脂滴在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎中的作用及中药活性成分调控研究进展Δ

程京辉*,蒋　鑫,刘秋月,卢　芳#(黑龙江中医药大学中医药研究院,哈尔滨　150040)

中图分类号　R575;R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2026)21-2886-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.21.19

摘　要　代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)以肝脂肪变性、肝细胞气球样变及小叶炎症为主要组织学特征,可伴肝纤维化。脂滴是肝细胞脂质储存、脂毒性缓冲、炎症脂质介质生成及脂噬降解的共同平台,其动态稳态失衡与MASH发生发展密切相关。本文以脂滴稳态失衡为主线,综述脂滴与代谢功能障碍的关系及其在MASH发病机制中的作用,并归纳中药活性成分调控脂滴防治MASH的5条核心效应轴,即脂质合成抑制轴、脂肪酸β氧化激活轴、自噬性脂滴降解轴、线粒体代谢重编程轴及炎症与氧化应激调控轴。黄酮类如槲皮素可调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)相关信号,抑制脂质合成、促进脂噬及脂肪酸氧化;生物碱类如小檗碱经AMPK、沉默信息调节因子1(SIRT1)相关途径抑制脂质合成并增强脂肪酸氧化;酚酸类如丹酚酸B可减少脂肪酸摄取与合成;多酚类如白藜芦醇可诱导自噬性脂滴降解;萜类如熊果酸经AMPK/肝X受体α通路抑制脂质合成;皂苷类如人参皂苷Rg1可调节脂质代谢、自噬及焦亡。现有研究以细胞和动物实验为主,未来可借助单细胞多组学、类器官模型、稳定同位素示踪及人工智能等技术,深入解析脂滴动态通量及中药活性成分的因果靶点,为MASH精准防治提供新思路。

关键词　代谢功能障碍相关脂肪性肝炎;脂滴;脂质代谢;脂毒性;中药活性成分

The role of lipid droplets in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and regulation by active ingredients of traditional Chinese medicine: research progress

CHENG Jinghui, JIANG Xin, LIU Qiuyue, LU Fang (Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT　Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) is characterized histologically by hepatic steatosis, hepatocyte ballooning, and lobular inflammation, and may be accompanied by liver fibrosis. Lipid droplets serve as a common platform for hepatic lipid storage, lipotoxic buffering, generation of inflammatory lipid mediators, and lipophagic degradation, and disruption of their dynamic homeostasis is closely associated with the development and progression of MASH. Focusing on dysregulated lipid droplet homeostasis, this review summarizes the relationship between lipid droplets and metabolic dysfunction and their roles in the pathogenesis of MASH. It further synthesizes the mechanisms by which active ingredients of traditional Chinese medicine regulate lipid droplets against MASH into five core functional axes: inhibition of lipid synthesis, activation of fatty acid β-oxidation, autophagic lipid droplet degradation, mitochondrial metabolic reprogramming, and regulation of inflammation and oxidative stress. Flavonoids such as quercetin modulate AMP-activated protein kinase (AMPK)-related signaling to inhibit lipid synthesis and promote lipophagy and fatty acid oxidation; alkaloids such as berberine suppress lipid synthesis and enhance fatty acid oxidation through AMPK- and silent information regulator 1 (SIRT1)-related pathways; phenolic acids such as salvianolic acid B reduce fatty acid uptake and synthesis; polyphenols such as resveratrol induce autophagic lipid droplet degradation; terpenoids such as ursolic acid inhibit lipid synthesis via the AMPK/liver X receptor α pathway; saponins such as ginsenoside Rg1 regulate lipid metabolism, autophagy, and pyroptosis. Current evidence is mainly based on cell and animal studies. Future research may integrate single-cell multi-omics, organoid models, stable isotope tracing, and artificial intelligence to further elucidate lipid droplet dynamic flux and the causal targets of active ingredients of traditional Chinese medicine, thereby providing new insights for the precise prevention and treatment of MASH.

KEYWORDS　metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; lipid droplets; lipid metabolism; lipotoxicity; active ingredients of traditional Chinese medicine

Δ基金项目　国家科技重大专项课题(No.2024ZD0530703)

***第一作者**　硕士研究生。研究方向:中药药性理论及药效物质基础。E-mail:cjh2107929579@qq.com

#通信作者　研究员,博士生导师。研究方向:中药药性理论及药效物质基础。E-mail:lufang_1004@163.com

代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis，MASH）是代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease，MASLD）中以肝脂肪变性、肝细胞气球样变及小叶炎症为主要组织学特征的疾病类型，可伴不同程度的肝纤维化。近年来，MASH的研究呈现两方面变化：一方面，新命名体系以MASLD和MASH分别替代非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎，进一步突出代谢功能障碍的重要地位；另一方面，随着研究的深入，MASH不仅与脂质积聚有关，也与脂质储存、动员及利用的失衡密切相关[1]。而细胞器脂滴作为脂质储存、脂毒性缓冲、炎症脂质介质生成及脂噬降解的共同平台，成为近年来的研究热点，因此从脂滴角度解析MASH进展及寻找干预靶点成为重要切入点。

当前瑞司美替罗、司美格鲁肽等西药已用于临床治疗伴有中重度纤维化的MASH患者，并取得一定成效，为MASH的靶向治疗提供了临床证据[2]。然而，仍有部分患者治疗效果不明显，且西药治疗MASH的作用机制尚需进一步验证。中药活性成分具有多靶点、多通路、不良反应小等优势，可与现有西药形成互补，在抑制脂质合成、促进脂肪酸β氧化、恢复脂质通量、减轻氧化应激和炎症反应等方面发挥协同作用。本文综述了脂滴在MASH进程中的核心作用及中药活性成分靶向脂滴的治疗策略，以期为MASH多靶点防治体系的构建提供新的理论参考。

1　脂滴形成与代谢功能障碍的关系

脂滴形成异常与代谢功能障碍之间存在互为因果、相互促进的关系。一方面，代谢紊乱可直接驱动脂滴的病理性形成；另一方面，异常脂滴本身又会进一步加剧代谢功能障碍。在脂肪肝中，病理性膨大的脂滴会破坏其与线粒体的功能偶联，阻碍脂肪酸氧化并诱发胰岛素抵抗。这种从脂滴形成异常到严重代谢紊乱的恶性循环，构成了代谢性疾病的核心病理基础。

1.1　脂滴的结构与功能

脂滴是由中性脂质核心和磷脂单层膜构成的动态细胞器，水解后可为细胞提供能量以及膜脂合成所需的脂质和脂质前体[3]。脂滴外覆磷脂单分子层，表面结合围脂滴蛋白家族（perilipins，PLINs）等多种蛋白。以脂肪细胞中的PLIN1为例，正常状态下其可抑制脂解；受到脂解刺激时，蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）介导PLIN1磷酸化从而增强脂解[4]。此外，脂滴还可将内质网中过量的游离脂肪酸和固醇转化为惰性中性脂质并加以储存，从而避免脂毒性，维持内质网膜稳态以及脂质合成、蛋白生成和糖基化等功能[5]。

1.2　脂滴的生物合成

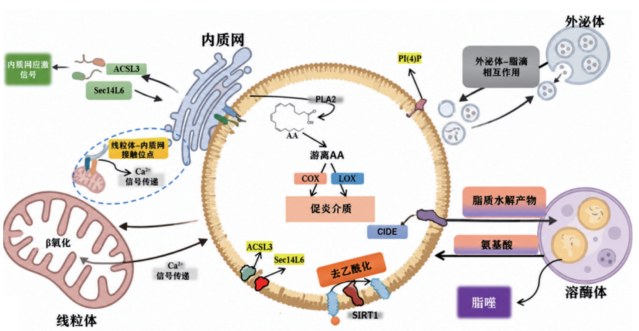
脂滴的生物合成是由内质网介导的高度有序过程，可概括为4个阶段。（1）三酰甘油（triacylglycerol，TAG）的合成：二酰甘油酰基转移酶（diacylglycerol acyltransferase，DGAT）家族催化TAG合成，其中DGAT1主要定位于内质网膜，负责清除外源脂质、防止脂毒性；DGAT2则可迁移至新生脂滴表面，驱动TAG积累[6]。（2）油透镜的形成：脂肪储存诱导跨膜蛋白2（fat storage-inducing transmembrane protein 2，FIT2）通过降低脂质界面张力促进成核[7]，脂滴形成蛋白作为分子支架将TAG聚集引导至特定位点，稳定磷脂界面，形成透镜状结构。（3）出芽与新生脂滴形成：油透镜体积增大后经“去润湿”过程向胞质侧出芽，最终形成新生脂滴并释放至胞质。（4）脂滴的生长与扩张：部分新生脂滴通过ADP核糖基化因子1（ADP ribosylation factor 1，ARF1）/外壳蛋白复合物Ⅰ（coated protein complex Ⅰ，COPⅠ）介导的“膜桥”重新附着于内质网[8]，招募甘油-3-磷酸酰基转移酶4（glycerol-3-phosphate acyltransferase 4，GPAT4）、DGAT2等合成酶进行局部TAG合成，驱动体积扩张[9]；脂滴之间也可直接融合以增大其体积。

1.3　脂滴在肝细胞内的代谢调控作用

脂滴通过脂肪酸的储存与释放参与肝细胞的能量代谢和信号传导，其稳态失衡与胰岛素抵抗、炎症反应等代谢功能障碍密切相关[1]。能量过剩时，胰岛素及营养信号可通过蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）等途径促进固醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element-binding protein 1c，SREBP-1c）活化，增强脂肪酸从头合成；AMP活化的蛋白质激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）活性降低则可削弱对脂质合成的抑制，促进TAG在脂滴中积聚[10]——该过程的长期失调是MASH发生的核心机制之一。肝细胞能量需求增加时，AMPK被激活进而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR），促进脂解、自噬及脂肪酸氧化[11]。在此过程中，沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）通过肝激酶B1（liver kinase B1，LKB1）/AMPK轴抑制脂质生成[12]，并通过过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1α，PGC-1α）/过氧化物酶体增殖物激活受体α（peroxisome proliferator-activated receptor α，PPARα）通路促进脂肪酸氧化和脂噬，从而维持肝细胞脂滴稳态[13]。

1.4 脂滴及其代谢产物通过与其他细胞器互作介导MASH进展

脂滴是代谢与应激反应的动态信号枢纽，其丰富的蛋白质、代谢产物以及与其他细胞器的接触使其能够整合、调控并响应多种细胞信号，多角度介导MASH进展。脂滴内储存着多种脂质信号分子，如酯化的花生四烯酸在特定刺激下可生成多种炎症信号分子[14]。在MASH背景下，脂滴代谢产生的游离脂肪酸（free fatty acids，FFAs）可通过激活PPARα促进脂肪酸氧化，也可通过激活Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）及髓样分化因子88/白细胞介素1受体相关激酶2/核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路，诱导线粒体功能障碍和促炎性细胞因子表达，加剧肝脏的代谢性炎症[15]。脂滴表面还可招募并调节多种信号蛋白，如长链脂酰辅酶A合成酶3（long-chain acyl-CoA synthetase 3，ACSL3）能将SEC14样脂质结合蛋白6（SEC14 like lipid binding 6，Sec14L6）招募并附着于脂滴表面以调节磷脂稳态；SIRT1通过去乙酰化修饰脂滴相关蛋白调节脂解[16]。此外，脂滴-线粒体接触可通过Ca^{2+}信号传递促进脂肪酸β氧化，产生大量的活性氧可损伤脂滴磷脂膜造成脂毒性，从而加速MASH进展[17]；脂滴-内质网接触可促进蛋白质和脂质的双向交换并影响内质网应激信号，在促进脂质合成的同时也可直接驱动肝细胞凋亡[18]。脂滴与内质网、线粒体、溶酶体、外泌体等细胞器之间的互作关系见图1。



PLA2：磷脂酶A2；AA：花生四烯酸；COX：环氧合酶；LOX：脂氧合酶；PI(4)P：磷脂酰肌醇-4-磷酸；CIDE：DFFA样效应因子。

图1 脂滴-细胞器互作关系图

2 脂滴在MASH发病机制中的作用

MASH的发生发展可概括为：脂质失衡→脂毒性代谢产物积聚→内质网应激放大→免疫炎症级联激活→肝细胞凋亡→肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSC）活化与纤维化。在上述病理环节中，脂滴并非被动的脂质储存场所，其代谢产物通量的改变和亚细胞定位的异常，共同串联起MASH进展的完整动态网络。

2.1 脂滴异常积聚与肝脏脂质失衡

肝细胞脂滴积聚是MASH最早出现的病理特征，其本质是脂质输入增加、清除障碍与输出受限三重失衡共同作用的结果。在脂质输入端，胰岛素抵抗状态下脂肪组织脂解增强，大量FFAs涌入肝脏；SREBP-1c和碳水化合物反应元件结合蛋白上调驱动肝脏脂肪生成亢进，TAG合成底物显著增多，脂滴数量与体积迅速扩张[19]。在脂质清除端，脂噬与线粒体脂肪酸β氧化共同构成肝细胞清除过量脂质的重要机制：脂噬通过自噬体识别、包裹脂滴并递送至溶酶体水解，释放的脂肪酸部分被转运至线粒体进一步氧化，经β氧化生成乙酰辅酶A，用于三羧酸循环、能量生成或酮体合成，从而使脂滴储存的脂质得以利用[20]。在脂质输出端，细胞死亡诱导CIDEB蛋白定位于脂滴与内质网的接触界面，通过与载脂蛋白B100相互作用介导TAG从胞质脂滴向内质网管腔转移，完成极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）组装[21]。MASH进展中CIDEB功能下调、微粒体三酰甘油转运蛋白活性降低及载脂蛋白B100合成受损，共同阻碍VLDL的正常分泌，进一步加重脂滴积聚。

2.2 脂滴促进胰岛素抵抗与线粒体氧化损伤

当脂滴储存能力过载时，溢出的FFAs及其代谢中间产物对细胞产生毒性损伤，并通过干扰胰岛素通路进一步加剧代谢紊乱。二酰甘油（diacylglycerol，DAG）通过激活蛋白激酶C家族成员，促进胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化，阻断磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/Akt通路，导致葡萄糖转运蛋白4转位受阻、葡萄糖摄取下降；神经酰胺则通过激活蛋白磷酸酶2A或抑制Akt膜转位，进一步放大胰岛素抵抗效应[22]。持续的FFAs过载使进入线粒体的脂肪酸超出β氧化的处理能力，产生大量活性氧；过量活性氧损伤脂滴磷脂单层，引发脂质过氧化并产生丙二醛、4-羟基壬烯醛等毒性醛类，形成恶性循环[23]。

2.3 脂滴与内质网应激的相互促进关系

脂滴的生物合成起始于内质网，二者之间存在持续的物质与信号交换。在MASH条件下，过量FFAs的酯化压力与神经酰胺的从头合成共同超出内质网的处理能力，触发未折叠蛋白反应，激活肌醇需求酶1α（inositol-requiring enzyme 1α，IRE1α）、蛋白激酶R样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）和激活转录因子6α三条信号分支[24]。内质网应激在特定条件下可通过未折叠蛋白反应调节脂质合成、输出及细胞损伤。PERK介导的真核翻译起始因子2α磷酸化可抑制胰岛素诱导基因（insulin-induced gene，INSIG）蛋白合成，促进SREBP加工活化及脂质合

成[25]。IRE1α通路的剪切型X盒结合蛋白1在维持脂蛋白分泌的同时，其过度活化可降解参与脂质代谢调控的多种mRNA，破坏脂质稳态[26]。此外，内质网应激可通过激活c-Jun氨基末端激酶通路加重胰岛素抵抗，并通过诱导CCAAT/增强子结合蛋白（CCAAT/enhancer-binding protein，C/EBP）的同源蛋白表达，驱动肝细胞凋亡，进一步加重MASH病理损伤[18]。

2.4 脂滴介导的免疫炎症激活

脂滴是炎症介质合成的重要细胞内平台。脂滴以花生四烯酸等多种不饱和脂肪酸为主要储库，当免疫细胞受到激活刺激时，胞质PLA2从脂滴磷脂中释放花生四烯酸，经COX和LOX途径合成前列腺素、白三烯等促炎类花生酸，介导肝脏局部的炎症反应[27]。同时，脂滴来源的DAG和神经酰胺激活库普弗细胞的TLR4/NF-κB通路，诱导肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）等促炎性细胞因子分泌；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（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3，NLRP3）炎症小体的活化依赖胆固醇晶体等脂质成分作为危险信号，促进IL-1β和IL-18成熟与释放，招募外周单核细胞浸润肝脏[28—29]。脂毒性肝细胞释放的脂质细胞外囊泡富含损伤相关分子模式及促炎脂质信号，可激活受体巨噬细胞；胰岛素抵抗下功能障碍的脂肪组织的系统性炎症信号与肝脏局部氧化应激相叠加，共同推动MASLD向MASH转化[30]。

2.5 脂滴稳态失衡与肝细胞凋亡及肝纤维化进展的关系

在生理状态下，脂滴通过将毒性FFAs酯化为惰性TAG发挥细胞保护作用；然而当脂质超载持续超过脂滴缓冲能力时，FFAs及其代谢中间产物（DAG、神经酰胺）激活内质网应激与线粒体凋亡途径，C/EBP同源蛋白诱导促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白上调、细胞色素c释放并激活胱天蛋白酶级联，启动肝细胞凋亡程序[23]。脂滴包被蛋白发挥枢纽调控作用：PLIN5经PKA磷酸化后从脂滴迁移至细胞核，通过与SIRT1互作激活PGC-1α/PPARα信号，增强线粒体脂肪酸氧化并抑制炎症与内质网应激，发挥抗凋亡效应；PLIN2过度表达则通过稳定脂滴结构、阻碍脂噬介导的清除，导致脂质持续堆积并加剧凋亡倾向[31]。肝细胞凋亡产生的凋亡小体、损伤相关分子模式以及上游脂毒性信号共同激活HSC，启动肝纤维化机制。转化生长因子β经经典Smad2/3通路及非Smad通路[丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、PI3K/Akt]驱动HSC活化与细胞外基质合成；血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）通路则进一步促进活化HSC的增殖及迁移[32]。脂毒性环境下肝细胞胱天蛋白酶-8上调镍纹蛋白表达，胞外镍纹蛋白结合HSC表面c-Kit受体并激活信号转导及转录活化因子3通路，驱动HSC活化[33]；受损肝窦内皮细胞分泌的Wnt配体通过激活Wnt/β-连环蛋白通路，与转化生长因子β通路协同推动HSC向肌成纤维细胞转化[34]。

3 中药活性成分调控脂滴防治MASH

中药活性成分对脂滴相关代谢的调控可归纳为5条核心效应轴：（1）脂质合成抑制轴：磷酸化乙酰辅酶A羧化酶（phosphorylated acetyl-CoA carboxylase，p-ACC）/脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，FASN）/硬脂酰辅酶A去饱和酶1（stearoyl-CoA desaturase 1，SCD1）/SREBP-1c；（2）脂肪酸β氧化激活轴：PPARα/肉碱棕榈酰转移酶1A（carnitine palmitoyltransferase 1A，CPT1A）/酰基辅酶A氧化酶1（acyl-CoA oxidase 1，ACOX1）；（3）自噬性脂滴降解轴：UNC-51样激酶1（UNC-51 like kinase 1，ULK1）/mTORC1/转录因子EB（transcription factor EB，TFEB）；（4）线粒体代谢重编程轴：SIRT1/PGC-1α/SIRT6；（5）炎症与氧化应激调控轴：核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/NF-κB/NLRP3。各效应轴之间相互关联，同一成分可参与多个调控环节。下文按中药活性成分类别展开，并结合具体研究说明其涉及的调控环节及脂滴相关结果，代表性中药活性成分归纳见表1。

表1 代表性中药活性成分调控肝细胞脂滴代谢的信息汇总

活性成分	类别	效应轴	核心靶点	最高证据级别	转化优先级
小檗碱	生物碱	脂质合成抑制轴、线粒体代谢重编程轴	AMPK、SIRT1、SREBP-1c	临床RCT	高
姜黄素	多酚类	脂质合成抑制轴、线粒体代谢重编程轴、炎症与氧化应激调控轴	OGT、SIRT1、SOD1	临床RCT	高
白藜芦醇	多酚类	脂质合成抑制轴、自噬性脂滴降解轴	cAMP、PKA、SIRT1	临床RCT	高
槲皮素	黄酮类	脂质合成抑制轴、脂肪酸β氧化激活轴、自噬性脂滴降解轴	AMPK、ACC、CPT1A	动物模型	中
黄芩素	黄酮类	脂肪酸β氧化激活轴、线粒体代谢重编程轴	AMPK、PGC-1α、CPT1A	动物模型	中
人参皂苷Rg1	皂苷类	脂质合成抑制轴、脂肪酸β氧化激活轴、自噬性脂滴降解轴	PPARγ、PPARα、CPT1A	动物模型	中
熊果酸	萜类	脂质合成抑制轴	AMPK、LXRα、SREBP-1c	动物模型	中
绿原酸	酚酸类	脂质合成抑制轴、脂肪酸β氧化激活轴	CPT1A、ACC、FASN	体外实验	中
丹酚酸B	酚酸类	脂质合成抑制轴、自噬性脂滴降解轴、炎症与氧化应激调控轴	SIRT1、NLRP3、PPARγ	动物模型	中

OGT：*O*-连接*β*-*N*-乙酰葡萄糖胺转移酶；SOD1：超氧化物歧化酶1；cAMP：环磷酸腺苷；CPT1A：肉碱棕榈酰转移酶1A；CPT1：肉碱棕榈酰转移酶1；LXRα：肝X受体α；RCT：随机对照试验。

3.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物以2-苯基色酮为基本骨架，广泛存在于中药及药食同源植物中，具有抗炎、抗氧化和调节脂质代谢等多种活性，是防治MASH的重要活性成分来源。槲皮素广泛存在于黄芪、槐米等中药中，其通过激活AMPK，一方面诱导自噬-溶酶体途径促进脂噬、增加脂滴与溶酶体共定位[35]；另一方面磷酸化ACC、下调FASN及SREBP-1c、上调PPARα及CPT1A以促进β氧化[36]，从两端协同减少肝细胞脂滴积聚。木犀草素通过抑制LXRα/β转录活性下调SREBP-1c、阻止SREBP-2核转位以抑制胆固醇合成通路，可减轻肝细胞脂滴积聚，同时经脂联素受体1/AMPK/PPARγ通路改善MASH[37]。黄芩素主要来源于中药黄芩，可减轻果糖诱导的大鼠肝脏TAG及脂滴积聚，其作用伴随AMPK磷酸化水平升高及PPARα、CPT1A等脂肪酸氧化相关分子表达上调[38]。诺比利汀是黄酮类中少数兼具促进溶酶体生物发生与抑制NF-κB效应的成分，其经TFEB介导的溶酶体生物发生促进脂噬降解，并调控Nrf2、SREBP-1c及NF-κB通路，减轻肝细胞脂质积累与氧化应激[39]。

3.2 生物碱类化合物

生物碱类化合物是广泛存在于黄连、苦参、延胡索等常用中草药中的含氮杂环天然产物，是防治MASH的重要活性成分来源。小檗碱来源于黄连、黄柏等，可经AMPK磷酸化后抑制SREBP-1c核转位及转录活性、下调SCD1、脂肪酸结合蛋白1、CD36表达，从源头减少TAG合成与脂肪酸摄取[40]；同时独立激活SIRT1，促进CPT1A去乙酰化稳定，增强线粒体β氧化以清除过剩脂质[41]。氧化苦参碱是苦参中的主要生物碱，覆盖脂质合成抑制轴与脂肪酸β氧化激活轴，在合成与氧化两端同步减少脂滴积聚。氧化苦参碱呈剂量依赖性方式下调大鼠肝脏中SREBP-1c、FASN、ACC等脂肪合成基因的mRNA表达，同时上调PPARα及靶酶CPT1A和ACOX1的表达，协同抑制脂滴生成并促进脂肪酸氧化降解[42]。岩黄连总生物碱的核心效应轴为脂质合成抑制轴，通过AMPK/SREBP-1c通路调控节点阻断SREBP-1c成熟加工以及ACC1、FASN转录，减少脂滴积聚[43]。槐果碱可减轻油酸诱导的大鼠原代肝细胞中性脂质积聚，并伴随AMPKα磷酸化水平升高及SREBP-1c mRNA表达水平下降，减少脂滴内脂质沉积[44]。

3.3 酚酸类化合物

酚酸类化合物含有酚羟基和羧基，具有抗氧化、抗炎及调节脂质代谢等药理活性。绿原酸为金银花中含量丰富的羟基肉桂酸酯类化合物，绿原酸及异绿原酸A、B等相关化合物可在HepG2细胞及高脂饮食斑马鱼模型中减轻脂滴内脂质积聚，其作用与FASN、ACC及PPARγ等脂质合成相关蛋白表达下调有关[45]。丹酚酸B为丹参中主要水溶性酚酸成分，兼具抑制脂质合成、激活SIRT1去乙酰化及抑制NLRP3炎症小体活化的多维效应，可通过下调PPARγ、FASN、SCD1、CD36表达，抑制肝细胞脂肪酸摄取与合成，显著减少肝脏脂滴蓄积[46]。迷迭香酸主要来源于丹参及唇形科植物，主要作用于线粒体代谢重编程轴，兼具脂质合成抑制效应，可调节Yes相关蛋白1/含PDZ结合基序转录共激活因子/PPARγ/PGC-1α通路，改善肝细胞线粒体损伤并间接调节脂滴内脂质沉积[47]。

3.4 多酚类化合物

多酚类化合物具有抗氧化、抗炎及调节脂质代谢等显著活性。白藜芦醇来源于葡萄、虎杖等植物，可通过激活cAMP/PKA/AMPK/SIRT1信号级联诱导肝细胞自噬，促进脂滴经自噬-溶酶体途径降解，从而改善高脂诱导的肝脏脂滴异常蓄积[48]。姜黄素可通过抑制*O*-连接*β*-*N*-乙酰葡萄糖胺糖基化、激活SIRT1及清除活性氧等多维机制减轻肝细胞脂滴积聚[49]。

3.5 萜类化合物

萜类化合物以异戊二烯为基本结构单元，主要通过调控脂质代谢缓解代谢性疾病。熊果酸广泛分布于枇杷叶、熊果等植物，以AMPK激活与LXRα拮抗双机制在转录层面阻断脂质合成。熊果酸可增强AMPK磷酸化、下调脂质合成相关基因表达，减少肝细胞TAG积聚[50]，同时抑制LXRα介导的SREBP-1c转录及其靶基因表达[51]，从而减少脂质合成底物供给，减轻脂滴内脂质沉积。泽泻醇B分离自中药泽泻，以脂质合成抑制轴为主，同时覆盖炎症与氧化应激调控轴，通过靶向线粒体外膜电压依赖性阴离子通道1升高AMP/ATP比值并激活AMPK/mTOR/SREBPs通路抑制脂质合成，减少肝细胞脂滴积聚[52]。白桦脂酸的核心效应轴为脂肪酸β氧化激活轴。其通过调节AMPK活化及脂质氧化、合成相关基因表达，减少肝细胞脂滴内的脂质沉积，保护肝脏免于脂肪变性[53]。

3.6 皂苷类化合物

皂苷类化合物是由苷元与糖链构成的天然两亲性分子，广泛存在于人参、柴胡、薯蓣等中药材中。人参皂苷Rg1靶点覆盖较广，可通过减少游离脂肪酸诱导的HepG2细胞TAG积聚，伴随脂质摄取与合成相关因子CD36、SREBP-1c表达下调及脂肪酸氧化相关因子PPARα、CPT1表达上调[54]；同时调控miR-375-3p/自噬相关蛋白2B/磷酸酶与张力蛋白同源物/Akt轴，促进自噬

并抑制细胞焦亡，减轻肝细胞脂滴积聚及炎症损伤[55]。人参皂苷Rg5是人参中含量较少的皂苷，研究发现其可通过促进LKB1表达、升高AMPK磷酸化水平并降低mTOR磷酸化水平，减轻肝脏脂滴积聚[56]。柴胡皂苷D作为PPARα激动剂，主要靶向脂肪酸β氧化激活轴与脂质合成抑制轴（INSIG/SREBP-1c节点），可激活PPARα以促进脂肪酸氧化，并诱导INSIG1/2表达、抑制SREBP-1c成熟及脂肪酸合成，调节脂肪酸供需，减少肝细胞脂滴内的脂质沉积，改善MASH肝细胞脂质稳态[57]。

3.7 其他活性成分

大黄素是大黄、何首乌等中药中的羟基蒽醌类化合物，可同时作用于脂质合成抑制轴与脂肪酸β氧化激活轴。在脂质合成抑制层面，大黄素可通过激活AMPK下调SREBP-1c及FASN蛋白表达，同时下调ACC1、FASN和ATP柠檬酸裂解酶等脂肪从头合成相关基因表达；在脂肪酸氧化激活层面，大黄素可上调PPARα活性，促进CPT1A和ACOX1表达，加速脂肪酸降解，减少肝细胞脂滴积聚[58]。五味子素B的靶轴横跨脂质合成抑制轴与脂噬降解轴，并通过调控肠道菌群发挥肠-肝轴协同效应。在脂质合成抑制层面，五味子素还可通过与PPARγ配体结合形成稳定结合构象，并经LXRα/SREBP-1c/FASN/ACC信号轴抑制脂肪酸合成，从而减少肝脏脂滴积聚[59]；在脂噬降解层面，其通过抑制mTORC1，解除其对ULK1的磷酸化抑制，提升脂噬通量，直接降解积聚的脂滴；上述代谢轴调控还可通过影响肠道菌群，从肠-肝轴层面协同改善MASH的系统性代谢紊乱。齐墩果酸可通过下调SREBP-1c、C/EBPβ及PPARγ蛋白表达，抑制HepG2细胞脂质积聚，同时降低肿瘤坏死因子α和IL-6等炎症因子水平，兼具抗脂肪变性与抗炎的双重效应[60]。

4 总结与展望

脂滴与MASH进展密切相关：脂质摄取与合成增加、脂肪酸氧化及脂滴清除不足可导致脂滴异常积聚；当脂质负荷超过其缓冲能力时，脂毒性及氧化应激加重，协同促进MASH的发展进程。

中药活性成分可通过多条效应轴干预上述不同环节。现有研究以细胞和动物研究为主，存在明显局限：动物模型和体外实验难以完整模拟人类疾病的代谢异质性以及长期的纤维化过程；多数研究依赖脂滴染色、TAG含量等静态指标，缺乏脂滴生成、脂噬、β氧化等动态通量评估；部分中药活性成分的机制证据仍停留在通路相关层面。针对上述研究局限，未来可围绕多个方向协同推进：（1）借助单细胞多组学绘制MASH不同病理阶段脂滴的动态分子图谱，鉴定阶段特异性干预靶点；（2）构建患者来源的肝细胞类器官以及人源化MASH模型，结合稳定同位素示踪、活细胞成像和脂质组学动态解析细胞器脂滴的变化；（3）在机制层面利用基因编辑、直接结合实验验证中药活性成分的因果靶点，并融合人工智能、高通量筛选等前沿科技，围绕临床实践需求，为探索与创新调控MASH治疗策略奠定基础。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hwang J S, Lai T H, Kim D R. Targeting lipophagy in liver diseases: impact on oxidative stress and steatohepatitis[J]. Antioxidants(Basel), 2025, 14(8): 908.

[2] Harrison S A, Bedossa P, Guy C D, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 390(6): 497-509.

[3] Pressly J D, Gurumani M Z, Varona Santos J T, et al. Adaptive and maladaptive roles of lipid droplets in health and disease[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 322(3): C468-C481.

[4] Sztalryd C, Xu G H, Dorward H, et al. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation[J]. J Cell Biol, 2003, 161(6): 1093-1103.

[5] 余越，季维克，熊娟. 内质网介导脂滴发生：成核、出芽、扩张的协同调控[J]. 生物化学与生物物理进展，2025，52(9)：2189-2204.

[6] McLelland G L, Lopez-Osias M, Verzijl C R C, et al. Identification of an alternative triglyceride biosynthesis pathway[J]. Nature, 2023, 621(7977): 171-178.

[7] Gross D A, Zhan C Y, Silver D L. Direct binding of triglyceride to fat storage-inducing transmembrane proteins 1 and 2 is important for lipid droplet formation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(49): 19581-19586.

[8] Wilfling F, Thiam A R, Olarte M J, et al. Arf1/COPI machinery acts directly on lipid droplets and enables their connection to the ER for protein targeting[J]. eLife, 2014, 3: e01607.

[9] Wilfling F, Wang H J, Haas J T, et al. Triacylglycerol synthesis enzymes mediate lipid droplet growth by relocalizing from the ER to lipid droplets[J]. Dev Cell, 2013, 24(4): 384-399.

[10] Li Y, Xu S Q, Mihaylova M M, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice[J]. Cell Metab, 2011, 13(4): 376-388.

[11] Monteiro-Cardoso V F, Giordano F. Emerging functions of the mitochondria-ER-lipid droplet three-way junction in coordinating lipid transfer, metabolism, and storage in

cells[J]. FEBS Lett，2024，598(10)：1252-1273.

[12] Jia L，Li W，Li J N，et al. *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis by up-regulating SIRT1 expression and deacetylase activity [J]. Sci Rep，2016，6：36209.

[13] Wang Y R，Liu S C，Ni M，et al. Terf2ip deficiency accelerates non-alcoholic steatohepatitis through regulating lipophagy and fatty acid oxidation via Sirt1/AMPK pathway[J]. Free Radic Biol Med，2024，220：78-91.

[14] Wilfling F，Haas J T，Walther T C，et al. Lipid droplet biogenesis[J]. Curr Opin Cell Biol，2014，29：39-45.

[15] Zhang L X，Zhou Y F，Yang Z B，et al. Lipid droplets in central nervous system and functional profiles of brain cells containing lipid droplets in various diseases[J]. J Neuroinflammation，2025，22(1)：7.

[16] Thiam A R，Forêt L. The physics of lipid droplet nucleation，growth and budding[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids，2016，1861(8)：715-722.

[17] Zadoorian A，Du X M，Yang H Y. Lipid droplet biogenesis and functions in health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol，2023，19(8)：443-459.

[18] Ozcan U，Cao Q，Yilmaz E，et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity，insulin action，and type 2 diabetes[J]. Science，2004，306(5695)：457-461.

[19] Joseph Y D，Li J X，Vlavcheski F，et al. 1611-P：the impact of PKC-δ and p38α MAPK on FFA-induced hepatic lipid metabolic dysfunction[J]. Diabetes，2025，74(Suppl.1)：1611-1619.

[20] Duan L，Chang Y S，Dai J Y，et al. Lipid metabolism orchestrates liver regeneration：an integrated metabolic network[J]. J Transl Med，2025，23(1)：1115.

[21] Reid M V，Fredickson G，Mashek D G. Mechanisms coupling lipid droplets to MASLD pathophysiology[J]. Hepatology，2026，84(1)：273-291.

[22] Steinberg G R，Carpentier A C，Wang D D. MASH：the nexus of metabolism，inflammation，and fibrosis[J]. J Clin Invest，2025，135(18)：e186420.

[23] Sun X Y，Yu Q H，Qi Y F，et al. Diethyldithiocarbamate improves lipotoxic injury of hepatocytes by regulating perilipin 5[J]. J Chin Hepatol，2025，30(4)：537-541.

[24] Krahmer N，Walther T C，Farese R V Jr. The pathogenesis of hepatic steatosis in MASLD：a lipid droplet perspective [J]. J Clin Invest，2025，135(18)：e198334.

[25] Bobrovnikova-Marjon E，Hatzivassiliou G，Grigoriadou C，et al. PERK-dependent regulation of lipogenesis during mouse mammary gland development and adipocyte differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2008，105(42)：16314-16319.

[26] Wang S Y，Chen Z J，Lam V，et al. IRE1α-XBP1s induces PDI expression to increase MTP activity for hepatic VLDL assembly and lipid homeostasis[J]. Cell Metab，2012，16(4)：473-486.

[27] Hu Y F，Li W，Cheng X，et al. Emerging roles and therapeutic applications of arachidonic acid pathways in cardiometabolic diseases[J]. Circ Res，2024，135(1)：222-260.

[28] Zou Y C，Tian L L，Pei L H，et al. SFAs facilitates ceramide's de novo synthesis via TLR4 and intensifies hepatocyte lipotoxicity[J]. Int Immunopharmacol，2025，147：114020.

[29] Maria Barbalho S，Laurindo L F，Valenti V E，et al. Organokine-mediated crosstalk：a systems biology perspective on the pathogenesis of MASLD：a narrative review[J]. Int J Mol Sci，2025，26(23)：11547.

[30] Hu S W，Cassim Bawa F N，Zhu Y D，et al. Loss of adipose ATF3 promotes adipose tissue lipolysis and the development of MASH[J]. Commun Biol，2024，7：1300.

[31] Xiang X W，Chen J，Che L. Emerging roles and therapeutic implications of lipid droplet protein perilipin 2 in liver disease[J]. Genes Dis，2026，13(1)：101712.

[32] Kikuchi A，Pradhan-Sundd T，Singh S，et al. Platelet-derived growth factor receptor α contributes to human hepatic stellate cell proliferation and migration[J]. Am J Pathol，2017，187(10)：2273-2287.

[33] Wang X B，Moore M P，Shi H X，et al. A non-apoptotic caspase-8-meteorin pathway in hepatocytes promotes MASH fibrosis[J]. Nat Metab，2025，7(10)：2067-2082.

[34] Li K，Kumar V，To T，et al. Scar-associated endothelial-stellate cellular crosstalk drives fibrosis resolution in MASH[J]. Cell Rep，2026，45(2)：116915.

[35] Fukaya M，Sato Y，Kondo S，et al. Quercetin enhances fatty acid β-oxidation by inducing lipophagy in AML12 hepatocytes[J]. Heliyon，2021，7(6)：e07324.

[36] Jiang L，Yi R，Chen H，et al. Quercetin alleviates metabolic-associated fatty liver disease by tuning hepatic lipid metabolism，oxidative stress and inflammation[J]. Anim Biotechnol，2025，36(1)：2442351.

[37] Taweesap P，Potue P，Khamseekaew J，et al. Luteolin relieves metabolic dysfunction-associated fatty liver disease caused by a high-fat diet in rats through modulating the AdipoR1/AMPK/PPARγ signaling pathway[J]. Int J Mol Sci，2025，26(8)：3804.

[38] Li P，Zhang R，Wang M，et al. Baicalein prevents fructose-induced hepatic steatosis in rats：in the regulation of fatty acid de novo synthesis，fatty acid elongation and fatty acid

oxidation[J].Front Pharmacol,2022,13:917329.

[39] Fan C W,Ling-Hu A L,Sun D L,et al. Nobiletin ameliorates hepatic lipid deposition,oxidative stress,and inflammation by mechanisms that involve the Nrf2/NF-κB axis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Agric Food Chem,2023,71(50):20105-20117.

[40] Zhu X P,Bian H,Wang L,et al. Berberine attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway[J]. Free Radic Biol Med,2019,141:192-204.

[41] Wang P,Li R K,Li Y Q,et al. Berberine alleviates nonalcoholic hepatic steatosis partially by promoting SIRT1 deacetylation of CPT1A in mice[J]. Gastroenterol Rep,2023,11:goad032.

[42] Shi L J,Shi L,Song G Y,et al. Oxymatrine attenuates hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease rats fed with high-fructose diet through inhibition of sterol regulatory element binding transcription factor 1(Srebf1)and activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARα)[J]. Eur J Pharmacol,2013,714(1/2/3):89-95.

[43] Guo Y T,Sun Q S,Wang S J,et al. *Corydalis saxicola* Bunting total alkaloids improve NAFLD by suppressing de novo lipogenesis through the AMPK-SREBP1 axis[J]. J Ethnopharmacol,2024,319(Pt. 1):117162.

[44] Song C Y,Shi J,Zeng X,et al. Sophocarpine alleviates hepatocyte steatosis through activating AMPK signaling pathway[J]. Toxicol In Vitro,2013,27(3):1065-1071.

[45] Tie F F,Ding J,Gao Y D,et al. Chlorogenic acid and its isomers attenuate NAFLD by mitigating lipid accumulation in oleic acid-induced HepG2 cells and high-fat diet-fed zebrafish[J]. Chem Biodivers,2024,21(7):e202400564.

[46] Meng L C,Zheng J Y,Qiu Y H,et al. Salvianolic acid B ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting hepatic lipid accumulation and NLRP3 inflammasome in ob/ob mice[J]. Int Immunopharmacol,2022,111:109099.

[47] Luo C X,Sun H J,Peng J Y,et al. Rosmarinic acid exerts an antagonistic effect on nonalcoholic fatty liver disease by regulating the YAP1/TAZ-PPARγ/PGC-1α signaling pathway[J]. Phytother Res,2021,35(2):1010-1022.

[48] Zhang Y,Chen M L,Zhou Y,et al. Resveratrol improves hepatic steatosis by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway[J]. Mol Nutr Food Res,2015,59(8):1443-1457.

[49] Lee D E,Lee S J,Kim S J,et al. Curcumin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease through inhibition of O-GlcNAcylation[J]. Nutrients,2019,11(11):2702.

[50] Cheng J,Liu Y,Liu Y J,et al. Ursolic acid alleviates lipid accumulation by activating the AMPK signaling pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. J Food Sci,2020,85(11):3998-4008.

[51] Lin Y N,Wang C C N,Chang H Y,et al. Ursolic acid,a novel liver X receptor α (LXRα) antagonist inhibiting ligand-induced nonalcoholic fatty liver and drug-induced lipogenesis[J]. J Agric Food Chem,2018,66(44):11647-11662.

[52] Gao G,Zhao J,Ding J,et al. Alisol B regulates AMPK/mTOR/SREBPs via directly targeting VDAC1 to alleviate hyperlipidemia[J]. Phytomedicine,2024,128:155313.

[53] Kim K D,Jung H Y,Ryu H G,et al. Betulinic acid inhibits high-fat diet-induced obesity and improves energy balance by activating AMPK[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2019,29(4):409-420.

[54] Gao Y,Zhang S J,Li J J,et al. Effect and mechanism of ginsenoside Rg1-regulating hepatic steatosis in HepG2 cells induced by free fatty acid[J]. Biosci Biotechnol Biochem,2020,84(11):2228-2240.

[55] Chen X X,Xue W,Zhang J,et al. Ginsenoside Rg1 attenuates the NASH phenotype by regulating the miR-375-3p/ATG2B/PTEN-AKT axis to mediate autophagy and pyroptosis[J]. Lipids Health Dis,2023,22(1):22.

[56] Shi Y Y,Chen J B,Qu D,et al. Ginsenoside Rg5 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.

[57] Gu Y Q,Duan S N,Ding M N,et al. Saikosaponin D attenuates metabolic-associated fatty liver disease by coordinately tuning PPARα and INSIG/SREBP1c pathways[J]. Phytomedicine,2022,103:154219.

[58] Huang C,Zhang Y Q,Xu Y J,et al. Prepared Radix Polygoni Multiflori and emodin alleviate lipid droplet accumulation in nonalcoholic fatty liver disease through MAPK signaling pathway inhibition[J]. Aging,2024,16(3):2362-2384.

[59] Wan J C,Lang C J,Gao M,et al. Schisandrin B alleviates metabolic associated fatty liver disease by regulating the PPARγ signaling pathway and gut microbiota in mice[J]. Front Pharmacol,2025,16:1583307.

[60] Zhang G J,Zhang H Y,Dong R Y,et al. Oleanolic acid attenuates obesity through modulating the lipid metabolism in high-fat diet-fed mice[J]. Food Sci Nutr,2024,12(10):8243-8254.

（收稿日期:2026-06-24　修回日期:2026-09-08）

（本文责编:舒安琴）