Hans Journal of Biomedicine 生物医学, 2026, 16(6), 992-1002
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjbm
https://doi.org/10.12677/hjbm.2026.166102

Hans汉斯

中药单体治疗非酒精性脂肪性肝病作用机制的研究进展

熊四菊

洱源县人民医院内四科，云南 大理

收稿日期：2026年9月12日；录用日期：2026年10月27日；发布日期：2026年11月4日

摘　要

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)已成为全球最常见的慢性肝病，目前尚无获批的特异性治疗药物，探索有效的干预策略具有重要临床意义。中药单体因靶点多样、机制明确、可溯源性强，是抗NAFLD药物研发的重要来源。本文系统检索数据库中2020~2025年相关研究并结合经典文献，从调节脂质代谢、改善胰岛素抵抗、抗氧化应激、抑制炎症、调控自噬与铁死亡、调节肠道菌群与肠肝轴等六个方面，综述了小檗碱、黄芩苷、丹酚酸、绿原酸、人参皂苷、大黄素、白藜芦醇等代表性中药单体治疗NAFLD的作用机制；总结了小檗碱、姜黄素、水飞蓟宾等单体的临床研究证据。现有证据表明，中药单体主要通过AMPK/SREBP-1c/PPARα信号轴抑制脂质合成并促进脂肪酸氧化，同时经Nrf2、NF-κB、NLRP3炎症小体及肠肝轴等多条通路发挥综合调控作用。但多数证据来自细胞与动物实验，临床随机对照试验数量有限，且存在生物利用度低、剂量效应关系不清等问题。未来应在MASLD新命名框架下，借助多组学与类器官等模型深化机制研究，开展高质量、多中心的临床研究，并探索单体间及单体与现有药物的协同策略。

关键词

非酒精性脂肪性肝病，中药单体，作用机制，脂质代谢，肠肝轴

Research Progress on the Mechanisms of Action of Single Chinese Herbal Compounds in Treating Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Siju Xiong

Department Four of Internal Medicine, Eryuan County People's Hospital, Dali Yunnan

Received: September 12, 2026; accepted: October 27, 2026; published: November 4, 2026

文章引用: 熊四菊. 中药单体治疗非酒精性脂肪性肝病作用机制的研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(6): 992-1002.
DOI: 10.12677/hjbm.2026.166102

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common chronic liver disease worldwide, yet no approved specific therapies are currently available, making the exploration of effective intervention strategies clinically significant. Due to their diverse targets, well-defined mechanisms, and strong traceability, single compounds from traditional Chinese medicine (TCM) represent a crucial source for developing anti-NAFLD drugs. This review systematically searched databases for relevant studies published between 2020 and 2025 and integrated classical literature to summarize the therapeutic mechanisms of representative TCM monomers—including berberine, baicalin, salvianolic acid, chlorogenic acid, ginsenosides, emodin, and resveratrol—in treating NAFLD through six key aspects: regulation of lipid metabolism, improvement of insulin resistance, antioxidant stress, suppression of inflammation, modulation of autophagy and ferroptosis, and regulation of gut microbiota and the gut-liver axis. Clinical evidence for monomers such as berberine, curcumin, and silybin is also summarized. Current evidence indicates that TCM monomers primarily inhibit lipid synthesis and promote fatty acid oxidation via the AMPK/SREBP-1c/PPAR*α* signaling axis, while exerting comprehensive regulatory effects through multiple pathways including Nrf2, NF-*κ*B, NLRP3 inflammasome, and the gut-liver axis. However, most data originate from *in vitro* and animal studies, clinical randomized controlled trials remain limited, and challenges such as low bioavailability and unclear dose-response relationships persist. Future research should deepen mechanistic understanding using multi-omics and organoid models under the new MASLD nomenclature framework, conduct high-quality, multicenter clinical trials, and explore synergistic strategies among monomers and with existing drugs.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Traditional Chinese Medicine Monomers, Mechanism of Action, Lipid Metabolism, Gut-Liver Axis

Copyright © 2026 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

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)指排除过量饮酒及其他明确损肝因素后，以肝细胞脂肪蓄积为特征的代谢相关肝病，疾病谱涵盖单纯性脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝纤维化、肝硬化乃至肝细胞癌。NAFLD 与肥胖、2 型糖尿病、血脂异常等代谢紊乱密切相关，其发病与肝纤维化进展、心血管事件及肝外肿瘤风险增加均有关联[1] [2]。随着生活方式的改变，NAFLD 全球患病率已超过四分之一，我国成人患病率亦接近 30%，且呈年轻化趋势[1]。2023 年，国际专家组提出以“代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)”取代 NAFLD 的命名建议，以更准确反映其代谢驱动本质，但鉴于国内外文献及临床实践的延续性，本文仍以 NAFLD 表述，并在讨论中兼顾新命名的影响[3]。

NAFLD 的发病机制经历了从“二次打击”学说到“多重平行打击”学说的演进。当前认为，胰岛素抵抗引起的脂肪组织脂解增强与肝脏从头合成(de novo lipogenesis, DNL)增加是肝脏脂质蓄积的始动因素；脂质毒性、氧化应激、内质网应激与线粒体功能障碍进一步损伤肝细胞，激活炎症与纤维化通路；肠道菌群失调及其代谢产物经肠肝轴参与疾病进展[2] [4]。其中，AMPK 作为细胞能量感受器，通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)与固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c)减少脂质合成，并激活过氧化物酶体增殖物

激活受体 α (PPARα)促进脂肪酸氧化，是脂代谢调控的核心节点；SIRT1 则通过与 AMPK 的相互作用及对 PGC-1α 等底物的去乙酰化，参与线粒体生物合成与代谢稳态的维持[5] [6]。

针对上述机制节点，药物研发聚焦于过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂、法尼醇 X 受体(FXR)激动剂、GLP-1 受体激动剂等，但迄今尚无药物获得监管机构批准用于 NAFLD 的适应症[1]。在此背景下，从天然产物与中药中寻找候选单体成为重要方向。中药单体指从中药中提取、结构明确、可定性定量的单一化学成分，如生物碱类的小檗碱、黄酮类的黄芩苷、酚酸类的丹酚酸、皂苷类的人参皂苷等。与中药复方相比，单体成分明确、机制可解析、质量控制可行，便于开展机制研究与临床转化；其“多靶点、多通路”的调控特点又与 NAFLD 复杂的病理网络相契合。近年相关研究快速增长，但缺乏系统梳理。本文基于系统检索，对中药单体治疗 NAFLD 的作用机制与临床证据进行综述，分析现有研究的局限，并展望未来方向。

2. 资料与方法

本文采用叙述性综述结合结构化检索的方式。以“traditional Chinese medicine monomer/natural compound/berberine/curcumin/resveratrol/baicalin/salvianolic acid/ginsenoside/emodin/quercetin/chlorogenic acid”等与“NAFLD/non-alcoholic fatty liver disease/hepatic steatosis”的组合为关键词，通过 Crossref API 检索 2020~2025 年发表的研究文献，并补充检索经典机制文献。检索时间为 2026 年 9 月，共获得去重后记录 276 条，经标题与摘要相关性、期刊正规性及证据级别筛选，纳入文献 52 篇(含综述 8 篇、机制研究 30 篇、临床研究 14 篇)，近 5 年文献占比约 76%。

3. 结果

3.1. 中药单体治疗 NAFLD 的主要作用机制

3.1.1. 调节脂质代谢：AMPK/SREBP-1c/PPARα 信号轴

脂质代谢紊乱是 NAFLD 的核心病理基础，包括肝脏 DNL 增加、脂肪酸氧化减少与极低密度脂蛋白(VLDL)分泌障碍。AMPK 是调控上述过程的枢纽激酶：活化后一方面磷酸化并抑制 ACC，降低丙二酰辅酶 A 水平，从而解除对肉碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1)的抑制、促进脂肪酸 β 氧化；另一方面抑制成熟 SREBP-1c 的核转位，下调脂肪酸合酶(FASN)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1)等脂生成酶的表达[5]。SIRT1 通过去乙酰化修饰 LKB1、PGC-1α 等分子，与 AMPK 形成正向调控网络，协同抑制脂质合成、促进脂肪酸氧化与线粒体生物合成[6]。

多数中药单体以该信号轴为核心靶点。小檗碱作为研究最充分的单体，早在 2009 年即被证实可通过激活中枢与外周 AMPK 信号改善肥胖小鼠的脂质代谢紊乱[7]。丹酚酸 A 通过 AMPK-SIRT1 通路减轻高脂饮食诱导的肝脂肪变，降低血清甘油三酯与肝脏脂质含量[8]。大黄酸可激活 AMPK，进而抑制 ACC 与 SREBP1，减少肝细胞脂质合成[9]。黄芩及其主要成分经 AMPK 介导的级联通路调节游离脂肪酸代谢，改善 NAFLD 小鼠的肝脏脂质蓄积[10]。异水飞蓟宾(isosilybin)经 AMPK/SREBP-1c/PPARα 通路同时抑制脂质合成并促进脂肪酸氧化[11]。根皮素通过激活 Sirt1/AMPK 信号抑制脂生成基因表达[12]。人参皂苷 Rb1 则通过 AMPK 通路诱导自噬性脂质降解(lipophagy)，促进脂滴分解[13]。

3.1.2. 改善胰岛素抵抗与糖脂代谢

胰岛素抵抗是 NAFLD 发生发展的驱动因素。肝脏胰岛素抵抗使 IRS-1/2 磷酸化受损、Akt 信号减弱，一方面造成糖异生抑制解除、血糖升高，另一方面通过 SREBP-1c 激活促进 DNL。小檗碱可上调肝脏 IRS-2 mRNA 表达、改善胰岛素信号传导，从而降低 NAFLD 大鼠的胰岛素抵抗与肝脂肪变[14]。近期研究进

一步揭示，小檗碱可直接结合并抑制醛酮还原酶 AKR1B10，通过该靶点调节糖脂代谢紊乱，为单体“直接靶点”研究提供了新证据[15]。联合用药方面，小檗碱与二甲双胍协同经 AMPK-SREBP1-FASN 通路改善 NAFLD，提示单体可与现有代谢药物形成互补[16]。

3.1.3. 抗氧化应激：Nrf2 通路与活性氧清除

氧化应激与脂质过氧化是脂肪性肝炎进展的关键环节。黄芩苷在组织工程肝模型中通过清除活性氧(ROS)、减轻氧化损伤改善 NAFLD 相关损伤[17]。丹酚酸 B 的抗氧化作用则呈现新的表观机制：通过调节乳酸介导的组蛋白乳酸化修饰减轻肝脏损伤，提示单体对代谢–表观互作的影响可能被低估[18]。多数黄酮类与酚酸类单体的抗氧化活性与其酚羟基结构相关，可直接清除自由基并诱导 Nrf2 核转位、上调下游抗氧化酶表达。

3.1.4. 抑制炎症反应：NF-κB 与 NLRP3 炎症小体

慢性低度炎症是脂肪性肝炎区别于单纯性脂肪变的关键。脂质毒性产物(如游离胆固醇、神经酰胺)激活 NLRP3 炎症小体，促进 IL-1β、IL-18 成熟释放，同时激活 NF-κB 通路放大趋化因子与黏附分子表达，募集巨噬细胞(Kupffer 细胞)浸润。多种植物来源活性化合物被证实可抑制 NLRP3 炎症小体活化，从源头阻断 IL-1β 的成熟与释放，从而减轻肝脂肪变与炎症浸润[19] [20]。中药单体通过直接抑制 NLRP3 组装(如阻断 ASC 寡聚)、抑制 Caspase-1 活性或减少上游 ROS/钾外流信号，在多个层面干预炎症小体通路[20]。

3.1.5. 调控自噬、线粒体功能与铁死亡

近年研究揭示，自噬受损、线粒体功能障碍与铁死亡(ferroptosis)在 NAFLD 进展中发挥重要作用。铁死亡是以铁依赖的脂质过氧化为特征的新型调节性细胞死亡形式，在脂肪肝–脂肪性肝炎过渡中显著活化。褪黑素可经 MT2/cAMP-PKA 信号抑制内质网应激，进而减轻 NAFLD 相关肝铁死亡，改善肝损伤[21]。二甲双胍经 AMPK-膜铁转运蛋白(ferroportin)通路缓解肝脏铁过载，抑制铁死亡[22]。人参皂苷 Rg1 调节肝脏脂质因子代谢、改善 NAFLD 大鼠的脂代谢紊乱[23]。这些证据提示，靶向新型细胞死亡形式(尤其是铁死亡)是中药单体抗 NAFLD 的新兴机制维度。

3.1.6. 调节肠道菌群与肠肝轴

肠道菌群失调通过肠黏膜屏障受损、内毒素(LPS)易位、胆汁酸代谢改变及短链脂肪酸(SCFAs)减少等途径，经“肠–肝轴”促进 NAFLD 进展[24]。中药单体可多环节干预该轴。绿原酸通过重塑肠道菌群结构、增加肠黏膜屏障完整性并调节 GLP-1 分泌，显著改善高脂饮食小鼠的 NAFLD [25]。橙皮苷补充可调节肝脏代谢组与肠道菌群组成，改善高脂饮食诱导的肝脂肪变[26]。小檗碱可改善 NAFLD 大鼠肠黏膜屏障功能障碍，降低内毒素水平[27]。上述研究提示，肠道菌群可能是中药单体发挥系统疗效的重要中间介质。

3.2. 代表性中药单体研究进展

部分中药单体治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制如表 1 所示。

3.2.1. 生物碱类：小檗碱与延胡索乙素

小檗碱(berberine)源自黄连、黄柏等中药，是研究最深入的单体之一。除上述 AMPK 激活、改善胰岛素抵抗与肠屏障的作用外[7] [14] [16] [27]，小檗碱还通过调节整体代谢紊乱预防 NAFLD 及其向肝细胞癌的进展[28]。临床前与临床研究提示其对血脂、肝酶与空腹血糖具有改善作用[29]，但一项批判性评价指出，现有小檗碱临床研究在样本量、对照选择、疗程与结局指标方面存在方法学不足，其疗效证据仍需高质量 RCT 验证[30]。延胡索乙素(tetrahydropalmatine)是延胡索中的异喹啉生物碱，可通过抑制脂肪合成、改善脂质代谢减轻 NAFLD 肝脂肪变[31]，相关机制研究尚处于早期阶段。

Table 1. Mechanisms of action of representative single traditional Chinese medicine ingredients in treating NAFLD
表 1. 代表性中药单体治疗 NAFLD 的作用机制

类别	单体	代表中药	主要机制	证据级别
生物碱	小檗碱	黄连、黄柏	AMPK 激活；改善胰岛素抵抗(IRS-2/AKR1B10)；修复肠屏障	临床研究 + 机制研究
生物碱	延胡索乙素	延胡索	抑制脂质合成	动物实验
黄酮	黄芩苷/黄芩素	黄芩	AMPK 通路调节 FFA；清除 ROS	动物/体外研究
黄酮	橙皮苷	陈皮、枳壳	调节代谢组与肠道菌群	动物实验
黄酮	水飞蓟宾	水飞蓟	AMPK/SREBP-1c/PPARα 调节脂代谢	动物实验 + 临床研究
黄酮	根皮素	苹果、根皮	Sirt1/AMPK 抑制脂生成	动物实验
酚酸	丹酚酸 A/B	丹参	AMPK-SIRT1 通路；组蛋白乳酸化	动物实验
酚酸	绿原酸	金银花	肠道菌群-GLP-1 轴	动物实验
酚酸	没食子酸	五倍子	抑制 DNL (果糖驱动)	动物实验
皂苷	人参皂苷 Rg1/Rb1	人参	调节脂因子代谢；自噬性脂解	动物实验/类器官研究
蒽醌	大黄素/大黄酸	大黄	AMPK/ACC/SREBP1 通路	动物实验
芪类多酚	白藜芦醇	虎杖	AMPK/SIRT1 激活；抗氧化抗炎	动物实验 + 临床研究
其他	熊果酸	山楂、女贞子	AMPK-自噬	动物实验
其他	茶氨酸	茶叶	调节肝细胞代谢	动物实验
其他	紫草素	紫草	增强β氧化与能量消耗	动物实验

3.2.2. 黄酮类：黄芩苷、橙皮苷、水飞蓟宾与根皮素

黄酮类是中药抗 NAFLD 研究中数量最多的一类。黄芩苷/黄芩素源自黄芩，经 AMPK 通路调节游离脂肪酸代谢、清除 ROS 改善肝脂肪变与氧化损伤[10] [17]。橙皮苷为柑橘属果皮主要黄酮，在整体水平调节肝脏代谢组与肠道菌群[26]。水飞蓟宾(silibinin)与异水飞蓟宾源自水飞蓟，经 AMPK/SREBP-1c/PPARα 通路调节脂代谢，并改善 NAFLD 小鼠的整体代谢轮廓[11] [32]。根皮素经 Sirt1/AMPK 信号抑制脂生成[12]。黄酮类单体普遍具有酚羟基介导的抗氧化活性与良好的安全性，但口服生物利用度普遍偏低，是制约其转化的共性问题。

3.2.3. 酚酸类：丹酚酸、绿原酸与没食子酸

丹酚酸 A 与丹酚酸 B 源自丹参。丹酚酸 A 经 AMPK-SIRT1 通路改善肝脂肪变[8]；丹酚酸 B 通过调节乳酸化修饰减轻肝损伤，并兼具抗氧化活性[18]。绿原酸源自金银花、杜仲叶等，经肠道菌群-GLP-1 轴改善 NAFLD，肠道靶向特征明显[25]。没食子酸可抑制果糖驱动的 DNL、经 AMPK 通路减轻肝脂肪变，对高果糖饮食相关 NAFLD 具有针对性[33]。

3.2.4. 皂苷类：人参皂苷 Rg1 与 Rb1

人参皂苷是五加科人参属植物的主要活性成分。Rg1 调节 NAFLD 大鼠肝脂因子代谢[23]；Rb1 经 AMPK 通路诱导自噬性脂质降解[13]，并在肝类器官芯片模型上验证了其改善 NAFLD 的作用，体现了新型体外模型在单体机制研究中的应用价值[34]。萜类化合物整体作为 NAFLD 治疗天然化合物来源已被综述[35]，但皂苷类单体的临床证据仍属空白。

3.2.5. 蒽醌类：大黄素与大黄酸

大黄素与大黄酸源自大黄、何首乌等。大黄素可改善高脂饮食斑马鱼的高脂血症与肝脏脂质代谢[36]；大黄酸经 AMPK/ACC/SREBP1 通路抑制脂质合成、减轻肝脂肪变[9]。蒽醌类单体的肝保护作用需与潜在肝毒性风险(尤其含蒽醌中药原料)相权衡，临床应用须关注安全性。

3.2.6. 芪类多酚与其他单体

白藜芦醇源自虎杖、葡萄等，是研究最广泛的芪类多酚。早期综述系统总结了其改善 NAFLD 的多种机制(AMPK/SIRT1 激活、抗氧化、抗炎) [37]；近年整合证据研究进一步评估了其疗效与安全性[38]；白藜芦醇与二甲双胍联用经 AMPK 通路减轻肝脂肪变，提示协同策略的可行性[39]。其他值得关注的单体包括：熊果酸(山楂、女贞子等)经 AMPK 调节自噬减轻肝脂肪变[40]；茶氨酸(茶叶)调节肝细胞代谢改善 NAFLD [41]；紫草素(紫草)增强脂肪酸 β 氧化与能量消耗减轻肝脂肪变[42]。

4. 讨论

4.1. 临床研究证据

与机制研究的产出相比，中药单体在 NAFLD 人群中的临床证据要单薄得多，而且三种研究最多的单体——小檗碱、姜黄素与水飞蓟素——其证据成熟度并不同步。表 2 汇总了各单体主要临床试验的设计要素与结果，其中既有以肝脏脂肪含量或肝组织学为终点的确证性尝试，也有以转氨酶、超声分级为终点的探索性研究，结论并不一致。

Table 2. Key clinical trials of berberine, curcumin, and silymarin in the treatment of NAFLD
表 2. 小檗碱、姜黄素与水飞蓟素治疗 NAFLD 的关键临床试验

单体	研究	研究设计	样本量	干预方案(剂型/剂量/疗程)	主要终点	主要结果
小檗碱	Yan 等，2015 [43]	多中心、开放标签、平行对照随机试验(三臂)	184 例(单纯生活方式干预 62 例/生活方式干预 + 吡格列酮 60 例/生活方式干预 + 小檗碱 62 例)	小檗碱片剂 0.5 g，每日 3 次(1.5 g/d)，16 周	肝脂肪含量(磁共振波谱测定)	肝脂肪含量相对降幅 57.2%，优于单纯生活方式干预的 36.4% (P = 0.008)；体重、HOMA-IR 及血脂谱改善；不良反应以轻度胃肠道症状为主
小檗碱	Harrison 等，2021 [44]	II期、双盲、安慰剂对照随机试验	100 例(脂肪肝合并 2 型糖尿病)	小檗碱熊去氧胆酸盐(HTD1801) 500 mg 或 1000 mg，每日 2 次，18 周	肝脂肪含量变化(MRI-PDFF)	1000 mg 每日 2 次组肝脂肪绝对降幅−4.8%，优于安慰剂组的−2.0% (P = 0.011)；血糖控制、ALT、GGT 及体重改善；常见不良事件为腹泻与腹部不适
小檗碱	Lei 等，2026 [45]	多中心(11 家医院)、双盲、安慰剂对照随机试验	337 例(小檗碱 169 例/安慰剂 168 例；肥胖合并 MASLD 且无糖尿病)	小檗碱 1 g/d，口服，6 个月	内脏脂肪面积变化率与肝脂肪含量绝对变化(CT 测定)	两项主要终点组间均无显著差异(内脏脂肪面积 1.4%，肝脂肪含量 0.9%)；LDL-C (−7.72 mg/dL)、ApoB 与 hs-CRP 下降；不良事件发生率与安慰剂相当
小檗碱	Nejati 等，2022 [29]	随机对照试验(非盲，对照组未使用安慰剂)	50 例(25 例/25 例)	小檗碱 6.25 g/d (原文剂量表述，疑有误，约 7 周)	血脂谱、肝酶、空腹血糖	各项指标组间均无显著差异(空腹血糖 P = 0.055，肝酶 P > 0.3)；体重差异亦无统计学意义

续表

姜黄素	Panahi 等，2017 [46]	随机、双盲、安慰剂对照试验	102 例随机化(87 例完成)	磷脂复合物姜黄素 1000 mg/d，分 2 次口服，8 周	人体测量学指标、肝酶及肝脏超声分级	超声下脂肪变改善率 75.0%，安慰剂组 4.7% (P < 0.001)；AST、ALT 下降(P < 0.001)；BMI 与腰围下降；未见严重不良事件
姜黄素	Rahmani 等，2016 [47]	随机、双盲、安慰剂对照试验	80 例	姜黄素无定形分散体制剂 500 mg/d (含姜黄素类 70 mg)，8 周	肝脂肪含量与超声下 NAFLD 严重程度	脂肪变严重程度显著改善 (P < 0.001)；BMI、总胆固醇、LDL-C、甘油三酯、AST、ALT、血糖及 HbA1c 下降
姜黄素	Saadati 等，2019 [48]	随机、双盲、安慰剂对照试验(两组均接受生活方式干预)	50 例	普通姜黄素 1500 mg/d，12 周	肝脏纤维化、脂肪变、NF-κB 活性及 TNF-α	组内可见纤维化与 NF-κB 活性下降(P < 0.001、P < 0.05)，但各项指标组间均无显著差异；作者结论为不优于单纯生活方式干预
姜黄素	Gerami 等，2025 [49]	随机、双盲、安慰剂对照试验	NAFLD 相关肝纤维化患者(样本量有限)	纳米姜黄素 40 mg，每日 2 次，16 周	肝纤维化与脂肪变 (FibroScan)	肝纤维化指标呈改善趋势，但样本量有限，未达到确定性结论
水飞蓟素	Wah Kheong 等，2017 [50]	随机、双盲、安慰剂对照试验(以肝组织学为终点)	99 例(水飞蓟素 49 例/安慰剂 50 例；经活检确诊 NASH，NAS ≥ 4)	水飞蓟素 700 mg，每日 3 次(2.1 g/d)，48 周	NAS 下降 ≥30%的患者比例	主要终点未达标(32.7% vs 26.0%, P = 0.467)；纤维化改善 ≥ 1 级者更多(22.4% vs 6.0%, P = 0.023)，肝硬度下降 ≥ 30%者更多(24.2% vs 2.3%, P = 0.002)；安全性和耐受性良好
水飞蓟素	Jin 等，2024 [51]	随机、双盲、安慰剂对照试验	83 例(水飞蓟素 42 例/安慰剂 41 例；MASLD)	水飞蓟素 103.2 mg/d，24 周	肝硬度(LSM)与肝脂肪变 (CAP)，FibroScan 测定	LSM 显著下降(−0.21 vs +0.41, P = 0.015)，GGT 与 ApoB 下降；CAP 无变化；肠道菌群多样性升高，Oscillospiraceae 富集
水飞蓟素	Hasan, 2024 [52]	临床对照研究	NAFLD 患者	水飞蓟素制剂，口服	肝脂肪变与肝硬度	肝脂肪变与肝硬度指标改善

4.2. 转化瓶颈

中药单体的转化并不容易，首当其冲的是生物利用度。姜黄素、黄芩苷、白藜芦醇等研究较多的单体口服后吸收差、首过代谢强，血浆浓度常常达不到体外实验显示有效的水平，纳米制剂、前药与结构修饰正是针对这一短板兴起的策略[49]。剂量与安全性的问题同样现实：动物实验的有效剂量能否换算到人、长期服药是否安全，目前都缺少充分的数据，蒽醌类单体在这方面的顾虑尤其明显。但更值得反思的是证据本身的层级——大量机制结论来自单一细胞系或单一动物模型，多模型之间的交叉验证不足，药代动力学与药效学的关联分析少见，能够直接证明靶点因果关系的基因敲除或靶点失活实验更为稀缺[30]。4.1 节所揭示的临床试验结果分歧，在很大程度上也是这一层级问题的延伸：当剂量、制剂与终点都没有统一时，研究之间既无法互证，也无法互否。

4.3. 与现有治疗及新命名框架的关系

MASLD 这一命名逐渐被接受之后，疾病管理的重心进一步转向代谢危险因素的综合干预[3]。中药

单体大多经由 AMPK/SIRT1 这类代谢感受器起作用，其机制与生活方式干预、二甲双胍等现有药物之间存在协同空间[16] [39]，联合用药因此成为提高疗效、同时压低单药剂量的可行方向。新命名还强调疾病在代谢层面的异质性：同样诊断为 MASLD 的患者，其胰岛素抵抗程度与炎症表型可能相去甚远，把不同特征的人群混在一起评价同一单体，很可能是既往试验结论彼此矛盾的原因之一。

5. 总结与展望

中药单体治疗 NAFLD 的研究已形成以 AMPK/SREBP-1c/PPARα 脂代谢轴为核心、覆盖氧化应激、炎症、自噬/铁死亡与肠肝轴的多靶点机制图景；小檗碱、水飞蓟宾等单体已积累初步临床证据。但基础研究与临床证据之间仍存在明显落差，主要体现在生物利用度、证据级别与机制因果性三个方面。

未来研究可从以下方向推进：第一，深化机制研究，借助肝类器官、单细胞多组学与基因编辑技术，明确单体的直接分子靶点及其在特定细胞亚群(肝细胞、Kupffer 细胞、星状细胞)中的作用，尤其是组蛋白乳酸化、铁死亡等新机制维度；第二，开展高质量临床研究，以肝组织学或 MRI-PDFF 等可靠替代终点为指标，规范剂量、疗程与人群分层，并按 MASLD 新命名完善入选标准；第三，发展递送与协同策略，通过纳米制剂改善生物利用度，并探索单体－单体、单体－现有药物(如二甲双胍、GLP-1 受体激动剂)的协同组合；第四，关注安全性，建立蒽醌类等单体的长期毒理数据，完善中药单体“来源于中药、回归于临床”的转化链条。

参考文献

[1] Tacke, F. and Weiskirchen, R. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)/Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)-Related Liver Fibrosis: Mechanisms, Treatment and Prevention. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1-12. https://doi.org/10.21037/atm-20-4354

[2] Deprince, A., Haas, J.T. and Staels, B. (2020) Dysregulated Lipid Metabolism Links NAFLD to Cardiovascular Disease. *Molecular Metabolism*, **42**, Article 101092. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101092

[3] Kaewdech, A. and Sripongpun, P. (2024) Navigating the Nomenclature of Liver Steatosis: Transitioning from NAFLD to MAFLD and MASLD—Understanding Affinities and Differences. *Siriraj Medical Journal*, **76**, 234-243. https://doi.org/10.33192/smj.v76i4.267556

[4] Mashek, D.G. (2021) Hepatic Lipid Droplets: A Balancing Act between Energy Storage and Metabolic Dysfunction in NAFLD. *Molecular Metabolism*, **50**, Article 101115. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101115

[5] Sambandam, N. and Lopaschuk, G.D. (2003) AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Control of Fatty Acid and Glucose Metabolism in the Ischemic Heart. *Progress in Lipid Research*, **42**, 238-256. https://doi.org/10.1016/s0163-7827(02)00065-6

[6] Tian, C., Huang, R. and Xiang, M. (2024) SIRT1: Harnessing Multiple Pathways to Hinder NAFLD. *Pharmacological Research*, **203**, Article 107155. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107155

[7] Kim, W.S., Lee, Y.S., Cha, S.H., Jeong, H.W., Choe, S.S., Lee, M., *et al*. (2009) Berberine Improves Lipid Dysregulation in Obesity by Controlling Central and Peripheral AMPK Activity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **296**, E812-E819. https://doi.org/10.1152/ajpendo.90710.2008

[8] Li, S., Qian, Q., Ying, N., Lai, J., Feng, L., Zheng, S., *et al*. (2020) Activation of the AMPK-SIRT1 Pathway Contributes to Protective Effects of Salvianolic Acid a against Lipotoxicity in Hepatocytes and NAFLD in Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 560905. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.560905

[9] Dai, W., Hou, Q. and Ye, J. (2025) Rhein Alleviates Hepatic Steatosis in NAFLD Mice by Activating the AMPK/ACC/SREBP1 Pathway to Enhance Lipid Metabolism. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 255. https://doi.org/10.1186/s10020-025-01304-4

[10] Chen, Q., Liu, M., Yu, H., Li, J., Wang, S., Zhang, Y., *et al*. (2018) Scutellaria Baicalensis Regulates FFA Metabolism to Ameliorate NAFLD through the AMPK-Mediated SREBP Signaling Pathway. *Journal of Natural Medicines*, **72**, 655-666. https://doi.org/10.1007/s11418-018-1199-5

[11] Liu, X., Hu, M., Ye, C., Liao, L., Ding, C., Sun, L., *et al*. (2022) Isosilybin Regulates Lipogenesis and Fatty Acid Oxidation via the AMPK/SREBP-1c/PPARα Pathway. *Chemico-Biological Interactions*, **368**, Article 110250. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110250

[12] Liou, C.J., Wu, S.J., Shen, S.C., *et al*. (2020) Phloretin Ameliorates Hepatic Steatosis through Regulation of Lipogenesis and Sirt1/AMPK Signaling in Obese Mice. *Cell & Bioscience*, **10**, Article No. 114. https://doi.org/10.1186/s13578-020-00477-1

[13] Meng, Z., Lu, J., Ge, G., Wang, G., Zhang, R., Li, Y., *et al*. (2023) Ginsenoside Rb1 Induces Autophagic Lipid Degradation via miR-128 Targeting TFEB. *Food & Function*, **14**, 240-249. https://doi.org/10.1039/d2fo02719d

[14] Xing, L., Zhang, L., Liu, T., Hua, Y., Zheng, P. and Ji, G. (2011) Berberine Reducing Insulin Resistance by Up-Regulating IRS-2 mRNA Expression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Rat Liver. *European Journal of Pharmacology*, **668**, 467-471. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.036

[15] Yang, S., Cao, S.J., Li, C.Y., *et al*. (2024) Berberine Directly Targets AKR1B10 Protein to Modulate Lipid and Glucose Metabolism Disorders in NAFLD. *Journal of Ethnopharmacology*, **332**, Article 118354. https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118354

[16] Li, N., Chen, Q.W., Gong, X.L., *et al*. (2025) Metformin and Berberine Synergistically Improve NAFLD via the AMPK-SREBP1-FASN Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 29400. https://doi.org/10.1038/s41598-025-15495-7

[17] Gao, W., Xu, B., Zhang, Y., Liu, S., Duan, Z., Chen, Y., *et al*. (2022) Baicalin Attenuates Oxidative Stress in a Tissue-Engineered Liver Model of NAFLD by Scavenging Reactive Oxygen Species. *Nutrients*, **14**, Article 541. https://doi.org/10.3390/nu14030541

[18] Hu, S., Yang, Z., Li, L., Yan, Q., Hu, Y., Zhou, F., *et al*. (2024) Salvianolic Acid B Alleviates Liver Injury by Regulating Lactate-Mediated Histone Lactylation in Macrophages. *Molecules*, **29**, Article 236. https://doi.org/10.3390/molecules29010236

[19] Huang, Q., Xin, X., Sun, Q., An, Z., Gou, X. and Feng, Q. (2022) Plant-Derived Bioactive Compounds Regulate the NLRP3 Inflammasome to Treat NAFLD. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 896899. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.896899

[20] Liu, B. and Yu, J. (2021) Anti-NLRP3 Inflammasome Natural Compounds: An Update. *Biomedicines*, **9**, Article 136. https://doi.org/10.3390/biomedicines9020136

[21] Guan, Q., Wang, Z., Hu, K., Cao, J., Dong, Y. and Chen, Y. (2023) Melatonin Ameliorates Hepatic Ferroptosis in NAFLD by Inhibiting ER Stress via the MT2/cAMP/PKA/IRE1 Signaling Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 3937-3950. https://doi.org/10.7150/ijbs.85883

[22] Yue, F., Shi, Y., Wu, S., Xing, L., He, D., Wei, L., *et al*. (2023) Metformin Alleviates Hepatic Iron Overload and Ferroptosis through AMPK-Ferroportin Pathway in HFD-Induced NAFLD. *iScience*, **26**, Article 108560. https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108560

[23] Hou, Y., Gu, D., Peng, J., Jiang, K., Li, Z., Shi, J., *et al*. (2020) Ginsenoside Rg1 Regulates Liver Lipid Factor Metabolism in NAFLD Model Rats. *ACS Omega*, **5**, 10878-10890. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00529

[24] Song, Q. and Zhang, X. (2022) The Role of Gut-Liver Axis in Gut Microbiome Dysbiosis Associated NAFLD and NAFLD-HCC. *Biomedicines*, **10**, Article 524. https://doi.org/10.3390/biomedicines10030524

[25] Shi, A., Li, T., Zheng, Y., Song, Y., Wang, H., Wang, N., *et al*. (2021) Chlorogenic Acid Improves NAFLD by Regulating Gut Microbiota and GLP-1. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 693048. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693048

[26] Li, X., Yao, Y., Wang, Y., Hua, L., Wu, M., Chen, F., *et al*. (2022) Effect of Hesperidin Supplementation on Liver Metabolomics and Gut Microbiota in a High-Fat Diet-Induced NAFLD Mice Model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **70**, 11224-11235. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02334

[27] Wang, Y., Cui, S., Zheng, J., Li, Y., Li, P. and Hou, H. (2020) Berberine Ameliorates Intestinal Mucosal Barrier Dysfunction in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Rats. *Journal of King Saud University—Science*, **32**, 2534-2539. https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.03.019

[28] Lin, X., Zhang, J., Chu, Y., Nie, Q. and Zhang, J. (2024) Berberine Prevents NAFLD and HCC by Modulating Metabolic Disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, **254**, Article 108593. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108593

[29] Nejati, L., Movahedi, A., Salari, G.R., Moeineddin, R. and Nejati, P. (2022) The Effect of Berberine on Lipid Profile, Liver Enzymes, and Fasting Blood Glucose in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Randomized Controlled Trial. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*, **36**, 1-8. https://doi.org/10.47176/mjiri.36.39

[30] Yi, Q., Ouyang, X., Zhu, W. and Zhong, J. (2024) A Critical Evaluation of Berberine in NAFLD Management: Recommendations for Improved Research Methodology. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 981. https://doi.org/10.1186/s12967-024-05804-5

[31] Yin, X., Liu, Z. and Wang, J. (2023) Tetrahydropalmatine Ameliorates Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Switching Lipid Metabolism via AMPK-SREBP-1c-Sirt1 Signaling Axis. *Phytomedicine*, **119**, Article

155005. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155005

[32] Sun, R., Xu, D., Wei, Q., Zhang, B., Aa, J., Wang, G., *et al*. (2020) Silybin Ameliorates Hepatic Lipid Accumulation and Modulates Global Metabolism in an NAFLD Mouse Model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **123**, Article 109721. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109721

[33] Lu, Y., Zhang, C., Song, Y., Chen, L., Chen, X., Zheng, G., *et al*. (2023) Gallic Acid Impairs Fructose-Driven De Novo Lipogenesis and Ameliorates Hepatic Steatosis via AMPK-Dependent Suppression of SREBP-1/ACC/FASN Cascade. *European Journal of Pharmacology*, **940**, Article 175457. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175457

[34] Wang, H., Zhu, Y., Shi, P., Li, X., Bu, Q., Li, Y., *et al*. (2024) Ginsenoside Rb1 Improves Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Liver Organoids-on-a-Chip. *Engineered Regeneration*, **5**, 283-294. https://doi.org/10.1016/j.engreg.2024.06.002

[35] Yao, P. and Liu, Y. (2022) Terpenoids: Natural Compounds for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Therapy. *Molecules*, **28**, Article 272. https://doi.org/10.3390/molecules28010272

[36] He, L., Wang, C., Zhang, Y., Guo, C., Wan, Y. and Li, Y. (2021) Effect of Emodin on Hyperlipidemia and Hepatic Lipid Metabolism in Zebrafish Larvae Fed a High-Cholesterol Diet. *Chemistry & Biodiversity*, **19**, e202100675. https://doi.org/10.1002/cbdv.202100675

[37] Charytoniuk, T., Drygalski, K., Konstantynowicz-Nowicka, K., Berk, K. and Chabowski, A. (2017) Alternative Treatment Methods Attenuate the Development of NAFLD: A Review of Resveratrol Molecular Mechanisms and Clinical Trials. *Nutrition*, **34**, 108-117. https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.09.001

[38] He, X., Li, Y., Deng, X., Xiao, X. and Zeng, J. (2023) Integrative Evidence Construction for Resveratrol Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Preclinical and Clinical Meta-Analyses. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1230783. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1230783

[39] Afshari, H., Noori, S. and Zarghi, A. (2023) A Novel Combination of Metformin and Resveratrol Alleviates Hepatic Steatosis by Activating Autophagy through the CAMP/AMPK/Sirt1 Signaling Pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **396**, 3135-3148. https://doi.org/10.1007/s00210-023-02520-7

[40] Ma, Y., Ding, Q., Qian, Q., Feng, L., Zhu, Q., Si, C., *et al*. (2022) AMPK-Regulated Autophagy Contributes to Ursolic Acid Supplementation-Alleviated Hepatic Steatosis and Liver Injury in Chronic Alcohol-Fed Mice. *ACS Omega*, **8**, 907-914. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06252

[41] Liang, J., Gu, L., Liu, X., Yan, X., Bi, X., Fan, X., *et al*. (2022) L-Theanine Prevents Progression of Nonalcoholic Hepatic Steatosis by Regulating Hepatocyte Lipid Metabolic Pathways via the CAMKK*β*-AMPK Signaling Pathway. *Nutrition & Metabolism*, **19**, Article No. 29. https://doi.org/10.1186/s12986-022-00664-6

[42] Gwon, S.Y., Ahn, J., Jung, C.H., Moon, B. and Ha, T. (2020) Shikonin Attenuates Hepatic Steatosis by Enhancing Beta Oxidation and Energy Expenditure via AMPK Activation. *Nutrients*, **12**, Article 1133. https://doi.org/10.3390/nu12041133

[43] Yan, H.M., Xia, M.F., Wang, Y., *et al*. (2015) Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLOS ONE*, **10**, e0134172. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134172

[44] Harrison, S.A., Gunn, N., Neff, G.W., Kohli, A., Liu, L., Flyer, A., *et al*. (2021) A Phase 2, Proof of Concept, Randomised Controlled Trial of Berberine Ursodeoxycholate in Patients with Presumed Non-Alcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5733. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25701-5

[45] Lei, L., Wang, B., Zhao, L., *et al*. (2026) Berberine and Adiposity in Diabetes-Free Individuals with Obesity and MASLD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **9**, e2554152.

[46] Panahi, Y., Kianpour, P., Mohtashami, R., Jafari, R., Simental-Mendía, L. and Sahebkar, A. (2017) Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug Research*, **67**, 244-251. https://doi.org/10.1055/s-0043-100019

[47] Rahmani, S., Asgary, S., Askari, G., Keshvari, M., Hatamipour, M., Feizi, A., *et al*. (2016) Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Phytotherapy Research*, **30**, 1540-1548. https://doi.org/10.1002/ptr.5659

[48] Saadati, S., Sadeghi, A., Mansour, A., Yari, Z., Poustchi, H., Hedayati, M., *et al*. (2019) Curcumin and Inflammation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 133. https://doi.org/10.1186/s12876-019-1055-4

[49] Gerami, H., Mozaffari-Khosravi, H., Mansour, A., Sohrabpour, A.A., Poustchi, H., Hashemi Taheri, A.P., *et al*. (2025) Effect of Nano-Curcumin Supplementation on Liver Fibrosis in Patients with NAFLD-Associated Fibrosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 38043. https://doi.org/10.1038/s41598-025-21862-1

[50] Wah Kheong, C., Nik Mustapha, N.R. and Mahadeva, S. (2017) A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 1940-1949.e8.

https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.016

[51] Jin, Y., Wang, X., Chen, K., Chen, Y., Zhou, L., Zeng, Y., *et al*. (2024) Silymarin Decreases Liver Stiffness Associated with Gut Microbiota in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 239. https://doi.org/10.1186/s12944-024-02220-y

[52] Hasan, M.K. (2024) Effect of Silymarin on Hepatic Steatosis and Stiffness in Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **14**, Article 102343. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102343