



中药活性成分在治疗肥胖症中的作用

李昀珊,张宏利,李晓华

(上海中医药大学附属第七人民医院,上海 200137)

摘要:肥胖是一种慢性代谢性疾病,对人类身心健康构成严重威胁。全球肥胖发病率呈逐年上升趋势,肥胖引起的合并症和并发症也给社会带来了巨大的医疗和经济负担。为了提高人类生活质量,寻找药物预防和治疗肥胖迫在眉睫。药食同源的天然产物具有来源广、易获取、低毒性等优点,成为治疗肥胖的最佳选择。文章就近几年治疗肥胖的中药活性成分进行综述并对其作用机制进行总结。

关键词:中药活性成分;肥胖;治疗;机制

中图分类号:R259

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)12-0020-04

Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Obesity

LI Yunshan,ZHANG Hongli,LI Xiaohua

(Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200137,China)

Abstract:Obesity is considered as a chronic metabolic disease that poses a serious threat to human physical and mental health. The prevalence of obesity is on the rise around the world, and a range of comorbidities and complications caused by obesity also bring huge medical and economic burden to the society. In order to improve the quality of human life, it is urgent to find drugs to prevent and treat obesity. The natural products of homology of medicine and food have the advantages of wide source, easy to obtain, low toxicity, etc., and can provide an effective therapy for this medical challenge. In this paper, the anti-obesity effects of different active ingredients of traditional Chinese medicine, and their mechanisms of action will be summarized.

Keywords:active ingredients of traditional Chinese medicine; obesity; treatment; mechanism

肥胖是由于机体摄入的能量大于消耗的能量而引起全身性的脂肪过量积累,肥胖会伴随各种严重的合并症:如糖尿病、心血管疾病、癌症等。目前肥胖治疗手段包括饮食、运动、行为治疗、西药、减重手术等^[1],然而由于病人依从性差,药物毒副作用多,术后易反弹等原因使肥胖的治疗面临重大挑战。所以,寻找安全可靠、不良反应低、有效的替代治疗方法显得尤为重要,中药作为天然产物具有种类繁多、费用低、多靶点等诸多优势更适合应用于肥胖的治疗^[2]。为了更好地了解天然物质治疗肥胖的作用与机制,本文对具有抗肥胖作用的中药活性物质进行综述。

1 减重药物的作用靶点

①作用于中枢,抑制食欲,如神经肽 Y(NPY)、阿黑皮素原(POMC)、5-羟色胺(5-HT)都可以作用于中枢神经系统对食欲进行调控^[3-5]。②通过调节脂质代谢,如阻碍外源性脂质的消化吸收:胰脂脂肪酶(PL)是脂肪消化过程中的一种酶,目前多酚类和皂苷类天然产物能够抑制 PL 阻止饮食脂质的消

化和吸收,并且无明显不良反应^[6]。抑制内源性脂质的合成:一方面可以抑制前脂肪细胞的增殖分化,过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)和 CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)^[7];另一方面可以抑制脂肪合成过程中起重要作用的脂质合成酶如脂肪酸合酶(FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、甘油-3-磷酸脱氢酶(G3PDH)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)等^[8]。并且可以释放脂肪因子:如瘦素、脂联素、鸢尾素、成纤维细胞生长因子-21(FGF21)等。③有一类激素能够通过胃肠道分泌并通过肠脑循环抑制食欲,增加饱腹感,如胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、多肽 YY(PYY)、胆囊收缩素(CCK)、禁食诱导脂肪因子(FIAF)。④调节肠道微生物一方面可以调节胆汁酸:这一过程依赖胆汁酸核受体法尼醇 X 受体(FXR)和膜受体 G 蛋白偶联受体 5(TGR5)^[9-12]。另一方面能够增加短链脂肪酸,短链脂肪酸是肠道微生物作用产生的最终产物,可以激活 G 蛋白偶联受体 43(GPR43),从而抑制脂肪细胞中的胰岛素信号转导和脂肪积聚^[13]。

2 治疗肥胖的中药活性物质

2.1 多酚类

多酚基于化学结构分类可分为黄酮类(黄酮类、异黄酮类、黄烷酮类、黄烷醇类、黄酮醇类和花青素)和非黄酮类(酚酸、木脂素和芪类),文献表明多酚类物质具有调节机体脂质代谢,刺激产热并通过调节肠道菌群调控机体代谢的作用^[14]。许多中药的活性成分都属于多酚类物质,如姜黄素、白藜芦醇、槲皮素、黄芩素、二氢杨梅素等,并且此类活性成分都具有减重作用。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074178);国家自然科学基金青年项目(81903690);浦东新区卫生系统重点亚专科建设资助(PWZy2020-09)

作者简介:李昀珊(1996-),女,山东青岛人,硕士,研究方向:肥胖及糖尿病前期发病机制。

通讯作者:李晓华(1973-),女,江苏丰县人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:肥胖及糖尿病前期发病机制。E-mail:wendylee_tcm@shutcm.edu.cn。



姜黄素是从姜黄中提取的一种黄色结晶性粉末,是中药姜黄中最有效的成分,它具有多种有益作用:调节葡萄糖稳态、影响脂质代谢、抗炎、抗氧化等^[15-17]。研究表明,用姜黄素处理 3T3-L1 和小鼠原代白色脂肪细胞的体外数据显示,代表脂肪氧化的肉碱棕榈酰转移酶 1 (CPT1) 和细胞色素 C (CytC) 水平升高,激素敏感性脂肪酶 (HSL) 和磷酸乙酰辅酶 A 羧化酶 (p-ACC) 表达水平的增加,说明姜黄素的处理增强了脂解作用并抑制脂肪酸合成^[18]。蛋白质组学分析也发现姜黄素可以增加 HSL 水平^[19]。姜黄素抑制前脂肪细胞分化的部分作用被认为是通过调节前脂肪细胞中典型的 Wnt 信号通路来实现的^[20],然而在成熟脂肪细胞中对 Wnt 信号的刺激作用并不显著^[21]。姜黄素对前脂肪细胞和成熟脂肪细胞作用不同的原因值得进一步探讨。

白藜芦醇是中药虎杖的有效成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化和减重特性^[22-23]。WANG 等^[24]从 iWAT 分离的原代间质血管细胞,发现白藜芦醇的减肥作用可能是通过激活 AMPK α 1 来增加棕色样脂肪细胞,促进棕色化过程。有研究表明母体肥胖能够影响子代棕色脂肪细胞的功能,并影响子代体重,高脂喂养的雌性 C57BL/6J 小鼠在妊娠和哺乳期补充白藜芦醇可以促进子代小鼠产热和白色脂肪棕色化并能够预防肥胖和代谢紊乱带来的不良影响^[25]。另一项研究表明,白藜芦醇以 Sirt1 依赖的方式减少脂肪生成,促进脂肪分解,促进小鼠白色脂肪细胞棕色化,并且能够增加小鼠和人类皮下脂肪组织中产热标志物和 FNDC5 的表达^[26]。白藜芦醇可以促进肠道乳酸菌和双歧杆菌的生长,其抑制脂肪生成的作用可能是通过增加肠道中 FIAF 基因实现的^[27]。氧化白藜芦醇作为白藜芦醇的衍生物也被证明有相似的作用,被证明能够通过诱导的 FOXO3a 基因的表达从而刺激 UCP1 的表达^[28];并且可以通过激活 Sirt1/PGC-1 α 而上调 UCP1 和 PRDM16 产热相关蛋白的表达,从而促进能量消耗和产热^[29]。

2.2 生物碱类

生物碱是植物中广泛存在的一类含氮碱性物质,具有多种生物活性,同时也是中药提取物的有效成分之一。目前,小檗碱、辣椒素、吴茱萸碱等中药有效成分被证明能够减轻体重,其中对小檗碱和辣椒素的研究比较广泛。

小檗碱是从黄柏、黄连等中药中分离得到的一种异喹啉生物碱^[30]。近年来,小檗碱对脂肪细胞的作用引起了广泛关注,用小檗碱处理 3T3-L1 细胞,并对瘦素和成脂因子进行测定,发现瘦素和成脂因子表达均降低,这说明小檗碱能够通过下调成脂酶和转录因子来减少脂肪细胞的产生^[31]。增强 BAT 活性,诱导 iWAT 棕色化是减重的重要机制之一,ZHANG 等研究发现,小檗碱能够减缓 db/db 小鼠的体重的增加,调节代谢紊乱,进一步研究发现其机制是通过 AMPK/PGC-1 α 途径调节 UCP1 转录,从而激活棕色脂肪和促进白色脂肪棕色化^[32];对 10 例超重的非酒精性脂肪肝患者给予小檗碱后,发现其体重指数降低,胰岛素敏感性增加,全身能量消耗增加,其具体机制为通过 AMPK-PRDM16 轴促进棕色脂肪细胞分化^[33]。由于小檗碱的生物利用度较低且脂肪储存和代谢会受肠道微生物调控,SUN 等^[34]从肠道微生物角度出发,发现小檗碱可以改变微生物胆汁酸代谢和激活法尼醇 X 受体 (FXR) 信号通路,从而抑制肝脏 CD36 的表达,减少肝脏对长链脂肪酸的摄取最后达到降脂和减重效果。

辣椒素是中药辣椒中的一种生物碱分子,是辣椒中主要的辛辣成分,目前主要被用来缓解神经痛,诱导癌细胞凋亡,调节全身新陈代谢^[35]。BASKARAN 等^[36]发现辣椒素能够降低原

代前脂肪细胞脂质含量,增加成脂转录因子 PPARs,进一步研究表明辣椒素能够通过激活瞬时受体电位香草酸受体 TRPV1 通道使细胞内 Ca^{2+} 增加进一步激活 CaMKII α /AMPK α 依赖的 SIRT-1 磷酸化以促进 PPAR γ /PRDM-16 的相互作用,最终导致白色脂肪棕色化,TRPV1^{-/-} 小鼠给予辣椒素后并没有出现经典的棕色化表型,说明 TRPV1 通道在促进棕色化中起重要作用。棕色化是促进产热消耗储存脂质的重要方式,FAN 等^[37]发现辣椒素通过激活 PPAR γ /p38-AR 诱导 3T3-L1 白色脂肪细胞棕色化;冷暴露和辣椒素类似物二者联合也可以导致腹股沟米色脂肪细胞发育,OHYAMA 等^[38]认为二者的协同作用可以通过 b2-AR 刺激 PRDM16 从而诱导棕色化的发生。此外,对小鼠进行 16S rRNA 基因扩增序列测定,发现 HFD 小鼠给予辣椒素后嗜黏蛋白阿克曼菌丰度增加,阿克曼菌是一种可以降解黏蛋白的有益菌。进一步研究发现,辣椒素可直接上调肠道黏蛋白 2 基因 (Muc2) 和胃肠道表达的抗菌蛋白 Reg3g 的表达^[39]。

2.3 萜类

萜类是在植物中的一类天然产物,随着科技进步,其在医学方面的作用引起科学家的关注。雷公藤红素、青蒿素、穿心莲内酯、肉桂醛等中药有效成分都属于萜类化合物,并且具有减重作用,其中对雷公藤红素、辣椒素的研究颇多。

雷公藤红素是一种从中药雷公藤的根皮中分离得到的天然五环三萜类化合物,具有多种药理活性和治疗作用,包括抗炎、抗氧化、抗自身免疫、抗癌等,现在已被认为是一种具有巨大治疗潜力的减肥药物^[40-43]。瘦素抵抗是肥胖形成的重要病因,雷公藤红素能够提高瘦素敏感性并且可以激活下丘脑瘦素受体-STAT3 通路^[44];另一项研究表明:高脂饮食小鼠和 3T3-L1 细胞都给予雷公藤红素处理后,发现可以抑制下丘脑甘氨酸及其受体的表达进而减少脂肪的摄取,并且能够激活 PGC-1 α /GLUT4 轴从而增加葡萄糖消耗^[45]。KYRIAKOU 等^[46]通过体内体外实验证明,雷公藤红素可以抑制下丘脑酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 和 T 细胞 PTP (TCPTP),其抑制作用是通过与活性位点附近的变构口袋可逆的非竞争性结合介导的。但 PFUHLMANN 等研究发现,雷公藤红素导致的体重减轻是由功能性瘦素信号转导的饮食减少导致的,与瘦素负反馈调节因子 PTP1B 无关^[47]。雷公藤红素可以激活热休克转录因子 1 (HSF1),通过 HSF1-PGC1 α 转录轴诱导白色脂肪棕色化,激活棕色脂肪,增加能量消耗^[48]。也有研究发现,雷公藤红素并不作为瘦素增敏剂起作用,而是通过影响肠道微生物区系来减少脂质吸收从而达到减肥效果^[49]。

青蒿素是从中药青蒿提取出来的一线抗疟药物,青蒿琥酯 (ATS)、双氢青蒿素 (DHA) 和蒿甲醚 (ATM) 作为青蒿素的衍生物同样具有广泛治疗作用。LU 等发现,在青蒿素衍生物蒿甲醚的作用下,前脂肪细胞或间充质干细胞在脂肪生成过程中有脂滴变小且呈多房的棕色化特征,并且上调棕色化相关基因的表达水平,进一步研究发现蒿甲醚诱导的 C3H10T1/2 细胞发生棕色化的过程中,p38MAPK/ATF2 轴被激活,Akt/mTOR 通路失活;同时,青蒿素的另一衍生物双氢青蒿素也被证明具有诱导 WAT 的棕色化并促进 BAT 产热的作用^[50]。

2.4 多糖类和苷类

多糖广泛存在于生物体内,具有多种生物活性。中药有效成分如黄芪多糖、枸杞多糖、茯苓多糖等都属于多糖类化合物并且都有抗肥胖效果,其中黄芪的主要成分黄芪多糖的研究颇多,有研究发现给予高脂喂养小鼠黄芪多糖后,可改善小鼠体重,减轻肝脂肪变性,调节代谢紊乱;其作用可能是通过调节肠



道菌群和宿主代谢实现的^[51]。

苷类物质如人参皂苷、连翘苷、红景天苷等中药有效成分都能发挥减重作用,其中人参主要成分人参皂苷的研究较多,KARU等发现,人参皂苷能够通过抑制胰腺脂肪酶(PL)活性,延缓肠道对脂肪的吸收,从而减轻体重^[52]。

2.5 其他

随着科学技术的进步,越来越多的中药活性成分被发现能够发挥减重作用,最近有研究表明大蒜素和金丝桃素的减重效果也很显著。

大蒜是最古老的草本植物之一,早在《本草经集注》中就有对其药用价值的记载。最近,现代医学证明了大蒜中活性成分大蒜素具有减重作用。在db/db鼠和高脂喂养鼠模型中,大蒜素在减轻小鼠的体重、调节血糖、改善肝脂肪变性中发挥重要作用,进一步研究发现其机制部分是通过SIRT1-PCG1a-TFAM途径激活棕色脂肪组织实现的^[53]。KHARE等^[54]研究表明TRPA1在长期高脂饮食的情况下表达下调,给予高脂饮食小鼠大蒜素后发现ghrelin水平降低,GLP-1和PYY水平增加,并且证明大蒜素导致的胃肠激素变化是由TRPA1介导的,这说明大蒜素作为一种饮食激动剂能够恢复TRPA1的表达,影响胃肠激素的分泌,从而预防体重增加和胰岛素抵抗的发生。大蒜素能够通过改善高脂喂养小鼠的肠道形态、肠酶活性和肠道微生物结构,增加有益菌的比例,显著减缓肥胖小鼠的体重增加^[55];ZHANG等^[56]研究发现,将喂食大蒜素小鼠的肠道菌群移植到HFD小鼠体内后,能够显著减轻体重,维持血糖稳态,这证明了肠道菌群在这一机制中的重要作用。

金丝桃素(HPF)是中药连翘的主要活性成分之一,CHEN等用Connectivity map(CMap)发现金丝桃素可以模拟冷刺激条件下产热相关基因的上调,并且在体外培养的脂肪细胞和体内脂肪组织中均验证其具有激活产热的作用,进一步研究发现金丝桃素通过激活AMPK-PCG1a-Ucp1途径促进脂肪细胞产热;用优化过的LiP-SMap识别了其潜在作用目标Dlat,同时验证了Dlat是HPF的直接分子靶标,最后证明金丝桃素诱导的产热受Dlat-AMPK-PCG1a轴的调控^[57]。

3 展望

肥胖是由于能量代谢平衡发生紊乱所导致的一种复杂的慢性疾病,长期肥胖会伴随糖尿病、高脂血症、癌症、心脑血管等疾病的发生。同一种中药除了发挥减肥作用外,还有其他有益作用,如降血糖、抗炎等,不同中药协同作用又都能起到相同的减肥效果,所以中药具有多靶点、共协同治疗疾病的作用。虽然同一种中药可以通过多途径和多靶点改善肥胖,但目前对特定靶点并无系统且深入的研究;而且多数中药活性物质存在稳定性低、生物利用率差、副作用多的问题,所以提高稳定性,减少不良反应是亟待解决的问题;在解决以上两个问题的同时,寻找新的、有效的、安全的抗肥胖中药也显得尤为重要;最后,在基础实验结束后积极开展临床试验,评估其作用于人体的有效性、安全性,为中医药治疗肥胖及其并发症提供科学的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] BRAY G A,FRÜHBECK G,RYAN D H,et al. Management of obesity[J]. Lancet (London,england),2016,387(10031):1947-1956.
[2] XU L,ZHAO W,WANG D,et al. Chinese Medicine in the Battle Against Obesity and Metabolic Diseases[J]. Frontiers in physiology,2018(9):850.
[3] CHEN W C,LIU Y B,LIU W F,et al. Neuropeptide Y Is an Immunomodulatory Factor:Direct and Indirect[J]. Frontiers in immunology,

2020(11):580378.

[4] BALDINI G,PHELAN K D. The melanocortin pathway and control of appetite - progress and therapeutic implications[J]. The Journal of endocrinology,2019,241(1):1-4.
[5] SARGENT B J,HENDERSON A J. Targeting 5-HT receptors for the treatment of obesity[J]. Current opinion in pharmacology,2011,11(1):52-58.
[6] DE LA GARZA A L,MILAGRO F I,BOQUE N,et al. Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment[J]. Planta medica,2011,77(8):773-785.
[7] GREGOIRE F M,SMAS C M,SUL H S. Understanding adipocyte differentiation[J]. Physiological reviews,1998,78(3):783-809.
[8] ZHAO J,SUN X B,YE F,et al. Suppression of fatty acid synthase, differentiation and lipid accumulation in adipocytes by curcumin[J]. Molecular and cellular biochemistry,2011,351(1/2):19-28.
[9] AGUS A,CLÉMENT K,SOKOL H. Gut microbiota - derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. Gut,2021,70(6):1174-1182.
[10] RIDLON J M,HARRIS S C,BHOWMIK S,et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria[J]. Gut microbes,2016,7(1):22-39.
[11] JOYCE S A,MACSHARRY J,CASEY P G,et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2014,111(20):7421-7426.
[12] THOMAS C,AUWERX J,SCHOONJANS K. Bile acids and the membrane bile acid receptor TGR5 - connecting nutrition and metabolism[J]. Thyroid :official journal of the American Thyroid Association,2008,18(2):167-174.
[13] MACHATE D J,FIGUEIREDO P S,MARCELINO G,et al. Fatty Acid Diets; Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis[J]. International journal of molecular sciences,2020,21(11):4093.
[14] 宋海昭,汪芳,沈新春. 植物多酚干预肥胖发生作用机制的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报,2020,11(21):7721-7728.
[15] AGGARWAL B B. Targeting inflammation - induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals[J]. Annual review of nutrition,2010(30):173-199.
[16] SHISHODIA S,SETHI G,AGGARWAL B B. Curcumin: getting back to the roots[J]. Annals of the New York Academy of Sciences,2005,1056:206-217.
[17] SONG Z,REVELO X,SHAO W,et al. Dietary Curcumin Intervention Targets Mouse White Adipose Tissue Inflammation and Brown Adipose Tissue UCP1 Expression[J]. Obesity (Silver Spring),2018,26(3):547-558.
[18] LONE J,CHOI J H,KIM S W,et al. Curcumin induces brown fat - like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes[J]. J Nutr Biochem,2016(27):193-202.
[19] KIM S W,CHOI J H,MUKHERJEE R,et al. Proteomic identification of fat - browning markers in cultured white adipocytes treated with curcumin[J]. Mol Cell Biochem,2016,415(1/2):51-66.
[20] AHN J,LEE H,KIM S,et al. Curcumin - induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta - catenin signaling[J]. American journal of physiology Cell physiology,2010,298(6):1510-1516.
[21] SHAO W,YU Z,CHIANG Y,et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes[J]. PLoS One,2012,7(1):28784.
[22] SMOLIGA J M,BAUR J A,HAUSENBLAS H A. Resveratrol and health - a comprehensive review of human clinical trials[J]. Mo-



- lecular nutrition & food research,2011,55(8):1129-1141.
- [23] BAUR J A,PEARSON K J,PRICE N L,et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high - calorie diet [J]. Nature, 2006,444(7117):337-342.
- [24] WANG S,LIANG X,YANG Q,et al. Resveratrol induces brown - like adipocyte formation in white fat through activation of AMP - activated protein kinase (AMPK) $\alpha 1$ [J]. Int J Obes (Lond),2015, 39(6):967-976.
- [25] ZOU T,CHEN D,YANG Q,et al. Resveratrol supplementation of high - fat diet - fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring [J]. The Journal of physiology,2017,595(5):1547-1562.
- [26] ANDRADE J M O,BARCALA JORGE A S,BATISTA - JORGE G C,et al. Effect of resveratrol on expression of genes involved thermogenesis in mice and humans [J]. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie,2019(112):108634.
- [27] QIAO Y,SUN J,XIA S,et al. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high - fat - induced obesity [J]. Food Funct,2014,5(6):1241-1249.
- [28] CHOI J H,SONG N J,LEE A R,et al. Oxyresveratrol Increases Energy Expenditure through Foxo3a - Mediated Ucp1 Induction in High - Fat - Diet - Induced Obese Mice [J]. International journal of molecular sciences,2018,20(1):26.
- [29] PAN M H,KOH Y C,LEE T L,et al. Resveratrol and Oxyresveratrol Activate Thermogenesis via Different Transcriptional Coactivators in High - Fat Diet - Induced Obese Mice [J]. Journal of agricultural and food chemistry,2019,67(49):13605-13616.
- [30] IMANSHAHIDI M,HOSSEINZADEH H. Pharmacological and therapeutic effects of Berberis vulgaris and its active constituent, berberine [J]. Phytotherapy research; PTR,2008,22(8):999-1012.
- [31] CHOI B H,AHN I S,KIM Y H,et al. Berberine reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3 - L1 adipocyte [J]. Experimental & molecular medicine,2006,38(6):599-605.
- [32] ZHANG Z,ZHANG H,LI B,et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue [J]. Nat Commun, 2014(5):5493.
- [33] WU L,XIA M,DUAN Y,et al. Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans [J]. Cell Death Dis,2019,10(6):468.
- [34] SUN R,YANG N,KONG B,et al. Orally Administered Berberine Modulates Hepatic Lipid Metabolism by Altering Microbial Bile Acid Metabolism and the Intestinal FXR Signaling Pathway [J]. Molecular pharmacology,2017,91(2):110-122.
- [35] MA P,HE P,XU C Y,et al. Recent developments in natural products for white adipose tissue browning [J]. Chinese journal of natural medicines,2020,18(11):803-817.
- [36] BASKARAN P,KRISHNAN V,REN J,et al. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel - dependent mechanisms [J]. Br J Pharmacol, 2016,173(15):2369-2389.
- [37] FAN L,XU H,YANG R,et al. Combination of Capsaicin and Capsiate Induces Browning in 3T3 - L1 White Adipocytes via Activation of the Peroxisome Proliferator - Activated Receptor $\gamma/\beta(3)$ - Adrenergic Receptor Signaling Pathways [J]. Journal of agricultural and food chemistry,2019,67(22):6232-6240.
- [38] OHYAMA K,NOGUSA Y,SHINODA K,et al. A Synergistic Antiobesity Effect by a Combination of Capsinoids and Cold Temperature Through Promoting Beige Adipocyte Biogenesis [J]. Diabetes, 2016,65(5):1410-1423.
- [39] SHEN W,SHEN M,ZHAO X,et al. Anti - obesity Effect of Capsaicin in Mice Fed with High - Fat Diet Is Associated with an Increase in Population of the Gut Bacterium [J]. Frontiers in microbiology, 2017(8):272.
- [40] CASCAO R,FONSECA J E,MOITA L F. Celastrol: A Spectrum of Treatment Opportunities in Chronic Diseases [J]. Frontiers in medicine,2017,4:69.
- [41] ZHANG T,ZHAO Q,XIAO X,et al. Modulation of Lipid Metabolism by Celastrol [J]. J Proteome Res,2019,18(3):1133-1144.
- [42] CORSON T W,CREWS C M. Molecular understanding and modern application of traditional medicines: triumphs and trials [J]. Cell, 2007,130(5):769-774.
- [43] WANG C,SHI C,YANG X,et al. Celastrol suppresses obesity process via increasing antioxidant capacity and improving lipid metabolism [J]. Eur J Pharmacol,2014(744):52-58.
- [44] LIU J,LEE J,SALAZAR HERNANDEZ M A,et al. Treatment of obesity with celastrol [J]. Cell,2015,161(5):999-1011.
- [45] FANG P,HE B,YU M,et al. Treatment with celastrol protects against obesity through suppression of galanin - induced fat intake and activation of PGC - 1α /GLUT4 axis - mediated glucose consumption [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019,1865(6):1341-1350.
- [46] KYRIAKOU E,SCHMIDT S,DODD G T,et al. Celastrol Promotes Weight Loss in Diet - Induced Obesity by Inhibiting the Protein Tyrosine Phosphatases PTP1B and TCTP in the Hypothalamus [J]. Journal of medicinal chemistry,2018,61(24):11144-11157.
- [47] PFUHLMANN K,SCHRIEVER S C,BAUMANN P,et al. Celastrol - Induced Weight Loss Is Driven by Hypophagia and Independent From UCP1 [J]. Diabetes,2018,67(11):2456-2465.
- [48] MA X,XU L,ALBEROBELLO A T,et al. Celastrol Protects against Obesity and Metabolic Dysfunction through Activation of a HSF1 - PGC1 α Transcriptional Axis [J]. Cell metabolism,2015,22(4):695-708.
- [49] HUA H,ZHANG Y,ZHAO F,et al. Celastrol inhibits intestinal lipid absorption by reprofiling the gut microbiota to attenuate high - fat diet - induced obesity [J]. iScience,2021,24(2):102077.
- [50] LU P,ZHANG F C,QIAN S W,et al. Artemisinin derivatives prevent obesity by inducing browning of WAT and enhancing BAT function [J]. Cell Res,2016,26(10):1169-1172.
- [51] HONG Y,LI B,ZHENG N,et al. Integrated Metagenomic and Metabolomic Analyses of the Effect of Polysaccharides on Alleviating High - Fat Diet - Induced Metabolic Disorders [J]. Frontiers in pharmacology,2020(11):833.
- [52] KARU N,REIFEN R,KEREM Z. Weight gain reduction in mice fed Panax ginseng saponin, a pancreatic lipase inhibitor [J]. Journal of agricultural and food chemistry,2007,55(8):2824-2828.
- [53] ZHANG C,HE X,SHENG Y,et al. Allicin Regulates Energy Homeostasis through Brown Adipose Tissue [J]. iScience, 2020,23(5):101113.
- [54] KHARE P,MAHAJAN N,SINGH D P,et al. Allicin, a dietary trpal agonist, prevents high fat diet - induced dysregulation of gut hormones and associated complications [J]. Food & function,2021,12(22):11526-11536.
- [55] SHI X E,ZHOU X,CHU X,et al. Allicin Improves Metabolism in High - Fat Diet - Induced Obese Mice by Modulating the Gut Microbiota [J]. Nutrients,2019,11(12):2909.
- [56] ZHANG C,HE X,SHENG Y,et al. Allicin - induced host - gut microbe interactions improves energy homeostasis [J]. Faseb j,2020, 34(8):10682-10698.
- [57] CHEN S,LIU X,PENG C,et al. The phytochemical hyperforin triggers thermogenesis in adipose tissue via a Dlat - AMPK signaling axis to curb obesity [J]. Cell metabolism,2021,33(3):565-580.