

中医药治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制及研究进展

赵双梅¹, 王红¹, 王素盈², 马佳乐¹, 彭龙¹, 张恒钰¹, 梁得稳¹, 高望¹, 李慧臻^{1*}

(1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250; 2. 天津中医药大学, 天津 301617)

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种与代谢功能障碍密切相关的慢性肝病,全球患病率逐年上升并呈现出年轻化的特点,与心脑血管疾病、慢性肾脏病、肝外恶性肿瘤等密切相关,已成为影响我国人民健康的重大公共卫生问题。目前,MAFLD的治疗以生活方式干预为主,存在代谢心血管危险因素和肝损伤时需要相关药物干预,但尚无针对MAFLD的特效药。近年来,许多研究发现MAFLD的发病机制涉及胰岛素抵抗、氧化应激、内质网应激、程序性细胞死亡、免疫失调、炎症小体、肠道菌群失调及胆汁酸代谢等多方面交互作用,而中医药具有多成分、多靶点的整合调控优势,治疗MAFLD疗效显著。中药活性成分、中药复方等通过调控多条信号通路改善脂质代谢紊乱、抑制炎症反应及调节肠道菌群等方面发挥确切的疗效,有效改善临床症状,延缓MAFLD的发生发展。因此加强中医药对MAFLD作用机制的相关研究,对其治疗具有至关重要的作用和意义。该文通过对多个数据库相关文献的检索和分析,对中药单体及复方通过调控相关信号通路干预MAFLD的作用机制进行总结归纳,以期为中医药治疗MAFLD的临床应用提供理论支持和参考依据。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 作用机制; 中医药; 研究进展; 发病机制; 信号通路

[中图分类号] R256;R287;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)18-0282-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251529

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250704.1729.013>

[网络出版日期] 2025-07-07 12:54:16 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease: A Review

ZHAO Shuangmei¹, WANG Hong¹, WANG Suying², MA Jiale¹, PENG Long¹, ZHANG Hengyu¹,
LIANG Dewen¹, GAO Wang¹, LI Huizhen^{1*}

(1. Second Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Tianjin 300250, China; 2. Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China)

[Abstract] Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic liver disease closely related to metabolic dysfunction. Its global prevalence is increasing year by year and shows a trend toward younger onset. It is closely associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, chronic kidney disease, and extrahepatic malignant tumors, and has become a major public health problem affecting the health of the Chinese population. At present, the treatment of MAFLD mainly focuses on lifestyle intervention. When metabolic cardiovascular risk factors and liver injury are present, pharmacological intervention is required. However, there is still no specific drug therapy for MAFLD. In recent years, many studies have found that the pathogenesis of MAFLD involves interactions among multiple factors, including insulin resistance, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, programmed cell death, immune dysregulation, inflammasomes, gut microbiota imbalance, and bile acid metabolism. Traditional Chinese medicine (TCM) has advantages in integrated regulation with multiple components and multiple targets, and shows significant efficacy in the treatment of MAFLD. Active components of Chinese medicinal herbs and Chinese medicine compound formulas exert definite therapeutic effects by regulating multiple signaling pathways to improve lipid

[收稿日期] 2025-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274522);天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目(2023012);天津中医药大学第二附属医院育才计划项目(YC-ZY202415);天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(2023028);天津市教委科研计划项目(2023KJ171)

[第一作者] 赵双梅, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合防治消化系统疾病的研究, E-mail: aiwangzi312@163.com

[通信作者] *李慧臻, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合治疗消化系统疾病的研究, E-mail: ctjenny@126.com

metabolism disorders, inhibit inflammatory responses, and regulate the gut microbiota, thereby effectively improving clinical symptoms and delaying the occurrence and development of MAFLD. Therefore, strengthening research on the mechanisms of action of TCM in MAFLD is of crucial importance and significance for its treatment. This article summarizes the mechanisms by which Chinese medicine monomers and compound formulas intervene in MAFLD through the regulation of related signaling pathways, based on the retrieval and analysis of relevant literature from multiple databases, with the aim of providing theoretical support and a reference basis for the clinical application of TCM in the treatment of MAFLD.

[Keywords] metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; mechanism of action; traditional Chinese medicine; research progress; pathogenesis; signaling pathway

据统计,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的全球患病率约为32.4%,并呈现逐年升高的趋势,特别是在发达国家和发展中国家的城市地区^[1]。随着对该病的不断认知,新近的共识声明认为应将NAFLD更名为MAFLD^[2]。这一新定义更加肯定了代谢功能障碍在其发病机制中的重要性,并将其作为诊断标准之一,有助于临床医生对疾病的深入理解,也为更加科学的临床研究和药物研发提供了支持。MAFLD是一种日益普遍的慢性肝脏疾病,起病隐匿,早期无明显特异性症状,多出现乏力、肝区不适或隐痛、右上腹胀满、食欲减退、恶心等症状^[3]。国内研究表明,MAFLD是我国近年来慢性肝病之首,且其发病趋势呈现出年轻化的特点,因此,探寻MAFLD的有效疗法具有非常重要的意义^[4]。目前,治疗手段仍以生活方式干预为主,在临床中仍然缺乏可直接针对MAFLD起效的药物,临床疗效有限。MAFLD的发病机制复杂,与胰岛素抵抗、程序性细胞死亡、胆汁酸代谢等多种因素密切相关,深入研究和分析MAFLD的发病机制,对其治疗策略具有重要的理论指导意义。

中医学中尚无MAFLD对应病名,多依据其证候特点归属于“肝癖”“胁痛”“积聚”等疾病范畴,其病因多与饮食、情志、禀赋不足等密切相关,病机为本虚标实、虚实夹杂,其“虚”多为肝脾肾亏虚,其“实”多源于痰饮、湿热、瘀血,治疗上强调祛湿化浊、疏肝健脾、活血化瘀、祛痰散结等^[5]。近年来,中医药治疗MAFLD有了长足的进展,在改善临床症状、保肝降酶等方面展现出确切的临床疗效^[6]。现代研究证实,苍术、茯苓、薏苡仁等中药活性成分通过调节脂质代谢、抑制氧化应激等机制发挥降脂护肝作用^[7]。参苓白术散、茵陈蒿汤、小柴胡汤等经典方经临床观察证实均可显著改善肝功能,调节脂质代谢、修复肝损伤,有效延缓MAFLD的进展^[8]。本文通过检索中国知网(CNKI)、PubMed数据库近10年的相关文献,介绍了MAFLD的诱发机制,并对中药单体及复方调控相关信号通路治疗MAFLD进行系统的总结和归纳,以期临床上中医药治疗MAFLD和新药物研发提供更多参考和启示。

1 胰岛素抵抗(IR)

1.1 IR与MAFLD的关系 IR是MAFLD形成的独立危险因素,并贯穿疾病始终。研究表明,IR能够促进脂肪组织的降解,从而使得游离脂肪酸浓度升高,肝实质细胞摄入增多并以甘油三酯(TG)的形式在肝细胞内大量堆积,与脂质代谢紊乱互为因果并形成恶性循环,IR越明显则MAFLD越迅速向非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化等疾病发展^[9]。

1.2 单味中药及其活性成分的调控作用 芍药苷为中药芍药提取物之一,具有抗肿瘤、肝脏保护等多种药理学活性。LI等^[10]研究发现芍药苷对MAFLD大鼠模型肝功能和肝脂肪变性有显著改善作用,主要通过调节蛋白激酶B(Akt)/苏氨酸激酶1(LKB1)/AMP活化蛋白激酶(AMPK)信号通路,促进肝脏中AMPK和Akt的磷酸化、LKB1的肝蛋白表达,改善IR。绞股蓝性寒,味苦,有清热解毒、止咳祛痰、养心安神等功效,并且具有降血糖、降血脂、肝保护和抗炎等多种药理活性。WANG等^[11]研究发现,绞股蓝通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt信号通路增加肝糖原合成,降低血糖水平,抑制胰岛素抵抗,从而发挥改善MAFLD的作用。藏红花素是传统中药藏红花的重要组成部分,具有抗癌、抗炎、抗氧化等药理活性。XU等^[12]通过网络药理学和实验验证,藏红花素通过调控晚期糖基化终末产物(AGE)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,抑制胰岛素抵抗,并且上调细胞核因子E₂相关因子2(Nrf2)表达,降低肝脏白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达,有效减轻炎症反应。

2 氧化应激

2.1 氧化应激与MAFLD的关系 在脂肪肝发展中,氧化应激状态下能引起多种信号通路及转录因子的激活,主要激活腺苷酸活化蛋白激酶、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和Toll样受体4(TLR4)等信号通路,从而调控NF- κ B/c-Jun-N-末端激酶(JNK)等下游通路,促进活性氧(ROS)生成,诱导TNF- α 、IL-6等炎症因子释放,进一步引起肝细胞坏死,并促进肝纤维化的发展^[13]。

2.2 单味中药及其活性成分的调控作用 龙胆苦苷是从中药龙胆提取的一种含环烯醚萜苷类化合物,作为药材其主要功效有清肝火、清热燥湿等。JIN等^[14]实验证实龙胆苦苷可以改善MAFLD小鼠血脂异常和氧化损伤等现象,PI3K/Akt/Nrf2信号通路参与其中,通过上调Nrf2抗氧化途径改善氧化应激和脂质积累,提高细胞活力、降低脂质沉积、并下调TG,从而有效缓解MAFLD。大黄酸是中药大黄中的天然活性成分,具有免疫抑制、抗菌、抗炎、抗肿瘤等作用。研究表明,大黄酸对MAFLD模型大鼠存在治疗作用,其机制可能是抑制TLR4/髓样分化因子88(MyD88)/富半胱氨酸蛋白61(Cyr61)信号通路,减弱肝组织氧化应激反应,从而有效抑制肝组织脂肪变性^[15]。

2.3 中药复方的调控作用 当归芍药散出自《金匮要略》,具有养血调肝、健脾利湿之功效。彪雅宁等^[16]运用当归芍药散对MAFLD小鼠进行干预,结果表明当归芍药散通过调节

Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)/Nrf2信号通路,增强下游抗氧化酶基因血红素加氧酶-1(HO-1)等表达,增强机体的抗氧化能力,改善氧化应激从而防治MAFLD。葛根芩连汤出自《伤寒论》,具有解表清里、清热止利之效。YING等^[17]通过动物实验发现,葛根芩连汤能通过抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)信号轴的激活,改善MAFLD大鼠脂肪变性,调节炎性细胞因子和氧化应激,降低IL-2、TNF- α 水平,减轻MAFLD模型肝损伤。

3 内质网应激(ERS)

3.1 ERS与MAFLD的关系 ERS主要通过X盒结合蛋白1(XBP1)、活化转录因子6(ATF6)及蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)等信号通路诱导多种炎症细胞因子和趋化因子的表达,激活NF- κ B,从而导致肝脏炎症,引起肝脏损伤^[18]。除此之外,ERS使得脂质从头合成,导致TG和游离胆固醇在肝细胞中积累,而肝细胞内脂质蓄积又可以破坏内质网膜的流动性及钙离子稳态从而进一步加重ERS,二者形成恶性循环,导致肝细胞脂肪变性不断加重。

3.2 单味中药及其活性成分的调控作用 槲皮素来自桑叶、鱼腥草、山楂等中药,具有广泛药理作用,包括抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗氧化、护肝等作用。罗瑞熙等^[19]通过动物实验表明,槲皮素各组大鼠肝脏组织ERS相关蛋白活化转录因子4(ATF4)、ATF6和X盒结合蛋白1剪切型(XBP-1s)等表达显著降低,表明槲皮素通过调控XBP1/ATF6/ATF4信号通路改善高脂饲料诱导的MAFLD大鼠脂代谢异常,减轻肝脏脂质沉积。红芪多糖是红芪中的主要活性成分,有抗炎、抗氧化等药理作用。研究表明,红芪多糖通过调控葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)表达,减少肝脂质蓄积,减轻ERS,减少肝细胞凋亡,从而保护肝细胞,减缓MAFLD的病程发展^[20]。决明子始载于《神农本草经》,有养肝益目、润肠通便之功效。MAO等^[21]研究发现,决明子通过抑制GRP78和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)的表达,有效减轻肝细胞ERS,降低肝细胞脂质合成水平,改善肝脏脂质代谢。

3.3 中药复方的调控作用 护肝清脂片是名老中医臧堃堂教授创立的经验方,具有疏肝理气、健脾消食的功效。YANG等^[22]通过动物实验发现,护肝清脂片通过抑制PERK/ATF6信号通路,缓解ERS,减轻肝脂肪变性,抑制炎症因子,改善肝脂积累和炎症反应,并减缓MAFLD的进展。小陷胸汤化裁方是基于经典名方小陷胸汤加減而成,具有清热祛痰疏肝之功效。李睿萍等^[23]发现小陷胸汤化裁方通过抑制肝脏组织胱天蛋白酶(Caspase)-12的表达从而缓解ERS,降低转氨酶和血脂,改善肝脏病理,延缓肝脏损害的进展。

4 程序性细胞死亡

程序性细胞死亡发生在体内的各种生理和病理过程中,包括泛凋亡、细胞自噬和铁死亡等。肝细胞的死亡会引发和加重慢性炎症和肝纤维化,是肝脏疾病进展的关键事件。越来越多研究表明肝细胞死亡在MAFLD中起关键作用,肝细胞损伤、肝细胞死亡、炎症和氧化应激等是MAFLD的主要致病特征^[24]。

4.1 泛凋亡

4.1.1 泛凋亡与MAFLD的关系 研究发现细胞焦亡、细胞凋亡、坏死性凋亡之间的机制存在广泛的相互作用,并提出了泛凋亡的概念,即由泛凋亡体复合物调节的新型程序性细胞死亡模式,具有细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡3种死亡特征,并与MAFLD的发生发展密切相关^[25]。泛凋亡释放的细胞内容物(如IL-1 β)可以加剧肝脏炎症和免疫细胞浸润,促进脂质代谢紊乱,故靶向调节泛凋亡可以减少肝细胞死亡,有效改善MAFLD进展。

4.1.2 单味中药及其活性成分的调控作用 槲子苷是中药槲子的活性成分之一,具有抗感染和抗氧化等药理活性。研究发现,槲子苷通过调控CCCTC结合因子(CTCF)/二肽基肽酶4(DPP4)信号通路抑制NLRP3炎性小体的激活及Caspase-1诱导的细胞焦亡,有效减少细胞凋亡,促进细胞活力并减少ROS的产生,减轻脂质积累和肝脂肪变性^[26]。赶黄草味甘、性温,主治黄疸、经闭、水肿、跌扑损伤等。LUO等^[27]通过体内外实验发现,赶黄草通过抑制NLRP3/Caspase-1/消皮素D(GSDMD)信号通路,抑制细胞焦亡,减轻血脂异常和肝损伤。

4.1.3 中药复方的调控作用 加味苓桂术甘汤是名中医黄祥武教授在苓桂术甘汤基础上自拟而成,有健脾祛湿、活血化瘀的功效。研究表明,加味苓桂术甘汤能通过抑制Caspase-8信号通路,抑制细胞坏死和细胞凋亡,同时降低炎症因子IL-1 β 和TNF- α 表达水平,减轻炎症反应^[28]。祛湿活血方由虎杖、茵陈、绞股蓝、干荷叶等组成,具有疏肝清热、祛湿活血之效。研究发现,祛湿活血方通过减少炎性小体NLRP3、GSDMD、Caspase-1 mRNA和蛋白的表达,从而减少细胞焦亡,减轻炎症反应,改善MAFLD^[29]。

4.2 细胞自噬

4.2.1 细胞自噬与MAFLD的关系 细胞自噬是细胞的一种重要的动态分解过程,在脂肪酸代谢和肝脏脂肪的清除中起着重要作用。当自噬功能受损时,过量的脂肪和肝细胞内的有害物质无法被有效去除,引起IR、脂质代谢异常及炎症反应,导致MAFLD的发生发展。自噬受信号通路的调节,例如哺乳动物雷帕霉素作用靶蛋白(mTOR)/PI3K/AMPK及自噬相关基因(ATG)家族通路等^[30]。激活细胞自噬可阻碍库普弗细胞的促炎反应从而减轻肝损伤,清除过量ROS,改善ERS和氧化应激反应。

4.2.2 单味中药及其活性成分的调控作用 紫檀芪是存在于紫檀中的多羟基二苯乙烯类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、降血脂等特性。SHEN等^[31]发现紫檀芪调控Nrf2信号通路影响自噬溶酶体的降解,并激活PI3K/ATG信号通路来促进自噬,减轻MAFLD。姜黄素是一种天然多酚,提取自姜黄、郁金、莪术等植物中,具有抗炎、抗氧化等多种药理作用。吉喆等^[32]通过实验证实姜黄素调控沉默信息调节因子1(SIRT1)/叉头框蛋白O1(FoxO1)通路诱导自噬,显著降低TG含量,改善肝细胞脂肪变性。黄芪皂苷IV是中药黄芪的主要活性成分,具有抗炎和抗氧化等作用,是治疗MAFLD的颇有前景的天然药物。LIU等^[33]研究发现,黄芪皂苷IV可

以减少脂肪肝细胞中的脂质聚集,这可能与通过抑制 Akt/mTOR 信号通路来增强肝细胞自噬有关。

4.2.3 中药复方的调控作用 石斛合剂是由石斛、黄芪、枸杞子、五味子等组成,是一种获得专利的中草药配方,具有滋阴润燥、养胃生津等功效。研究表明,石斛合剂可以调节葡萄糖和脂质代谢、减少细胞凋亡和恢复自噬从而保护肝组织细胞,其机制与 AGE/Akt 信号通路的下调有关,并且,石斛合剂还可恢复肝脏中与 mTOR/AMPK 信号通路相关的自噬活性,从而促进自噬体形成并可能增强自噬过程,改善 MAFLD^[34]。化滞柔肝颗粒具有清热利湿、化浊解毒、祛瘀柔肝之功效,主治湿热中阻所致的 MAFLD。施亚敏等^[35]研究发现化滞柔肝颗粒可能通过激活 SIRT1/AMPK 信号通路,诱导细胞自噬并降低肝细胞内脂质含量,进而抑制脂肪变性。

4.3 铁死亡

4.3.1 铁死亡与 MAFLD 的关系 铁死亡是一种受调节的细胞死亡新形式,由细胞内脂质过氧化驱动,高度依赖于 ROS 的产生和铁的可用性。铁死亡的发生机制非常复杂,与多种因素相关,目前认为主要与铁的稳态失衡、脂质过氧化、铁死亡溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)-谷胱甘肽(GSH)-谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)轴失衡密切相关^[36]。除此之外,一些核转录因子也对铁死亡起着关键的调控作用,例如 Nrf2、信号转导与转录激活因子 3 等。

4.3.2 单味中药及其活性成分的调控作用 五味子性温,味酸、甘,具有益气生津、宁心安神的功效。研究表明,五味子乙素干预可显著升高 SLC7A11 和 GPX4 蛋白及信使核糖核酸(mRNA)水平,降低转铁蛋白及 mRNA 水平,表明五味子乙素通过上调胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(System Xc⁻)/GSH/GPX4 信号通路抑制肝细胞铁死亡,改善模型小鼠肝细胞气球样变及炎症细胞浸润,减少肝脂质蓄积,从而缓解 MAFLD^[37]。银杏内酯 B 是中药银杏叶中主要活性成分,具有抗氧化和抗衰老等作用。YANG 等^[38]利用 MAFLD 小鼠模型研究银杏内酯 B 对 MAFLD 的干预机制,结果表明银杏内酯 B 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制铁死亡,调节 GPX4、HO-1 和铁蛋白重链-1 等相关蛋白的表达,促进肝脏中的铁代谢,抑制氧化应激及其相关的脂质过氧化。丹参酮 II_A 是中药丹参重要的药用成分,具有抗炎、抗氧化和保护肝脏等特性。秦智等^[39]通过动物实验证明,丹参酮 II_A 能通过调控 Nrf2 信号通路,抑制大鼠 MAFLD 后肝细胞的铁死亡,下调肝组织 ROS 含量,降低肝组织中脂质蓄积,改善 MAFLD 大鼠肝脏损伤。脱氢枞酸是一种天然二萜树脂酸,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等药理学作用。WU 等^[40]研究发现,脱氢枞酸通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路抑制铁死亡,促进下游抗氧化基因 HO-1、GSH 和 GPX4 的表达,调节细胞氧化应激反应,改善肝脂肪变性和脂质积累。

5 免疫失调

MAFLD 的发生发展通常伴随着固有免疫系统的失衡,其发病过程涉及多种免疫炎症反应,如巨噬细胞极化状态失衡,T 淋巴细胞亚群的比例和功能出现异常,释放出大量促

炎性细胞因子,加重肝脏炎症和纤维化^[41]。

5.1 巨噬细胞极化

5.1.1 巨噬细胞极化与 MAFLD 的关系 巨噬细胞极化是 MAFLD 发生发展的重要环节,其表型可分为经典激活的 M1 型巨噬细胞和交替激活的 M2 型巨噬细胞。研究表明,M1 型巨噬细胞通过释放促炎因子加剧肝脏炎症和纤维化,而 M2 型巨噬细胞则通过分泌抗炎因子促进组织修复和炎症缓解,MAFLD 的发生发展与巨噬细胞的 M1/M2 极化密切相关,调节巨噬细胞极化是治疗 MAFLD 的重要策略^[42]。巨噬细胞极化涉及多种机制,如 TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt、MyD88 等信号通路,而 MAFLD 的发病机制包括各种信号分子,靶向这些信号分子以调节巨噬细胞极化是对抗 MAFLD 的重要途径。

5.1.2 中药复方的调控作用 逐瘀丸出自《太平圣惠方》,具有活血化瘀、理气止痛之功效。ZHAO 等^[43]通过逐瘀丸干预 MAFLD 小鼠,结果证实逐瘀丸可以抑制 M1 巨噬细胞极化,促进 M2 巨噬细胞极化从而缓解 MAFLD,其作用机制是抑制 TLR4/MyD88/肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 信号通路,调节巨噬细胞极化,改善炎症反应及肝脂肪变性,减少肝脂质沉积。泄浊调脂方由泽泻、白术、茯苓、枳壳、山楂及荷叶等组成,具有利湿泄浊、健脾和胃之功效。研究表明,泄浊调脂方通过调控 SIRT1 信号通路调节巨噬细胞极化,减弱 M1 巨噬细胞极化并促进 M2 巨噬细胞极化,减少炎症级联反应,减轻肝脏脂肪变性和脂质积累^[44]。泽泻汤出自《金匮要略》,具有利水除饮、健脾制水之功效。研究发现,泽泻汤组能抑制 M1 型巨噬细胞极化,促进 M2 型巨噬细胞极化及相关因子表达,表明泽泻汤通过激活 PI3K/Akt 信号通路,调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡,抑制炎症因子表达,改善肝功能^[45]。

5.2 调节性 T 细胞(Treg)/辅助性 T 细胞(Th)17

5.2.1 Treg/Th17 与 MAFLD 的关系 Treg 与 Th17 之间的免疫稳态失衡在 MAFLD 的发生发展中发挥着重要作用。Treg 细胞主要分泌 IL-4、IL-10、IL-13 等抗炎因子抑制炎症反应,维持肝脏免疫稳态,而 Th17 细胞主要分泌 IL-6、IL-17 等促炎因子,介导炎症反应,加剧肝组织炎症发生,两者相互拮抗,在正常生理状态下处于动态平衡^[46]。

5.2.2 单味中药及其活性成分的调控作用 刺五加总皂苷可调节信号传导途径发挥多种药理作用,包括免疫调节和抗氧化应激等。吕鹏等^[47]通过动物实验表明,MAFLD 大鼠经刺五加总皂苷干预后,刺五加总皂苷各组大鼠相比较模型组 IL-2、IL-6、TNF- α 含量明显降低,IL-4、IL-10 含量增加,提示刺五加总皂苷通过免疫调节,促进 Treg/Th17 恢复平衡状态,并且能降低炎症因子,诱导抗炎因子,从而抑制炎症反应,调节脂质代谢紊乱,改善肝功能。枸杞子为植物枸杞的成熟果实,其药理作用涉及抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多方面。崔桂玉等^[48]发现枸杞子能够降低血清中 IL-17 水平,升高 Treg 细胞含量,恢复 Th17/Treg 平衡,抑制 MAFLD 发生发展。

5.2.3 中药复方的调控作用 小柴胡汤出自《伤寒论》,具有和解少阳之效。HU 等^[49]基于网络药理学研究发现,小柴胡

• 286 •

杆菌数量增加,并促进有益菌乳酸杆菌增加,改善大鼠肠道菌群紊乱,有效降低肠道通透性,显著减轻肝细胞损伤,减少肝脏炎性细胞浸润,从而抑制MAFLD的发生发展。

8 胆汁酸(BA)代谢

8.1 BA代谢与MAFLD的关系 BA是必需的信号分子,在调节肝脏脂质代谢中起关键作用,主要通过法尼醇X受体(FXR)和G蛋白偶联受体等调节糖脂代谢,促进胰高血糖素样肽-1的产生改善肠道炎症反应,并且可以减少肝脏中脂肪酸和TG的合成,从而减少脂肪生成和糖异生等,这2种受体已成为MAFLD的假定治疗靶点^[67]。

8.2 单味中药及其活性成分的调控作用 荷叶碱是从荷叶、黄连等中药中提取的异喹啉生物碱,具有抗炎、降脂、抗肿瘤等多种药理作用。SUN等^[68]研究发现,荷叶碱通过调控FXR、成纤维细胞生长因子15(FGF15)的变化,影响肝脏FXR信号传导,抑制BA重吸收,促进粪便BA排泄,调节肠道菌群,从而缓解MAFLD。黄芩苷是从中药黄芩中提取的活性成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗氧化等药理活性。研究表明,黄芩苷可以减少肝脏脂质积累,抑制TLR4信号级联来减少促炎因子的释放,并且通过调控SIRT1/肝细胞核因子-1 α (HNF-1 α)/FXR信号通路维持肝脏胆汁酸稳态,发挥

治疗MAFLD的作用^[69]。菊粉是从菊芋、菊苣、牡丹等中提取的主要活性成分,具有抗肿瘤、调血脂、抑菌、免疫调节等作用。WANG等^[70]通过动物实验发现菊粉通过激活FXR/FGF15信号通路调控BA代谢,增加肝脏BA从头合成,抑制肠道对BA的吸收,增强BA排泄,显著缓解脂肪代谢紊乱。

8.3 中药复方的调控作用 消木丹颗粒由山楂、白术、茯苓、陈皮、泽泻、柴胡、决明子、姜黄、丹参、炙甘草组成,具有行气活血、消脂导浊之功效。黄倩等^[71]通过动物实验发现,消木丹颗粒通过调控FXR、载脂蛋白M(ApoM)的表达,使肝指数及血脂水平显著降低,明显改善肝脏病理状态。苓桂术甘汤出自《金匮要略》,具有温阳化饮、健脾利湿之效。CHEN等^[72]运用苓桂术甘汤对MAFLD小鼠进行干预,结果表明苓桂术甘汤重塑了MAFLD小鼠的肠道菌群结构,改善肠道屏障功能,并上调FXR/FGF15表达,恢复胆汁酸的代谢紊乱,缓解肝脏脂肪变性和炎症反应。

综上,中药单体成分及复方通过调控相关信号通路,发挥抑制炎症反应、改善脂质代谢、降低胰岛素抵抗等多方面作用,进而有效缓解MAFLD症状。中药单体成分及复方调控相关信号通路防治MAFLD的研究概括见图1和增强出版附加材料。

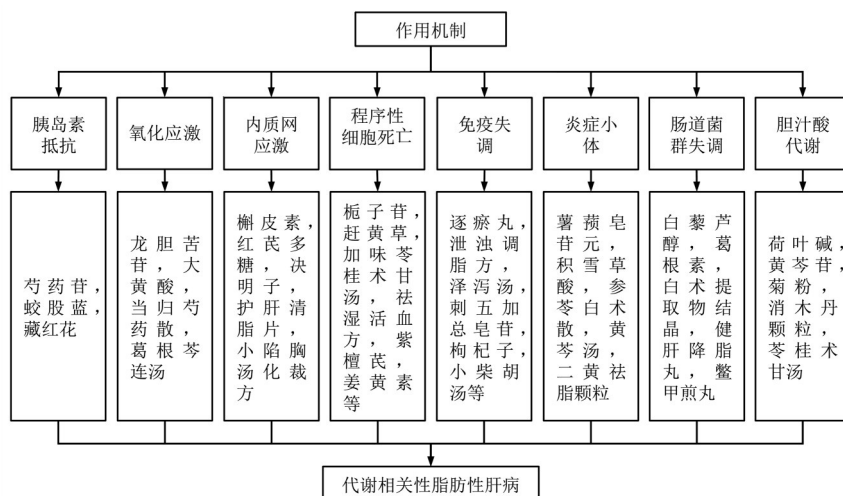


图1 中药单体及复方抗代谢相关脂肪性肝病的主要作用机制

Fig. 1 Main mechanisms of action of traditional Chinese medicine monomers and compounds against metabolic-associated fatty liver disease

9 结语与展望

其发病机制复杂多样,涉及多条信号通路的调控,因此治疗上也极具挑战。目前已有的治疗手段相对局限,不足以达到治愈目的,许多患者的病情仍持续恶化。随着现代科学研究的深入,越来越多的研究对MAFLD的发病机制进行了深入的探讨分析,揭示了许多关键调控因子和潜在的分子机制,为MAFLD的治疗提供了新的理论基础和研究方向。中医药在治疗MAFLD上具有多靶点、多途径综合调控的治疗优势,中药的疗效和安全性也得到了越来越多的证据支持^[73-75]。本文主要从氧化应激、免疫失调、胆汁酸代谢等多方面阐述了MAFLD的诱发机制,并且通过综述发现中药单

体和复方制剂能够通过多种信号通路来减轻氧化应激和ERS,调节肠道菌群失调等,从而对MAFLD发生和发展起到多重干预治疗作用。

然而,当下对MAFLD的相关研究仍存在一定的局限性:①目前相关研究主要停留在动物实验和体外细胞实验阶段,大规模、多中心、高质量的临床研究仍然不足,限制了中医药在临床应用中广泛推广,影响研究成果向临床应用药品转化;②MAFLD的发病机制极为复杂,涉及多个器官和系统之间的相互协同作用,对于机制间的相互影响作用缺乏深入的探讨,仍需通过更多基础实验和临床研究,以进一步验证其疗效和安全性;③大部分研究多局限于中药单体或有效

活性成分,中药配伍及组方研究不深,缺乏相应的文献证据支持。在未来的研究方向上,应该作出适应性调整:①设计更为精准的临床试验,开展大规模多中心临床试验,紧密结合基础研究与临床实践,系统验证中医药在MAFLD防治中的疗效与安全性;②通过生信分析、网络药理学和分子对接技术及基因组学、代谢组学等现代生物技术手段深入研究,进一步明确不同信号通路之间的传导、交互及多通路串扰效应;③注重对中药成分的分析与鉴定,在中药复方和剂量优化方面进行更精细的设计,积极探索中药组合所带来的不同作用,逐步完成从中药单体到中药药对再到中药组方的跨越。

综上所述,中医药在治疗MAFLD中展现出了广阔的应用前景和巨大潜力,尽管当前研究仍存在诸多不足,但随着实验和临床研究的强化,中医药有望为MAFLD患者提供精准的治疗方案,为研发出疗效好、安全性好、低耐药性的新药提供新的思路和实践依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] LOU T, YANG R, FAN J. The global burden of fatty liver disease: The major impact of China [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, 13(1): 119-123.
- [2] 范建高,徐小元,南月敏,等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(4): 494-510.
- FAN J G, XU X Y, NAN Y M, et al. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024) [J]. *J Pract Hepatol*, 2024, 27(4): 494-510.
- [3] 张声生,李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(19): 1706-1710.
- ZHANG S S, LI J X. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2017) [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 58(19): 1706-1710.
- [4] 吴车敏,张从玉,徐慧丽,等. 我国非酒精性脂肪性肝病的流行病学研究和诊断现状分析[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(11): 158-161.
- WU C M, ZHANG C Y, XU H L, et al. Epidemiological research and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in China [J]. *China Med Herald*, 2023, 20(11): 158-161.
- [5] 张莉,季光. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识(2023) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2024, 32(1): 1-7.
- ZHANG L, JI G. Expert consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (2023) [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2024, 32(1): 1-7.
- [6] 隆晓荣,袁宁,陶然,等. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(9): 860-864.
- LONG X R, YUAN N, TAO R, et al. Research progress on traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty

liver disease [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2023, 33(9): 860-864.

- [7] 倪青,庞晴. 代谢相关脂肪性肝病病证结合诊疗指南[J]. *世界中医药*, 2024, 19(22): 3406-3419.
- NI Q, PANG Q. Guidelines for diagnosis and treatment of metabolic related fatty liver disease based on syndrome combination [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(22): 3406-3419.
- [8] 王雅丽,张慧翔,李文林,等. 中医药防治非酒精性脂肪性肝病现状分析与思考[J]. *中医药信息*, 2022, 39(4): 85-89.
- WANG Y L, ZHANG H X, LI W L, et al. Analysis and thinking on TCM preventing and treating NAFLD [J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2022, 39(4): 85-89.
- [9] MALIK S A, ACHARYA J D, MEHENDALE N K, et al. Pterostilbene reverses palmitic acid mediated insulin resistance in HepG2 cells by reducing oxidative stress and triglyceride accumulation [J]. *Free Radical Res*, 2019, 53(7): 815-827.
- [10] LI Y C, QIAO J Y, WANG B Y, et al. Paeoniflorin ameliorates fructose-induced insulin resistance and hepatic steatosis by activating LKB1/AMPK and Akt pathways [J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 1024.
- [11] WANG C, WANG P, CHEN W, et al. Mechanisms of *Gynostemma pentaphyllum* against non-alcoholic fibre liver disease based on network pharmacology and molecular docking [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13): 3760-3771.
- [12] XU Z, LIN S, GONG J, et al. Exploring the protective effects and mechanism of crocetin from saffron against NAFLD by network pharmacology and experimental validation [J]. *Front Med*, 2021, 8: 681391.
- [13] GAWRIEH S, OPARA E C, KOCH T R. Oxidative stress in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and antioxidant therapies [J]. *J Invest Med*, 2016, 52(8): 506-514.
- [14] JIN M, FENG H, WANG Y, et al. Gentiopicroside ameliorates oxidative stress and lipid accumulation through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(1): 2940746.
- [15] 吕媛琳,刘晨晨,刘慧,等. 大黄酸对非酒精性脂肪性肝病大鼠TLR4信号通路的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(21): 2580-2584.
- LYU Y L, LIU C C, LIU H, et al. Effects of rhein on TLR4 signaling pathway in NAFLD rats [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2018, 28(21): 2580-2584.
- [16] 彪雅宁,张睦清,韩雪,等. 当归芍药散对非酒精性脂肪肝大鼠Keap1/Nrf2信号通路的调节作用[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1): 13-18.
- BIAO Y N, ZHANG M Q, HAN X, et al. Danggui Shaoyao San regulates Keap1/Nrf2 signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, 38(1): 13-18.
- [17] YING Y, ZHANG H, YU D, et al. Gegen Qinlian decoction ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in rats via oxidative stress, inflammation, and the NLRP3 signal axis [J].

- Evid-Based Compl Alt, 2021, 2021(1):6659445.
- [18] AJOOLABADY A, KAPLOWITZ N, LEBEAUPIN C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases [J]. Hepatology, 2023, 77(2):619-639.
- [19] 罗瑞熙, 王文佳, 王平, 等. 槲皮素通过调控内质网应激信号通路改善非酒精性脂肪肝大鼠肝脏损伤[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2024, 44(4):445-454.
- LUO R X, WANG W J, WANG P, et al. Quercetin attenuates liver injury in rats with non-alcoholic fatty liver disease by modulating endoplasmic reticulum stress [J]. J Nanjing Med Univ: Nat Sci, 2024, 44(4):445-454.
- [20] 张磊, 万生芳, 李亚玲. 红芪多糖对非酒精性脂肪肝细胞模型的干预效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(2):206-210.
- ZHANG L, WAN S F, LI Y L. Intervention effect of *Hedysarum polybotrys* polysacchcaide on cell model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(2):206-210.
- [21] MAO K, LIU H, CAO X, et al. Hawthorn or semen cassiae-alleviated high-fat diet-induced hepatic steatosis in rats via the reduction of endoplasmic reticulum stress [J]. Food Funct, 2022, 13(23):12170-12181.
- [22] YANG M, YAO X, XIA F, et al. Hupan Qingzhi tablets attenuates endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic fatty liver disease rats by regulating PERK and ATF6 pathways [J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1):36.
- [23] 李睿萍, 杨成志, 狄灵, 等. 小陷胸汤化痰方对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏组织 Caspase-12 蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(8):688-692.
- LI R P, YANG C Z, DI L, et al. Effect of modified Xiaoxianxiong decoction on liver Caspase-12 expression in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(8):688-692.
- [24] ZHAO J, HU Y, PENG J. Targeting programmed cell death in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): A promising new therapy [J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1):17.
- [25] 缪立颖, 王欣, 韩洋洋. 泛凋亡在肝脏疾病中的作用及其机制研究进展[J]. 中华肝病杂志, 2024, 32(11):1047-1052.
- MIAO L Y, WANG X, HAN Y Y. Research progress on the role and mechanism of PANoptosis in liver diseases [J]. Chin J Hepatol, 2024, 32(11):1047-1052.
- [26] SHEN T, LEI T, CHEN L, et al. Gardenoside hinders Caspase-1-mediated hepatocyte pyroptosis through the CTCF/DPP4 signaling pathway [J]. Front Physiol, 2021, 12:669202.
- [27] LUO R, HU Y, WANG L, et al. *Penthorum chinense* Pursh extract ameliorates hepatic steatosis by suppressing pyroptosis via the NLRP3/Caspase - 1/GSDMD pathway [J]. Food Sci Nutr, 2024, 12(7):5176-5187.
- [28] 张琼, 吕文格, 杨馥源, 等. 加味苓桂术甘汤含药血清对非酒精性脂肪肝 Caspase-8 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6):233-237.
- ZHANG Q, LYU W G, YANG F Y, et al. Effects of medicated serum of modified Linggui Zhugan decoction on Caspase-8 related signal pathway in nonalcoholic fatty liver disease [J]. China Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(6):233-237.
- [29] 庞华珍, 李辉, 刘旭东, 等. 祛湿活血方作用非酒精性脂肪肝肝细胞转录组分析及验证[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(2):208-215.
- PANG H Z, LI H, LIU X D, et al. Transcriptome analysis and verification of the effect of Qushi Huoxue recipe on non-alcoholic fatty liver cells [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(2):208-215.
- [30] QIAN H, CHAO X, WILLIAMS J, et al. Autophagy in liver diseases: A review [J]. Mol Aspects Med, 2021, 82:100973.
- [31] 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.
- [32] 吉喆, 曹建民, 王丽, 等. 姜黄素调控 SIRT1/FoxO1 信号通路防控 NAFLD 发生发展的作用及机制[J]. 营养学报, 2024, 46(3):263-269.
- JI Z, CAO J M, WANG L, et al. The role and mechanism of curcumin in regulating the SIRT1/FoxO1 signaling pathway to prevent nonalcoholic fatty liver disease [J]. Acta Nutr Sin, 2024, 46(3):263-269.
- [33] LIU G, WANG Y, ZHANG T, et al. Astragaloside-IV promotes autophagy via the Akt/mTOR pathway to improve cellular lipid deposition [J]. Medicine, 2024, 103(16):e37846.
- [34] ZHUANG S, ZHOU X, YANG X, et al. *Dendrobium mixture* ameliorates hepatic injury induced by insulin resistance *in vitro* and *in vivo* through the downregulation of AGE/RAGE/Akt signaling pathway [J]. Heliyon, 2023, 9(11):e22007.
- [35] 施亚敏, 付智慧, 朱春胜, 等. 化滞柔肝颗粒通过诱导自噬缓解非酒精性脂肪肝细胞模型脂肪变性[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(7):1770-1778.
- SHI Y M, FU Z H, ZHU C S, et al. Huazhi Rougan granules attenuates steatosis in cell model of nonalcoholic fatty liver disease by inducing autophagy [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(7):1770-1778.
- [36] WANG N, QUE H, LUO Q, et al. Mechanisms of ferroptosis in nonalcoholic fatty liver disease and therapeutic effects of traditional Chinese medicine: A review [J]. Front Med-Lausanne, 2024, 11:1356225.
- [37] 朱智峰, 李文婷, 曹拥军, 等. 基于生物信息学探讨五味子乙素抑制铁死亡改善蛋氨酸胆碱缺乏诱导脂肪肝模型小鼠的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(2):74-83.
- ZHU Z F, LI W T, CAO Y J, et al. Bioinformatics reveals mechanism of schisandrin B in Inhibiting ferroptosis to ameliorate methionine and choline deficiency-induced fatty liver disease in mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(2):74-83.
- [38] YANG Y, CHEN J, GAO Q, et al. Study on the attenuated effect of ginkgolide B on ferroptosis in high fat diet induced

- nonalcoholic fatty liver disease [J]. Toxicology, 2020, 445: 152599.
- [39] 秦智,周敏. 丹参酮Ⅱ_A通过Nrf2信号通路抑制肝组织铁死亡对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1611-1620.
- QIN Z, ZHOU M. Tanshinone II_A inhibits ferroptosis via Nrf2 signaling pathway to protect liver in rats of non-alcoholic fatty liver disease [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(6): 1611-1620.
- [40] WU Q, CHEN Z, DING Y, et al. Protective effect of traditional Chinese medicine on non-alcoholic fatty liver disease and liver cancer by targeting ferroptosis [J]. Front Nutr, 2022, 9: 1033129.
- [41] WANG Z, WU L, PAN B, et al. Interleukin 33 mediates hepatocyte autophagy and innate immune response in the early phase of acetaminophen-induced acute liver injury [J]. Toxicology, 2021, 456: 152788.
- [42] WANG C, MA C, GONG L, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease [J]. Front Immunol, 2021, 12: 803037.
- [43] ZHAO M, HE Q, SHU X, et al. Zhuyu pill attenuates metabolic-associated fatty liver disease by regulating macrophage polarization through TLR4 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2025, 138: 156439.
- [44] TIAN L, CHEN J, YANG M, et al. Xiezhuo Tiaozhi formula inhibits macrophage pyroptosis in the non-alcoholic fatty liver disease by targeting the SIRT1 pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 131: 155776.
- [45] 李二稳,崔正浩,高改,等. 泽泻汤基于PI3K/Akt通路调节巨噬细胞M1/M2极化平衡机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(8): 1684-1691.
- LI E W, CUI Z H, GAO G, et al. Mechanism of Zexie Tang in regulating macrophage M1/M2 polarization balance based on PI3K/Akt pathway [J]. Chin J Immunol, 2024, 40(8): 1684-1691.
- [46] LI L, XIA Y, JI X, et al. MIG/CXCL9 exacerbates the progression of metabolic-associated fatty liver disease by disrupting Treg/Th17 balance [J]. Exp Cell Res, 2021, 407(2): 112801.
- [47] 吕鹏,武永勇,白明学,等. 刺五加总皂苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠Treg/Th17及Th1/Th2细胞失衡、相关蛋白因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 66-70.
- LYU P, WU Y Y, BAI M X, et al. The effect of *Acanthopanax senticosus* saponins on Treg/Th17 cell imbalance, Th1/Th2 cell imbalance and related protein factor in NAFLD rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(3): 66-70.
- [48] 崔桂玉,白剑,苗兰英,等. 枸杞子对非酒精性脂肪肝辅助性T细胞17和相关细胞因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 309-312.
- CUI G Y, BAI J, MIAO L Y, et al. Effects of Fructus Lycii on T helper cell 17 and related cytokines in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(3): 309-312.
- [49] HU Q, WEI S, WEN J, et al. Network pharmacology reveals the multiple mechanisms of Xiaochaihu decoction in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Biodata Min, 2020, 13(1): 11.
- [50] CAO H, TUO L, TUO Y, et al. Immune and metabolic regulation mechanism of Dangguiliuhuang decoction against insulin resistance and hepatic steatosis [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 445.
- [51] GUO Z, WU Q, XIE P, et al. Immunomodulation in non-alcoholic fatty liver disease: Exploring mechanisms and applications [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1336493.
- [52] YUE R, JIN G, WEI S, et al. Immunoregulatory effect of koumine on nonalcoholic fatty liver disease rats [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 1-9.
- [53] SHENG X, WANG M, LU M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice [J]. Am J Physiol-Endoc M, 2011, 300(5): E886-E893.
- [54] JIANG J, YAN L, SHI Z, et al. Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of total flavonoids of Qu Zhi Ke (peel of *Citrus changshan-huyou*) on non-alcoholic fatty liver disease in rats via modulation of NF- κ B and MAPKs [J]. Phytomedicine, 2019, 64: 153082.
- [55] RIBEIRO M D, SZABO G. Role of the inflammasome in liver disease [J]. Annu Rev Pathol-Mech, 2022, 17(1): 345-365.
- [56] YU W, YIN G, CHEN S, et al. Diosgenin attenuates metabolic-associated fatty liver disease through the hepatic NLRP3 inflammasome-dependent signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 138: 112581.
- [57] 叶子昊,祝可欣,贺宇涵,等. 积雪草酸通过调控TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路改善非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(4): 201-207.
- YE Z H, ZHU K X, HE Y H, et al. Mechanism of asiatic acid improving nonalcoholic fatty liver disease by regulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. China Food Addit, 2024, 35(4): 201-207.
- [58] PAN M, ZHENG C, DENG Y, et al. Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Integr Med, 2021, 19(5): 428-438.
- [59] YAN B, WANG Y, WANG W, et al. Huangqin decoction mitigates hepatic inflammation in high-fat diet-challenged rats by inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 115999.
- [60] LI S, MA Y, CHEN W. Active ingredients of Erhuang Quzhi granules for treating non-alcoholic fatty liver disease based on the NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. Fitoterapia, 2023, 171: 105704.

- [61] FANG J, YU C, LI X, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 997018.
- [62] DU F, HUANG R, LIN D, et al. Resveratrol improves liver steatosis and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease in association with the gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 611323.
- [63] YANG C, LIU H, CHANG Z, et al. Puerarin modulates hepatic farnesoid X receptor and gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (10) : 5274.
- [64] LI B, JIANG X, DONG Y, et al. The effects of *Atractylodes macrocephala* extract BZEP self-microemulsion based on gut-liver axis HDL/LPS signaling pathway to ameliorate metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116519.
- [65] ZHAO Z, WANG J, REN W, et al. Effect of Jiangan-Jiangzhi pill on gut microbiota and chronic inflammatory response in rats with non-alcoholic fatty liver [J]. *Chem Biodivers*, 2022, 19(5): e202100987.
- [66] 邱邦东, 臧月, 王生, 等. 鳖甲煎丸改善肠道菌群失调治疗大鼠非酒精性脂肪肝的机制探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(4): 145-151.
- QIU B D, ZANG Y, WANG S, et al. Biejia Jianwan improves intestinal flora imbalance and attenuates nonalcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2017, 23 (4): 145-151.
- [67] JACKSON K G, WAY G W, ZHOU H. Bile acids and sphingolipids in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Chin Med J-Peking*, 2022, 135(10): 1163-1171.
- [68] SUN J, FAN J, LI T, et al. Nuciferine protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism in rats [J]. *J Agr Food Chem*, 2022, 70(38): 12014-12028.
- [69] YANG J, LI M, ZHANG C, et al. Pharmacological properties of baicalin on liver diseases: A narrative review [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(5): 1230-1239.
- [70] WANG R, REN Y, BAO T, et al. Inulin activates FXR-FGF15 signaling and further increases bile acids excretion in non-alcoholic fatty liver disease mice [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2022, 600: 156-162.
- [71] 黄倩, 刘永刚, 李京涛, 等. 消木丹颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠 FXR、ApoM 表达的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(4): 478-484.
- HUANG Q, LIU Y G, LI J T, et al. Effects of Xiaomudan granules on the expressions of FXR and ApoM in rats with Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2020, 36(4): 478-484.
- [72] CHEN L, ZHANG L, LIU S, et al. Ling-Gui-Zhu-Gan decoction ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12 (6): e0197923.
- [73] 黄超原, 赵志敏, 李炜, 等. 中医药通过 PPAR 相关通路干预非酒精性脂肪肝的实验研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(12): 2112-2116.
- HUANG C Y, ZHAO Z M, LI W, et al. Experimental research progress of traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease based on PPAR-related pathway [J]. *China J Basic Med Tradit Chin Med*, 2023, 29(12): 2112-2116.
- [74] 苏志威, 薛娟, 孙俊, 等. 中医药调控 TLR4 信号通路干预非酒精性脂肪肝的实验研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(5): 291-299.
- SU Z W, XUE J, SUN J, et al. Traditional Chinese medicine intervenes in non-alcoholic fatty liver disease by regulating TLR4 signaling pathway: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(5): 291-299.
- [75] 唐银佩, 朱正望, 王兵, 等. 中医药调控肠道菌群治疗代谢相关脂肪性肝病的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30 (24): 272-278.
- TANG Y P, ZHU Z W, WANG B, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in regulating gut microbiota in treating metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(24): 272-278.

[责任编辑 张丰丰]