

中药治疗MASLD药效物质筛选与辨识的研究进展

丁亚东, 尚 靖*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2025年6月2日; 录用日期: 2025年7月2日; 发布日期: 2025年7月7日

摘 要

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)是全球最常见的慢性肝病, 其高患病率和复杂病理机制对公共卫生构成重大挑战。中药凭借多成分、多靶点、多通路的特性, 在MASLD治疗中展现出独特优势, 但其药效物质基础和作用机制的阐明因成分复杂性而面临困难。本文系统综述了近年来中药治疗MASLD药效物质筛选与辨识的研究进展, 不仅阐述了生物活性追踪法、谱效关系分析、亲和色谱筛选、体内过程研究、多组学技术及网络药理学分析, 等多种方法的原理与应用, 更对其优缺点、适用范围及局限性进行了比较与深入评估, 旨在为研究者选择合适策略提供指导。本文同时探讨了如何结合中药整体观与配伍理论优化筛选策略, 以期更好地揭示复方药效物质及其协同机制。此外, 展望了超分子荧光探针、分子互作表征技术、微流控与类器官技术等前沿技术在未来研究中的应用潜力。这些方法结合现代分析技术与系统生物学手段, 显著提升了药效物质筛选的效率与精准性, 为揭示中药治疗MASLD的作用机制、发现候选药物及推动中药现代化提供了重要参考。

关键词

代谢功能障碍相关脂肪性肝病, 中药, 药效物质, 筛选辨识

Research Progress on Screening and Identification of Pharmacologically Active Substances in Traditional Chinese Medicine for the Treatment of MASLD

Yadong Ding, Jing Shang*

School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Jun. 2nd, 2025; accepted: Jul. 2nd, 2025; published: Jul. 7th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 丁亚东, 尚靖. 中药治疗 MASLD 药效物质筛选与辨识的研究进展[J]. 药物资讯, 2025, 14(4): 217-226.
DOI: 10.12677/pi.2025.144026

Abstract

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD) is the most common chronic liver disease globally, posing a significant public health challenge due to its high prevalence and complex pathological mechanisms. Traditional Chinese medicine (TCM), with its characteristics of multiple components, multiple targets, and multiple pathways, demonstrates unique advantages in the treatment of MASLD. However, the elucidation of its pharmacologically active substances and mechanisms of action faces difficulties due to the complexity of its components. This article systematically reviews the research progress in screening and identifying the pharmacologically active substances of TCM for treating MASLD in recent years. It not only elaborates on the principles and applications of various methods such as bioactivity-guided isolation, spectrum-effect relationship analysis, affinity chromatography screening, *in vivo* process studies, multi-omics technologies, and network pharmacology analysis, but also compares and deeply evaluates their advantages, disadvantages, scope of application, and limitations, aiming to provide guidance for researchers to select appropriate strategies. This article also discusses how to combine the holistic view and compatibility theory of TCM to optimize screening strategies, in order to better reveal the pharmacologically active substances of compound prescriptions and their synergistic mechanisms. Furthermore, it looks forward to the application potential of cutting-edge technologies such as supramolecular fluorescent probes, molecular interaction characterization techniques, microfluidics, and organoid technology in future research. These methods, combined with modern analytical techniques and systems biology approaches, have significantly improved the efficiency and accuracy of screening pharmacologically active substances, providing important references for revealing the mechanisms of TCM in treating MASLD, discovering candidate drugs, and promoting the modernization of TCM.

Keywords

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Traditional Chinese Medicine, Pharmacologically Active Substances, Screening and Identification

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

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(Metabolic dysfunction-associated Steatotic Liver Disease, MASLD), 作为取代非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的新命名, 已成为全球范围内最常见的慢性肝脏疾病, 其患病率持续攀升, 给全球公共卫生系统带来了巨大负担[1]。这一命名转变不仅旨在减少污名化, 更关键在于强调了代谢功能障碍(如肥胖、2 型糖尿病、血脂异常等)在疾病发生发展中的核心驱动作用, 并推动了基于阳性诊断标准的临床实践[2] [3]。MASLD 疾病谱广泛, 从单纯性肝脂肪变(MASL)到具有炎症和肝细胞损伤的代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH), 后者是导致肝纤维化、肝硬化乃至肝细胞癌(HCC)进展的关键阶段[4]。尤为值得关注的是, MASLD 患者心血管疾病(CVD)的发生率和死亡率显著升高, CVD 已成为该人群的首要死因[5]-[7]。

尽管对 MASLD 病理生理机制的理解日益深入, 涉及脂质累积、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应、肠道菌群失调等多个复杂环节, 但目前只有 Rezdiffra 通过了 FDA 批准用于治疗重度 MASLD [8]-[10]。在此背景下, 具有数千年临床应用历史和独特理论体系的中药, 凭借其多成分、多靶点、多通路的作用

特点, 在干预复杂代谢性疾病方面展现出独特的优势和潜力, 日益受到研究界的关注[11]-[14]。

然而, 中药成分的复杂性是阐明其药效物质基础和作用机制的主要障碍。传统的基于分离纯化和单体药理活性评价的研究模式, 往往耗时费力, 且难以完全体现中药“君臣佐使”配伍理论下的整体协同效应。为了克服这些局限, 现代科学技术的发展催生了一系列新的筛选和辨识策略, 旨在更高效、精准、系统地揭示中药治疗 MASLD 的活性成分及其作用机制。本文旨在系统综述近年来在中药治疗 MASLD 药效物质筛选与辨识方面取得的研究进展, 我们不仅重点介绍多种方法的原理、应用实例, 包括经典的生物活性追踪法, 基于色谱-质谱联用的谱效关系分析和亲和色谱筛选, 关注药物动态行为的体内过程研究, 系统层面的多组学技术和网络药理学分析, 以及代表未来方向的超分子荧光探针、分子互作表征技术、微流控与类器官模型等前沿技术的应用。更将深入剖析其各自的优缺点适用性与局限性, 并进行比较分析, 以期研究者选择和优化实验方案提供切实的指导。同时, 本文将结合中药的整体观和复方配伍理论, 探讨如何优化药效物质的筛选策略, 以更有效地揭示中药治疗 MASLD 的协同增效机制。希望通过本综述, 能为深入理解中药治疗 MASLD 的作用机制、发现新的候选药物以及推动中药现代化研究提供有价值的参考与启示。

2. 基于生物活性追踪法研究中药治疗 MASLD 的药效物质

生物活性追踪法(Bioactivity-guided fractionation)是一种结合生物学实验与化学分离技术的方法, 通过观察不同中药提取物的生物学活性, 逐步筛选出具有治疗 MASLD 作用的活性成分[15]。Lu [16]通过该方法评估毛瓣绿绒蒿不同提取馏分对脂肪积累的抑制作用, 发现乙酸乙酯部分显著降低了肝细胞内甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平, 抑制脂肪滴的积累, 并通过调控 AMPK/SREBP-1c/PPAR- α 信号通路促进脂质代谢平衡。进一步通过高效液相色谱(HPLC)和核磁共振(NMR)分析, 从该活性部分成功分离出 13 种化合物。

生物活性追踪法高度依赖实验模型来验证活性, 细胞模型和动物模型在反应机制、代谢途径和靶点等方面存在差异, 生物活性的表现可能在不同模型间不一致。这种依赖性既是其筛选精准性的基础, 也可能导致结果解读的复杂性。在细胞模型研究中, Liu [17]采用生物活性追踪法, 通过尼罗红和油红 O 染色技术发现罗汉松叶乙酸乙酯部分有效抑制游离脂肪酸(FFA)诱导的肝细胞脂肪积累, 并在高脂饮食诱导的 MASLD 小鼠模型中验证其改善脂肪肝症状的效果。通过 HPLC 分离, 从活性部分中鉴定出包括(2R, 3R)-astilbin (AS)、hyposide (HY)、guaijaverin (GU)和 quercitrin (QU)在内的四种成分, 其中 AS 和 HY 表现出显著的脂肪积累抑制作用。而在动物模型研究中, Sun [18]结合高脂饮食小鼠模型, 利用实时 PCR 和西方印迹技术验证了毛黄莲花提取物能显著降低脂肪生成因子的表达, 恢复肝功能至正常水平。从其活性更强的二氯甲烷组分中, 进一步分离并鉴定了 loliolide 和 pinoresinol 两种化合物, 发现它们通过增强肝脏 X 受体(LXR)的泛素化降解抑制脂肪生成。

生物活性追踪法对实验模型的依赖性以及高通量筛选和成分鉴定的挑战, 提示我们在应用该方法时需结合多模型验证和先进分析技术, 以进一步提升筛选效率和结果可靠性。

3. 基于谱效关系研究中药治疗 MASLD 的药效物质

谱效关系研究通过数学模型将中药的化学指纹图谱与药效指标相结合, 揭示潜在的药效物质, 鉴于 MASLD 具有脂质代谢紊乱、炎症、氧化应激和纤维化等多样的病理机制与中药多成分、多靶点作用特点的高度契合性, 谱效关系已成为阐明中药治疗 MASLD 药效物质基础的有效工具[19]。

MASLD 的复杂病理机制需要针对不同的病理阶段筛选活性物质, 谱效关系研究在此展现了显著的应用潜力。Wang [20]的研究通过 UPLC-PDA 技术建立了金银花样本的指纹图谱, 以 AST 和 ALT 的抑制

水平为药效指标, 利用灰色关联分析和偏最小二乘回归筛选出桃叶珊瑚苷、异绿原酸 A 和异绿原酸 C 为关键保肝成分, 并通过网络药理学和分子对接验证了 Caspase-3 为潜在靶点。Lv [21] 则通过 UHPLC 指纹图谱和 CCK-8 实验, 结合多种分析方法筛选出蛇床子的 8 种抗肝癌活性成分, 并通过单体化合物实验确认其药效。

然而, 中药成分的结构与活性之间往往呈现复杂的非线性关系, 传统方法如 QSAR 模型的线性假设可能不成立。王恒[22]只用灰色关联度分析决明子总蒽醌提取物中的多种成分通过协同作用保护肝脏, 揭示了成分间相互作用的复杂性。为应对这一挑战, 研究者开始引入现代计算技术, Huang [23] 引入了反向传播神经网络等机器学习模型, 成功处理了茺蔚三龙汤成分与抗氧化活性之间的非线性关系, 筛选出与 DPPH 和 FRAP 试验相关的活性成分, 证明了现代技术在提升谱效关系研究能力方面的潜力。

综上, 谱效关系研究在筛选治疗 MASLD 的中药药效物质中具有提高筛选效率、揭示成分-活性关系和多靶点机制分析等优势。然而, 成分复杂性、非线性关系和高维数据处理等挑战仍需解决。通过引入现代计算技术和多学科交叉方法, 并结合实验验证, 谱效关系研究将在 MASLD 治疗中发挥更大作用, 推动中药现代化的深入发展。

4. 基于亲和色谱研究中中药治疗 MASLD 的药效物质

亲和色谱通过靶向筛选与特定的受体、酶或其他生物大分子结合的中药成分, 能够高效地筛选出与脂肪肝治疗相关的活性成分。Zhang [24] 发现莲叶提取物能够显著促进 HepG2 细胞的葡萄糖消耗, 并展示出抑制 α -葡萄糖苷酶、胰腺脂肪酶和 COX-2 的活性。进一步通过生物亲和力超滤法结合 HPLC-MS/MS 筛选出了四种潜在活性成分, 包括 N-去甲基莲心碱、莲心碱、2-羟基-1-甲氧基阿波非啡和异鼠李素-3-O-葡萄糖苷。通过酶抑制实验和分子对接验证了这些候选化合物的酶抑制活性。Liu [25] 利用生物亲和力超滤-液相色谱/质谱(UPLC/MS)方法, 从刺黄莲中筛选出至少 17 种与超氧化物歧化酶(SOD)结合的奎宁酸衍生物, 并通过植物化学方法进一步分离出其中 12 种(包括 3 种新化合物)。这些化合物在 DPPH 和 FRAP 方法中表现出较强的抗氧化活性, 尤其是化合物 4 和 6~11, 其抗氧化活性与维生素 C 相当, 且能够有效减轻 L02 细胞 H_2O_2 诱导的氧化损伤, 降低 ROS 和 MDA 的产生, 并激活 SOD 酶。

亲和色谱具有高选择性和高纯度的特点, 能够在复杂的中药提取物中选择出具有靶向效应的药效成分, 避免了干扰成分的影响。Zeng [26] 通过制备磁性(Fe_3O_4)@硬脂酰-CoA 脱饱和酶 1 (SCD1)材料, 并使用超高效液相色谱-质谱(UPLC-MS)技术快速筛选生姜中的 SCD1 抑制剂。发现生姜中的主要成分为姜辣素, 且 10-姜辣素比 8-姜辣素和 6-姜辣素更能与 SCD1 结合。进一步研究表明, 姜辣素类化合物能够改善由游离脂肪酸(FFA)引起的脂质积累, 且 10-姜辣素在改善此过程中的效果最佳。

亲和色谱能够实现动态筛选, 实时监控中药成分与靶点的结合情况。这种实时监控不仅能提高筛选的精度, 还能加快药效物质的筛选过程。Li [27] 提出了一种新型的葡萄糖锌基多孔配位聚合物(PCP)作为细胞膜(CMs)的载体, 制备了细胞膜涂层的 PCP (CMPCP), 通过优化细胞破碎方法和最大吸附的细胞膜量, 确定了 PCP 上固定的蛋白质数量。通过 LC-MS/MS 分析正常组与 MASLD 组的 CMPCP, 发现绿原酸和槲皮素是越橘叶的潜在的活性成分。

亲和色谱作为一种高效的药效物质筛选方法, 在实际应用中仍面临一定挑战。MASLD 的发病机制复杂, 涉及多靶点和多通路, 靶点和亲和配体的选择需更加精准。中药复方成分多样, 干扰物质可能降低筛选特异性, 且不同成分与靶点的结合亲和力差异较大, 增加了筛选难度。

5. 基于体内过程研究中中药治疗 MASLD 的药效物质

体内过程研究包括药物的吸收、分布、代谢和排泄(ADME), 常用的实验方法包括动物模型、标记化

合物、血浆和组织分布分析等。中药成分的生物利用度通常较低, 通过体内研究可以了解药物是否能够有效被吸收。对于 MASLD 的治疗, 药物必须通过肠道吸收进入血液循环, 以到达肝脏发挥作用。Liang [28]发现人参皂苷提取物(GE)在剂量依赖性地缓解高脂饮食(HFD)诱导的 C57BL/6J 小鼠 MASLD 症状的同时, 调节了肠道菌群的失衡, 缓解了由菌群失调引起的肠道通透性增加和代谢性内毒素血症。通过血清药理学、网络药理学分析, 识别了 20 种在小鼠血浆中的成分, 这些成分与 82 个 MASLD 相关靶标相互作用, 表明人参皂苷对 MASLD 的作用可能通过抗炎、调节代谢平衡等途径实现。

药物需要在肝脏等相关靶点积累, 了解药效物质在体内的分布情况, 尤其是对肝脏、脂肪组织和血液中药物浓度的影响, 对于 MASLD 治疗至关重要。Li [29]发现银杏叶提取物(EGB)在 MASLD 大鼠体内的药代动力学特征呈剂量依赖性, 随着 EGB 剂量从 3.6 mg/kg 至 32.4 mg/kg 的增加, 银杏内酯和黄酮类成分的血浆暴露量显著增加。银杏内酯 A、B、C 和银杏内酯的半衰期较短, 而槲皮素、山奈酚和异槲皮素的半衰期较长。MASLD 通过增加肝脏中 Oatp1b2 的表达, 导致匹伐他汀的血浆浓度降低约 50%。而 EGB 的给药(3.6~32.4 mg/kg)显著提高了匹伐他汀的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 。通过在 hOATP1B1-HEK293 细胞中测试, 发现槲皮素和异槲皮素能够抑制 OATP1B1 介导的 3H -ES 摄取, IC_{50} 值分别为 $3.28 \pm 1.08 \mu M$ 和 $46.12 \pm 5.25 \mu M$ 。

MASLD 相关的药效物质需要通过肝脏代谢, 体内研究可以揭示药效物质在体内的代谢途径以及代谢产物的生物活性。Tang [30]研究采用超高效液相色谱四极杆-飞行时间质谱(UPLC Q-TOF/MS)技术对黄芪葛根汤的化学成分进行了分析, 并在血液中鉴定出 12 种吸收到血液中的化学成分。通过代谢组学技术, 分析获得 48 个高脂血症模型的生物标志物, 并构建了血液吸收成分与内源性生物标志物之间的关系模型, 发现葛根素、橙皮素、葛根糖苷、毛蕊异黄酮和单羟基黄酮与黄芪葛根汤调节的生物标志物具有高度相关性。

尽管基于体内研究具有生物学相关性强、靶向性明确等优点, 但也面临实验模型差异、药物相互作用复杂、伦理和成本等挑战。通过结合其他技术手段, 基于体内过程研究有望为中药治疗 MASLD 的药效物质提供重要支持。

6. 基于多组学研究中中药治疗 MASLD 的药效物质

代谢组学研究通过分析中药对 MASLD 相关代谢产物的影响, 帮助识别药效物质的代谢产物及其作用机制。Xu [31]通过拆解方剂并采用非靶向代谢组学策略, 探讨了地五养肝方与其组成的单一草药: 茵陈、姜黄、熟地黄、五味子及甘草对 MASLD 的治疗效果。采用 UPLC-QTOF-MS/MS 分析, 鉴定了 23 种与 MASLD 进展相关的差异代谢物, 其中 19 种在地五养肝方治疗组中得到了改善。与单一草药相比, 地五养肝方在调节代谢物及其相关代谢通路方面表现出最广泛的调节作用, 主要涉及脂质代谢和氨基酸代谢。同时, 研究发现, 每种草药在地五养肝方中对 MASLD 及其代谢通路的调节作用不同, 其中五味子和姜黄在 MASLD 的调节作用上关系最为密切。

脂质组学能够系统分析 MASLD 模型中脂质的种类和含量变化。脂质组学的研究可以进一步验证转录组学的结果, 并通过质谱分析等技术筛选潜在的药效物质。Wang [32]通过高脂饮食建立 SD 大鼠 MASLD 模型, 并对其连续 6 周的不同极性柴胡组分治疗, 结果显示低极性柴胡组分显著减轻了高脂饮食诱导的 MASLD 表现, 包括体重、肝脏重量及内脏脂肪重量的下降。通过肝脏转录组分析和脂质组学数据, 研究发现低极性柴胡组分可以调节脂肪酸代谢, 改善 MASLD 模型大鼠的脂质代谢, 主要通过甘油磷脂和甘油酯代谢途径。RT-qPCR 分析显示, 低极性柴胡组分能够调节脂质相关基因的表达, 进一步支持了其在脂质代谢中的作用。

尽管面临数据分析复杂性和成本较高的挑战, 多组学研究为筛选 MASLD 治疗的药效物质、解析中

药作用机制提供了精准而全面的科学依据, 为中药现代化研究奠定了坚实基础。

7. 基于网络药理学研究中中药治疗 MASLD 的药效物质

网络药理学是利用生物信息学、系统生物学等技术, 通过构建药物成分、靶标、疾病之间的网络关系, 研究药物作用机制的跨学科方法。MASLD 的治疗不仅仅是针对单一靶点的作用, 网络药理学的优势在于能够同时考虑多个靶点和通路的作用, 分析中药复方的综合效应, 为筛选药效物质提供更系统化的支持。Tong [33] 从 TCMSP 数据库获取了肾气丸的活性成分及相关靶点, 通过 OMIM 和 GeneCards 数据库获得 MASLD 的潜在靶点。利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件分析了肾气丸和 MASLD 的交集基因, 构建了蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络, 并筛选出核心靶点。通过 DAVID 数据库进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析, 发现肾气丸的 15 个抗 MASLD 活性成分及 99 个潜在靶点被识别出来, 其中槲皮素、凯美吡酮、豆甾醇、天仙子甙和四氢阿尔斯托宁是主要的活性成分, AKT1、TNF、MAPK8、IL-6 和 VEGFA 是主要靶点。

脂肪肝的发病机制复杂, 网络药理学能够揭示药效物质对多个靶点的作用机制, 提供新的治疗策略。Liu [34] 利用网络药理学筛选了 77 个杠板归与 MASLD 的交集基因, KEGG 分析显示, 杠板归主要通过 PI3K/AKT 信号通路调节葡萄糖-脂质代谢, 从而对 MASLD 产生治疗作用。同时, GO 富集分析表明, 杠板归还通过细胞因子介导的信号通路调节炎症反应。实验结果表明, 杠板归在高脂饮食诱导的 MASLD 小鼠模型中, 以剂量依赖方式有效改善了胰岛素抵抗, 激活 PI3K/AKT 信号通路。此外, 杠板归还通过抑制 NF- κ B 通路阻断了细胞因子的产生, 减少了免疫细胞的浸润。进一步的成分-靶点-通路网络分析发现, 杠板归的主要活性成分包括槲皮素、黄芩素、姜黄素、芹菜素和大豆异黄酮, 这些成分通过与 AKT1、PIK3R1、MAPK1 等靶点的良好结合, 进一步验证了杠板归对 PI3K/AKT 通路的影响。

网络药理学虽能克服传统单一靶点研究的局限性, 但仍面临一定挑战, 如数据来源的可靠性、模型预测的准确性等。未来, 随着数据库完善和算法优化, 网络药理学有望进一步推动中药治疗 MASLD 的药效物质筛选。

8. 基于新技术的中药治疗 MASLD 药物物质研究展望

近年来, 超分子荧光探针、分子互作表征技术以及微流控与类器官技术等前沿技术, 因其高通量、精准性和模拟体内环境的优势, 开始被探索应用于中药药效物质筛选与机制研究。尽管这些技术在中药治疗 MASLD 药效物质筛选领域的应用尚处于起步阶段, 其潜在价值不容忽视。本节将介绍这些技术的原理及其在中药研究中的应用前景, 以期对未来研究提供方向

8.1. 基于超分子荧光探针的中药治疗 MASLD 研究展望

超分子荧光探针由主体分子和客体分子非共价相互作用形成, 能够对目标分子产生特异性的荧光信号响应。超分子荧光探针结合高通量筛选技术, 可快速识别和筛选中药的活性成分。Li [35] 利用 CRISPR/Cas9 技术构建了 HEK293T 细胞模型, 并检测了 NRF2 靶基因血红素氧合酶-1 (HMOX1) 的表达, 使用纳米荧光素酶标签验证了这一模型。经过已知 NRF2 激活剂的验证后, 研究筛选了 1200 种 FDA 批准的药物, 发现了六种化合物能增强 NRF2 活性并促进抗氧化反应, 在体外对氢过氧化物诱导的氧化应激和肝癌 HUH-7 细胞中的脂滴积聚具有保护作用。

通过设计特异性荧光探针, 可用于检测脂质积累评估药效物质对脂质代谢的调控作用。Wang [36] 构建并筛选了准脂滴靶向和过氧亚硝酸盐(ONOO-)响应的荧光探针 MBDP-Py+, 用于研究 MASLD 与药物诱导肝损伤之间的相互作用。通过监测 ONOO-水平的上调和脂肪滴(LDs)的积累, MBDP-Py+在评估

MASLD 早期毒性和诊断抗癌药物引起的肝损伤方面, 比组织染色和血清标志物检测更加灵敏和高效。

特异性荧光探针可以识别精准位点, 靶向非酒精性脂肪肝代谢通路。Li [37]通过筛选识别位点, 成功地开发出比率探针 PPG-Np-RhPhCO。该探针能够选择性响应氢多硫化物(H_2Sn , $n > 1$), 避免与生物硫醇和过硫化物发生相互作用。研究首次将此探针应用于 MASLD 模型中, 成功成像了细胞内的 H_2Sn , 并揭示了药物处理的 MASLD 细胞模型中 H_2Sn 的生成途径。Yan [38]开发了一种新的荧光探针(Mem-pH), 能够基于亲脂作用和静电作用力牢固地锚定细胞膜, 并通过荧光强度检测细胞膜 pH 值。Mem-pH 能够成功区分和检测不同程度的 MASLD 组织, 提供了早期诊断 MASLD 的希望。

尽管仍存在探针稳定性、专一性等挑战, 但基于超分子荧光探针的药效物质筛选方法, 为中药治疗 MASLD 药效物质的研究提供了一种高效、精准、实时的筛选工具。

8.2. 基于分子互作表征技术的中药治疗 MASLD 研究展望

分子互作表征技术通过直接或间接检测中药化学成分与靶标蛋白、DNA、RNA、脂质之间的相互作用, 揭示活性成分的作用机制。可分为生物物理学方法(如表面等离子共振 SPR、微量热泳动技术 MST、等温滴定量热 ITC)、化学生物学方法(如化学蛋白质组学、共价捕获技术)、结构生物学方法(如核磁共振 NMR、冷冻电子显微镜 Cryo-EM)等。

MASLD 的发生发展涉及脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激等过程。通过分子互作表征技术可以筛选出与疾病不同靶点的具有高亲和力的中药化合物。Zhang [39]发现没食子酸通过激活 AMPK 通路, 调节脂质代谢, 修复肝脏损伤, 并逆转线粒体功能, 从而有效减缓 MASLD 进展。通过分子对接、表面等离子共振和细胞热变位等实验, 证实没食子酸能够直接与 $AMPK\alpha$ 结合, 从而抑制 ACC - $PPAR\alpha$ 信号通路。Huang [40]发现咖啡因通过激活 HepG2 细胞中的 EGFR-ERK1/2 信号通路, 促进低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的 mRNA 和蛋白质表达。进一步的表面等离子共振 (SPR) 分析表明, 咖啡因通过直接与 EGFR 胞外结构域结合来增强 LDLR 的表达。此外, 在高脂饮食诱导的 ApoEKO 小鼠模型中, 咖啡因显著改善了 MASLD 和相关血液指标, 且与体外实验一致, 咖啡因同样激活 EGFR-ERK1/2 信号通路并促进 LDLR 的表达。

中药成分复杂, 分子互作技术可用于解析多组分协同作用机制, 探索不同活性成分之间的竞争或协同作用。Zhang [41]研究了三种黄酮类化合物(甘草黄酮、槲皮苷和美克酮)与人血清白蛋白(HSA)之间的相互作用。研究采用了光谱技术、等温滴定量热法(ITC)和分子对接分析。结果表明, 这些黄酮与 HSA 的结合是一个静态猝灭过程。ITC 和荧光结果均表明, 黄酮与 HSA 之间的相互作用主要由熵变化驱动。槲皮苷由于熵和焓的变化, 是对 HSA 影响最强的猝灭剂。

尽管仍面临样品纯度、成本等挑战但基于分子互作表征技术具有高通量筛选能力, 可提供直接的分子相互作用数据, 提高中药治疗 MASLD 的药效物质筛选的可靠性。

8.3. 基于微流控和类器官技术的中药治疗 MASLD 研究展望

微流控技术(Microfluidics)通过精确控制微小液体流动, 实现高通量、多参数的细胞培养和药效评估。通过微流控芯片培养肝细胞, 可以构建动态肝脏模型, 研究药物对肝细胞脂质积累、炎症反应等的影响。Du [42]通过在芯片上共同培养肝细胞, 并利用微流控来模拟来自肝门静脉(PV)和肝动脉(HA)的动态流动提供不同的营养供应, 成功重现了肝小叶的微环境, 并通过分层供应葡萄糖和自由脂肪酸(FFA)来再现肝小叶的脂质分布及 MASLD 的进展。

类器官技术(Organoid Technology)通过干细胞或组织来源细胞的三维培养, 形成类肝组织结构, 具有生理功能。相较于传统二维细胞培养, 类器官更能模拟体内组织微环境, 用于评估中药的生物利用度、

代谢能力和药效机制。Pingitore [43]使用由肝细胞(HepG2)和肝星状细胞(LX-2)组成的三维多谱系球体(24:1 的比例),并通过添加自由脂肪酸来诱导脂肪积累和纤维化。研究表明,肝星状细胞有助于三维球体的致密性,并且在暴露于自由脂肪酸后,球体内积累了脂肪和胶原蛋白。进一步研究发现,通过将球体与临床试验中的药物(如利拉鲁肽和艾拉非布)共同孵育,能够有效地减轻脂肪和胶原的积累。

微流控-类器官联合,在微流控平台上培养肝类器官,可形成动态供养微环境,更接近体内状态,模拟中药在体内的代谢和作用。Teng [44]开发了一种新的药物测试平台——SteatoChip,用于模拟和研究 MASLD。该平台通过使用 HepaRG 类器官,并在微流控设备中进行原位分化后,表现出更高的肝细胞分化程度,以及更为均匀的肝细胞分布,且其肝细胞功能显著增强。当使用自由脂肪酸(FFA)诱导时,类器官中脂质积累水平显著升高,葡萄糖调控机制改变、Akt 磷酸化水平降低。进一步成功检测了三种抗脂肪变性的药物(盐酸二甲双胍、盐酸吡格列酮和奥贝胆酸)对脂肪变性的改善效果。

微流控与类器官技术,为中药治疗 MASLD 的药效物质筛选提供了一种高通量、精准、高生理相关性的体外研究策略。该技术不仅能够模拟 MASLD 的病理生理特征,还可用于评估中药单体及复方的药效及作用机制。

9. 总结

代谢功能障碍相关脂肪肝已成为全球范围内影响人类健康的重要慢性疾病,其高患病率和复杂的病理机制对人类健康和公共卫生系统构成了严峻挑战。中药因其多成分、多靶点和整体调节的优势,在 MASLD 的防治研究中备受关注。然而,中药成分复杂,作用机制不明,如何精准筛选并解析其中的药效物质,是当前研究的关键问题。本综述系统总结了近年来中药治疗 MASLD 药效物质筛选的主要研究方法,包括生物活性追踪法、谱效关系分析、亲和色谱筛选、体内过程研究、多组学分析、网络药理学并展望了超分子荧光探针、分子互作表征技术以及微流控与类器官技术等前沿技术在中药治疗 MASLD 药效物质研究中的潜力。这些方法为中药治疗 MASLD 的活性成分筛选和作用机制研究提供了有力支撑。

参考文献

- [1] Miao, L., Targher, G., Byrne, C.D., Cao, Y. and Zheng, M. (2024) Current Status and Future Trends of the Global Burden of MASLD. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **35**, 697-707. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.007>
- [2] Zhang, G.Y. and Brandman, D. (2025) A Clinical Update on MASLD. *JAMA Internal Medicine*, **185**, 105-107. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.6431>
- [3] Younossi, Z.M., Paik, J.M., Stepanova, M., Ong, J., Alqahtani, S. and Henry, L. (2024) Clinical Profiles and Mortality Rates Are Similar for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **80**, 694-701. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.01.014>
- [4] Wang, X., Zhang, L. and Dong, B. (2024) Molecular Mechanisms in MASLD/MASH-Related HCC. *Hepatology*. Online Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000786>
- [5] Ioannou, G.N. (2025) MASLD and Non-Liver-Related Mortality: Association, Independent Association and Causality. *Journal of Hepatology*. Ahead of Print. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.04.020>
- [6] Targher, G., Byrne, C.D. and Tilg, H. (2024) MASLD: A Systemic Metabolic Disorder with Cardiovascular and Malignant Complications. *Gut*, **73**, 691-702. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330595>
- [7] Fan, X., Song, Y. and Zhao, J. (2024) Evolving Liver Disease Insights from NAFLD to MASLD. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **35**, 683-686. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.012>
- [8] Powell, E.E. (2025) A New Treatment and Updated Clinical Practice Guidelines for MASLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **22**, 88-89. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-01014-y>
- [9] Steinberg, G.R., Valvano, C.M., De Nardo, W. and Watt, M.J. (2025) Integrative Metabolism in MASLD and MASH: Pathophysiology and Emerging Mechanisms. *Journal of Hepatology*. Ahead of Print. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.02.033>
- [10] Byrne, C.D., Targher, G. and Tilg, H. (2024) Thyroid Hormone Receptor-Beta Agonists: New MASLD Therapies on the

- Horizon. *Gut*, **73**, 573-581. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330596>
- [11] 张杰, 魏颖, 苏丽娅, 等. 中药鞣质类成分治疗代谢性疾病研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(6): 1546-1552.
- [12] Zhang, H., Tian, J., Lian, F., Li, M., Liu, W., Zhen, Z., *et al.* (2021) Therapeutic Mechanisms of Traditional Chinese Medicine to Improve Metabolic Diseases via the Gut Microbiota. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article 110857. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110857>
- [13] Zhu, L., Li, S., Zheng, W., Ni, W., Cai, M. and Liu, H. (2023) Targeted Modulation of Gut Microbiota by Traditional Chinese Medicine and Natural Products for Liver Disease Therapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 110857. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1086078>
- [14] Zhou, H., Ma, C., Wang, C., Gong, L., Zhang, Y. and Li, Y. (2021) Research Progress in Use of Traditional Chinese Medicine Monomer for Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *European Journal of Pharmacology*, **898**, Article 173976. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173976>
- [15] 张月华, 蒋才武. 抗肿瘤中药药效物质筛选与辨识的研究方法进展[J]. 中南药学, 2020, 18(9): 1517-1522.
- [16] Lu, Q., La, M., Wang, Z., Huang, J., Zhu, J. and Zhang, D. (2025) Investigation of Active Components of *Meconopsis integrifolia* (Maxim.) Franch in Mitigating Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 50. <https://doi.org/10.3390/ijms26010050>
- [17] Liu, Y., Lin, L., Tung, Y., Ho, S., Chen, Y., Lin, C., *et al.* (2017) *Rhododendron oldhamii* Leaf Extract Improves Fatty Liver Syndrome by Increasing Lipid Oxidation and Decreasing the Lipogenesis Pathway in Mice. *International Journal of Medical Sciences*, **14**, 862-870. <https://doi.org/10.7150/ijms.19553>
- [18] Kim, S.Y., Lee, J.Y., Jhin, C., Shin, J.M., Kim, M., Ahn, H.R., *et al.* (2019) Reduction of Hepatic Lipogenesis by Loliolide and Pinoresinol from *Lysimachia vulgaris* via Degrading Liver X Receptors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 12419-12427. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01488>
- [19] 廖威, 李文晴, 吕颖, 等. 基于多维谱效关系的中药质量控制与安全性评价的研究进展[J]. 中南药学, 2025, 23(1): 156-164.
- [20] Wang, S., Yang, L., Hou, A., Liu, S., Yang, L., Kuang, H., *et al.* (2023) Screening Hepatoprotective Effective Components of *Lonicerae japonica Flos* Based on the Spectrum-Effect Relationship and Its Mechanism Exploring. *Food Science and Human Wellness*, **12**, 283-294. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.07.018>
- [21] Lv, Z., Ouyang, H., Zuo, F., Ge, M., Wu, M., Zhao, L., *et al.* (2024) Spectrum-Effect Relationship Study between Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Fingerprints and Anti-Hepatoma Effect *in Vitro* of *Cnidii Fructus*. *Biomedical Chromatography*, **38**, e5847. <https://doi.org/10.1002/bmc.5847>
- [22] 王恒, 李梦奇, 李燊星, 等. 决明子总蒽醌提取物抗氟尿嘧啶致小鼠肝损伤的谱效关系[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(5): 825-831.
- [23] Huang, M., Li, R., Yang, M., Zhou, A., Wu, H., Li, Z., *et al.* (2022) Discovering the Potential Active Ingredients of Qi-Yu-San-Long Decoction for Anti-Oxidation, Inhibition of Non-Small Cell Lung Cancer Based on the Spectrum-Effect Relationship Combined with Chemometric Methods. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 989139. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.989139>
- [24] Zhang, H., Chen, G., Zhang, Y., Yang, M., Chen, J. and Guo, M. (2022) Potential Hypoglycemic, Hypolipidemic, and Anti-Inflammatory Bioactive Components in *Nelumbo nucifera* Leaves Explored by Bioaffinity Ultrafiltration with Multiple Targets. *Food Chemistry*, **375**, Article 131856. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131856>
- [25] Liu, Y., Muema, F.W., Zhang, Y. and Guo, M. (2021) Acyl Quinic Acid Derivatives Screened Out from *Carissa spinarum* by Sod-Affinity Ultrafiltration LC-MS and Their Antioxidative and Hepatoprotective Activities. *Antioxidants*, **10**, Article 1302. <https://doi.org/10.3390/antiox10081302>
- [26] Zeng, X., Wang, S., Peng, Z., Wang, M., Zhao, K., Xu, B.B., *et al.* (2024) Rapid Screening and Sensing of Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1) Inhibitors from Ginger and Their Efficacy in Ameliorating Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Food Measurement and Characterization*, **18**, 6843-6857. <https://doi.org/10.1007/s11694-024-02697-2>
- [27] Li, Y., Chen, Y., Zhang, H., Lam, C.W.K., Li, Z., Wang, C., *et al.* (2020) Immobilization of Cell Membrane onto a Glucose-Zn-Based Porous Coordination Polymer and Its Application to Rapid Screening of Potentially Active Compounds from *Vaccinium corymbosum* L. Leaves. *Microchimica Acta*, **187**, Article No. 630. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-04612-0>
- [28] Liang, W., Zhou, K., Jian, P., Chang, Z., Zhang, Q., Liu, Y., *et al.* (2021) Ginsenosides Improve Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Integrated Regulation of Gut Microbiota, Inflammation and Energy Homeostasis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 622841. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.622841>
- [29] Li, Z., Tian, S., Wu, Z., Xu, X., Lei, L., Li, Y., *et al.* (2021) Pharmacokinetic Herb-Disease-Drug Interactions: Effect of Ginkgo Biloba Extract on the Pharmacokinetics of Pitavastatin, a Substrate of Oatp1b2, in Rats with Non-Alcoholic

- Fatty Liver Disease. *Journal of Ethnopharmacology*, **280**, Article 114469. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114469>
- [30] Tang, H., Guo, K.X., Huang, K.E., Li, Y.F., Chen, W., Wei, H.Y., *et al.* (2024) An Assessment of the Antihyperlipidemic Ingredients of Qi Ge Decoction Based on Metabolomics Combined with Serum Pharmacochimistry. *Biomedical Chromatography*, **38**, e5922. <https://doi.org/10.1002/bmc.5922>
- [31] Xu, J., Jin, Y., Song, C., Chen, G., Li, Q., Yuan, H., *et al.* (2023) Comparative Analysis of the Synergetic Effects of Diwuyanggan Prescription on High Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Untargeted Metabolomics. *Heliyon*, **9**, e22151. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22151>
- [32] Wang, W., Qin, J., Bai, S., Tian, J., Zhou, Y., Qin, X., *et al.* (2025) Integrative Transcriptomics and Lipidomics Unravels the Amelioration Effects of Radix Bupleuri on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Ethnopharmacology*, **338**, Article 119005. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.119005>
- [33] Tong, X., Xu, S. and Zhai, D. (2022) Multiple Mechanisms of Shenqi Pill in Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article 2384140. <https://doi.org/10.1155/2022/2384140>
- [34] Liu, G., Yang, L., Tang, Y., Lin, J., Wang, F., Shen, J., *et al.* (2024) Study on the Action Mechanism of the *Polygonum perfoliatum* L. on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. *Journal of Ethnopharmacology*, **319**, Article 117330. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117330>
- [35] Li, J., Arest, S., Olszowy, B., Gordon, J., Barrero, C.A. and Perez-Leal, O. (2023) Crispr/Cas9-Based Screening of FDA-Approved Drugs for NRF2 Activation: A Novel Approach to Discover Therapeutics for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants*, **12**, Article 1363. <https://doi.org/10.3390/antiox12071363>
- [36] Wang, N., Lu, X., Wang, J., Wang, H., Zhang, B., Zhao, W., *et al.* (2023) Quasi-LD-Targeted and ONOO⁻-Responsive Fluorescent Probe for Investigating the Interaction of Nonalcoholic Fatty Liver with Drug-Induced Liver Injury. *Analytical Chemistry*, **95**, 5967-5975. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c05674>
- [37] Li, W., Wang, L., Yin, S., Lai, H., Yuan, L. and Zhang, X. (2020) Engineering a Highly Selective Probe for Ratiometric Imaging of H₂S_n and Revealing Its Signaling Pathway in Fatty Liver Disease. *Chemical Science*, **11**, 7991-7999. <https://doi.org/10.1039/d0sc03336g>
- [38] Yan, M., Li, X., Liu, J., Li, X., Wu, S., Zhou, M., *et al.* (2024) A Membrane-Anchored Fluorescent Probe for the Detection of Ph in Living Cells and NAFLD. *Journal of Materials Chemistry B*, **12**, 11455-11463. <https://doi.org/10.1039/d4tb01767f>
- [39] Zhang, J., Zhang, W., Yang, L., Zhao, W., Liu, Z., Wang, E., *et al.* (2023) Phytochemical Gallic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via AMPK-ACC-PPAR α Axis through Dual Regulation of Lipid Metabolism and Mitochondrial Function. *Phytomedicine*, **109**, Article 154589. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154589>
- [40] Huang, Y., Wang, L., Zhang, M., Nie, Y., Yang, J., Meng, W., *et al.* (2023) Caffeine Can Alleviate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Augmenting LDLR Expression via Targeting EGFR. *Food & Function*, **14**, 3269-3278. <https://doi.org/10.1039/d2fo02701a>
- [41] Zhang, N., He, H., Zhang, M., Lv, X., Li, W., Wang, R., *et al.* (2022) Investigation of the Interactions between Three Flavonoids and Human Serum Albumin by Isothermal Titration Calorimetry, Spectroscopy, and Molecular Docking. *New Journal of Chemistry*, **46**, 12814-12824. <https://doi.org/10.1039/d2nj00314g>
- [42] Du, K., Li, S., Li, C., Li, P., Miao, C., Luo, T., *et al.* (2021) Modeling Nonalcoholic Fatty Liver Disease on a Liver Lobule Chip with Dual Blood Supply. *Acta Biomaterialia*, **134**, 228-239. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.07.013>
- [43] Pingitore, P., Sasidharan, K., Ekstrand, M., Prill, S., Lindén, D. and Romeo, S. (2019) Human Multilineage 3D Spheroids as a Model of Liver Steatosis and Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1629. <https://doi.org/10.3390/ijms20071629>
- [44] Teng, Y., Zhao, Z., Tasnim, F., Huang, X. and Yu, H. (2021) A Scalable and Sensitive Steatosis Chip with Long-Term Perfusion of in Situ Differentiated HepaRG Organoids. *Biomaterials*, **275**, Article 120904. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120904>