

• 慢病专题:代谢性疾病 •

基于胆汁酸-法尼醇 X 受体轴探讨中医药对非酒精性脂肪性肝病脂代谢的研究进展*

张浩岩¹,梁得稳²,高 望^{2△}

(1. 天津中医药大学,天津 301617;2. 天津中医药大学第二附属医院消化科,天津 300250)

[摘 要] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种临床病理综合征,患者通常伴随肥胖、高脂血症、高血糖等代谢异常疾病。法尼醇 X 受体(FXR)可调节人体脂代谢,胆汁酸是其最重要的内源性受体,近年来,胆汁酸-FXR 轴成为治疗 NAFLD 的热门研究机制。中医药因其具有多靶点、多通路等特点,在临床应用方面安全、有效。目前,中医药从胆汁酸-FXR 轴的角度对 NAFLD 的治疗研究也日益增多。该文介绍了胆汁酸-FXR 轴的机制及对脂代谢的影响和中医药对 NAFLD 脂代谢的研究进展。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 法尼醇 X 受体; 胆汁酸; 脂代谢; 中医药; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.008 **中图法分类号:**R575

文章编号:1009-5519(2025)09-2054-04 **文献标识码:**A

Research progress of traditional Chinese medicine on lipid metabolism of non-alcoholic fatty liver disease based on bile acid-farnesol X receptor axis*

ZHANG Haoyan¹, LIANG Dewen², GAO Wang^{2△}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinicopathologic syndrome, which is usually accompanied by metabolic disorders such as obesity, hyperlipidemia, and hyperglycemia. Farnesoid X Receptor (FXR) can regulate human lipid metabolism, and bile acid is its most important endogenous receptor. In recent years, the bile acid-FXR axis had become a hot research mechanism for the treatment of NAFLD. Traditional Chinese medicine is safe and effective in clinical application because of its multi-target and multi-pathway characteristics. At present, the research on the treatment of NAFLD from the perspective of bile acid-FXR receptor axis is also increasing. This article introduced the mechanism of bile acid-FXR receptor axis and its effect on lipid metabolism and the research progress of traditional Chinese medicine on lipid metabolism of NAFLD.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease; Farnesol X receptor; Bile acids; Lipid metabolism; Traditional Chinese medicine; Review

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除酒精和其他慢性肝病等原因肝细胞中脂肪变性超过 5%,同时,伴肥胖、2 型糖尿病等代谢风险因素的临床病理综合征^[1]。NAFLD 包括单纯性非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)。正常肝脏细胞经脂质沉积发展为伴轻度炎症的 NAFL,如在此阶段不及时干预 NAFL 将发展为存在气球样变性、弥漫性炎症、纤维化等肝细胞损伤的 NASH。NASH 加快炎症和纤维化的发展进程,使疾病恶化为肝硬化,甚至肝细胞癌^[2]。1999—2018 年国内 NAFLD 的患病率增加了 8%~9%,总体患病率达 29.1%,现已成为我

国最常见的慢性肝病^[3]。由于肝脏是参与调节人体糖脂代谢的器官,因此,NAFLD 与代谢综合征密切相关,主要危险因素包括肥胖、高血糖、高血脂等。同时,NAFLD 与心脑血管疾病密切相关^[4]。

NAFLD 发病机制复杂,尚无完整理论能阐述其具体机制,“多重打击”假说是目前最公认的理论体系。脂代谢紊乱对 NAFLD 发病具有重要影响,胰岛素抵抗引起脂肪过量堆积于肝脏,随着肝脏内脂质不断蓄积诱发炎症,进而产生一系列应激反应,造成慢性损伤。胆汁酸分子含有亲水基团和疏水基团,能降低脂肪和水之间的表面张力,促进脂肪乳化和吸收。

* 基金项目:天津市卫生健康委员会中医中西医结合项目(2023028);天津市教委科研计划项目(2023KJ171);天津中医药大学第二附属医院“育才计划”科技项目(YC-ZD202304)。

作者简介:张浩岩(1998—),硕士研究生在读,主要从事中医药治疗消化系统疾病的研究。△ 通信作者, E-mail:gaow163@163.com。

法尼醇 X 受体(FXR)是胆汁酸的内分泌性受体,胆汁酸与其结合后参与人体代谢。自 2016 年美国食品药品监督管理局批准奥贝胆酸作为原发性胆汁性胆管炎的二线治疗药物以来,针对 FXR 的小分子药物研发逐渐增多。中医药治疗 NAFLD 效果显著,通过调节胆汁酸-FXR 轴干预 NAFLD 脂代谢的作用机制也逐渐完善。现从胆汁酸-FXR 轴的角度论述中医药对 NAFLD 脂代谢的影响。

1 胆汁酸-FXR 轴的生理作用

1.1 胆汁酸的合成与代谢 胆汁酸的合成有经典途径和替代途径 2 种方式。人体 95% 的胆汁酸由经典途径合成,胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)是胆汁酸合成过程中的重要限速酶,大部分胆固醇在其修饰下进行羟基化,形成 7 α -羟基胆固醇,随后经固醇 12 α -羟化酶(CYP8B1)作用生成胆酸;若体内缺乏 CYP8B1 则直接生成鹅脱氧胆酸^[5]。初级胆汁酸在多种酶和转运蛋白的作用下形成胆酰辅酶 A 和鹅脱氧胆酰辅酶 A。2 种产物与牛磺酸或甘氨酸结合生成牛磺胆酸或甘氨酸胆酸。替代途径是指小部分胆固醇在 CYP27A1、CYP8B1 作用下直接形成鹅脱氧胆酸。CYP7A1 在新生儿体内表达水平极低,待断奶后才可发育至正常水平,故新生儿主要通过替代途径形成胆汁酸^[6]。胆汁酸在肝内合成后由胆盐输出泵(BSEP)和多药耐药相关蛋白 2 转运至胆道系统,随后进入肠道。在回肠末端,胆汁酸通过钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)进入肠细胞,在胆汁酸结合蛋白、有机溶质转运蛋白 α/β 的作用下经血液循环回肝脏,经牛磺胆酸钠共转运肽(NTCP)重新吸收至肝细胞进行利用;未被重吸收的胆汁酸将在肠道菌群的修饰下形成次级胆汁酸,在此基础上进行重吸收。

1.2 FXR 对胆汁酸的调节 FXR 在人体主要分布在肝脏和肠道,分为 FXR α 、 β 2 种类型。FXR β 在人类和灵长类动物中是一种假基因。FXR α 有 4 种亚型,其中 FXR α 2 是 FXR 激动作用的主要驱动因子^[7]。FXR 包含 5 种结构域,最重要的是配体结合域和 DNA 结合域。配体与配体结合域区域进行结合,使 FXR 发生构象变化;DNA 结合域通过识别靶基因上特定的 DNA 序列使 FXR 启动靶基因的转录调节^[8]。FXR 在肝脏和肠道分别通过小异源二聚体伴侣(SHP)途径和成纤维细胞生长因子(FGF)途径抑制胆汁酸合成。SHP 存在于肝星状细胞内,FXR 激活 SHP 基因进行转录,抑制 CYP7A1、CYP8B1 表达,最终影响胆汁酸合成^[9]。在肠道内 FXR 诱导 FGF15/19 表达,激活 FXR-FGF15/19 信号通路,通过门静脉循环与肝细胞表面 FGF 受体 4(FGFR4)结合,降低胆汁酸合成酶的表达,维持胆汁酸稳态^[10]。FXR 还可调节多种转运蛋白的表达维持胆汁酸稳态。在肝脏中 FXR 与维甲酸 X 受体(RXR)形成核受体异

二聚体,与 BSEP 启动子响应区域结合,促进 BSEP 的表达^[11]。在肠道中 FXR 可促进胆汁酸结合蛋白、有机溶质转运蛋白 α/β 基因的转录,抑制 ASBT 的表达。同时,FXR 通过诱导 SHP 对下游 NTCP 的转录形成间接抑制,影响胆汁酸的重吸收^[12]。

2 胆汁酸-FXR 轴影响 NAFLD 的脂代谢

胆汁酸具有乳化和溶解脂质、促进脂肪消化和吸收的生理功能。FXR 在被胆汁酸激活后通过调节脂质的合成和分解参与人体脂代谢。

2.1 影响甘油三酯代谢 FXR 可调节甘油三酯的合成。当给野生型、FXR^{-/-} 小鼠注射 FXR 激动剂后野生型小鼠肝脏甘油三酯水平降低,脂蛋白脂酶 1、二酰基甘油酰基转移酶 2 表达均降低。脂蛋白脂酶 1、二酰基甘油酰基转移酶 2 参与了甘油二酯及甘油三酯的生成与转化,此实验表明激活 FXR 可下调甘油三酯合成酶,抑制甘油三酯在肝脏内合成^[13]。锌指蛋白 18(Zbtb18)是一种转录因子,在 NAFLD 的病理状态下 Zbtb18 过表达会降低甘油三酯生成;当 FXR 启动子区域与 Zbtb18 结合后加速脂肪酸氧化,使肥胖小鼠体内甘油三酯水平下降^[14]。

2.2 影响胆固醇代谢 胆汁酸是胆固醇代谢产物,FXR 可影响胆固醇的代谢平衡。清道夫受体 B 类 I 型将外周组织胆固醇转运回肝脏进行代谢和排泄,参与胆固醇的逆向转运过程。既往实验表明,在高脂高胆固醇饮食下奥贝胆酸激活 FXR 增加回肠中胆固醇转运蛋白的表达,促进肠道胆固醇排泄,降低血清胆固醇水平,而清道夫受体 B 类 I 型基因敲除小鼠血清胆固醇水平升高^[15]。说明 FXR 通过增加回肠胆固醇转运蛋白的表达刺激肠道胆固醇排泄,降低血清胆固醇水平。WANG 等^[16]用 C3G-GM020 干预高脂饮食小鼠,结果显示,肠道 FXR mRNA 表达上调,血清胆汁酸水平降低,尼曼匹克 C1 型类似蛋白 1(NPC1L1)、乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 2 (ACAT2)等促进胆固醇重吸收的相关蛋白表达降低。证实 C3G-GM020 通过调节胆汁酸-FXR 轴下调胆固醇吸收相关因子表达,抑制胆固醇的重吸收。

2.3 影响脂肪酸氧化 FXR 抑制胆固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP-1)等脂肪酸合成基因的表达,减少脂肪酸合成,此过程与过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)作用协同^[17]。PPAR α 在调节肝脏脂肪酸氧化中扮演着重要角色。目前已证实,FXR 诱导 SHP 表达,间接抑制 CYP7A1 转录;而在体外 HepG2 细胞中用 FXR 激动剂处理后 PPAR α mRNA 水平出现上调。由于 PPAR α 参与了脂质和胆汁酸代谢,所以,推测 FXR 可通过 SHP 诱导 PPAR α 表达促进脂肪酸氧化。羧酸酯酶 1(CES1)促进甘油三酯水解,产生的游离脂肪酸可激活 PPAR α 。已有动物实验证实,FXR 激动剂促进 CES1 表达^[18]。由此可见,FXR

促进 CES1 表达,产生的脂肪酸与 PPAR α 结合进行分解,从而有效减少脂肪酸在体内的沉积。

3 中医药通过胆汁酸-FXR 轴治疗 NAFLD 脂代谢

传统医学将 NAFLD 归结于肝积、胁痛、癥瘕、肥气、肝癖等范畴,认为是由于肝气郁结、横乘脾土导致脾失健运,津液输布失衡,化为水湿痰饮。若疾病日久,湿浊郁而化热或久病及肾,肾精亏虚,气化失司,不能通调水道,加重浊邪内阻气机,病机虚实夹杂,形成恶性循环。传统中药通过胆汁酸-FXR 轴对 NAFLD 具有一定的治疗作用,尤以具有清热、补益功效的药物为最。

3.1 清热类药物 黄连属清热燥湿类药物,擅长清中焦湿热,小檗碱是其主要成分。有实验证实,小檗碱可减轻 NAFLD 小鼠肝细胞脂肪堆积,增加血清、粪便胆汁酸含量,减少胆汁酸在肝脏中的合成,同时,激活肠道 FXR,增加 FGF15 表达,降低肝脏中脂肪转位酶 CD36 的表达,减少肝脏对长链脂肪酸的摄取,发挥降脂作用^[19]。大黄性味苦寒,除泻下攻积外还具备凉血解毒之功效,其有效成分大黄素属于大黄蒽醌类,可通过抑制胆汁酸重吸收,调节 CYP7A1 的表达,降低胆固醇合成^[20]。龙胆气寒,味大苦,入肝、胆经,主清肝胆实火,泻下焦湿热。王丽娟^[21]鉴定龙胆的主要成分为环烯醚萜类化合物,在 NAFLD 动物实验中发现,龙胆组分可改善小鼠血脂水平,激活 FXR,下调 FGFR4、上调 CYP7A1 基因与蛋白表达,通过 FXR/FGFR4/CYP7A1 信号通路改善胆汁酸的合成与代谢,降低小鼠体内胆固醇水平。《中药大辞典》中记录绞股蓝消炎解毒、止咳祛痰,同时具有补益的作用,绞股蓝皂苷是其有效成分,具有抗炎、保肝、调节血脂等作用。LI 等^[22]通过动物实验发现,绞股蓝皂苷上调 FXR、SHP 基因和蛋白的表达,改变脂蛋白相关基因和蛋白的表达,调节 CYP7A1、FGF15、BSEP 蛋白水平,维持肝脏脂肪和胆汁酸代谢。重楼清热解毒、凉肝定惊,重楼皂苷是其有效成分,薯蓣皂苷元是重楼皂苷的单体。有实验证实,薯蓣皂苷元上调 FXR、FGF15 在回肠和肝脏的表达,以及 SHP 在肝脏的表达,下调 CYP7A1 的表达,表明薯蓣皂苷元治疗通过 FXR/FGF15 通路、肝 FXR/SHP 通路减少胆汁酸合成,调节胆汁酸代谢^[23]。葛根芩连汤解表清里,从其方药组成来看全方以清里热为主。章常华等^[24]用 FFA 诱导 HepG2 细胞建立脂肪堆积模型,利用葛根芩连汤含药干预脂肪细胞,结果显示,经中药干预后 FXR、SHP、FGFR4 mRNA 表达水平均升高, CYP7A1 mRNA 表达水平降低。推测葛根芩连汤激活 FXR/SHP 通路,影响胆汁酸分泌,改善 HepG2 细胞脂肪变性。茵陈蒿汤清热利湿退黄,刘馨烛^[25]用茵陈蒿汤干预 NAFLD 合并胆汁淤积症小鼠模型,结果显示,茵陈蒿汤可上调 FXR 表达,降低 BSEP 表达,

调节 NTCP 表达水平趋于正常;降低脂肪酸合成酶(FAS)、CD36、肝 X 受体 α 等脂代谢因子表达。证实茵陈蒿汤通过调节胆汁酸转运、减少脂肪合成的途径治疗 NAFLD 合并胆汁淤积症。

3.2 补益类药物 甘草性味甘、平,具有补脾益气之功效,甘草酸作为甘草提取物三萜类皂苷,具有一定保肝作用。有实验表明,甘草酸可抑制肝脏脂肪变性、炎症和纤维化,减轻炎症小体,恢复肝脏 FXR 水平,显著缓解胆汁酸积累,具有治疗 NAFLD 和 NASH 的潜力^[26]。前文提到 NAFLD 津液代谢失常,湿浊阻滞气机。二陈汤作为祛痰剂的代表,具有燥湿化痰、理气和中之功效,其组成同样包含甘草。以二陈汤干预 NAFLD 大鼠模型 4 周后,结果显示,二陈汤可激活 FXR/SHP 信号通路,上调 BSEP 表达以促进胆汁酸分泌,抑制 CYP7A1 表达,明显降低肝脏和血清胆汁酸含量,减少肝脏脂肪含量^[27]。灵芝益气安神,灵芝多糖肽可逆转 ob/ob 小鼠体内 CYP7A1、CYP8B1、FXR、SHP 的低表达及 FGFR4 的高表达,且通过 FXR-SHP 机制降低 SREBP-1c、FAS 的表达,从而抑制脂肪合成^[28]。当归补血活血、调经止痛,既往研究表明,当归多糖可提高肝脏组织中脂质代谢相关蛋白,增强小鼠肝脏抗氧化能力。ZHONG 等^[28]后续研究发现,当归多糖激活胆汁酸合成途径,促进胆汁酸分泌,上调 FXR、SHP、FGFR4、FGF15 蛋白在肝脏和肠道的表达,调节胆汁酸代谢,降低总胆固醇含量,减缓 NAFLD 发展。刘凯利等^[29]利用柴胡人参药(柴胡、人参比例为 2 : 1)对 NAFLD 大鼠进行干预,病理检查结果显示,大鼠肝细胞状态接近正常,中药组通过上调大鼠肝脏内胆胆汁酸含量,激活 FXR、CYP7A1,降低 SREBP-1c 表达,缓解 NAFLD。

3.3 其他天然成分 许多天然成分对 NAFLD 也具有治疗作用,菊粉是植物中的储备性多糖,在菊科、桔梗科、龙胆科植物中均可发现。汪蕊^[30]通过实验证实,菊粉可激活 NAFLD 小鼠模型 FXR/FGF15 通路,使胆汁酸分泌, BSEP、NTCP 基因表达水平增高,抑制 ASBT 基因表达,增加胆汁酸分泌,抑制胆汁酸被肠道重吸收。异槲皮素可从多种天然植物中提取。高脂饮食导致小鼠体内胆汁酸含量发生变化,异槲皮素通过调节 CYP27A1 表达,上调 BSEP、多药耐药相关蛋白 2 等胆汁酸转运蛋白水平,证实异槲皮素通过替代途径调节胆汁酸合成,促进胆汁酸的代谢;同时,上调小鼠肠道 FXR、下游基因 FGF15 mRNA 表达,说明肠道 FXR 有望成为异槲皮素治疗 NAFLD 的靶点^[31]。桃金娘科植物番石榴的种子、叶片、果实等均可入药,其性平、微甘,具有健脾消积、润肺止咳等功效,可激活肝脏 FXR 通路,促进胆固醇合成胆汁酸排出体外;降低肝脏组织 SREBP-1c mRNA 表达,减轻

肝脏脂质积累^[32]。

4 小 结

胆汁酸-FXR 轴对 NAFLD 脂代谢的作用机制较复杂,主要影响甘油三酯、胆固醇代谢及脂肪酸氧化等。经查阅文献发现,虽然许多动物实验能证明调节 FXR 可影响脂代谢,但不能明确是由于肝脏 FXR 的作用,或是肠道 FXR 的作用。故后续实验可利用基因编辑技术,只保留肝脏或肠道 FXR,比较其对脂代谢影响的差异,更加明确其作用机制。

目前,临床治疗 NAFLD 主要以胰岛素增敏剂、降脂药、抗氧化药物、保肝药物为主,缺乏针对性药物。传统中医认为,NAFLD 初期的治疗方法为疏肝理气、健脾和胃、化痰散结、清热化湿等,与现代医学通过改善血脂治疗 NAFLD 的方法近似。基于现代文献和 meta 分析,NAFLD 的主要证型有痰湿内阻证、肝郁脾虚证和湿热内蕴证^[33],故在治疗方面应以化湿祛痰、疏肝健脾、清热化湿为主。前文提到目前通过调节胆汁酸-FXR 轴治疗 NAFLD 的药物多具有清热和补益之功效,正与治疗原则相吻合。后续实验可更加明确中药成分的标准,尤其是中药方剂的成分较多,在制备过程中更应规范化。

总之,通过整理中医药基于胆汁酸-FXR 轴干预 NAFLD 脂代谢的研究进展,以期为其他研究提供一定的思路,为临床诊疗提供新方法。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会,范建高,南月敏,等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2024,27(4):494-510.

[2] CHALASANI N,YOUNOSSI Z,LAVINE J E,et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease:practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. Hepatology,2018,67(1):328-357.

[3] ZHOU J H,ZHOU F,WANG W X,et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology,2020,71(5):1851-1864.

[4] 秦莉,伍俊儒,刘雨晴,等. 非酒精性脂肪肝病是心血管疾病危险因素[J]. 中国科学(生命科学),2024,54(11):2154-2166.

[5] CHIANG J Y L,FERRELL J M. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism[J]. Mol Cell Endocrinol,2022,548:111618.

[6] 熊淑琪. 胆汁酸生理功能及其与肠道微生物互作研究进展[J]. 生物技术通报,2023,39(4):187-200.

[7] RAMOS PITTOL J M,MILONA A,MORRIS I,et al. FXR isoforms control different metabolic functions in liver cells via binding to specific DNA motifs[J]. Gastroenterology,2020,159(5):1853-1865. e10.

[8] JIANG L Y,ZHANG H J,XIAO D S,et al. Farnesoid X receptor(FXR):Structures and ligands[J]. Comput Struct Biotechnol J,2021,19:2148-2159.

[9] PAN L Y,YU Z,LIANG X L,et al. Sodium cholate ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by activation of FXR signaling[J]. Hepatol Commun,2023,7(2):e0039.

[10] 孔祎嶙,李民,王桂芹. 动物胆汁酸代谢与肠道微生物的互作关系[J]. 中国畜牧杂志,2020,56(8):38-44.

[11] SOHAIL M I,DÖNMEZ-CAKIL Y,SZÖLLOSI D,et al. The bile salt export pump; molecular structure, study models and small-molecule drugs for the treatment of inherited BSEP deficiencies[J]. Int J Mol Sci,2021,22(2):784.

[12] CLIFFORD B L,SEDGEMAN L R,WILLIAMS K J,et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption[J]. Cell Metab,2021,33(8):1671-1684. e4.

[13] LI T A,MATOZEL M,BOEHME S,et al. Overexpression of cholesterol 7 α -hydroxylase promotes hepatic bile acid synthesis and secretion and maintains cholesterol homeostasis[J]. Hepatology,2011,53(3):996-1006.

[14] ZHANG L,CHEN J B,YANG X Y,et al. Hepatic Zbtb18(Zinc finger and BTB domain containing 18) alleviates hepatic steatohepatitis via FXR(farnesoid X receptor)[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):20.

[15] SINGH A B,DONG B,KRAEMER F B,et al. FXR activation promotes intestinal cholesterol excretion and attenuates hyperlipidemia in SR-B1-deficient mice fed a high-fat and high-cholesterol diet[J]. Physiol Rep,2020,8(5):e14387.

[16] WANG S H,LI B,TAN H,et al. Cyanidin-3-O-glucoside magic:unveiling the power to inhibit cholesterol absorption via the intestinal farnesoid X receptor-bile acids pathway with Lactobacillus Marvel[J]. Food Front,2024,5(6):2721-2736.

[17] JIAO T Y,MA Y D,GUO X Z,et al. Bile acid and receptors: biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharmacol Sin,2022,43(5):1103-1119.

[18] XU J S,LI Y Y,CHEN W D,et al. Hepatic carboxylesterase 1 is essential for both normal and farnesoid X receptor-controlled lipid homeostasis [J]. Hepatology,2014,59(5):1761-1771.

[19] SUN R B,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]. Mol Pharmacol,2017,91(2):110-122.

[20] WANG J Y,JI J,SONG Z J,et al. Hypocholesterolemic effect of emodin by simultaneous determination of in vitro and in vivo bile salts binding[J]. Fitoterapia,2016,110:116-122.

[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(31): 4567-4578.

[12] LIU X J, WANG B W, ZHANG C, et al. Vitamin D deficiency attenuates high-fat diet-induced hyperinsulinemia and hepatic lipid accumulation in male mice[J]. Endocrinology, 2015, 156(6): 2103-2113.

[13] MINEA H, SINGEAP A M, SFARTI C V, et al. The impact of alcohol consumption pattern on liver fibrosis in asymptomatic patients [J]. J Clin Med, 2023, 12 (23): 7405.

[14] DELRUE C, SPEECKAERT M M. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4642.

[15] 李文豪, 刘志平, 赵致维, 等. 25-羟维生素 D、铁蛋白与代谢相关脂肪性肝病及 FIB-4 指数的相关性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1867-1873.

[16] 包萨如拉, 杜晓旭, 戈宏焱. 幽门螺杆菌感染联合传统危险因素预测代谢相关脂肪性肝病发生风险的价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1318-1324.

[17] CAI J Y, ZHANG Z Y, LIU J Q, et al. Correlation between serum 25-OH vitamin D expression and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1681-1686.

[18] WANG Y, DAN L, FU T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, type 2 diabetes, and liver-related outcomes: secondary data analysis of a prospective recruited cohort[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(11): e0291.

[19] BARCHETTA I, CIMINI F A, SENTINELLI F, et al. Reduced Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) levels are associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Adipose inflammation in human obesity [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17174.

[20] TANG F C, LI R H, HUANG J H. Unraveling the connection between fatty liver severity with gender, lifestyle, and health risks among workers[J]. Nutrients, 2023, 15 (22): 4765.

[21] ELKHWANKY M S, KUMMU O, PILTONEN T T, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-Hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues [J]. JBM R Plus, 2020, 4(11): e10397.

[22] FRANCZYK B, RYSZ J, ŁAWINSKI J, et al. Is a high HDL-cholesterol level always beneficial? [J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1083.

[23] LALA V, ZUBAIR M, MINTER D A. Liver function tests[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

(收稿日期: 2025-01-23 修回日期: 2025-05-23)

(上接第 2057 页)

[21] 王丽娟. 龙胆关键药效组分对酒精性和非酒精性肝胆系统损伤的保肝利胆作用及机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.

[22] LI H S, XI Y F, XIN X, et al. Gypenosides regulate farnesoid X receptor-mediated bile acid and lipid metabolism in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Nutr Metab (Lond), 2020, 17: 34.

[23] 闫梦桃. 重楼皂苷缓解非酒精性脂肪性肝炎的作用机制及物质基础研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2023.

[24] 章常华, 程子文, 薛亚楠. 葛根芩连汤含药血清对游离脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂肪堆积模型 FXR 通路相关信号因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2077-2080.

[25] 刘馨烛. 基于 FXR 探讨茵陈蒿汤调控非酒精性脂肪性肝病合并胆汁淤积小鼠胆汁酸和脂肪代谢效应机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.

[26] YAN T T, WANG H, CAO L J, et al. Glycyrrhizin alleviates nonalcoholic steatohepatitis via modulating bile acids and Meta-Inflammation[J]. Drug Metab Dispos, 2018, 46 (9): 1310-1319.

[27] 崔佳斌, 郑栋栋, 陈奇, 等. 二陈汤对非酒精性脂肪性肝病 FXR 信号通路及胆汁酸水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(2): 85-87.

[28] ZHONG D D, XIE Z W, HUANG B Y, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide peptide alleviates hepatosteatosis via modulating bile acid metabolism dependent on FXR-SHP/FGF[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(3): 1163-1179.

[29] 刘凯利, 张强, 李军辉, 等. 柴胡人参药对通过调控胆汁酸代谢防治非酒精性脂肪肝的研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 101-107.

[30] 汪蕊. 菊粉通过胆汁酸途径改善非酒精性脂肪肝病的研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.

[31] 张策. 基于宿主代谢和菌群调节研究异槲皮素改善非酒精性脂肪肝的分子机制[D]. 武汉: 中国科学院大学(中国科学院精密测量科学与技术创新研究院), 2023.

[32] 杨琼. 番石榴叶提取物通过肠道菌群改善非酒精性脂肪肝的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.

[33] 李晓静, 赵瑜, 冯琴, 等. 基于文献分析的非酒精性脂肪肝中医证型分布特点[J]. 世界中医药, 2023, 18(2): 263-268.

(收稿日期: 2025-01-06 修回日期: 2025-05-11)