

# 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病相关信号通路的研究进展

杨红娟<sup>1</sup>, 陈振东<sup>1\*</sup>, 田旭东<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>甘肃中医药大学, 兰州 730000; <sup>2</sup>甘肃省中医院, 兰州 730050

**摘要:**非酒精性脂肪性肝病是最常见的肝脏疾病之一, 近年来中医药多靶点、多通路治疗非酒精性脂肪性肝病的相关研究报道越来越多。为进一步归纳总结中医药治疗非酒精性脂肪性肝病相关信号通路的研究进展, 检索近5年来中国知网、PubMed等数据库文献, 整理中医药治疗非酒精性脂肪性肝病常见信号通路和作用机制, 为非酒精性脂肪性肝病的中医药治疗提供基础研究思路及理论支撑。通过检索中医药治疗非酒精性脂肪性肝病相关文献, 对其作用机制和常见信号通路进行整理分类, 归纳总结, 从调节脂质代谢和炎症反应两方面入手进行研究。调控脂质代谢相关信号通路包括 FXR、PPAR $\alpha$ 、G 蛋白信号通路等, 炎症反应与 NF- $\kappa$ B、Nrf2、Th17/Treg、JNK 等多条信号通路有关。中医药能通过多条信号通路调节脂质代谢和炎症反应, 进而治疗非酒精性脂肪性肝病。中医药多靶点、多通路治疗非酒精性脂肪性肝病具有丰富的实验室研究和理论基础, 进一步深入临床研究开发具有很好前景。

**关键词:**非酒精性脂肪性肝病; 信号通路; 中医药; 治疗; 研究进展

中图分类号: R259

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2024)1-0175-11

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2024.1.019

## Research progress of signaling pathways associated with traditional Chinese medicine for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

YANG Hong-juan<sup>1</sup>, CHEN Zhen-dong<sup>1\*</sup>, TIAN Xu-dong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

<sup>2</sup>Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

**Abstract:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases, and more and more studies related to multi-target and multi-pathway treatment of NAFLD with TCM have been reported in recent years. In order to further summarise the research progress of signaling pathways related to the treatment of NAFLD with Chinese medicine, we searched the literature of China Knowledge and PubMed databases in the past 5 years, and collated the common signaling pathways and mechanisms of action of traditional Chinese medicine in the treatment of NAFLD, so as to provide basic research ideas and theoretical support for the treatment of NAFLD with traditional Chinese medicine. By searching the literature related to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease with Chinese medicine, the mechanism of action and common signaling pathways were sorted out and classified, summarised, and researched in terms of regulating lipid metabolism and inflammatory response. Signaling pathways related to the regulation of lipid metabolism include FXR, PPAR $\alpha$ , G protein signaling pathway, etc. Inflammatory responses are associated with multiple signaling pathways such as NF- $\kappa$ B, Nrf2, Th17/Treg and JNK. Chinese medicine can regulate lipid metabolism and inflammatory response through multiple signaling pathways, and then treat NAFLD. multi-target, multi-pathway treatment of NAFLD in Chinese medicine has a rich laboratory research and theoretical basis, and further in-depth clinical research and development has a very good prospect.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; signaling pathways; traditional Chinese medicine; treatment; research progress

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver

disease, NAFLD) 是在没有酗酒和肝脏损伤的情况下, 产生以大泡性为主的肝细胞脂肪变性疾病, 其患病率不断升高且呈现起病低龄化的趋势<sup>[1]</sup>。依据病理发展的轻重, NAFLD 可分为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、脂肪性肝硬化四个阶

收稿日期: 2023-04-17 接受日期: 2023-09-28

基金项目: 甘肃省教育厅高校教师创新基金 (2023A-093); 甘肃中医药大学科学研究与创新基金 (2022KCYB-10)

\* 通信作者 E-mail: clzdy66@163.com, xytxd@163.com

段<sup>[2]</sup>。高能量饮食、肥胖、遗传易感性、基因多态性、细胞因子、肠道微生物生态失调是 NAFLD 发病的主要原因<sup>[3]</sup>。“二次打击”学说可部分揭示 NAFLD 的发生机制,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)导致肝组织中脂肪细胞的大量聚集是 NAFLD 发病中的首次打击,在此基础上发生的细胞毒性反应,包括氧化应激和炎症反应,成为 NAFLD 发病中的第二次打击,最终导致肝纤维化<sup>[4]</sup>。随着现代研究的不断深入,“多重打击”学说为 NAFLD 的发病机制提供了更加准确的解释,该学说认为细胞因子和内质网诱导的脂肪变性和炎症反应是 NAFLD 发病的基础,IR、脂质积累、胆汁酸、遗传多态性等是诱发 NAFLD 的主要因素<sup>[5,6]</sup>。以上两种学说均认为 NAFLD 形成和发展的关键在于脂质代谢异常和炎症反应,因此研究肝脏脂质代谢异常与炎症形成的根本机制,是 NAFLD 治疗的焦点问题。

截至目前,NAFLD 尚无特定的治疗方法,现代医学主要尝试从改善 IR、降低肝脏脂肪酸的水平、改善氧化应激和内质网应激等方面入手,药物类型主要有胰岛素增敏剂、抗氧化剂、细胞保护剂、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )抑制剂等<sup>[7]</sup>。但对于 NAFLD,尤其是发展为肝纤维化的患者,这些药物的疗效还尚待进一步研究。中医从“肥人多痰湿”,“肥人多气虚”等观点出发,指出 NAFLD 的本质多为本虚标实,本虚为肝脾肾虚,标实为湿痰瘀滞。常见证型可分为湿浊内阻、湿热蕴结、肝郁脾虚、痰瘀互结,治法以疏肝健脾、化痰祛湿、清热利湿、活血化瘀为主<sup>[8]</sup>。NAFLD 为慢性病,病程长且迁延不愈,中医从“治病求本”,“以人为本”,“辨证论治”出发,在 NAFLD 防治的发展中自成体系。大量实验证明,通过多靶点多通路治疗 NAFLD 是中医药治疗本病的原创优势,显现出很好的疗效和普遍适用性<sup>[9]</sup>。本文通过归纳总结中医药在脂质代谢和炎症反应方面治疗 NAFLD 常见信号通路,为临床治疗和实验研究提供理论依据。

## 1 脂质代谢异常与 NAFLD

脂质包括脂肪、甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇等,它们的产生和运输障碍都可导致脂质的代谢异常。脂质的来源包括食物摄取、自身合成和外周脂肪的分解,去路主要有转化为 TG、线粒体 $\beta$ 氧化、与载脂蛋白结合为极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)释放入血。肝细胞中脂质的过度聚集是导致 NAFLD 发生发展的先决条件之

一,脂质在肝内的积聚会使肝组织更加脆弱,从而引起肝内的炎症反应和纤维化,最终导致不可逆性的肝损伤<sup>[6]</sup>。法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )信号通路、G 蛋白信号通路、胆汁酸代谢在脂质代谢方面起着重要作用。

### 1.1 FXR 信号通路

FXR 属于配体激活转录因子核受体,FXR 可分为 FXR $\alpha$  和 FXR $\beta$ ,FXR 主要以肝脏表达为主,FXR 缺乏所引起的肝脏脂肪变性、胆汁酸失调、高血糖、高血脂等均可以被 FXR 基因激活所逆转<sup>[10]</sup>。它主要通过以下三个方面调控着脂质代谢的过程。

#### 1.1.1 固醇调节元件结合蛋白 1c

固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)作为 FXR 的下游靶点,其靶基因主要控制胆固醇、脂肪酸、TG 合成。小异质二聚体(small heterodimer partner, SHP)是已知的 FXR 靶基因,SHP 作为 SREBP-1c 的上游基因,FXR 可以通过激活 SHP 来下调 SREBP-1c,从而调控 TG 的生成<sup>[11]</sup>。FXR 也可作用于 SHP 来抑制下游分子 VLDL 的分泌从而使得脂肪的合成减少。此外,FXR 还可作用于成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19, FGF19)来增加成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)的含量,从而调节脂肪酸氧化。

#### 1.1.2 肝激酶 B1

肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)是腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)上游的主要激酶,调节 AMPK 的磷酸化,LKB1 作为 FXR 的下游靶点,FXR 可以通过增加 LKB1 的含量来保护肝细胞不受损伤,AMPK 主要通过抑制 SREBP-1c 的合成和其下游基因、糖类反应元件结合蛋白、PPAR $\alpha$  的转录活性以及抑制糖原合成来调节脂肪酸代谢,从而导致成脂能力下降,抑制脂肪合成。

#### 1.1.3 其他途径

FXR 激动剂还可通过调节 PPAR $\alpha$  的表达,促进肝脏 $\beta$ -氧化和下游分子肉碱棕榈酰转移酶 1(carnitine palmitoyl transterase-1, CPT-1)的合成从而减少脂质的生成<sup>[12]</sup>。

中医药通过干预脂质代谢通路的相关靶点发挥治疗 NAFLD 的作用。五味子酯甲(schisantherin A,

Sch A)是五味子木脂素的主要成分之一,具有保肝,抗氧化的作用。Tian<sup>[13]</sup>通过实验研究发现,Sch A可以通过激活 FXR 从而调控 SREBP 及下游基因的表达来抑制高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠体内肝脏脂质的合成。Diao 等<sup>[14]</sup>研究发现,山楂叶总黄酮通过调节 AMPK 通路和相关蛋白的表达,减少高脂大鼠体内的脂质积聚和合成来延缓 NAFLD 的发展。Shi<sup>[15]</sup>通过基因富集分析和通路分析证实了泽泻汤可以通过 PPAR $\alpha$ 、AMPK 等信号途径影响 NAFLD 小鼠体内脂肪的合成而发挥治疗作用。玳玳果黄酮<sup>[16]</sup>通过降低肝脏脂质代谢的关键调节因子 AMPK、SREBP-1c 的表达,增加 PPAR $\alpha$  的表达,从而抑制肝脏脂质的生成和增加。人参皂苷 CK 可以通过激活 LKB1 和 AMPK 的磷酸化来调节脂质合成和代谢,干扰 NAFLD 的进展<sup>[17]</sup>。以上研究表明,Sch A、山楂叶总黄酮、泽泻汤、玳玳果黄酮、人参皂苷 CK 都可以通过调节 FXR 信号通路相关靶点基因来调控脂质的合成与代谢,从而发挥治疗 NAFLD 的作用。

## 1.2 PPAR $\alpha$ 信号通路

PPAR $\alpha$  是肝脏  $\beta$ -氧化的主要调节因子,它通过调节上下游基因和蛋白表达来减少脂质生成和变性。有研究表明,NAFLD 小鼠体内 PPAR $\alpha$  基因表达下调,脂质代谢水平受到抑制<sup>[18]</sup>。实验证明 PPAR $\alpha$  选择性激动剂 WY14643 可以显著减少小鼠体内的脂肪变性,且 WY14643 的治疗在克服肥胖和 IR 引起的不良代谢和肝脏影响中有着重要作用<sup>[19]</sup>。线粒体的损伤和脂质的氧化可以增加氧化应激来促进 NAFLD 的发展,PPAR $\alpha$  通过介导 CPT-1 来调控脂质的氧化,CPT-1 介导了脂肪酸从线粒体内膜向线粒体基质中的转运,当肝脏缺乏 PPAR $\alpha$  的情况下,靶基因 CPT-1 表达下调,脂肪酸则以 TG 的形式积累于肝脏中<sup>[20]</sup>。脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是 TG 水解的关键酶,PPAR $\alpha$  作为 LPL 的上游基因,通过调节 LPL 上游相关因子的表达如载脂蛋白 C3 (apolipoprotein C3, ApoC3)、叉头框转录因子 O1 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1) 来催化脂蛋白中 TG 的水解,并且参与 VLDL 的代谢,从而减少脂质积聚<sup>[21]</sup>。此外,LPL 的活性还受载脂蛋白 A5 (apolipoprotein A5, ApoA5) 的影响,而 ApoA5 作为 PPAR $\alpha$  的下游基因,其表达也受到 PPAR $\alpha$  的调控<sup>[22]</sup>。PPAR $\alpha$  还可通过介导肝 X 受体 (liver X receptor, LXR),清道夫受体 B 类 1 型 (scavenger receptor class B type 1, SR-B1) 的表达来

调节体内胆固醇的分泌,从而调节脂质代谢。

Ni<sup>[23]</sup>通过实验发现,自拟方 QSHY (姜黄、虎杖、栀子、田基黄、茵陈)可以下调 NAFLD 模型小鼠体内 LXR 及下游脂质生成相关基因的表达,降低肝脏胆固醇的水平,减少肝脏 TG 的蓄积,延缓 NAFLD 的发展。Yang 等<sup>[24]</sup>发现穴位埋线法 (肝俞、胆俞、后海、后三里)可改善 NAFLD 大鼠血脂指标,可能与调节 PPAR $\alpha$ /CPT-1a 信号通路有关。Ma<sup>[16]</sup>、Duan<sup>[25]</sup>等通过实验研究发现,玳玳果黄酮,桑叶总黄酮能够有效降低高脂血症大鼠体内脂肪积聚,且肝脏 TG、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平降低,PPAR $\alpha$ 、CPT-1 等蛋白及 mRNA 表达上调。以上研究表明,自拟方 QSHY、穴位埋线、玳玳果黄酮、桑叶总黄酮均通过 PPAR $\alpha$  信号通路改善脂肪变性,从而达到治疗 NAFLD 的作用。

## 1.3 G 蛋白信号通路

G 蛋白信号通路的异常表达,特别是胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、GPR119 和 GPR120 干扰了 NAFLD 的正常信号传导途径,参与了 NAFLD 的侵袭、迁移和代谢等多种反应。GLP-1 通过增加肝脏  $\beta$ -氧化和胰岛素的分泌,减少脂肪的生成和脂肪酸的摄取,从而降低肝脏脂肪积聚<sup>[26]</sup>。GPR119 激动剂 APD668 可以控制高脂小鼠的体重增长,提高 GLP-1 的水平<sup>[27]</sup>。Chen 等<sup>[28]</sup>研究表明,GPR120 激动剂可抑制巨噬细胞浸润和活性氧的产生,改善高脂小鼠肝脏的脂肪变性和炎症反应,这一作用在 GPR120 激动剂未处理的小鼠中丧失。

Chen 等<sup>[29]</sup>通过实验发现,葛根芩连汤通过促进小鼠体内 GPR119,上调 GLP-1 表达的水平,从而调节血糖、抑制脂肪的沉积和氧化应激反应。Liu<sup>[30]</sup>发现中药成分复方 GC 方 (栀子苷、绿原酸)能够降低 NAFLD 小鼠体内 TG、谷丙转氨酶的含量,上调 GLP-1 在小鼠体内的表达,这一作用与 G 蛋白信号通路的激活密不可分。Zhang<sup>[31]</sup>及 Zhang<sup>[32]</sup>实验研究显示,王不留行黄酮酮通过上调 GPR120 的表达,加速脂肪细胞的分化,调节脂质代谢,降低血糖水平。

## 1.4 胆汁酸代谢

胆汁酸是脂质和脂溶性物质吸收所必需的生物活性物质,它在脂质代谢、胆固醇清除甚至机体免疫功能中起着关键调控作用。胆汁酸可以通过各种途径调节各种脂质代谢酶,从而提高肠内对脂类的吸收。

胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase,

CYP7A1)是胆汁酸合成的限速酶,肝脏胆汁酸激活FXR后正反馈于SHP,SHP对CYP7A1的作用与肝脏受体同源物1(liver receptor homolog 1,LRH-1)及LXR失活有关,CYP7A1作为LRH-1的下游分子,其表达水平也会随之下调<sup>[33]</sup>。在肠道中,FXR激活可上调成FGF19和成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor 15,FGF15)的表达,二者通过门静脉至肝脏,与肝脏中成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptor,FGFR4)成纤维细胞生长因子受体4和 $\beta$ -Klotho蛋白结合,抑制CYP7A1的表达来抑制胆汁酸的合成<sup>[34]</sup>。牛磺胆酸钠共转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide,NTCP)是肝细胞膜上胆汁酸的转运体,FXR通过激活SHP进而干扰视黄醇受体(retinoid X receptor $\alpha$ ,RXR $\alpha$ )来抑制肝细胞核因子4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 4 alpha,HNF4 $\alpha$ )和肝细胞核因子1 $\alpha$

(hepatocyte nuclear factor 1alpha,HNF1 $\alpha$ )的表达,NTCP作为下游分子它的表达也会随之减少。

有实验研究证明<sup>[13]</sup>,SchA通过抑制高脂饮食诱导NAFLD小鼠体内CYP7A1和胆固醇-27羟化酶(cholesterol-27hydroxylase,CYP271)的表达来调控胆汁酸的生成,而这一作用与SchA直接调控核受体FXR有关。He等<sup>[35]</sup>通过实验研究发现,山楂叶总黄酮可以通过上调肝脏FXR和CYP7A1 mRNA和蛋白的表达来促进NAFLD大鼠肝脏脂质代谢。Xia等<sup>[36]</sup>临床研究发现,去脂软肝方可以通过激活FXR-FGF19信号通路降低脂肪性肝炎模型大鼠FXR和CYP7A1 mRNA的表达,降低肝脏胆汁酸。Liu等<sup>[37]</sup>的研究证实了柴胡人参药对亦能通过下调肝脏中CYP7A1的表达调节胆汁酸。中医药治疗NAFLD调控脂质代谢相关信号通路图总结如下(详见图1)。

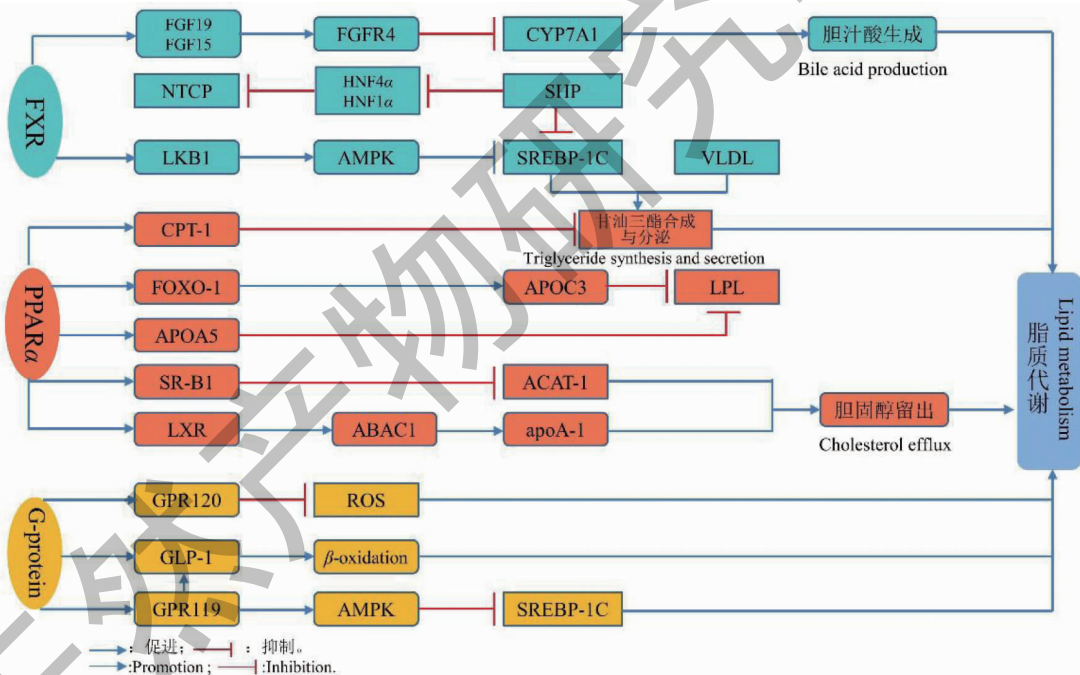


图1 中医药治疗NAFLD调控脂质代谢相关信号通路

Fig. 1 Regulation of lipid metabolism-related signaling pathways by traditional Chinese medicine in the treatment of NAFLD

## 2 炎症反应与NAFLD

炎症反应贯穿NAFLD的全过程,在NAFLD发展的各个阶段均发挥着重要作用。NAFLD的发病机制与IL-6、IL-8、TNF等炎症因子的产生有关,脂肪酸代谢紊乱、IR、糖脂代谢紊乱等都可导致炎症因子的释放进而激发炎症反应,如果肝脏炎症继续发展,可能会引起肝纤维化和肝硬化,最后造成不可逆

转的肝损害<sup>[4]</sup>。通过检索文献发现,细胞核因子 $\kappa$ B蛋白(nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)、核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2,Nrf2)、辅助性T细胞17(T helper 17 cells,Th17)/调节性T细胞(regulatory T cells,Treg)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)信号通路与NAFLD的炎症反应关系密切。

## 2.1 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 是由 Rel 结构域家族 (p50、p52、p65、c-Rel、Rel B) 中的 5 个蛋白组成的异源二聚体复合物,调节各种促炎因子的表达。通常情况下,NF- $\kappa$ B 与  $\kappa$ B 抑制蛋白隔离,在细胞质中保持无活性的状态,氧化应激可以使 NF- $\kappa$ B 转移至细胞核中发挥作用。NAFLD 一个显著特征是与炎症相关的细胞凋亡和纤维化,而这一过程与 NF- $\kappa$ B 的表达密切相关。TNF 作为 NF- $\kappa$ B 众多靶基因之一,它通过与细胞膜上的肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 及相关蛋白形成复合体,激活核因子  $\kappa$ B 抑制因子激酶调控 NF- $\kappa$ B 的表达,发挥抗炎、抗凋亡的作用。此外,Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 与膜内接头分子髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 结合调控 NF- $\kappa$ B 和炎症小体来促进炎症因子的分泌和表达,从而加快 NAFLD 的发展。

中医药治疗 NAFLD 与 NF- $\kappa$ B 通路密切相关。Xian<sup>[38]</sup>、Hou 等<sup>[39]</sup> 研究发现,三七总皂苷和绞股蓝通过下调 NAFLD 小鼠体内 NF- $\kappa$ B 和炎症因子的表达,增加抗氧酶的含量来治疗 NAFLD。Wu 等<sup>[40]</sup> 采用油酸诱导 HepG2 细胞,建立 NAFLD 模型,通过实验发现姜黄素干预细胞组肝脂肪变性明显缓解,这与 NF- $\kappa$ B 表达减弱有关。Zhao 等<sup>[41]</sup> 通过实验研究发现,决明子蒽醌苷可以减缓小鼠 NAFLD 的进展,采用蛋白质印迹法测定大鼠体内 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达量,结果发现用决明子蒽醌苷处理的大鼠体内 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 的表达降低,且呈剂量依赖性。Xu 等<sup>[42]</sup> 通过实验研究发现,龙胆苦苷干预后,NAFLD 模型大鼠体内 TLR4、NF- $\kappa$ B 等蛋白的表达降低,炎细胞浸润减少。

## 2.2 Nrf2 信号通路

Nrf2 由 6 个功能性 Neh 结构域 (Neh1 ~ Neh6) 构成,调控着细胞的氧化应激和炎症反应。研究表明<sup>[43]</sup>,Nrf2 活化与 NAFLD 患者体内的炎症水平相关,且慢性肝病小鼠纤维化的进展可以通过激活 Nrf2 得到改善。特异性敲除 Nrf2 的 NAFLD 小鼠肝脏炎症反应较未敲除组小鼠有明显改善<sup>[44]</sup>。Kelch 样环氧氨丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1) 是 Nrf2 的内源性抑制因子,氧化应激诱导 Nrf2 从 Keap1 上脱离,与细胞核中的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合,从而形成 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路,该通路可活化

下游基因的转录和靶蛋白的翻译,调节体内氧化还原平衡<sup>[45]</sup>。此外,血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO)-1 作为 Nrf2 的下游基因,它可以通过中和促炎因子 TNF 和 IL-1 的表达来抗氧化损伤和抵抗炎症<sup>[46,47]</sup>。

Liu<sup>[48]</sup>、Luo 等<sup>[49]</sup> 通过实验研究发现,苦瓜皂苷和橙皮素能上调 Nrf2、HO-1 等蛋白的表达,下调氧化代谢产物活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 生成,从而维持 NAFLD 小鼠肝脏功能的完整性。Zhang 等<sup>[50]</sup> 通过动物实验证实了理中汤能够有效减轻 NASH 大鼠体内的炎症和氧化应激反应,与其调节 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路相关蛋白的表达有关。Xu<sup>[51]</sup>、Ji 等<sup>[52]</sup> 通过实验研究发现,虎杖苷能明显降低高血脂大鼠体内氧化应激和炎症因子的表达,其作用机制与加强 Nrf2 相关信号通路的表达密切相关。Biao 等<sup>[53]</sup> 通过研究发现,当归芍药散组明显增加 NAFLD 大鼠 Keap1、Nrf2、HO-1 和蛋白表达,下调血清和肝脏中 TG、TC、MDA 等的含量,这一作用机制与调节 Keap1/Nrf2 信号通路有关。

## 2.3 Th17/Treg 信号通路

初始 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞产生 Treg 细胞以及 Th17 细胞两种表型,Treg 细胞和 Th17 细胞通过介导白细胞介素 17 (interleukin 17, IL-17)、白细胞介素 22 (interleukin 22, IL-22)、白细胞介素 21 (interleukin 21, IL-21)、TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达,在 NAFLD 脂质沉积、炎症反应及纤维化的发展中起着关键的调控作用。叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FOXP3) 是 Treg 细胞的重要转录因子,Foxp3 通过与维甲酸相关孤儿受体  $\gamma$ t (retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t) 发生反应并抑制其表达,从而诱导 T 细胞向 Treg 细胞方向分化,同时 ROR $\gamma$ t 也参与了 Th17 细胞分化。生长转化因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 是 Th17 和 Treg 细胞共有的转录因子,它可以调节 Foxp3 和 ROR $\gamma$ t 的表达,而 IL-17 作为促炎因子之一,它可以通过 TGF- $\beta$  信号途径来抑制 Treg 细胞的分化,并通过诱导白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和其他炎症因子的产生促进 Th17 细胞分化,增强 Treg/Th17 失衡,加重肝脏炎症发展<sup>[54,55]</sup>。有研究显示,NAFLD 患者体内 Th17/Treg 比例失调<sup>[56]</sup>。

Lv 等<sup>[57]</sup> 发现,刺五加总皂苷能下调 IL-17、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素 (interferon gamma, INF- $\gamma$ ) 等炎症因子的表达来防治 NAFLD,这可能与调节 Treg/Th17

及辅助型 T 细胞(T helper cell, Th)1/Th2 有关。Cui 等<sup>[58]</sup>以 NAFLD 大鼠为模型,发现枸杞子能通过减轻 NAFLD 大鼠 ROR $\gamma$ t 基因表达,调整 Th17/Treg 平衡来治疗 NAFLD。Yue 等<sup>[59]</sup>通过实验证实了钩吻素子能有效减轻 NAFLD 大鼠肝细胞脂肪样变和延缓疾病的发展,这与其抑制 Th17 细胞分化,增加 Treg 细胞数目有关。Duan 等<sup>[60]</sup>的研究证实了大黄蛰虫丸能通过维持 Th17/Treg 平衡治疗 NAFLD。

## 2.4 JNK 信号通路

c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路在机体炎症反应及氧化应激方面起着重要作用,JNK 激活后将细胞质中信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)二聚化到细胞核,调控机体的炎症反应。此外,JNK 还可以通过 TNF- $\alpha$  和半胱天冬酶-8(caspase-8)介导的途径促进细胞凋亡。炎症细胞因子通过刺激 TNF 相关的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)信号、Fas 信号和 TNF- $\alpha$  信号通路来发挥作用,TRAIL 和 Fas 与其相对应的受体结合作用于下游基因 caspase-8, caspase-8 通过线粒

体依赖途径激活半胱天冬酶-3(caspase-3),从而诱导细胞凋亡<sup>[61]</sup>。凋亡信号调节激酶 1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)和丝裂原活化蛋白激酶激酶 4(mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4)是 JNK 上游激活因子,可被 ROS、TNF- $\alpha$  和内质网应激所激活,从而促进细胞凋亡。有研究表明水飞蓟宾通过激活 JNK 上游因子的表达来抑制 JNK 的磷酸化,调节 NASH 相关促氧化酶的活性和氧化应激,起到防治 NAFLD 的作用<sup>[41]</sup>。

Chen<sup>[62]</sup>研究发现,温中疏肝健脾方可以有效抑制 NAFLD 大鼠肝脏炎症反应,降低炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌,下调 JNK1 的蛋白表达。Tian 等<sup>[63]</sup>通过实验发现,梓醇(地黄根提取物)可以显著降低高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠 p-JNK 和 caspase-3 蛋白的表达水平,降低肝脏炎症,抑制细胞凋亡。Shi<sup>[64]</sup>及 Li<sup>[65]</sup>等研究显示,当归芍药散组高脂小鼠肝组织中炎症反应和 JNK 相关蛋白水平降低,由此推断当归芍药散可以通过介导 JNK 信号通路上下游基因和蛋白的表达来减轻肝脏变性从而治疗 NAFLD。中医药治疗 NAFLD 调控炎症反应相关信号通路图总结如下(详见图 2)。

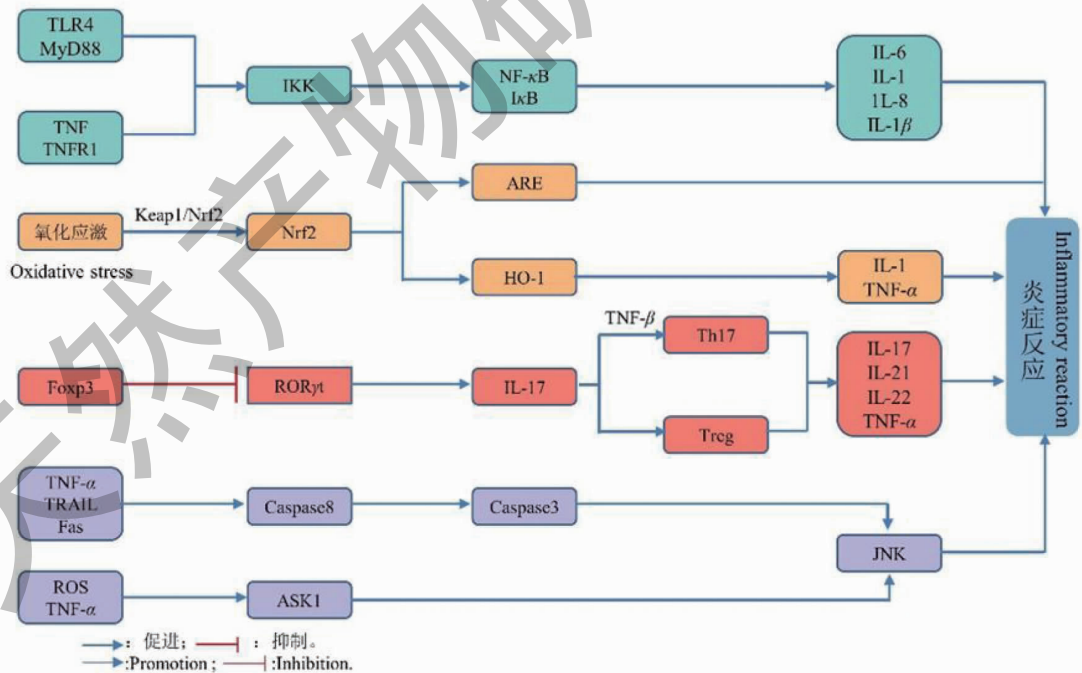


图 2 中医药治疗 NAFLD 调控炎症反应相关信号通路

Fig. 2 Regulation of inflammatory response-related signaling pathways by traditional Chinese medicine in the treatment of NAFLD

## 3 小结与展望

综上所述,脂质代谢和炎症反应是中医药治疗

NAFLD 的两个重要靶点。中医药通过介导 FXR、PPAR $\alpha$ 、G 蛋白等信号通路、调节胆汁酸代谢来减少

脂质的沉积,通过介导 NF- $\kappa$ B、Nrf2、Th17/Treg、JNK 等信号通路来降低炎症反应,减少氧化应激,最终防治 NAFLD 的进展(详见表 1)。此外,中药以及复方大都具有清热、疏肝、化痰、祛湿、补益的作用,这与 NAFLD 中医病因病机相契合。中医药从整体、多方位、多靶点的角度对 NAFLD 进行综合治疗,其疗效和安全性也得到了广泛的认可。

但笔者通过检索文献发现,中医药治疗 NAFLD 也有着许多不足之处。首先,在方剂治疗 NAFLD 研究时,往往反映了各组药物的综合效应,影响因子复

杂,具体活性成分和作用机制不清,缺乏深入的机理研究。其次,中医药治疗 NAFLD 涉及的某些信号通路缺乏探索性研究和权威的理论支持,基础实验研究及后续临床应用研究相对不足。再次,中医药在 NAFLD 的治疗上涉及到的信号通路较多,且每条信号通路不是单独发挥作用的,信号通路的多重性以及信号通路之间是否存在拮抗和协同关系,是否存在其他影响因子和相关通路仍是我们需要探索的问题,因此需要更多学者对其靶点和机理进行深入研究,为以后临床用药提供技术与理论支持。

表 1 中医药对 NAFLD 相关信号通路的调控作用

Table 1 Modulation of NAFLD-related signaling pathways by traditional Chinese medicine

中医干预措施 TCM intervention measure	调控通路 Regulatory pathway	作用靶点 Action target	作用 Function	参考文献 Ref.
五味子酯甲 Schisantherin A	FXR/SREBP 及 CYP7A1 信号通路	SREBP、CYP7A1 蛋白 ↓; SHP ↑	脂质合成 ↓、胆汁酸合成 ↓	13
山楂叶总黄酮 Hawthorn leaves flavonoids	AMPK 通路	p-AMPK ↑; p-ACC ↓	脂质合成 ↓	14
泽泻汤 Zexie Decoction	PPAR、AMPK 信号通路	AMPK 及蛋白 ↑; PPAR、TG、DG ↓	脂质合成 ↓	15
玳玳果黄酮 Citrus aurantium var. daidai flavonoids	AMPK/SREBP-1c 及 PPAR $\alpha$ 信号通路	AMPK、PPAR $\alpha$ 、CPT-1mRNA 及蛋白 ↑; SREBP-1cmRNA 及蛋白 ↓	脂质合成 ↓	16
人参皂苷 CK Ginsenoside CK	FXR/LKB1/AMPK 信号通路	LKB1、AMPK mRNA 及蛋白 ↑	脂质合成 ↓	17
QSHY(姜黄、虎杖、栀子、田基黄、茵陈)	LXR 信号通路	LXR ↓; SREBP1 基因及蛋白 ↓	脂质蓄积 ↓	23
穴位埋线法 Point catgut-imbedding therapy	PPAR $\alpha$ /CPT-1a 信号通路	TG、FAS ↓; PPAR $\alpha$ 、CPT-1a mRNA ↑	脂质合成 ↓	24
桑叶总黄酮 Mulberry leaf	PPAR- $\alpha$ /CPT-1 信号通路	TG、TC、LDL-C ↓; PPAR $\alpha$ 、CPT-1mRNA 及蛋白 ↑	调节脂质代谢	25
葛根苓连汤 Gegen Qinlian Decoction	GPR119/cAMP/GLP-1 信号通路	cAMP、GPR119、GLP-1mRNA 及蛋白 ↑	脂质蓄积、血糖 ↓	29
GC 方 (栀子苷、绿原酸)	G 蛋白信号通路	TG、ALT ↓; GLP-1 mRNA 及蛋白 ↑	脂质变性 ↓	30
王不留行黄酮甙 Vaccarin	GPR120 信号通路	GPR120 mRNA 及蛋白 ↑	调节脂质代谢、脂肪细胞分化 ↑	3132
山楂叶总黄酮 Hawthorn leaves flavonoids	FXR/Cyp7a1 信号通路	FXR、PGC1 $\alpha$ mRNA 和蛋白 ↑; Cyp7a1mRNA、TG、CHOL ↓	脂质代谢 ↑	35
去脂软肝方 Quzhi Ruangan Prescription	FXR/FGF19 信号通路	FGF19 mRNA 及蛋白 ↑	脂质聚集、胆汁酸合成 ↓	36
柴胡人参药对 Drug pair of Radix Bupleuri and Radix Ginseng	FXR/Cyp7a1 信号通路	FXR mRNA 和蛋白 ↑; Cyp7a1mRNA ↓	脂质变性、胆汁酸合成 ↓	37

续表 1 (Continued Tab. 1)

中医干预措施 TCM intervention measure	调控通路 Regulatory pathway	作用靶点 Action target	作用 Function	参考文献 Ref.
姜黄素 Curcumin	NF- $\kappa$ B 信号通路	Bcl-2、Bax、NF- $\kappa$ B、Caspase-3/9 蛋白 $\downarrow$	炎症反应、脂质变性 $\downarrow$	40
三七总皂苷 Sanqi total saponins	NO/iNOS/NF- $\kappa$ B 信号通路	TC、TG、LDL-C、NO、iNOS 和 NF- $\kappa$ B 蛋白 $\downarrow$	炎症反应、脂质聚集 $\downarrow$	39
决明子蒽醌苷 Cassia glycosides	TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路	TLR4 和 NF- $\kappa$ B 蛋白 $\downarrow$	炎症反应 $\downarrow$	41
龙胆苦苷 Gentiopicroside	TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路	TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白 $\downarrow$	炎症反应 $\downarrow$	42
苦瓜皂苷 Momordicoside	Nrf2/HO-1 信号通路	Nrf2、HO-1 蛋白 $\uparrow$ ; AST、ALT、TG、TC、LDL-C $\downarrow$	脂质变性、炎症反应 $\downarrow$	48
橙皮素 Hesperetin	Nrf2/HO-1 信号通路	Nrf2、HO-1 $\uparrow$	氧化应激、炎症反应 $\downarrow$	49
理中汤 Lizhong Decoction	Keap1/Nrf2/ARE 信号通路	Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白 $\uparrow$ IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ $\downarrow$	氧化应激、炎症反应 $\downarrow$	50
虎杖苷 Polydatin	Nrf2/HO-1 信号通路	Nrf2、HO-1 蛋白 $\uparrow$ ; IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ $\downarrow$	氧化应激、炎症反应、细胞凋亡 $\downarrow$	51 52
当归芍药散 Danggui Shaoyao San	Keap1/Nrf2 信号通路	Keap1、Nrf2、HO-1 mRNA 和蛋白 $\uparrow$ ; TG、TC、MDA $\downarrow$	脂质变性、炎症反应、氧化应激 $\downarrow$	53
刺五加总皂苷 Acanthopanax senticosus saponins	Treg/Th17 信号通路 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路	IL-17、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、TLR4 和 p-NF- $\kappa$ B p65 $\downarrow$	炎症反应 $\downarrow$	57
枸杞子 Lycii Fructus	Treg/Th17 信号通路	ROR $\gamma$ t 蛋白表达、Th17 细胞 $\downarrow$ ; Treg 细胞 $\uparrow$	炎症反应 $\downarrow$	58
钩吻素子 Koumine	Treg/Th17 信号通路	TG、TC、LDL-C、ALT、Th17 细胞 $\downarrow$ ; HDL-C、Treg 细胞 $\uparrow$	炎症反应 $\downarrow$	59
大黄蛰虫丸 Dahuang Zhechong Pill	Treg/Th17 信号通路	TG、TC、LDL-C、ALT、Th17 细胞 $\downarrow$ ; HDL-C、Treg 细胞 $\uparrow$	炎症反应 $\downarrow$	60
温中疏肝健脾方 Wenzhong Shugan Jianpi Prescription	IRE1 $\alpha$ -JNK 信号通路	TNF- $\alpha$ 、IL-6、IRE1 $\alpha$ 、JNK1 蛋白 $\downarrow$ ; IRE1 $\alpha$ 磷酸化 $\downarrow$	炎症反应 $\downarrow$	62
梓醇 Catalpol	JNK 信号通路	IRE1 $\alpha$ 、p-JNK、caspase-3 蛋白 $\downarrow$	内质网应激、炎症反应 $\downarrow$	63
当归芍药散 Danggui Shaoyao San	ASK1-JNKp38 信号通路	p-ASK1、p-JNK、p-p38 蛋白表达 $\downarrow$ ; Dusp9 蛋白表达 $\uparrow$	脂质聚集、炎症反应 $\downarrow$	64
当归芍药散 Danggui Shaoyao San	TLR4/MyD88/JNK 信号通路	TC、TG、TNF- $\alpha$ 、TLR4、MyD88、JNK 的 mRNA 和蛋白表达 $\downarrow$ ; IL-10 $\uparrow$	脂质变性 $\downarrow$	65

注:  $\uparrow$  激活或升高;  $\downarrow$  抑制或降低。Note:  $\uparrow$  Activate or elevate;  $\downarrow$  Suppress or reduce.

## 参考文献

- 1 Mantovani A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2020, 111S: 154170.
- 2 Pierantonelli I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH[J]. *Transplantation*, 2019, 103; e1-e13.
- 3 Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22: 133-140.
- 4 Liu Y, et al. Silibinin ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in mice with non-alcoholic steatohepatitis



- by regulating CFLAR-JNK pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9:745-757.
- 5 Buzzetti E, et al. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65:1038-1048.
  - 6 Bessone F, et al. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76:99-128.
  - 7 Li WY, et al. Research advances in integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志)*, 2020, 36:919-923.
  - 8 Gao GY, et al. Traditional Chinese medicine syndrome types and syndrome elements of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志)*, 2021, 37:89-93.
  - 9 Tong GD, et al. Diagnosis and treatment scheme of Ganpi (non-alcoholic steatohepatitis) [J]. *Chin J Liver Dis; Electron (中国肝脏病杂志; 电子版)*, 2021, 13:1-9.
  - 10 Clifford BL, et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption [J]. *Cell Metab*, 2021, 33:1671-1684.
  - 11 Jiang T, et al. Farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism, fibrosis, and diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2007, 56:2485-2493.
  - 12 Preidis GA, et al. Nutrient-sensing nuclear receptors PPAR $\alpha$  and FXR control liver energy balance [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127:1193-1201.
  - 13 Tian T. The underlying mechanisms of Schisantherin A against high fat diet induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease through the regulation of FXR pathway [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (上海中医药大学), 2019.
  - 14 Diao TT, et al. Effect and Mechanism of Hawthorn Leaves Flavonoids on Blood Lipid in Hyperlipidemia Rats [J]. *Herald Med (医药导报)*, 2020, 39:757-762.
  - 15 Shi JY. Research on biomarker of Zexie decoction on mouse model of non-alcoholic fatty liver disease [D]. Shanghai: University of Chinese Academy of Sciences (Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences) (中国科学院大学 (中国科学院上海药物研究所)), 2022.
  - 16 Ma GP, et al. Studies on mechanism of lipid metabolism regulation of Citrus aurantium var. daidai flavonoids extract based on AMPK/SREBP-1 and PPAR $\alpha$  pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2021, 52:6598-6608.
  - 17 Zhang J, et al. Ginsenoside CK ameliorates hepatic lipid accumulation via activating the LKB1/AMPK pathway in vitro and in vivo [J]. *Food Funct*, 2022, 13:1153-1167.
  - 18 Sun JY, et al. Expression of PPAR $\alpha$  and Bax and changes in lipid metabolism in the liver of mice with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World Latest Med Inf (世界最新医学信息文摘)*, 2018, 18:147-149.
  - 19 Barbosa-da-Silva S, et al. Singular effects of PPAR agonists on nonalcoholic fatty liver disease of diet-induced obese mice [J]. *Life Sci*, 2015, 127:73-81.
  - 20 Lei L, et al. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and its therapeutic strategies [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2021, 30:2268-2275.
  - 21 Li XL, et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:53.
  - 22 Zhu J, et al. Studies on the regulation of lipid metabolism and its mechanism of the iridoids rich fraction in *Valeriana jatamansi* Jones [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:1891-1898.
  - 23 Ni MZ. Explore the mechanisms of QSHY regulating nonalcoholic fatty liver triglyceride and cholesterol metabolism via LXR pathway [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (上海中医药大学), 2019.
  - 24 Yang QW, et al. Effect of acupoint catgut embedding on lipid metabolism and mRNA expression of adipoR2-PPAR $\alpha$ -CPT1a signaling pathway of nonalcoholic fatty liver model rats [J]. *Chin J Vet Sci (中国兽医学报)*, 2018, 38:1989-1993.
  - 25 Duan YH, et al. Total flavonoids of mulberry leaves improves liver lipid metabolism in type 2 diabetic rats by regulating PPAR- $\alpha$ /CPT-1 pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志)*, 2022, 28:61-69.
  - 26 Petit JM, et al. GLP-1 receptor agonists in NAFLD [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43:2S28-2S33.
  - 27 Bahirat UA, et al. Co-administration of APD668, a G protein-coupled receptor 119 agonist and linagliptin, a DPPIV inhibitor, prevents progression of steatohepatitis in mice fed on a high trans-fat diet [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495:1608-1613.
  - 28 Chen X, et al. G-Protein-coupled receptors 120 agonist III improves hepatic inflammation and ER stress in steatohepatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66:1090-1096.
  - 29 Chen J, et al. Hypoglycemic Mechanism of Gegen Qinlian-tang: an exploration based on GPR119/cAMP/GLP-1 pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志)*, 2022, 28:25-30.
  - 30 Liu Q. Study on the mechanism of GLP-1 synthesis and secretion in non-alcoholic fatty liver disease by compound GC formula of traditional Chinese medicine ingredients based on

- intestinal flora [C]//The 5th World Congress of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (China) in 2017 (2017年第五次世界中西医结合大会论文摘要集:上册). Chinese Association of Integrative Medicine, 2017.
- 31 Zhang ZH. The effect of vaccarin on lipid deposition in mice [D]. Yangling; Northwest A&F University (西北农林科技大学), 2019.
- 32 Zhang X. Effect of Vaccarin on 3T3-L1 adipocytes and its regulation mechanism [D]. Yangling; Northwest A&F University (西北农林科技大学), 2019.
- 33 Yuan L, et al. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Hepatol, 2015, 7: 2811-2818.
- 34 Zhu Y, et al. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR [J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6: 409-412.
- 35 He BH, et al. Study on regulation of total flavones of hawthorn leaves on FXR and related gene expression in mechanism of rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. China J Tradit Chin Med Pharm (中华中医药杂志), 2017, 32: 1807-1810.
- 36 Xia ER, et al. Effect of Quzhi Ruangan prescription on the farnesoid X receptor-fibroblast growth factor 19 pathway in rats with nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志), 2022, 38: 1069-1074.
- 37 Liu KL, et al. Drug pair of Chaihu (Bupleuri Radix) and Renshen (Ginseng Radix Et Rhizoma) for nonalcoholic fatty liver disease via regulating bile acid metabolism [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2022, 40: 101-106.
- 38 Xian Y. Effects of *Gynura divaricate* (L.) DC on improving non-alcoholic fatty liver by regulating NF- $\kappa$ B and Nrf-2/HO-1 pathways [J]. Med Plant, 2021, 12: 50-55.
- 39 Hou WJ, et al. Effect of panax notoginsenosides on liver steatosis and NO/iNOS/NF- $\kappa$ B pathway protein expression in mice with high-fat-induced non-alcoholic fatty liver diseases [J]. J Clin Hepatol (实用肝脏病杂志), 2022, 25: 174-178.
- 40 Wu PB, et al. Effect and underlying mechanism of curcumin on oleic acid-induced steatosis of HepG2 cells *in vitro* [J]. J Clin Hepatol (实用肝脏病杂志), 2020, 23: 324-327.
- 41 Zhao ZM, et al. Effects of *Cassia* glycosides on the rats with non-alcoholic fatty liver disease through Toll-like receptor 4 and nuclear factor- $\kappa$ B [J]. Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志), 2019, 35: 2863-2867.
- 42 Xu QM, et al. The effect of gentiopicroside on TLR-4/NF- $\kappa$ B and AMPK/Nrf2 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2020, 32: 1652-1658.
- 43 Mohs A, et al. Hepatocyte-specific NRF2 activation controls fibrogenesis and carcinogenesis in steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2021, 74: 638-648.
- 44 Li L, et al. Hepatocyte-specific Nrf2 deficiency mitigates high-fat diet-induced hepatic steatosis: involvement of reduced PPAR $\gamma$  expression [J]. Redox Biol, 2020, 30: 101412.
- 45 Chen ZW, et al. Nrf2: a new target for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2022, 57: 3268-3275.
- 46 Loboda A, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73: 3221-3247.
- 47 Ryter SW. Heme oxygenase-1, a cardinal modulator of regulated cell death and inflammation [J]. Cells, 2021, 10: 515.
- 48 Liu B, et al. Study on the role of bitter melon saponin in ameliorating oxidative stress in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2017, 33: 49-52.
- 49 Luo J, et al. Protective effect of hesperidin against oxidative stress via the Nrf2/HO-1 signaling pathway in an *in vitro* model of non-alcoholic fatty liver [J]. Chin J Comp Med (中国比较医学杂志), 2022, 32: 1-6.
- 50 Zhang Y, et al. Study on anti-oxidative stress and its mechanism of Lizhong Decoction in NASH Rats based on Keap1/Nrf2/ARE signal pathway [J]. Liaoning J Tradit Chin Med (辽宁中医杂志), 2021, 48: 10-14.
- 51 Xu ZG, et al. Attenuation of hepatic ischemia-reperfusion injury by polydatin in rats via Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2021, 43: 362-368.
- 52 Ji QX, et al. Effect of polydatin on age- and diet-associated non-alcoholic steatohepatitis in LDL receptor knockout mice and its possible mechanisms [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2021, 52: 3602-3610.
- 53 Biao YN, et al. Danggui Shaoyao San regulates Keap1/Nrf2 signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2022, 38: 13-18.
- 54 Bao L, et al. A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175: 3379-3393.
- 55 Zhang S, et al. The alterations in and the role of the Th17/Treg balance in metabolic diseases [J]. Front Immunol, 2021, 12: 678355.
- 56 Li WG, et al. Level and correlation of peripheral blood hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , regulatory T cell and helper T cell and

- inflammatory cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chin J Liver Dis: Electron*(中国肝脏病杂志:电子版),2020,12:83-88.
- 57 Lü P, 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*(中药药理与临床),2019,35:66-70.
- 58 Cui GY, 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*(中国临床药理学杂志),2020,36:309-312.
- 59 Yue R, et al. Immunoregulatory effect of koumine on nonalcoholic fatty liver disease rats[J]. *J Immunol Res*,2019,2019:8325102.
- 60 Duan X, et al. Inflammatory cytokines, adipocytokines, and Th17/Treg balance in patients with nonalcoholic fatty liver disease following administration of Dahuang Zhechong Pills [J]. *Genet Res*(Camb),2022,2022:8560831.
- 61 Xu X, et al. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH)[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2022,7:287.
- 62 Chen ZH. Based on IRE1 $\alpha$ -JNK signaling pathway to explore the clinical efficacy and mechanism of Wenzhong Shugan Jianpi prescription in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[D]. Nanning:Guangxi University of Chinese Medicine(广西中医药大学),2022.
- 63 Tian X, et al. Catalpol inhibits cell apoptosis through alleviating endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Pharm Sin*(药学报),2021,56:1634-1643.
- 64 Shi KS, et al. Study of the effect and mechanism of Danggui Shaoyao powder on nonalcoholic fatty liver model mice based on ASK1-JNKp38 signaling pathway mediated by Dusp9[J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*(江苏中医药),2021,53:74-79.
- 65 Li YS, et al. Effect of Danggui Shaoyaosan on TLR4/MyD88/JNK signaling pathway on rats with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志),2021,27:24-31.

## 《天然产物研究与开发》青年编委会

### 青年编委(以姓氏笔划为序)

#### Members

王 扣	王红兵	戈惠明	尹文兵	尹 胜	吕兆林
WANG Kou	WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LYU Zhaolin
刘相国	孙昊鹏	孙桂波	李良成	李国友	邱 莉
LIU Xiangguo	SUN Haopeng	SUN Guibo	LI Liangcheng	LI Guoyou	QIU Li
汪海波	沐万孟	张炳火	张德武	陈益华	林昌俊
WANG Haibo	MU Wanmeng	ZHANG Binghuo	ZHANG Dewu	CHEN Yihua	LIN Changjun
欧阳杰	易华西	罗应刚	周 文	胡友财	袁 涛
OUYANG Jie	YI Huaxi	LUO Yinggang	ZHOU Wen	HU Youcai	YUAN Tao
夏永刚	高慧敏	唐金山	黄胜雄	韩秀珍	韩淑燕
XIA Yonggang	GAO Huimin	TANG Jinshan	HUANG Shengxiong	HAN Xiuzhen	HAN Shuyan
曾克武	蓝蔚青	廖晨钟	薛永波		
ZENG Kewu	LAN Weiqing	LIAO Chenzhong	XUE Yongbo		