *et al.* High-fat diet disrupts REG3 γ and gut microbial rhythms promoting metabolic dysfunction [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(6): 809-823.
- [36] Karačić A, Renko I, Krznarić Ž, *et al.* The association between the firmicutes/bacteroidetes ratio and body mass among European population with the highest proportion of adults with obesity: An observational follow-up study from Croatia [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2263.
- [37] He J, Zhang P W, Shen L Y, *et al.* Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6356.
- [38] Yang J X, Li W Y, Wang Y W. Capsaicin reduces obesity by reducing chronic low-grade inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8979.
- [39] Ducastel S, Touche V, Trabelsi M S, *et al.* The nuclear receptor FXR inhibits glucagon-like peptide-1 secretion in response to microbiota-derived short-chain fatty acids [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 174.
- [40] Nishida A, Miyamoto J, Shimizu H, *et al.* Gut microbial short-chain fatty acids-mediated olfactory receptor 78 stimulation promotes anorexigenic gut hormone peptide YY secretion in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 48-54.
- [41] 石丹宁, 崔丽霞, 赵丕文, 等. 基于 GPER 介导途径探讨隐丹参酮诱导人乳腺癌 SKBR-3 细胞凋亡的分子机制 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4905-4911.
- [42] Pham T H, Lee G H, Jin S W, *et al.* Puerarin attenuates hepatic steatosis via G-protein-coupled estrogen receptor-mediated calcium and SIRT1 signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(9): 3601-3618.
- [43] Kang O H, Kim S B, Mun S H, *et al.* Puerarin ameliorates hepatic steatosis by activating the PPAR α and AMPK signaling pathways in hepatocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3): 803-809.
- [44] Foretz M, Even P C, Viollet B. AMPK activation reduces hepatic lipid content by increasing fat oxidation *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2826.
- [45] Zheng G D, Lin L Z, Zhong S S, *et al.* Effects of puerarin on lipid accumulation and metabolism in high-fat diet-fed mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122925.
- [46] Prasain J K, Peng N, Rajbhandari R, *et al.* The Chinese *Pueraria* root extract (*Pueraria lobata*) ameliorates impaired glucose and lipid metabolism in obese mice [J]. *Phytomedicine*, 2012, 20(1): 17-23.
- [47] Liu Y S, Yuan M H, Zhang C Y, *et al.* *Puerariae Lobatae Radix* flavonoids and puerarin alleviate alcoholic liver injury in zebrafish by regulating alcohol and lipid metabolism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111121.
- [48] Li Z Y, Cao W J, Zhang Y X, *et al.* Puerarin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting lipid metabolism through FMO5 [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1423634.
- [49] Aprile M, Cataldi S, Ambrosio M R, *et al.* PPAR γ Δ 5, a naturally occurring dominant-negative splice isoform, impairs PPAR γ function and adipocyte differentiation [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(6): 1577-1592.
- [50] 乔羽, 张京春, 刘玥, 等. 人参-川芎有效成分通过 PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 通路调控白色脂肪棕色化的机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 478-483.
- [51] Goto T, Lee J Y, Teraminami A, *et al.* Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α stimulates both differentiation and fatty acid oxidation in adipocytes [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(5): 873-884.
- [52] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver

- disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 720-733.
- [53] Jung H W, Kang A N, Kang S Y, *et al.* The root extract of *Pueraria lobata* and its main compound, puerarin, prevent obesity by increasing the energy metabolism in skeletal muscle [J]. *Nutrients*, 2017, 9(1): 33.
- [54] Lee O H, Seo D H, Park C S, *et al.* Puerarin enhances adipocyte differentiation, adiponectin expression, and antioxidant response in 3T3-L1 cells [J]. *Biofactors*, 2010, 36(6): 459-467.
- [55] Kearney A L, Norris D M, Ghomlaghi M, *et al.* Akt phosphorylates insulin receptor substrate to limit PI3K-mediated PIP3 synthesis [J]. *eLife*, 2021, 10: e66942.
- [56] He L N, Li Y, Zeng N, *et al.* Regulation of basal expression of hepatic PEPCK and G6Pase by AKT2 [J]. *Biochem J*, 2020, 477(5): 1021-1031.
- [57] Yu M, Wu S, Gong C, *et al.* Neuregulin-1 β increases glucose uptake and promotes GLUT4 translocation in palmitate-treated C2C12 myotubes by activating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1066279.
- [58] Sun J, Liu Y, Zhang J J, *et al.* Puerarin attenuates insulin resistance by inhibiting endoplasmic reticulum stress and suppresses inflammation by modulating the JNK and IKK β /NF- κ B pathways in epididymal white adipose tissue of mice on a high-fat diet [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(16): e2400003.
- [59] Xu W T, Tang M Y, Wang J H, *et al.* Anti-inflammatory activities of puerarin in high-fat diet-fed rats with streptozotocin-induced gestational diabetes mellitus [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(10): 7537-7546.
- [60] Huang F, Liu K, Du H, *et al.* Puerarin attenuates endothelial insulin resistance through inhibition of inflammatory response in an IKK β /IRS-1-dependent manner [J]. *Biochimie*, 2012, 94(5): 1143-1150.
- [61] Liu Y H, Qiu Y, Chen Q G, *et al.* Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis via activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic rats and HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111325.
- [62] Gachon F, Yeung J, Naef F. Cross-regulatory circuits linking inflammation, high-fat diet, and the circadian clock [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(21/22): 1359-1360.
- [63] Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, *et al.* Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [64] 王小康, 许耿瑞, 吴铁松, 等. 葛根素抑制软脂酸诱导的小鼠 3T3-L1 细胞炎症因子的表达及其机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1077-1080.
- [65] 房晓雪. 葛根调控巨噬细胞自噬介导 M2 极化改善 NASH 的药效物质基础及作用机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [66] Noh J W, Yang H K, Jun M S, *et al.* Puerarin attenuates obesity-induced inflammation and dyslipidemia by regulating macrophages and TNF-alpha in obese mice [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 175.
- [67] Wang L, Chen L Y, Liu Z R, *et al.* PAI-1 exacerbates white adipose tissue dysfunction and metabolic dysregulation in high fat diet-induced obesity [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1087.
- [68] Stemmer K, Perez-Tilve D, Ananthakrishnan G, *et al.* High-fat-diet-induced obesity causes an inflammatory and tumor-promoting microenvironment in the rat kidney [J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(5): 627-635.
- [69] Lee Y S, Kim J W, Osborne O, *et al.* Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity [J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1339-1352.
- [70] Fang X X, Lan X T, Zhu M, *et al.* Puerarin induces macrophage M₂ polarization to exert antinonalcoholic steatohepatitis pharmacological activity via the activation of autophagy [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(13): 7187-7202.
- [71] Wang L, Wu Y Z, Zhuang L J, *et al.* Puerarin prevents high-fat diet-induced obesity by enriching *Akkermansia muciniphila* in the gut microbiota of mice [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218490.
- [72] Everard A, Belzer C, Geurts L, *et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 9066-9071.
- [73] Wu Y, Li Y F, Ruan Z, *et al.* Puerarin rebuilding the mucus layer and regulating mucin-utilizing bacteria to relieve ulcerative colitis [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(41): 11402-11411.
- [74] Li Z H, Weng J, Yan J, *et al.* Puerarin alleviates atherosclerosis via the inhibition of *Prevotella copri* and its trimethylamine production [J]. *Gut*, 2024, 73(12): 1934-1943.
- [75] Pescari D, Mihuta M S, Bena A, *et al.* Independent predictors of circulating trimethylamine N-oxide (TMAO) and resistin levels in subjects with obesity: Associations with carotid intima-media thickness and metabolic parameters [J]. *Nutrients*, 2025, 17(5): 798.
- [76] Zhang W, Liu C Q, Wang P W, *et al.* Puerarin improves insulin resistance and modulates adipokine expression in rats fed a high-fat diet [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1/2/3): 398-402.

- [77] Wang G Z, Wang B B, Zhou Q, *et al.* Puerarin combined with *Hericium erinaceus* insoluble dietary fiber alleviates obesity induced by high-fat diet through regulating the glycerophospholipid metabolism pathway influenced by gut microbiota [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2025, 91(3): e0237624.
- [78] Alberto Travagli R, Hermann G E, Browning K N, *et al.* Brainstem circuits regulating gastric function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 279-305.
- [79] Alberto Travagli R, Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(7): 389-401.
- [80] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, *et al.* Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [81] Mao H, Wang L, Xiong Y F, *et al.* Fucoxanthin attenuates oxidative damage by activating the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway to protect the kidney from ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7444430.
- [82] Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan A N, *et al.* Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 209: 114477.
- [83] Tan B L, Norhaizan M E. Effect of high-fat diets on oxidative stress, cellular inflammatory response and cognitive function [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2579.
- [84] 邢占良, 舒宝瑞, 刘春玲, 等. 葛根素联合替米沙坦对肥胖性高血压患者氧化应激和血管内皮功能的影响 [J]. *河北医药*, 2016, 38(15): 2299-2301.
- [85] Yang M M, Xia L Q, Song J, *et al.* Puerarin ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ferroptosis and inflammation [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 202.
- [86] 杨倩, 付英杰, 任佳丹, 等. 葛根在躯体疾病共病抑郁治疗中的应用及其作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4701-4712.
- [87] 向芳. 葛根素注射液治疗代谢综合征 64 例临床观察 [J]. *中医药导报*, 2010, 16(11): 48-49.
- [88] 向芳. 葛根素对肥胖合并冠心病患者脂肪因子与血脂水平分析 [J]. *陕西中医*, 2013, 34: 1485-1486.
- [89] 李文静, 胡红波, 朱少芳, 等. 葛根素在肥胖型多囊卵巢综合征治疗过程中的抗氧化应激作用 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(17): 4111-4116.

[责任编辑 赵慧亮]