

中药调控机体骨骼肌脂代谢研究进展

王亦冰^{1,2,3}, 张冠宇², 武 帅², 张 莉², 张永强², 杨丹凤², 王 苹⁴, 李 曦^{2*}, 赵振宇^{1,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 军事科学院军事医学研究院, 天津 300050

3. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

4. 天津现代创新中药科技有限公司, 天津 300000

摘 要: 骨骼肌作为人体主要能量代谢器官之一, 其脂质代谢异常与多种代谢性疾病密切相关。近年来, 中药在调节骨骼肌脂代谢方面的研究逐渐增多。中药活性成分及复方在改善骨骼肌脂代谢紊乱中具有良好的潜在应用价值。相关研究表明, 中药通过调节脂肪酸氧化、脂肪生成及脂滴代谢等途径促进骨骼肌脂质稳态的恢复, 进而改善机体能量代谢和代谢性疾病的病理状态。通过系统综述中药调控骨骼肌脂代谢的分子机制, 为代谢疾病的防治提供理论依据和药物研发方向, 推动中医药在代谢性疾病治疗领域的应用与发展。

关键词: 骨骼肌; 脂代谢; 中药活性成分; 中药复方; 信号通路

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)24-9224-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.031

Research progress on regulation of lipid metabolism in skeletal muscle by traditional Chinese medicine

WANG Yibing^{1,2,3}, ZHANG Guanyu², WU Shuai², ZHANG Li², ZHANG Yongqiang², YANG Danfeng², WANG Ping⁴, LI Xi², ZHAO Zhenyu^{1,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Tianjin 300050, China

3. NHC Key Laboratory of Hormones and Development and Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital & Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China

4. Tianjin Modern Innovation Traditional Chinese Medicine Technology Co., Ltd., Tianjin 300000, China

Abstract: Skeletal muscle is one of the major organs for energy metabolism in the human body, and abnormalities in its lipid metabolism are closely linked to various metabolic diseases. Recent research has increasingly focused on the role of traditional Chinese medicine (TCM) in regulating skeletal muscle lipid metabolism. Both active TCM components and TCM compound prescriptions have shown promising potential in ameliorating skeletal muscle lipid metabolic disorders. Studies indicate that these TCM interventions restore skeletal muscle lipid homeostasis by modulating fatty acid oxidation, lipogenesis, and lipid droplet metabolism, which in turn improves systemic energy metabolism and ameliorates the pathologies of metabolic diseases. This review systematically summarizes the molecular mechanisms of TCM in regulating skeletal muscle lipid metabolism, providing a theoretical basis and drug development directions for the prevention and treatment of metabolic diseases, and promoting the application and development of TCM in the field of metabolic disease treatment.

Key words: skeletal muscle; lipid metabolism; traditional Chinese medicine active ingredients; traditional Chinese medicine compound prescriptions; signalling pathways

收稿日期: 2025-07-02

基金项目: 现代中药制造业创新中心项目 (TC230A075)

作者简介: 王亦冰, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 1227715022@qq.com

*通信作者: 赵振宇, 主任药师, 硕士生导师, 从事代谢性疾病的中药研究。E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

李 曦, 副研究员, 硕士生导师, 从事极端环境习服适应能力提升技术研究。E-mail: woshiliulangdeyu@163.com

当代社会饮食结构改变与生活方式的转变,引发全球脂代谢异常发病率持续攀升。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、肥胖等疾病已成为全球公共卫生的重大挑战,对人类健康构成严重威胁。最新统计数据显示,全球成人肥胖率已达 16.4%,超重比例高达 34.3%,且二者均呈持续上升趋势,而脂代谢紊乱是此类慢性代谢性疾病发生的核心病理基础^[1]。

现代研究表明,代谢功能障碍的发生与脂质代谢物的积累、脂质诱导的骨骼肌细胞线粒体应激、邻近脂肪组织的炎症及胰岛素抵抗有关^[2]。骨骼肌作为脂质代谢的主要场所、维持全身代谢稳态及能量消耗的主要器官之一,通过协调脂肪酸摄取、氧化及储存过程,在机体能量平衡调控中发挥核心作用^[3]。中医理论虽无“脂代谢”的直接记载,但早在《黄帝内经》中就有“膏粱之变,足生大丁”的论述,并将此类病证归入“痰湿”“血瘀”“脾虚”等范畴,认为其病机与脾失健运、肝郁气滞密切相关。《素问·痿论》言:“脾主身之肌肉”,而脾虚可致膏脂不布,壅滞为浊,与现代医学中骨骼肌脂质沉积、胰岛素抵抗等病理表现高度契合。脾的运化功能依赖气的推动,气足则代谢有序。增强骨骼肌代谢可推动气机运行,加速“痰湿膏脂”的消耗,维持机体代谢稳态,为调节骨骼肌脂代谢异常提供了传统医学依据。因此,调节骨骼肌脂质代谢已成为防治代谢性疾病的重要策略。

近年来,随着对中药药理作用研究的深入,中药在代谢性疾病治疗中的潜力受到广泛关注^[4]。相较于部分化学药,中药活性成分及复方通常表现出多靶点、多途径的整合调节效应,且在长期干预中

显示出良好的安全性与耐受性,使其在代谢性疾病的防治中具有重要的研究价值与应用前景。因此,本文系统综述骨骼肌脂代谢的关键机制,并在此基础上重点论述中药活性成分、单味药及复方调控骨骼肌脂代谢的研究进展,为中医药防治相关代谢性疾病提供理论依据与新的研究思路。

1 骨骼肌的脂代谢机制

在机体代谢中,脂代谢在能量供应、储存效率及代谢适应性等方面相较于糖代谢具有显著优势,尤其在长期能量需求和应激响应中占据主导地位。骨骼肌作为机体重要的能量代谢器官,其脂质代谢过程主要涉及脂肪酸的摄取转运、酯化储存及氧化分解 3 个关键阶段。脂肪酸主要通过膳食脂肪经消化系统分解及脂肪组织内三酰甘油经激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)水解产生。这些脂肪酸分子需要借助簇分化抗原 36(cluster of differentiation 36, CD36)和脂肪酸转运蛋白 1 等特定的膜转运蛋白完成跨膜运输。研究证实,运动刺激或胰岛素激活可诱导上述转运蛋白发生膜转位,进而显著提升骨骼肌对脂肪酸的摄取效率^[5]。进入胞质的脂肪酸与甘油结合形成三酰甘油,以脂滴的形式储存在胞内,或通过肉碱棕榈酰转移酶 1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)介导进入线粒体。在线粒体基质内脂肪酸通过 β -氧化途径被逐步降解,最终生成乙酰辅酶 A(acetyl coenzyme A, Acetyl-CoA)。当机体能量供应充足时,Acetyl-CoA 可进一步代谢为丙二酸单酰辅酶 A,随后在脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)多酶复合体的催化下逐步延伸形成长链脂肪酸(图 1)。此外,不同肌纤维类型的脂代谢特征也不同,I 型慢肌纤

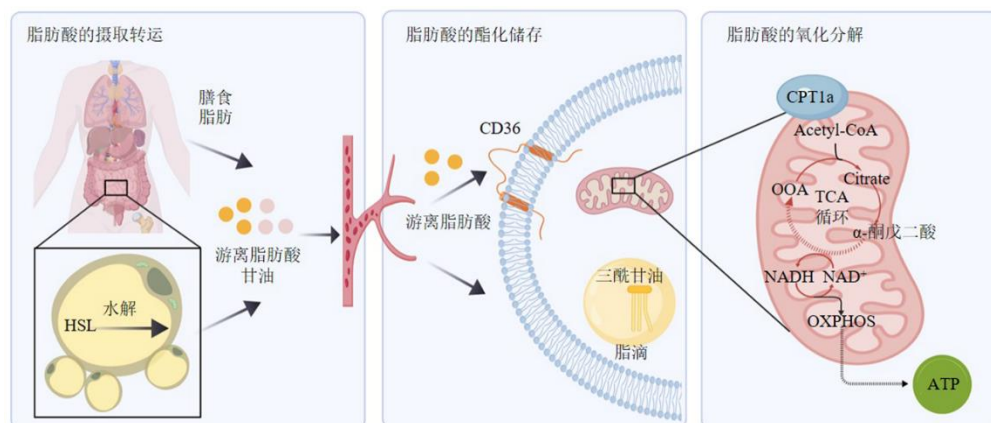


图 1 骨骼肌脂代谢机制

Fig. 1 Mechanisms of lipid metabolism in skeletal muscle

维的氧化能力显著高于 II 型快肌纤维,这也为运动营养干预提供了新的靶点^[6]。

2 中药有效成分对机体骨骼肌脂代谢的影响

近年来,许多中药有效成分能够通过调节脂肪氧化、改善胰岛素敏感性等途径提高骨骼肌的脂代谢水平,从而提升机体的能量代谢效率及运动耐力。关于该领域研究逐渐增多,但相关机制尚未完全阐明,亟需系统性的探讨与总结。本文围绕中药有效成分对机体骨骼肌脂代谢的影响,分析其潜在机制及临床应用潜力,为后续深入探究中药多组分协同调控骨骼肌脂代谢的分子机制,及推动相关研究成果的临床转化提供理论支撑。

2.1 黄酮类

黄酮类化合物因其多重生物活性被广泛用于控制糖尿病、降低心血管风险、改善神经功能等领域^[7-8]。临床研究表明,黄酮类化合物在调节代谢异常方面具备显著成效,尤其作为辅助治疗糖尿病等代谢性疾病的潜在药物显示出良好的应用前景^[9-10]。

2.1.1 黄芪黄酮、葛根黄酮 黄芪黄酮、葛根黄酮均属于豆科植物的黄酮类活性成分。已有研究表明脂联素可通过脂联素受体(adiponectin receptor, AdipoR)激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK),促进脂肪酸氧化并抑制脂质合成,从而改善细胞的代谢状态^[11]。黄芪黄酮、葛根黄酮可以通过激活脂联素/AMPK 及磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路,增加 AMPK α 的 mRNA 表达抑制脂肪酸合成酶的产生,减少游离脂肪酸进入骨骼肌,从而降低脂肪酸的含量。AMPK 的激活还可调控 CD36 表达,进一步促进脂肪酸进入肌细胞中进行氧化代谢。此外,血脂过高会增加炎症因子的释放导致产生胰岛素抵抗^[12]。研究表明,黄芪黄酮、葛根黄酮可通过下调糖尿病模型大鼠骨骼肌组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、IL-15、p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等炎症相关因子水平^[13],增强机体的脂代谢间接增强糖代谢能力。

2.1.2 蓝刺头黄酮 蓝刺头黄酮是一种从菊科蓝刺头属植物中分离的黄酮类化合物。研究表明,蓝刺头黄酮可通过激活 AMPK 信号通路,显著上调 T2DM 小鼠骨骼肌中过氧化物酶体增殖物激活受体

γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的蛋白表达,进而促进脂肪酸 β -氧化,减少肌细胞内脂质沉积,改善骨骼肌能量代谢状态以满足机体在运动及其他生理活动中的能量需求^[14]。进一步研究发现,蓝刺头黄酮还能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增强胰岛素信号传导效率,强化骨骼肌脂质代谢水平,体现出其对代谢紊乱的保护作用,为糖尿病治疗策略的开发提供了潜在候选药物。

2.2 生物碱类

生物碱是一类含氮的天然碱性化合物,广泛分布于自然界,因其结构多样性而表现出抗肿瘤、抗病毒、抗氧化及心血管保护等药理活性^[15]。近年研究表明,生物碱类在调节骨骼肌脂代谢方面具有显著潜力,尤其在改善胰岛素敏感性和促进脂肪酸氧化代谢方面展现出显著的药理效应。

2.2.1 小檗碱 小檗碱是一种广泛存在于中药中的异喹啉类生物碱,具有抗菌、抗炎与调节血糖等药理活性。Zhang 等^[16]基于 KKAY 小鼠模型的研究发现,小檗碱可上调 KKAY 模型小鼠 PPAR α 、解偶联蛋白 2 和肝细胞核因子 4 α 表达,同时下调 PPAR γ 、CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding protein, CEBP)及 PPAR γ 共激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的基因表达,激活 AMPK 信号通路并促进骨骼肌脂肪酸的 β 氧化,减少异常脂质蓄积。线粒体是负责调节骨骼肌代谢状态的关键细胞器^[17-18], Yao 等^[19]研究进一步证实小檗碱能够显著提升骨骼肌线粒体的数量和功能,小檗碱干预糖尿病模型(diabetes mouse, db/db)小鼠后,腓肠肌线粒体数量及 DNA 拷贝数提高,戊二酸合成酶活性也显著增强。此外,小檗碱还可上调 CPT1 β 和丙酮酸脱氢酶激酶 4 的表达,增强骨骼肌对脂肪酸的氧化能力,减少内源性和外源性脂质的沉积,从而改善胰岛素抵抗和代谢综合症的相关症状。

2.2.2 咖啡因 咖啡因作为重要的生物碱成分,主要存在于山茶科山茶属、冬青科冬青属等传统药用植物中。Enyart 等^[20]探讨了低剂量咖啡因对小鼠成肌 C2C12 细胞中脂代谢及线粒体功能的影响。研究结果表明,咖啡因 0.5 mmol/L 处理可有效促进脂肪酸 β -氧化过程且不影响线粒体氧耗率。咖啡因的摄入能够促进线粒体的生物合成,表现为线粒体数量增加和功能增强,进而提升细胞的能量代谢效率。研究发现,咖啡因诱导的线粒体更新涉及生物发生与自噬-溶酶体降解系统的协同作用,显著改善了骨

骨骼肌的氧化代谢能力。此外,该研究还发现细胞内的脂质滴可以通过自噬依赖的方式被直接利用,这一过程被称为脂肪自噬,并通过降低泛素结合蛋白 1 水平来表明自噬的增加。Egawa 等^[21]发现咖啡因通过 AMPK 激活参与骨骼肌代谢的调节。综上,咖啡因可在一定程度上通过自噬激活机制促进骨骼肌肌管中的脂质利用。

2.3 皂苷类

皂苷类化合物是一类广泛分布于药用植物中的糖苷类天然产物,表现出丰富的化学多样性与生物活性。是人参、三七等中药的主要药效物质基础,具有显著的调脂和抗炎功效^[22-24],在现代药理学研究中展现出调节脂代谢、抗炎、免疫调控及改善胰岛素抵抗等潜力。

2.3.1 丙二酰人参皂苷 丙二酰人参皂苷是人参的主要活性成分,已被证实具有改善代谢紊乱的潜力。Wang 等^[25]研究发现在高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的糖尿病模型中,丙二酰人参皂苷能够显著降低小鼠的空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。三酰甘油反映机体内脂肪分解状态^[26],其水平降低通常意味着脂质动员与分解代谢活跃。在分子水平上,丙二酰人参皂苷上调了肝脏和骨骼肌中 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-AMPK/AMPK、磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(phosphorylation-acetyl-CoA carboxylase, p-ACC)/ACC 和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 的蛋白表达,同时下调 p-IRS-1/IRS-1、Fas 和固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 促进脂肪酸的氧化代谢。Li 等^[27]发现人参皂苷通过改善线粒体融合/分裂的动态平衡来改善线粒体功能,从而在体内和体外减轻骨骼肌胰岛素抵抗。在脂肪酸诱导的 C2C12 细胞中,人参皂苷可促进 GLUT4 易位至细胞膜,以改善葡萄糖摄取和糖原合成。在 db/db 小鼠模型中,人参皂苷处理后小鼠骨骼肌中脂肪酸氧化蛋白 Acetyl-CoA 氧化酶 1、CPT2 和细胞色素氧化酶亚单位 6A1 的表达及 ATP 含量较模型组显著升高,因此,人参皂苷可以增强骨骼肌脂肪酸氧化并改善线粒体质量。

2.3.2 茶籽皂苷 茶籽皂苷属于齐墩果烷型五环三萜皂苷^[28]。曹文瀚等^[29]基于高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型,探讨了茶籽皂苷联合有氧运动对机体脂代谢与氧化应激的影响。研究显示,经茶籽皂苷

干预后骨骼肌三酰甘油水平显著下降,PPAR γ 和 GLUT4 的表达上调。PPAR γ 的激活可通过抑制脂肪酸向肝脏和肌肉的转运,进而调控脂肪合成过程^[30],改善了高脂饮食诱导的肥胖小鼠骨骼肌中脂肪的异常堆积。

2.3.3 甘草酸 甘草酸作为甘草主要活性成分,在骨骼肌糖脂代谢调节中发挥重要作用。栾超等^[31]研究发现,在高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠模型中,甘草酸干预可显著降低血糖和血脂水平,其作用机制与激活 AMPK/ACC/SREBP 信号通路相关。而 Cheng 等^[32]研究发现,虽然甘草酸可增加高脂高糖饮食大鼠心肌和骨骼肌中脂蛋白脂肪酶的转录激活,促进游离脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFA)摄取,但 PPAR γ 表达受损和低脂血症持续存在。且该研究发现在 PPAR γ 表达因高脂高糖饮食而受抑制的条件下,甘草酸仍可通过调控多重代谢途径改善高热量饮食诱导的糖脂代谢紊乱,如降低循环应激激素水平、调节糖异生关键酶活性及增强骨骼肌脂质摄取能力,从而维持脂质和葡萄糖的稳态。甘草酸不仅能直接调控代谢相关信号通路,其抗氧化特性还可保护胰岛 β 细胞功能,间接维持糖脂代谢稳态^[33]。这些发现为甘草酸在代谢性疾病中的应用提供了理论依据。

2.4 酚酸类

酚酸类化合物作为中药中的关键活性成分,广泛存在于丹参、黄芩、紫花地丁等中药材中。由于其具有显著的抗氧化、抗炎及免疫调节功能,近年来在医药和健康产品的研发中受到高度重视。

2.4.1 阿魏酸 阿魏酸属于羟基肉桂酸衍生物,广泛分布于伞形科、蓼科等多种植物中。Singh 等^[34]研究表明,阿魏酸可恢复和提高高糖诱导的 L6 细胞 AMPK、去乙酰化酶 1(sirtuin 1, SIRT1)和 GLUT 的蛋白表达,激活 AMPK/SIRT1 并抑制 SREBP-1/ACC1 信号通路,减少丙二酰辅酶 A 的生成,从而减少脂肪酸积累并促进 β -氧化。在高脂饮食诱导的 T2DM 小鼠模型中,阿魏酸处理同样可以增强 SIRT1 的活性从而促进 AMPK 磷酸化,增强脂肪酸氧化能力。此外,阿魏酸还能降低模型组小鼠骨骼肌中促炎因子 TNF- α 的蛋白表达,增加血浆中抗炎因子 IL-4、IL-10 水平,缓解慢性炎症对脂代谢的干扰。

2.4.2 芝麻酚 芝麻酚是一种天然酚类化合物,主要来源于胡麻科胡麻属植物芝麻,具有显著的抗氧化与抗炎活性。Hu 等^[35]基于高脂饮食诱导的中年

肥胖小鼠模型的研究发现,与对照组相比,模型组小鼠骨骼肌组织中脂质蓄积明显增加,而芝麻酚干预可显著降低脂滴相对面积。分子机制研究发现,芝麻酚干预后小鼠骨骼肌 p-HSL 和 CPT1 α 蛋白水平显著增加,提示其通过抑制脂肪生成并促进脂解和 β -氧化来改善骨骼肌脂代谢。SIRT1 参与 AMPK 激活,AMPK 作为 SREBP-1c、HSL、CPT1 α 的上游激酶,芝麻酚可通过激活 SIRT1/AMPK 信号通路,进而调控其下游靶点 SREBP-1c、HSL 和 CPT1 α 的表达,有效改善肥胖小鼠骨骼肌脂质沉积及肥胖引发的代谢紊乱。此外,芝麻酚还能显著增强抗氧化酶活性,有效缓解氧化应激损伤。上述研究结果为开发芝麻酚作为抗肥胖及代谢综合征的潜在治疗策略提供了理论依据。

除上述成分之外,蒿甲醚^[36]、枸杞多糖^[37]均可激活 AMPK 通路增强能量代谢调控,枸杞多糖通过激活 AMPK/PINK1/PARKIN 介导的线粒体自噬,修复高脂饮食诱导的线粒体结构与功能障碍,改善骨骼肌脂质沉积、胰岛素抵抗及肌肉萎缩。

3 单味药对骨骼肌脂代谢的影响

单味药是中药临床应用与复方配伍的基础,因其药效物质相对明确,是阐释中药科学内涵的重要研究对象。近年研究表明,多种单味药可通过调控骨骼肌中的关键信号通路,有效改善异位脂质沉积与胰岛素抵抗。为防治代谢性疾病提供新的理论依据与药物研发靶点。

3.1 灰兜巴

传统中药灰兜巴在改善糖脂代谢紊乱方面显示出巨大潜力。Tian 等^[38]研究表明,高脂饮食诱导的糖尿病前期小鼠骨骼肌表现出显著的脂质代谢异常,组织学观察可见弥漫性脂肪浸润,且总胆固醇与三酰甘油水平均显著上升。灰兜巴干预后,肌细胞内脂滴聚集程度显著降低,生化检测进一步证实灰兜巴有效降低了骨骼肌组织中的总胆固醇与三酰甘油水平,上调了骨骼肌中 p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 和 PPAR α 蛋白表达,推测灰兜巴可通过激活 AMPK/PGC-1 α /PPAR α 信号通路,增强骨骼肌对脂肪酸的氧化能力进而减少异位脂肪沉积,减轻脂毒性所致的胰岛素抵抗与代谢功能障碍。

3.2 决明子

决明子是豆科植物钝叶决明 *Cassia obtusifolia* L. 或决明 (小决明) *C. tora* L. 的干燥成熟种子。Wang 等^[39]以高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的 T2DM 大

鼠模型,高糖高脂的病理状态可诱导骨骼肌产生严重的氧化应激,活性氧与丙二醛水平显著上调,而内源性抗氧化剂谷胱甘肽的含量显著降低^[40]。决明子提取物能够有效改善氧化应激状态,降低骨骼肌中活性氧和丙二醛并恢复谷胱甘肽水平,减轻活性氧过多所引起的细胞损伤和信号转导抑制。此外,决明子提取物处理可显著上调了大鼠骨骼肌中肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 和 AMPK α 的磷酸化水平,并增强其下游效应分子 GLUT4 的蛋白和 mRNA 表达^[39]。综上,决明子提取物通过修复骨骼肌氧化应激损伤与激活 LKB1/AMPK/GLUT4 信号通路,协同增强骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用,进而改善糖尿病大鼠的系统性糖脂代谢紊乱。

此外,山茱萸^[41]、苦瓜、地骨皮和翻白草^[42]的提取物均被报道能通过激活 PI3K/Akt 通路并促进 GLUT4 膜转位,以改善骨骼肌的胰岛素敏感性及脂质利用。

4 中药复方对骨骼肌脂代谢的影响

基于中医“整体观”和“辨证论治”的理念,中医在使用复方调节脂代谢紊乱时,更强调“标本兼治”的治疗原则,即通过“健脾益气”以调节代谢,结合“化痰祛瘀”以改善病理产物蓄积,从而实现机体代谢稳态的整体调控。现代研究表明,这种治疗理念体现在中药复方同时调控脂质摄取、合成、氧化及转运等关键环节促进骨骼肌脂质代谢。

4.1 滋肾丸

滋肾丸由知母、黄柏、肉桂组成,其中黄柏与知母配伍具有清热燥湿、泻火解毒之效,尤其擅长清利下焦湿热,化解痰浊病理产物。肾为先天之本,脾为后天之本,均与肠道菌群、骨骼肌联系密切^[43]。吴悠^[44]实验研究证实,滋肾丸干预能显著降低 db/db 小鼠的血清总胆固醇与三酰甘油水平,并改善骨骼肌肌纤维形态,缓解脂质沉积。进一步转录组学验证了滋肾丸功能主要富集于脂质代谢、脂肪酸代谢及胆固醇代谢等相关通路,通过下调骨骼肌中胰岛素信号通路的负调控因子编码蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 和叉头框蛋白 O1 (Forkhead box O1, FoxO1) 基因的表达,恢复骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用间接改善脂质代谢异常。

4.2 双清平化方

双清平化方由桑叶、蒲公英、生山楂、决明子、莱菔子、夏枯草、葛根、海藻粉、炒荞麦粉、珍珠粉组成,诸药共用以奏清肝胃火、平抑肝阳、化痰、

调畅气机之效^[45]，符合代谢综合征的基本病机。该方能够调控雷帕霉素机制性靶标 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路改善代谢综合征大鼠的代谢紊乱。通过降低 mTOR 蛋白的表达，从而解除其对自噬的负向调控作用，激活细胞自噬过程。同时该方提高自噬相关蛋白-1 和微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 的表达，清除细胞内堆积的脂质，进而改善骨骼肌组织的脂代谢平衡^[46]。针对胰岛素抵抗的干预策略已成为代谢综合征防治的重要研究方向，其中基于自噬调控机制的中药干预研究展现出独特的治疗潜力。

4.3 运脾和络汤

运脾和络汤由黄芪、白术、粉防己及赤芍组成，具有补气健脾、利水消肿、活血通络之效^[47]。根据中医“脾主四肢肌肉”的基本理念，体现了“治脾以调脂”的独特理论。Mao 等^[48]研究表明，运脾和络汤可通过调控 SIRT1/FoxO1 自噬信号通路显著改善 Zucker 糖尿病肥胖大鼠骨骼肌的胰岛素抵抗状态。超微结构显示，模型组大鼠骨骼肌组织呈现明显的脂质沉积和线粒体肿胀，经运脾和络汤干预及 SIRT1 过表达处理的实验组观察到自噬体的形成，且细胞器结构保持完整。进一步分子机制研究发现，运脾和络汤可显著上调 Zucker 糖尿病肥胖大鼠骨骼肌 LC3B 的蛋白表达，同时抑制 p62 蛋白水平，提示其可能通过激活自噬途径调控 SIRT1/FoxO1 信号轴改善骨骼肌脂代谢紊乱。

4.4 补中益气汤

补中益气汤源自《脾胃论》，是中医“健脾益气、升阳举陷”的经典方剂，由黄芪、人参、白术、当归、陈皮、炙甘草、升麻和柴胡组成^[49]。该方立足于补益中气以达四旁，体现了“治病求本”的中医治则。彭娟等^[50]实验研究发现，运动疲劳模型小鼠的体质量增长率下降，同时血清中 NEFA 和三酰甘油含量降低。高剂量补中益气汤干预后上述指标得到明显改善，机制研究表明，该方通过上调骨骼肌 Adipor1、p-AMPK/AMPK、PGC-1 α 及己糖激酶 2 的蛋白表达，增强骨骼肌脂肪酸氧化及葡萄糖摄取。这些作用共同促进了能量代谢的重编程，为运动提供持续能量供给。

其他中药复方也显示出通过多组分协同调控骨骼肌脂代谢的作用。十子代平方通过上调 PI3K/GLUT4 表达改善 T2DM 大鼠骨骼肌代谢紊乱^[51]；糖

肾方经 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路调节脂质转运蛋白，缓解 db/db 小鼠骨骼肌脂代谢异常^[52]；葛根芩连汤通过激活 SIRT1/PGC-1 α /Nrf1 轴改善线粒体功能并减轻追赶生长大鼠骨骼肌脂质沉积与氧化应激^[53]；防己黄芪汤则通过调控脂肪因子与激活 AMPK 通路改善胰岛素抵抗大鼠骨骼肌脂代谢^[54]。这些研究共同揭示了中药复方维持骨骼肌脂代谢平衡的潜力。

5 结语与展望

上述研究揭示了中药调节骨骼肌脂代谢的多种机制，主要包括改善胰岛素信号传导；增强线粒体生物合成和功能；调节脂质合成和分解代谢；抑制炎症反应和氧化应激；调节细胞自噬水平。这些机制相互交叉，形成了一个复杂而全面的调控网络。虽然中药在调节骨骼肌脂代谢方面显示出广阔的应用前景，但目前该领域的研究仍面临诸多挑战。就方法学而言，现有证据多来源于体外细胞实验和动物模型，而动物模型在生理结构、代谢途径及免疫调节等方面与人体存在显著差异，且大多实验依赖特定动物模型如高脂饮食诱导的动物模型，其病理生理过程与人类疾病存在固有差异，限制了实验结论向临床的转化。而临床研究数据，尤其是长期用药对骨骼肌脂代谢影响的系统评价仍较为缺乏，导致对其临床安全性和有效性的评估尚不全面。

在临床应用层面，中药仍面临质量标准不统一、给药方案不明确等问题。如不同来源的药材中活性成分含量差异较大，加之生产批次和制备工艺的波动，会直接影响药物疗效的稳定性与可重复性。此外，现有研究缺乏系统剂量梯度研究可能难以确定最佳治疗窗口，也无法完全排除高剂量下的非特异性效应。在关键给药参数如剂量设置、给药频率及疗程设计方面，仍未能建立以临床循证为依据的标准化方案，尤其缺乏基于药效学-药动学整合模式的科学评价，这些因素将导致临床实践中存在明显的个体差异与治疗方案不确定性。

同时，中药化学成分复杂，作用靶点多样，现有文献中许多研究使用粗提物或混合物，由于其化学成分的复杂性会出现活性成分不清的问题，这进一步增加了机制研究和临床转化的难度。上述问题严重制约了中药在调节骨骼肌脂代谢方面的临床应用进程。未来研究应侧重于加强临床实验设计、推动药材与制剂的质量标准化、深入探索剂量-效应关系，并系统解析复方药效物质基础及作用机制，从

而促进该领域的科学发展和临床实际应用。

未来研究需重点关注中药活性成分调节骨骼肌脂代谢的分子机制探索及临床转化应用：(1) 引入前沿技术体系，深化机制研究。首先需采用先进分离分析技术或分子生物学手段，从复杂体系中发现并确认关键活性成分及其直接作用靶点，实现机制研究的深化。整合系统药理学与多组学包括单细胞转录组测序与空间转录组技术，在单细胞分辨率下解析中药有效成分及复方对骨骼肌脂代谢相关细胞群体（如肌细胞、脂肪前体细胞、巨噬细胞等）基因表达谱的时空动态变化；进一步构建基于人多能干细胞诱导的骨骼肌类器官模型，模拟体内微环境中的细胞互作与代谢特征，动态监测中药多组分对脂质合成、分解及转运关键环节的调控作用，从而在细胞及微组织层面阐明中药中多成分在多条信号通路中的协同与拮抗机制，为靶点发现和复方优化提供依据。(2) 推动临床研究从验证性阶段向精准化与个体化方向深入。应积极开展多中心的随机对照试验，并整合代谢组学表型分析与中医证候分类（如脾虚湿阻证、痰瘀互结证），建立“病-证-靶点”多维关联模型，从而实现对患者群体的分层管理与个体化用药；可进一步引用真实世界研究，结合人工智能辅助的证候辨识与疗效预测模型，系统评估中药在不同证型患者中调节骨骼肌脂代谢的疗效差异，从而阐释“病证结合、同病异治”的科学内涵。(3) 发展新型制剂与靶向递送技术，提升中药活性成分的递送效率。针对有效成分生物利用度低、骨骼肌靶向性差的问题，可开发脂质体、外泌体或仿生纳米载体等新型递送系统，实现中药活性成分向骨骼肌组织的高效富集与可控释放；结合药效团模拟与分子对接技术，设计多靶点协同调控的定向制剂，为代谢性疾病的“精准中药”治疗提供技术支撑。

综上，中药在调节骨骼肌脂代谢方面具有巨大潜力，未来研究应聚焦于复方协同机制解析、质控标准提升和临床转化研究，共同推动中药治疗策略向标准化、精准化和实用化方向发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Samuel V T, Shulman G I. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 12-22.
- [2] Lin W M, Song H B, Shen J Q, *et al.* Functional role of

skeletal muscle-derived interleukin-6 and its effects on lipid metabolism [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1110926.

- [3] Kjøbsted R, Hingst J R, Fentz J, *et al.* AMPK in skeletal muscle function and metabolism [J]. *FASEB J*, 2018, 32(4): 1741-1777.
- [4] 徐若宸, 张鹏, 向明. 青钱柳化学成分及抗代谢性疾病药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 2962-2977.
- [5] Lundsgaard A M, Fritzen A M, Kiens B. Molecular regulation of fatty acid oxidation in skeletal muscle during aerobic exercise [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 18-30.
- [6] Kushwaha A D, Varshney R, Saraswat D. Effect of hypobaric hypoxia on the fiber type transition of skeletal muscle: A synergistic therapy of exercise preconditioning with a nanocurcumin formulation [J]. *J Physiol Biochem*, 2023, 79(3): 635-652.
- [7] 张可, 蒋慕蓉, 杨文丽, 等. 黄酮类化合物改善糖尿病周围神经病变机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(10): 3539-3548.
- [8] 曾艳丽, 金晨, 廖佳伟, 等. 黄酮类化合物干预神经炎症治疗神经退行性疾病的机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(12): 2224-2231.
- [9] 陈鑫, 杜晨曦, 魏乐乐, 等. 中药降糖活性成分的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2025, 22(7): 74-78.
- [10] 李泉洋, 吴国泰, 王瑞琼. 中药黄酮类成分干预多囊卵巢综合征下丘脑-垂体-卵巢轴分泌紊乱的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(2): 146-152.
- [11] Day E A, Ford R J, Steinberg G R. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 545-560.
- [12] 张梅珍, 罗义, 吴岸晶. 老年代谢综合征患者血清炎症因子水平与胰岛素抵抗的关系 [J]. *广东医学*, 2013, 34(24): 3741-3744.
- [13] 邵洋. 黄芪、葛根有效组分配伍对糖尿病大鼠骨骼肌糖脂代谢及炎症反应的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [14] 郝光. 蓝刺头黄酮对 C2C12 骨骼肌细胞和 II 型糖尿病模型小鼠胰岛素抵抗作用及机制研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2020.
- [15] 周昶, 黄蓉, 蔡园, 等. 天然产物中生物碱类成分调血脂作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(5): 1717-1727.
- [16] Zhang Q, Xiao X H, Feng K, *et al.* Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 924851.
- [17] Hood D A, Memme J M, Oliveira A N, *et al.* Maintenance of skeletal muscle mitochondria in health, exercise, and

- aging [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 19-41.
- [18] Peng Z, Zeng Y, Zeng X, *et al.* 6-Gingerol improves lipid metabolism disorders in skeletal muscle by regulating AdipoR1/AMPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180: 117462.
- [19] Yao S S, Yuan Y N, Zhang H Z, *et al.* Berberine attenuates the abnormal ectopic lipid deposition in skeletal muscle [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 66-75.
- [20] Enyart D S, Crocker C L, Stansell J R, *et al.* Low-dose caffeine administration increases fatty acid utilization and mitochondrial turnover in C2C12 skeletal myotubes [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(1): e14340.
- [21] Egawa T, Hamada T, Kameda N, *et al.* Caffeine acutely activates 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase and increases insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscles [J]. *Metabolism*, 2009, 58(11): 1609-1617.
- [22] 李忆红, 梁雨璐, 解嘉琪, 等. 中药皂苷类化合物生物转化研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(3): 989-1003.
- [23] Xie P, Xie J B, Xiao M Y, *et al.* Liver lipidomics analysis reveals the anti-obesity and lipid-lowering effects of gypnosides from heat-processed *Gynostemma pentaphyllum* in high-fat diet fed mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154834.
- [24] Wijesekara T, Luo J H, Xu B J. Critical review on anti-inflammation effects of saponins and their molecular mechanisms [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(4): 2007-2022.
- [25] Wang D S, Wang J M, Zhang F R, *et al.* Ameliorative effects of malonyl ginsenoside from *Panax ginseng* on glucose-lipid metabolism and insulin resistance via IRS1/PI3K/Akt and AMPK signaling pathways in type 2 diabetic mice [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(3): 863-882.
- [26] 宋越. 股四头肌转录组与代谢组学穴位埋线对大鼠运动性疲劳模型脂代谢及 PPAR 信号通路的研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2021.
- [27] Li W L, Li H Y, Zheng L J, *et al.* Ginsenoside CK improves skeletal muscle insulin resistance by activating DRP1/PINK1-mediated mitophagy [J]. *Food Funct*, 2023, 14(2): 1024-1036.
- [28] Guo N, Tong T T, Ren N, *et al.* Saponins from seeds of genus *Camellia*: Phytochemistry and bioactivity [J]. *Phytochemistry*, 2018, 149: 42-55.
- [29] 曹文瀚, 刘爽, 李嘉丽, 等. 茶籽皂苷联合有氧运动改善高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂代谢及氧化应激水平 [J]. *食品科学*, 2023, 44(11): 106-114.
- [30] Meshkani R, Sadeghi A, Taheripak G, *et al.* Rosiglitazone, a PPAR γ agonist, ameliorates palmitate-induced insulin resistance and apoptosis in skeletal muscle cells [J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, 32(8): 683-691.
- [31] 栾超, 邵蕾, 石惠, 等. 甘草酸调控 AMPK/ACC/SREBP 信号通路改善胰岛素抵抗的机制 [J]. *生物加工过程*, 2020, 18(5): 631-635.
- [32] Cheng H S, Yaw H P, Ton S H, *et al.* Glycyrrhizic acid prevents high calorie diet-induced metabolic aberrations despite the suppression of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression [J]. *Nutrition*, 2016, 32(9): 995-1001.
- [33] 李婧瑄. 有氧运动联合甘草酸对 T2DM 大鼠骨骼肌脂代谢的影响研究 [D]. 西安: 西安体育学院, 2023.
- [34] Singh S S B, Neelakanteswar Patil K. SIRT1/AMPK-mediated pathway: Ferulic acid from sugar beet pulp mitigating obesity-induced diabetes-linked complications and improving metabolic health [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2024, 1869(7): 159511.
- [35] Hu M M, Chen J H, Zhang Q Q, *et al.* Sesamol counteracts on metabolic disorders of middle-aged alimentary obese mice through regulating skeletal muscle glucose and lipid metabolism [J]. *Food Nutr Res*, 2022, 66: 66.
- [36] Bai X L, Pei R X, Lei W, *et al.* Antidiabetic effect of artemether in db/db mice involves regulation of AMPK and PI3K/Akt pathways [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 568864.
- [37] Ren Y R, Wang K, Wu Y Y, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide mitigates high-fat-diet-induced skeletal muscle atrophy by promoting AMPK/PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 301: 140488.
- [38] Tian Y, Shi D X, Liao H Y, *et al.* The role of Huidouba in regulating skeletal muscle metabolic disorders in prediabetic mice through AMPK/PGC-1 α /PPAR α pathway [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 145.
- [39] Wang Q Y, Tong A H, Pan Y Y, *et al.* The effect of cassia seed extract on the regulation of the LKB1-AMPK-GLUT4 signaling pathway in the skeletal muscle of diabetic rats to improve the insulin sensitivity of the skeletal muscle [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 108.
- [40] Karam B S, Chavez-Moreno A, Koh W, *et al.* Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 120.
- [41] 白嫻. 山茱萸对 T2DM 小鼠糖脂代谢及骨骼肌 PI-3K/Akt 信号通路的影响 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2016.
- [42] 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.
- [43] 张春玲, 范顺明, 罗婷, 等. 滋肾丸 HPLC 指纹图谱及

- 多种成分含量测定研究 [J]. 中药材, 2020, 43(5): 1176-1180.
- [44] 吴悠. 滋肾丸干预 db/db 小鼠 2 型糖尿病胰岛素抵抗作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [45] 张敏. 双清平化方对代谢综合征大鼠糖代谢及 FOXO1 表达的影响 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [46] 付文浩, 田春雨, 喇孝瑾, 等. 双清平化方对代谢综合征大鼠骨骼肌自噬通路蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6108-6116.
- [47] 翁思颖, 柴可夫. 运脾和络汤对糖尿病大鼠坐骨神经 Drp-1 介导细胞凋亡线粒体途径的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2336-2339.
- [48] Mao Z J, Xia W S, Chai F. Yunpi Heluo Decoction attenuates insulin resistance by regulating SIRT1-FoxO1 autophagy pathway in skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113828.
- [49] 贺嫣然, 吉丽群, 吴子佳, 等. 基于 HPLC 指纹图谱特征的补中益气汤组方配伍规律研究 [J]. 中草药, 2024, 55(22): 7633-7643.
- [50] 彭娟, 韦华妮, 姜婷, 等. 补中益气汤通过 Adipor1/AMPK/PGC-1 α 调节脂代谢治疗运动性疲劳 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12): 24-30.
- [51] 张碧澈. 十子代平方对 2 型糖尿病大鼠 IR 及骨骼肌 PI3K、GLUT4 表达的影响 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2017.
- [52] 孔勤. 糖肾方改善 C57BLKS/J db/db 小鼠脂代谢紊乱的作用及相关机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [53] 丁纪茹. 基于肠道菌群-支链氨基酸代谢途径的葛根芩连汤改善高脂饮食追赶生长大鼠胰岛素抵抗的作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [54] 贾真, 李知行, 孙健, 等. 防己黄芪汤对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌腺苷酸活化蛋白激酶信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 587-591.

[责任编辑 赵慧亮]