

# 中医药调控 AMPK 信号通路防治非酒精性脂肪性肝病的研究进展

淡丽娟<sup>1</sup>, 陈双兰<sup>1</sup>, 王天媛<sup>2</sup>, 游晓洁<sup>1</sup>, 李岫滢<sup>1</sup>, 宋虹霏<sup>1</sup>, 王东<sup>1</sup>, 穆杰<sup>1\*</sup>, 李乔<sup>3\*</sup>  
(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 成都三六三医院, 成都 610041;  
3. 成都中医药大学附属第三医院(西区), 成都 611730)

**[摘要]** 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是全球最主要的肝病形式,其进展可导致肝硬化和终末期肝病,且目前缺乏有效的药物治疗手段。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为维持细胞能量稳态的核心调控枢纽,可协调脂肪生成、糖代谢及线粒体功能等关键细胞过程,其激活能通过抑制脂肪合成、增加线粒体 $\beta$ 氧化、调控炎症与氧化应激、促进自噬等途径发挥代谢调节作用,因此成为NAFLD防治的潜在靶点。中医药凭借其低毒性、高可及性及多组分、多靶点协同作用的优势,在NAFLD治疗中展现出独特价值,尤其对AMPK信号通路的调控具有显著优势。四川作为“中药之库”,其黄连等道地药材的活性成分在AMPK信号调控中既体现地域特色,又通过与沉默信息调节因子1(SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )等信号通路的交互作用形成多层次代谢调控网络,可通过直接激活AMPK、调节上下游靶点等方式实现特异性调控,在改善肝脏脂肪变性及炎症等方面作用突出。该研究系统梳理近5年中医药防治NAFLD的研究成果,重点阐述中医药通过调控AMPK信号通路治疗NAFLD的作用机制,旨在为临床诊疗、基础研究及药物开发提供新视角与参考。

**[关键词]** 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK); 中医药; 非酒精性脂肪性肝病; 作用机制; 研究进展

**[中图分类号]** R242;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)14-0133-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251538

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250802.1705.001>

**[网络出版日期]** 2025-08-04 11:04:05 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



## Traditional Chinese Medicine Regulates AMPK Signaling Pathway to Prevent and Treat Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review

DAN Lijuan<sup>1</sup>, CHEN Shuanglan<sup>1</sup>, WANG Tianyuan<sup>2</sup>, YOU Xiaojie<sup>1</sup>, LI Xiuyan<sup>1</sup>, SONG Hongfei<sup>1</sup>,  
WANG Dong<sup>1</sup>, MU Jie<sup>1\*</sup>, LI Qiao<sup>3\*</sup>

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;

2. Chengdu 363 Hospital, Chengdu 610041, China;

3. The Third Affiliated Hospital (West), Chengdu University of TCM, Chengdu 611730, China)

**[Abstract]** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most prevalent forms of liver diseases globally. Its progression can lead to cirrhosis and end-stage liver disease, and there is currently a lack of effective pharmacological treatments. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), as a regulatory hub for maintaining cellular energy homeostasis, can coordinate key cellular processes such as adipogenesis, glucose metabolism, and mitochondrial functions. Its activation exerts metabolic regulatory effects through pathways including inhibiting lipogenesis, enhancing mitochondrial  $\beta$ -oxidation, regulating inflammation and oxidative stress, and promoting autophagy. Accordingly, AMPK emerges as a potential target for the prevention and treatment of NAFLD. Traditional Chinese Medicine (TCM), with low toxicity, high accessibility, and multi-component,

**[收稿日期]** 2025-05-27

**[基金项目]** 四川省青年基金项目(2025ZNSFSC1795);四川省自然科学基金项目(2024NSFSC0692);成都中医药大学青基人才专项(QJRC2024002);成都市卫生健康委员会联合创新专项(WXLH202402052)

**[第一作者]** 淡丽娟,在读博士,从事中医药防治肝胆与感染病的临床研究,E-mail:dljanjuan@163.com

**[通信作者]** \*穆杰,博士,副教授,从事《伤寒论》辨证论治体系的文献理论与现代应用研究,E-mail:1041415560@qq.com;

\*李乔,硕士,副主任医师,从事中医针灸康复教学、科研及临床工作,E-mail:523550119@qq.com

multi-target synergistic effects, has demonstrated unique value in NAFLD treatment, particularly showing notable advantages in regulating the AMPK signaling pathway. Sichuan is known as the treasure house of TCM, and the active components of its authentic medicinal materials such as *Coptidis Rhizoma* not only reflect regional characteristics in AMPK signaling regulation but also form a multi-level metabolic regulatory network through crosstalk with pathways such as sirtuin 1 (SIRT1) and peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). They can achieve specific regulation by directly activating AMPK and modulating upstream and downstream targets, exerting prominent effects in ameliorating hepatic steatosis and inflammation. This study systematically reviews the research findings on TCM for the prevention and treatment of NAFLD over the past five years, elaborating the mechanisms by which TCM treats NAFLD through regulating the AMPK signaling pathway. It aims to provide new perspectives and references for clinical diagnosis and treatment, basic research, and drug development.

**[Keywords]** adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK); traditional Chinese medicine; non-alcoholic fatty liver disease; mechanism of action; research progress

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是全球最主要的肝病形式,涵盖一系列病理过程,从单纯的脂肪变性逐步发展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH),继而可能恶化为肝纤维化,最终进展至肝硬化与肝细胞癌<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示,NAFLD已成为美国肝移植的第二大原因,全球患病率预估高达38%<sup>[2]</sup>,且该数值正在迅速上升,严重危险人类健康。NAFLD的病理变化和发病机制极为复杂。1998年,DayCP提出的“二次打击”假说已无法全面阐释其复杂性,目前“多重打击”假说被广泛认可,该假说涉及胰岛素抵抗、炎症、脂毒性、内质网应激、氧化应激、线粒体功能障碍、脂肪因子和细胞互作等多个层面<sup>[3-4]</sup>。通常,NAFLD非进展期可无明显症状,甚至存在自愈可能,一旦进展为肝纤维化、肝硬化、肝癌等不良预后阶段,或引发糖尿病、心血管疾病等并发症,则会成为导致残疾和死亡的主要原因<sup>[5]</sup>。临床中虽使用降脂药、降糖药、保肝药和胰岛素增敏剂治疗NAFLD,但这些药物主要作用于肝脏脂肪变性炎症改善,对疾病进程的干预效果有限,且其长期安全性、有效性及患者依从性均难以确切评估<sup>[6]</sup>。因此,迫切需要一种安全且出色的NAFLD治疗药物,并已成为当代研究的热点。

在药物开发和临床医学领域,探索高效低毒、具备多靶点与多途径的中医药疗法用于疾病的治疗,已成为当下研究的焦点<sup>[7]</sup>。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为细胞内能量平衡的关键感应器,调控着包括脂肪合成、糖酵解、三羧酸循环及线粒体动态在内的多个细胞代谢过程。在激活状态下,AMPK通过抑制脂质合成关键蛋白的表达,并促进脂肪酸氧化相关基因的表达,从而抑制脂肪生成,改善胰岛素敏感性,并促进脂肪酸的氧化<sup>[8-9]</sup>。鉴于AMPK在肝脏脂质代谢调节中处于核心地位,其激活可通过抑制肝脏脂质沉积发挥保护作用,因而被视为是防治NAFLD的极具潜力的治疗靶点。本研究通过系统检索PubMed、Web of Science、Embase等数据库,总结并更新了2018至2024年间关于中医药治疗NAFLD的实验性研究成果。本研究旨在系统梳理AMPK信号通路与NAFLD之间的关系,以及中医药靶向AMPK信号通路在防治NAFLD中的作用机制,以期为进一步的临床诊疗、基础研究和药物开发提供新的视角和参考。

## 1 AMPK的结构和表达

AMPK属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族,可调节真核生物的代谢,是一种异源三聚体复合物,由 $\alpha$ 亚基( $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ )、 $\beta$ 亚基

( $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\gamma$ 亚基( $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ )组成<sup>[10]</sup>, $\alpha$ 亚基含有AMPK的关键位点第172位苏氨酸(Thr-172)起催化作用, $\beta$ 亚基参与调节AMPK的活性与与糖原的结合起支架作用, $\gamma$ 亚基包含4个特定的cystathionine- $\beta$ -synthase结构域起感知作用<sup>[11]</sup>。AMPK是细胞能量稳态的关键传感器,能敏锐感知细胞内单磷酸腺苷(AMP)/三磷酸腺苷(ATP)水平的变化,并被肝激酶B1(LKB1)、TGF- $\beta$ 激活激酶1(TAK1)和钙调蛋白依赖性蛋白激酶2(CaMKK2)等上游激酶激活,LKB1普遍介导多种组织中的AMPK激活,而CaMKK2和TAK1更依赖于细胞类型。在能量应激下,AMPK会开启糖酵解、三羧酸循环及脂肪酸氧化等分解代谢过程以生成能量,同时关闭包括脂肪酸合成、蛋白质合成和胆固醇合成在内的合成代谢过程,通过灭活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)限制能量的使用,维持能量的稳态<sup>[12]</sup>。作为一种激酶,AMPK主要通过磷酸化其下游靶标来调节多种生物过程。首先,AMPK通过磷酸化马铃薯蛋白(TSC2)和mTOR调节相关蛋白(Raptor)抑制mTORC1的活性,从而减少蛋白质合成和细胞生长。同时,AMPK通过磷酸化并抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACC),降低丙二酰辅酶A水平,促进脂肪酸氧化。此外,AMPK还通过磷酸化抑制固醇调节元件结合蛋白(SREBP)的活性和核转位,减少脂质合成相关基因的表达。另一方面,AMPK通过磷酸化激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ ),促进线粒体生物合成和氧化代谢,并通过磷酸化激活UNC-51样激酶1(ULK1)启动自噬过程。最后,AMPK还通过磷酸化并抑制3-羟基-3-甲基戊二酸辅酶A还原酶(HMGCR),减少胆固醇合成。

## 2 AMPK信号通路在NAFLD中的作用机制

**2.1 调节脂质代谢** 肝脏脂质代谢紊乱是NAFLD的初始核心病理过程,这个阶段通常由于肝细胞内脂质摄取、合成、氧化和运输不平衡引起<sup>[13]</sup>。一方面,肝脏中的游离脂肪酸(FFA)参与脂质的合成,另一方面,过量的脂质积累会引起脂质代谢紊乱,导致肝细胞脂肪变性,最后导致NAFLD的发生和发展<sup>[14]</sup>。线粒体 $\beta$ 氧化是降低肝脏脂质含量的主要方式,研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )、脂肪甘油三酯脂肪酶(ATGL)和肉碱棕榈酰转移酶1A(CPT1A)等基因可以通过促进线粒体 $\beta$ 氧化来减少脂质积累。AMPK是脂质代谢的主要靶标,可通过直接磷酸化和抑制固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)下游蛋白ACC的

活性,减少乙酰辅酶A向丙二酰辅酶A的转化,从而激活CPT1A的表达,减少脂肪酸合成,增加脂肪酸进入线粒体进行 $\beta$ 氧化。此外,AMPK可以通过调节SREBP-1c的活性间接抑制脂肪酸合成关键酶脂肪酰合酶(FASN)的表达,从而减少脂肪酸的合成<sup>[15-16]</sup>。

**2.2 增强自噬** 自噬在细胞质量控制和代谢调节中发挥作用,主要通过溶酶体降解和吞噬受损的细胞器和蛋白质来响应环境刺激,以维持细胞稳态<sup>[17]</sup>。最近的研究表明,自噬在调节肝脏生理和平衡肝脏代谢方面起着关键作用,是肝脏中脂质转换、炎症、纤维化及胰岛素敏感性的关键调节因子。多种证据表明,自噬活性受损会导致NAFLD进展为NASH<sup>[18-19]</sup>。作为自噬的一种特定形式,脂肪吞噬通过识别脂滴,降解甘油三酯(TG)并释放FFA,从而增强脂肪酸代谢<sup>[20]</sup>。研究报道,脂肪吞噬在NAFLD的进展中起着关键作用,肝脏自噬减少导致脂滴中TG和胆固醇(TC)的脂解减少,减少线粒体 $\beta$ 氧化,导致胰岛素抵抗和葡萄糖产生<sup>[21]</sup>。AMPK的激活以AMPK依赖性方式增加脂肪吞噬和脂肪酸氧化的下游过程,在脂质生成和代谢中起关键作用<sup>[22]</sup>。具体而言,AMPK通过磷酸化自噬相关蛋白ULK1和mTORC1直接促进自噬以消除超负荷脂质,或通过增加转录因子下游自噬相关基因叉头框蛋白O3(FoxO3)的表达间接促进自噬以改善肝细胞的脂质沉积<sup>[23]</sup>。

**2.3 缓解氧化应激** 在NAFLD的发展中,肝细胞内多余的脂肪酸会经历氧化代谢,导致脂质过氧化物的形成,当超过抗氧化系统中和的能力,会诱发氧化应激<sup>[24]</sup>。氧化应激被认为是脂毒性诱导的器官损伤的最重要的病原体,并导致多种代谢紊乱。当细胞和组织的氧化和抗氧化系统之间不平衡时,会加剧NAFLD向NASH的转化,氧化应激被认为是NAFLD的主要因素<sup>[25]</sup>。研究表明,高脂饮食通过降低超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的活性来破坏抗氧化防御系统,并显著增加活性氧(ROS)的产生<sup>[26]</sup>。AMPK是参与肝细胞氧化应激的重要调节因子,AMPK活化后可激活PGC-1 $\alpha$ 的表达和下游解偶联蛋白2(UCP2)活性,在减少ROS产生的同时,增加下游SOD活性,提高肝细胞抗氧化能力<sup>[27]</sup>。

**2.4 调控炎症反应** 持续的氧化应激和脂毒性会引起一系列炎症反应,这些反应可激活核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路,并刺激M1巨噬细胞的激活并释放促炎细胞因子。白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是巨噬细胞分泌的促炎因子,与炎症水平呈正相关,在慢性炎症性疾病的进展中起关键作用,这些炎症因子进一步加剧了肝脏的炎症反应和纤维化过程<sup>[28-29]</sup>。炎症对NAFLD的影响很复杂,是其进展的标志和驱动力,一项荟萃分析结果显示,炎症因子IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 水平升高与NAFLD风险增加密切相关<sup>[30]</sup>。AMPK激活在包括巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞等多种免疫细胞中发挥作用,可维持能量稳态并抑制NF- $\kappa$ B的活化、MAPK信号通路的磷酸化及细胞中IL-1 $\beta$ 、IL-6的产生,从而减轻肝脏的炎症反应<sup>[31]</sup>。

**2.5 调节线粒体生物发生** 线粒体是细胞中产生能量的关键细胞器,作为脂肪酸氧化的主要部位,线粒体的结构和功能的完整性对于肝细胞的正常生理功能至关重要<sup>[32]</sup>。线粒体是体内产生ROS的主要部位,细胞中线粒体数量或功能的耗竭导致ROS的过量产生,随后诱发NAFLD等慢性疾病<sup>[33]</sup>。在NAFLD的发展中,大约40%的线粒体表现出结构异常,进而引起线粒体膜脂质过氧化,最后损害线粒体功能<sup>[34]</sup>。AMPK是一种关键的代谢能量传感器,通过调节线粒体生物发生、脂肪酸氧化和细胞增殖,在维持能量平衡方面发挥着至关重要的作用<sup>[35]</sup>。作为AMPK的关键下游效应子,PGC-1 $\alpha$ 是线粒体生物发生的关键调节因子,可通过AMPK磷酸化增强<sup>[36]</sup>。据报道,PGC-1 $\alpha$ 可增强抗氧化蛋白沉默信息调节因子3(SIRT3)和核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)的活性,改善氧化应激损伤,同时减少脂质积累,促进线粒体DNA复制和蛋白质合成,增强线粒体功能<sup>[37]</sup>。

### 3 中医药调控AMPK信号通路治疗NAFLD的作用

AMPK作为关键的细胞能量代谢调控因子,在抵抗NAFLD病理进程中发挥着重要作用,其通过抑制肝脏脂质积累、改善肝脏脂肪变性、减轻肝脏炎症、缓解氧化应激、增强自噬及调节线粒体生物发生等多重机制,维持肝脏稳态。中医药在NAFLD治疗领域展现出独特优势与显著潜力,包括四川地道药材及其衍生复方凭借其多成分协同、多靶点作用、多途径调控的特性,为NAFLD防治提供了创新策略与丰富资源。四川广泛种植的唇形科植物黄芩中提取的黄芩苷,具有显著抗炎、抗氧化及抗肿瘤活性,可通过调节脂质代谢相关信号通路干预NAFLD进展;以黄芩为组方的中药复方改良龙胆泻肝汤,可通过激活AMPK $\alpha$ 信号通路,调控由SREBP-1c和PPAR $\alpha$ 介导的脂肪生成与 $\beta$ 氧化相关基因表达,有效改善脂肪肝病理状态;作为黄连主要活性成分的小檗碱,其道地药材产区集中于四川,该生物碱通过改善糖脂代谢、调节肠道菌群及激活AMPK信号通路,在NAFLD基础研究与应用中备受关注。见增强出版附加材料。

#### 3.1 中药活性成分

**3.1.1 黄酮类** 黄酮类化合物是一类具有C3-C6-C3核心结构的多酚类物质,因酚羟基连接的官能团不同,展现出多样的生物活性,能够通过改善氧化应激、脂质代谢与全身炎症,减缓NAFLD进程<sup>[38]</sup>。橙皮苷作为二氢黄酮类化合物,广泛存在于柑橘属和芸香科植物根茎中,具备抗炎、抗氧化、抗菌等多种药用特性<sup>[39]</sup>。CHEN等<sup>[40]</sup>在高脂饮食(HFD)诱导的NAFLD小鼠模型中发现,橙皮苷可激活AMPK信号通路,显著下调SREBP-1c、ACC和FAS的表达。二氢杨梅素是藤茶中的主要黄酮活性成分,具有抗炎、调脂、护肝等多种生物活性。研究表明,其可通过激活AMPK/PGC-1 $\alpha$ 和PPAR $\alpha$ 信号通路,促进自噬,改善肝脂肪变性与脂质积累;同时,显著增加葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)表达,降低葡萄糖-6-磷酸酶(G6pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)表达,改善HFD喂养大鼠的胰岛素抵抗。芒果苷是一种天然碳苷类分子,具备抗炎、抗癌等广泛药理活性<sup>[41]</sup>。一项随机双盲对照临床试验显示,芒果苷能降低超重高脂血症患者的血清TG

和 FFA 水平<sup>[42]</sup>。YONG 等<sup>[43]</sup>在 NAFLD 小鼠模型研究中证实,芒果苷通过激活 AMPK 信号通路、抑制 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体活化和焦亡发挥治疗作用;体外实验进一步表明,其可促进葡萄糖消耗,减少细胞内 TG 积累,调节相关蛋白表达,减轻细胞焦亡和炎症。黄芩苷是唇形科植物黄芩中的主要黄酮类成分,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等活性<sup>[44]</sup>。CHEN 等<sup>[9]</sup>研究发现,黄芩苷以 CaMKK 依赖性方式激活 AMPK,可显著诱导 SREBP-1c 磷酸化并减少其核移位。同时调节 ATGL 和激素敏感性脂肪酶(HSL)蛋白表达,抑制 TG 水解。葛根素是从葛根提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化和保肝等多种特性,临床上常用于心脑血管疾病治疗。PHAM 等<sup>[45]</sup>的研究揭示,葛根素可抑制 FASN 和 SREBP-1c 表达,促进 ATGL 的表达,增强 AMPK 活性,调节肝脏脂质代谢。该作用可能通过 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)信号通路和 SIRT1 介导的钙信号传导实现。白杨素作为类黄酮,具备抗炎、保肝、抗氧化、抗糖尿病等多种生物活性。GAO 等<sup>[46]</sup>发现,白杨素可抑制 NLRP3 表达,增加磷酸化(p)-AMPK 和 p-ACC 水平,并降低 SREBP-1c 水平。

**3.1.2 酚类** 天然多酚作为植物次生代谢产物,在多种疾病的预防与治疗中发挥着重要作用。研究表明,酚类化合物在调控氧化应激、调节脂质代谢、改善胰岛素抵抗改善及抑制炎症等方面具有药理活性<sup>[47]</sup>。紫檀芪是白藜芦醇的甲基化衍生物,广泛存在于檀香、蓝莓、花生和葡萄等多种植物中。SHEN 等<sup>[48]</sup>的研究显示,紫檀芪通过激活 Nrf2/AMPK/mTOR 信号通路,有效抑制了由油酸(OA)和棕榈酸(PA)诱导的 HepG2 细胞及由 Tyloxapol 诱导的小鼠模型中的脂质积累。具体而言,紫檀芪显著抑制 mTORC1 和 SREBP-1c 的表达,并增强了 AMPK 的活性,同时促进 Nrf2、PPAR $\alpha$  和血红素加氧酶-1(HO-1)的表达;同时,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和自噬相关蛋白,推动微管相关蛋白 1 轻链 3 I 型(LC3 I)向 LC3 II 的转化,增强自噬,减轻由 ROS 引起的氧化应激损伤。槲皮素是天然黄酮类多酚,存在于蔬菜、水果及柴胡、槐花等中药中。CAO 等<sup>[49]</sup>研究表明,槲皮素对 NAFLD 具有剂量依赖性保护作用,可增强线粒体自噬相关蛋白的表达,抑制肝脏炎症蛋白 NLRP3、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)和白细胞介素-18(IL-18)的表达。没食子酸是广泛存在于蔬菜、水果和茶中的天然多酚,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种功效。ZHANG 等<sup>[50]</sup>研究证明,没食子酸可直接激活 AMPK,促进 ACC 磷酸化,下调脂肪酸合成相关基因硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)和 FASN 的表达;同时,AMPK 促进脂肪酸的 $\beta$ 氧化,上调 PPAR $\alpha$  和 CPT1A,且该作用可被 AMPK 抑制剂显著逆转。白藜芦醇广泛存在于水果、蔬菜和饮料中,具有抗炎、抗菌、抗氧化和抗肿瘤等多种药理作用。HUANG 等<sup>[51]</sup>研究表明,白藜芦醇可下调 SREBP-1c 和 FAS 的表达,上调蛋白激酶 A(PKA)、AMPK、PPAR $\alpha$ ,通过激活 PKA/AMPK/PPAR $\alpha$  信号通路,改善 NAFLD 的脂质代谢、氧化还原稳态和氧化应激,缓解脂肪肝变性。姜黄素源自郁金香等姜黄属植物,具有调脂、抗炎、抗氧化等活性,常被用于治疗肥胖、2 型糖尿病(T2DM)和 NAFLD 等多种代谢性疾

病<sup>[52]</sup>。SUN 等<sup>[53]</sup>研究揭示,姜黄素靶向溶质载体家族 13 成员 5(SLC13A5),抑制循环系统中原始碳源供应,阻断 ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)介导的乙酰辅酶 A 合成,减少脂肪酸从头合成,减轻 NAFLD 小鼠肝脏脂质积累,该效果可能通过激活 AMPK/mTOR 信号通路实现。6-姜辣素是根瘤菌主要生物活性成分,具有抗炎、调节脂质代谢等作用。最新研究发现,6-姜辣素能够激活 3T3-L1 脂肪细胞中 AMPK 信号通路,促进脂肪细胞褐变,提高解偶联氧耗率<sup>[54]</sup>。这一发现表明 6-姜辣素可能是一个潜在的 AMPK 激活剂,通过抑制 SREBPs 的核易位来减轻肝脏脂质积累,从而缓解肝脂肪变性。新绿原酸具有抗氧化、降血糖和降血脂等多效活性。YU 等<sup>[55]</sup>研究发现,新绿原酸可下调微小核糖核酸-34a(miR-34a),激活 SIRT1/AMPK 信号通路,抑制脂肪合成相关因子表达,逆转油酸(OA)诱导的 PPAR $\alpha$  和 CPT1 的下调,同时降低 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  等促炎因子的表达,在调节糖脂代谢方面发挥积极作用。

**3.1.3 生物碱类** 生物碱类属于碱性含氮有机化合物,广泛存在于天然植物中。多数生物碱具有复杂的环状结构,在脂质代谢中表现出显著的活性反应,已被证明可通过降脂、抗炎、调节自噬和抗氧化应激等多种机制来减轻 NAFLD<sup>[56]</sup>。小檗碱是异喹啉生物碱,为毛茛科植物黄连的主要活性成分之一。现代研究显示,小檗碱具有显著的降糖降脂、改善胰岛素抵抗及调节肠道菌群等功效,因而被广泛应用于 NAFLD、T2DM 和高脂血症等代谢性疾病的基础与临床研究<sup>[57]</sup>。SCD1 参与介导肝脏的脂质代谢,研究人员表明,小檗碱在体内和体外均可降低肝脏中 SCD1 的表达<sup>[58]</sup>。具体而言,小檗碱可促进 AMPK 磷酸化,抑制 SREBP-1c 的切割和核转位,降低 SREBP-1c 与 SCD1 启动子内固醇调节元件(SRE)基序的结合,进而抑制 SCD1 的转录活性。番茄碱是一种富含含甾体生物碱的茄科植物成分,具有抗炎、免疫刺激和心脏保护作用。研究表明,番茄碱可与维生素 D 受体(VDR)结合,通过钙调蛋白依赖性蛋白激酶 $\beta$ (CaMKK $\beta$ )激酶激活 AMPK,进而直接对参与肝脏脂质代谢和稳态的中枢转录因子 SREBP-1c 和 FoxO1 进行磷酸化修饰,并调控其亚细胞定位,最终上调 ATGL 表达,下调 FAS、ACC1 表达,从而抑制脂质积累<sup>[59]</sup>。莲心碱是一种植物来源的异喹啉生物碱,在心血管疾病、肿瘤和免疫性疾病中展现出治疗潜力。研究表明,莲心碱可激活 AMPK,增强 Nrf2 核易位,显著减少棕榈酸(PA)诱导的细胞脂质沉积和 ROS 的产生,同时抑制由莲心碱引起的炎症反应。莲心碱的这些作用主要是通过 TAK1/AMPK 信号通路实现<sup>[60]</sup>。

**3.1.4 萜类** 研究证实,萜类化合物能有效抑制 NAFLD 进展,在疾病病理各阶段发挥治疗作用,可通过改善脂质代谢、抑制氧化应激、减轻炎症及预防纤维化等多种途径,实现对 NAFLD 的有效防治<sup>[61]</sup>。芳樟醇作为天然单萜类化合物,广泛分布于多种芳香植物中,具有抗菌、抗氧化、抗炎和抗肿瘤等多样生物活性。研究发现,其能显著下调 NAFLD 大鼠肝脏中 SREBP-1c、FAS 和 ACC 等脂肪从头合成关键因子的表达,同时上调 PPAR $\alpha$ 、SIRT1、AMPK 的表达水平<sup>[62]</sup>。刺五加

酸是从刺五加根皮中提取的海松二烯二萜类化合物, HAN等<sup>[63]</sup>研究表明其具有调节肝脏脂质代谢的潜力。具体而言, 刺五加酸可抑制SREBP-1及其靶基因的表达, 调节PPAR $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 表达, 上调法尼醇X受体(FXR)和肝X受体(LXR)活性, 改善肝纤维化标志物, 激活AMPK/LKB1和SIRT1信号通路。广藿香醇源于广藿香, 常用于治疗呕吐、感冒等疾病。在胃炎、乳腺炎等炎症相关性疾病研究广泛。PYUN等<sup>[64]</sup>研究显示, 广藿香醇可减轻C2C12肌细胞和HepG2肝细胞炎症反应, 降低高脂血症下HepG2细胞脂质积累与脂肪生成, 改善C2C12肌细胞胰岛素抵抗。研究表明, 其可通过激活AMPK/SIRT1信号通路, 抑制炎症反应, 减轻HFD诱导的小鼠骨骼肌胰岛素抵抗和肝脂肪变性, 展现出治疗代谢性疾病的潜力。山楂酸是源自橄榄、芥菜和山楂中的五环三萜类化合物, 具有抗炎、抗氧化、降血糖等特性<sup>[65]</sup>, 且能调节3T3-L1脂肪细胞分化<sup>[66]</sup>。研究表明, 山楂酸可增强SIRT1/AMPK表达, 抑制ACC活性, 促进脂肪 $\beta$ 氧化, 改善HFD喂养小鼠的NAFLD<sup>[67]</sup>。此外, 山楂酸还可通过抑制炎症因子表达在抗炎中发挥作用。 $\beta$ -广藿香烯具有抗炎和抗氧化等多生物活性。研究表明,  $\beta$ -广藿香烯可能通过抑制肝脏脂质合成、促进线粒体 $\beta$ 氧化发挥作用, 在体、内外实验中可显著改善AMPK及其下游因子SIRT1、PGC-1 $\alpha$ 和PPAR $\alpha$ 的表达, 增强成纤维细胞生长因子21(FGF21)和肉碱棕榈酰转移酶-1 $\alpha$ (CPT-1 $\alpha$ )的表达<sup>[68]</sup>。山茱萸苷是从*Cornus officinalis* Sieb成熟果实中提取的天然化合物, 有抗炎、抗肥胖等生物活性<sup>[69]</sup>。ZHANG等<sup>[70]</sup>研究结果表明, 山茱萸苷可改善HFD小鼠肝脏脂肪酸 $\beta$ 氧化异常、减少脂质积累、缓解炎症及氧化应激; 机制研究显示, 转录组学测序表明山茱萸苷处理后AMPK信号通路变化最为显著, 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)分析进一步验证了该结果。上述研究结果表明, 山茱萸苷通过激活AMPK通路、抑制NLRP3炎性小体激活, 进而减轻脂质代谢紊乱和细胞损伤。

**3.1.5 多糖类** 多糖类化合物在治疗NAFLD方面具有突出潜力, 可通过靶向脂质代谢、氧化应激、炎症反应及肠道菌群平衡发挥作用<sup>[71]</sup>。低分子量岩藻多糖因其显著的抗炎和抗氧化活性, 在肥胖、糖尿病、高脂血症和脂肪肝等代谢相关性疾病的治疗中颇具应用潜力。ZHENG等<sup>[72]</sup>在db/db小鼠模型研究证实, 低分子量岩藻多糖给药可减少超氧化物生成、脂质过氧化及促炎细胞因子表达; 7周给药后, 其显著增强抗炎因子脂联素表达与抗氧化酶活性, 且这些效应可被AMPK抑制剂逆转, 表明该多糖或通过激活SIRT1/AMPK/PGC-1 $\alpha$ 信号通路改善NAFLD。青稞 $\beta$ -葡聚糖是从膳食纤维提取的多糖, 能在肠道降解并改变肠道微生物群组成结构。LIU等<sup>[73]</sup>研究发现, 其可通过增加短链脂肪酸(SCFA)含量激活AMPK信号通路, 改善肝脏脂质代谢紊乱, 而SCFA参与脂质或葡萄糖从头合成, 在NAFLD中作用关键, 青稞 $\beta$ -葡聚糖还能增加产SCFA细菌丰度与SCFA含量。麦冬多糖-1是从麦冬根提取的 $\beta$ -D-果聚糖多糖, 具有抗炎、抗氧化、降糖特性<sup>[74]</sup>。WANG等<sup>[75]</sup>研究表明, 其能调节肠道微生态, 促进有益菌尤其是产SCFA细菌相对丰度增加, 同时

提高乙酸和戊酸水平, 对炎症反应及肝脏脂质代谢产生积极影响。

**3.1.6 皂苷类** 人参二醇皂苷是从人参总皂苷中分离出的活性成分, 研究表明, 在NAFLD中, 人参二醇皂苷可降低脂毒性和活性氧水平, 同时增强抗氧化和抗炎能力; 还可诱导AMPK磷酸化, 激活Nrf2/HO-1信号通路, 并抑制NF- $\kappa$ B蛋白表达<sup>[76]</sup>。这些效应在体、内外实验中均得到验证, 揭示其通过激活AMPK/Nrf2/NF- $\kappa$ B信号通路发挥肝保护作用的机制。进一步研究发现, 80 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>的人参二醇皂苷在NAFLD小鼠模型中, 降脂、抗炎及抗氧化效果更为显著。人参皂苷Rg<sub>5</sub>是稀有的人参皂苷类化合物, 微量存在于人参、三七等加工产物中, 且生物利用度较高, 其具备抗炎、抗糖尿病及促细胞生长特性。研究发现, 人参皂苷Rg<sub>5</sub>可调节肠道微生物群, 显著增加有益菌拟杆菌门和阿克曼西亚菌丰度; 同时有效抑制丙二醛(MDA)和p-mTOR的表达, 提升SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、肝激酶B1(LKB1)和p-AMPK表达水平, 表明其可能通过激活LKB1/AMPK/mTOR信号轴增强能量代谢、促进脂肪分解、改善氧化应激并增加自噬水平。绞股蓝皂苷作为葫芦科植物绞股蓝的主要有效物质, 具有抗炎和抗纤维化作用<sup>[77]</sup>。CHENG等<sup>[78]</sup>的研究显示, 10 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>绞股蓝皂苷XIII可显著减少蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的NAFLD小鼠肝脏脂质液泡数量, 降低肝脏炎症与纤维化程度; 还能增加AMPK和ACC磷酸化水平, 抑制脂肪酸合成关键调控因子SREBP-1c和FAS的表达, 进而干预NAFLD的进展。

**3.1.7 木脂素类** 五味子素B是从中药五味子果实中分离出的含量丰富且生物活性显著的二苯并环辛二烯衍生物之一。已被证实具有抗炎、调脂、降糖等多种药理活性。YAN等<sup>[79]</sup>研究发现, 五味子素B能通过影响AMPK/mTOR相关信号通路激活自噬, 减少FFA处理的HepG2细胞的脂滴数量; 且该作用可通过3-甲基腺嘌呤(3-MA)处理逆转。这些结果表明, 五味子素B有望通过调节AMPK/mTOR信号通路, 成为预防和管理NAFLD的潜在治疗药物。芝麻素是从芝麻油中分离得到的木脂素, 具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等广泛药理作用<sup>[80]</sup>。一项系统评价与荟萃分析显示, 芝麻素对人类肥胖、血压和血脂具有积极影响<sup>[81]</sup>。PHAM等<sup>[82]</sup>证实, 芝麻素可纠正肝脏的脂质代谢紊乱, 其能增强脂肪分解关键因子FoxO1和ATGL的表达, 同时抑制脂肪合成关键因子SREBP-1c和FASN的表达。分子对接结果表明, 芝麻素可能通过激活雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )/CaMKK $\beta$ /AMPK信号通路改善肝脏脂质代谢紊乱, 是治疗肝脂肪变性极具潜力的候选药物。

**3.1.8 其他类** 虫草素是从冬虫夏草中分离出的核苷衍生物, 具有广泛的生物活性, 在人类高脂血症、高血糖及肿瘤等领域中已得到广泛研究。研究表明, 虫草素通过靶向激活AMPK信号通路, 增强肝脏能量代谢, 进而纠正NASH中的脂肪样变、炎症与纤维化<sup>[83]</sup>。这些发现显示, 虫草素可能作为AMPK激活剂, 在NASH治疗方面极具潜力, 具备临床应用前景。白术内酯III是源自白术、大头苍术的倍半萜内酯,

具有抗氧化、抗炎、抗过敏及认知保护等多种药理作用。LI等<sup>[84]</sup>研究证实,白术内酯Ⅲ通过激活AMPK和SIRT1,促进Nrf2、SIRT3、CPT1A和PGC-1 $\alpha$ 等下游分子的表达,并最终对HFD诱导的NAFLD大鼠的肝脏发挥保护作用,减轻炎症、脂质积累与氧化应激,增加脂肪酸氧化。这表明白术内酯Ⅲ可通过激活肝脏AdipoR1介导的AMPK/SIRT1信号通路改善NAFLD。天麻素是最早从天麻中分离出的酚类糖苷化合物,作为天麻的主要活性成分,在治疗精神失常、癫痫、眩晕等中枢神经系统性疾病方面临床应用已久<sup>[85]</sup>。WAN等<sup>[86]</sup>最新研究证明,天麻素通过激活AMPK $\alpha$ 信号通路,减少氧化应激,显著降低NF- $\kappa$ B及其下游炎症基因的表达,抑制肝星状细胞(HSC)增殖和激活,从而改善NASH及纤维化。此外,10 mg·kg<sup>-1</sup>剂量的天麻素可显著改善NASH,说明天麻素可能代表一种很有前途的治疗药物,相比AMPK激活剂具有更宽泛的安全范围。

**3.1.9 天然产物提取物** 申叶松香草属菊科多年生草本植物,具有健脾、增强体质之效,其富含酚酸(尤其是绿原酸),具备抗氧化、降糖和免疫调节等广泛药理作用。XU等<sup>[87]</sup>研究证实,申叶松香草提取物能通过调控AMPK/FXR/SREBP-1c/PPAR $\gamma$ 信号通路,减少脂肪合成,加速脂质代谢,促进脂肪酸氧化,对高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肝脏起到保护作用,显著改善NAFLD病理损伤。红景天苷作为中药红景天的主要活性成分,因具备调节免疫、抑制肿瘤、心血管保护等生物活性备受关注<sup>[88]</sup>。HU等<sup>[89]</sup>研究发现,红景天苷可作用于线粒体呼吸链复合物I,调节AMP/ATP比率,促进AMPK磷酸化激活;通过调控葡萄糖代谢、胰岛素抵抗、脂质积累、炎症及纤维化过程,减轻肝细胞脂质积累与炎症反应,有效阻止HFD饮食诱导的小鼠NASH进展,同时显著减少肝脏CD11b阳性细胞浸润及促炎因子、趋化因子表达,表明其可能通过激活AMPK信号通路防止NASH进展,有望成为治疗NASH的候选药物。姜黄的水提取物是天然抗氧化剂,可通过清除自由基预防多种疾病,且对肝损伤有益<sup>[90]</sup>。MUN等<sup>[91]</sup>研究表明,HFD会显著上调分化簇36(CD36)、脂肪酸转运蛋白2(FATP2)和脂肪酸转运蛋白5(FATP5)等脂肪酸摄取因子表达,而姜黄的水提取物可逆转这一效应;同时,其能增加AMPK、CPT-1、PPAR $\alpha$ 表达,下调SREBP-1c、FAS和ACC表达,抑制肝细胞脂质积累,促进脂肪酸 $\beta$ 氧化。何首乌是东亚及中国常用草药,常用于治疗肝损伤、糖尿病、癌症等疾病。研究显示,何首乌提取物可调节AMPK及其下游信号通路,改善肝脏脂肪积累,降低SREBP1水平,提升AMPK、ACC磷酸化程度与葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)表达,提示其或可作为治疗NAFLD的新兴药物靶点<sup>[92]</sup>。

**3.2 中药复方** 地格达-4味汤,又称肋柱花四味汤散,是蒙古族经典处方,由肋柱花、胡黄连、栀子和瞿麦4味药材配伍而成,有凉血和促进新陈代谢之效,常用于治疗肝炎、脂肪肝和胆囊炎等疾病。JI等<sup>[93]</sup>基于泰洛沙泊诱导的NAFLD小鼠模型研究发现,地格达-4味汤及其拆方能够增加p-AMPK $\alpha$ 、p-ACC水平,降低SREBP-1c、SCD-1、SREBP-2和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合酶1(HMGCS1)蛋白水平,激活脂质代

谢途径中的SIRT1、PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha$ ,进而改善肝脏中脂质的积累。此外,地格达-4味汤及其拆方还能上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),下调Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、Caspase-8的表达及Bax/Bcl-2值,正向调节氧化应激标志物CAT、MDA、髓过氧化物酶(MPO)的失衡,抑制肝细胞的凋亡,治疗泰洛沙泊诱导的肝损伤。这些研究表明,地格达-4味汤及其拆方通过调节AMPK/SIRT1信号通路,改善脂质代谢紊乱和细胞凋亡,发挥抗肝损伤和氧化应激的作用。四逆散由柴胡、芍药、枳实、甘草组成,具有调和肝脾、透邪解郁、疏肝理气的功效,多年来用于治疗肝郁脾虚等消化系统疾病<sup>[94]</sup>。LAN等<sup>[95]</sup>研究发现,四逆散可调节AMPK/p300/SREBP-1c信号通路,抑制FASN的表达和组蛋白乙酰转移酶p300(p300)的活性,诱导SREBP-1c蛋白乙酰化降低,最终影响其稳定性。同时,四逆散还能通过调节AMPK/SIRT1信号通路,减少脂质合成并促进脂肪酸氧化<sup>[96]</sup>。具体表现为上调PPAR $\alpha$ 、CPT-1、p-AMPK和SIRT1蛋白表达,下调SREBP-1c和FAS蛋白表达,该研究通过定量和定性分析确定芍药苷、甘草素和橙皮苷是四逆散的3种主要生物活性成分。消脂方由上海曙光医院肝病科研制,包含荷叶、瓜蒌、绞股蓝、冬瓜皮、丹参和杠板归6种中药。YOU等<sup>[97]</sup>研究表明,消脂方能够减轻HFD诱导的小鼠肥胖、减小白色脂肪细胞大小、减少脂质积累并改善肝脂肪变性。此外,消脂方还可以调节血糖水平,改善糖脂代谢紊乱,防止HFD诱导的氧化应激损伤。更重要的是,消脂方能够增强NAFLD小鼠肝脏中p-AMPK、PPAR $\alpha$ 、CPT-1的表达,抑制PPAR $\gamma$ 的表达,表明消脂方有望成为代谢性疾病的候选药物,其作用机制可能是通过激活AMPK和PPAR信号通路实现。龙胆泻肝汤由龙胆草、黄芩、栀子、泽泻、木通、车前子、当归、生地黄、柴胡、甘草组成,在临床上广泛应用于神经精神疾病及肝脏疾病的治疗。改良龙胆泻肝汤在原方基础上,剔除了含马兜铃酸这类具有可疑肾损伤与致癌性的草药,替换为功能相似的草药,并已获得中国食品药品监督管理局(FDA)批准成为中药制剂,用于治疗肝胆膀胱湿热型疾病,涵盖神经精神疾病及肝脏疾病。研究发现,改良龙胆泻肝汤可通过激活AMPK $\alpha$ 信号通路,调节肝脏中SREBP-1c和PPAR $\alpha$ 介导的与肝脏脂肪生成和脂肪酸 $\beta$ 氧化相关的基因表达,改善由奥氮平诱导的雄性大鼠的脂肪肝<sup>[98]</sup>。健脾清化汤出自上海曙光医院,由党参、黄芪、山药、黄精、黄连、黄芩、葛根、鬼箭羽等组成,临床常用于治疗因脂质代谢异常、肠道炎症、肥胖和胰岛素抵抗引发的各种疾病。TIAN等<sup>[99]</sup>研究发现,健脾清化汤可降低体质量、附睾脂肪量、血糖和肝脏质量,改善肝功、血脂水平,还可改善肝脏病理变化,干预脂质积累和炎症反应。具体而言,健脾清化汤可增加p-AMPK和SIRT1的表达,降低SREBP1和FASN和mRNA水平,此外,还能降低肝脏中p-核转录因子- $\kappa$ B抑制蛋白激酶(IKK)、p-核转录因子- $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )和p-核转录因子- $\kappa$ B p65亚基(NF- $\kappa$ B p65)水平。这些研究表明,健脾清化汤可调控SIRT1/AMPK/NF- $\kappa$ B信号通路,预防HFD诱导的NAFLD。柴胡理中汤由小柴胡汤和理中汤组成,具有调和肝脾、温中

健脾功效。体内、外实验研究显示,柴胡理中汤可通过激活 AMPK $\alpha$  信号通路,抑制 ACC 活性,下调 SREBP-2 和 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMGR)及上调 PPAR $\gamma$ ,从而预防 NAFLD<sup>[100]</sup>。健脾清肝汤源自茵陈五苓散和茵陈蒿汤化裁,方剂由白术、苍术、茵陈、制大黄、茯苓和垂盆草组成。LIU 等<sup>[101]</sup>研究表明,健脾清肝汤能够显著减轻由 HFD 饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型的肝损伤,有效阻止 AMPK 和 PPAR $\alpha$  下调,同时抑制肝 X 受体  $\alpha$  (LXR $\alpha$ )、SREBP-1c、巨噬细胞表面抗原(F4/80)、NF- $\kappa$ B 及细胞色素 P4502E1(Cyp2e1)的上调。这些有益作用可能通过激活 AMPK/PPAR $\alpha$  信号通路及抑制 LXR $\alpha$ /SREBP1/NF- $\kappa$ B 信号通路得以实现。该研究证实,13 周的 HFD 可致使小鼠全身体质量及肝脏指数发生改变,并形成典型 NASH 特征,而健脾清肝汤中、高剂量组能够显著改善这些病变,表明健脾清肝汤是治疗 NAFLD 的有前途的候选药物。

#### 4 总结与展望

NAFLD 是全球发病率最高的慢性肝脏疾病,其病理进程涉及多系统代谢紊乱与慢性炎症级联反应。AMPK 作为细胞能量稳态的核心调控枢纽,通过调节糖脂代谢稳态、重塑线粒体功能、促进自噬、抑制氧化应激及减少炎症反应等关键生理及病理过程,在疾病进展中发挥关键作用。研究证实,激活 AMPK 可通过改善胰岛素敏感性促进脂肪酸  $\beta$ -氧化、增强线粒体生物合成、抑制 ROS 产生及下调促炎细胞因子表达等多重机制,有效延缓 NAFLD 病理进程。中医药通过多成分、多靶点的协同作用,在 AMPK 信号通路的调控中展现出独特的科学价值与临床潜力。相较于饮食或运动干预,其优势体现在 3 方面:(1)特异性激活 AMPK 的同时,通过 SIRT1/AMPK、Nrf2/AMPK 等多信号通路交叉调控,增强整体代谢改善效果;(2)川产道地药材凭借其独特化学结构,可靶向 AMPK $\gamma$  亚基的胱硫醚- $\beta$ -合成酶(CBS)结构域直接调节 AMP/ATP 感知功能,其作用机制有别于其他植物提取物或合成药物;(3)中药复方通过配伍优化(如四逆散中柴胡-芍药协同)可显著降低 AMPK 激活的剂量依赖性毒性,提高临床应用安全性。AMPK 与 PPAR $\alpha$ 、SIRT1 等关键分子形成复杂调控网络,衍生出 AMPK/SREBP、SIRT1/LKB1/AMPK 等多条信号通路,通过精密的交互作用形成多层次调控体系,在 NAFLD 病理进程中发挥核心调控作用。本文系统总结了对 NAFLD 具有保护作用的中药复方及潜在治疗价值的中药活性成分,涵盖黄酮类、酚类、生物碱类、萜类、多糖类、皂苷类、木脂素类、其他类、天然产物提取物类。研究全面梳理了 2018—2024 年中医药靶向 AMPK 信号通路治疗 NAFLD 的实验研究进展,重点解析其在疾病防治中的核心调控机制:(1)维持脂质代谢稳态;(2)增强肝细胞自噬清除功能;(3)抑制氧化应激损伤;(4)减少炎症级联反应;(5)促进线粒体生物合成。上述成果不仅为中医药干预 NAFLD 提供了理论依据,也为靶向 AMPK 的新药研发提供了新思路与重要参考。

目前,中医药在 NAFLD 治疗领域虽展现出显著潜力,但仍存在诸多亟待解决的问题。首先,尽管针对黄酮类、酚类、

生物碱类、萜类等中药活性成分抗 NAFLD 的机制已取得较为丰富的研究成果,但对于多糖类、皂苷类、木脂素类及天然产物提取物等成分的研究仍相对匮乏,亟需通过系统性研究进一步拓展与深化,以完善中药活性成分抗 NAFLD 的研究体系。其次,现有研究多聚焦于 AMPK 信号通路调控,然而,中药复方凭借多靶点作用、协同增效、整体调节及高安全性等优势,可针对 NAFLD 发生发展的多个环节发挥综合效应,但其通过 AMPK 信号通路抗 NAFLD 的具体机制尚未充分阐明,未来需重点深化对此类机制的深入探究;此外,还应利用基因编辑技术构建 AMPK 特异性敲除模型,验证中药成分的靶向依赖性。再者,中药活性成分虽在 NAFLD 治疗中表现出良好潜力,但其生物利用度、溶解度和药代动力学特性仍存在优化空间。例如,生物碱类成分因需高频给药,易导致患者依从性降低,且存在药量蓄积引发不良反应的风险<sup>[102]</sup>;黄酮类成分则普遍存在生物利用度较低的问题。因此,亟需借助纳米技术等新兴策略,开发纳米颗粒、持续乳液递送或脂质体靶向递送等新型给药系统,以提升其生物利用度与靶向性,同时降低不良反应。临床验证层面,现有研究多局限于动物模型及体外实验,缺乏药代动力学及临床研究数据对中医药治疗 NAFLD 的有效性进行验证,且关于其毒性及靶器官的报道也很少。后续需针对候选药物的药代动力学特征与不良反应开展更多研究。在作用途径研究中,尽管 AMPK 信号通路在 NAFLD 中的作用已被广泛探讨,但中医药作用机制复杂,涉及多个信号通路和靶点,其在调控肠道微生物群、免疫系统和代谢网络等方面的潜在作用尚未明确,亟需进一步深入探索。最后,本文提及的中医药研究大多仅涉及初步的药理学层面,后续需结合网络药理学、转录组学、代谢组学和蛋白质组学等前沿技术,深入阐释中医药靶向 AMPK 信号通路与 NAFLD 具体关联与致病机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] RINELLA M E, TACKE F, SANYAL A J, et al. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 823-833.
- [2] TARGHER G, BYRNE C D, TILG H. MASLD: A systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications[J]. *Gut*, 2024, 73(4): 691-702.
- [3] TILG H, ADOLPH T E, MOSCHEN A R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: Revisited after a decade[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 833-842.
- [4] ZHANG X, HUANG C, LI X, et al. HFD and HFD-provoked hepatic hypoxia act as reciprocal causation for NAFLD via HIF-independent signaling[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 366.
- [5] DYSON J K, ANSTEE Q M, MCPHERSON S. Non-alcoholic fatty liver disease: A practical approach to diagnosis and staging[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2014, 5(3): 211-218.
- [6] CASSIDY S, SYED B A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) drugs market[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15

- (11):745-746.
- [ 7 ] JI Y, KANG Z, KANG N, et al. Atractylenolide III enhances the anti-neoplastic efficacy of docetaxel in gastric cancer cell by inhibiting fibroblast growth factor receptors 1, -2, and -4 expression[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(3): 217-227.
- [ 8 ] KOHJIMA M, HIGUCHI N, KATO M, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 21(4):507-511.
- [ 9 ] CHEN Q, LIU M, YU H, et al. *Scutellaria baicalensis* regulates FFA metabolism to ameliorate NAFLD through the AMPK-mediated SREBP signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2018, 72(3):655-666.
- [10] YAN Y, ZHOU X E, XU H E, et al. Structure and physiological regulation of AMPK[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3534.
- [11] GONZALEZ A, HALL M N, LIN S C, et al. AMPK and TOR: The Yin and Yang of cellular nutrient sensing and growth control[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3):472-492.
- [12] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 20):3589-3594.
- [13] NIE Y, MENG W, LIU D, et al. Exosomes derived from apical papilla stem cells improve NASH by regulating fatty acid metabolism and reducing inflammation [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):186.
- [14] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1):22-41.
- [15] ALGHAMDI F, ALSHUWEISHI Y, SALT I P. Regulation of nutrient uptake by AMP-activated protein kinase [J]. *Cell Signal*, 2020, 76:109807.
- [16] KIM B, WOO M J, PARK C S, et al. *Hovenia dulcis* extract reduces lipid accumulation in oleic acid-induced steatosis of HepG2 cells via activation of AMPK and PPAR $\alpha$ /CPT-1 pathway and in acute hyperlipidemia mouse model [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(1):132-139.
- [17] TAKAMURA A, KOMATSU M, HARA T, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(8):795-800.
- [18] HERNANDEZ-GEA V, GHIASSI-NEJAD Z, ROZENFELD R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):938-946.
- [19] QIAN H, CHAO X, WILLIAMS J, et al. Autophagy in liver diseases: A review[J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 82:100973.
- [20] ZHANG T, LIU J, SHEN S, et al. SIRT3 promotes lipophagy and chaperon-mediated autophagy to protect hepatocytes against lipotoxicity [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 329-344.
- [21] CZAJA M J. Function of autophagy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5):1304-1313.
- [22] MASUDA M, YOSHIDA-SHIMIZU R, MORI Y, et al. Sulforaphane induces lipophagy through the activation of AMPK-mTOR-ULK1 pathway signaling in adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 106:109017.
- [23] LAHIRI V, HAWKINS W D, KLIONSKY D J. Watch what you (self-) eat: Autophagic mechanisms that modulate metabolism[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(4):803-826.
- [24] ZHAO X, LIAN X, XIE J, et al. Accumulated cholesterol protects tumours from elevated lipid peroxidation in the microenvironment[J]. *Redox Biol*, 2023, 62:102678.
- [25] MASARONE M, ROSATO V, DALLIO M, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:9547613.
- [26] VIJAYAKUMAR R S, SURYA D, NALINI N. Antioxidant efficacy of black pepper (*Piper nigrum* L.) and piperine in rats with high fat diet induced oxidative stress [J]. *Redox Rep*, 2004, 9(2):105-110.
- [27] LI S, QIAN Q, YING N, et al. Activation of the AMPK-SIRT1 pathway contributes to protective effects of Salvianolic acid A against lipotoxicity in hepatocytes and NAFLD in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:560905.
- [28] YAO W, FAN M, QIAN H, et al. Quinoa polyphenol extract alleviates non-alcoholic fatty liver disease via inhibiting lipid accumulation, inflammation and oxidative stress [J]. *Nutrients*, 2024, doi:10.3390/nu16142276.
- [29] WANG X, ZHANG L, DONG B. Molecular mechanisms in MASLD/MASH-related HCC [J]. *Hepatology*, 2025, 82(5): 1303-1324.
- [30] DUAN Y, PAN X, LUO J, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:880298.
- [31] CHANG M Y, HO F M, WANG J S, et al. AICAR induces cyclooxygenase-2 expression through AMP-activated protein kinase-transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1-p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(8):1210-1220.
- [32] DI CIAULA A, PASSARELLA S, SHANMUGAM H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Mitochondria as players and targets of therapies? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10):5375.
- [33] LIU J, SHEN W, ZHAO B, et al. Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: Hope from natural mitochondrial nutrients[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(14):1343-1352.
- [34] ECHEVERRIA F, BUSTAMANTE A, SAMBRA V, et al. Beneficial effects of dietary polyphenols in the prevention and treatment of NAFLD: Cell-signaling pathways underlying health effects[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(2):299-328.
- [35] LIN S C, HARDIE D G. AMPK: Sensing glucose as well as cellular energy status[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2):299-313.
- [36] LI Z, ZHANG H, LI Y, et al. Phytotherapy using blueberry leaf polyphenols to alleviate non-alcoholic fatty liver disease

- through improving mitochondrial function and oxidative defense[J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153209.
- [37] PIANTADOSI C A, CARRAWAY M S, BABIKER A, et al. Heme oxygenase-1 regulates cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2-mediated transcriptional control of nuclear respiratory factor-1[J]. *Circ Res*, 2008, 103(11): 1232-1240.
- [38] 刘晓丽, 马怡涵, 杨影, 等. 中药黄酮类化合物抗肝炎药理作用研究进展[J]. *山东中医药大学学报*, 2024, 48(6): 761-768.
- LIU X L, MA Y H, Y Y, et al. Research progress on pharmacological action of anti-hepatitis of flavonoids of Chinese medicinals[J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*, 2024, 48(6): 761-768.
- [39] 田秀蓉, 王昊, 于鹏龙, 等. 橙皮苷及其衍生物抗癌作用机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(13): 259-270.
- TIAN X R, WANG H, YU P L, et al. Anticancer mechanism of hesperidin and its derivatives: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(13): 259-270.
- [40] CHEN H, NIE T, ZHANG P, et al. Hesperidin attenuates hepatic lipid accumulation in mice fed high-fat diet and oleic acid induced HepG2 via AMPK activation[J]. *Life Sci*, 2022, 296: 120428.
- [41] YANG Y, QIU W, XIAO J, et al. Dihydromyricetin ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance via AMPK/PGC-1 $\alpha$  and PPAR $\alpha$ -mediated autophagy pathway[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 309.
- [42] NA L, ZHANG Q, JIANG S, et al. Mangiferin supplementation improves serum lipid profiles in overweight patients with hyperlipidemia: A double-blind randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10344.
- [43] YONG Z, RUIQI W, HONGJI Y, et al. Mangiferin ameliorates HFD-induced NAFLD through regulation of the AMPK and NLRP3 inflammasome signal pathways[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 4084566.
- [44] 金鹏, 许海舰, 徐宝欣, 等. 黄芩苷研究现状及其镁盐研究前景[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(20): 228-234.
- JING P, XU H J, XU B X, et al. Research status of baicalin and prospect of its magnesium salt[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2017, 23(20): 228-234.
- [45] 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.
- [46] GAO C, ZHANG H, NIE L, et al. Chrysin prevents inflammation-coinciding liver steatosis via AMPK signalling[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(8): 1086-1099.
- [47] SI W, ZHANG Y, LI X, et al. Understanding the functional activity of polyphenols using omics-based approaches[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3953.
- [48] SHEN B, WANG Y, CHENG J, et al. Pterostilbene alleviated NAFLD via AMPK/mTOR signaling pathways and autophagy by promoting Nrf2[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154561.
- [49] CAO P, WANG Y, ZHANG C, et al. Quercetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) via the promotion of AMPK-mediated hepatic mitophagy[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 120: 109414.
- [50] ZHANG J, ZHANG W, YANG L, et al. Phytochemical gallic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease via AMPK-ACC-PPAR $\alpha$  axis through dual regulation of lipid metabolism and mitochondrial function[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154589.
- [51] HUANG Y, LANG H, CHEN K, et al. Resveratrol protects against nonalcoholic fatty liver disease by improving lipid metabolism and redox homeostasis via the PPAR $\alpha$  pathway[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(3): 227-239.
- [52] 刘雨, 牛淑利, 李梦月, 等. 姜黄素治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(5): 118-124.
- LIU Y, NIU S L, LI M Y, et al. Research progress of curcumin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Med Pract*, 2021, 25(5): 118-124.
- [53] SUN Q, NIU Q, GUO Y, et al. Regulation on citrate influx and metabolism through inhibiting SLC13A5 and ACLY: A novel mechanism mediating the therapeutic effects of curcumin on NAFLD[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(31): 8714-8725.
- [54] XIA Q, LU F, CHEN Y, et al. 6-Gingerol regulates triglyceride and cholesterol biosynthesis to improve hepatic steatosis in MAFLD by activating the AMPK-SREBPs signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116060.
- [55] YU M H, HUNG T W, WANG C C, et al. Neochlorogenic acid attenuates hepatic lipid accumulation and inflammation via regulating miR-34a *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi: 10.3390/ijms222313163.
- [56] CHENG C, LI Z, ZHAO X, et al. Natural alkaloid and polyphenol compounds targeting lipid metabolism: Treatment implications in metabolic diseases[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 870: 172922.
- [57] XU X, YI H, WU J, et al. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence[J]. *Bio Pharm*, 2021, 133: 110984.
- [58] ZHU X, BIAN H, WANG L, et al. Berberine attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 192-204.
- [59] KUSU H, YOSHIDA H, KUDO M, et al. Tomatidine reduces palmitate-induced lipid accumulation by activating AMPK via Vitamin D receptor-mediated signaling in human HepG2 hepatocytes[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(22): e1801377.
- [60] LIANG L, YE S, JIANG R, et al. Liensinine alleviates high fat diet (HFD)-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through suppressing oxidative stress and inflammation via regulating TAK1/AMPK signaling[J]. *Int*

- Immunopharmacol, 2022, 104: 108306.
- [61] YAO P, LIU Y. Terpenoids: Natural compounds for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) therapy [J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 272.
- [62] TAMILMANI P, SATHIBABU U V V, CHANDRASEKARAN P, et al. Linalool attenuates lipid accumulation and oxidative stress in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease via Sirt1/Akt/PPRA- $\alpha$ /AMPK and Nrf-2/HO-1 signaling pathways [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(10): 102231.
- [63] HAN X, CUI Z Y, SONG J, et al. Acanthoic acid modulates lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXR-dependent manner [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 311: 108794.
- [64] PYUN D H, KIM T J, PARK S Y, et al. Patchouli alcohol ameliorates skeletal muscle insulin resistance and NAFLD via AMPK/SIRT1-mediated suppression of inflammation [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 538: 111464.
- [65] 李宣, 何迎春, 周芳亮. 山楂酸药理作用及其机制的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(8): 49-53.
- LI X, HE Y C, ZHOU F L. Research advances on pharmacological effects and mechanisms of maslinic acid [J]. *China J Mod Med*, 2021, 31(8): 49-53.
- [66] YANG Y W, TSAI C W, MONG M C, et al. Maslinic acid protected PC12 cells differentiated by nerve growth factor against  $\beta$ -amyloid-induced apoptosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(47): 10243-10249.
- [67] LIOU C J, DAI Y W, WANG C L, et al. Maslinic acid protects against obesity-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice through regulation of the Sirt1/AMPK signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 11791-11803.
- [68] XU N, LUO H, LI M, et al.  $\beta$ -patchoulene improves lipid metabolism to alleviate non-alcoholic fatty liver disease via activating AMPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111104.
- [69] 汪嘉俊, 王泽萍, 王雪莲, 等. 山茱萸化学成分和药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(3): 1088-1103.
- WANG J J, WANG Z P, WANG X L, et al. Research progress on chemical composition and pharmacology of *Cornus officinalis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(3): 1088-1103.
- [70] ZHANG C, TONG Q, LIU K, et al. Morroniside delays the progression of non-alcoholic steatohepatitis by promoting AMPK-mediated lipophagy [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155703.
- [71] LIU W, SUN M, ZHANG H, et al. Targeting regulation of lipid metabolism with polysaccharide of traditional Chinese medicine for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 306(Pt 3): 141660.
- [72] ZHENG Y, LIU T, WANG Z, et al. Low molecular weight fucoidan attenuates liver injury via SIRT1/AMPK/PGC1 $\alpha$  axis in db/db mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 929-936.
- [73] LIU H, NIE C, HU X, et al. Highland barley  $\beta$ -glucan supplementation attenuated hepatic lipid accumulation in Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease mice by modulating gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2024, 15(3): 1250-1264.
- [74] 张璐欣, 周学谦, 李德坤, 等. 麦冬多糖的化学组成、分析方法和药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(2): 279-284.
- ZHANG L X, ZHOU X Q, LI D K, et al. Research progress on chemical composition, analytical methods, and pharmacological effects of *Ophiopogon* polysaccharides [J]. *Drug Eval Res*, 2017, 40(2): 279-284.
- [75] WANG X, SHI L, WANG X, et al. MDG-I, an *Ophiopogon* polysaccharide, restrains process of non-alcoholic fatty liver disease via modulating the gut-liver axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 141: 1013-1021.
- [76] MI A, HU Q, LIU Y, et al. Hepatoprotective efficacy and interventional mechanism of the panaxadiol saponin component in high-fat diet-induced NAFLD mice [J]. *Food Funct*, 2024, 15(2): 794-808.
- [77] SHI Y, CHEN J, QU D, et al. Ginsenoside Rg<sub>5</sub> activates the LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway and modifies the gut microbiota to alleviate nonalcoholic fatty liver disease induced by a high-fat diet [J]. *Nutrients*, 2024, 16(6): 842.
- [78] CHENG S C, LIOU C J, WU Y X, et al. Gypenoside XIII regulates lipid metabolism in HepG2 hepatocytes and ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(3): 280-290.
- [79] YAN L S, ZHANG S F, LUO G, et al. Schisandrin B mitigates hepatic steatosis and promotes fatty acid oxidation by inducing autophagy through AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Metabolism*, 2022, 131: 155200.
- [80] MAJDALAWIEH A F, YOUSEF S M, ABU-YOUSEF I A, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of sesamin: Mechanisms of action and future directions [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(18): 5081-5112.
- [81] SUN Y, REN J, ZHU S, et al. The effects of sesamin supplementation on obesity, blood pressure, and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 842152.
- [82] PHAM T H, LEE G H, JIN S W, et al. Sesamin ameliorates lipotoxicity and lipid accumulation through the activation of the estrogen receptor  $\alpha$  signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 216: 115768.
- [83] LAN T, YU Y, ZHANG J, et al. Cordycepin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by activation of the AMP-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 686-703.
- [84] LI Q, TAN J X, HE Y, et al. Atractylenolide III ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by activating hepatic

- adiponectin receptor 1-mediated AMPK pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4):1594-1611.
- [85] SHI Z, ZHANG Y, XIAO Y, et al. The protective effects of gastrodin on neurological disorders: An update and future perspectives[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1494277.
- [86] WAN J, ZHANG Y, YANG D, et al. Gastrodin improves nonalcoholic fatty liver disease through activation of the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6):3074-3090.
- [87] XU J, JIA W, ZHANG G, et al. Extract of *Silphium perfoliatum* L. improve lipid accumulation in NAFLD mice by regulating AMPK/FXR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327:118054.
- [88] ZHANG X, XIE L, LONG J, et al. Salidroside: A review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 339:109268.
- [89] HU M, ZHANG D, XU H, et al. Salidroside activates the AMP-activated protein kinase pathway to suppress nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6):3056-3073.
- [90] UCHIO R, HIGASHI Y, KOHAMA Y, et al. A hot water extract of turmeric (*Curcuma longa*) suppresses acute ethanol-induced liver injury in mice by inhibiting hepatic oxidative stress and inflammatory cytokine production[J]. *J Nutr Sci*, 2017, 6:e3.
- [91] MUN J, KIM S, YOON H G, et al. Water extract of *Curcuma longa* L. ameliorates non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2536.
- [92] JUNG S, SON H, HWANG C E, et al. The root of *Polygonum multiflorum* thunb. alleviates non-alcoholic steatosis and insulin resistance in high fat diet-fed mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2353.
- [93] JI X, MA Q, WANG X, et al. Digeda-4 decoction and its disassembled prescriptions improve dyslipidemia and apoptosis by regulating AMPK/SIRT1 pathway on tyloxapol-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317:116827.
- [94] 张卓, 张阳, 谢静怡, 等. 四逆散药理作用研究进展及质量标志物(Q-marker)预测分析[J]. *天津中医药大学学报*, 2024, 43(5):457-463.
- ZHANG Z, ZHANG Y, XIE J Y, et al. Research progress on pharmacological effects of Sini San and predictive analysis of its quality markers[J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2024, 43(5):457-463.
- [95] LAN T, GENG X J, ZHANG S J, et al. Si-Ni-San inhibits hepatic Fasn expression and lipid accumulation in MAFLD mice through AMPK/p300/SREBP-1c axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123:155209.
- [96] ZHANG N, LIU T, WANG J, et al. Si-Ni-San reduces hepatic lipid deposition in rats with metabolic associated fatty liver disease by AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17:3047-3060.
- [97] YOU L, WANG T, LI W, et al. Xiaozhi formula attenuates non-alcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism via activation of AMPK and PPAR pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329:118165.
- [98] REN L, SUN D, ZHOU X, et al. Chronic treatment with the modified Longdan Xiegan Tang attenuates olanzapine-induced fatty liver in rats by regulating hepatic de novo lipogenesis and fatty acid  $\beta$ -oxidation-associated gene expression mediated by SREBP-1c, PPAR- $\alpha$  and AMPK- $\alpha$  [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232:176-187.
- [99] TIAN J, CAI M, JIN S, et al. Jianpi-Qinghua formula attenuates nonalcoholic fatty liver disease by regulating the AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway in high-fat-diet-fed C57BL/6 mice[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1):647-656.
- [100] ZHANG M, YUAN Y, WANG Q, et al. The Chinese medicine Chai Hu Li Zhong Tang protects against non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK $\alpha$ [J]. *Biosci Rep*, 2018, doi:10.1042/BSR20180644.
- [101] LIU W, SHANG J, DENG Y, et al. Network pharmacology analysis on mechanism of Jian Pi Qing Gan Yin decoction ameliorating high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and validated *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295:115382.
- [102] ZHENG X, WU F, LIN X, et al. Developments in drug delivery of bioactive alkaloids derived from traditional Chinese medicine[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1):398-416.

[责任编辑 孙丛丛]