

中药防治非酒精性脂肪性肝病研究进展： 基于 AMPK 信号通路

周 琳¹, 周晓玲^{2*}, 梁 甜¹

(1. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530001; 2. 柳州市中医医院 消化科, 广西 柳州 545001)

摘 要:非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)在全球的发病率日益上升,已成为第一大慢性肝病和健康体检中肝生化指标异常的首要原因。NAFLD 发病机制复杂,与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)参与的脂质代谢紊乱、过度氧化、自噬、炎症级联反应等有着密不可分的关系。近年来中药干预 NAFLD 已成为研究热点,从 AMPK 方面论述中药复方、单体在治疗 NAFLD 中的作用,为 NAFLD 防治提供新的理论依据。

关键词:NAFLD; AMPK; 中药干预; 研究进展

DOI:10.11954/ytctyy.202306046

中图分类号:R256.4

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文章编号:1673-2197(2023)06-0217-06



Research Progress on Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Traditional Chinese Medicine Based on AMPK Pathway

Zhou Lin¹, Zhou Xiaoling^{2*}, Liang Tian¹

(1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. Gastroenterology, Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545001, China)

Abstract: The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is on the rise worldwide. It has become the first major chronic liver disease and the primary cause of abnormal liver biochemical indexes in health examination. It is closely related to adenosine-activated protein kinase (AMPK) involved in lipid metabolism disorders, excessive oxidation, autophagy and inflammatory cascade reactions. In recent years, the intervention of Traditional Chinese medicine in NAFLD has become a research hot spot. The role of TCM compound and monomer in the treatment of NAFLD is discussed from the perspective of AMPK, providing a new theoretical basis for the prevention and treatment of NAFLD.

Keywords: NAFLD; AMPK; Traditional Chinese Medicine Intervention; Research Progress

随着代谢性相关疾病的高发,非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全世界流行病,亦是引起慢性肝病的主要原因^[1]。NAFLD是肝硬化、肝癌的重要致病因素,其发病机制复杂,现仍缺乏有效治疗药物^[2]。腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine activated protein kinase, AMPK)是存在于真核细胞中的异三聚体,常表达在肝脏、肌肉等组织器官中^[3],又被称为“能量感受器”,其可通过 AMP/ATP 比值变化被直接激活,亦可通过激活 AMPK 上游的肝激酶 B1 (Liver kinase

B1, LKB1)、转化生长因子 β (Transforming growth factor-beta, TGF- β) 激活以及钙调蛋白依赖性激酶 β (Calmodulin-dependent protein kinase β , CaMK β) 等激酶间接增加 AMPK 的活性,从而维持机体能量代谢平衡^[4]。研究发现,活化后的 AMPK 作用于下游靶蛋白,可通过改善肝脏脂质代谢、氧化应激、自噬、炎症反应等过程,减轻 NAFLD^[5]。近年中药在调控 AMPK 信号通路治疗 NAFLD 的研究取得一定进展^[6]。本研究就近年来 AMPK 信号通路对中药复方、中药单体抗 NAFLD 的研究进展进行综述,了解

收稿日期:2022-11-08

基金项目:国家自然科学基金(81760855);广西研究生教育创新计划资助项目(YCSY2020106);柳州市科技重大专项(2018AF10503)

作者简介:周琳(1998—),女,广西中医药大学硕士研究生,研究方向为肝病防治。E-mail:1877369829@qq.com

通讯作者:周晓玲(1977—)女,柳州市中医医院主任医师,博士生导师,研究方向为肝病防治。E-mail:zxl_lz@163.com

AMPK 信号通路治疗 NAFLD 的作用机制和中药复方及单体激活 AMPK 的机理,为 NAFLD 的预防和治疗提供新思路。

1 AMPK 与 NAFLD

NAFLD 是肝细胞中过量脂质沉积的结果,可通过多种机制激活 AMPK 信号抵消这些影响^[7]。

AMPK 与肝脏的病理生理有着密切的关系,被认为是改善 NAFLD 的可行治疗策略^[8]。多项研究表明,AMPK 调控的信号通路在肝脏内发挥抗 NAFLD 作用,多与改善脂质代谢紊乱、氧化应激、自噬、炎症级联反应有关^[9]。见图 1。

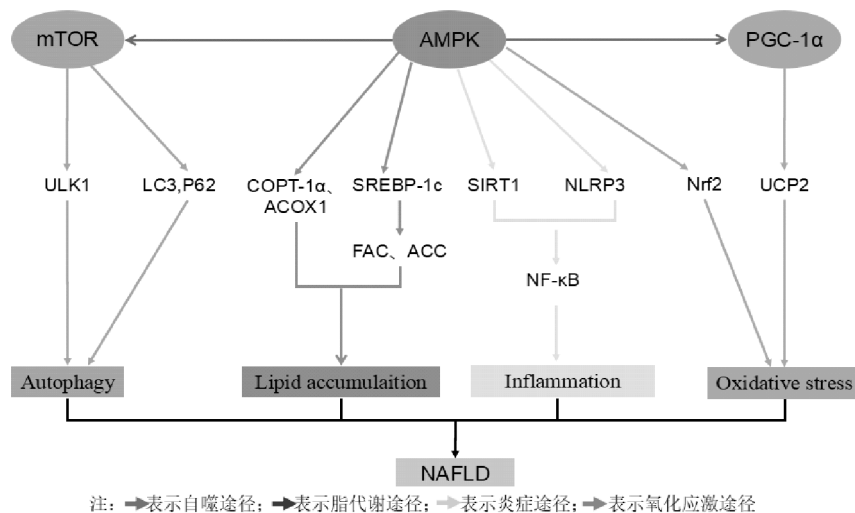


图 1 AMPK 加剧 NAFLD 的机制

1.1 改善脂质代谢稳态

脂质沉积是 NAFLD 的特征表现。在肝脏中脂质是以游离脂肪酸(FFAs)的形式存在,当肝细胞内 FFAs 生成超过消耗时,易诱发脂毒性,引起肝细胞应激、损伤,甚至凋亡^[10]。脂质沉积过程与脂质合成、氧化、线粒体功能等有密切关系^[11]。研究表明,AMPK 可通过抑制脂质合成酶蛋白活性、促进脂肪酸氧化及改善线粒体功能等过程,减少脂质沉积,在调节脂质代谢中有重要作用^[12]。固醇调节元件结合蛋白 1c(Sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)是调控肝细胞内脂质沉积的主要因子^[13],研究表明,活化后的 AMPK 能够磷酸化 SREBP-1c,下调其表达,降低肝细胞内脂肪酸合成酶(FAC)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)等脂肪合成酶活性,减少脂质生成^[14]。CHEN 等^[15]研究发现,AMPK 通过调控脂肪酸氧化的关键因子肉毒碱棕榈酰基转移酶-1a(COAT-1a)、酰基辅酶 A 氧化酶 1(ACOX1)的表达,改善脂肪酸 β 氧化、减少脂质沉积及脂毒性,缓解 NAFLD。进一步研究证明,AMPK 活化后可上调线粒体自噬受体蛋白(FUNDC1)表达,清除受损细胞、保护线粒体功能、改善细胞功能,缓解 NAFLD 状态^[16]。

1.2 AMPK 与氧化应激

氧化应激被认为是导致 NAFLD 肝脏损伤和疾

病进展的主要因素^[17]。氧化应激反映了活性氧(Reactive oxygen species,ROS)的产生和细胞抗氧化系统的失衡,产生过量的 ROS,并导致细胞损伤^[18]。NAFLD 脂质代谢紊乱,可激活肝细胞内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化途径,促进 ROS 产生及超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)、还原性谷胱甘肽(glutathione,GSH)等抗氧化酶的消耗,使得氧化副产物(malondialdehyde,MDA)生成增加,细胞内存在氧化应激反应,进一步加重 NAFLD^[19]。AMPK 是参与肝细胞氧化应激的重要因子^[18],AMPK 活化后,可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α(proliferator-activated receptorγ-coactivator-1α,PGC-1α)的表达及下游解耦蛋白 2(Uncoupling Protein 2,UCP2)活性,在减少 ROS 生成的同时,增加下游 SOD 活性,提高肝细胞抗氧化能力^[20]。AMPK/核因子 E2 相关因子(Nuclear factor like 2,Nrf2)亦是有效参与肝细胞氧化应激的重要信号通路。AMPK 磷酸化后,可有效激活下游 Nrf2,增加细胞相关抗氧化酶的生成,有效减轻肝细胞损伤。DONG 等^[21]研究发现,AMPK 可通过下调脂肪毒性引起的氧化应激,减少 ROS 的产生及 ROS 相关炎症级联反应,减少从 NAFLD 向 NASH 转化的风险。

1.3 AMPK 与自噬

自噬是维持肝细胞微环境平衡、细胞更新的重

要机制,也是应激状态下调控细胞的质控体系^[22]。自噬是通过自噬溶酶体对细胞内受损细胞器、蛋白质等进行降解,进而维持细胞正常功能^[23]。自噬是细胞内的自稳机制,除了对功能异常的细胞器及蛋白等进行动态清除外,亦可选择性降解肝细胞内多余脂质,进而调控肝细胞脂平衡,这一过程称为脂噬^[24]。AMPK/雷帕霉素(Mechanistic target of rapamycin,mTOR)是参与肝细胞脂噬的主要信号通路,AMPK活化后可增加下游 mTOR 及其效应分子微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain 3,LC3)、泛素结合蛋白 p62(Ubiquitin binding protein P62)的表达,增强肝细胞自噬,进而加快肝细胞脂代谢,改善胰岛素功能,减缓 NAFLD 的发生发展^[25,26]。研究表明,AMPK 活化后,可增强自噬关键酶 UNC51 样激酶 1(UNC-51 like kinase 1,ULK1)的活性,进而调控肝细胞自噬水平^[27]。TING 等^[28]通过建立肝细胞脂肪变性模型,应用自噬抑制剂(3-甲基腺嘌呤,3-MA)和 AMPK 激活剂(AICAR) /抑制剂(化合物 C)干预肝细胞,测定 AMPK 及自噬因子及脂质含量,发现肝细胞脂质代谢加快可能与 AMPK 激活自噬反应有关。

1.4 AMPK 与炎症小体/炎症

炎症反应在 NAFLD 发生发展的过程中起着至关重要的作用^[29],炎症小体是介导炎症因子的产生和产生强效炎症级联的多蛋白复合物^[30]。NLRP3 是调控机体炎症反应的关键因子,亦是最具特征炎症小体的代表之一。研究表明,NLRP3 炎症小体是 AMPK 下游的效应因子,当 AMPK 被激活时,通过抑制 NLRP3 炎症小体的活性,减少相关炎症级联反应的发生,进而维持肝细胞正常生理功能^[31]。此外,研究发现,活化后的 AMPK 可抑制炎症效应因子转录因子 κ B(The nuclear factor- κ B,NF- κ B)的表达,抑制肿瘤坏死因子(Tumour Necrosis Factor alpha,TNF- α)、白介素-8(Interleukin-8,IL-8)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)等炎症介质的分泌,减少炎症浸润^[32]。

近年来中药治疗 NAFLD 已成为 NAFLD 的相关研究热点,多种中药复方或中药单体被证明可有效减缓 NAFLD 进展。研究表明,AMPK 信号通路是参与肝细胞代谢的重要通路,可通过减轻肝细胞损伤及脂质沉积,进而发挥缓解 NAFLD 的作用^[33]。以下将对中药复方、中药单体基于 AMPK 信号治疗 NAFLD 的作用进行阐述(表 1),为中药预防、治疗 NAFLD 提供新思路。

2 中药复方调控 AMPK 相关通路治疗 NAFLD

疏肝化滞方临床上常用于治疗 NAFLD。研究

表 1 中药复方/单体抗 NAFLD 机制总结

相关机制	中药单体或复方	抗 NAFLD 作用	参考文献
改善脂质代谢	栀子苷	FAS,ACC,Malong-CoA,FFAs ↓	[39]
	芍药苷	PCK,G-6-pase ↓	[40]
	大黄素	SERBP1,mTOR,p70s6k ↓	[41]
	黄芪甲苷	SERBP1,TG,NEFA ↓	[42]
	脂肪合剂	SERBP1,FAS ↓,PGC-1 α ,CPT-1 ↑	[35]
	丹栀逍遥散	LKB1,ACC ↓	[36]
氧化应激	天麻素	SOD ↑,ROS/MDA ↓	[43]
	黄连素	CAT,SOD ↑,ROS/MDA ↓	[44]
	桃叶珊瑚苷	NRF2,ACC ↑,SOD,GSH ↑	[45]
	龙胆苦苷	SOD,GSH-px ↑,MDA ↓	[46]
	泽泻汤	PGC-1 α ,UCP-2,SOD ↑,ROS/MDA ↓	[38]
自噬	白藜芦醇	PRKA,SIRT1,LC3-II ↑	[47]
	当归多糖	SIRT1,P62,LC3 ↑	[48]
	芒果苷	mTOR,p62,LC3-II ↑,TC,TG ↑	[49]
	石斛合剂	TFEB,LC3 ↑	[37]
炎症反应/炎症小体	丹参酮	NLRP3 ↓,IL-6,IL-8 ↓	[50]
	穿心莲酯	TGF- β /NF- κ B ↓,TNF- α ,IL-1 ↓	[51]
	红景天苷	TXNLP,NLRP3 ↓,TC,TG,LDL-C,NEFA ↓	[52-53]

表明,AMPK 是疏肝化滞方治疗 NAFLD 的核心通路之一,通过增加 AMPK、SOD 的表达,提高肝细胞抗氧化能力,从而达到改善肝脏脂肪变性的效果^[34]。研究发现,由山楂、郁金、黄芪、柴胡等组成的脂肪合剂,可激活 AMPK,使其磷酸化增加,并下调其下游的 SREBP-1C、FAC 的水平,增加 PGC-1 α 、COPT-1 含量,促进细胞内脂质代谢及脂肪酸 β 氧化^[35]。董璐等^[36]研究发现,丹栀逍遥散干预 NAFLD 大鼠,可激活 LKB1/AMPK 信号通路,减少下游脂肪合成酶 ACC 的表达,降低脂肪的合成,减轻肝损伤。石斛合剂可通过激活 AMPK/mTOR 通路,促进转录因子 EB(The transcription factor EB,TFEB)的表达,增加自噬通量 LC3 表达,维持细胞平衡,进而改善 NAFLD 合并 2 型糖尿病(T2DM)的细胞功能及代谢水平^[37]。进一步的研究发现,泽泻汤可有效治疗 NAFLD,其作用机制与药物激活 AMPK,增加其下游 PGC-1 α 、UCP2 蛋白的表达,进而增加肝细胞脂肪酸代谢、促进线粒体功能蛋白表达、促进肝细胞修复有关^[38]。

3 中药单体基于 AMPK 通路调控 NAFLD

3.1 脂代谢

研究发现,栀子苷是中药栀子的主要活性成分,具有保肝利胆的药理作用。栀子苷可通过磷酸化激活 AMPK,调控脂肪合成酶(Fatty acid synthase,

FAS)、ACC、丙二酰辅酶 A(Malonyl-CoA)等脂肪合成酶的表达来减少脂肪的合成^[39]。ZHANG 等^[40]通过高脂饮食建立 NAFLD 模型,予芍药苷水提物干预,发现芍药苷可提高 AMPK 磷酸化水平,降低糖异生基因磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(Phospho-enol-pyruvate carboxykinase,PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-Phosphatase,G6Pase)的表达,并通过拮抗脂质合成途径,改善脂质沉积。WANG 等^[41]通过检测体内外脂质和脂质分解基因和蛋白的表达,发现大黄素可通过钙/钙调素依赖性激酶(Calcium/calmodulin-dependent kinase kinase CaMKK)激活 AMPK,增加脂解相关蛋白和 mRNA 的水平,有效减少肝脏中脂肪沉积。黄芪甲苷是 AMPK 的激活剂,可通过增加 AMPK 的磷酸化来促进其基因表达和激活,减少脂质积累,还可通过诱导 SREBP-1c 磷酸化,减轻胰岛素抵抗,改善 NAFLD^[42]。

3.2 氧化应激

天麻素是中药天麻的有效成分,研究发现,天麻素可通过激活 AMPK/Nrf2 通路,显著提高 NAFLD 大鼠肝脏 SOD 含量,降低 ROS/MDA,减轻炎症反应,缓解 NAFLD^[43]。QIN 等^[44]研究发现,黄连素可通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路,有效降低糖尿病小鼠 MDA 含量并增加 SOD、过氧化氢酶(Catalase,CAT)、GSH 的表达,有效抑制细胞氧化应激。桃叶珊瑚苷属于环烯醚萜类化合物,具有护肝保肝作用,桃叶珊瑚苷可通过影响血清 SOD、GSH 等抗氧化因子含量,及激活 Nrf2、AMPK、ACC 等因子发挥抗氧化作用,达到护肝目的^[45]。许琼梅等^[46]研究发现龙胆苦苷干预组较 NAFLD 模型组,可有效降低血清中游离脂肪酸含量,提高 SOD、GSH-Px 的表达,减少肝细胞中氧化应激副产物 MDA 的含量,其抗氧化作用与 AMPK/Nrf2 信号通路有关。

3.3 自噬

白藜芦醇是一种多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎等多种药理作用,研究发现,白藜芦醇可通过 cAMP-PRKA-AMPK-SIRT1 信号通路激活肝细胞自噬,增加肝脏中 LC3-II 自噬信号因子的表达,增强肝细胞自噬,缓解肝细胞脂质代谢负担及炎症反应^[47]。当归多糖是当归的有效药用成分,PING 等^[48]研究发现,当归多糖可有效降低 NAFLD 小鼠肝脏中脂肪含量,其降脂作用与激活 SIRT1-AMPK 信号途径、增加自噬蛋白表达有关。WANG 等^[49]通过高脂饮食建立 NAFLD 小鼠模型,予芒果苷干预 12 周后,检测小鼠血清中脂质含量、自噬信号通路蛋白表达

情况,发现芒果苷可通过激活 AMPK/mTOR 信号通路增强肝细胞脂噬,缓解肝脏中脂质沉积。

3.4 炎症反应/炎症小体

丹参酮类是从丹参中提取的具有抗炎作用的二萜醌类化合物,丹参酮类可通过激活 AMPK 信号通路,有效抑制 NLRP3 炎症小体活化,减少细胞炎症反应^[50]。研究发现,穿心莲内酯可有效抑制细胞炎症反应,其抗炎机制与通过调控 AMPK/转化生长因子 β 激活激酶 1(TAK1)信号通路,进而阻断 TAK1/NF- κ B,减低血清中炎症因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 水平有关^[51]。红景天苷具有抗炎、抗氧化等作用^[52],红景天苷可调控硫氧还蛋白相互作用蛋白(TX-NIP)/NLRP3 通路,通过抑制 NLRP3 炎症小体激活,减少肝细胞内炎症反应及脂质沉积,进而达到预防 NAFLD 的作用^[53]。

4 结语

NAFLD 是肝病发展的重要阶段,应早发现、早干预。NAFLD 发病率高、机制复杂,目前临床上尚无特效治疗药物,因此探索新的 NAFLD 治疗靶点或方法至关重要^[54]。NAFLD 可归于中医学“肥气”“肝癖”等范畴^[55],中医运用整体观点治疗 NAFLD,为 NAFLD 的治疗开拓了新的思路。通过对中药抗 NAFLD 的临床及实验研究进行总结,发现中药抗 NAFLD 常与脂质代谢异常、自噬、氧化应激、肠道菌群等机制有关系^[56],但中医药治疗 NAFLD 也存在相对不足,第一,NAFLD 的治疗常以中药复方为主,其复方的临床药理作用及机制研究相对薄弱;第二,临床医生对 NAFLD 的中医辨证标准不同,导致每个医生对 NAFLD 的中医治则不一致;第三,NAFLD 机制尚未明确,主要表现为脂质堆积、氧化损伤、炎症及纤维化^[57],有学者研究认为,多重打击是造成肝细胞脂质堆积及损伤的重要原因^[58],而中药具有多靶点、多通路的特点,通过运用中药治疗 NAFLD,可发挥传统医药独特的治疗优势。本研究论述了中药基于 AMPK 信号通路抗 NAFLD 的作用,从多角度总结了其机制,为 NAFLD 新药开发提供了新思路。

参考文献:

- [1] ESLAM M,SARIN S K,WONG V W,et al. The Asian Pacific Association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J]. Hepatology international,2020,14(6):889-919.
- [2] CHEN M,XIE Y,GONG S,et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Pharmacol Res, 2021,172:105849.

- [3] DAY E A, FORD R J, STEINBERG G R. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 545-560.
- [4] HARDIE D G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 1-7.
- [5] 陈晓鸣, 李溢, 李华. AMP 活化蛋白激酶在肝病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(11): 2140-2144, 2150.
- [6] 林敏华, 吴昊, 曾华敏, 黄佳栓, 等. 中药提取物及有效成分防治非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究进展[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2020, 44(1): 72-76.
- [7] YAN C, TIAN X, LI J, et al. A high-fat diet attenuates AMPK α 1 in adipocytes to induce exosome shedding and nonalcoholic fatty liver development in vivo[J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 577-588.
- [8] DINIZ TA, DE LIMA JUNIOR EA, TEIXEIRA AA, et al. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR- α signaling in obese mice[J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118868.
- [9] CARLING D. AMPK signalling in health and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31-37.
- [10] GAO Y, ZHANG W, ZENG L Q, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101635.
- [11] ALVES-BEZERRA M, COHEN D E. Triglyceride metabolism in the liver[J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 1-8.
- [12] GAUTHIER MS, O'BRIEN EL, BIGORNIA S, et al. Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1): 382-387.
- [13] ZHU X, BIAN H, WANG L, et al. Berberine attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 192-204.
- [14] HO C, GAO Y, ZHENG D, et al. Alisol A attenuates high-fat-diet-induced obesity and metabolic disorders via the AMPK/ACC/SREBP-1c pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5108-5118.
- [15] CHEN M, XIE Y, GONG S, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105849.
- [16] WANG XIN, NAIFENG LIU, PENGFEI, et al. TCTAP A-121 metformin attenuates high glucose injury by inducing mitophagy through AMPK/FUNDC1 signal pathway in H9c2 cells[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 69(16): 158-162.
- [17] HONG T, CHEN Y, LI X, et al. The role and mechanism of oxidative stress and nuclear receptors in the development of NAFLD[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 27: 6889533.
- [18] CHEN Z, TIAN R, SHE Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116-141.
- [19] 刘垚君, 张玉琴, 方雅玲, 等. 黄精多糖调控 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路改善 H₂O₂ 诱导的 HT22 细胞氧化损伤[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(16): 1952-1957.
- [20] LI S, QIAN Q, YING N, et al. Activation of the AMPK-SIRT1 pathway contributes to protective effects of salvianolic acid against lipotoxicity in hepatocytes and NAFLD in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 56090.
- [21] DONG Z, ZHUANG Q, YE X, et al. Adiponectin inhibits NLRP3 inflammasome activation in nonalcoholic steatohepatitis via AMPK-JNK/ErK1/2-NF κ B/ROS signaling pathways[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 546445.
- [22] 刘丽耘, 吴永灿, 肖玮, 等. 中药调控自噬流的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(2): 204-210.
- [23] 高正睿, 吴之涛, 龚永福, 等. 自噬调控非酒精性脂肪肝的分子机制研究进展及中药有效成分对肝脏自噬的作用分析[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(31): 21-26.
- [24] CARMONA-GUTIERREZ D, ZIMMERMANN A, MADEO F. A molecular mechanism for lipophagy regulation in the liver[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1781-1783.
- [25] MARENINOVA O A, JIA W, GRETTLER S R, et al. Transgenic expression of GFP-LC3 perturbs autophagy in exocrine pancreas and acute pancreatitis responses in mice[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2084-2097.
- [26] HANSEN M, RUBINSZTEIN D C, WALKER D W. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9): 579-593.
- [27] QIANG X, XU L, ZHANG M, et al. Demethyleneberberine attenuates non-alcoholic fatty liver disease with activation of AMPK and inhibition of oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472(4): 603-609.
- [28] SUN X, YANG Q, ROGERS C J, et al. AMPK improves gut epithelial differentiation and barrier function via regulating Cdx2 expression[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(5): 819-831.
- [29] SCHUSTER S, CABRERA D, ARRESE M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun; 15(6): 349-364. doi: 10. 1038/s41575-018-0009-6.
- [30] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- [31] YONG Z, RUIQI W, HONGJI Y, et al. Mangiferin ameliorates HFD-induced NAFLD through regulation of the AMPK and NLRP3 inflammasome signal pathways[J]. *J Immunol Res*, 2021, 25: 4084566.
- [32] LIANG L, YE S, JIANG R, et al. Liensinine alleviates high fat diet (HFD)-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through suppressing oxidative stress and inflammation via regulating TAK1/AMPK signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 104: 108306.
- [33] WANG Q, LIU S, ZHAI A, et al. AMPK-mediated regulation of lipid metabolism by phosphorylation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(7): 985-993.
- [34] 魏雨石. 基于网络药理学探究疏肝化滞胶囊治疗 NAFLD 与 AMPK 信号通路的关系[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [35] 黎少玲. 基于 AMPK 通路探讨脂肝合剂改善 NAFLD 脂肪酸

- 代谢异常机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2020.
- [35] 董璐,曹雅静,薛焕利,等. 丹栀逍遥散对非酒精性脂肪性肝病大鼠 LKB1/AMPK/ACC 通路及脂肪肝变性的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2022,32(1):44-48.
- [36] 庄舒婷. 石斛合剂对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病糖脂代谢及 AMPK/mTOR-TFEB 自噬信号通路的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2020.
- [37] WANG M Y,GAO G,LI E W,et al. Mechanism of Zexie Decoction in improvement of nonalcoholic fatty liver disease based on LKB1/AMPK/PGC-1 α pathway[J]. Zhongguo Zhong Yao, 2022,47(2):453-460.
- [39] 钱坤,刘亚云,张艳,等. 中药抗非酒精性脂肪肝病分子机制的研究进展[J]. 中草药,2020,51(19):5083-5092.
- [40] ZHANG L,YANG B,YU B. Paeoniflorin protects against non-alcoholic fatty liver disease induced by a high-fat diet in mice[J]. Biol Pharm Bull,2015,38(7):1005-1011.
- [41] WANG S,LI X,GUO H,et al. Emodin alleviates hepatic steatosis by inhibiting sterol regulatory element binding protein 1 activity by way of the calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-AMP-activated protein kinase-mechanistic target of rapamycin-p70 ribosomal S6 kinase signaling pathway[J]. Hepatol Res,2017,47(7):683-701.
- [42] WANG C,LI Y,HAO M,et al. Astragaloside IV inhibits triglyceride accumulation in insulin-resistant HepG2 cells via AMPK-induced SREBP-1c phosphorylation[J]. Front Pharmacol,2018,16(9):345.
- [43] QU L,YU B,LI Z,et al. Gastrodin ameliorates oxidative stress and proinflammatory response in nonalcoholic fatty liver disease through the AMPK/Nrf2 pathway[J]. Phytother Res,2016,30(3):402-411.
- [44] QIN X,JIANG M,ZHAO Y,et al. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1 α -regulated mitochondrial energy homeostasis[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(16):3646-3661.
- [45] SHEN B,ZHAO C,WANG Y,et al. Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signalling pathways[J]. J Cell Mol Med,2019,23(6):4063-4075.
- [46] 许琼梅,高雅,李梓萌,等. 龙胆苦苷对非酒精性脂肪肝 TLR-4/NF- κ B 和 AMPK/Nrf2 通路的影响[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(10):1652-1658.
- [47] DING S,JIANG J,ZHANG G,et al. Resveratrol and caloric restriction prevent hepatic steatosis by regulating SIRT1-autophagy pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress in high-fat diet-fed rats[J]. PLoS One, 2017,12(8):e0183541.
- [48] MA PING,SUN CONGYONG,LI WENJING,et al. Extraction and structural analysis of Angelica sinensis polysaccharide with low molecular weight and its lipid-lowering effect on nonalcoholic fatty liver disease[J]. Food science & nutrition, 2020, 8(7):123-128.
- [49] WANG H,ZHU Y,WANG L,et al. Mangiferin ameliorates fatty liver via modulation of autophagy and inflammation in high-fat-diet induced mice[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:328-335.
- [50] 岳虎. 丹参酮类化合物抑制 NLRP3 炎症小体激活及其防治炎症性疾病的作用研究[D]. 广州:广州医科大学,2021.
- [51] 金娜美. 穿心莲内酯通过激活 AMPK 抑制炎症反应的机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [52] 曹旭东,张帆,黄明月,等. 红景天苷抑制内质网应激和细胞凋亡减轻心脏缺血再灌注损伤[J]. 安徽医科大学学报,2022, 36(5):690-694.
- [53] ZHENG T,YANG X,LI W,et al. Salidroside attenuates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via AMPK-dependent TXNIP/NLRP3 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018,22:8597897.
- [54] HONG T,CHEN Y,LI X,et al. The role and mechanism of oxidative stress and nuclear receptors in the development of NAFLD[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,27:6889533.
- [55] 童光东,邢宇锋,周晓玲,等. 肝癖(非酒精性脂肪性肝炎)诊疗方案[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(1):1-9.
- [56] 赵瀚东,杨帆,詹丽. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展[J]. 解放军医学院学报,2022,43(3):1-6.
- [57] BESSONE F,RAZORI M V,ROMA M G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. Cell Mol Life Sci,2019,76(1):99-128.
- [58] FRIEDMAN S L,NEUSCHWANDER-TETRI B A,RINELLA M,et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med,2018,24(7):908-922.

(编辑:陈湧涛)