

中药皂苷改善代谢相关脂肪性肝病的作用及机制研究进展

王琳琳, 朱正望, 赵静涵, 朱平生*, 苗明三
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 皂苷类成分在人参、三七、柴胡等多种中药中广泛存在,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保肝降脂、降血糖等多种生物活性,在急性肺损伤、高脂血症、糖尿病心血管并发症等疾病的预防和治疗中发挥重要作用,有较高的研究潜力和价值。代谢相关脂肪性肝病是以肝细胞中过度脂质积累为特征的临床多发慢性肝病,“多重打击”学说认为其发生是全身稳态失调的结果,受脂质代谢异常、氧化应激、炎症、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍及肠道微生物群等多种因素的影响,但临床尚无有效治疗药物。近年研究发现,中药皂苷可通过调节脂质代谢异常、抑制炎症反应、缓解氧化应激、减轻胰岛素抵抗、改善线粒体功能障碍、调节肠道菌群、抑制肝细胞程序性死亡、调节肝脏自噬和调控免疫失衡等多种途径缓解代谢相关脂肪性肝病。因此,对近年中药皂苷改善代谢相关脂肪性肝病的药理作用与相关机制研究进行了归纳总结,以期对中药皂苷防治代谢相关脂肪性肝病的临床应用与实验研究提供一定的参考。

[关键词] 中药皂苷; 代谢相关脂肪性肝病; 脂质代谢; 氧化应激; 肠道菌群

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)19-0273-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241103 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240730.1703.004>

[网络出版日期] 2024-07-30 17:22:54

Role and Mechanism of Chinese Herbal Saponins in Ameliorating Metabolism-associated Fatty Liver Disease: A Review

WANG Linlin, ZHU Zhengwang, ZHAO Jinghan, ZHU Pingsheng*, MIAO Mingsan
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Saponins are widely found in various Chinese medicines such as Ginseng Radix et Rhizoma, Notoginseng Radix et Rhizoma, and Bupleuri Radix. They possess multiple biological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, antitumor, hepatoprotective, lipid-lowering, and hypoglycemic effects. They play an important role in the prevention and treatment of diseases such as acute lung injury, hyperlipidemia, and diabetic cardiovascular complications, and hold significant research potential and value. Metabolism-related fatty liver disease is a prevalent chronic liver disease characterized by excessive lipid accumulation in hepatocytes. According to the "multiple hit" theory, its occurrence is the result of systemic homeostasis disorder, influenced by abnormal lipid metabolism, oxidative stress, inflammation, insulin resistance, mitochondrial dysfunction, and intestinal microbiota. However, there is currently no effective treatment available in clinical practice. Recent studies have found that Chinese herbal saponins can alleviate metabolism-related fatty liver disease through various pathways, including regulating abnormal lipid metabolism, inhibiting inflammatory responses, alleviating oxidative stress, reducing insulin resistance, improving mitochondrial dysfunction, modulating intestinal flora, inhibiting hepatocyte programmed death, regulating liver autophagy, and correcting immune imbalances. Therefore, this review summarized the pharmacological effects and related mechanisms of Chinese

[收稿日期] 2024-05-25

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074340);河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-1-19)

[第一作者] 王琳琳,在读硕士,从事中医药防治消化系统疾病研究,E-mail:704331163@qq.com

[通信作者] *朱平生,博士,教授,从事中医药防治肝胆疾病研究,E-mail:zhupingsheng@126.com

herbal saponins in improving metabolism-related fatty liver disease in recent years, aiming to provide a theoretical reference for the clinical application and experimental research of Chinese herbal saponins in the prevention and treatment of metabolism-related fatty liver disease.

[Keywords] Chinese herbal saponins; metabolism-associated fatty liver disease; lipid metabolism; oxidative stress; intestinal flora

皂苷(Saponin)是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,根据苷元不同多将其分为三萜皂苷和甾体皂苷。三萜皂苷多存在于豆科、五加科、远志科及桔梗科等植物中,甾体皂苷多存在于薯蓣科、百合科和玄参科等植物中^[1],还有少量皂苷存在于海参、海星等海洋生物中^[2]。皂苷在中药材中广泛存在,研究发现其具有抗炎、抗氧化应激、保肝降脂、降血糖、抗肿瘤等生物活性^[3-6],在疾病预防和治疗中有很高的开发潜力和利用价值。

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)原名非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),以肝细胞中甘油三酯(TG)和其他脂质的病理性积累为特征,可导致肝脏慢性炎症、肝纤维化和肝细胞损伤,是肝硬化和肝癌的重要危险因素^[7]。近年来,越来越多的研究证明中药含有的皂苷类活性成分可有效改善MAFLD导致的肝脏损伤,并对其作用机制进行了深入研究。本文综述了中药皂苷对MAFLD干预作用和机制的研究进展,并对现有研究存在的问题和解决办法进行了讨论,旨在为中药皂苷防治MAFLD的应用与研究提供一定的参考。

1 MAFLD的发病机制与治疗

MAFLD的发病机制复杂,肥胖、代谢综合征和2型糖尿病等均会增加其发生的风险,“多重打击”学说认为MAFLD的发生是全身稳态失调的结果,受脂质代谢异常、氧化应激、炎症、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍及肠道微生物群等多种因素的影响^[8-9]。目前临床尚缺乏治疗MAFLD的有效药物,多采用以调整饮食和适当体育活动为基础的生活方式干预^[10]。因此,挖掘可有效干预MAFLD的药物并进行体内外实验和临床疗效验证较为迫切,中药皂苷为研究者提供了新的思路和研究方向。

2 具有改善MAFLD功效的中药皂苷

皂苷类成分多由疏水性的皂苷元和亲水性的糖基两部分通过糖苷键连接而成,相对分子质量较大,随中药口服后在肠道中吸收较差,滞留时间较长,与其他活性成分相比更易受到肠道菌群的影响^[11]。现代研究发现,人参、三七、柴胡等多种中药的皂苷类成分可通过不同的干预机制改善

MAFLD,通过检索知网、PubMed等文献数据库,对相关中药及其皂苷类有效成分进行归纳和整理,具体见增强出版附加材料。

3 中药皂苷对MAFLD干预作用及机制

3.1 调节脂质代谢紊乱 脂质代谢功能障碍是MAFLD发生发展的核心,改善脂质代谢紊乱是阻断或延缓疾病进展的有效途径之一。肝脏中的脂质积累作为MAFLD发生的起点,受脂蛋白合成、脂质摄取和外排及脂肪酸合成和氧化代谢等分子机制的调控^[12-13]。肝细胞脂质稳态失调还会导致有毒脂质的产生,从而引起细胞器功能失调,诱发炎症、肝细胞损伤和细胞死亡等^[14]。由高脂饮食等因素引起的肝细胞内脂肪酸流入及合成增多、脂肪酸氧化减弱是诱发肝脏脂质过度累积的重要环节,多种中药皂苷成分可通过减少脂质流入、抑制脂质合成和促进脂肪酸氧化等来调节肝脏脂质代谢,改善肝脏脂代谢紊乱,减缓MAFLD的疾病进程。

人参皂苷Rg₁是人参中主要的活性成分之一,肖晴等^[15]研究发现,对棕榈酸处理24 h的HepG2细胞使用40 mg·L⁻¹人参皂苷Rg₁处理6 h后,细胞内脂滴减少,TG含量下降,磷酸化的腺苷酸(AMP)活化蛋白激酶(AMPK)和乙酰辅酶A羧化酶(ACC)含量增加,固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)与脂肪酸合成酶(FASN)的蛋白和mRNA表达明显下降,而进一步使用AMPK抑制剂后显著减弱了Rg₁对细胞脂质沉积的保护作用和对AMPK的激活作用,提示人参皂苷Rg₁能够通过上调磷酸化(p)-AMPK使ACC失活,并抑制脂质从头合成关键基因SREBP-1c和FASN的活性,抑制脂质累积和脂肪酸合成,缓解肝脏脂质代谢障碍。GAO等^[16]发现,使用FFA培养基孵育HepG2细胞24 h,再加入人参皂苷Rg₁培养24 h后,细胞内TG含量显著降低,脂质摄取和转运相关过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)、脂肪酸结合蛋白1(FABP1)、脂肪酸转运蛋白2/5(FATP2/5)和脂肪酸转位酶(FAT)的蛋白及mRNA表达较模型组均显著下降,脂质氧化相关过氧化物酶增殖物激活受体α(PPARα)、肉毒碱棕榈酰转移酶1(CPT1)和乙酰辅酶A氧化酶1

(ACOX1)的蛋白及 mRNA 表达均显著升高,提示人参皂苷 R_{g1}可在减少肝细胞脂质流入的同时增强脂质氧化能力,减轻肝细胞脂质蓄积和脂肪变性。

原人参二醇(PDD)是绞股蓝皂苷在人体内通过肠道菌群代谢而转化成的具有生物活性的化合物,LI等^[17]通过体内和体外实验发现,予高脂饲料喂养 22 周的 C57BL/6J 小鼠 PDD 连续灌胃 8 周后,小鼠血清中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)较模型组明显降低,沉默信息调节因子 1(SIRT1)和 p-AMPK 表达量呈剂量依赖性上调,同时促进了 ACC 的磷酸化和失活,并下调了脂质合成相关分子 FASN 和固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)的表达水平。此外,PDD 治疗还逆转了模型组动物肝组织中脂肪酸氧化相关基因过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (PGC-1 α)、CPT1 和 ACOX1 表达水平的下降。与体内实验结果相对应,对使用游离脂肪酸混合物培养 24 h 的人 HepG2 肝细胞加入 PDD 孵育 12 h 后发现,PDD 同样上调了 SIRT1、p-AMPK、p-ACC、PGC-1 α 、CPT1 和 ACOX1 的表达,下调了 FASN 和 SREBP-1 的表达,研究者还使用 AMPK 抑制剂和 SIRT1 抑制剂进一步验证了 PDD 对肝细胞脂质积累和脂质代谢的调节机制。以上实验结果表明,PDD 可能通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路抑制肝脏脂质合成和积累,促进脂肪酸氧化,干预 MAFLD 的发生和发展,且 SIRT1 和 AMPK 相互依赖,共同影响脂质代谢相关分子的表达,对能量代谢具有协同作用,在调控 MAFLD 的发生发展中发挥重要作用。

知母皂苷 B_{II}(TB II)作为一种甾体皂苷,是中药知母的主要有效成分。孙晓静等^[18]进行了使用 TB II 灌胃 16 周干预高脂饲料喂养 C57BL/6J 小鼠的体内实验,和使用棕榈酸与 TB II 共同孵育 HepG2 细胞 24 h 的体外实验,研究发现,TB II 干预后可逆转模型组中 TG 的升高,下调脂肪酸合成相关基因 SREBP-1c、FASN 及乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)的表达,上调脂肪酸 β 氧化相关基因 CPT1 和 PPAR α 的表达,提示 TB II 可以通过减少脂肪酸合成和促进脂肪酸氧化来延缓 MAFLD 进程。

3.2 缓解氧化应激 氧化应激反映了活性氧(ROS)的产生与抗氧化系统清除能力之间不平衡,ROS 是由细胞内各种细胞器包括线粒体、内质网和过氧化物酶体持续产生的,是细胞正常代谢的副产物,过量的 ROS 会改变胰岛素和先天免疫信号,

改变参与脂质稳态的必需酶的表达和活性,还可直接损害细胞内结构,导致肝细胞损伤和死亡^[19]。

核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路可激活机体抗氧化能力并减轻氧化应激对细胞的损伤,是细胞抗氧化系统的核心。人参二醇皂苷组分(PDS-C)是从人参总皂苷中分离得到一种生物活性成分,MI 等^[20]使用 PDS-C 干预高脂饲料喂养 8 周的 C57BL/6 小鼠后发现,小鼠血清中 TG、总胆固醇(TC)、ALT、AST、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、氧化指标丙二醛(MDA)水平降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、抗氧化指标超氧化物歧化酶(SOD)水平升高,且 PDS-C 有效下调了 ACC、FASN、SREBP-1c、脂肪特异性蛋白 27(FSP27)等肝脏脂肪生成相关基因的表达,上调了 CPT1、肉毒碱棕榈酰转移酶 2(CPT2)、PPAR α 等脂肪酸氧化相关基因的水平,提示 PDS-C 可通过抑制脂肪合成基因的表达和促进脂肪酸氧化基因的表达来调节脂质代谢,改善肝脏脂肪变性。此外,PDS-C 处理显著升高了 HO-1、Nrf2 的蛋白表达水平,提示 PDS-C 通过上调 Nrf2/HO-1 水平增强肝细胞的抗氧化能力,改善高脂饲料诱导的肝氧化损伤。体外实验采用棕榈酸模拟脂肪酸内流,在 HepG2 细胞中构建 NAFLD 细胞模型,使用 PDS-C 孵育 24 h 后,细胞中 SREBP-1c、PPAR α 、核转录因子- κ B(NF- κ B)、p-NF- κ B 的表达下调,Nrf2、HO-1、p-AMPK 的表达上调,提示 PDS-C 在体外可通过上调 Nrf2/HO-1 通路,增强细胞抗氧化能力,抑制 NF- κ B 的磷酸化活性,减轻体外 NAFLD 的炎症反应。以上实验结果表明,PDS-C 可通过调控 AMPK/Nrf2/NF- κ B 信号轴抑制氧化应激和炎症损伤。

除 PDS-C 外的几种人参皂苷活性单体也可减轻 MAFLD 中的氧化应激反应而起到保肝作用。吴肖婷等^[21]提取小鼠肝脏原代细胞后加入脂肪酸作用 24 h 建立脂性肝细胞模型,再使用人参皂苷 R_{b3} 培养 24 h,实验结果显示人参皂苷 R_{b3}可降低细胞脂质蓄积和过氧化水平,以及细胞中 TG 和 ROS 的含量,上调 Krüppel 样因子 16(Klf16)和 Nrf2 的 mRNA 水平,以及 Klf16、Nrf2 和超氧化物歧化酶 2(SOD2)的蛋白表达水平,提示人参皂苷 R_{b3}可能通过上调 Klf16、Nrf2 的 mRNA 及蛋白表达降低脂性肝细胞内的氧化应激反应,缓解 MAFLD 的发生发展。李玉萍等^[22]使用人参皂苷 R_{b1}干预用油酸和棕榈酸混合培养基制备的脂性小鼠肝脏原代细胞 24 h 后,研究发现细胞中 TG 含量明显降低,脂滴聚集

得到显著改善,细胞中ROS水平降低,PPAR α 蛋白上调,SREBP-1c、FASN蛋白水平下调,提示人参皂苷Rb₁可能通过激活PPAR α 转录和抑制SREBP-1c和FASN的活性,抑制脂肪酸合成,增强脂肪酸氧化,改善MAFLD的脂质沉积和氧化应激损伤。

3.3 抑制炎症反应 炎症反应在MAFLD的病程进展中起关键作用,库普弗细胞(KCs)是位于肝脏中的特殊巨噬细胞,是肝脏中的第一线传感器,KCs被激活后可募集其他免疫细胞,放大炎症信号,进一步加重MAFLD^[23-24]。越来越多证据表明,靶向促炎细胞因子是MAFLD治疗策略的重要组成部分。

诱导型一氧化氮合酶(iNOS)是细胞内重要的功能酶,参与自由基一氧化氮(NO)的合成,NO是通过调控细胞间信息交换来介导炎性疾病的重要载体,参与多种生理性调节及能量代谢^[25]。NF- κ B是炎症反应的关键介质,可调节各种促炎基因的表达,是包括MAFLD在内多种疾病的潜在治疗靶点^[26]。三七总皂苷(PNS)是从中药三七中提取的活性物质和有效成分,使用PNS灌胃干预高脂饲料喂养诱导的NAFLD小鼠12周后,小鼠TC、TG、ALT、AST、LDL-C水平较模型组显著降低,HDL-C水平显著升高,且与模型组相比PNS干预显著降低了NO、iNOS、p-NF- κ B和p-NF- κ B/NF- κ B的蛋白表达水平,提示PNS可能通过抑制NO/iNOS/NF- κ B通路的活化发挥缓解脂质沉积的作用^[27]。

WANG等^[28]进行体内外实验发现,使用人参皂苷对高糖高脂饲料喂养16周的C57BL/6小鼠连续灌胃9周后,与模型组比较,人参皂苷下调了小鼠血清中TC、ALT、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量和脂肪生成相关基因FASN和MLX相互作用蛋白(MLXIPL)的表达,上调了脂肪酸氧化相关基因肉毒碱棕榈酰转移酶-1 α (CPT-1 α)和PPAR α 的表达,且显著下调了肝脏中炎症相关基因精氨酸酶1(ARG1)、趋化因子配体2(CCL2)、趋化因子配体4(CCL4)和CXC趋化因子配体2(CXCL2)的表达。在体外实验中,研究者从C57BL/6小鼠中分离原代肝细胞,并使用棕榈酸和人参皂苷提取物培养24 h后,肝细胞中肝脏脂质代谢相关基因SREBP-1c和MLXIPL的表达下调,CPT-1 α 和PPAR α 的表达上调。以上实验结果表明,人参皂苷可通过调节体内肝脏脂质代谢改善肝脏脂肪变性,且具有抗炎作用。罗悦等^[29]使用竹节参总皂苷连续灌胃干预高脂饲料喂养的BALB/c小鼠19周后,小鼠的体质量、肝指数、TG、ALT水平降低,肝脏脂质代谢相关指标

SREBP-1c、碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)的mRNA及肝脏组织炎症相关指标Toll样受体4(TLR4)、TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的mRNA及蛋白表达水平均降低,且小鼠肝脏组织中PPAR α 基因表达被上调,miR-181a的基因表达被下调,提示竹节参总皂苷可能通过调节miR-181a/PPAR α 的炎症反应信号通路,改善MAFLD。

3.4 改善胰岛素抵抗 胰岛素是人体内主要的合成代谢激素,是葡萄糖稳态和组织生长发育中许多生理功能的基础。葡萄糖稳态是通过调节肝脏中的糖异生和糖原分解,以及诱导骨骼肌、心肌和脂肪组织中胰岛素介导的葡萄糖摄取来维持的^[30]。胰岛素抵抗(IR)是指靶组织对胰岛素刺激的反应受损,存在于多种代谢紊乱疾病中。IR发生时,肝脏中肝糖原合成减少且糖异生增多,导致葡萄糖及血清胰岛素生成和释放增加,诱导ChREBP、SREBP-1c和ACC促进脂质新生,参与MAFLD的发生和发展^[31-32]。近年一些中药皂苷被发现可改善IR,抑制新生脂肪合成,缓解MAFLD的疾病进展。

姜清芳等^[33]研究发现,对高脂饮食的SD大鼠连续进行三七总皂苷灌胃治疗4周后,大鼠的体质量、空腹血糖(FBG)、碱性磷酸酶(ALP)、ALT、AST、TC、TG、LDL-C水平及口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检测的餐后1 h血糖(1hPG)和餐后2 h血糖(2 h PG)水平均较模型组降低,证实三七总皂苷可降低血脂,改善糖耐量和肝功能异常。阮君等^[34]使用人参总皂苷对高脂高糖饲料喂养的Wistar大鼠灌胃干预4周后,与模型组相比,大鼠的TG、TC、FBG、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、ALT、AST、游离脂肪酸(FFA)、总胆汁酸(TBA)水平均降低,HDL-C水平升高,提示人参总皂苷可调节胆汁酸代谢,改善MAFLD大鼠脂代谢紊乱和胰岛素抵抗状态。柴胡皂苷a(SSa)是柴胡的主要有效成分,使用SSa灌胃干预高脂饲料喂养的SD大鼠2周后,大鼠的肝指数、脂滴、FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、FFA等血糖和肝脏脂质含量相关指标显著降低,同时肝组织中PPAR α 蛋白表达水平和p-AMPK/AMPK显著升高,实验结果提示SSa可激活AMPK/PPAR α 信号通路,有效改善MAFLD大鼠的IR,减少肝组织脂质沉积,促进脂肪酸氧化代谢,减缓MAFLD进程^[35]。

3.5 改善线粒体功能障碍 线粒体参与机体能量代谢、细胞信号传导和钙稳态等生理活动,并作为细胞能量调节的中心,在生物体内最直接的能量

来源腺苷三磷酸(ATP)的调节中发挥重要作用^[19]。越来越多的证据表明,线粒体代谢在细胞分裂、氧化应激、自噬和线粒体质量控制等方面不同程度地参与了MAFLD的发病过程。肝脏线粒体功能出现障碍后,肝功能下降,肝脏无法将多余的脂滴转移到肝脏外,诱导肝脏脂肪积累和损伤。因此,调节线粒体功能被认为可能是MAFLD潜在治疗靶点^[36]。

热休克蛋白60(HSP60)是维持线粒体蛋白稳定的主要线粒体伴侣,干扰HSP60可导致胰岛素抵抗和线粒体功能障碍,且HSP60可以改善脂肪酸氧化相关中链酰基辅酶A脱氢酶(MCAD)和短链酰基辅酶A脱氢酶(SCAD)等的折叠,影响机体脂质代谢^[37]。陈素雯等^[38]研究发现,对高脂饮食8周的SD大鼠予薯蓣皂苷元连续灌胃给药8周后,大鼠的体质量、肝指数和血清中TG、TC、ALT、AST水平降低,且肝脏中TG、TC水平的增加被逆转,提示薯蓣皂苷元可缓解高脂饮食诱导的大鼠肝脏脂质代谢紊乱和肝损伤。有研究表明,肝细胞中的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/SREBP-1信号传导可加重肝脏血脂异常^[39],经薯蓣皂苷元干预后大鼠肝脏中mTOR、SREBP-1c的蛋白和mRNA表达水平较模型组显著降低,HSP60、MCAD、SCAD的蛋白和mRNA表达水平较模型组显著升高,试验结果表明薯蓣皂苷元可改善线粒体功能和脂肪酸氧化以缓解MAFLD。

3.6 调节肠道菌群 肝脏70%的血供由肝门静脉直接从胃肠道获得,是首先暴露于胃肠道微生物群的器官。肠道微生物群与肥胖、胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性等密切相关,肠道菌群失调与肠黏膜壁受损可导致肝细胞、Kupffer细胞和星状细胞暴露于肠道微生物和肠源性代谢副产物中,导致肝脏促炎细胞因子产生,在MAFLD发生发展中起着重要作用^[40-41]。

近年研究发现,中药有效成分可调节肠道菌群,恢复肠道微生态,改善肠黏膜屏障功能,抑制肝脏脂肪变性和炎症反应,起到防治MAFLD的作用^[42]。高娴玲等^[43]采用高脂高糖饮食喂养SD大鼠制备MAFLD模型,并予人参皂苷Rg₁灌胃干预治疗4周,研究结果显示人参皂苷Rg₁干预后大鼠肠道微生物群的Sobs指数、Ace指数和Chao1指数增加,物种丰富度和多样性均显著增加,表明人参皂苷Rg₁对MAFLD大鼠肠道菌群失调有明显改善作用。SHI等^[44]对高脂饲料喂养诱导的MAFLD小鼠灌胃人参皂苷Rg₅连续12周后发现,小鼠肠组织的上皮

紧密连接分子包括闭锁小带蛋白-1、紧密连接蛋白-1和闭合蛋白的蛋白表达显著上调,表明肠道屏障功能的恢复。在肠道菌群中,厚壁菌门和拟杆菌门的丰度比升高会增强机体的能量获取,可作为肥胖的指示性标志物,人参皂苷Rg₅干预后厚壁菌门/拟杆菌门的比值降低,上调了拟杆菌门的相对丰度,促进了有益菌的生长,并显著降低了有害菌的相对丰度,结果证实人参皂苷Rg₅可改善高脂饮食诱导的肠道微生物群失调。

绞股蓝是一种药食同源的中药,绞股蓝总皂苷是其活性成分,含量是人参的3倍左右,现代药理研究发现绞股蓝皂苷具有抗氧化、抗衰老、降血糖、降血脂、保肝和抗肿瘤等作用^[45]。钟方为等^[46]使用绞股蓝总皂苷对高脂饮食喂养的SD大鼠连续灌胃给药干预8周后,与模型组比较,大鼠肠道菌群的Shannon指数、厚壁菌门相对丰度、厚壁菌门/拟杆菌门比值显著降低,Simpson指数、拟杆菌门相对丰度显著升高,有益菌的相对丰度显著升高,有害菌的相对丰度显著降低。提示绞股蓝总皂苷可以调节肠道菌群紊乱,恢复肠道菌群多样性,提高拟杆菌门的相对丰度,降低厚壁菌门的相对丰度以及厚壁菌门与拟杆菌门的比值,促进有益菌的生长,抑制有害菌的增殖,从而改善MAFLD。

3.7 抑制肝细胞程序性死亡 细胞凋亡是细胞的一种程序性死亡方式,与MAFLD的发生发展密切相关,肝脏脂质过量沉积可导致肝细胞内的氧化应激和脂质过氧化,引起肝细胞凋亡,进一步激活肝脏星状细胞,从而导致肝细胞的炎症、坏死和纤维化,加重MAFLD。损伤相关分子模式(DAMPs)是应激细胞在组织损伤反应中释放的内源性分子,可引起MAFLD的肝脏坏死、炎症和纤维化,高迁移率族蛋白B1(HMGB1)作为Toll样受体(TLRs)的配体,在细胞凋亡时主动分泌,是细胞应激反应的信号传递者,具有激活先天免疫和触发细胞凋亡的作用^[47]。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白具有抗凋亡作用,同属于Bcl-2家族的促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)具有促凋亡作用,共同在线粒体凋亡过程中发挥重要作用,含胱天蛋白酶-3(Caspase-3)受到刺激时被激活,可诱导细胞凋亡的发生^[48]。

SONG等^[49]对高脂饲料喂养的C57BL/6J小鼠予10 mg·kg⁻¹的人参皂苷Rb₁连续干预8周后显著降低了小鼠TG、TC、LDL-C、FFA的水平,且与模型组相比小鼠肝脏中PPAR γ 、Bcl-2表达升高,Caspase-3、Bax、HMGB1表达降低,进一步研究发现

PPAR γ 抑制剂可上调小鼠肝细胞胞浆中HMGB1水平,并抑制人参皂苷Rb₁对肝脏脂质沉积和肝细胞凋亡的保护作用,提示人参皂苷Rb₁可通过PPAR γ 减轻高脂饮食诱导的肝细胞凋亡。谢建寰等^[50]研究发现,使用人参皂苷Rg₁灌胃干预高脂饲料喂养12周的SD大鼠可降低血清AST、ALT、TG、TC、LDL-C、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等肝功、血脂和炎症因子相关指标的水平,且与模型组相比大鼠肝组织中细胞凋亡相关蛋白Bax、Caspase-3的表达降低,Bcl-2的表达升高,提示人参皂苷Rg₁可缓解肝损伤,降低血脂和炎症水平,减少肝细胞凋亡,从而抑制MAFLD的发展。鞘氨醇-1-磷酸(S1P)是高度保守的活性鞘脂类代谢物,参与调节多种细胞过程,通过调控S1P可抑制肝细胞中的脂肪生成,改善肝脏脂肪代谢紊乱,鞘氨醇激酶1(SPHK1)和1-磷酸鞘氨醇裂解酶1(SGPL1)是S1P代谢的两个关键酶^[51]。LI等^[52]利用中长链脂肪乳孵育HHL-5肝细胞诱导MAFLD体外细胞模型并予人参皂苷Rg₁干预后发现,人参皂苷Rg₁下调了细胞中促凋亡蛋白Bax的表达水平,上调了抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,表明人参皂苷Rg₁可通过调节Bcl-2家族蛋白发挥抗凋亡作用。同时,人参皂苷Rg₁处理后SPHK1的mRNA表达水平显著升高,SGPL1的mRNA和蛋白表达水平显著降低,而SGPL1过表达可以阻断Rg₁对肝细胞的抗凋亡作用,提示人参皂苷Rg₁可能通过调节SGPL1抑制肝细胞凋亡。

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,是一种炎症形式的程序性细胞死亡,在机体先天免疫反应和维持组织稳态中发挥重要作用。近年研究表明,抑制肝细胞焦亡可以有效减少肝脏中的脂肪沉积并改善炎症反应^[53]。金盏花苷E(CE)是从五加科植物槲木的树皮和根中分离出来的天然皂苷成分,LE等^[54]使用CE干预高脂饲料喂养的载脂蛋白E基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠后发现,与模型组比较,小鼠肝脏中TC、TG、ALT、AST水平降低,免疫细胞浸润和炎症细胞因子TNF- α 、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、CCL2、人类白细胞分化抗原68(CD68)的含量下降,且脂肪生成基因FASN、SREBP-1、ACC、PPAR γ 和脂质摄取基因人类白细胞分化抗原36(CD36)的上调被显著逆转,提示CE抑制了高脂饮食诱导的肝脏脂质积累,减轻了肝脏损伤和炎症表现。值得注意的是,CE干预还显著降低了小鼠肝脏中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体、含NLR家族CARD结构域4(NLRC4)炎

症小体、IL-1 β 、白细胞介素-18(IL-18)的mRNA表达,证明CE还可抑制小鼠肝脏中炎症小体的活化和细胞焦亡的发生,对MAFLD进行干预。

3.8 调节肝脏自噬 自噬是一种高度保守的溶酶体介导的细胞内降解途径,在维持肝脏代谢稳态中起着关键作用,自噬功能是肝脏正常功能的重要组成部分,其损害直接参与了肝脏疾病的发生过程^[55]。人参皂苷Rb₂是中药人参的主要皂苷成分之一,HUANG等^[56]研究发现,使用人参皂苷Rb₂治疗瘦素受体缺陷型db/db小鼠可降低其血清TG、TC、ALT、AST和葡萄糖水平,减少了肝脏脂质积累并改善了葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,同时人参皂苷Rb₂还可上调微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)、SIRT1和p-AMPK/AMPK的水平,下调整合体1(SQSTM1)和p-mTOR/mTOR水平,恢复小鼠受损的肝脏自噬。在体外,人参皂苷Rb₂也有效上调了LC3 II、SIRT1和p-AMPK/AMPK的表达,下调了SQSTM1和p-mTOR/mTOR的水平,研究者还使用溶酶体功能抑制剂二磷酸氯喹阻断自噬体与溶酶体的融合,进一步验证了人参皂苷Rb₂对自噬通量恢复的确切作用。这些结果表明人参皂苷Rb₂主要通过诱导SIRT1和激活AMPK恢复自噬,减轻肝脏脂质积累,改善MAFLD。

木通皂苷D(ASD)又名川续断皂苷VI,是从中药续断的根茎中分离得到的一种具有典型生物活性的三萜皂苷类化合物,长期以来被用作抗骨质疏松药物^[57]。GONG等^[58]经过体内实验发现,ASD腹腔注射可降低高脂饲料饲喂的瘦素缺陷型ob/ob小鼠TG、TC、FFA、FBG、FINS、HOMA-IR等脂代谢和血糖及胰岛素抵抗相关指标的水平,还降低了AST、ALT、MDA的水平,升高了SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平,提示ASD可改善肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗,促进脂肪氧化代谢,缓解肝脏中的脂质积累。ASD干预后小鼠肝脏内自噬体水平显著升高,同时还降低了细胞自噬相关蛋白标志物LC3 II、SQSTM1和自噬基因BECN(Beclin)的表达,反映了肝脏自噬通量的激活。在体外实验中,ASD干预后也抑制了经油酸诱导的BRL细胞中LC3 II、SQSTM1、Beclin和p-mTOR的表达,且与自噬体比较,ASD干预增加了更多的自噬溶酶体,表明自噬通量增加。以上研究提示ASD可能通过增加自噬体和溶酶体融合来改善肝脏的自噬通量,缓解肝内脂肪变性。Bcl-2相互作用蛋白3(BNip3)位于线粒体外膜,能发挥限制线粒体质量

和维持线粒体完整性的作用。GONG等^[59]进一步对ASD调节自噬相关的信号通路研究发现,使用ASD干预油酸诱导的BRL细胞后,减少了细胞中的脂滴,增加了BNip3和p-AMPK的表达,降低了LC3 II和p-mTOR的表达,表明BNip3介导的线粒体自噬在ASD导致的脂滴减少中发挥重要作用,且AMPK在BNip3介导的线粒体自噬中是必需的,提示ASD可通过激活BNip3介导的线粒体自噬来减轻肝脏脂肪变性。

3.9 调控免疫失衡 MAFLD的发生与机体免疫功能失衡密切相关,在免疫系统中,调节性T细胞(Treg)分泌IL-10、IL-4等抗炎因子,抑制免疫炎症过度损伤,辅助性T细胞17(Th17)分泌IL-17、TNF- α 等促炎因子,介导机体免疫炎症的发生,Treg/Th17的细胞平衡是维持正常免疫功能的重要因素^[60]。阮丹等^[61]对SD大鼠连续喂养高脂饲料10周后使用绞股蓝总皂苷灌胃干预8周,发现与模型组比较,大鼠血清ALT、AST显著降低,外周血淋巴细胞IL-17含量降低,CD4⁺CD25⁺Treg含量升高,且肝组织中TNF- α 、IL-17等炎症指标水平下降,Treg细胞特异性转录活化因子叉头状转录因子P3(FoxP3)表达增高,提示绞股蓝总皂苷可能通过调节肝脏Treg/Th17细胞平衡,减少肝脏炎症反应,从而对MAFLD起到防治作用。辅助性T细胞1(Th1)作为促炎细胞,可分泌 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)和TNF- α 等,在适应性免疫系统中发挥重要作用,辅助性T细胞2(Th2)可分泌IL-4、IL-10等抗炎因子,在过敏性疾病的发病机制中发挥关键作用^[62],Th1/Th2细胞平衡与MAFLD的防治紧密联系。吕鹏等^[63]使用刺五加总皂苷对高脂饲料喂养的Wistar大鼠进行干预后,大鼠肝脏系数、TC、TG、LDL-C、AST、ALT水平较模型组显著降低,HDL-C水平显著升高,肝脏炎症因子IL-2、IL-6、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 含量显著下降,抗炎因子IL-4、IL-10含量显著升高,以上实验结果提示刺五加总皂苷可能通过调节Treg/Th17及Th1/Th2细胞失衡,改善肝功能,调节脂质代谢紊乱,抑制炎症反应,改善MAFLD症状。

4 结语

皂苷在人参、三七、柴胡等多种中药中广泛存在,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保肝降脂、降血糖等生物活性,总结近年中药皂苷改善MAFLD的作用及机制研究后发现,皂苷主要通过调节脂质代谢功能异常、抑制炎症反应、缓解氧化应激、减轻胰岛素抵抗、改善线粒体功能障碍、调节肠道菌群、抑制

肝细胞程序性死亡、调节肝脏自噬和调控免疫失衡等途径对MAFLD起到防治作用。然而,目前的研究仍存在一定的局限性,首先,皂苷结构复杂,目前对其构效关系研究有限,且不同中药皂苷类活性成分的分布部位和提取方法也有待进一步探索。其次,目前皂苷对MAFLD的干预作用与机制的相关研究集中在动物实验和体外细胞实验,与皂苷在人体内的作用与代谢仍存在差别,后续研究需进行科学规范的临床试验,进一步验证和揭示皂苷的临床疗效。最后,中药皂苷可通过多种信号通路和分子机制干预MAFLD,然而目前的研究多仅关注单一信号通路的上下游分子,对多条信号通路调控网络之间的相互作用研究较少,可作为未来研究的方向,为中药皂苷多途径、多靶点治疗MAFLD的新药研发提供理论支撑。

【参考文献】

- [1] 李忆红,梁雨璐,解嘉琪,等. 中药皂苷类化合物生物转化研究进展[J]. 中草药,2024,55(3):989-1003.
- [2] 姜莘哲,高杉,蒋经纬,等. 常见海洋动物皂苷生物活性的研究进展[J]. 水产科学,2023,42(2):339-346.
- [3] 赫名扬,王成志,张晓青,等. 中药单体皂苷类调控免疫细胞抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2024,doi:22.1126.R.20240329.0940.002.
- [4] 张茂福,张志明,宋忠阳,等. 中药调控氧化应激防治急性肺损伤的研究进展[J]. 中草药,2024,55(9):3190-3201.
- [5] 刘迪,刘阳,郝珍飞,等. 中药单体有效成分治疗高脂血症的研究进展[J]. 中国处方药,2023,21(4):177-180.
- [6] 贺一凡,周子烨,崔壮举,等. 中药单体成分防治糖尿病心血管并发症研究进展[J]. 中草药,2022,53(19):6213-6226.
- [7] BAE S D W, GEORGE J, QIAO L. From MAFLD to hepatocellular carcinoma and everything in between [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):547-556.
- [8] NAGARAJAN S R, CROSS E, SANNA F, et al. Dysregulation of hepatic metabolism with obesity: Factors influencing glucose and lipid metabolism [J]. Proc Nutr Soc, 2022, 81(1):1-11.
- [9] FILIPOVIC B, MARJANOVIC-HALJILJI M, MIJAC D, et al. Molecular aspects of MAFLD-New insights on pathogenesis and treatment [J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(11):9132-9148.
- [10] SHI Y, FAN J. Therapeutic developments in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(9):1009-1018.
- [11] 宋玮,郑伟,张洁,等. 中药皂苷类成分的体内代谢研

- 究进展[J]. 药学报, 2018, 53(10):1609-1619.
- [12] HEEREN J, SCHEJA L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism [J]. *Mol Metab*, 2021, 50:101238.
- [13] ANWAR S D, FOSTER C, ASHRAF A. Lipid disorders and metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2023, 52(3): 445-457.
- [14] GENG Y, FABER K N, DE MEIJER V E, et al. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(1):21-35.
- [15] 肖晴, 黄文祥, 章述军, 等. 人参皂苷 R_{g1} 激活腺苷酸激活蛋白激酶抑制体外诱导的非酒精性脂肪性肝细胞模型脂质沉积[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(14):1343-1349.
- [16] GAO Y, ZHANG S, LI J, et al. Effect and mechanism of ginsenoside R_{g1}-regulating hepatic steatosis in HepG2 cells induced by free fatty acid [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(11):2228-2240.
- [17] LI Y, LIU Y, CHEN Z, et al. Protopanaxadiol ameliorates NAFLD by regulating hepatocyte lipid metabolism through AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160:114319.
- [18] 孙晓静, 孙凡淇, 王亚宁, 等. 知母皂苷 B-II 对非酒精性脂肪性肝病的治疗作用及机制研究[J]. 北京中医药, 2023, 42(6):636-642.
- [19] CLARE K, DILLON J F, BRENNAN P N. Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of MAFLD [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(5): 939-946.
- [20] MI A, HU Q, LIU Y, et al. Hepatoprotective efficacy and interventional mechanism of the panaxadiol saponin component in high-fat diet-induced NAFLD mice [J]. *Food Funct*, 2024, 15(2):794-808.
- [21] 吴肖婷, 吴肖婕, 崔晓丽, 等. 人参皂苷 R_{b3} 通过上调 Klf16/Nrf2 表达改善小鼠脂性肝细胞模型的脂质沉积与氧化应激[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4):477-483.
- [22] 李玉萍, 苗伟, 高苇航, 等. 人参皂苷 R_{b1} 对小鼠脂性肝细胞模型脂质沉积与氧化应激的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(7):939-944.
- [23] THIBAUT R, GAGE MC, PINEDA-TORRA I, et al. Liver macrophages and inflammation in physiology and physiopathology of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *FEBS J*, 2022, 289(11):3024-3057.
- [24] XU X, POULSEN KL, WU L, et al. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):287.
- [25] ANAVI S, TIROSH O. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146:16-35.
- [26] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):209.
- [27] 侯文靖, 吴广明, 盖慧慧. 三七总皂苷对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝组织脂质沉积及 NO/iNOS/NF- κ B 通路的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(2): 174-178.
- [28] WANG F, PARK J S, MA Y, et al. Ginseng saponin enriched in Rh₁ and Rg₂ ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting inflammasome activation [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3):856.
- [29] 罗悦, 刘小慧, 魏承亮, 等. 竹节参总皂苷通过调节 miR-181a/PPAR α 通路改善非酒精性脂肪性肝病的作用 [J]. 中成药, 2022, 44(1):219-222.
- [30] PAL S C, MÉNDEZ-SÁNCHEZ N. Insulin resistance and adipose tissue interactions as the cornerstone of metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(25): 3999-4008.
- [31] SAKURAI Y, KUBOTA N, YAMAUCHI T, et al. Role of insulin resistance in MAFLD [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):4156.
- [32] IMI Y, OGAWA W, HOSOOKA T. Insulin resistance in adipose tissue and metabolic diseases [J]. *Diabetol Int*, 2022, 14(2):119-124.
- [33] 姜清芳, 黄敏怡, 游春香, 等. 三七总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠糖脂代谢的影响 [J]. 海峡药学, 2021, 33(4):19-21.
- [34] 阮君, 肖铁刚, 陈珺明, 等. 人参总皂苷调节非酒精性脂肪肝病大鼠糖脂代谢紊乱机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8):101-106, 269.
- [35] 顾雪香, 李祥玉, 单勤星. 柴胡皂苷 a 通过影响 PPAR α 信号通路对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脂肪变的保护作用 [J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 807-810.
- [36] ZHENG Y, WANG S, WU J, et al. Mitochondrial metabolic dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease: New insights from pathogenic mechanisms to clinically targeted therapy [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):510.
- [37] WENG S W, WU J C, SHEN F C, et al. Chaperonin counteracts diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by aiding sirtuin 3 in the control of fatty acid oxidation [J]. *Diabetologia*, 2023, 66(5):913-930.
- [38] 陈素雯, 印国良, 宋超远, 等. 薯蓣皂苷元通过 mTOR/

- SREBP-1c/HSP60/MCAD/SCAD 信号通路缓解高脂饮食诱导的大鼠 NAFLD[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19):5304-5314.
- [39] CHU H, DU C, YANG Y, et al. MC-LR aggravates liver lipid metabolism disorders in obese mice fed a high-fat diet via PI3K/Akt/mTOR/SREBP1 signaling pathway[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(12):833.
- [40] MALNICK S D H, OHAYON MICHAEL S. The intestinal microbiome and the metabolic syndrome-how its manipulation may affect metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(9):7197-7211.
- [41] BARBER T M, HANSON P, WEICKERT M O. Metabolic-associated fatty liver disease and the gut microbiota [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2023, 52(3):485-496.
- [42] 唐银佩,朱正望,王兵,等. 中医药调控肠道菌群治疗代谢相关脂肪性肝病的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi:10. 13422/j. cnki. syfjx. 20240826.
- [43] 高娴玲,张磊,杨玥,等. 人参皂苷 R_{g1} 对大鼠非酒精性脂肪性肝病和肠道菌群影响的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(4):381-389.
- [44] SHI Y, CHEN J, QU D, et al. Ginsenoside R_{g5} activates the LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway and modifies the gut microbiota to alleviate nonalcoholic fatty liver disease induced by a high-fat diet[J]. *Nutrients*, 2024, 16(6):842.
- [45] 王振兴,杨金梅,张志斌,等. 绞股蓝的化学成分及其生物活性研究进展[J]. 南方农业学报, 2023, 54(6):1741-1752.
- [46] 钟方为,李庚喜,曾立. 基于肠道菌群和短链脂肪酸代谢探讨绞股蓝总皂苷改善大鼠非酒精性脂肪肝病的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9):2500-2508.
- [47] CHEN R, KANG R, TANG D. The mechanism of HMGB1 secretion and release [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2):91-102.
- [48] NASIRI-ANSARI N, NIKOLOPOULOU C, PAPOUTSI K, et al. Empagliflozin Attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE^{-/-} mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):818.
- [49] SONG B, SUN Y, CHU Y, et al. Ginsenoside R_{b1} alleviated high-fat-diet-induced hepatocytic apoptosis via peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:2315230.
- [50] 谢建寰,李冬春,刘春风,等. 人参皂苷 R_{g1} 对非酒精性脂肪肝大鼠的干预作用[J]. 中成药, 2023, 45(11):3799-3802.
- [51] CHEN J, ZHOU Y, LIU Z, et al. Hepatic glycogenesis antagonizes lipogenesis by blocking S1P via UDPG [J]. *Science*, 2024, 383(6684):eadi3332.
- [52] LI G, XIE H, CAO X, et al. Ginsenoside R_{g1} exerts anti-apoptotic effects on non-alcoholic fatty liver cells by downregulating the expression of SGPL1 [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5):178.
- [53] LI R, XUE W, WEI H, et al. Research progress of pyroptosis in fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13065.
- [54] LE Y, GUO J, LIU Z, et al. Calenduloside E ameliorates non-alcoholic fatty liver disease via modulating a pyroptosis-dependent pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2):117239.
- [55] BYRNES K, BLESSINGER S, BAILEY NT, et al. Therapeutic regulation of autophagy in hepatic metabolism [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):33-49.
- [56] HUANG Q, WANG T, YANG L, et al. Ginsenoside R_{b2} alleviates hepatic lipid accumulation by restoring autophagy via induction of Sirt1 and activation of AMPK [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):1063.
- [57] NIU Y B, ZHANG Y H, SUN Y, et al. Asperosaponin VI protects against bone loss due to hindlimb unloading in skeletally growing mice through regulating microbial dysbiosis altering the 5-HT pathway [J]. *Calcif Tissue Int*, 2023, 112(3):389-402.
- [58] GONG L L, LI G R, ZHANG W, et al. Akebia saponin D decreases hepatic steatosis through autophagy modulation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(3):392-400.
- [59] GONG L L, YANG S, ZHANG W, et al. Akebia saponin D alleviates hepatic steatosis through BNip3 induced mitophagy [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 136(4):189-195.
- [60] RIAZ F, WEI P, PAN F. Fine-tuning of regulatory T cells is indispensable for the metabolic steatosis-related hepatocellular carcinoma: A review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:949603.
- [61] 阮丹,雷婧. 绞股蓝总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠 Treg/Th17 免疫功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(12):1683-1688.
- [62] VAN HERCK M A, WEYLER J, KWANTEN W J, et al. The differential roles of T cells in non-alcoholic fatty liver disease and obesity [J]. *Front Immunol*, 2019;10:82.
- [63] 吕鹏,武永勇,白明学,等. 刺五加总皂苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Treg/Th17 及 Th1/Th2 细胞失衡、相关蛋白因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3):66-70.

[责任编辑 周冰冰]