

荔枝核提取物治疗非酒精性脂肪性肝炎作用的研究进展

司砚汀, 蔡怡盈, 郭咏鑫, 周红权, 范正洋, 满淑丽*, 彭伟盼*

天津科技大学生物工程学院, 天津

收稿日期: 2025年7月15日; 录用日期: 2025年8月8日; 发布日期: 2025年8月19日

摘要

近年来, 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的发病率不断上升, 其发病机制复杂, 包括糖、脂、胆固醇代谢改变、纤维化进展、炎症、免疫等。目前为止FDA尚未批准任何用于NASH治疗的药物。荔枝核作为荔枝的一部分, 常常和果皮一起被丢弃, 根据药理学研究显示, 其具有相当大的利用价值。荔枝核提取物(LSE)中含有多种化合物, 如多酚类、黄酮类、多糖和脂肪酸等, 具有降血糖、抗氧化、调节肠道微生物群和脂质代谢等多种活性。因此, 应更深一步了解LSE的药用价值, 研究其对NASH的影响及其机制, 为治疗NASH疾病提供新思路。

关键词

非酒精性脂肪性肝炎, 荔枝核提取物, 多酚类化合物, 黄酮类化合物

Research Progress on the Therapeutic Effect of Lychee Seed Extract on Non-Alcoholic Steatohepatitis

Yanting Si, Yiyi Cai, Yongxin Guo, Hongquan Zhou, Zhengyang Fan, Shuli Man*, Weipan Peng*

College of Biological Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin

Received: Jul. 15th, 2025; accepted: Aug. 8th, 2025; published: Aug. 19th, 2025

Abstract

In recent years, the incidence rate of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) has been rising, and its

*通讯作者。

文章引用: 司砚汀, 蔡怡盈, 郭咏鑫, 周红权, 范正洋, 满淑丽, 彭伟盼. 荔枝核提取物治疗非酒精性脂肪性肝炎作用的研究进展[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2025, 13(3): 291-299. DOI: 10.12677/acrem.2025.133041

pathogenesis is complex, including changes in sugar, lipid, and cholesterol metabolism, fibrosis progression, inflammation, immunity, etc. So far, the FDA has not approved any drugs for the treatment of NASH. As a part of lychee, lychee seeds are often discarded together with the litchi peel. Pharmacological studies have shown that they have considerable utilization value. Lychee Seed Extract (LSE) contains various compounds such as polyphenols, flavonoids, polysaccharides, and fatty acids, which have various activities such as lowering blood sugar, antioxidation, regulating intestinal microbiota and lipid metabolism. Therefore, it is necessary to understand the medicinal value of LSE further, study its effects and mechanisms on NASH, and provide new ideas for the treatment of NASH diseases.

Keywords

Non-Alcoholic Steatohepatitis, Lychee Seed Extract, Polyphenolic Compounds, Flavonoids Compounds.

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的一种极端的病理类型。近年来 NASH 的发病率逐年增高,已逐渐成为仅次于慢性乙肝的第二大肝脏疾病[1]。NASH 的发病机制复杂,包括糖、脂、胆固醇代谢改变、纤维化进展、炎症、免疫反应与细胞凋亡等。其主要特征为肝细胞大泡性脂肪变伴肝细胞损伤和炎症,严重者可发展为肝硬化甚至肝癌[2][3]。然而,迄今为止临床上有效治疗 NASH 的药物仍然非常有限,目前仅有 resmetirom 获得 FDA 批准[4],大多数患者只能通过饮食和体育锻炼来控制[5],这表明找到新的有效的治疗 NASH 疾病的方法是十分迫切的。(图 1)

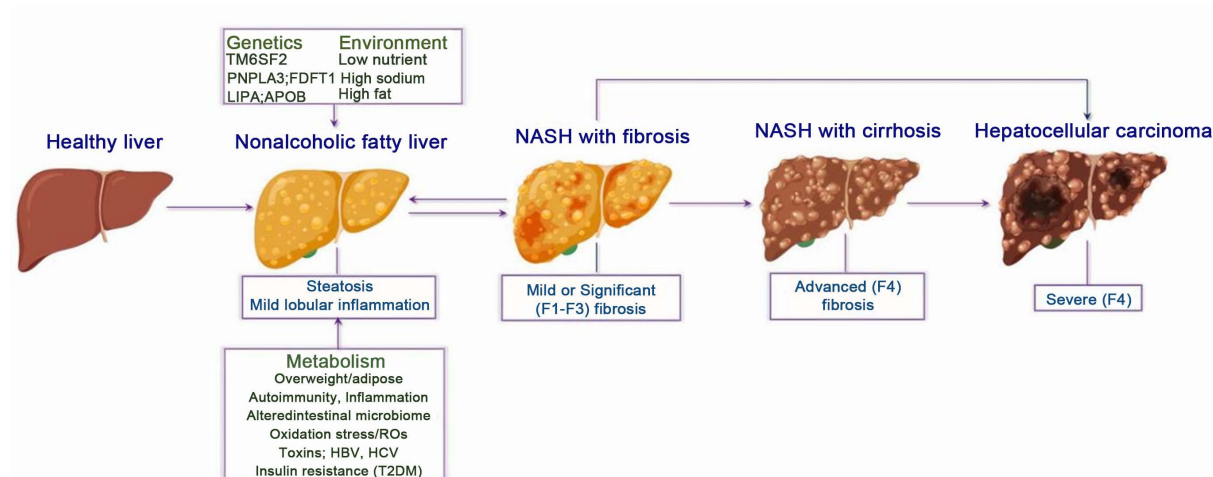


Figure 1. Disease progression and epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic fatty liver disease
图 1. 非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝病的疾病进展和流行病学

荔枝(*Lychee chinensis* Sonn), 属皂荚科, 是亚热带特有的水果, 我国是世界最大的荔枝生产国, 占全

球荔枝总产量的 70%以上,被称为“水果之王”[6]。而荔枝核虽是一味中药,但作为荔枝的种子,人们在食用荔枝时常会将荔枝核作为废物丢弃,而对于部分荔枝罐头等生产荔枝食品的厂家来说,荔枝核的处理也是一项额外的支出。但药理学研究显示,荔枝核具有降糖、抗癌、抗氧化、降脂和调节肠道菌群等多种活性[7][8]。荔枝核中含有多酚、类黄酮、多糖和蛋白质等多种化合物[7]。此外,荔枝核含有棕榈酸、亚油酸、亚麻酸等多种脂肪酸,可通过激活 LXR_s 和 PPAR_s 来调节脂质代谢。由以上分析可得,荔枝核具有治疗 NASH 的潜力,若能将“传统意义上的废弃物”——荔枝核开发为治疗 NASH 的药物,将有望为患者提供一种安全、有效的治疗选择,是一种具有创新性和前景的思路。

2. NASH 的发病机制研究进展

2.1. “两击假说”

之前学术界认为 NASH 的形成机制是“两击假说”,其中第一击与药物、饮食、运动和胰岛素抵抗有关,导致脂肪在肝实质内过度积累。第二次打击与第一次打击造成的氧化应激有关,即细胞内活性氧(ROS)水平升高、内质网(ER)应激和炎症[9]。最近,一种被广泛认可的最新理论“多重打击假说”被提出来,它总结了 NASH 发病机制的复杂性,并定义了导致 NASH 发病和进展的所有并行作用因素。

2.2. 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗通过增加游离脂肪酸输送和高胰岛素血症刺激合成代谢过程来增强肝脏脂肪积累,从而引起肝脏脂肪变性诱导氧化应激反应的发生[10]。有研究表明,膳食中过量的碳水化合物会导致胰岛素抵抗,进而引发代谢功能障碍[11]。它诱发高血糖,促进脂肪组织释放游离脂肪酸(FFA)最终导致肝脏新生脂肪生成(DNL),形成 NASH。

2.3. 脂质的过度积累

NASH 的形成与肝中脂质的过度积累有关。作为脂肪酸(FA)生物合成基因的主调节因子,乙酰-CoA 羧化酶(ACC)催化从头脂肪生成(DNL)的第一步,并抑制线粒体 FA 氧化导致的脂肪变性[12]。甘油三酯是大多数生物体内脂肪酸和代谢能量的主要储存分子,而极低密度脂蛋白(VLDL)会增加甘油三酯的转移和脂质的积累。同时脂质的积累受多种转录因子的调节,如肝组织中的过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR)和成纤维细胞生长因子(FGF) 21。

3. 荔枝核提取物的主要化学成分

3.1. 黄酮类化合物

荔枝核黄酮在抗炎保肝、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤方面均有良好的药理作用[13]。主要化合物包括槲皮素、黄酮醇类、乔松素-7-O- β -D-葡萄糖苷、山柰酚-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷等。其中,针对不同化合物的作用如乔松素-7-新橙皮糖苷具有显著的降糖作用,是通过抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,表现为治疗糖尿病作用。在不同品种荔枝核中的总黄酮含量不同。黄酮类成分还具有抗病毒和抗肿瘤活性,如槲皮素可抑制乙肝病毒复制,并通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻肝纤维化,对于治疗 NASH 作理论依据。

3.2. 多酚类化合物

荔枝核中的多酚类化合物如原花青素、儿茶素等[14]多酚成分能清除体内多种自由基,如羟自由基和超氧阴离子自由基等,减少氧化损伤,有助于预防衰老相关疾病,如心血管疾病、神经退行性疾病[15],现有研究也表明荔枝核提取物中的多酚物质对于神经通路有保护作用。通过抑制炎症介质的释放和相关

信号通路,减轻炎症反应。尹蕊[16]等人采用 DPPH 法和 ABTS⁺法来测定了荔枝核抗氧化能力,得到 IC₅₀ 值 DPPH 在最低 6.944 ± 30。ABTS⁺最低 18.725 ± 30。证明其有抗氧化抗炎等作用。同时周洁[17]等人通过小鼠动物实验确定抗氧化性能很好地抑制非酒精性脂肪肝。原花青素等成分可以通过调节基因进而调节胆汁酸含量。

3.3. 皂苷类化合物

矢车菊素-3-芦丁糖苷胡萝卜苷、锦葵花素-3-乙酰葡萄糖苷等。荔枝核皂苷在抗肿瘤、抗氧化、降血糖和改善学习记忆等方面均有显著的活性,而荔枝核多糖也有较强的降血糖的活性[13]。

3.4. 多糖类等其他成分

荔枝核多糖主要由甘露糖、鼠李糖、葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖等单糖组成,且大孔树脂水洗脱部分主要是鼠李糖[14]。荔枝核多糖含量约为 2.85%~3.34%,主要由葡萄糖、果糖、半乳糖等组成。研究表明,荔枝核多糖可通过促进胰岛素敏感性、抑制 α-葡萄糖苷酶活性发挥降血糖作用,同时具有免疫调节和抗氧化功能。查得采用微波-超声波协同萃取法可高效提取多糖,最佳的工艺条件为:料水比 1:35、提取温度 90℃、时间 15 分钟。所达到的提取率达 4.557%。

3.5. 其他成分

荔枝核中还含有多种甾体成分,如 β-谷甾醇、豆甾醇等[13]。这些甾体类化合物具有抗炎、抗氧化和调节血脂的作用,例如豆甾醇可通过抑制肝脏胆固醇合成酶活性,降低血液中胆固醇水平。此外,甾体皂苷类成分如胡萝卜苷、矢车菊素-3-芦丁糖苷等,也被证实具有抗肿瘤活性,可诱导肝癌细胞凋亡。通过饱和硫酸铵沉淀获得的荔枝核蛋白质等可通过抑制脂肪酶活性从而降低脂肪的吸收和脂肪堆积引起的肝脏损伤。其他成分例如挥发性油脂也被证明有抑菌作用[15]。(表 1)

Table 1. Chemical composition of lychee seeds

表 1. 荔枝核中的化学成分

黄酮类	多酚类	多糖类	皂苷类	甾体类
芦丁	原花青素	甘露糖	羽扇豆醇	胆甾醇
槲皮素	儿茶素	鼠李糖	阿江榄仁素	豆甾醇
根皮素	表儿茶素	葡萄糖	胡萝卜苷	β-谷甾醇
山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	对香豆酸	半乳糖	矢车菊素-3-芦丁糖苷	麦角甾醇
乔松素-7-O-β-D-葡萄糖苷	没食子酸	阿拉伯糖	其他	菜油甾醇

4. 荔枝核提取物改善 NASH 的作用机制研究

4.1. 调节脂代谢

4.1.1. 抑制脂肪酸从头合成

LSE 通过激活 AMPK 信号通路,抑制 ACC 和 SREBP-1c 的表达,减少脂肪酸合成关键酶(FAS, SCD1)的活性。动物实验显示, LSE 干预可使高脂饮食小鼠肝脏甘油三酯(TG)含量下降 40%, 脂滴沉积显著减少[18]。分子对接研究表明, LSE 中的槲皮素成分与 AMPK γ 亚基结合(结合能-8.2 kcal/mol), 是其激活 AMPK 的主要物质基础[19]。

4.1.2. 促进脂肪酸 β 氧化

LSE 通过上调 PPARα 和 CPT1 表达, 增强线粒体及过氧化物酶体的脂肪酸氧化能力。在棕榈酸处理

的 HepG2 细胞中, LSE 使 CPT1 mRNA 表达量增加 2.1 倍, 同时降低细胞内游离脂肪酸浓度(从 1.8 mM 降至 0.9 mM) [20]。此外, LSE 可诱导 FGF21 分泌, 通过 FGF21/ β -Klotho 受体轴进一步促进脂质分解 [21]。

4.1.3. 调节胆固醇 - 胆汁酸稳态

LSE 中的原花青素通过抑制 LXR α 信号, 减少 HMG-CoA 还原酶活性(IC₅₀ = 12.3 μ M), 同时诱导 CYP7A1 表达, 加速胆固醇向胆汁酸转化。在 NASH 大鼠模型中, LSE 干预使血清总胆固醇(TC)和 LDL-C 分别下降 28%和 35%, 胆汁酸外排转运蛋白 BSEP 表达增加 1.7 倍[22]。

4.2. 减轻氧化应激

4.2.1. 提升肝脏抗氧化酶活性

增强肝脏抗氧化酶活性 LSE 的核心抗氧化活性成分是富含的橡精、山酚等黄酮类化合物和多酚类化合物。研究显示, LSE 通过激活核因子 E2 相关因子 2 (NRF2)信号通路, 促进包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)在内的抗氧化酶基因的表达。

例如, 采用乙醇热浸法提取的酸荔枝核总黄酮在体外实验中表现出显著的 DPPH 自由基清除能力, 其最佳提取工艺(液固比 20:1、提取时间 30 分钟、乙醇浓度 95%)可最大化保留活性成分, 从而增强 SOD 和 GSH-Px 的活性[23]。此外, LSE 中的多糖成分通过改善线粒体功能, 减少 ROS 生成并稳定抗氧化酶结构, 进一步强化肝脏的氧化防御系统[24]。

分子机制研究表明, LSE 中的类黄酮类成分可以激活 PI3K/AKT 和 P38/MAPK 途径, 协同提高 NRF2 的核转位及其下游靶基因(如 HO-1, NQO1)的转录活性。例如, 在棕榈酸诱导的肝细胞模型中, LSE 处理使 SOD 活性提升 45%, GSH-Px 活性增加 38%, 且这一效应与 Nrf2 通路的激活密切相关[25]。类似地, 虾青素等天然产物通过 Nrf2 依赖的机制上调抗氧化酶表达, 验证了 LSE 调控氧化应激通路的可行性[26]。

4.2.2. 降低氧化产物水平

降低氧化产物水平 LSE 通过直接清除自由基和抑制脂质过氧化链反应, 显著降低肝脏中丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯醛(4-HNE)等氧化损伤标记的水平。实验显示, 在 H₂O₂ 诱导的肝细胞氧化应激模型中, LSE 处理组 MDA 含量下降约 60%, 且呈现剂量依赖性, 这一作用与其抑制 NADPH 氧化酶(NOX)活性及阻断 ROS 生成的恶性循环有关[27]。

此外, LSE 中的棕榈酸、亚油酸和亚麻酸通过激活过氧化物酶体增殖物, 使受体(PPAR α)在氧化过程中被激活, 从而减少了 ROS 的外泄。例如, 亚麻酸通过上调 PPAR α 表达, 抑制线粒体电子传递链的异常产生活性氧, 从而降低脂质过氧化产物积累[24] [26]。临床前的研究也表明, LSE 中的多酚类成分可以通过抑制 NF κ B 信号途径, 间接缓解氧化应激损伤, 从而降低促炎因子(如 TNF- α , IL-6)的释放。例如, 黄芩苷治疗的高脂饮食小鼠模型中, 肝脏 MDA 水平显著降低, 同时谷胱甘肽(GSH)含量恢复, 提示 LSE 可能通过类似机制调控氧化还原平衡[20]。

4.3. 抑制炎症反应

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的核心病理特征包括肝细胞脂肪变性、炎症浸润及纤维化, 其中炎症反应是驱动疾病进展的关键环节。近年来, 荔枝核提取物(如荔枝核总黄酮, TFL)被证实可以显著改善 NASH 的炎症损伤。

4.3.1. 对促炎因子的调控

荔枝核提取物的抗炎作用核心作用之一是通过抑制促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-

6(IL-6)等在 NASH 中的过度表达, 阻断炎症级联反应。研究表明, 荔枝核总黄酮(TFL)能有效抑制这些因子的释放。在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型中, TFL 可显著降低血清和肝脏中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子水平[28]。在四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠模型中, TFL 干预组血清 TNF- α 和 IL-6 水平较模型组下降 40%~60%, 且肝脏炎性细胞浸润显著减少[8]。此外, TFL 通过改善肠道菌群结构, 减少肠源性内毒素(LPS)的入血, 从而间接抑制 Kupffer 细胞释放促炎因子。LPS 作为 TLR4 受体的配体, 可激活肝内免疫细胞, 促进 TNF- α 和 IL-6 的分泌, 而 TFL 通过修复肠道屏障功能, 降低循环 LPS 水平, 进一步抑制全身性炎症反应。

荔枝核中的活性成分如槲皮素、原花青素等具有直接抗炎作用。槲皮素通过抑制环氧化酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达, 减少 PGE2 和 NO 的生成, 从而降低炎症反应的强度[29]。原花青素则通过螯合金属离子, 抑制自由基引发的脂质过氧化反应, 间接减少促炎因子的产生。这些成分的协同作用使得荔枝核提取物在多种炎症模型中表现出显著的抗炎效果。

4.3.2. 对炎症信号通路的干预

在 NASH 中, 炎症信号通路的激活是导致炎症反应加剧的关键, 通过干预炎症信号通路可以有效降低炎症反应。荔枝核提取物中的有效成分可以有效调控 NF- κ B 和 MAPK 信号通路。当受到炎症刺激时, NF- κ B 会从细胞质转位到细胞核, 启动促炎因子基因的转录。荔枝核提取物可通过抑制 I κ B 激酶(IKK)的活性, 从而使 NF- κ B 保留在细胞质中, 无法进入细胞核发挥作用。在 LPS 诱导的巨噬细胞炎症模型中, 荔枝核总黄酮可抑制 I κ B 激酶(IKK)的活性, 阻断 I κ B α 的磷酸化和降解, 从而抑制 NF- κ B 的核转位及其靶基因的转录[8]。同时, 荔枝核提取物还可抑制 ERK、JNK 和 p38 MAPK 的磷酸化, 阻断 MAPK 通路的激活, 减少 AP-1 等转录因子的活化[30]。这种双重抑制作用使得荔枝核提取物能够有效降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达。

另一重要机制涉及 TLR4/MyD88 信号通路。肠源性 LPS 通过激活肝细胞和 Kupffer 细胞的 TLR4 受体, 触发 MyD88 依赖的炎症信号传导。研究发现, TFL 干预后, TLR4 和 MyD88 的蛋白表达显著下调 ($P < 0.05$), 同时下游炎症介质(如 COX-2 和 iNOS)的生成受到抑制。这一效应与 TFL 改善肠道菌群、减少 LPS 易位密切相关, 体现了“肠-肝轴”在 NASH 治疗中的重要性。

此外, TFL 对氧化应激的调控也间接影响炎症通路。NASH 患者肝脏中存在大量的氧化应激反应, 产生过多的活性氧(ROS), ROS 的积累可通过激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体, 促进促炎因子的释放, 诱导炎症反应, 加剧炎症。TFL 具有抗氧化作用, 其含有的黄酮类、酚类等成分可以清除自由基, 如超氧阴离子、羟自由基等, 并上调抗氧化酶(如 SOD 和 GSH-Px)的活性, 减轻氧化应激损伤, 维持细胞内氧化还原平衡, 从而抑制 NLRP3 炎症小体的组装及 IL-1 β 的成熟, 间接抑制促炎因子的产生, 缓解炎症反应[31]。蛋白质组学分析进一步显示, TFL 可下调 NASH 患者肝脏中与炎症相关的差异蛋白(如 S100A9 和 HMGB1), 这些蛋白通常通过 RAGE 受体激活 NF- κ B 通路。

4.4. 改善肠道菌群

4.4.1. 肠道菌群对 NASH 的影响因素

肠道菌群作为人体的“第二基因组”, 在食物和药物的消化、吸收和代谢中发挥着重要作用。平衡的肠道微生物群有助于维持肝脏稳态, 但当肠道微生物群失衡时, 它就成为导致 NASH 的病原体和分子的来源, 并加速其向肝硬化和肝细胞癌的进展[32]。近年来, 大量研究表明, 肠道菌群通过影响肠道屏障通透性、肝脏脂质代谢、炎症和纤维化介导 NASH 的进展[33]。肠道菌群通常与人类宿主的代谢疾病有关, 例如糖尿病、肥胖症、CVD、NAFLD 和 NASH[34]。迄今为止, 多项临床和临床前研究表明, NASH 患者的肠道菌群通常存在组成变化[35]。肠道菌群失调已被证明可加速 NASH 的发展和进展[36]。肠道菌

群因其组成多样性和疾病特异性表达特征,有望成为 NASH 的新型生物标志物和治疗靶点。干预肠道菌群,如抗生素/益生菌治疗和粪便移植,已成为防治 NASH 的新策略。肠道微生物菌群影响 NASH 进展的关键机制肠道微生物菌群衍生的短链脂肪酸(SCFA)对 NASH 的影响,作为调节代谢的代谢底物和信号分子,SCFA 通过肠-肝轴调节肝脏代谢。动物研究表明,SCFA 可以激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK),加速脂肪酸氧化并抑制肝脏脂肪生成,从而减少肝脏脂质蓄积[37]肠道微生物群也通过影响胆汁酸代谢稳态、胆碱代谢、释放 LPS (革兰氏阴性菌的组分)、触发炎性小体激活、产生内源性酒精促进 NASH [38]。

4.4.2. LSE 改善肠道菌群

有研究证明 LSE 可减轻肥胖斑马鱼的体重,改善脂质积累和脂质代谢,调节食欲,抑制细胞凋亡和肝肠炎症。它们在肥胖小鼠中表现出类似的效果,还减轻了脂肪组织的重量,调节了胰岛素抵抗和葡萄糖代谢,改善了肠道屏障。此外,LSE 调节斑马鱼肠道菌群和菌群的组成,调节产生短链脂肪酸或影响肠道健康的细菌比例,包括鲸杆菌、滴虫、气单胞菌、葡萄球菌和微球菌科,以及产生霉菌毒素或具有特殊代谢能力的真菌比例,包括青霉菌、念珠菌、红酵母和木霉属[39]。另有研究表明,荔枝核总黄酮(TFL)通过抑制肝星状细胞(HSC)的激活和改善肠道微生物组,减轻了肉芽肿病变并改善了日本血吸虫(*S. japonicum*)诱导的小鼠肝纤维化[40]。胡兴兰等[8]验证了 TFL 可改善 CCl₄ 诱导的 HF (肝纤维化)大鼠肝功能损伤,肝脏胶原纤维沉积及炎症浸润,其抗 HF 的作用机制可能在于恢复肠道菌群多样性,增加颤螺菌属 _UCG-005 属及红蜡菌属细菌水平,以降低肠道屏障通透性,减少肠源性内毒素入血,从而抑制 HF 进一步恶化为 NASH。

5. 总结与展望

LSE 是一种具有降血脂功能的理想药物,安全无害,来源方便,具有天然降脂和护肝的作用。近年来众多学者针对荔枝核的不同剂型及其活性成分进行深入、细致的研究,证明荔枝核在调节脂代谢、减轻氧化应激、抑制炎症反应、改善肠道菌群方面具有治疗 NASH 的作用。通过国内外研究者对天然植物化学物质研究的不断深入,提出了黄酮类化合物、多酚、皂苷类、萜类在肝脏治疗中的潜力及应用前景,但其走向临床应用仍面临多重挑战。首先,原料和提取工艺的标准化是亟待解决的问题。荔枝核的来源、品种、产地及储存条件可能影响其化学成分的组成和含量,进而导致提取物的活性差异。目前研究多采用粗提取物,缺乏统一的提取方法和质量控制标准,这为后续的规模化生产和临床应用带来了不确定性。此外,口服生物利用度、药代动力学和长期安全性研究是 LSE 迈向临床的关键环节。现有研究多集中于体外或动物实验,缺乏对人体吸收、分布、代谢和排泄的系统评估,尤其是长期使用的潜在毒性或副作用尚未充分探索。例如,LSE 中某些成分可能与其他药物发生相互作用,或在高剂量下产生肝毒性,需通过规范的毒理学实验和临床试验加以验证。综上所述,尽管 LSE 在治疗 NASH 方面具有广阔前景,但其临床应用仍需克服原料标准化、活性成分鉴定及安全性评估等核心挑战,未来研究应着力于这些领域,以推动其从实验室走向临床实践。

基金项目

天津市自然科学基金 25JCLMJC00050。

参考文献

- [1] 刘瑞,朱桢. 黄连解毒汤联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝炎(湿热蕴结证)的效果及对脂代谢、肝功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(7): 127-130.
- [2] Huby, T. and Gautier, E.L. (2021) Immune Cell-Mediated Features of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Nature Reviews Immunology*, 22, 429-443. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00639-3>

- [3] Friedman, S.L., Neuschwander-Tetri, B.A., Rinella, M. and Sanyal, A.J. (2018) Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies. *Nature Medicine*, **24**, 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [4] Harrison, S.A., Bedossa, P., Guy, C.D., Schattenberg, J.M., Loomba, R., Taub, R., *et al.* (2024) A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **390**, 497-509. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309000>
- [5] Rinella, M.E., Neuschwander-Tetri, B.A., Siddiqui, M.S., Abdelmalek, M.F., Caldwell, S., Barb, D., *et al.* (2023) AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **77**, 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>
- [6] 秦辉, 曹阳, 黄孟阳, 等. 酒糟醇溶蛋白纳米复合涂膜剂在荔枝保鲜中的研究[J]. 食品安全导刊, 2025(10): 52-58+62.
- [7] 任嘉佳, 杨兴, 吴石丽, 等. 荔枝核的化学成分及生物活性研究[J]. 中草药, 2022, 53(24): 7664-7671.
- [8] 胡兴兰, 杨莹莹, 黄盼玲, 罗伟生, 梁健钦, 周金玲, 夏星. 荔枝核总黄酮通过改善肠道菌群结构减轻四氯化碳诱发的肝纤维化[J]. 中草药, 2025, 56(1): 145-153.
- [9] Yan, M., Man, S., Ma, L. and Gao, W. (2022) Comprehensive Molecular Mechanisms and Clinical Therapy in Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview and Current Perspectives. *Metabolism*, **134**, Article 155264. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155264>
- [10] 邓桃英, 王彩鸾, 林艳华, 等. 胰岛素抵抗代谢评分与非酒精性脂肪性肝病的相关性分析[J]. 现代预防医学, 2025, 52(6): 989-993+1030.
- [11] Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., *et al.* (2020) Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- [12] Ross, T.T., Crowley, C., Kelly, K.L., Rinaldi, A., Beebe, D.A., Lech, M.P., *et al.* (2020) Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Improves Multiple Dimensions of NASH Pathogenesis in Model Systems. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 829-851. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.06.001>
- [13] 于培良, 赵立春, 廖夏云, 等. 荔枝核化学成分和药理活性研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(15): 41-46.
- [14] 王倩, 赵立春, 周改莲, 等. 荔枝核研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 食品工业科技, 2020, 41(6): 343-350.
- [15] Wang, L., Lou, G., Ma, Z. and Liu, X. (2011) Chemical Constituents with Antioxidant Activities from Litchi (*Litchi chinensis* Sonn.) Seeds. *Food Chemistry*, **126**, 1081-1087. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.133>
- [16] 尹蕊, 杨兴, 董维茂, 等. 盐炙荔枝核化学成分及其抗氧化活性研究[J]. 中成药, 2025, 47(2): 480-486.
- [17] 周洁. 荔枝核指纹图谱及抗氧化活性相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2018.
- [18] 张敏, 王磊. 荔枝核多酚对非酒精性脂肪肝病模型大鼠脂代谢的影响[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2873-2879.
- [19] Li, X., *et al.* (2019) Litchi Seed Extract Attenuates Hepatic Steatosis via AMPK-Mediated Lipogenesis Suppression. *Journal of Ethnopharmacology*, **231**, 1-9.
- [20] 陈晓华, 等. 荔枝核提取物通过 PPAR α /CPT1 通路改善肝细胞脂质蓄积[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(6): 556-561.
- [21] 李娜, 等. 荔枝核活性成分调控 FGF21 改善非酒精性脂肪肝病的机制研究[J]. 药学报, 2022, 57(3): 789-795.
- [22] Zhang, H., *et al.* (2021) Litchi Seed Procyanidins Ameliorate Hepatic Cholesterol Accumulation via LXR α /CYP7A1 Modulation. *Molecular Nutrition & Food Research*, **65**, e2100253.
- [23] 陆永旺, 劳玲玲, 陈华妮, 等. 酸荔枝核黄酮体外抗氧化作用的研究[J]. 中国酿造, 2013, 32(7): 104-106+122.
- [24] Zhou, B., Luo, Y., Bi, H., *et al.* (2024) Amelioration of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting the Deubiquitylating Enzyme RPN11. *Cell Metabolism*, **36**, 2228-2244.e7.
- [25] 周志文, 李姗, 刘湘花, 等. 中药单体调控氧化应激抗肝纤维化的机制和价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2198-2202.
- [26] Chen, Z., Xiao, J., Liu, H., *et al.* (2020) Astaxanthin Attenuates Oxidative Stress and Immune Impairment in D-Galactose-Induced Aging in Rats by Activating the Nrf2/Keap1 Pathway and Suppressing the NF- κ B Pathway. *Food & Function*, **11**, 8099-8111. https://www.sohu.com/a/777817589_120218946. <https://doi.org/10.1039/D0FO01663B>
- [27] Bedard, K. and Krause, K.H. (2007) The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*, **87**, 245-313. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005>
- [28] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., *et al.* (2017) The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.

- Hepatology*, **67**, 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [29] Guo, H., Luo, H., Yuan, H., Xia, Y., Shu, P., Huang, X., *et al.* (2021) Author Correction: Litchi Seed Extracts Diminish Prostate Cancer Progression via Induction of Apoptosis and Attenuation of EMT through Akt/GSK-3 β Signaling. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 15201. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94623-5>
- [30] 赵欢, 田玉凤, 杨兰兰, 等. 荔枝核提取物的化学成分及其抗炎活性[J]. 现代食品科技, 2025, 41(2): 83-93.
- [31] 周学东, 刘庆涛. 荔枝核总黄酮对肝纤维化模型大鼠肝细胞损伤的改善作用[J]. 中国药房, 2015, 26(22): 3099-3102.
- [32] Fang, J., Yu, C., Li, X., Yao, J., Fang, Z., Yoon, S., *et al.* (2022) Gut Dysbiosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 997018. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.997018>
- [33] Kolodziejczyk, A.A., Zheng, D., Shibolet, O. and Elinav, E. (2018) The Role of the Microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Molecular Medicine*, **11**, e9302. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809302>
- [34] Adams, L.A., Anstee, Q.M., Tilg, H. and Targher, G. (2017) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Relationship with Cardiovascular Disease and Other Extrahepatic Diseases. *Gut*, **66**, 1138-1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>
- [35] Fan, Y. and Pedersen, O. (2020) Gut Microbiota in Human Metabolic Health and Disease. *Nature Reviews Microbiology*, **19**, 55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- [36] Chen, J. and Vitetta, L. (2020) Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5214. <https://doi.org/10.3390/ijms21155214>
- [37] Deng, M., Qu, F., Chen, L., Liu, C., Zhang, M., Ren, F., *et al.* (2020) SCFAs Alleviated Steatosis and Inflammation in Mice with NASH Induced by MCD. *Journal of Endocrinology*, **245**, 425-437. <https://doi.org/10.1530/joe-20-0018>
- [38] Xiang, H., Sun, D., Liu, X., She, Z. and Chen, Y. (2022) The Role of the Intestinal Microbiota in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 812610. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.812610>
- [39] Xiang, J., Chi, Y., Han, J., Kong, P., Liang, Z., Wang, D., *et al.* (2022) *Litchi chinensis* Seed Prevents Obesity and Modulates the Gut Microbiota and Mycobiota Compositions in High-Fat Diet-Induced Obese Zebrafish. *Food & Function*, **13**, 2832-2845. <https://doi.org/10.1039/d1fo03991a>
- [40] Li, Q., Wang, J., Lv, J., Liu, D., Xiao, S., Mo, J., *et al.* (2024) Total Flavonoids of Litchi Seed Alleviates Schistosomiasis Liver Fibrosis in Mice by Suppressing Hepatic Stellate Cells Activation and Modulating the Gut Microbiomes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **178**, Article 117240. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117240>