

黄酮类成分改善代谢综合征的作用及机制研究进展

陈兴光¹, 舒丽梅¹, 隋伟红², 王姝雯¹, 崔阳³, 胡慧明^{3, 4, 5*}, 叶耀辉^{3, 4*}

1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

2. 南昌大学药学院, 江西 南昌 330031

3. 南昌医学院药学院, 江西 南昌 330052

4. 江西省教育厅“炎性疾病-痰证”药物筛选关键技术应用重点实验室, 江西 南昌 330052

5. 江西省中医药管理局抗炎类中药药效与质量评价重点研究室, 江西 南昌 330052

摘要: 代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 是由胰岛素抵抗、慢性炎症、氧化应激、肠道菌群失调等因素交互引发的代谢性疾病, 以肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压、动脉粥样硬化及脂肪性肝病等为特征。研究表明, 黄酮类化合物通过多靶点机制改善 MetS, 此外, 黄酮类化合物可通过调节肠道菌群, 调控“微生物-代谢物-宿主”网络, 协同改善代谢紊乱。这种多维度调控策略凸显了黄酮类化合物的独特优势, 为开发循证整合疗法提供新方向。通过综述黄酮类化合物改善 MetS 的作用与机制, 为其临床应用及深入研究提供理论参考。

关键词: 代谢综合征; 黄酮类化合物; 胰岛素抵抗; 炎症; 氧化应激; 肠道菌群; 山柰酚; 大豆异黄酮

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)23-8803-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.23.029

Research progress on effect and its mechanism of flavonoids in improving metabolic syndrome

CHEN Xingguang¹, SHU Limei¹, SUI Weihong², WANG Shuwen¹, CUI Yang³, HU Huiming^{3, 4, 5}, YE Yaohui^{3, 4}

1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330031, China

3. School of Pharmacy, Nanchang Medical College, Nanchang 330052, China

4. Jiangxi Provincial Education Department Key Laboratory for the Application of Key Technologies in Drug Screening for “Inflammatory Diseases-Phlegm Syndrome”, Nanchang 330052, China

5. Key Research Laboratory of Pharmacodynamics and Quality Evaluation of Anti-inflammatory Chinese Medicines, Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330052, China

Abstract: Metabolic syndrome (MetS) is a metabolic disease caused by insulin resistance, chronic inflammation, oxidative stress, intestinal flora imbalance and other factors. It is characterized by obesity, glucose and lipid metabolism disorders, hypertension, atherosclerosis and fatty liver disease. Studies have shown that flavonoids improve MetS through a multi-target mechanism. In addition, flavonoids can synergistically improve metabolic disorders by regulating the intestinal flora and regulating the “microorganism-metabolite-host” network. This multi-dimensional regulation strategy highlights the unique advantages of flavonoids and provides a new direction for the development of evidence-based integrated therapy. This article reviews the role and mechanism of flavonoids in improving MetS, aiming to provide a theoretical reference for its clinical application and in-depth study.

Key words: metabolic syndrome, flavonoids, insulin resistance, inflammation, oxidative stress, intestinal flora; kaempferol; soybean isoflavone

收稿日期: 2025-06-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260794); 江西省教育厅科技项目 (GJJ2203502); 南昌医学院校级科研项目 (NYXJ-2024-034)

作者简介: 陈兴光, 硕士研究生, 研究方向为中药抗代谢性与心血管疾病。E-mail: chenxingguang@jxutcm.edu.cn

*通信作者: 胡慧明, 副教授, 硕士生导师, 从事中药抗代谢性与心血管疾病研究。E-mail: huhuiming@ncmc.edu.cn

叶耀辉, 教授, 博士生导师, 从事中药资源与利用研究。E-mail: yeayaohui@ncmc.edu.cn

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 是一组以肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高脂血症、高血压、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 及脂肪性肝病为特征的代谢性疾病。中医认为, MetS 属于“痰湿”“肥满”“郁证”等范畴, 临床将其分为痰湿内阻, 气阴两虚, 肝郁脾虚等证候^[1]。近年来, MetS 已经成为全球性的疾病, 虽然其发病率在不同地区、性别和年龄中不同, 但患病率处于逐渐上升的趋势^[2]。据国家卫生健康委员会统计, 中国成人肥胖症、糖尿病、高脂血症和高血压的患病率分别为 16.4%、1.9%、35.6%、27.5%。国际糖尿病联盟数据显示, 有 11.1% 的成年人口患有糖尿病^[3]。随着城市化加剧和人口老龄化程度上升, 我国大城市人群中 MetS 发病率呈急剧上升趋势, 且高血压、糖代谢和脂代谢紊乱、肥胖等疾病均与年龄密切相关, 导致 MetS 患病率随着年龄增加而升高。研究表明, MetS 已经出现低龄化趋势, 其影响人群不断扩大^[4]。

MetS 是一种多病因诱发的复杂疾病, 其病理机制涉及多种因子的交互作用。其中, IR 和慢性炎症是 MetS 发生发展的核心病理基础, 因此针对这 2 种核心机制的干预策略, 可为 MetS 的预防和治疗提供关键切入点。

黄酮类化合物是一类具有 C₆-C₃-C₆ 为基本骨架的多酚类化合物^[5], 根据基本骨架的修饰分为黄酮、黄酮醇、异黄酮、二氢黄酮、查耳酮、花青素等^[6]。黄酮类化合物在水果、蔬菜、茶、红酒等食物中含量丰富^[7], 在枸杞^[8]、山楂^[9]、沙棘^[10]、牡丹^[11]等植物中广泛存在, 对人体健康具有潜在的益处。现代药理研究表明, 黄酮类化合物具有抗氧化^[12]、抗炎^[13]、抗菌^[14]、抗肿瘤^[15]等药理作用, 对改善 MetS 效果较佳, 如黄芩总黄酮可以改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和 AS, 还具有保护血管、调节血脂及抗炎的作用, 对 MetS 具有良好的防治作用^[16]。日常饮食中摄入富含黄酮类化合物的食物, 对预防 MetS 具有积极作用。本文综述了近年来黄酮类化合物改善 MetS 的作用机制与研究进展, 为后续开展黄酮类化合物研究提供系统性参考依据。

1 抗肥胖

肥胖是导致高血压、糖尿病、心脑血管病等慢性非传染性疾病的重要因素之一, 其主要表现为体质量增加、体质指数升高、脂肪堆积, 同时伴随脂肪细胞的肥大和数量增加, 并引发高血糖、高脂血

症、高血压等代谢性疾病^[17], 是 MetS 发病的核心要素之一^[18]。内脏脂肪细胞肥大易导致缺氧和细胞应激, 触发巨噬细胞浸润, 激活核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 炎症通路, 升高白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、瘦素等促炎因子, 引发脂肪组织炎症, 并降低脂联素, 导致脂肪酸氧化减少和 IR 加重^[19]。此外, 肥胖会引发氧化应激, 而氧化应激主要通过增加脂质合成、加剧 IR 和诱发炎症反应, 进而导致 MetS 的发生。氧化应激的核心病理特征在于活性氧的异常蓄积与清除失衡, 导致细胞损伤和代谢功能异常^[20]。活性氧通过双重调控机制扰乱脂代谢稳态: 一方面激活固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c), 上调脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 表达, 促进脂质新生; 另一方面抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α, PPARα) 介导的脂肪酸 β 氧化通路, 导致脂解障碍。持续升高的氧化应激压力使谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等关键抗氧化酶系统发生代偿性耗竭, 进一步放大氧化损伤效应。活性氧还会激活 NF-κB 通路, 促进 TNF-α、IL-6 等促炎因子释放, 加剧 IR^[21]。此外, 氧化应激可降低蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的 Thr308 磷酸化, 抑制葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 转位, 减少葡萄糖摄取, 并促进脂肪细胞释放游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs), 加重肝细胞脂质堆积^[22]。

研究表明, 黄酮类化合物对肥胖具有显著的改善作用。Luo 等^[23]研究表明大豆异黄酮能显著降低肥胖模型大鼠结肠组织 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 NF-κB 的蛋白表达, 从而减轻炎症反应, 并改善肠道通透性和免疫功能。此外, 大豆异黄酮还可减少肥胖相关有害菌群的丰度, 促进产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 的有益细菌增殖。同时, 它还能提高结肠 SOD 活性, 降低肝脏丙二醛含量, 减轻结肠的氧化损伤。表明大豆异黄酮通过抑制 TLR4/NF-κB 炎症通路、调节肠道菌群和增强抗氧化能力来改善肥胖。另有研究表明, 柑橘类黄酮可以在不影响热量摄入且未诱导白色脂肪组织褐变的情况下, 通过多条途径改

善 $LDLR^{-/-}$ 肥胖模型小鼠的代谢紊乱和肥胖。在脂代谢调节方面, 柑橘类黄酮能显著下调脂肪生成关键基因 *SREBP-1c*、*FASN* 和 *ACC* 的表达, 抑制肝脏及脂肪组织的脂质合成, 同时通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 和 *PPAR α* 通路促进脂肪酸氧化, 减少脂肪蓄积。在炎症调控方面, 抑制 *TNF- α* 、*IL-6* 和单核细胞趋化蛋白-1 等促炎因子的表达, 降低脂肪组织巨噬细胞浸润, 改善慢性炎症状态。此外, 柑橘类黄酮还能通过激活 AMPK 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt 信号通路增强胰岛素敏感性, 显著降低空腹血糖和胰岛素水平^[24]。

葛根总黄酮能下调肥胖模型小鼠 *PPAR γ* 、*C/EBP α* 等脂肪生成转录因子及 *FASN*、*ACC* 等关键酶的表达, 抑制脂肪生成, 同时激活 AMPK 信号通路促进脂肪分解, 改善血脂水平。并通过 PI3K/Akt 通路促进 GLUT4 转位, 抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 等糖异生关键酶表达, 从而降低空腹血糖和胰岛素水平, 改善胰岛素敏感性。此外, 葛根总黄酮还能提高 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性, 降低丙二醛等脂质过氧化产物水平改善氧化应激, 还能通过抑制 NF- κ B 炎症通路和改善肠道屏障功能, 缓解肝脏脂肪变性, 发挥改善肥胖的作用^[25]。另有研究发现, 沙棘种子提取的黄酮类化合物不仅能抑制小鼠体质量增长, 还可调节血脂水平、血糖浓度和肝脏脂肪沉积^[26]。该黄酮能调控脂代谢相关基因表达, 如通过抑制 *PPAR α* 基因表达来促进脂肪酸的氧化, 同时下调 *SREBP-1c* 的 mRNA 表达来抑制脂肪合成。在抗氧化方面, 该黄酮类化合物可提高肝脏 SOD 和 GSH-Px 活性, 并降低丙二醛水平。此外, 它还能通过降低血清中 *TNF- α* 和 *IL-6* 等炎症因子水平发挥抗炎作用。表明沙棘种子黄酮可通过调节脂代谢、增强抗氧化能力和抗炎作用等途径改善肥胖并保护肝脏功能。

山柰酚则通过 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路作用于下丘脑食欲中枢减少食物摄入, 同时上调解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 表达增强产热作用和能量消耗, 提高基础代谢率并改善能量代谢。此外, 山柰酚还可改善瘦素和胰岛素敏感性,

提高 SOD 和谷胱甘肽水平, 降低肥胖相关的氧化应激来对抗肥胖^[27]。亦有研究报道, 凤尾竹所含 C-糖苷黄酮能激活肥胖小鼠 AMPK 和 PI3K/Akt 通路, 改善脂质和糖代谢, 发挥抗肥胖作用, 但 C-糖苷黄酮会优先在脂肪组织堆积, 并发挥调节作用, 提高肠道吸收率和代谢稳定性^[28]。

综上, 黄酮类化合物通过多靶点、多通路机制改善肥胖, 如 NF- κ B 炎症通路、AMPK/PI3K/Akt 糖代谢信号通路、*PPAR α /SREBP-1c* 脂代谢通路、SOD/GSH-Px/丙二醛抗氧化途径。其作用包括调节脂质代谢、改善糖代谢、抑制炎症反应、增强抗氧化防御及调控肠道菌群等。具体而言, 黄酮类化合物能降低肥胖模型小鼠体质量, 减少脂肪细胞的数量及大小, 调节血脂水平^[29], 抑制脂肪合成, 促进脂肪酸氧化, 减少脂质蓄积, 降低空腹血糖和胰岛素水平, 改善胰岛素敏感性, 降低炎症因子的水平, 并提高抗氧化酶活性, 从而进一步缓解肥胖相关的代谢紊乱和器官损伤。

2 抗糖尿病

糖尿病是由于胰岛素分泌不足或 IR 引起的一种慢性疾病, 特征为高血糖, 主要为 T2DM^[30]。IR 是指机体对胰岛素的敏感性降低, 导致靶组织 (如肝脏、肌肉及脂肪) 中胰岛素信号转导功能障碍, 进而引起葡萄糖摄取和利用效率下降, 最终诱发 MetS^[31]。IR 通过胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) /PI3K/Akt 信号通路功能障碍引发系统性代谢失衡。在骨骼肌及脂肪组织中, 胰岛素信号转导受损导致 GLUT4 膜转位受阻, 显著降低外周组织对葡萄糖的摄取效率; 同时, 肝脏 IR 削弱胰岛素对糖异生的抑制作用, 致使空腹状态下肝糖生成亢进, 血糖水平持续升高。T2DM 多与其他代谢性疾病共存, 其协同作用使心血管疾病的发病率有所升高, 受到广泛关注^[32]。T2DM 表现为空腹血糖升高, 葡萄糖耐量和胰岛素敏感性降低, 及其他病理状态。大量研究表明, 黄酮化合物可以有效治疗糖尿病及其相关代谢性疾病。

Zhang 等^[33]研究发现山柰酚通过激活 IRS-1/PI3K/Akt 胰岛素信号通路, 下调肝脏糖异生关键酶 PEPCK 和 G6Pase 的表达, 改善肥胖模型小鼠 IR, 并能调节 Bcl-2/Bax 的值, 发挥保护胰岛 β 细胞功能。西番莲叶中富含类黄酮 c-杂质, 其能通过调节胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 信号通路增强胰岛 β 细胞功能, 并能抑制 α -葡萄糖苷

酶活性以减少肠道葡萄糖吸收,从而改善血糖控制;还可以激活核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)通路,抑制NF-κB通路,减轻慢性炎症反应^[34]。

葛根提取物中的异黄酮能激活PI3K/Akt/GLUT4信号通路促进骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取,上调胰十二指肠同源异形盒-1(pancreatic and duodenal homeobox-1, PDX-1)和GLUT2表达以改善β细胞功能,并能增强肝脏糖原合成酶活性促进肝糖原储存;同时,还能改善血脂异常并减少肝脏脂质沉积。此外,葛根异黄酮还能激活Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1),抑制NF-κB信号通路的活化,从而发挥抗氧化和抗炎作用。以上结果表明,葛根异黄酮可通过多种途径改善糖尿病及其相关代谢紊乱^[35]。Zhu等^[36]研究发现番石榴叶黄酮能激活IRS-1/PI3K/Akt信号通路,抑制肝脏PEPCK和G6Pase表达,促进脂肪细胞葡萄糖摄取和肝糖原合成,同时增加胰岛素分泌,从而调节血糖水平。亦可激活Nrf2/ARE和AMPK/ACC信号通路,抑制NF-κB信号通路的活化,提高肝脏SOD和GSH-Px活性,减少促炎因子产生,进而改善肝脏脂肪变性。此外,研究还发现番石榴叶黄酮能增加肠道有益菌丰度,提高SCFAs水平,改善肠道屏障功能。

莫烨云等^[37]研究发现地菍总黄酮可激活IRS-1/PI3K/Akt信号通路促进葡萄糖摄取,下调肝脏PEPCK和G6Pase表达,抑制肝脏糖异生;并能调控Bcl-2/Bax通路抑制β细胞凋亡,上调PDX-1表达促进胰岛素分泌。此外,地菍总黄酮还能抑制NF-κB信号通路活化以发挥抗炎作用,并能激活Nrf2/HO-1通路提高SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶活性。研究表明,草果黄酮^[38]一方面通过上调T2DM大鼠PI3K/Akt信号通路,并抑制α-葡萄糖苷酶活性,进而改善胰腺β细胞功能,促进胰岛素分泌;另一方面,通过激活Nrf2/HO-1途径,显著提高SOD、CAT和GSH-Px等抗氧化酶活性,并以此降低脂质过氧化产物水平,最终改善T2DM的病理状态。柑橘黄酮^[39]能改善糖尿病小鼠胰岛组织结构、血清胰岛素水平升高、胰岛β细胞损伤,并提高肝脏SOD活性、降低丙二醛含量,增强抗氧化能力,同时促进肝糖原合成,减轻肝细胞脂肪变性。

黄酮类化合物通过调控多条信号通路对糖尿

病发挥治疗作用,包括IRS-1/PI3K/Akt胰岛素信号通路、PPAR γ /SREBP-1c脂代谢通路、Nrf2/ARE抗氧化通路、NF-κB炎症通路。这些作用表现为改善肝脏脂肪变性、提高葡萄糖耐量和胰岛素敏感性、抑制肝脏糖异生、保护胰岛β细胞、减少脂肪沉积及调节脂质代谢,从而降低炎症和氧化应激,实现治疗糖尿病的效果。

3 抗高脂血症

高脂血症是一种慢性代谢性疾病,常伴随糖尿病、AS、慢性肾脏疾病等内在并发症,其主要检测指标包括总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的升高,以及高密度脂蛋白胆固醇的降低^[40]。在MetS的临床表征中,以高三酰甘油血症和低密度脂蛋白胆固醇症为特征的血脂异常尤为突出,并与其他病证相互影响,加剧MetS的发生。在肥胖状态下,脂肪组织不仅异常分泌TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子,其内脏脂肪中的巨噬细胞还会通过组织浸润机制迁移至肝脏、肾脏等代谢器官,诱发持续性慢性炎症反应^[41]。脂肪组织因IR无法有效抑制脂解作用,大量FFAs释放入血,通过脂毒性作用干扰IRS磷酸化,进一步加剧胰岛素信号传导障碍;过量的FFAs在肝脏内蓄积后,不仅促进三酰甘油合成及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分泌,加重肝内脂质沉积,还可与肝脂毒性共同诱导胰岛β细胞功能损伤,使代偿性高胰岛素血症逐步向胰岛素分泌不足转变。这一“脂毒性-肝损伤-β细胞衰竭”级联反应最终形成IR与代谢紊乱的恶性循环,推动肥胖、T2DM及心血管疾病等病理进程的发生发展^[42]。研究表明,黄酮类化合物能够显著降低高脂血症的相关指标,显示其在治疗高脂血症方面具有良好的效果。

研究表明,大豆异黄酮可以显著改善肥胖大鼠的脂代谢紊乱^[43]。在分子机制方面,大豆异黄酮能增强AMPK活性,调节能量代谢,一方面通过抑制ACC1、ACC2和FASN等脂肪合成相关酶的转录水平,同时降低关键转录因子SREBP-1c的蛋白表达,从而抑制脂肪生成;另一方面通过促进脂肪酸氧化,减少脂质蓄积。Zhong等^[44]研究发现桑叶黄酮可显著降低ICR肥胖雌鼠的体质量和脂肪积累,并能显著下调ACC、PPAR α/γ 、SREBP1/2等脂肪合成相关基因,同时上调产热基因UCP1、肉毒碱棕榈酰基转移酶(carnitine palmitoyltransferase 1B,

CPT1B)、PPAR γ 辅激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 和脂肪酸结合蛋白 5 的表达, 减少脂质合成。此外, 桑叶黄酮还能促进肠道 SCFAs 生成, 并通过调节法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 信号通路影响胆汁酸代谢, 促进胆固醇排泄, 从而调节脂质代谢紊乱。Liao 等^[45]研究发现枸杞叶黄酮不仅能降低肥胖小鼠的体质量增长、改善血脂异常和葡萄糖耐量, 还能提高 SOD 和 GSH-Px 活性, 降低肝脏和脂肪组织中活性氧和丙二醛水平, 缓解氧化应激。此外, 枸杞叶黄酮可增加益生菌丰度, 减少有害细菌, 促进肠道内乙酸、丙酸、丁酸等 SCFAs 的生成, 增强肠道屏障功能, 从而改善肥胖及脂质代谢紊乱。

采用 3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮 (3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone, HMF)^[46]治疗高脂饮食诱导的肥胖大鼠发现, HMF 能显著下调 SREBP-1c、FASN 和 ACC 等脂肪合成相关基因的表达, 抑制肝脏和脂肪组织的脂质沉积; 同时上调 PPAR α 和 CPT1A 等脂肪酸氧化相关基因, 促进脂肪酸分解; 并能通过增强 AMPK 磷酸化, 进而抑制 mTOR/SREBP-1c 信号通路, 有效减少脂肪生成。此外, HMF 还能调节肠道菌群组成, 增加有益菌丰度并减少肥胖相关菌群, 从而发挥预防肥胖和高脂血症的作用。亦有研究表明, 黄酮醇能下调 PPAR γ 和 SREBP-1c 等脂肪生成相关基因的表达, 抑制脂肪细胞分化; 并能上调 PPAR α 和 CPT1 等脂肪酸氧化相关基因, 促进脂肪分解, 从而有效降低 FFAs、磷脂和三酰甘油水平。此外, 黄酮醇还能显著抑制 TNF- α 和 IL-6 等促炎因子的表达, 减轻肥胖相关的炎症反应^[47]。

黄酮类化合物通过激活 AMPK 信号通路, 抑制脂肪合成并促进脂肪酸氧化, 同时下调脂肪生成关键因子如 SREBP-1c 和 PPAR γ , 从而改善肝脏脂肪变性。此外, 它们还调节肠道菌群结构, 增加 SCFAs 的生成, 并激活 Nrf2/ARE 通路, 增强抗氧化作用, 降低促炎因子的表达。这些机制共同作用, 调节脂质代谢紊乱和脂质氧化, 从而缓解高脂血症。

4 抗高血压

高血压是老年人群中常见的慢性疾病, 容易导致心脏、血管等器官的损伤, 并引发 MetS^[48]。高血压的主要表现形式是血压升高, 但它还可能诱发炎症和氧化应激, 进而导致其他代谢紊乱。高血压的发病机制多样, 其中 IR 能通过激活肾素-血管紧张

素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS), 刺激钠从肾脏重吸收并增强钠潴留, 促进血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 的肥大和生长, 加速 AS 的发展, 导致外周血管阻力增加, 加剧高血压和血脂异常^[49]。研究表明, 黄酮类化合物在治疗高血压方面, 不仅能够有效降低血压, 还能调节其他代谢过程, 从而有效防治 MetS。

研究表明, 杜仲叶中的黄酮类成分能有效抑制 RAAS 的过度激活, 减少血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 生成, 减轻血管收缩, 激活内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 途径, 增加一氧化氮生物利用度, 促进血管舒张^[50]。此外, 杜仲叶黄酮还能下调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性, 减少活性氧产生, 缓解氧化应激介导的血管损伤, 同时, 通过抑制 NF- κ B 等炎症信号通路的活化, 降低促炎因子表达, 改善血管炎症微环境。香瓜茄叶黄酮可激活自发性高血压大鼠 eNOS, 增加一氧化氮, 促进血管舒张, 并能阻断 Ang II 受体, 激活血管平滑肌细胞钾通道, 减少钙内流, 抑制血管收缩^[51]。体外研究表明, 香瓜茄叶黄酮能减少 Ang II 诱导的大鼠肾 NRK-52E 细胞活性氧生成, 改善线粒体膜去极化, 并下调上皮钠离子通道、钠-葡萄糖共转运蛋白及 NF- κ B 的表达。鸭跖草总黄酮也被证实可通过调控 RAAS 系统发挥降压作用, 即抑制原发性高血压大鼠的血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 活性, 降低 Ang II 水平及血浆肾素活性, 同时下调醛固酮分泌, 从而改善钠水潴留和血管收缩状态, 发挥降低血压的作用^[52]。

番荔枝叶黄酮通过恢复 eNOS 活性, 增加一氧化氮生物利用度, 从而改善血管舒张功能, 同时通过清除自由基, 上调谷胱甘肽、CAT、SOD 和谷胱甘肽-S-转移酶等抗氧化酶的表达, 降低丙二醛、亚硝酸盐和髓过氧化物酶等氧化应激标志物水平, 发挥抗氧化作用^[53]。此外, 番荔枝叶黄酮还能显著降低血清总胆固醇、三酰甘油和 LDL 水平, 有效改善脂质代谢紊乱。银杏叶黄酮通过促进原发性高血压大鼠内皮细胞一氧化氮的释放并提高 eNOS 活性, 同时调节 RAAS 系统, 抑制血管平滑肌细胞的异常增殖, 进而降低血压并减轻心脏病变^[54]。此外, 银杏

叶黄酮还能降低血清丙二醛水平并提高 SOD 活性来降低氧化应激，并呈现剂量相关性，还通过下调 NF- κ B 信号通路，抑制炎症因子的释放，发挥抗炎作用及改善微循环，显著降低血压并改善心肌肥厚。

芹菜素作用于高血压模型大鼠下丘脑室旁核，通过抑制 NADPH 氧化酶活性，减少活性氧的生成，从而降低丙二醛含量并提高 SOD 活性，同时调节交感神经活性，降低血浆去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 水平^[55]。此外，芹菜素能通过调节 RAAS 系统，显著降低 Ang II 水平。在炎症调控方面，芹菜素能有效抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达，并下调 NF- κ B 炎症信号通路，降低平均动脉压和心率，同时减弱心室组织蛋白激酶 A 磷酸化水平，改善心脏肥大和血管周围纤维化，最终改善高血压模型大鼠的高血压症状及心脏肥大。芦丁能抑制肾切除术诱导的高血压模型大鼠 ACE 活性，减少 Ang II 生成，阻断 I 型 Ang II 受体 (Ang II type 1 receptor, AT1R) 受体，减轻 Ang II 介导的血管收缩和炎症反应。此外，芦丁还能抑制盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR)，降低钠潴留和血管纤维化风险，促进一氧化氮的生成，增强血管舒张功能，从而显著降低高血压大鼠的收缩压和舒张压^[56]。新橙皮苷能抑制 Ang II 受体 AT1R 的表达，从而减轻血管收缩和血管重构，并阻断 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞异常增殖，同时显著抑制 NF- κ B 信号通路活化，减少主动脉中 CD68 $^+$ 巨噬细胞的浸润，并降低 IL-6、IL-7 和 TNF- α 等炎症因子水平^[57]。此外，它还能抑制 Ang II 诱导的组蛋白家族成员 H2AX γ 和磷酸化共济失调毛细血管扩张症突变表达，降低 NADPH 氧化酶活性，减少活性氧生成，从而缓解氧化应激。

黄酮类化合物可能通过作用于 RAAS 系统，通过影响血管紧张素转换酶的活性，从而降低 Ang II 的生成。此外，还可激活 eNOS，增加一氧化氮，促进血管舒张。同时，黄酮类化合物能抑制 NADPH 氧化酶活性，减少氧化应激，抑制血管肥大和纤维化，并下调 NF- κ B 等炎症通路。这些作用共同降低血管收缩，降低血压，改善内皮功能，并有助于缓解心肌肥厚。

5 抗 AS

AS 是一种以脂质沉积、巨噬细胞浸润和动脉壁增厚为特征的慢性炎症，是心血管疾病发生的根本原因之一^[58]。AS 斑块形成涉及活性氧应激、炎

症反应、内皮功能障碍、脂质沉积及 VSMC 增殖和迁移等机制。脂肪微环境中的嗜中性粒细胞浸润会驱动巨噬细胞向促炎型 M1 表型极化，该病理改变通过激活 TLR4/NF- κ B 信号轴及 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体，形成持续放大的炎症级联反应^[59]。在 AS 的发展过程中，局部及全身的炎症微环境与代谢异常密切相关，其中线粒体功能紊乱引发的活性氧过度生成，及内质网未折叠蛋白反应的异常激活，共同构成炎症信号传导的重要病理基础^[60]。这种持续存在的炎症状态不仅促进脂质在血管壁的异常积聚和氧化修饰，更通过上调血管内皮黏附分子表达加速 AS 斑块形成。黄酮化合物可以通过抗炎、抗氧化、调节脂质代谢等多重途径改善 AS 病变，从而为治疗 MetS 提供帮助。

Bai 等^[61]研究发现山楂叶黄酮能抑制 ApoE $^{-/-}$ 小鼠巨噬细胞 II A 型分泌型磷脂酶 A2 信号传导，调节固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SCAP) -SREBP2-LDLR 通路，抑制炎症因子的释放，减少泡沫细胞形成，改善 AS。Wang 等^[62]研究发现银杏叶黄酮能抑制 ApoE $^{-/-}$ 小鼠 NF- κ B 信号通路的激活，下调促炎因子 TNF- α 、IL-6 等的表达，减少活性氧的积累，降低血脂水平，抑制内皮细胞损伤，减少血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 等血管黏附分子的表达，从而发挥抗 AS 的作用。另有学者发现，银杏黄酮昔元^[63]能上调 Nrf2 的表达，减少活性氧积累，并抑制 NLRP3 炎症小体的活化，减少凋亡相关蛋白如 GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 等的释放，阻止内皮细胞凋亡，从而减轻 AS。

黄芪总黄酮能改善脂质代谢紊乱，降低 CD36 和类固醇受体 RNA 激活因子 (steroid receptor RNA activator, SRA) 的表达，减少泡沫细胞的形成及单核细胞的黏附；促三磷酸腺苷结合盒转运子 A1/G1 的表达，降低微小 RNA-33 (microRNA-33, miR-33) 表达，抑制 NF- κ B 活性，从而发挥抑制 AS 的作用^[64]。Ma 等^[65]指出黄芪异黄酮芒柄花素能上调 ApoE $^{-/-}$ 小鼠 Kruppel 样因子 4 (Kruppel-like factor 4, KLF4) 表达，抑制 SRA 表达，减少单核细胞黏附，减少巨噬细胞泡沫化、抑制泡沫细胞的形成。黄芪中的毛蕊异黄酮能上调 KLF2 的表达，抑制混合谱系激酶

域样蛋白的活性,减少细胞坏死性凋亡,并能增强自噬,抑制泡沫细胞的形成,增强斑块稳定性^[66]。

Chen 等^[67]研究发现腐骨脂草中的补骨脂异黄酮能抑制 TNF- α 诱导的单核细胞黏附和 VSMC 增殖,减少活性氧生成、MAPK 磷酸化和 NF- κ B p65 易位,从而减轻 AS 病变。另有学者报道,花青素中酚羟基结构可中和 ApoE^{-/-} 小鼠自由基,清除活性氧,诱导 Nrf2 激活,增加 SOD、CAT 及 GSH-Px 等抗氧化酶的表达;并能抑制 NF- κ B 通路,减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子的释放,降低 VCAM-1、ICAM-1 等黏附分子表达;减少氧化低密度脂蛋白积累,并抑制巨噬细胞泡沫化;激活 eNOS,促进一氧化氮生成,改善血管舒张功能,从而发挥抗 AS 作用^[68]。Kasahara 等^[69]发现槲皮素能激活 ApoE^{-/-} 小鼠肠道 FXR/SCFAs/G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5) 信号通路,调控肝脏胆固醇代谢,减缓 AS 斑块形成。Wang 等^[70]研究发现柑橘中的柚皮苷可上调肝脏胆汁酸合成关键酶胆固醇 7 α -羟化酶,促进胆固醇转化为胆汁酸并排泄,下调前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 型和诱导 LDLR 降解蛋白促进反向胆固醇转运,同时抑制胆固醇转运蛋白 1 胆固醇吸收相关基因表达,抑制肝脏胆固醇合成,缓解 AS。

综上,黄酮类化合物通过多种机制发挥抗 AS 的作用:如调节 KLF4/SRA 通路,增加自噬并抑制泡沫细胞的形成;激活 Nrf2 通路以减少氧化应激;抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体以发挥抗炎作用;减少单核细胞的黏附并减弱血管平滑肌细胞的增殖。此外,黄酮类化合物还通过调节 SCAP/SREBP2/LDLR 通路或影响肠道菌群与胆汁酸的相互作用来改善胆固醇代谢。这些作用共同改善血管内皮功能,稳定斑块并减轻 AS 的程度。

6 抗脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是肝硬化和肝细胞癌的主要原因,涵盖从伴有或不伴有轻度炎症的脂肪变性 (非酒精性脂肪肝) 到非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 后者以坏死性炎症和比非酒精性脂肪肝更快的纤维化进展为特征。NAFLD 与 MetS 密切相关,而 T2DM 则会增加肝硬化等相关疾病的发病率^[71]。内脏脂肪堆积会释放过量 FFAs 和脂毒性物质,导致这些物质在肌肉和肝脏中积累,从而引发内脏脂肪变性,进一步加剧 IR 和慢性

炎症^[60]。黄酮类化合物可以通过多种途径有效抑制 NAFLD 的进展。

Hakkak 等^[72]发现大豆异黄酮可下调肥胖 Zucker 大鼠肝脏脂肪酸合成基因 SREBP-1c 和 FASN 表达,上调脂肪酸氧化相关基因 PPAR α 表达,抑制脂肪合成并促进脂肪酸氧化。此外,大豆异黄酮还能抑制炎症通路,降低促炎因子 TNF- α 的表达,并能有效改善非酒精性脂肪肝的脂肪变性。Park 等^[73]通过体内外实验研究发现,西番莲叶中的 C-糖基黄酮具有显著的抗脂肪肝作用。C-糖基黄酮能下调脂肪肝模型小鼠 SREBP-1c、FASN 等脂肪生成相关基因抑制脂肪合成,上调 PPAR α 、CPT1A 等脂肪酸氧化相关基因促进脂肪酸氧化,并抑制 ACC 活性以减少脂肪酸合成。此外, C-糖基黄酮还能降低肝脏促炎因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,抑制小鼠肝脏脂质积累,并减小脂肪细胞体积,从而有效改善脂肪肝症状。Sun 等^[74]研究发现葛根类黄酮可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进自噬,并能抑制脂质合成和促炎因子的释放,减少肝细胞内脂质沉积,改善肥胖模型 C57BL/6 小鼠的 NAFLD。La 等^[75]研究发现藜麦类黄酮能下调脂肪酸转运蛋白 CD36 和 FASN 的表达,减少脂肪酸的摄取与合成,抑制肝脏脂肪变性,降低肝脏总胆固醇和三酰甘油水平,减轻 NAFLD 的病理特征。

研究表明,槲皮素能有效抑制脂肪生成基因 SREBP-1c、FASN 和 ACC 等的表达,上调 PPAR α 和 CPT1A 促进脂肪酸氧化;并能激活 AMPK 信号通路和 PI3K/Akt 信号传导,改善胰岛素敏感性^[76]。Gnoni 等^[77]通过体外研究发现,槲皮素能够显著抑制脂肪细胞中脂肪的堆积。在棕榈酸诱导的 NAFLD 人肝癌 HepG2 细胞模型中,槲皮素通过激活 AMPK,抑制蛋白磷酸酶 2A 磷酸酶活性,促进 ACC1 的去磷酸,进而有效减少了脂质的积累。Liu 等^[78]研究发现,山柰酚能够抑制 NAFLD 模型大鼠 NF- κ B 通路活性,减少 NF- κ B 抑制蛋白降解,抑制细胞质中 NF- κ B 的核转位,降低核内 NF- κ B 水平,下调 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子表达,从而改善 NAFLD。此外, Basha 等^[79]研究进一步证实,山柰酚可抑制蛋白激酶 C- δ 和 TLR4/NF- κ B 信号通路,上调 miR-26a 表达增强自噬,抑制氧化应激,减轻炎症反应,从而发挥抗 NAFLD 的作用。

白杨素能够以剂量相关性降低肥胖模型大鼠的体质量增长、高血糖和 IR 水平,提高肝脏谷胱甘

肽含量并降低丙二醛水平,激活AMPK通路,同时抑制mTOR活性和脂肪生成途径。此外,白杨素还能上调肝组织中调控线粒体生物合成相关基因的表达,从而有效改善肝脏脂肪变性^[80]。川陈皮素可以显著降低NAFLD模型大鼠肝脏脂质含量、NAFLD活动评分及肝纤维化程度,能够提高血浆脂联素水平并上调肝脏脂联素受体1表达;降低血浆和肝组织丙二醛含量,增强SOD活性;抑制肝脏NADPH氧化酶亚基gp91phox的表达,有效改善NAFLD及相关代谢功能障碍^[81]。

黄酮化合物能够有效减少体质量增加,通过下调SREBP-1c、FASN等基因来抑制脂肪生成,同时上调PPAR α 、CPT1A等基因以促进脂肪酸氧化,减少脂肪变性和脂质积累,降低肝脏脂肪面积和脂肪细胞大小。此外,黄酮化合物还可以激活AMPK/PI3K/Akt信号通路以改善胰岛素敏感性,并通过抑制NF- κ B/NLRP3炎症小体和激活Nrf2/HO-1抗氧化通路来减轻肝脏炎症与氧化损伤,从而有效改善NAFLD及相关的代谢紊乱。

7 其他

MetS包含多种临床疾病,作用机制复杂且广泛,对机体多个器官均有损伤,包括肝脏、肾脏、心血管、大脑及肌肉组织等。而黄酮化合物通过多个靶点的调控,对多种器官损伤发挥改善作用。

有研究发现^[82],大豆异黄酮能改善肾脏血流动力学,恢复肾血流量并降低肾血管阻力;减少炎症细胞浸润及促炎因子的表达,抑制肾素-血管紧张素系统的过度激活,缓解氧化/亚硝化应激,从而发挥肾脏保护作用。Zheng等^[83]发现槲皮素可以降低高血压患者血清C反应蛋白、TNF- α 和IL-6等炎症标志物水平,增强抗氧化能力,从而减轻全身炎症反应和氧化应激。此外,槲皮素还能促进血管舒张,改善血管内皮功能,进而缓解高血压相关的肾脏损伤。Duan等^[84]通过研究牡荆素对高血压肾病(hypertensive renal disease, HN)模型大鼠的治疗作用,发现牡荆素能显著改善HN大鼠的血压指标,包括收缩压、舒张压和平均动脉压的降低。此外,牡荆素还可有效调节肾功能相关指标,显著降低血清肌酐、血尿素氮、总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、总蛋白及炎症因子TNF- α 和IL-6的水平,同时提高白蛋白含量。在氧化应激方面,牡荆素显著降低丙二醛和晚期糖基化终产物水平,并提升SOD活性。此外,牡荆素能减轻蛋白尿,保护肾小球和肾

小管结构。这些结果表明,牡荆素对高血压肾病具有显著的肾脏保护和改善作用。此外,Zou等^[85]研究发现,非瑟酮能调节糖尿病合并AS的LDLR $^{-/-}$ 小鼠尿液和血清尿酸、尿素及血清肌酐水平,改善肾脏形态损伤和纤维化,从而缓解糖尿病加剧的AS性肾损伤。体外实验证实,非瑟酮可抑制CD36的表达,并下调转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、平滑肌肌动蛋白和I型胶原蛋白等纤维化相关因子,进而发挥抗肾纤维化作用。

Laddha等^[86]研究表明,大豆异黄酮有助于调节多项关键的心电图指标。在血流动力学方面,大豆异黄酮可显著改善收缩压、舒张压和平均动脉压。进一步研究表明,大豆异黄酮能维持心脏标志酶活性,提升血浆中AMPK和沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)水平,同时抑制心脏组织NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)和Ras相关C3肉毒杆菌毒素底物-1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate-1, RAC-1)蛋白表达,从而增强抗氧化防御能力。此外,大豆异黄酮还可以通过下调促凋亡蛋白Bax、上调抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达,减少心肌组织坏死和纤维化程度,表明大豆异黄酮对治疗糖尿病心肌损伤具有一定的潜力。

Li等^[87]研究发现黄芪黄酮能显著降低脑组织氧化应激标志物丙二醛水平,同时提高抗氧化酶SOD和GSH-Px的活性,并抑制TNF- α 、IL-6等炎性因子的表达。此外,黄芪黄酮显著降低糖尿病小鼠的空腹血糖和食物摄入量,修复血脑屏障功能,保护海马突触结构,改善线粒体生物合成和能量代谢。在肠道方面,黄芪黄酮能调节肠道菌群组成,增加有益菌丰度,并调节肠道代谢物,表明其通过脑-肠轴发挥神经保护作用。体外实验进一步证实,黄芪黄酮通过激活PGC-1 α /AMPK通路,不仅能够增强小鼠海马神经元HT22细胞活力,还能维持人结肠癌Caco-2单细胞层的肠道屏障完整性,说明黄芪黄酮能改善脑损伤。

综上,黄酮化合物通过调节多个信号通路,包括RAAS/PPAR γ 通路、TGF- β 1/CD36通路、NF- κ B/TNF- α 炎性通路和SOD/Nrf2氧化通路,从而减轻高血压和糖尿病肾病,改善肾损伤,并调节尿酸、尿素、肌酐及肾损伤形态和纤维化。此外,它们还可以通过调控血压,提高血浆中AMPK和SIRT1的水平,改善能量代谢,减少NOX4和RAC-1的蛋

白表达, 抑制氧化应激和细胞凋亡, 从而治疗心肌损伤。此外, 黄酮化合物还通过脑-肠轴调节肠道菌群及 PGC-1 α /AMPK 通路, 增强线粒体功能, 修复血脑屏障并保护海马突触功能, 从而改善糖尿病小鼠的脑损伤。

8 结语与展望

MetS 作为以糖脂代谢紊乱为核心的多病征共

存的复杂病理状态, 其高发病率与发病机制的异质性、多靶点交互性及环境-遗传因素的协同作用密切相关(图 1)。当前临床干预手段多聚焦单一靶点, 存在疗效局限性与不良反应风险, 而中药多成分-多靶点-多通路的协同调控特性与 MetS 的系统性病理特征高度契合, 其中黄酮类化合物因其广泛的生物活性及代谢调节潜力备受关注。

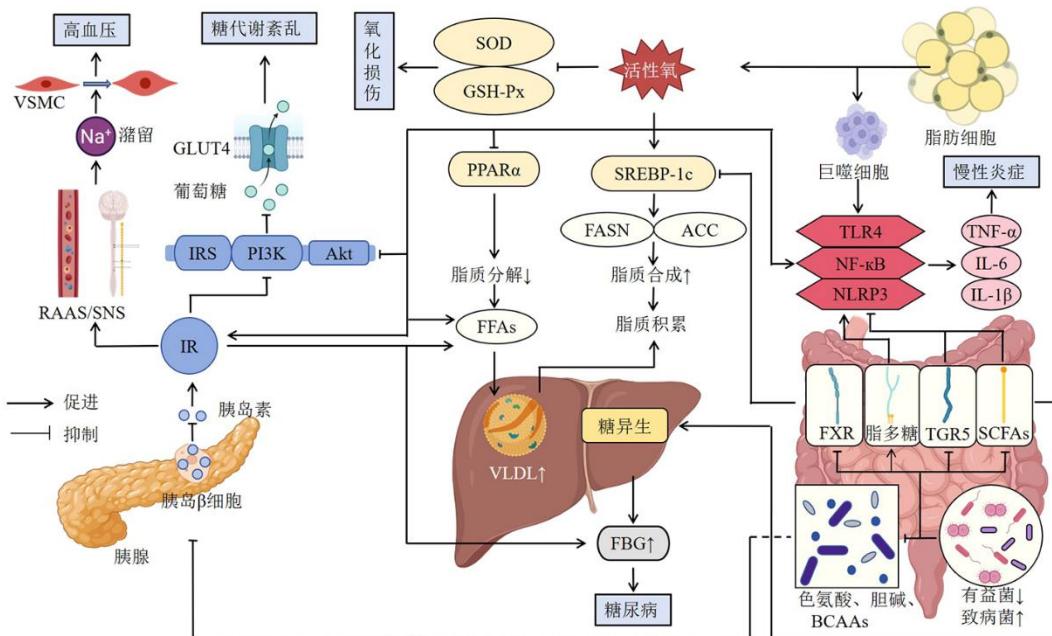


图 1 MetS 的发病机制
Fig. 1 Pathogenesis of MetS

黄酮类化合物作为天然存在的苯丙素衍生物, 广泛分布于葛根、黄芪、山楂叶、枸杞等药用植物及大豆、柑橘等膳食资源中, 总体安全性较高, 且容易获取, 为长期用药和预防调控提供了可能。近年研究揭示, 黄酮类化合物通过“代谢通路核心靶点干预→炎症氧化级联阻断→肠-器官轴调节”的三级作用范式, 实现对 MetS 的系统性调控。值得注意的是, 作为多组分复合体系, 总黄酮进入体内后, 其不同单体成分可能通过协同作用于同一信号通路的不同靶点或上下游通路, 实现对机体的多靶点调控, 进而产生超越单一成分的协同增效效应。

尽管黄酮类成分在 MetS 干预中展现出独特优势, 其临床转化仍面临以下挑战: (1) 复杂成分的体内代谢动力学及活性形式尚不明确, 黄酮类化合物口服后在肠道被菌群代谢后, 不能确定发挥药效的是原形药物还是代谢产物或二者发挥协同作用; (2) 生物利用度受限及组织靶向性不足; (3) 多靶点作用的剂量-效应关系及潜在脱靶风险, 广泛调控的同时

增加脱靶风险, 并且黄酮类化合物与其他药物同时服用是否会产生相互作用还缺乏研究。未来研究需结合系统药理学与人工智能技术解析其“成分-靶点-通路”网络, 结合代谢组学与宏基因组学动态追踪黄酮及其代谢产物体内轨迹, 明确核心活性物质; 进而开发纳米递送系统或结构修饰提升生物利用度与靶器官富集度, 为临床给药提供依据。此外, 基于肠道菌群分型设计个体化干预方案, 探索其与肠道菌群移植等疗法的协同机制, 并通过校正遗传背景等混杂因素建立因果关联模型, 最终实现循证医学驱动的精准临床决策。综上, 黄酮类成分凭借其多维度代谢调控特性, 有望成为 MetS 综合管理的革新策略, 但其全面临床应用仍需通过跨学科研究突破现有技术瓶颈, 最终构建循证驱动的临床决策模式, 实现从经验性干预向循证医学的范式转变。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王春雨, 成佳琳, 韩金华, 等. 基于“阳化气, 阴成形”

- 理论的代谢综合征发病机理微探 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(9): 1217-1222.
- [2] 董雯, 陈筱璐, 洪冰燕, 等. 代谢综合征病因及发病机制研究进展 [J]. 湖北理工学院学报, 2024, 40(5): 57-62.
- [3] 喇雪娜, 刘晓侠, 施燕, 等. 上海市 18 岁及以上居民代谢综合征的流行状况及影响因素分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2025, 33(5): 375-381.
- [4] 代维维, 李萌萌, 衡鲲. 青斑样血管病合并肥胖伴胰岛素抵抗一例 [J]. 华西医学, 2024, 39(12): 1991-1993.
- [5] do Nascimento R P, Dos Santos B L, Amparo J A O, et al. Neuroimmunomodulatory properties of flavonoids and derivates: A potential action as adjuvants for the treatment of glioblastoma [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(1): 116.
- [6] Chen S, Wang X J, Cheng Y, et al. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 4982.
- [7] Tungmannith D, Thongboonyou A, Pholboon A, et al. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview [J]. *Medicines*, 2018, 5(3): 93.
- [8] 姚英, 王博. 超声波辅助提取枸杞中黄酮类物质的研究 [J]. 山西化工, 2025, 45(1): 109-110.
- [9] 于舒雁, 田硕. 山楂中黄酮的提取工艺及其调节糖脂代谢的活性研究 [J]. 中国调味品, 2022, 47(2): 182-185.
- [10] 何静, 杨英, 罗玲, 等. 沙棘叶中提取黄酮类化合物工艺影响因素研究 [J]. 现代食品, 2024, 30(9): 64-67.
- [11] 陈玲, 王学方, 李智宁, 等. 牡丹花中不同形态酚类化合物及其抗氧化和 α -葡萄糖苷酶抑制活性 [J]. 食品科学, 2025, 46(1): 83-89.
- [12] 陈颖, 刘秋, 吉春燕, 等. 基于抗氧化活性研究淫羊藿黄酮类化合物对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2024, 55(23): 8046-8055.
- [13] 杨泓毅, 林龙飞, 刘宇灵, 等. 黄酮类化合物抗骨关节炎机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8290-8300.
- [14] Aboody M S A, Micky Maray S. Anti-fungal efficacy and mechanisms of flavonoids [J]. *Antibiotics*, 2020, 9(2): 45.
- [15] 金焕, 谭爱萍, 刘克辛. 黄酮类化合物逆转肿瘤多药耐药作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 945-951.
- [16] 阮清锋, 章丹, 王富乾, 等. 黄芩临床应用、化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(8): 1534-1541.
- [17] 刘丹, 陈静, 梁清月. 高蛋白饮食对肥胖伴代谢性疾病干预效果及影响的研究进展 [J]. 预防医学情报杂志, 2025, 41(3): 417-424.
- [18] 熊婕. KABC 视角下社区人群代谢综合征中医干预策略研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [19] Newman N K, Zhang Y, Padiapu J, et al. Reducing gut microbiome-driven adipose tissue inflammation alleviates metabolic syndrome [J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 208.
- [20] 姚佳琦, 杨春彦, 杨云凤, 等. 肌肉与脂肪组织互作调节肌内脂肪沉积的研究进展 [J]. 中国农业科技导报 (中英文), 2025, 27(9): 21-34.
- [21] 贺亚婕, 杜丽坤, 任那, 等. 中药调控内质网应激相关通路改善肝脏脂质代谢紊乱的机制研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(11): 1046-1052.
- [22] 张启伦. LBP 调控氧化应激下脂滴稳态并诱导脂肪肝的机制研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2024.
- [23] Luo Q H, Cheng D J, Huang C, et al. Improvement of colonic immune function with soy isoflavones in high-fat diet-induced obese rats [J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1139.
- [24] Burke A C, Sutherland B G, Telford D E, et al. Intervention with *Citrus* flavonoids reverses obesity and improves metabolic syndrome and atherosclerosis in obese *Ldlr*^{-/-} mice [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9): 1714-1728.
- [25] 景雁楠. 葛根总黄酮的化学成分及其对肥胖的干预作用研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2020.
- [26] Hao Y K, Zhou F B, Dong J J, et al. Study on the role of flavonoids derived extract from seed residues of *Hippophae rhamnoides* on high-fat diet induced obese mice [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(2): 1597-1603.
- [27] Romero-Juárez P A, Visco D B, Manhães-de-Castro R, et al. Dietary flavonoid kaempferol reduces obesity-associated hypothalamic microglia activation and promotes body weight loss in mice with obesity [J]. *Nutr Neurosci*, 2023, 26(1): 25-39.
- [28] 李莹. 凤尾竹 C-糖苷黄酮的体内代谢及预防肥胖作用与机制研究 [D]. 南昌: 江西农业大学, 2022.
- [29] Song D, Cheng L, Zhang X, et al. The modulatory effect and the mechanism of flavonoids on obesity [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(8): e12954.
- [30] 张晶玉, 董墨思, 郭乃菲, 等. 高果糖诱导 2 型糖尿病机制及中药多糖缓解 2 型糖尿病的靶点通路研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4598-4607.
- [31] 寻玉君, 单鹏. 格列吡嗪和二甲双胍治疗 2 型糖尿病的效果及对胰岛素敏感指数的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2025, 19(4): 130-133.
- [32] 武凯璐, 温爱纯, 王晓静, 等. 2 型糖尿病合并代谢综合征患者健康问题解决类型研究 [J]. 护理学杂志, 2024, 39(23): 8-13.
- [33] Zhang F, Yang M L, Xu J, et al. *Coreopsis tinctoria* and its

- flavonoids ameliorate hyperglycemia in obese mice induced by high-fat diet [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1160.
- [34] Salles B C C, Leme K C, da Silva M A, et al. Protective effect of flavonoids from *Passiflora edulis* Sims on diabetic complications in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(10): 1361-1368.
- [35] Duru K C, Mukhlynina E A, Moroz G A, et al. Anti-diabetic effect of isoflavone rich kudzu root extract in experimentally induced diabetic rats [J]. *J Funct Foods*, 2020, 68: 103922.
- [36] Zhu X A, Ouyang W, Lan Y Q, et al. Anti-hyperglycemic and liver protective effects of flavonoids from *Psidium guajava* L. (guava) leaf in diabetic mice [J]. *Food Biosci*, 2020, 35: 100574.
- [37] 莫烨云, 朱盼, 唐雨菲, 等. 地菍总黄酮抗 2 型糖尿病作用机制的网络药理学研究及实验验证 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(1): 23-33.
- [38] Zhang X F, Tang Y J, Guan X X, et al. Flavonoid constituents of *Amomum tsao-ko* Crevost et Lemarie and their antioxidant and antidiabetic effects in diabetic rats - *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Food Funct*, 2022, 13(1): 437-450.
- [39] 李瑶瑶, 陈蓉. 柑橘黄酮对小鼠的降血糖作用研究 [J]. 广东化工, 2024, 51(7): 66-68.
- [40] 陈着, 张萌, 何瑞瑞, 等. 药食同源植物黄酮防治高脂血症研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(9): 215-220.
- [41] 王哲, 孙诚. NLRP3 炎性体在肥胖及其代谢综合征中的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(9): 1730-1736.
- [42] Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 786.
- [43] Tan J L, Huang C, Luo Q H, et al. Soy isoflavones ameliorate fatty acid metabolism of visceral adipose tissue by increasing the AMPK activity in male rats with diet-induced obesity (DIO) [J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2809.
- [44] Zhong Y Z, Song B, Zheng C B, et al. Flavonoids from mulberry leaves alleviate lipid dysmetabolism in high fat diet-fed mice: Involvement of gut microbiota [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(6): 860.
- [45] Liao J L, Guo J, Niu Y H, et al. Flavonoids from *Lycium barbarum* leaves attenuate obesity through modulating glycolipid levels, oxidative stress, and gut bacterial composition in high-fat diet-fed mice [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 972794.
- [46] Feng K L, Zhu X A, Chen T, et al. Prevention of obesity and hyperlipidemia by heptamethoxyflavone in high-fat diet-induced rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(9): 2476-2489.
- [47] Selek Aksoy I, Otles S. Effects of green apple (golden delicious) and its three major flavonols consumption on obesity, lipids, and oxidative stress in obese rats [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1243.
- [48] 陈雪萍, 于芳, 杨晶, 等. 乌鲁木齐地区老年高血压患者合并代谢综合征状况及生活质量调查 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(5): 365-368.
- [49] Tanaka M. Improving obesity and blood pressure [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(2): 79-89.
- [50] Li M Y, Zheng Y C, Deng S, et al. Potential therapeutic effects and applications of *Eucommiae Folium* in secondary hypertension [J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(5): 711-718.
- [51] Lin H H, Tsai C L, Tseng C Y, et al. Anti-hypertensive effect of *Solanum muricatum* Aiton leaf extract *in vivo* and *in vitro* [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2024, 79(1): 182-188.
- [52] 梁文彬, 蔡金玲, 温庆伟, 等. 鸭跖草总黄酮对原发性高血压大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(20): 3694-3697.
- [53] Nsor O O, Alabi B A, Badejo J A, et al. Soursop leaf extract and fractions protects against L-NAME-induced hypertension and hyperlipidemia [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1437101.
- [54] Liang H B, Yuan X M, Sun C H, et al. Preparation of a new component group of *Ginkgo biloba* leaves and investigation of the antihypertensive effects in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112805.
- [55] Gao H L, Yu X J, Hu H B, et al. Apigenin improves hypertension and cardiac hypertrophy through modulating NADPH oxidase-dependent ROS generation and cytokines in hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(9): 721-736.
- [56] Oyagbemi A A, Bolaji-Alabi F B, Ajibade T O, et al. Novel antihypertensive action of rutin is mediated via inhibition of angiotensin converting enzyme/mineralocorticoid receptor/angiotensin 2 type 1 receptor (ATR1) signaling pathways in uninephrectomized hypertensive rats [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(12): e13534.
- [57] Zhang J S, Hui Y S, Liu F Y, et al. Neohesperidin protects angiotensin II-induced hypertension and vascular remodeling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 890202.
- [58] 冯露, 邵瑞洁, 王添钰, 等. 基于多模式生物信息学探讨防治动脉粥样硬化核心中药及潜在作用机制 [J].

- 药物评价研究, 2025, 48(4): 875-886.
- [59] 何文斌, 徐百成, 詹路鹏, 等. 免疫系统在阻塞性睡眠呼吸暂停中的作用与机制探索 [J/OL]. 中国免疫学杂志, [2025-02-18]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20250218.1320.004>.
- [60] Artemiak-Wojtowicz D, Kucharska A M, Pyržak B. Obesity and chronic inflammation crosslinking [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2020, 45(4): 461-468.
- [61] Bai X F, Wang S W, Shu L M, et al. Hawthorn leaf flavonoids alleviate the deterioration of atherosclerosis by inhibiting SCAP-SREBP2-LDLR pathway through sPLA2-IIA signaling in macrophages in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118006.
- [62] Wang L T, Huang H, Chang Y H, et al. Biflavonoids from *Ginkgo biloba* leaves as a novel anti-atherosclerotic candidate: Inhibition potency and mechanistic analysis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154053.
- [63] Chen X Y, Yang Z, Liao M J, et al. *Ginkgo* flavone aglycone ameliorates atherosclerosis via inhibiting endothelial pyroptosis by activating the Nrf2 pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(11): 5458-5473.
- [64] Ma C R, Zhang J, Yang S, et al. *Astragalus* flavone ameliorates atherosclerosis and hepatic steatosis via inhibiting lipid-disorder and inflammation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 610550.
- [65] Ma C R, Xia R L, Yang S, et al. Formononetin attenuates atherosclerosis via regulating interaction between KLF4 and SRA in ApoE^{-/-} mice [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1090-1106.
- [66] Ma C R, Wu H, Yang G Y, et al. Calycosin ameliorates atherosclerosis by enhancing autophagy via regulating the interaction between KLF2 and MLKL in apolipoprotein E gene-deleted mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(2): 252-269.
- [67] Chen C C, Li H Y, Leu Y L, et al. Corylin inhibits vascular cell inflammation, proliferation and migration and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(4): 275.
- [68] Garcia C, Blesso C N. Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172: 152-166.
- [69] Kasahara K, Kerby R L, Aquino-Martinez R, et al. Gut microbes modulate the effects of the flavonoid quercetin on atherosclerosis [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2025, 11(1): 12.
- [70] Wang F, Zhao C Y, Tian G F, et al. Naringin alleviates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by regulating cholesterol metabolism involved in gut microbiota remodeling [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(45): 12651-12660.
- [71] Powell E E, Wong V W, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [72] Hakkak R, Spray B, Børshesheim E, et al. Diet containing soy protein concentrate with low and high isoflavones for 9 weeks protects against non-alcoholic fatty liver steatosis using obese Zucker rats [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 913571.
- [73] Park S H, Jeong H Y, Choi P G, et al. C-Glycosidic flavone-rich *Passiflora incarnata* L. leaf extracts decrease body weight and fatty liver in obese mice [J]. *Food Biosci*, 2023, 55: 103028.
- [74] Sun C B, Zhang J, Hou J, et al. Induction of autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by *Pueraria* flavonoids improves non-alcoholic fatty liver disease in obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114005.
- [75] La X Q, Zhang Z Y, Liang J Y, et al. Isolation and purification of flavonoids from quinoa whole grain and its inhibitory effect on lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting the expression of CD36 and FASN [J]. *J Sci Food Agric*, 2025, 105(2): 1330-1342.
- [76] Markowska J, Kasprzak-Drozd K, Niziński P, et al. Quercetin: A promising candidate for the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. *Molecules*, 2024, 29(22): 5245.
- [77] Gnoni A, Di Chiara Stanca B, Giannotti L, et al. Quercetin reduces lipid accumulation in a cell model of NAFLD by inhibiting *de novo* fatty acid synthesis through the acetyl-CoA carboxylase 1/AMPK/PP2A axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1044.
- [78] Liu P P, Wu P X, Yang B D, et al. Kaempferol prevents the progression from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting the NF-κB pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and high-fat diet-induced rats [J]. *J Funct Foods*, 2021, 85: 104655.
- [79] Basha E H, Hegab I I, Ismail R, et al. Protective effects of Kaempferol on hepatic apoptosis via miR-26a-5p enhancement and regulation of TLR4/NF-κB and PKCδ in a rat model of nonalcoholic fatty liver [J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 137: 109833.
- [80] Oriquat G, Masoud I M, Kamel M A, et al. The anti-obesity and anti-steatotic effects of chrysanthemum in a rat model of obesity mediated through modulating the hepatic AMPK/mTOR/lipogenesis pathways [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1734.

- [81] Bunbupha S, Pakdeechote P, Maneesai P, *et al.* Nobiletin alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by modulating AdipoR1 and gp91^{phox} expression in rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 87: 108526.
- [82] Pessoa E A, Convento M B, Castino B, *et al.* Beneficial effects of isoflavones in the kidney of obese rats are mediated by PPAR-gamma expression [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1624.
- [83] Zheng Y W, Fang Y, Li L, *et al.* Quercetin supplementation prevents kidney damage and improves long-term prognosis in hypertensive patients [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(11): 5376-5388.
- [84] Duan T T, Li M Y, Lin Z Y, *et al.* The protective effect of vitexin on hypertensive nephropathy rats [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2024, 49(1): 753-762.
- [85] Zou T F, Liu Z G, Cao P C, *et al.* Fisetin treatment alleviates kidney injury in mice with diabetes-exacerbated atherosclerosis through inhibiting CD36/fibrosis pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 2065-2074.
- [86] Laddha A P, Kulkarni Y A. Daidzein mitigates myocardial injury in streptozotocin-induced diabetes in rats [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119664.
- [87] Li X L, Zhao T T, Gu J L, *et al.* Intake of flavonoids from *Astragalus membranaceus* ameliorated brain impairment in diabetic mice via modulating brain-gut axis [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 22.

[责任编辑 赵慧亮]