

中药调控 cAMP 信号通路干预脂质代谢治疗肥胖的研究进展^Δ

张雨*,王笑冉,付依萍,刘玉婷,赵全友,崔琳娜,苗明三[#](河南中医药大学中医药科学院,郑州 450046)

中图分类号 R285;R589.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0522-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.19



摘要 肥胖是一种全球性的慢性疾病,脂肪组织的功能障碍是导致肥胖的原因之一。环磷酸腺苷(cAMP)信号通路作为调节脂质代谢的重要通路,在肥胖的发生发展中具有重要作用。黄酮类、木脂素类、酚类、萜类等多种中药单体及逍遥散、生脉散、泽泻汤等中药复方能够通过调节cAMP信号通路维持能量稳态、平衡脂肪组织功能、调节机体糖代谢、改善胰岛素抵抗及抑制炎症反应,干预脂质代谢进程,从而治疗肥胖。尽管大量基础研究已初步阐明中药通过cAMP信号通路干预肥胖的潜在机制,但临床转化研究仍显不足,亟需大样本、高质量的随机对照试验加以验证。

关键词 肥胖;脂质代谢;cAMP信号通路;机制;中药

Research progress on the intervention of traditional Chinese medicine in lipid metabolism for obesity treatment via cAMP signaling pathway

ZHANG Yu, WANG Xiaoran, FU Yiping, LIU Yuting, ZHAO Quanyou, CUI Linna, MIAO Mingsan (Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT Obesity, a global chronic disease, is associated with adipose tissue dysfunction, which is one of the contributing factors to obesity. The cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathway, a key regulator of lipid metabolism, plays a pivotal role in obesity development. Various of traditional Chinese medicine monomers, such as flavonoids, lignans, phenols, and terpenoids, as well as traditional Chinese medicine compound formulas like Xiaoyao powder, Shengmai powder, and Zexie decoction, can maintain energy homeostasis, balance adipose tissue function, regulate glucose metabolism, improve insulin resistance, and suppress inflammatory responses through cAMP signaling pathway regulation, thereby intervening in lipid metabolism for obesity treatment. Although a substantial amount of basic research has preliminarily elucidated the potential mechanisms by which traditional Chinese medicine intervenes in obesity through the cAMP signaling pathway, clinical translational research remains inadequate. There is an urgent need for large-sample, high-quality randomized controlled trials to validate these findings.

KEYWORDS obesity; lipid metabolism; cAMP signaling pathway; mechanism; traditional Chinese medicine

肥胖是一种脂肪组织功能障碍触发的慢性低度炎症性疾病,与遗传、生活方式、社会环境等多种因素密切相关^[1]。世界卫生组织数据显示,自1975年以来,全球肥胖率增长了150%以上,超6.5亿成人受其困扰,肥胖及相关代谢并发症每年可导致约400万人死亡^[2]。肥胖的发病机制复杂,涉及能量稳态失衡、脂肪组织功能障碍、慢性低度炎症、神经内分泌调控紊乱、肠道菌群代谢异常等多个方面。当长期能量摄入超过消耗时,脂肪细

胞会通过肥大和增生两种途径异常扩张^[3],进而引发组织缺氧、内质网应激和线粒体功能障碍等病理变化,这些病理变化促使脂肪组织释放大量游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、瘦素(leptin, LP)等物质,并通过免疫细胞浸润,形成慢性低度炎症微环境^[4]。这种“代谢异常-炎症激活-代谢恶化”的循环过程,构成了肥胖相关并发症发生发展的病理基础。

环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路是细胞内一种重要的信号传导机制,其在G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)介导的信号转导中起核心作用^[5]。cAMP信号通路可通过调控“白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)脂解-棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)产热-机体糖代谢”三角平衡,干预肥胖进程^[6-7]。当前临床治疗肥胖的药物,如奥利司他、利拉鲁肽等,效果不稳定,且存在疗效个体差异大、胃肠道不良反应突出等局限性^[8]。中药在调控cAMP信号通路、维持能量稳态、平衡脂肪组

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82274119);河南省重点研发专项(No.251111310400, No.241111311500);河南省中医药科学研究专项课题(No.2024ZYZD15);河南省中医药科学院“揭榜挂帅”项目(No.2025ZKY006);河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(No.HSRP-DFCTCM-2023-5-03);河南省高等学校重点科研项目资助计划(No.25CY021)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药学。E-mail: 15930811972@163.com

通信作者 教授,博士生导师。研究方向:中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

织功能等方面展现出了独特潜力。本文通过系统梳理肥胖的发病机制,深入探讨中药单体及复方靶向cAMP信号通路干预脂质代谢治疗肥胖的潜力与进展,以期为开发更加有效的肥胖及相关代谢性疾病防治策略提供新的理论支撑和研究方向。

1 cAMP信号通路概述

cAMP信号通路是真核细胞内一条至关重要的信号转导途径,其通过激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和cAMP交换蛋白(exchange protein activated by cAMP, Epac)调控脂肪分解、糖代谢和能量消耗等^[9]。当胞外信号分子(如胰高血糖素、肾上腺素、神经递质等)与细胞膜上的GPCR结合后,GPCR发生构象变化被激活,并通过异源三聚体G蛋白介导信号传递^[10]。在这一过程中,活化的刺激性G蛋白(Gs) α 亚基能够激活腺苷酸环化酶,进而催化胞内的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)转化为关键的第二信使cAMP^[11];cAMP又通过激活下游效应分子PKA、Epac调控多种细胞功能^[12]。

2 cAMP信号通路对肥胖的调控作用

cAMP信号通路作为能量代谢的中枢调控通路,能通过整合神经内分泌信号与外周代谢器官功能,在肥胖调控中发挥多维度作用,包括维持能量稳态、平衡脂肪组织功能、调节机体糖代谢、改善胰岛素抵抗、抑制炎症反应等。

2.1 维持能量稳态

中枢神经系统通过cAMP信号通路精密调控能量代谢。下丘脑作为食欲中枢,其通过cAMP信号通路对两类关键神经元产生相反作用:抑制cAMP信号通路能降低促进食欲的刺鼠相关肽(agouti-related peptide, AgRP)神经元的活性,而激活该通路则会增强抑制食欲的阿黑皮素原(pro-opiomelanocortin, POMC)神经元的活性,两种方式均能抑制食欲^[13]。下丘脑的神经元活动受多种激素调节:LP和胰岛素通过激活磷酸二酯酶3B(phosphodiesterase 3B, PDE3B),降低cAMP水平,进而抑制PKA和AgRP神经元活性;胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)通过与其受体结合,协同Epac共同激活cAMP/PKA信号通路,进而激活POMC神经元活性,释放促黑素,降低食欲。相反,胃饥饿素可通过糖原磷酸化酶途径抑制cAMP,解除其对AgRP神经元的抑制,促进食欲^[14-15]。这一双向调控机制维持了机体摄食与能量消耗的平衡。

2.2 平衡脂肪组织功能

在脂肪分解方面,活化的PKA可以磷酸化激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL),使其转位至脂滴,并通过磷酸化脂滴包被蛋白1(perilipin 1, Plin1)解除脂滴保护屏障,释放辅激活蛋白,其间接激活脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)及甘油

单酯脂肪酶(monoglyceride lipase, MGL)^[16],形成三酶级联反应(HSL \rightarrow ATGL \rightarrow MGL),将甘油三酯逐步水解为FFA和甘油,并增强UCP-1基因的表达,促进线粒体解偶联产热,驱动WAT棕色化并增强BAT的产热能力^[17]。

cAMP通过双重机制抑制脂肪合成:PKA通过直接磷酸化乙酰辅酶A羧化酶使其失活,减少丙二酰辅酶A的生成,阻断脂肪酸合成的起始步骤,并下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome-proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)和CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , CEBPA)等成脂关键转录因子的表达,抑制脂肪细胞分化及脂质蓄积相关酶类的转录。同时,cAMP介导的脂肪分解增强,导致FFA积累,进一步抑制脂肪合成通路,减少脂肪合成^[18-19]。

2.3 调节机体糖代谢

cAMP信号通路在肝脏糖代谢调控中发挥核心枢纽作用,其通过协调三大关键代谢途径(分解糖原、抑制糖异生、促进糖酵解)维持机体血糖稳态。在胰高血糖素或肾上腺素刺激下,机体通过Gs激活腺苷酸环化酶促进cAMP生成;当cAMP升高并激活PKA后,后者通过磷酸化糖原磷酸化酶激酶(glycogen phosphorylase kinase, PhK)激活糖原分解,抑制糖原合酶,阻断糖原合成^[20]。同时,PKA通过磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)上调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phospho-enolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶表达,增强糖异生,并通过抑制磷酸果糖激酶-2的活性,降低果糖-2,6-二磷酸水平而间接抑制糖酵解,干预脂质代谢进程^[21]。

在骨骼肌中,PKA通过促进糖原分解提供应急能量,同时抑制葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)膜转位以限制葡萄糖摄取,优先保障脑组织供能。在脂肪组织中,PKA被磷酸化后,可激活HSL,加速甘油三酯分解,释放的FFA既能作为能量底物,又能为肝脏糖异生提供原料^[20-21]。

2.4 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗的核心病理特征表现为肥胖及糖脂代谢紊乱。cAMP信号通路通过调控胰岛 β 细胞的胰岛素分泌,直接影响肝脏、脂肪等靶组织的代谢功能,共同实现对脂质代谢的精准调控。在激活胰岛 β 细胞方面,cAMP/Epac信号通路可通过提高单个胰岛 β 细胞内钙振荡的频率,并加强不同胰岛 β 细胞之间电活动与钙振荡的同步性,提升葡萄糖刺激下的胰岛素分泌效率^[22];cAMP/PKA信号通路通过对ATP依赖性钾通道进行磷酸化,导致通道关闭,引发胰岛 β 细胞膜去极化,从而增加胰岛素分泌^[23]。在对胰岛素的靶向调控方面,cAMP水平上升能够激活PKA,活化的PKA可特异性磷酸化胰岛素受体底物1,进而提高胰岛素受体的对接效率^[24]。

2.5 抑制炎症反应

作为关键的抗炎第二信使,cAMP可通过调控免疫细胞活化和脂肪组织功能,影响肥胖相关的慢性低度炎症^[25]。在免疫调控方面,cAMP/PKA信号通路发挥主要作用:一方面,其通过抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)核转位,阻断肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子转录^[26];另一方面,其通过调控凋亡相关斑点样蛋白泛素化,抑制核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3组装,从而减少促炎因子IL-1 β 的分泌^[27]。同时,该通路通过CREB介导的转录重编程促进巨噬细胞向M2型极化,促进IL-10等抗炎因子分泌,从而发挥抗炎作用^[28]。

cAMP信号通路对肥胖的调控机制见图1。

3 中医药调控cAMP信号通路治疗肥胖

中医学认为,肥胖的病因主要是外因与内因共同作用的结果。外因包括过食肥甘厚味及久坐少动,损伤脾胃的运化功能;内因则涉及先天禀赋不足与情志失调^[29]。其病机责于脾气亏虚、肾阳不足、痰湿内阻、气滞血瘀,痰湿瘀浊壅滞于肌肤腠理、脏腑经络,为“本虚标实”之证。治疗以“补虚泻实”为总则,重在健脾益气、化痰祛湿、疏肝理气、温肾助阳、活血化瘀^[30]。近年来研究表明,中药单体及复方能通过调节cAMP信号通路,在肥胖的防治中展现出重要价值。

3.1 中药单体

3.1.1 黄酮类化合物

大豆异黄酮可以通过cAMP/PKA信号通路上调ATGL等脂解基因的表达,促进脂肪分解,显著抑制高脂饮食诱导的小鼠体重增加,并改善其葡萄糖耐量^[31]。柑

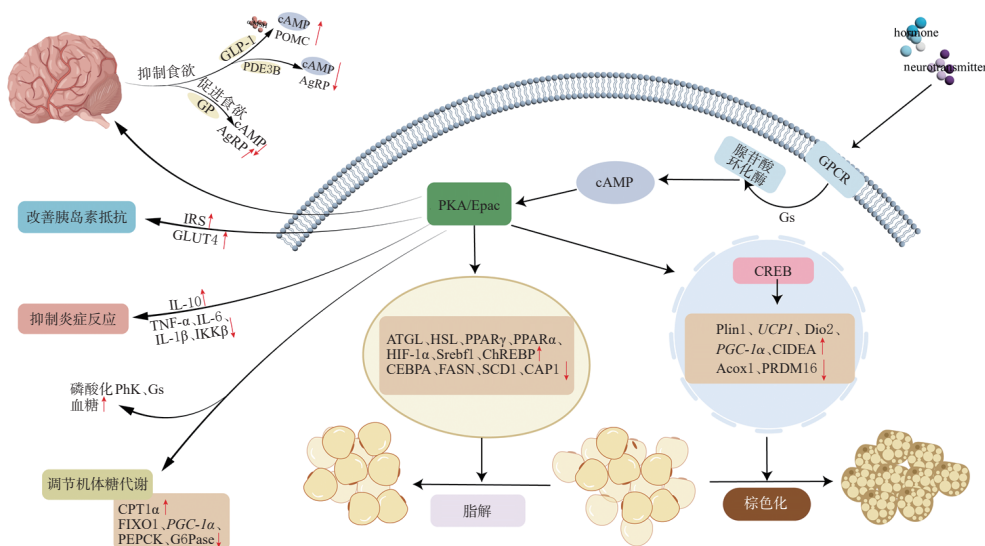
橘多甲氧基黄酮是柑橘类水果果皮中富含的一类具有重要生物活性的黄酮类化合物,Abe等^[32]通过3T3-L1脂肪细胞模型发现,柑橘多甲氧基黄酮可以剂量依赖性地提高磷酸化PKA底物和磷酸化HSL蛋白水平,证实柑橘多甲氧基黄酮可通过激活cAMP/PKA/HSL信号通路,增强脂肪细胞内的脂解活性。陈延绅等^[33]研究发现,灯盏花乙素可减轻脂肪炎症反应,促进3T3-L1脂肪细胞的脂质分解,抑制甘油三酯合成和脂质积累,上调UCP-1、PGC-1 α 基因表达,促进能量消耗,其作用机制与激活cAMP/PKA/CREB信号通路有关。

3.1.2 木脂素类化合物

牛蒡苷是一种天然的木脂素类化合物,是牛蒡的主要活性成分之一。Gu等^[34]研究发现,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中,牛蒡苷能够上调UCP-1、PGC-1 α 等BAT特异性基因的表达,通过激活cAMP/PKA信号通路促进WAT褐变和增加能量消耗来改善代谢功能障碍。连翘苷是连翘的核心成分,兼具抗炎、抗氧化等多种药理活性。李利亚^[35]基于网络药理学及分子对接技术对连翘苷潜在的减肥作用靶标进行初步预测;经HepG2细胞实验证实,连翘苷可通过下调PDE3B基因表达,增加cAMP含量,进而抑制肝细胞中的脂质积累。张磊^[36]通过对连翘苷干预的HepG2细胞脂质模型进行测定也发现,该成分能够显著增加细胞内cAMP含量,进而激活PKA蛋白并促进HSL磷酸化,从而加速脂解过程,展现出潜在的减肥效果。

3.1.3 酚类化合物

姜黄素是从姜科植物姜黄根茎中提取的多酚,Wang等^[37]研究发现,姜黄素能够调节cAMP/PKA/CREB信号通路,显示出双向调控作用。在 β_3 -肾上腺素能受



↑:激活; ↓:抑制; IKK β : I κ B激酶; hormone: 激素; neurotransmitter: 神经递质; HIF-1 α : 缺氧诱导因子1 α ; Srebf1: 固醇调节元件结合蛋白1; ChREBP: 碳水化合物反应元件结合蛋白; FASN: 脂肪酸合酶; SCD1: 硬脂酰辅酶A去饱和酶1; Dio2: II型碘化甲状腺原氨酸脱碘酶; CIDEA: 细胞死亡诱导DNA片段化因子A样效应因子A; Acox1: 酰基辅酶A氧化酶1; PRDM16: PR结构域包含蛋白16; FOXO1: 叉头框蛋白O1; G6Pase: 葡萄糖-6-磷酸酶; CPT1 α : 肉碱棕榈酰转移酶1 α ; CAP1: 腺苷酸环化酶相关蛋白1; IRS: 胰岛素受体底物。

图1 cAMP信号通路对肥胖的调控机制示意图

体激动剂诱导的成熟3T3-L1脂肪细胞中,姜黄素能够激活上述通路,促进脂滴降解和脂肪分解,从而显著降低血清中甘油三酯水平;而在癌症恶病质小鼠脂肪组织中,它能够抑制PKA和CREB的异常活化,防止过度脂解,显著降低血清FFA水平。白藜芦醇是一种天然多酚化合物,Zhao等^[38]研究发现,白藜芦醇能够抑制高脂饮食诱导的小鼠脂肪组织中炎症因子的表达,通过维持PDE3B的表达水平,减少cAMP积累,阻断PKA/HSL信号通路的激活,进而抑制脂肪分解,发挥抗肥胖作用。

3.1.4 萜类化合物

人参皂苷Rd是原人参二醇型三萜皂苷,Yao等^[39]通过高脂饮食建立小鼠肥胖模型发现,人参皂苷Rd能够通过促进BAT中的产热基因(如UCP-1)表达来增加耐寒性,并增加冷应激诱导的WAT组织褐变,上调PGC-1 α 、PPAR α 、CIDEA等基因表达,该作用与cAMP/PKA信号通路密切相关。杨斯雯^[40]研究发现,人参皂苷CK能够降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的脂质合成能力,增加脂肪酸氧化能力,上调PPAR α 、Acox1、CPT1 α 等基因表达,并激活cAMP/PKA/HSL信号通路,增强脂肪分解,促进脂酶ATGL表达,抑制脂肪沉积。雷公藤红素是从卫矛科植物雷公藤根皮中提取的五环三萜类化合物,Zhu等^[41]研究发现,雷公藤红素能够与腺苷酸环化酶相关蛋白1结合并抑制其与抵抗素之间的相互作用。这一作用阻断了cAMP的生成及PKA的激活,从而抑制该信号通路的过度活化。这一过程能够显著降低促炎因子(如TNF- α 、IL-6等)水平,缓解脂肪组织的炎症状态,最终改善高脂饮食诱导的小鼠代谢综合征。

3.1.5 其他化合物

Liu等^[42]研究发现,铁皮石斛多糖可显著影响cAMP/PKA信号通路,改善肝脏葡萄糖代谢。Gao等^[43]建立了结合细胞线粒体膜电位和线粒体温度检查的体外筛选模型,发现附子宁碱可通过非选择性激活 β -肾上腺素受体,激活下游cAMP/PKA信号通路,促进肝糖原分解和甘油三酯水解,同时增强线粒体能量代谢,协同发挥抗肥胖作用。松果菊苷是从肉苁蓉和松果菊中提取的苯乙醇苷类化合物。Haddish等^[44]通过分析松果菊苷对产热的影响及其与3T3-L1 WAT细胞和小鼠模型中多巴胺能受体1(dopamine receptor 1, DRD1)和DRD5的相互作用,结果显示,松果菊苷能够上调UCP-1、PGC-1 α 、PRDM16等产热基因表达,下调CEBPA、PPAR γ 等基因表达,表明松果菊苷可能通过激活DRD1/5-cAMP/PKA信号通路,上调产热关键基因,发挥抗肥胖作用。

3.2 中药复方

3.2.1 中药方剂

逍遥散是中医经典名方,出自《太平惠民和剂局方》,由甘草、当归、茯苓、白芍、白术组成,具有疏肝解郁、健脾养血的功效,广泛应用于肝郁脾虚证的治疗。Liu等^[45]采用高脂饮食诱导大鼠肥胖模型,并联合多组学技术,证实逍遥散能显著降低大鼠体重,通过调节cAMP/PKA介导的PPAR α 、FOXO1和NF- κ B信号通路

来改善大鼠的病理状态。生脉散出自金代张元素的《医学启源》,后收载于《内外伤辨惑论》,由人参、麦门冬、五味子组成,具有益气复脉、养阴生津的功效。Wang等^[46]研究发现,生脉散能够影响体内肠道菌群和胆汁酸组成,促进M2巨噬细胞极化,并激活cAMP/PKA/HSL信号通路,促进WAT褐变,治疗肥胖。泽泻汤出自东汉张仲景的《金匮要略》,由泽泻、白术组成,具有利水消饮、健脾祛湿的功效。丁婧等^[47]采用西式饮食诱导高脂血症小鼠模型及体外诱导3T3-L1细胞成脂分化模型,发现其能促进WAT及BAT中解偶联蛋白1的表达,上调细胞中UCP-1、CPT1 β 、PPAR α 等基因表达,表明泽泻汤在体内外均能促进WAT棕色化、激活BAT,其作用机制可能与GLP-1R/cAMP/PKA/CREB信号通路有关。养心氏具有益气活血、化瘀止痛的功效。李文静^[48]通过网络药理学预测了养心氏治疗肥胖的潜在靶点,并进一步结合高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型和3T3-L1脂肪细胞模型进行验证。结果表明,养心氏能够通过激活cAMP/PKA信号通路,促进脂解相关蛋白(如HSL、ATGL及Plin1)的表达和磷酸化,有效促进脂肪分解,发挥治疗肥胖的作用。

3.2.2 中成药

首荟通便胶囊是一种养阴益气、泄浊通便的中成药,临床主要用于功能性便秘。Wu等^[49]研究发现,首荟通便胶囊能显著降低高脂饮食诱导的肥胖模型小鼠体重、体脂百分比和WAT质量,增加BAT质量并提高能量消耗;同时,代谢组学和RNA测序表明,给予首荟通便胶囊后,小鼠脂肪组织中的GPCR信号传导和cAMP/PKA信号通路被激活,进而促进WAT分解增加、BAT产热增强,最终发挥减重与改善代谢的作用。

综上所述,中药复方基于中医辨证论治原则及对病因病机的精准把握,通过君、臣、佐、使的配伍,结合四气五味的药性理论,构建出具有整体调节作用的复方体系,能通过调节cAMP信号通路促进BAT产热,改善脂质代谢,发挥抗肥胖的作用。

4 结语

肥胖是全球常见的由脂肪组织障碍引发的慢性疾病之一,其发病机制复杂,常引发一系列代谢性疾病(如2型糖尿病、非酒精性脂肪肝、糖尿病、高脂血症),涉及多个代谢途径。cAMP信号通路在脂肪分解、糖脂代谢及能量平衡调控中发挥了关键作用。本文通过整理发现,中药能够通过cAMP信号枢纽,协同调控PKA、Epac、CREB、HSL、PPAR α 、FOXO1、NF- κ B、GLP-1R等多种下游靶点及通路,共同发挥抗肥胖作用。

综上所述,中药单体及复方中的多种活性成分能够精准调控cAMP信号通路的关键节点,通过促进脂肪分解、抑制脂肪生成、增强BAT产热及改善胰岛素抵抗等多重机制,有效调节机体能量代谢平衡,从而干预肥胖

的发生与发展。这种多靶点、多途径的整合调控模式,充分体现了中医药在代谢性疾病治疗中的独特优势。然而,目前的研究仍存在一定局限性:(1)尽管大量基础研究已初步阐明中医药通过cAMP信号通路干预肥胖的潜在机制,但临床转化研究仍显不足,亟需大样本、高质量的随机对照试验加以验证。(2)仍存在中药质量控制标准化欠缺、药效物质基础不明确及分子机制深度探讨不深入等关键问题。建议未来研究应着力于探究中医药调控cAMP信号通路的分子机制,重点聚焦于对该通路关键节点(如HSL、PPAR α 、CREB等)的靶向干预,可考虑采用多学科交叉的研究策略:首先,运用高通量筛选技术对中药活性成分库进行系统性筛选;其次,结合分子对接技术预测活性成分与靶点蛋白的相互作用模式;同时,整合生物信息学数据库资源,构建“中药成分-cAMP信号通路-脂质代谢”的多维调控网络,并通过基因编辑等现代分子生物学技术,在细胞和动物模型中进行多层次机制验证。在此基础上,开展规范化、多中心、大样本的临床随机对照试验,采用国际公认的肥胖评价标准(如体重指数、体脂率、代谢指标等),系统评估中医药干预cAMP信号通路治疗肥胖及相关代谢性疾病的临床疗效与长期安全性,从而建立中医药靶向调控cAMP信号通路改善肥胖及其相关代谢性疾病的科学理论体系。

参考文献

- [1] JASTREBOFF A M, KOTZ C M, KAHAN S, et al. Obesity as a disease: the obesity society 2018 position statement[J]. *Obesity*, 2019, 27(1): 7-9.
- [2] World Obesity Federation. World obesity atlas 2025[EB/OL]. [2025-07-06]. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025>.
- [3] 杨舒然,王莘,张冠宇,等. sc/snRNA-seq在脂肪组织中的研究现状及其在中药治疗肥胖中的应用前景[J]. *中草药*, 2025, 56(14): 5267-5275.
- [4] 干露,邓然,张晓月,等. 巨噬细胞脂滴负载与炎症表型关系研究进展[J]. *药理学学报*, 2025, 60(10): 2933-2943.
- [5] 汤梦阳. GPSM1调控下丘脑POMC神经元功能在肥胖中的作用机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2024.
- [6] ZENG L P, HERDMAN D S, LEE S M, et al. Loss of cAMP signaling in CD11c immune cells protects against diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2023, 72(9): 1235-1250.
- [7] GUILHERME A, ROWLAND L A, WANG H, et al. The adipocyte supersystem of insulin and cAMP signaling[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(4): 340-354.
- [8] MÜLLER T D, BLÜHER M, TSCHÖP M H, et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 201-223.
- [9] 陈洪流,李超乾. cAMP/Epac信号通路在ARDS中的作用研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(5): 180-183.
- [10] WALTEREIT R, WELLER M. Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity[J]. *Mol Neurobiol*, 2003, 27(1): 99-106.
- [11] CHO Y S, LEE Y N, CHO-CHUNG Y S. Biochemical characterization of extracellular cAMP-dependent protein kinase as a tumor marker[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(3): 679-684.
- [12] SHARMA N, LOPEZ D I, NYBORG J K. DNA binding and phosphorylation induce conformational alterations in the kinase-inducible domain of CREB. Implications for the mechanism of transcription function[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(27): 19872-19883.
- [13] LIU S, CHEN X L, CHEN D W, et al. Oleanolic acid inhibits appetite through the TGR5/cAMP signaling pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 138: 109844.
- [14] BERTHOUD H R, MÜNZBERG H, MORRISON C D. Blaming the brain for obesity: integration of hedonic and homeostatic mechanisms[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1728-1738.
- [15] TANAKA H, GOURLEY D D, DEKHTYAR M, et al. Cognition, brain structure, and brain function in individuals with obesity and related disorders[J]. *Curr Obes Rep*, 2020, 9(4): 544-549.
- [16] 丁婧,赵洁,王萌萌,等. 基于GLP-1R/cAMP/PKA/CREB的泽泻汤促进白色脂肪棕色化/激活棕色脂肪作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(21): 5851-5862.
- [17] MA D F, WU T, QU Y W, et al. Astragalus polysaccharide prevents heart failure-induced cachexia by alleviating excessive adipose expenditure in white and brown adipose tissue[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 9.
- [18] DONG J, LI M Z, PENG R S, et al. ACACA reduces lipid accumulation through dual regulation of lipid metabolism and mitochondrial function via AMPK-PPAR α -CPT1A axis[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 196.
- [19] 付裕,杨莺. 山楂提取物调控高脂小鼠T细胞免疫及脂代谢的作用机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23(13): 1961-1970.
- [20] CHEN S M, PENG W, ANSAH E O, et al. Encoded C(4) homologue enzymes genes function under abiotic stresses in C3 plant[J]. *Plant Signal Behav*, 2022, 17(1): 2115634.
- [21] 方彭华. 基于GALR2/GLUT4信号通路探讨黄芩苷干预胰岛素抵抗的作用及机制[D]. 扬州:扬州大学, 2017.
- [22] 张鑫怡,王天悯,陈寅波,等. 小分子胰高血糖素样肽-1受体激动剂的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2025, 34(12): 1269-1275.
- [23] QUESADA I, TUDURÍ E, RIPOLL C, et al. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes[J]. *J Endocrinol*, 2008, 199(1): 5-19.
- [24] PRIYANKA A, SHYNI G L, ANUPAMA N, et al. Development of insulin resistance through sprouting of inflammatory markers during hypoxia in 3T3-L1 adipocytes and

- amelioration with curcumin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 812:73-81.
- [25] WIEJAK J, VAN BASTEN B, LUCHOWSKA-STAŃSKA U, et al. The novel exchange protein activated by cyclic AMP 1 (Epac1) agonist, I942, regulates inflammatory gene expression in human umbilical vascular endothelial cells (HUVECs)[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(2):264-276.
- [26] 王转转, 顾民华, 李光智, 等. 大黄蛰虫丸通过NF- κ B信号通路调节动脉粥样硬化大鼠血脂及炎症相关指标水平[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(12):2917-2921.
- [27] ZHANG L, JIANG Y H, FAN C D, et al. MCC950 attenuates doxorubicin-induced myocardial injury *in vivo* and *in vitro* by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112133.
- [28] TAVARES L P, NEGREIROS-LIMA G L, LIMA K M, et al. Blame the signaling: role of cAMP for the resolution of inflammation[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159:105030.
- [29] 淡丽娟, 宋虹霏, 李岫滢, 等. 基于转录组学与代谢组学探讨四逆散联合苓桂术甘汤对NAFLD的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(23):6685-6693.
- [30] 刘雨莽, 马晓燕, 宫成军. 基于“脾主运化”论治腹型肥胖型代谢综合征[J]. *四川中医*, 2025, 43(6):92-96.
- [31] KIM M, IM S, CHO Y K, et al. Anti-obesity effects of soybean embryo extract and enzymatically-modified isoquercitrin[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10):1394.
- [32] ABE T, SATO T, MUROTOMI K. Sudachitin and nobiletin stimulate lipolysis via activation of the cAMP/PKA/HSL pathway in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Foods*, 2023, 12(10):1947.
- [33] 陈延绅, 方晨曦, 田冲冲, 等. 灯盏花乙素通过调控cAMP/PKA/CREB信号通路促进3T3-L1细胞脂肪分解的作用研究[J/OL]. *海南医学院学报*, 1-11(2025-01-09)[2025-07-04]. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.2025-0108.001>.
- [34] GU Y F, HE W J, LI W X, et al. Arctiin, a lignan compound, enhances adipose tissue browning and energy expenditure by activating the adenosine a(2A) receptor[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1):188.
- [35] 李利亚. 连翘苷减肥作用靶标的识别与验证[D]. 太原: 山西大学, 2019.
- [36] 张磊. 连翘叶减肥机制研究与颗粒剂开发[D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [37] WANG R R, WEI L L, WAZIR J, et al. Curcumin treatment suppresses cachexia-associated adipose wasting in mice by blocking the cAMP/PKA/CREB signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109:154563.
- [38] ZHAO W J, LI A Y, FENG X, et al. Metformin and resveratrol ameliorate muscle insulin resistance through preventing lipolysis and inflammation in hypoxic adipose tissue[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(9):1401-1411.
- [39] YAO L, HAN Z Q, ZHAO G Y, et al. Ginsenoside Rd ameliorates high fat diet-induced obesity by enhancing adaptive thermogenesis in a cAMP-dependent manner[J]. *Obesity*, 2020, 28(4):783-792.
- [40] 杨斯雯. 人参皂苷CK增强脂噬和脂酶ATGL表达的降脂作用研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2022.
- [41] ZHU Y Y, WAN N, SHAN X N, et al. Celastrol targets adenylyl cyclase-associated protein 1 to reduce macrophages-mediated inflammation and ameliorates high fat diet-induced metabolic syndrome in mice[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(5):1200-1212.
- [42] LIU Y G, YANG L L, ZHANG Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248:112308.
- [43] GAO H, LI Z Q, CHENG C J, et al. Fuziline ameliorates glucose and lipid metabolism by activating beta adrenergic receptors to stimulate thermogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):8362.
- [44] HADDISH K, YUN J W. Echinacoside induces UCP-1- and ATP-dependent thermogenesis in beige adipocytes via the activation of dopaminergic receptors[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2023, 33(10):1268-1280.
- [45] LIU Y X, WANG S H, YOUNAS A, et al. The effects and mechanisms of Xiaoyao san on nonalcoholic fatty liver disease rat based on transcriptomics and proteomics analysis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):10478.
- [46] WANG Z X, WANG X, FU L H, et al. Shengmai san formula alleviates high-fat diet-induced obesity in mice through gut microbiota-derived bile acid promotion of M2 macrophage polarization and thermogenesis[J]. *Phyto-medicine*, 2024, 133:155938.
- [47] 丁婧, 赵洁, 王萌萌, 等. 基于GLP-1R/cAMP/PKA/CREB的泽泻汤促进白色脂肪棕色化/激活棕色脂肪作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(21):5851-5862.
- [48] 李文静. 养心氏在高脂饮食诱导的机体肥胖中的作用与机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [49] WU K Y, KUANG J Y, HUANG N N, et al. Shouhui tongbian capsule ameliorates obesity by enhancing energy consumption and promoting lipolysis via cAMP-PKA pathway[J]. *Phytomedicine*, 2025, 138:156375.

(收稿日期:2025-08-11 修回日期:2026-02-06)

(编辑:孙冰)