

中医药通过调控瘦素相关通路改善非酒精性脂肪性肝病的研究进展

陈雨晴¹, 刘 桢²

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川 成都

收稿日期: 2024年6月29日; 录用日期: 2024年8月7日; 发布日期: 2024年8月14日

摘 要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种代谢应激性的肝脏损伤疾病, 近年来随着肥胖及其相关代谢综合征的流行而增加。瘦素是调控生物体能量平衡及体重的重要脂肪因子, 瘦素功能与肝脏糖脂代谢密切相关, 在NAFLD疾病的进展中起重要的作用。大量研究报道中医药在NAFLD的治疗中具有多成分、多途径、多靶点的作用, 但具体作用机制不明。故该文综述了瘦素相关通路与NAFLD的关系, 以及中医药(单味中药、中药单体及中医复方)通过调控瘦素相关通路来防治NAFLD的作用机制, 以期为临床应用中医药调控瘦素相关通路来治疗NAFLD提供参考。

关键词

瘦素, 非酒精性脂肪性肝病, 中药

Research Progress in Traditional Chinese Medicine to Improve Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Regulating Leptin-Related Pathways

Yuqing Chen¹, Ya Liu²

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Jun. 29th, 2024; accepted: Aug. 7th, 2024; published: Aug. 14th, 2024

文章引用: 陈雨晴, 刘桢. 中医药通过调控瘦素相关通路改善非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(8): 1924-1932. DOI: 10.12677/tcm.2024.138287

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a metabolic stress liver injury disease. In recent years, it has increased with the prevalence of obesity and its related metabolic syndrome. Leptin is an important fat factor that regulates the energy balance and body weight of organisms, and leptin function is closely related to liver glycolipid metabolism, which plays an important role in the progression of NAFLD disease. A large number of studies have reported that traditional Chinese medicine has multi-component, multi-pathway and multi-target effects in the treatment of NAFLD, but the specific mechanism of action is unknown. Therefore, this article reviews the relationship between leptin-related pathways and NAFLD, and the mechanism of action of traditional Chinese medicine (single flavor Chinese medicine, Chinese medicine monomer and traditional Chinese medicine compound) in the prevention and treatment of NAFLD by regulating leptin-related pathways, in order to provide a reference for the clinical application of Chinese medicine to regulate leptin-related pathways to treat NAFLD.

Keywords

Leptin, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Chinese Medicine

Copyright © 2024 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

随着生活方式的快速转换,国内非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率日益增加,已成为一个主要的公共卫生问题。全国 NAFLD 患病率为 29.2%,在对 16 项观察性前瞻性和回顾性研究进行的一项荟萃分析中,NAFLD 患者发生致死性和非致死性心血管事件的风险高出 64%,更多研究表明,NAFLD 与肝外肿瘤,糖尿病,心血管疾病和代谢综合征的发病率呈正相关[1]。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除外酒精、病毒感染及其他明确病因所致的以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为主要特征的临床病理综合征[2]。NAFLD 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌[3]。该病病理机制尚未完全阐明,NAFLD 的特定药物治疗仍在进行临床试验,中医药因其多成分、多途径、多靶点发挥干预疾病的作用特点,在治疗 NAFLD 方面有显著优势,近年来,中医药联合现代药理学研究方法,开展了很多分子信号通路治疗 NAFLD 的中医药基础和临床研究,取得了良好的效果。

2. 瘦素分子通路与 NAFLD

瘦素(leptin, LEP)是一种 16kda 的蛋白质,是第一个被描述的脂肪组织分泌激素(脂肪因子),以自由形式存在于血液循环中或与蛋白质结合。瘦素表达受胰岛素、糖皮质激素及自身的调控,循环瘦素水平与体脂量成正比,并随着营养状态的变化而波动[4]。研究表明血清瘦素是肝脏脂肪变性严重度的独立预示因子,高瘦素水平和瘦素抵抗,可以提高胰岛素水平、促进胰岛素抵抗,并影响肝细胞的信号传递通路,增加肝细胞内脂肪酸含量,最终引起脂肪肝,且可促进肝纤维化的发生和发展[5]。

目前已经发现一些经典的瘦素介导的信号传导通路,如 JAK2/STAT3 (STAT5)信号传导通路、SHP2/MAPK/ERK 传导通路、IRS/P13K 传导通路及 AMPK/ACC 等通路,这些通路与 NAFLD 发病密切

相关[6]。

2.1. LepRb/JAK2/STAT3 (STAT5)通路与 NAFLD

LEP 与 LepRb 结合并激活细胞质蛋白酪氨酸激酶 2 (JAK2), JAK2 磷酸化 LepRb 的 Tyr985、Tyr1077 和 Tyr1138 位点[7]。随后磷酸化的 3 个位点分别与下游分子结合, 激活 JAK2/STAT3、JAK2/STAT5。JAK2/STAT3 是最主要的瘦素信号传导通路, 被激活后, 进入细胞核发挥转录调控作用。结合于 POMC 与 AgRP 启动子, 上调 POMC 表达, 下调 AgRP 与 NPY 表达, 以减少肝细胞葡萄糖分解, 增加能量消耗。研究发现, 敲除 STAT3 的小鼠, POMC 表达减少, AgRP 与 NPY 表达增多, 导致摄食过量、脂肪增多导致肥胖。JAK2/STAT5 通路也有助于瘦素的抗肥胖作用, 切断小鼠下丘脑中的 STAT5 通路会导致小鼠食欲增大和脂肪堆积, 而激活下丘脑中的 STAT5 则会抑制小鼠的食欲[8]。流行病学调查发现肥胖人群中 NAFLD 高发, 其原因在于肝脏在脂肪和葡萄糖能量代谢调节紊乱, 导致多余脂肪在肝脏沉积, 说明瘦素可以通过抗肥胖作用而减少 NAFLD 的发病率。STAT3 在调节细胞存活和增殖的许多方面具有积极作用。然而, 当其持续激活时, 会导致各种病理表现[9][10]。研究表明, STAT3 的持续激活在肝纤维化形成中起着至关重要的作用, 越来越多的证据也证实, NAFLD 中的 STAT3 是控制 NAFLD 诱导的肝脏炎症和纤维化的重要抗炎信号。肝细胞 JAK2/STAT5 传导通路异常, 也可导致肝细胞内脂肪酸含量增加, 最终引起脂肪肝, 且可促进肝纤维化的发生和发展[11]。这些数据为靶向改善脂肪肝提供了理论依据。

2.2. LepRb/SHP2/MAPK/ERK 通路与 NAFLD

LepRb/SHP2/MAPK/ERK 信号通路参与瘦素的正向调控, 抑制食欲、降低体重、增加能量消耗, 维持瘦素敏感性。瘦素与瘦素受体结合后使 SHP2 在 JAK2 的作用下实现磷酸化活化, 并激活 MAPK, 随之使上游信号分子促分裂原活化的胞外信号调节激酶(ERK)激活, 活化的 ERK 入核, 转录并翻译 POMC 蛋白, 激活下丘脑中的 POMC 神经元, 发挥瘦素控制食欲的生理效应[12]。研究表明, 抑制 SHP2/ERK 通路可减少小鼠食物的摄入以及刺激小鼠棕色脂肪组织(BAT)产热的能力, 表明 SHP2/ERK 通路参与了瘦素的抗肥胖和产热作用[13]。大脑中 SHP2 基因的缺失会导致小鼠早发性肥胖, 消融 DKO 小鼠肝细胞中的 Shp2 和 Pten 可诱导早发型非酒精性脂肪性肝炎(NASH), 并促进肝肿瘤启动细胞的生成。小鼠 Shp2 的额外去除会在年轻时引起肝脏炎症、损伤和纤维化[14]。这表明 SHP2 通路在介导瘦素的抗肥胖及抗 NAFLD 中有很重要的作用。

2.3. LepRb/IRS/P13K 通路与 NAFLD

PI3K 通过蛋白激酶 B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、叉头状转录因子 O1 (FoxO1)、离子通道及磷酸二酯酶 3B/环腺苷酸(PDE3B/cAMP)三种通路发挥调节能量代谢的作用[15]。

2.3.1. LepRb/IRS/P13K/Akt/mTOR 通路与 NAFLD

LepRb/IRS/P13K/Akt/mTOR 信号通路参与瘦素的正向调控, mTOR 信号通路是 Akt 信号通路下游的关键蛋白, Akt 可直接或间接以磷酸化的形式激活 mTOR, 激活的 mTOR 又可激活 p70S6K、STAT3、真核启动因子 4E-BP1 及 S6K1 等重要的效应分子, 从而发挥调控细胞各项生命活动的作用。瘦素对 NAFLD 实验模型似乎具有双重作用, 在疾病的初始阶段, 它可以防止肝脏脂肪变性, 但当疾病持续或进展时, 它可能作为炎症和纤维形成因子 NAFLD [16], 研究表明, 大鼠脑内给药 mTORC1 抑制剂, 导致小鼠摄食过量, 引发代谢类疾病, 相反, 大鼠脑内给药 L-亮氨酸, 能激活下丘脑 mTORC1, 减少大鼠食物摄入和体重[17]。然而过度激活 mTOR 可能会促进肝纤维化, 研究表明, 在重组瘦素饲料喂养的小鼠中, Kupffer 细胞中 CD14 (一种识别细菌脂多糖的内毒素受体)的上调导致肝脏炎症和纤维化进展, 但在对照组小鼠中

没有[18]。也有研究证实, PI3K/AKT/mTOR 通路是构成肝纤维化的关键通路之一, 不但会促进肝星状细胞和成纤维细胞的活化, 还会促进细胞外基质的积累, 从而促进肝纤维化进程[19] [20]。

2.3.2. LepRb/IRS/P13K/Akt/FoxO1 通路与 NAFLD

LepRb/IRS/P13K/Akt/FoxO1 信号通路参与瘦素的负向调控, 调节糖脂代谢参与非酒精性脂肪肝病的形成。瘦素与下丘脑胰岛素受体结合后激活 PI3K 通路, 激活胰岛素受体底物(IRS), 使下游 PI3K/AKT 信号通路活化, 下游转录因子 FoxO1 磷酸化而致其由细胞核转移至细胞质, 从而阻断下游糖异生基因的转录调控, 减少肝脏糖异生[21], 使得肝葡萄糖产生增多, 血糖升高, 这种胰岛素抵抗可能与非酒精性脂肪肝病有关, 最终形成肝纤维化。研究表明, 限制肥胖小鼠高脂饮食, 可能通过激活 AKT/FOXO1 信号通路改善氧化应激状态, 而增加肝脏胰岛素敏感性[22]。瘦素水平的上升加重胰岛素抵抗, 肝细胞内信号传导异常, 导致脂肪酸含量增加, 从而促进肝脏的脂肪变。还可上调脂肪生成转录因子和具有激活纤维化作用的细胞因子, 导致肝脏发生脂肪变性和纤维化。

2.3.3. LepRb/IRS/P13K/PDE3B/cAMP 通路与 NAFLD

LepRb/IRS/P13K/PDE3B/cAMP 信号转导通路是下丘脑瘦素信号转导的重要途径。激活的 PI3K 可活化磷酸二酯酶-3B (PDE3B), 增加了 cAMP 的水解程度, 从而降低 AgRP/NPY 神经元的兴奋性, 减少机体食物摄入量及体重, 脂肪组织中 PDE3B 表达增加可能导致游离脂肪酸释放减少, 降低胰岛素抵抗[12]。有研究表明, 肝甘油三酯和胆固醇的积累和胰岛素抵抗与 NAFLD [23]的发病有关, 肝脏 PDE3B 在甘油三酯、胆固醇和葡萄糖代谢中发挥关键作用, 肝脏中 PDE3B 表达的减少, cAMP 水平升高, 能抑制肝脏甘油三酯积累和胰岛素抵抗[24] [25]。故调节肝脏和脂肪组织中 PDE3B 的 cAMP 依赖性表达平衡, 与改善肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗密切相关。

2.4. LepRb/AMPK/ACC 通路与 NAFLD

LepRb/AMPK/ACC 信号通路也是瘦素的传导途径之一。AMPK 是 AMP 依赖的蛋白激酶, 是生物能量代谢调节的关键分子, 在下丘脑, 瘦素通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)使乙酰辅酶 a 羧化酶(ACC)活性增高, 降低摄食量和体重。相反, 在肝脏中, p-AMPK 可以磷酸化 ACC, 使 ACC 失去活性[26], 加速细胞脂质分解, 降低肝细胞脂质沉积, 抑制脂肪酸与胆固醇合成, 从而减轻肝脏脂肪变性, 提高胰岛素敏感性, 改善脂代谢紊乱。

3. 中医药通过调节瘦素相关通路改善 NAFLD 的作用机制

中医药针对瘦素相关信号通路中的某些环节进行干预, 可以调节组织细胞蛋白的表达水平, 可能成为 NAFLD 疾病有效的靶向治疗方法。

3.1. 中医药通过 JAK2/STAT3 (STAT5)通路改善 NAFLD 的作用机制

NAFLD 中的 STAT3 是控制 NAFLD 诱导的肝脏炎症和纤维化的重要抗炎信号, 阻断 JAK2 和 STAT3 磷酸化可减轻肝细胞脂肪变性。有动物实验研究称, 水飞蓟素[27]可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活, 抑制老年 NAFLD 大鼠肝细胞的过度增殖, 从而达到对 NAFLD 患者的肝脏保护作用。马东晓等[28]研究发现芹菜素可能通过抑制 JAK2/STAT3 介导的信号通路蛋白的表达, 改善肝脏脂肪病变。黄谨等[29]实验发现鬼箭羽提取物能对 JAK2 的活化造成抑制, 造成细胞核转运间接抑制, 使胶原表达和分泌也随之出现明显下降, 使络氨酸位点结合减少, 最终抑制肝纤维化过程。

此外, 王卓媛等[30]提出补气消脂方可作用于 STAT3 靶基因, 调节细胞凋亡, 中间代谢和免疫反应, 在肝脏发病调节中起重要作用。徐拥建[31]等提出参苓白术散可能通过抑制肝组织 STAT3 蛋白磷酸化,

减轻肝脏脂质蓄积及炎症反应,发挥防治 NAFLD 的作用。喻松仁等[32]表明温胆汤具有良好的降脂作用,可能通过调节 JAK2/STAT3 信号通路而调控机体瘦素水平,从而纠正机体代谢异常。郑培永等[33]表明强肝胶囊对 NAFLD 大鼠肝脏脂质和炎症有较好的治疗作用,其可能机制是通过改善瘦素抵抗,增加肝脏瘦素受体 mRNA 表达及 P-JAK2、P-STAT3 蛋白水平而完成的(表 1)。

Table 1. Traditional Chinese medicine improves the mechanism of NAFLD by regulating leptin related pathway
表 1. 中医药通过调节瘦素相关通路改善 NAFLD 的作用机制

中医药种类	中医药名称	研究类型	作用靶点
中药单体或单位中药	水飞蓟素	NAFLD 小鼠模型	抑制 JAK2/STAT3 信号通路,抑制肝细胞过度增殖
	芹菜素	NAFLD 小鼠模型	抑制 JAK2/STAT3 信号通路,改善肝脏脂肪病变
	鬼箭羽	NAFLD 小鼠模型	抑制 JAK2 活化,抑制肝纤维化进展
中药复方	补气消脂方	网络药理学分子对接技术	作用于 STAT3 调节肝细胞凋亡,中间代谢和免疫炎症反应
	参苓白术散	NAFLD 小鼠模型	可能通过抑制肝组织 STAT3 蛋白磷酸化,减轻肝脏脂质蓄积及炎症反应
	温胆汤	肥胖大鼠模型	温胆汤具有良好的降脂作用,可能通过调节 JAK2/STAT3 信号通路而调控机体瘦素水平,从而纠正机体代谢异常
	强肝胶囊	NAFLD 小鼠模型	改善瘦素抵抗,增加肝脏瘦素受体 mRNA 表达及 P-JAK2、P-STAT3 蛋白水平

3.2. 中医药通过 LepRb/SHP2/MAPK/ERK 通路改善 NAFLD 的作用机制

ERK 信号通路是 MAPK 信号通路中最经典的信号通路。郑琳颖等[34]表明白芍总苷下调肝脏组织 ERK1/2、TLR4、TLR9 蛋白的表达,拮抗胰岛素抵抗,纠正血糖血脂代谢异常,从而改善或延缓 NAFLD 的病变进程。廖媛等[35]研究表明脂必泰可通过下调 TLR4、P-ERK1/2 蛋白的表达,影响 MAPK-ERK-TLRs 通路而抑制炎症信号通路的转导,降低血脂水平,同时拮抗胰岛素抵抗,改善肝脏空泡变性,减轻肝纤维化程度,减轻肝脏炎症反应而起到保护肝脏的作用(表 2)。

Table 2. Traditional Chinese medicine improves the mechanism of NAFLD through LepRb/SHP2/MAPK/ERK pathway
表 2. 中医药通过 LepRb/SHP2/MAPK/ERK 通路改善 NAFLD 的作用机制

中医药种类	中医药名称	研究类型	作用靶点
中药单体或单位中药	白芍总苷	肥胖大鼠模型	下调肝脏组织 ERK1/2 蛋白的表达,拮抗胰岛素抵抗,纠正血糖血脂代谢异常,延缓 NAFLD 病程。
中药复方	脂必泰	NAFLD 小鼠模型	影响 MAPK-ERK-TLRs 通路而抑制炎症信号通路的转导,阻止炎症的进展,拮抗胰岛素抵抗,改善肝脏空泡变性,减轻肝纤维化程度。

3.3. 中医药通过 LepRb/IRS/P13K 通路改善 NAFLD 的作用机制

中医药可通过 LepRb/IRS/P13K 通路发挥抗 NAFLD 作用。孙瑞芳等表明[36]黄连素调控 PI3K/AKT 信号通路,抑制 IL-21/IL-21R 介导的成纤维样滑膜细胞的炎性增殖,抑制肝纤维化的发展。张恒等表明[37]益母草苷可以显著减轻高脂小鼠的体重,改善胰岛素抵抗,降低高脂小鼠血清 TG、TC、LDL-C 以及 LDL-C/HDL-C 水平,保护肝损伤。

徐拥建等研究发现[38]参苓白术散可能通过抑制肝细胞内 mTOR 通路相关的 mRNA 及蛋白的表达,从而能够改善高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠脂肪代谢紊乱、减轻肝脏脂质蓄积以及炎症反应。孙瑞芳等

研究表明[36]化浊抗纤保肝汤活性成分可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制成纤维细胞的增殖，并减少细胞外胶原蛋白的累积，降低炎症反应，从而缓解纤维化。曾勇等研究发现[39]祛痰活血方通过抑制 IRS-PI3K-AKT-mTOR 信号通路，降低非酒精性脂肪性肝病大鼠模型肝脏组织中 IRS-1、p-PI3K、p-AKT、mTORC1 蛋白表达，改善 NAFLD 大鼠胰岛素抵抗，调节糖脂代谢，改善 NAFLD 大鼠肝脏脂肪变程度。王卓媛等基于网络分子药理学对接技术提出[30]补气消脂方通过抑制 AKT 信号通路可降低 NAFLD 患者的肝组织脂肪变性程度，从而使肝脏炎症状况改善。譙明等研究表明清热卡森颗粒[40]可通过活化 PI3K-AKT 信号通路，调节细胞及蛋白基因表达，抑制脂肪肝的发生与发展。魏爽等研究表明[41]黄芪-葛根药通过调控 P13K/Akt/FoxO1 信号通路，降低 G6Pase、PEPCK 的表达，抑制糖异生作用，调节糖脂代谢，修复肝损伤。Guo, C.H.等研究证明[24] BNG-1 方可介导 PDE3B 表达的改变以及氧化应激和炎症的减少，改善 NAFLD 小鼠模型的胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性，降低小鼠肝脏中总胆固醇和甘油三酯的浓度(表 3)。

Table 3. Traditional Chinese medicine improves the mechanism of NAFLD through the LepRb/IRS/P13K pathway
表 3. 中医药通过 LepRb/IRS/P13K 通路改善 NAFLD 的作用机制

中医药种类	中医药名称	研究类型	作用靶点
中药单体或单位中药	黄连素	NAFLD 小鼠模型	调控 PI3K/AKT 信号通路抑制 IL-21/IL-21R 介导的成纤维样滑膜细胞的炎症增殖。
	益母草苷	NAFLD 小鼠模型	抑制 mTOR 磷酸化减少肝脏脂质蓄积，从而改善肝脏脂肪变性。
	参苓白术散	NAFLD 小鼠模型	通过 P13K/Akt/mTOR 信号通路抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。
	化浊抗纤保肝汤	NAFLD 小鼠模型	抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制成纤维细胞的增殖，降低炎症反应，缓解纤维化。
中药复方	祛痰活血方	NAFLD 小鼠模型	抑制 IRS-PI3K-AKT-mTOR 信号通路相关基因和蛋白的表达，改善肝脏脂肪变性。
	补气消脂方	网络药理学分子对接技术	抑制 AKT 信号通路可降低 NAFLD 患者的肝组织脂肪变性程度，从而使肝脏炎症状况改善。
	清热卡森颗粒	网络药理学分子对接技术	通过活化 PI3K-AKT 信号通路，调节细胞及蛋白基因表达，抑制脂肪肝的发生与发展。
	黄芪-葛根药	SD 雄性大鼠	通过调控 P13K/Akt/FoxO1 信号通路，降低 G6Pase、PEPCK 的表达，抑制糖异生作用，调节糖脂代谢，修复肝损伤。
	BNG-1	NAFLD 小鼠模型	调节肝脏和脂肪组织中 PDE3B 的 camp 依赖性表达，改善肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗。

3.4. 中医药通过 LepRb/AMPK/ACC 通路改善 NAFLD 的作用机制

雷公菌活性成分羟基苯甲醛(HD) [42]可通过调控 AMPK/ACC 信号通路，减轻 NAFLD 大鼠肝脏脂代谢异常，并减轻肝脏氧化应激和炎症反应引起的肝脏损害。夏枯草提取物[43]提高 ZDF 大鼠 AMPKα2mRNA 表达和 p-AMPK 的蛋白表达，减少 ACCmRNA 表达，从而降低肝细胞脂质沉积，减轻肝脏脂肪变性，提高胰岛素敏感性，改善脂代谢紊乱。梓醇是地黄中提取的一种环烯醚萜苷，田香等实验研究表明[44]梓醇可促进 AMPK 和 ACC 的磷酸化，抑制脂肪生成和促进脂肪酸β氧化来减轻肝脏脂肪变性。Huang, Y.等研究表明[45]白藜芦醇增加了高脂饲料喂养的大鼠肝组织中 p-AMPK 和 p-ACC 的水平，可减轻体内外肝脏脂肪变性模型中的脂肪生成和氧化应激。余燕均等[46]表明小檗碱上调 P13K/AKT 改善胰岛素抵抗，此外促进 AMPK 高磷酸化导致肝脏 ACCmRNA 表达增加，从而改善 NAFLD 胰岛素抵抗和炎症。

姚笑睿等研究表明护肝清脂片[47]具有改善及预防 NAFLD 大鼠脂肪变性及炎症损伤的功效, 具有降低血脂水平、提高抗氧化能力, 缓解 NAFLD 进程主要通过激活 AMPK 通路改善肝脏脂质代谢及抑制 NF-KB 活性减轻肝细胞炎症反应实现(表 4)。

Table 4. Traditional Chinese medicine improves the mechanism of NAFLD through LepRb/AMPK/ACC pathway
表 4. 中医药通过 LepRb/AMPK/ACC 通路改善 NAFLD 的作用机制

中医药种类	中医药名称	研究类型	作用靶点
中药单体或单味中药	雷公菌	NAFLD 小鼠模型	调控 AMPK/ACC 信号通路, 减轻肝脏氧化应激和炎症反应引起的肝脏损害。
	夏枯草提取物	肥胖小鼠模型	提高大鼠 AMPK α 2mRNA 表达和 p-AMPK 的蛋白表达, 减少 ACCmRNA 表达, 降低肝细胞脂质沉积。
	梓醇	NAFLD 小鼠模型	梓醇是地黄中提取的一种环烯醚萜苷, 可促进 AMPK 和 ACC 的磷酸化, 抑制脂肪生成和促进脂肪酸 β 氧化来减轻肝脏脂肪变性。
	白藜芦醇	NAFLD 小鼠模型	增加了高脂饲料喂养的大鼠肝组织中 p-AMPK 和 p-ACC 的水平, 减轻体内外肝脏脂肪变性模型中的脂肪生成和氧化应激。
	小檗碱	NAFLD 小鼠模型	促进 AMPK 高磷酸化导致肝脏 ACCmRNA 表达增加, 从而改善 NAFLD 胰岛素抵抗和炎症。
中药复方	护肝清脂片	NAFLD 小鼠模型	激活 AMPK 通路改善肝脏脂质代谢。

4. 讨论与展望

综上所述, 瘦素相关通路是肝脏糖脂代谢的重要途径之一, 已有的 NAFLD 实验研究显示, 中药单体、单味中药及中药复方对维持瘦素的 JAK2/STAT3 (STAT5)、SHP2/MAPK/ERK、IRS/P13K 及 AMPK/ACC 通路在 NAFLD 疾病的进程中发挥着重要的作用。但目前通过瘦素相关通路治疗 NAFLD 的中医药具体作用机制研究还不深入, 需进一步增加临床药效观察, 设计更为严谨的实验去验证, 以期开发出更多通过调节瘦素功能治疗 NAFLD 的中医药, 为 NAFLD 的预防和治疗开拓新的途径。

参考文献

[1] Zhou, F., Zhou, J., Wang, W., Zhang, X., Ji, Y., Zhang, P., *et al.* (2019) Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*, **70**, 1119-1133. <https://doi.org/10.1002/hep.30702>

[2] Polyzos, S., Kountouras, J. and Zavos, C. (2009) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Pathogenetic Roles of Insulin Resistance and Adipocytokines. *Current Molecular Medicine*, **9**, 299-314. <https://doi.org/10.2174/156652409787847191>

[3] 卫建筠, 杨海红, 曾文铤. 非酒精性脂肪肝患者血清瘦素水平与肝纤维化关系研究[J]. 临床医学工程, 2009, 16(4): 46-47.

[4] Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. and Hill, R. (2002) Leptin: A Review of Its Peripheral Actions and Interactions. *International Journal of Obesity*, **26**, 1407-1433. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802142>

[5] 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(5): 393-402+420.

[6] Zhou, Y. and Rui, L. (2013) Leptin Signaling and Leptin Resistance. *Frontiers of Medicine*, **7**, 207-222. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0263-5>

[7] Taga, T. and Kishimoto, T. (1997) gp130 and the Interleukin-6 Family of Cytokines. *Annual Review of Immunology*, **15**, 797-819. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.797>

[8] Myers, M.G. and Olson, D.P. (2014) Snapshot: Neural Pathways That Control Feeding. *Cell Metabolism*, **19**, 732-732.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.015>

[9] Bates, S.H. and Myers, M.G. (2003) The Role of Leptin Receptor Signaling in Feeding and Neuroendocrine Function.

- Trends in Endocrinology & Metabolism*, **14**, 447-452. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.10.003>
- [10] Hekerman, P., Zeidler, J., Bamberg-Lemper, S., Knobelspies, H., Lavens, D., Tavernier, J., *et al.* (2004) Pleiotropy of Leptin Receptor Signalling Is Defined by Distinct Roles of the Intracellular Tyrosines. *The FEBS Journal*, **272**, 109-119. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04391.x>
 - [11] 杨海红, 曾文铤, 卫建筠. 非酒精性脂肪肝患者血清瘦素水平与肝纤维化关系研究[J]. 临床医学工程, 2009, 16(4): 46-47.
 - [12] 戚宇琪, 郭杰, 郭晓霞. 基于 POMC/AgRP 神经元探讨瘦素调节食欲的作用机制[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4646-4651.
 - [13] Rahmouni, K., Sigmund, C.D., Haynes, W.G. and Mark, A.L. (2009) Hypothalamic ERK Mediates the Anorectic and Thermogenic Sympathetic Effects of Leptin. *Diabetes*, **58**, 536-542. <https://doi.org/10.2337/db08-0822>
 - [14] Luo, X., Liao, R., Hanley, K.L., Zhu, H.H., Malo, K.N., Hernandez, C., *et al.* (2016) Dual Shp2 and Pten Deficiencies Promote Non-Alcoholic Steatohepatitis and Genesis of Liver Tumor-Initiating Cells. *Cell Reports*, **17**, 2979-2993. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.048>
 - [15] Donato Jr., J., Frazão, R. and Elias, C.F. (2010) The PI3K Signaling Pathway Mediates the Biological Effects of Leptin. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **54**, 591-602. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000700002>
 - [16] Polyzos, S.A., Kountouras, J. and Mantzoros, C.S. (2015) Leptin in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *Metabolism*, **64**, 60-78. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.012>
 - [17] Cota, D., Proulx, K., Smith, K.A.B., Kozma, S.C., Thomas, G., Woods, S.C., *et al.* (2006) Hypothalamic mTOR Signaling Regulates Food Intake. *Science*, **312**, 927-930. <https://doi.org/10.1126/science.1124147>
 - [18] Imajo, K., Fujita, K., Yoneda, M., Nozaki, Y., Ogawa, Y., Shinohara, Y., *et al.* (2012) Hyperresponsivity to Low-Dose Endotoxin during Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Regulated by Leptin-Mediated Signaling. *Cell Metabolism*, **16**, 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.05.012>
 - [19] Cai, C.X., Buddha, H., Castelino-Prabhu, S., Zhang, Z., Britton, R.S., Bacon, B.R., *et al.* (2017) Activation of Insulin-PI3K/Akt-p70S6K Pathway in Hepatic Stellate Cells Contributes to Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **62**, 968-978. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4470-9>
 - [20] Liu, X., Liu, W., Ding, C., Zhao, Y., Chen, X., Ling, D., *et al.* (2021) Taxifolin, Extracted from Waste Larix Olgensis Roots, Attenuates Ccl4-Induced Liver Fibrosis by Regulating the PI3K/AKT/mTOR and TGF- β 1/Smads Signaling Pathways. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 871-887. <https://doi.org/10.2147/dddt.s281369>
 - [21] 王鑫蕾, 倪晓晴, 苏建友, 等. AKT/FOXO1 信号通路在限热卡高脂饮食改善肥胖小鼠肝脏胰岛素抵抗中的作用[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(16): 2199-2204.
 - [22] 廖丹, 钱波, 徐敏. FoxO1 转录因子与肝纤维化的关系研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(13): 54-57.
 - [23] Min, H., Kapoor, A., Fuchs, M., Mirshahi, F., Zhou, H., Maher, J., *et al.* (2012) Increased Hepatic Synthesis and Dysregulation of Cholesterol Metabolism Is Associated with the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*, **15**, 665-674. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.004>
 - [24] Guo, C., Chen, W., Liao, C., Huang, K., Chen, P. and Yang, C. (2018) Effects of Chinese Medicinal Formula BNG-1 on Phosphodiesterase 3B Expression, Hepatic Steatosis, and Insulin Resistance in High Fat Diet-Induced NAFLD Mice. *International Journal of Medical Sciences*, **15**, 1194-1202. <https://doi.org/10.7150/ijms.26941>
 - [25] Zhang, Y., Chen, M., Zhou, Y., Yi, L., Gao, Y., Ran, L., *et al.* (2015) Resveratrol Improves Hepatic Steatosis by Inducing Autophagy through the cAMP Signaling Pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*, **59**, 1443-1457. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500016>
 - [26] Geng, T., Liu, Y., Xu, Y., Jiang, Y., Zhang, N., Wang, Z., *et al.* (2018) H19 lncRNA Promotes Skeletal Muscle Insulin Sensitivity in Part by Targeting AMPK. *Diabetes*, **67**, 2183-2198. <https://doi.org/10.2337/db18-0370>
 - [27] 李鑫, 王文川, 殷建敏, 等. 水飞蓟素通过 JAK/STAT 信号通路抑制老年非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞增殖[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18): 4576-4579.
 - [28] 马东晓. 芹菜素抗非酒精性脂肪肝作用的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 洛阳: 河南科技大学, 2019.
 - [29] 黄谨. 鬼箭羽水提取物对非酒精性脂肪肝大鼠肝纤维化的影响[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族学院, 2018.
 - [30] 王卓媛. 基于网络药理学及分子对接技术探讨补气消脂方治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1797-1806.
 - [31] 徐拥建, 冯高飞, 杨钦河, 等. 参苓白术散对 NAFLD 大鼠肝脏超微结构及 mTOR、STAT3 蛋白磷酸化的影响[J]. 中药材, 2019, 42(11): 2669-2673.

- [32] 喻松仁, 白洋, 王河宝, 等. 温胆汤对肥胖大鼠血清瘦素及下丘脑 STAT3 和 SOCS3 表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(3): 232-236.
- [33] 郑培永, 王磊, 张莉, 等. 强肝胶囊对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏瘦素受体及 P-JAK2 和 P-STAT3 蛋白的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17(3): 141-145.
- [34] 郑琳颖, 潘竞镨, 等. 白芍总苷下调果糖-高脂诱导大鼠非酒精性脂肪性肝病 ERK1/2, TLR4 和 TLR9 蛋白表达的作用[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(24): 2168-2172.
- [35] 廖媛. 基于 MAPK-ERK-TLRs 通路探讨脂必泰对非酒精性脂肪性肝病的作用机制及临床疗效研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [36] 孙瑞芳, 刘石柱, 李瑞东, 等. 化浊抗纤保肝汤调控 PI3K/AKT/mTOR 途径抑制肝纤维化的机制研究[J]. 天津中医药, 2022, 39(7): 911-916.
- [37] 张恒. 益母草苷通过促进脂质自噬缓解非酒精性脂肪肝的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2021.
- [38] 徐拥建, 张云城, 冯高飞, 等. 参苓白术散对 NAFLD 大鼠肝细胞、Kupffer 细胞 mTOR 通路相关基因及蛋白表达影响的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(7): 147-152.
- [39] 曾勇, 彭孟云, 张玉蓉, 等. 基于 IRS-PI3K-AKT-mTOR 信号通路探讨祛痰活血方治疗非酒精性脂肪性肝病大鼠的机制[J]. 西南医科大学学报, 2020, 43(4): 323-328.
- [40] 谯明, 朱毅, 杨建华, 等. 基于网络药理学-分子对接探讨清热卡森颗粒防治脂肪肝的作用机制及实验验证[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(7): 754-763.
- [41] 魏爽, 李冀, 付强, 等. 黄芪-葛根药对通过 PI3K/Akt/FoxO1 通路调控糖异生作用治疗糖尿病大鼠作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 32-38+260.
- [42] 刘梦, 刘舒庭, 卢曦, 等. 基于 AMPK/ACC 信号通路研究雷公菌活性成分对羟基苯甲醛对大鼠非酒精性脂肪肝的保护作用[J]. 中国现代应用药理学, 2022, 39(19): 2429-2436.
- [43] 田硕, 吴丽丽, 张卫华, 等. 基于 AMPK/ACC 信号通路探讨夏枯草提取物调节 ZDF 大鼠脂代谢的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 82-88.
- [44] 田香. 梓醇对非酒精性脂肪性肝病的预防作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北大学, 2020.
- [45] Huang, Y., Lang, H., Chen, K., Zhang, Y., Gao, Y., Ran, L., et al. (2020) Resveratrol Protects against Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Improving Lipid Metabolism and Redox Homeostasis via the PPAR α Pathway. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 45, 227-239. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0057>
- [46] 余燕均, 李昌平. 小檗碱治疗非酒精性脂肪肝病相关通路的研究进展[J]. 现代临床医学, 2021, 47(4): 307-309.
- [47] 姚笑睿, 夏凡, 唐外姣, 等. 护肝清脂片对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏中 AMPK 通路激活及 NF- κ B-p65 蛋白的影响[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(1): 56-62.