



中药复方调控相关信号通路治疗单纯性肥胖的研究进展

张夏丽, 王卓, 米丽

Progress on Chinese medicine compound formulae in modulating relevant signaling pathways for the treatment of simple obesity

ZHANG Xiali, WANG Zhuo, MI Li

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202505004>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

中药防治急性肺损伤的活性成分及其作用机制研究进展

Progress on active components and mechanisms of Traditional Chinese Medicine in the prevention and treatment of acute lung injury
药学实践与服务. 2025, 43(9): 421-426, 474 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404079

ORM1促肝细胞增殖的作用及其机制探索

Exploration of the role and mechanism of ORM1 in promoting hepatocyte proliferation
药学实践与服务. 2025, 43(5): 222-227 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202410014

中药苦参的研究进展

Research progress on *Sophora Flavescens* of traditional Chinese medicine
药学实践与服务. 2025, 43(4): 156-162 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202406053

钾离子竞争性酸阻滞剂的药学特征研究进展

Progress on pharmaceutical characteristics of potassium-competitive acid blocker
药学实践与服务. 2024, 42(7): 278-284 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202306040

苦参碱及衍生物的抗炎作用及其机制研究进展

Research progress on anti-inflammatory effect and mechanism of matrine and its derivatives
药学实践与服务. 2025, 43(4): 163-168, 194 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202406035

中药防治流感病毒性肺炎的作用及机制研究进展

Research progress on the role and mechanism of Traditional Chinese Medicine in preventing and treating influenza virus pneumonia
药学实践与服务. 2025, 43(11): 540-547 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202402033



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

中药复方调控相关信号通路治疗单纯性肥胖的研究进展

张夏丽^{1,2}, 王卓¹, 米丽² (1. 海军军医大学第一附属医院药理学部, 上海 200433; 2. 武警上海市总队医院药剂科, 上海 201103)

[摘要] 肥胖已成为全球性的重大健康挑战。中药复方基于辨证论治对单纯性肥胖患者进行治疗, 具有临床疗效好、安全性高的优势, 中药复方可通过调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、Janus 激酶/信号转导及转录活化因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)、核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ /维甲酸 X 受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor α , PPAR γ /RXR α)、干扰素基因刺激因子/转录因子干扰素调节因子 3(stimulator of interferon genes/interferon regulatory factor 3, STING/IRF3)等相关信号通路发挥改善炎症、改善氧化应激、调节胰岛素抵抗等作用, 具有多组分、多途径、多靶点调控的特点。本文综述中药复方调控相关信号通路治疗单纯性肥胖方面的研究进展, 以期为临床实践提供理论基础和研究思路。

[关键词] 单纯性肥胖; 中药复方; 信号通路; 丝裂原活化蛋白激酶

[文章编号] 2097-2024(2026)03-0120-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202505004

Progress on Chinese medicine compound formulae in modulating relevant signaling pathways for the treatment of simple obesity

ZHANG Xiaoli^{1,2}, WANG Zhuo¹, MI Li² (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Armed Police Force Shanghai General Hospital, Shanghai 201103, China)

[Abstract] Obesity has become a major global health challenge. The treatment of simple obesity patients with Chinese medicine compound based on evidence-based therapy has the advantages of good clinical efficacy and high safety. Chinese medicine compound can play the role of reducing inflammation, improving oxidative stress and regulating insulin resistance by regulating MAPK, AMPK, JAK/STAT, PI3K-Akt-mTOR, NF- κ B, PPAR γ /RXR α , STING-IRF3 and other related signaling pathways, which is characteristic of multi-component, multi-pathway, multi-target regulation. The research progress in the modulation of relevant signaling pathways by traditional Chinese medicine combinations for the treatment of simple obesity were reviewed, which provided a theoretical basis and research ideas for clinical practice.

[Key words] simple obesity; Chinese medicine compounding; signaling pathway; MAPK

肥胖症是指机体脂肪总含量过多和/或局部脂肪含量增多、分布异常, 一种由遗传因素、环境因素等多种原因共同作用而导致的慢性代谢性疾病^[1]。超重和肥胖是多种疾病的危险因素, 包括血脂异常、心血管疾病、2型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停 1~3 级及某些癌症(乳腺癌、结肠癌)等^[2-3]。全球范围内成人和儿童超重和肥胖患病率呈逐渐上

升趋势^[4-5]。肥胖目前已经成为危害国民健康的严重公共卫生问题^[6]。单纯性肥胖指单纯由遗传性及环境因素(包括饮食习惯不健康、作息习惯不规律、缺乏运动等)造成的肥胖。现代医学治疗单纯性肥胖的主要手段包括药物干预、外科手术干预和生活方式干预。短期内的药物治疗停药后容易发生反弹, 同时, 药物治疗的不良反应较多^[7-8]。减重代谢外科手术虽然疗效确切, 但在临床应用中仍有诸多限制。传统医学立足辨证论治对单纯性肥胖患者展开治疗, 中药复方治疗单纯性肥胖可调整各脏腑功能, 促进机体恢复平衡, 具有多组分、多靶点、多途径、协同作用的特点, 在疗效维持、并发症防治、不良反应、患者接受程度等方面具有显著优

[作者简介] 张夏丽, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 临床药理学, Tel: 15800419568, Email: 378654224@qq.com

[通信作者] 王卓, 博士生导师, 主任药师, 研究方向: 临床药理学, Tel: 13818390863, Email: wangzhuo088@163.com; 米丽, 副主任药师, 研究方向: 临床药理学, Tel: 13816235772, Email: sh_amdl@163.com

势。单纯性肥胖是一种常见的代谢综合征,其生理病理过程有多条信号通路参与。本文综述中药复方调控相关信号通路治疗单纯性肥胖的研究进展,为临床治疗提供理论依据。

1 调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路是参与脂肪代谢、调控机体能量代谢的经典信号通路之一,包括 p38 MAPK、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)、应激活化蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等亚族^[9]。研究发现,炎症在肥胖的发病机制中起着关键作用,肥胖诱发胰岛素抵抗与肥胖症患者机体处于慢性低度炎症状态有着密切关系^[10],MAPK 信号通路的激活是机体慢性低度炎症状态产生的原因之一。过量的活性氧可激活 MAPK/ERK 信号转导,促进脂肪细胞生成,导致脂肪堆积^[11];而抑制 MAPK 相关信号通路表达可使氧化应激水平降低从而减少脂肪堆积。ERK、JNK 信号通路参与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)的抑制,与胰岛素抵抗的发生密切相关^[12]。此外 p38 MAPK 信号通路还参与脂肪组织褐变产热^[13]。以上研究表明,MAPK 信号通路可通过炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗等多途径参与代谢紊乱,是治疗单纯性肥胖的重要信号通路之一。

健脾清化方(党参、黄芪、山药、黄精、黄连、黄芩、葛根、鬼箭羽)以“补脾气、降阴火、升阳气”为治法,是上海曙光医院诊治糖尿病、改善胰岛素抵抗的经验方。研究发现,健脾清化方能够降低高脂饮食诱导肥胖小鼠的体重,改善高脂饮食诱导肥胖小鼠的腹腔糖耐量和胰岛素耐量,下调高脂饮食诱导肥胖小鼠肠道组织 Ras 鸟苷酸释放蛋白 1 (Ras guanyl nucleotide releasing protein-1, RasGRP1)的表达,降低 p-P38 MAPK/P38 MAPK 的比值。RasGRP1 是 p38 MAPK 信号通路的激活因子,激活 p38 MAPK 信号通路可使肠道通透性损伤加重,提示健脾清化方改善高脂饮食诱导肥胖小鼠的胰岛素抵抗,其作用机制可能与抑制 RasGRP1/p38 MAPK 信号通路降低肠道通透性损伤有关^[14]。

四物汤是中医养血调经的基本方,由当归、川芎、白芍、熟地组方,具有补血、抗肿瘤、调节免疫和调节血脂代谢的作用。研究表明,四物汤对高脂饮食诱导肥胖大鼠的血脂异常有明显改善趋势,其减重降脂机制与调控 MAPK 信号通路中 ERK1/2

和 p38 MAPK 的表达,从而影响肝脂质代谢相关基因的表达有关^[15]。

二陈汤(法半夏、陈皮、茯苓、炙甘草、生姜、乌梅)出自《太平惠民和剂局方》,《张氏医通》称其为“理脾胃,治痰湿”专剂,是治疗各种痰证的基础方。现代研究表明,二陈汤可改善高脂饮食诱导肥胖大鼠的葡萄糖耐量、促进其胰岛素分泌、有效降低其血脂水平^[16]。赵春燕等^[17]基于网络药理学对二陈汤治疗肥胖的分子机制进行探讨,后通过动物实验对磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和 JNK-MAPK 信号通路进行验证。结果表明,二陈汤持续治疗 11 周后,高脂饮食诱导肥胖大鼠的 PI3K 蛋白表达及 Akt 磷酸化蛋白表达明显增加, JNK 磷酸化蛋白表达明显降低,证明二陈汤能够激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制 JNK-MAPK 信号通路。

2 调控腺苷酸活化蛋白激酶信号通路

作为磷酸-腺苷(adenosine monophosphate, AMP)依赖的蛋白激酶,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是细胞能量状态的感受器,能调节细胞和全身能量平衡。AMPK 是机体能量代谢调节的关键因子,能调节脂质代谢酶和多个相关转录因子,在脂质代谢平衡中发挥着重要作用^[18]。AMPK 磷酸化后可激活糖类代谢、脂质代谢、蛋白质代谢、自噬和线粒体稳态多种分解代谢途径^[19]。AMPK 的调控较复杂,可通过多种机制被激活。AMPK 对 AMP/三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的浓度变化很敏感,AMP 增多后通过上游激酶磷酸化 AMPK,进而磷酸化其下游相应靶分子,调控 ATP 信号通路。一方面减少 ATP 合成代谢,另一方面增加 ATP 分解代谢,从而调节糖脂代谢,改善胰岛素抵抗^[20]。

消脂方(仙灵脾、柴胡、大黄、枳实、黄芩、半夏、白芍、决明子、荷叶、知母、绞股蓝、川芎)用于治疗肾元亏虚、痰瘀阻滞、热结在里的肥胖患者,相关临床研究证实了消脂方的疗效^[21]。乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)是 AMPK 的直接下游靶蛋白之一,在脂肪酸的合成中发挥重要的调控作用。AMPK 被激活后直接使 ACC 磷酸化,ACC 失活后抑制丙二酰辅酶 A(malonyl-CoA, MCA)的合成,从而减弱 ACC 的活性,促进脂肪酸氧化,抑制脂肪和胆固醇的合成^[22]。动物实验研究结果表明,消脂方对高脂饮食诱导肥胖小鼠的减重

降脂作用,可能是由于其上调 ACC 和 AMPK 的磷酸化水平而调节 AMPK/ACC 信号通路,同时下调核因子- κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B α , I κ B α) 和 p65 磷酸化水平,而抑制 I κ B α /核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路发挥作用^[23]。

温肾健脾化痰方(淫羊藿、茯苓、白术、山楂、陈皮、荷叶)在控制肥胖大鼠体重增加方面有良好作用^[24]。肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transterase, CPT)在脂肪酸 β 氧化过程中发挥关键调节作用。CPT1 是脂肪酸 β 氧化过程的限速酶,在 AMPK/ACC 信号通路中发挥重要作用。AMPK 活化后抑制 ACC 的作用,减少 MCA 合成, MCA 对 CPT1 的抑制作用减弱,从而促进线粒体膜上的 CPT1 将长链脂肪酸转运至线粒体内进行 β 氧化,进而减少脂肪沉积。动物实验发现,高脂饮食诱导的肥胖大鼠的 AMPK、CPT1 蛋白及相应基因表达水平较普通饲料喂养的正常大鼠显著降低、ACC 蛋白及基因表达较正常组则显著升高。温肾健脾化痰方干预 6 周后,中剂量组(6.93 g/kg)和高剂量组(13.86 g/kg)的 AMPK、CPT1 蛋白及相应基因表达水平较模型组显著升高,ACC 蛋白及基因表达水平则显著降低,表明温肾健脾化痰方的减重机制可能是通过激活 AMPK/ACC/CPT1 信号通路,促进脂肪酸的氧化分解,抑制脂质合成,从而改善瘦素抵抗及脂质代谢紊乱^[25]。

滋脾降糖方(生黄芪、山萸肉、山药、生地黄、黄连、葛根、鬼箭羽)能够有效改善 2 型糖尿病患者高体重及胰岛素抵抗^[26]。胎球蛋白 B 是近年来发现的新型肝脏分泌蛋白,是调控 AMPK/ACC 信号通路的重要上游靶点,体内胎球蛋白 B 含量增加会抑制 AMPK 磷酸化,进而影响机体糖脂代谢^[27]。滋脾降糖方干预 8 周后,高脂饮食诱导肥胖小鼠的胎球蛋白 B 信使核糖核酸(mRNA)和蛋白表达下降,ACC 和 AMPK 磷酸化水平上调。滋脾降糖方降低了胎球蛋白 B 水平,刺激 AMPK 活化,抑制 ACC 活性,促进脂肪酸的氧化分解和糖酵解,降低脂质沉积,提高胰岛素敏感性。提示滋脾降糖方的减重降脂作用可能是通过胎球蛋白 B/AMPK/ACC 通路对肝胰岛素抵抗进行调控^[28]。

3 调控蛋白酪氨酸激酶/信号转导及转录活化因子信号通路

Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子(signal transducer and activator of transcription,

STAT)信号传导通路是一种普遍表达的细胞内信号传导通路,参与多种关键的生物过程,包括细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节。JAK/STAT 信号通路的激活与多种炎症性疾病和免疫疾病关系密切^[29]。研究发现,肥胖诱发胰岛素抵抗与肥胖症患者机体处于慢性低度炎症状态有密切关系。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)等促炎因子大量分泌,降低胰岛素敏感性,进而诱发胰岛素抵抗^[30-31]。JAK2/STAT3 信号通路是炎症介质信号传导的重要途径,IL-6 和 TNF- α 激活 JAK2/STAT3 信号通路,调控下游基因的表达,刺激炎症级联反应,与此同时细胞因子信号转导抑制因子-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)活化后负反馈调节 JAK2/STAT3 信号通路^[32]。瘦素信号通路在调节食欲和能量代谢平衡中发挥着重要作用,瘦素与瘦素受体结合后也可以通过 JAK/STAT 等信号传导通路发挥其生物效应^[33]。

化积健脾汤(炒白术、黄芪、法半夏、陈皮、茯苓、炒薏苡仁、炒苍术、炒枳实、泽泻、川芎、荷叶)可有效控制高脂饮食诱导肥胖小鼠体重的快速增长。在对其相关信号通路分子机制的研究中发现,化积健脾汤可增加长型瘦素受体的基因表达水平,使长型瘦素受体和瘦素的结合增加,进而激活瘦素介导的 JAK/STAT3 信号传导通路。通过长型瘦素受体、JAK2 和 STAT3 的基因表达上调,SOCS-3 的基因表达下调,改善瘦素抵抗,提高瘦素生物学效应,从而达到减重降脂的作用^[34]。

温胆汤(陈皮、半夏、茯苓、炙甘草、竹茹、枳实、生姜、大枣)是化痰经典名方,临床研究表明,该方及其化裁方治疗痰湿证肥胖疗效显著^[35]。动物实验研究发现,采用温胆汤干预高脂喂养的大鼠,持续 6 周后,温胆汤干预组较模型组肥胖大鼠外周血清 TNF- α 、IL-6 的水平显著下降、下丘脑组织 STAT3 的 mRNA 和蛋白表达显著下降,表明温胆汤可改善外周血中相关炎症因子的表达,可调节 STAT3 的 mRNA 和蛋白表达水平。温胆汤可能正是通过调节 JAK2/STAT3 信号传导通路、改善机体慢性炎症状态,从而发挥对肥胖的抑制作用^[36]。

定心方Ⅲ号(栀子、黄连、虎杖、决明子、丹参、三七、栝楼、赤芍)是南方医院中医科的经验方,具有清热解毒、利湿去浊之功效。实验研究发现,与模型组比较,定心方Ⅲ号干预组肥胖小鼠的内脏脂肪重量、内脏脂肪指数、血清总胆固醇和低密度脂蛋白明显下降,肥胖小鼠脂肪组织的白细胞

介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-6 表达下降, JAK2 和 STAT3 蛋白磷酸化水平亦下降。定心方Ⅲ号改善内脏脂肪组织慢性炎症的作用机制可能与抑制 JAK2/STAT3 信号传导通路有关^[37]。

4 调控 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路

自噬是一种高度保守的细胞内降解途径,是细胞通过自噬相关基因对溶酶体进行调控,清除受损或冗余的细胞组分(如衰老细胞器、蛋白质聚集体),从而维持细胞内稳态并应对代谢应激。研究表明,自噬与机体的慢性炎症状态密切相关,自噬异常改变能诱发炎症反应及慢性炎症状态相关疾病,炎症在肥胖的发病机制中起着关键作用,脂肪细胞的自噬活性对肥胖的慢性低度炎症状态起着关键的调节作用。PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路与细胞自噬密切相关,是介导细胞自噬的经典通路,负调控自噬过程^[38]。抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,自噬处于高水平的激活状态;激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可以抑制自噬,改善肥胖慢性炎症状态,从而缓解肥胖和胰岛素抵抗,通过该信号通路调控自噬可能是防治肥胖的作用机制之一。

消脂合剂(生黄芪、葛根、苍术、绞股蓝、薏苡仁、茯苓、红景天、红曲、荷叶)可有效降低肥胖患者的体重和改善糖脂代谢。通过动物实验对其作用机制进行了深入研究,研究结果显示,消脂合剂低剂量(14 g/kg)、中剂量(28 g/kg)、高剂量(56 g/kg)组 PI3K、Akt、mTOR 和 PPAR γ mRNA 及蛋白的表达与模型组相比均升高,且呈现出剂量依赖性。PPAR γ 是脂肪生成的关键调控因子之一。消脂合剂调节肥胖小鼠的糖脂代谢的机制可能与激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、上调 PPAR γ 的水平有关^[39]。

温胆汤亦可以调节 JAK2/STAT3 信号传导通路。研究发现,肥胖痰湿证大鼠脐周脂肪细胞的自噬活性标志物的表达较正常大鼠显著升高,肥胖痰湿证大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白 I 型磷脂酰肌醇 3-激酶(Class I PI3K)、p-Akt、Akt、p-mTORC1、mTORC1 的表达较正常大鼠显著下降。采用温胆汤干预肥胖痰湿证大鼠 6 周后,温胆汤低剂量(4.45 g/kg)、中剂量(8.90 g/kg)、高剂量(17.80 g/kg)组脐周脂肪细胞的自噬活性标志物的表达呈现出剂量依赖性降低,PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白的表达呈现出剂量依赖性升高。温

胆汤可能也通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制脂肪细胞的过度自噬从而改善机体的慢性炎症状态,进而调节脂质代谢^[40]。

芪丹颗粒(黄芪、三七、丹参、山楂)是治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的经验方,具有良好的临床疗效。动物实验表明,芪丹颗粒干预组大鼠的血糖、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白的水平较模型组显著下降,提示芪丹颗粒能够调节 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的糖脂代谢紊乱。进一步研究发现,芪丹颗粒低剂量(5.58 g/kg)、高剂量(11.16 g/kg)组大鼠肌肉组织的 p-PI3K、p-Akt 的表达水平较模型组显著升高,证明芪丹颗粒可能通过上调 PI3K、Akt 的蛋白表达从而改善胰岛素和糖脂代谢紊乱,其发挥作用的机制之一可能是通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路实现的^[41]。

5 调控核转录因子- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种核蛋白因子,生物学活性多样,调控细胞分化、分裂、凋亡等各种生命活动,NF- κ B 信号通路被刺激性物质诱导活化后,进而促进炎症相关基因的转录与表达,诱发机体炎症反应,进而加剧肥胖等相关炎症性疾病的病理进程^[42]。

降浊合剂(生黄芪、丹参、生苍术、生薏苡仁、生麦芽、生扁豆、绞股蓝、生鸡内金、生葛根、生山楂、荷叶)是宁波市中医院的经验方,补气升清降浊,在改善气虚痰浊型糖耐量异常患者糖脂代谢方面具有较显著的疗效^[43]。在探究降浊合剂作用机制的研究中发现,经降浊合剂干预后,高脂饮食肥胖大鼠的磷酸化 I κ B α 、NF- κ B 的蛋白表达水平被明显抑制,提示降浊合剂可能通过调节 I κ B α /NF- κ B 信号通路改善肥胖^[44]。

消脂方不仅调节 AMPK/ACC 信号通路,还同时抑制 I κ B α /NF- κ B 信号通路减轻炎症反应,改善糖代谢及胰岛素抵抗。I κ B α 是调控 NF- κ B 信号通路的抑制蛋白之一,I κ B α 、p50/p65 和 NF- κ B 形成三聚体复合物,使 NF- κ B 炎症信号通路被抑制,从而减轻炎症反应。动物实验研究显示,经消脂方干预后,I κ B α 、p65 磷酸化水平下调,抑制 I κ B α /NF- κ B 信号通路,从而改善高脂饮食诱导肥胖小鼠的糖代谢及胰岛素抵抗^[45]。

交泰丸(黄连、肉桂)出自明代的《韩氏医通》,是治疗心肾不交的经典方剂。研究发现,长期过量高脂饮食会引起下丘脑的代谢性炎症^[46]。交泰丸可以改善高脂饮食诱导肥胖小鼠的下丘脑炎症。NF- κ B 是 Toll-4 受体(TLR4)途径重要的下游信号

分子, TLR4/NF- κ B 通路在炎症反应中起着重要作用。进一步研究发现, 交泰丸干预组下丘脑组织的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 表达下降, TLR4、核因子 κ B 抑制蛋白激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta, IKK β)、p-NF- κ B 蛋白表达降低, 表明交泰丸可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路, 从而改善炎症和胰岛素抵抗^[47]。

6 调控 PPAR γ /维甲酸 X 受体信号通路

PPAR γ 是在脂肪细胞中高表达的核转录因子, 其与配体结合后主要参与糖脂代谢和急慢性炎症反应, PPAR γ /维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor α , RXR α) 信号通路是 PPARs 信号通路的重要组成部分, 是调节体内能量、脂肪、糖类代谢过程的重要信号通路之一^[48]。

化积健脾汤除通过调控 JAK/STAT3 信号通路治疗单纯性肥胖外, 还可通过调控 PPAR γ /RXR α 信号通路发挥此作用。动物实验结果表明, 与正常体重小鼠相比, 高脂饮食诱导组小鼠肝脏组织的 PPAR γ 、RXR α 表达水平下降; 化积健脾汤干预 7 周后, 其中剂量 (45.45 g/kg)、高剂量 (68.18 g/kg) 组 PPAR γ 、RXR α 表达水平明显升高。由此提示, 化积健脾汤可能通过调控 PPAR γ /RXR α 信号通路, 进而抑制脂肪细胞分化, 改善炎症状态, 从而发挥治疗单纯性肥胖的作用^[49]。

7 调控干扰素基因刺激因子/转录因子干扰素调节因子 3 信号通路

内皮炎症是肥胖的一个显著特征, 内皮细胞的促炎状态不仅引发心血管疾病, 还可能导致脂肪组织炎症和胰岛素抵抗。干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 是免疫和炎症中的关键信号分子, 可能是预防肥胖个体心血管疾病和胰岛素抵抗的潜在治疗靶点。研究发现, 在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中, STING/转录因子干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 通路在脂肪组织中被激活, 该信号通路与肥胖有着密切关系。STING 可被多种应激信号激活, STING 通过 TANK 连接激酶 1 促进 IRF3 的磷酸化和活化, IRF3 二聚化并进入细胞核, 促进干扰素等炎症因子的转录^[50]。

固本化湿降脂汤 (党参、茯苓、炒白术、炒山药、炒薏苡仁、北山楂、枳实、丹参、陈皮、绿萝花、砂仁、荷叶、红曲、盐泽泻、决明子、淡竹叶) 为治疗脾虚湿阻型单纯性肥胖的经验方, 其立法组方

以参苓白术散为基础加减化裁, 经临床验证, 疗效确切^[51]。动物实验研究发现, 脾虚湿阻型肥胖大鼠在固本化湿降脂汤连续干预 4 周后, 体重下降明显, IL-6、TNF- α 等相关炎症细胞因子的表达下降明显, 肝脏组织中 STING mRNA 和 IRF3 蛋白的表达下降, 提示固本化湿降脂汤可能是通过调控 STING/IRF3 通路并调节相关炎症细胞因子的表达, 从而降低脾虚湿阻型肥胖大鼠体重^[52]。

8 结语

中药复方治疗单纯性肥胖是在辨证论治的基础上以健脾利湿、理气化痰、清胃泄火、泄浊逐瘀为原则选方用药。国内已经有较多的临床研究证实中药复方治疗单纯性肥胖疗效良好。综上所述, 经典名方 (二陈汤、四物汤、温胆汤、交泰丸) 和临床经验方 (健脾清化方、消脂方、温肾健脾化痰方、滋脾降糖方、化积健脾汤、定心方 III 号、消脂合剂、芪丹颗粒、降浊合剂、固本化湿降脂汤) 均能够通过调控 MAPK、AMPK、JAK/STAT、NF- κ B、PI3K/Akt/mTOR、PPAR γ /RXR α 或 STING/IRF3 等多条信号通路改善炎症、改善氧化应激、调节胰岛素抵抗, 从而治疗单纯性肥胖, 鉴于中药复方具有多途径、多靶点发挥调控作用的特点, 且毒副作用小, 鲜有不良事件发生, 因此推测中药复方在治疗单纯性肥胖方面具有较广阔的应用前景。今后中药复方治疗单纯性肥胖作用机制的研究, 将为临床治疗提供理论依据, 并进一步促进新药研发的进展。

中药复方治疗单纯性肥胖的研究目前已进入多学科交叉融合的新阶段。未来研究应进一步聚焦关键信号通路 (如 AMPK、PPAR γ 、NF- κ B 等) 的协同调控机制, 结合多组学技术和人工智能挖掘复方多靶点整合作用规律。尝试探索创新递药技术, 如纳米载体靶向脂肪组织、发酵转化提升生物利用度等。探索中药复方与代谢手术或胰高血糖素样肽-1 药物的序贯治疗方案, 针对儿童、围绝经期等特殊人群开发特色复方。临床转化方面, 可探索基于代谢表型的分层治疗策略, 如针对胰岛素抵抗型 (PI3K/Akt 通路调控) 或炎症型 (NF- κ B 通路抑制) 肥胖的精准组方, 构建“中医证候-代谢分型-通路特征”三位一体的精准用药模型, 开发智能辨证辅助系统实现动态调方。亟需建立中药复方治疗单纯性肥胖的循证评价标准与药物警戒体系, 推动传统智慧与现代医学的深度融合, 为全球肥胖防治提供独具特色的“中国方案”。

【参考文献】

- [1] 中华中医药学会《中医体重管理临床指南》专家组, 广东省针灸学会肥胖专病联盟. 肥胖症中医诊疗方案专家共识 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(8): 786-794.
- [2] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 中华预防医学会体育运动与健康分会. 中国居民肥胖防治专家共识 [J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(5): 321-339.
- [3] Samaranyake NR, Ong KL, Leung RY, et al. Management of obesity in the National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES), 2007-2008[J]. *Ann Epidemiol*, 2012, 22(5): 349-353.
- [4] NG M, FLEMING T, ROBINSON M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781.
- [5] SWINBURN B A, SACKS G, HALL K D, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments[J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 804-814.
- [6] WANG Y, XUE H, SUN M, et al. Prevention and control of obesity in China[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(9): e1166-e1167.
- [7] 徐春花, 何卓俊, 曾立, 等. 肥胖的发病机制以及药物治疗研究概况 [J]. 中国疗养医学, 2021, 30(2): 131-135.
- [8] 崔家玉, 谢晓慧. 肥胖症的药物疗法进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(2): 163-169.
- [9] 张娟. 基于 MAPK 信号通路探讨丹参和四物汤“抗肥胖”的作用机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [10] Lee YS, Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease[J]. *Genes Dev*, 2021, 35(5-6): 307-328.
- [11] Bost F, Aouadi M, Caron L, et al. The extracellular signal-regulated kinase isoform ERK1 is specifically required for *in vitro* and *in vivo* adipogenesis[J]. *Diabetes*, 2005, 54(2): 402-411.
- [12] Hosooka T, Noguchi T, Kotani K, et al. Dok1 mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR-gamma phosphorylation[J]. *Nat Med*, 2008, 14(2): 188-193.
- [13] 张雅萍, 祝之明, 闫振成, 等. 代谢综合征大鼠肥胖特征及 ERK1/2 和 p38MAPK 的作用研究 [J]. 解放军医学杂志, 2006(8): 794-797.
- [14] 刘亚华, 韩煦, 金桑懿, 等. 健脾清化方调控 RasGRP1/P38 MAPK 通路影响肠道通透性对高脂饮食诱导肥胖小鼠胰岛素抵抗的改善作用 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2647-2651.
- [15] 艾梓黎. 基于减重降脂探析“一味丹参, 功同四物”的分子机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [16] Ding S, Kang J, Tong L, Lin Y, Liao L, Gao B. Erchen decoction ameliorates lipid metabolism by the regulation of the protein CAV-1 and the receptors VLDLR, LDLR, ABCA1, and SRB1 in a high-fat diet rat model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5309490.
- [17] 赵春燕, 战丽彬, 赵田, 等. 基于网络药理学探讨二陈汤治疗肥胖的作用机制及实验验证 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 24-31.
- [18] Grahame Hardie D. AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(6): 543-559.
- [19] 范明明, 李然, 李显筑. 基于中医药调控 AMPK 信号探索其介导疾病机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(6): 1-6.
- [20] Cokorinos EC, Delmore J, Reyes AR, et al. Activation of skeletal muscle AMPK promotes glucose disposal and glucose lowering in non-human primates and mice[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1147-1159.
- [21] 孙怡婕, 冯强, 张栩, 等. 消脂方联合生活方式干预治疗肾元亏虚、痰瘀阻滞、热结在里型单纯性肥胖临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 75-79.
- [22] Kukidome D, Nishikawa T, Sonoda K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 120-127.
- [23] 孙怡婕, 冯强, 张栩, 等. 消脂方调控 AMPK/ACC 信号通路对 DIO 小鼠减重降脂作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 20-25.
- [24] 司银梅. 温肾健脾化痰方治疗单纯性肥胖的临床及实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [25] 周慧敏. 温肾健脾化痰方调控单纯性肥胖大鼠脂代谢及瘦素抵抗的机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [26] 刘曼曼, 沈怡华, 冯珍凤, 等. 滋月萃降糖方对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清胎球蛋白 B 水平及糖脂代谢的影响 [J]. 西部中医药, 2023, 36(03): 1-4.
- [27] 高俊凤, 刘曼曼, 郭召平, 等. 葛根素通过 Fetuin B-AMPK/ACC 信号通路减轻 2 型糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(6): 839-846.
- [28] 刘曼曼, 冯珍凤, 胡春平, 等. 滋降降糖方介导 Fetuin B-AMPK/ACC 通路对高脂诱导肥胖小鼠肝脏胰岛素抵抗的调控机制研究 [J]. 西部中医药, 2024, 37(2): 14-19.
- [29] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [30] STIENSTRA R, VAN DIEPEN J A, TACK C J, et al. Inflammation is a central player in the induction of obesity and insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(37): 15324-15329.
- [31] 姚庆, 王浩安, 高文婷, 等. 脂肪细胞分泌的炎症因子及相关信号通路介导的肥胖和胰岛素抵抗 [J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(4): 341-345.
- [32] 徐婷, 索朗央珍, 张燕. IL-6 信号通路在炎症性肠病病理机制及治疗中作用的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(3): 167-170.
- [33] FAROOQI I S, MATARESE G, LORD G M, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(8): 1093-1103.
- [34] 朱梦梦. 化积健脾汤对单纯性肥胖小鼠糖脂代谢功能和瘦素抵抗的作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北大学, 2020.
- [35] 叶薇. 中药加味温胆汤治疗小儿单纯性肥胖效果分析 [J]. 中外医疗, 2020, 39(4): 152-154.
- [36] 喻松仁, 舒晴, 白洋, 等. 温胆汤对肥胖痰湿证大鼠相关炎症因子及 JAK2/STAT3 通路关键分子 STAT3 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 39-44.
- [37] 张丽芳, 胡芳, 程赛博, 等. 定心方 III 号方调控 JAK2/STAT3 通路对肥胖小鼠脂肪炎症的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(8): 979-986.

- glycogen accumulation via CCR5-activated AMPK pathway in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 302.
- [12] LUO Z M, LEI H, SUN Y, et al. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(2): 329-340.
- [13] MARTORELL M, FORMAN K, CASTRO N, et al. Potential therapeutic effects of oleuropein aglycone in Alzheimer's disease[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(11): 994-1001.
- [14] BEDOUHENE S, MOULTI-MATI F, DANG P M, et al. Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit the N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine-induced neutrophil degranulation and chemotaxis via AKT, p38, and ERK1/2 MAP-Kinase inhibition[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(6): 673-680.
- [15] KIM M H, MIN J S, LEE J Y, et al. Oleuropein isolated from *Fraxinus rhynchophylla* inhibits glutamate-induced neuronal cell death by attenuating mitochondrial dysfunction[J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21(7): 520-528.
- [16] AHMAD FAROOQI A, FAYYAZ S, SILVA A S, et al. Oleuropein and cancer chemoprevention: the link is hot[J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 705.
- [17] 尚培骏, 姬乃春, 杨锦雯, 等. 基于 APP/PS1 双转基因小鼠与野生型小鼠比较综述学习记忆相关行为学实验优缺点和注意事项 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(8): 969-984.
- [18] YANG Z Q, SUNIL C, JAYACHANDRAN M, et al. Anti-fatigue effect of aqueous extract of Hechong (*Tylorrhynchus heterochaetus*) via AMPK linked pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 135: 111043.
- [19] AMANI F, ALLAHBAKHSHEAN FARSANI M, GHOLAMI M, et al. The protective effect of oleuropein against radiation-induced cytotoxicity, apoptosis, and genetic damage in cultured human lymphocytes[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(2): 179-193.
- [20] HERRERA J J, MCALLISTER C M, SZCZESNIAK D, et al. High-intensity exercise training using a rotarod instrument (RotaHIIT) significantly improves exercise capacity in mice[J]. *Physiol Rep*, 2024, 12(9): e15997.
- [21] CHEN F, ZHANG Z, ZHANG H M, et al. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor improves muscle endurance by upregulating orosomucoid expression and glycogen content in mice[J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(9): e30630.
- [22] LUKASKI H C. Vitamin and mineral status: effects on physical performance[J]. *Nutrition*, 2004, 20(7-8): 632-644.
- [23] KRISHNAMURTHI R V, FEIGIN V L, FOROUZANFAR M H, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(5): e259-e281.
- [24] LEE J S, KIM H G, HAN J M, et al. Anti-fatigue effect of Myelophil in a chronic forced exercise mouse model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 100-108.
- [25] XU Y X, ZHANG J J. Evaluation of anti-fatigue activity of total saponins of *Radix notoginseng*[J]. *Indian J Med Res*, 2013, 137(1): 151-155.
- [26] LEDINEK A H, SAJKO M C, ROT U. Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis: result of a pilot randomized, blind study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(Suppl 1): S86-S89.
- [27] ØRTENBLAD N, WESTERBLAD H, NIELSEN J. Muscle glycogen stores and fatigue[J]. *J Physiol*, 2013, 591(18): 4405-4413.
- [收稿日期] 2025-10-11 [修回日期] 2026-01-26
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 125 页)

- [38] Wang Z, Zhou L, Zheng X, et al. Autophagy protects against PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis of spinal cord neurons after mechanical injury[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 656: 158-164.
- [39] 陈璐佳, 刘宏飞, 邓艳华, 等. 消脂合剂调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对肥胖小鼠糖脂代谢的影响 [J]. *中国现代医生*, 2024, 62(7): 67-72.
- [40] 刘彩玲. 基于 PI3K-Akt-mTOR-自噬信号变化探讨肥胖痰湿证炎症状态及温胆汤干预机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [41] 黄宝怡. 芪丹颗粒通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节 T2DM 大鼠 IR 的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- [42] Xu X, Steere RR, Fedorchuk CA, et al. Activation of epidermal growth factor receptor is required for NTHi-induced NF- κ B-dependent inflammation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e28216.
- [43] 杜含光, 陈霞波, 顾颖杰, 等. 降浊合剂治疗气虚痰浊型糖尿病异常患者的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 3227-3231.
- [44] 苏琼, 江丹娜, 钟钊, 等. 降浊合剂通过调节 TLR4/I κ B α /NF- κ B 信号通路影响肥胖大鼠糖脂代谢 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(5): 627-635.
- [45] 孙怡婕, 冯强, 张栩, 等. 消脂方调控 NF- κ B 炎症信号通路对
- 高脂饮食诱导肥胖小鼠糖代谢及胰岛素抵抗的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(2): 125-132.
- [46] Lee CH, Shin SH, Kang GM, et al. Cellular source of hypothalamic macrophage accumulation in diet-induced obesity[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 221.
- [47] 王晖, 袁琳, 胡娜, 等. 交泰丸对高脂饮食诱导肥胖小鼠下丘脑炎症的改善作用 [J]. *中成药*, 2025, 47(2): 446-452.
- [48] 李丹丹, 李艳云, 王红雷, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 基因 C161T 多态性与原发性高血压关系的 Meta 分析 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(3): 218-221.
- [49] 张景惠. 基于 PPAR γ /RXR α 探究化积健脾汤对单纯性肥胖的治疗作用及其作用机制研究 [D]. 石家庄: 河北大学, 2023.
- [50] Mao Y, Luo W, Zhang L, et al. STING-IRF3 triggers endothelial inflammation in response to free fatty acid-induced mitochondrial damage in diet-induced obesity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 920-929.
- [51] 曾晶晶, 项凤梅, 平倩, 等. 固本化湿降脂方联合温通减肚水凝胶贴治疗脾虚湿阻型单纯性肥胖 30 例 [J]. *江西中医药*, 2020, 51(12): 31-33.
- [52] 张琦, 朱绚绚, 孙勇兵, 等. 固本化湿降脂汤调控 STING-IRF3 通路对脾虚湿阻型单纯性肥胖大鼠炎症细胞因子的影响 [J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(2): 86-93.
- [收稿日期] 2025-05-07 [修回日期] 2025-08-11
[本文编辑] 齐春会