

# 芩连红曲汤通过TLR4与STAT6信号通路促进巨噬细胞极化 改善非酒精性脂肪性肝炎

张永<sup>1,2</sup>, 胡勇<sup>1</sup>, 何蕴良<sup>2</sup>, 杨炆<sup>2</sup>, 陈东辉<sup>2</sup>, 党思捷<sup>2</sup>, 何佳<sup>2</sup>, 罗雅琪<sup>2\*</sup>

(1. 陕西省中医体质与疾病防治重点实验室, 西安 710068;

2. 四川省中医药科学院 中医研究所 (四川省第二中医医院), 成都 610031)

**[摘要]** 目的:研究芩连红曲汤对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的疗效及机制。方法:C57BL/6J小鼠随机分成正常小鼠和模型小鼠,采用高脂饲料喂养造模12周,造模成功后将模型小鼠随机分为模型组,芩连红曲汤低、中、高剂量组(0.51、1.02、2.04 g·kg<sup>-1</sup>)和阳性药二甲双胍组,每组6只,给药8周。观察小鼠治疗前后体质量变化;采用生化法检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及肝脏TC、TG和LDL-C含量;苏木素-伊红(HE)和油红O染色分别观察肝脏病理和脂质沉积情况;流式细胞术、酶联免疫吸附测定法(ELISA)、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)观察小鼠肝脏巨噬细胞表达及标志物情况;蛋白免疫印迹法(Western blot)和免疫荧光法观察芩连红曲汤对小鼠巨噬细胞极化的潜在机制。结果:与正常组比较,模型组小鼠体质量增加,血清和肝脏TC、TG和LDL-C含量显著升高( $P<0.01$ ),肝脏病理学显示模型组小鼠肝脏胞浆内可见分布不均的圆形脂滴并伴有炎性细胞聚集;流式细胞术结果显示CD86阳性细胞比例显著升高,CD206阳性细胞比例明显下降( $P<0.05$ );肝脏诱导型一氧化氮合酶(iNOS)含量及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) mRNA表达均显著升高,肝脏IL-10含量及IL-4 mRNA表达水平显著降低( $P<0.01$ );肝脏Toll样受体4(TLR4)、肿瘤坏死因子受体关联因子6(TRAF6)和髓样分化因子88(MyD88)蛋白表达显著升高( $P<0.01$ )。与模型组比较,芩连红曲汤高、中、低剂量组小鼠体质量减轻,血清和肝脏TC、TG和LDL-C含量显著降低( $P<0.01$ ),肝脏病理学显示小鼠肝脏脂质沉积减轻,脂滴和炎症显著减少。免疫荧光及流式细胞术检测结果表明,芩连红曲汤高、中、低剂量组小鼠CD86阳性细胞比例显著下降,CD206阳性细胞比例明显升高( $P<0.05$ );肝脏iNOS含量及TNF- $\alpha$  mRNA表达均显著降低( $P<0.01$ ),肝脏IL-10含量及IL-4 mRNA表达水平显著升高( $P<0.01$ ),肝脏TLR4、TRAF6和MyD88蛋白显著降低,信号转导及转录激活蛋白6(STAT6)磷酸化表达明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),STAT6总蛋白表达差异无统计学意义。结论:芩连红曲汤可有效改善NASH小鼠肝脏炎症,其机制可能通过STAT6和TLR4信号通路驱动M1型巨噬细胞向M2型极化。

**[关键词]** 芩连红曲汤; 非酒精性脂肪性肝炎(NASH); 巨噬细胞极化; Toll样受体4(TLR4); 信号转导及转录激活蛋白6(STAT6)

[中图分类号] R289;R259;R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)08-0010-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252205

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251024.1749.004>

[网络出版日期] 2025-10-27 09:58:42 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Qinlian Hongqutang Improves NASH by Promoting Macrophage Polarization Through TLR4 and STAT6 Signaling Pathways

ZHANG Yong<sup>1,2</sup>, HU Yong<sup>1</sup>, HE Yunliang<sup>2</sup>, YANG Yang<sup>2</sup>, CHEN Donghui<sup>2</sup>,  
DANG Sijie<sup>2</sup>, HE Jia<sup>2</sup>, LUO Yaqi<sup>2\*</sup>

(1. Shaanxi Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Constitution and  
Disease Prevention, Xi'an 710068, China;

[收稿日期] 2025-07-20

[基金项目] 陕西省中医体质与疾病防治重点实验室开放课题(KF202306);四川省科技厅基金项目(2023ZYD0049);四川省中医药管理局基金项目(2024JDKY0027, 25MSZX174)

[第一作者] 张永, 主治医师, 从事中医药防治代谢病的研究, E-mail: 18692213920@163.com

[通信作者] \* 罗雅琪, 副研究员, 从事中医药防治代谢病的研究, E-mail: 367060222@qq.com

2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences  
(Sichuan Second Hospital of Traditional Chinese Medicine), Chengdu 610031, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the therapeutic effects and mechanisms of Qinlian Hongqutang (QLHQT) on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** C57BL/6J mice were randomly divided into normal and modeling groups. The NASH model was established by feeding a high-fat diet for 12 weeks. After successful modeling, mice were randomly assigned to the model group, low-, medium-, and high-dose QLHQT groups (0.51, 1.02, and 2.04 g·kg<sup>-1</sup>), and a positive control metformin group, with six mice in each group. The mice were treated for 8 weeks. Body weight was recorded before and after treatment. Serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), as well as hepatic TC, TG, and LDL-C contents, were determined by biochemical assays. Hematoxylin-eosin (HE) staining and oil red O staining were used to evaluate liver histopathology and lipid deposition, respectively. Flow cytometry, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) were used to assess hepatic macrophage expression and related markers. Western blot and immunofluorescence were used to investigate the potential mechanisms of QLHQT in regulating macrophage polarization. **Results:** Compared with the normal group, body weight and serum and hepatic levels of TC, TG, and LDL-C were significantly increased in the model group ( $P<0.01$ ). Liver histopathology showed unevenly distributed round lipid droplets in the hepatocyte cytoplasm, accompanied by inflammatory cell aggregation. Flow cytometry showed that the proportion of CD86-positive cells was significantly increased, whereas the proportion of CD206-positive cells was markedly decreased ( $P<0.05$ ). Hepatic inducible nitric oxide synthase (iNOS) levels and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mRNA expression were significantly increased, while hepatic IL-10 levels and IL-4 mRNA expression were significantly decreased ( $P<0.01$ ). The protein expression levels of Toll-like receptor 4 (TLR4), tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6), and myeloid differentiation factor 88 (MyD88) in the liver were significantly increased ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, body weight was reduced in the high-, medium-, and low-dose QLHQT groups and in the metformin group. Serum and hepatic TC, TG, and LDL-C levels were significantly decreased ( $P<0.01$ ). Liver histopathology showed alleviated hepatic lipid deposition, with markedly reduced lipid droplets and inflammation. Immunofluorescence and flow cytometry showed that the proportions of CD86-positive cells were significantly decreased, whereas the proportions of CD206-positive cells were significantly increased in the high-, medium-, and low-dose QLHQT groups ( $P<0.05$ ). Hepatic iNOS levels and TNF- $\alpha$  mRNA expression were significantly decreased ( $P<0.01$ ), whereas hepatic IL-10 levels and IL-4 mRNA expression were significantly increased ( $P<0.01$ ). The hepatic protein expression levels of TLR4, TRAF6, and MyD88 were significantly decreased, while signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) phosphorylation was significantly increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). There was no statistically significant difference in total STAT6 protein expression. **Conclusion:** QLHQT effectively ameliorates hepatic inflammation in NASH mice, and the mechanism may involve STAT6- and TLR4-mediated signaling pathways driving polarization of M1 macrophages toward the M2 phenotype.

**[Keywords]** Qinlian Hongqutang; nonalcoholic steatohepatitis (NASH); macrophage polarization; Toll-like receptor 4 (TLR4); signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6)

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是非酒精性脂肪性肝病的一种进展性亚型,其特征为肝脏脂肪沉积(肝细胞脂肪变性,≥5%)伴随肝细胞损伤和炎症,且无过量饮酒史或其他明确的肝损伤因素(如病毒性肝炎、药物性肝损伤等)。非酒精性脂肪性肝病患病率约占全球人口的25%~30%,其中NASH占20%~30%(即全球约1.5%~6.5%人口患有NASH)<sup>[1-2]</sup>。近期美国食品和药物管理局加速批准甲状腺激素 $\beta$ 受体(THR- $\beta$ )激动剂瑞司美替罗(Resmetirom)作为治疗NASH的药物,但存在消化道等不良反应及人种代谢差异,仍需寻求稳定的治疗策略以应对这一公共卫生挑战<sup>[3-4]</sup>。

苓连红曲汤源自《竹林女科证治》,课题组前期研究表明苓连红曲汤具有显著的降脂和抗炎作用,其作用机制可能与调控肠道胆汁酸受体[如法尼醇X受体(FXR)/G蛋白偶联受体5(TGR5)]信号通路

相关<sup>[5-7]</sup>。然而,关于该方剂是否通过调节巨噬细胞极化(M1/M2型)来发挥其对NASH的治疗作用,目前尚未明确。基于此,本研究拟采用高脂饮食诱导的NASH小鼠模型,系统考察苓连红曲汤对肝脏巨噬细胞极化的调控作用及其分子机制,以期阐明该方剂的药效物质基础及作用靶点提供新的实验依据,同时也为开发基于巨噬细胞极化调控的NASH治疗策略提供理论参考。

## 1 材料

**1.1 动物** 本研究选用6~8周龄C57BL/6J实验小鼠,体质量(19±2)g,实验动物由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,合格证号SCXK(京)2019-0010。实验期间,动物饲养于标准环境,室温控制在22~24℃,相对湿度维持在40%~60%。所有实验动物均采用统一的光照周期,自由摄食饮水,以保障实验动物的正常生理状态。

**1.2 伦理** 本研究均由成都中医药大学实验动物伦理委员会审批通过(伦理批号2023-11)。

**1.3 药物** 芩连红曲汤药物组成:黄芩、黄连、白芍、炙甘草、橘红、红曲、枳壳、建莲各10 g,升麻3 g,所有药材均购自成都中医药大学附属医院,符合2025年版《中华人民共和国药典》标准,经四川省中医药科学院中医研究所陈东辉鉴定质量合格。药材按1:5( $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )比例加水,浸泡20 min后煮沸,文火煎煮60 min,过滤收集药液约400 mL。随后加1:2.5( $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )比例水,再次煎煮,过滤得药液约200 mL。2次药液混合后经冷冻干燥处理,得冻干粉(生药含量 $6.17\text{ g}\cdot\text{g}^{-1}$ )。冻干粉密封保存于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,临用前以 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水溶解配制成所需浓度药液。二甲双胍(Met,江苏正大天晴药业有限公司,国药准字H20031104,批号230505302,规格0.5 g)。

**1.4 试剂** D12451高脂饲料(45%脂肪,美国Research Diets公司);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素(IL)-10试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号分别为E-BC-K109-M、E-BC-K261-M、E-BC-K222-M、E-EL-M0696、E-EL-M0046);丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(长春汇力生物技术有限公司,货号均为2023002);苏木素染色套装、油红O染色、 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体(武汉赛维尔生物科技股份有限公司,货号分别为G1005、G1016、81115-1-RR);F4/80(美国CST公司,货号30325T);CD206(武汉三鹰生物技术有限公司,货号18704-1-ap);CD86、Toll样受体4(TLR4)、肿瘤坏死因子受体关联因子6(TRAF6)、髓样分化因子88(MyD88)、信号转导及转录激活蛋白6(STAT6)、磷酸化(p)-STAT6抗体(成都正能生物技术有限责任公司,货号分别为380350、505258、380803、340629、R25811、310177)。

**1.5 仪器** BK-400型全自动生化分析仪(博科控股集团有限公司);VICTOR Nivo型酶标仪(珀金埃尔默仪器有限公司);KD-RS2型脱水机、KDRS3型包埋机(常州中威电子仪器有限公司);KD-2358型切片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);AX-II型暗匣(广东粤华医疗器械厂有限公司);Q24RC型组织匀浆机(北京鼎昊源科技有限公司);Q2000A型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(杭州朗基科学仪器有限公司);AE224型万分之一分析天平(上海舜宇恒平科学仪器有限

公司);CytoFlex型流式细胞仪(贝克曼库尔特有限公司);Microfuge 20R型高速冷冻离心机(贝克曼库尔特有限公司);sc-3614型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);JY300HE型电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司);1703940型转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组与给药** 小鼠按自由随机的方法,分为正常组和模型组,组间小鼠的体质量和状态无统计学差异。正常组给予普通饲料,模型组给予高脂饲料,持续12周<sup>[8]</sup>。若正常组与模型组之间的血脂、肝脂水平存在统计学差异,模型组小鼠肝脏HE病理切片提示存在脂肪变性及炎症则视为造模成功。造模成功后将模型小鼠随机分为模型组、芩连红曲汤0.51、1.02、2.04  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组(以成人体质量60 kg为标准计算,芩连红曲汤临床用量每次为 $83\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ,生药量为 $6.17\text{ g}\cdot\text{g}^{-1}$ ,即每天芩连红曲汤冻干粉临床使用量为 $83\text{ g}/6.17\text{ g}\cdot\text{g}^{-1}=13.45\text{ g}$ 根据人与小鼠等效剂量折算 $13.45\text{ g}/60\text{ kg}\times 9.1=2.04\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为高剂量组,中剂量组为高剂量的0.5倍,低剂量组为中剂量组的0.5倍)和阳性药二甲双胍组,每组6只,给药8周。正常组、模型组使用等量的生理盐水灌胃。给药体积均为 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,每天1次,连续给药8周。

### 2.2 观察指标

**2.2.1 一般情况** 在完成本实验的最后1次给药后,小鼠禁食24 h(自由饮水),随后腹腔注射戊巴比妥钠实施麻醉。记录动物体质量后,通过眼球取血采集样本,采用颈椎脱位法处死动物。迅速摘取肝脏组织和附睾脂肪组织,用生理盐水冲洗干净,滤纸吸除表面水分后称质量,并按以下公式计算肝(附睾脂肪)指数=肝脏(附睾脂肪)(g)/体质量(g) $\times 100\%$ 。

**2.2.2 生化检测** 采用全自动生化仪,按说明进行操作,测定血清TC、TG、LDL-C、AST、ALT水平。取肝脏组织200 mg于离心管中,按照1:9(W:V)加入磷酸盐缓冲液(PBS)溶液,在冰水浴条件下匀浆,将制备好的肝脏匀浆 $12\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 低温离心10 min(离心半径89 mm)取上清液于离心管中,按试剂盒说明书操作,检测肝脏组织中的TC、TG、LDL-C。

**2.2.3 苏木素-伊红(HE)染色、油红O染色** 肝脏组织病理学变化 肝脏组织经4%多聚甲醛固定后,采用蒸馏水充分漂洗,随后转入75%乙醇中过夜保存。后续实验流程包括:梯度脱水、透明处理、石蜡

包埋及切片制备,最后进行HE染色。同时,另取肝组织样本经OCT复合物浸渍后制备冰冻切片,用于油红O染色分析。所有染色切片均经光学显微镜系统观察,并采用Qupath和Image Pro Plus图像分析软件进行定量评估。

**2.2.4 流式细胞术检测小鼠肝脏CD86、CD206的表达** 将小鼠肝脏组织取出并切割为小块,放入含有0.1%胶原酶IV和DNase I的消化液中,在37℃下恒温摇床孵育30~45 min,直至组织消化完全;消化完成后,加入等体积的冷PBS停止反应,并通过70 μm滤网过滤得到单细胞悬液;过滤后的细胞离心5 min,弃去上清液后,用PBS重悬细胞并计数,确保细胞密度为 $1 \times 10^6$ 个/mL,取细胞悬液300 μL于流式管中;加入live/dead 1 μg染色10 min, PBS洗涤后加入CD86、CD206、F4/80、CD45各1 μg;置于37℃、避光环境,30 min;加入PBS液1 mL,混匀后300×g离心5 min,弃上清;重复3次。加入PBS液400 μL,涡旋振荡混匀;用流式细胞仪检测,并对数据进行分析。

**2.2.5 免疫荧光检测F4/80、CD206、CD86、p-JAK1、p-STAT6、TLR4、MyD88、TRAF6、p-NF-κB表达** 肝组织石蜡切片脱蜡并进行抗原修复。加入PBS和一抗后放于湿盒内4℃孵育过夜。一级抗体的稀释比如下:F4/80(1:200)、CD206(1:500)、CD86(1:100)、p-JAK1(1:100)、p-STAT6(1:500)、TLR4(1:200)、MyD88(1:100)、TRAF6(1:200)、p-NF-κB(1:500)。脱色摇床上晃动洗涤3次之后滴加与一抗相应种属的二抗(1:500),避光室温孵育50 min。脱色摇床上晃动洗涤3次之后滴加DAPI染液,避光室温孵育10 min。脱色摇床上晃动洗涤3次之后滴加用抗荧光淬灭封片剂封片,切片于荧光显微镜下观察、拍照与分析。

**2.2.6 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测小鼠肝脏iNOS、IL-10的水平** 将组织切碎并加入预冷PBS(1:9比例),匀浆并冰浴30 min,超声处理3~4次, $5\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min(离心半径89 mm),收集上清液。标准孔、空白孔和样本孔中分别加入稀释后的标准品、稀释液和样品100 μL,37℃孵育90 min。加入生物素化抗体工作液100 μL,37℃孵育1 h。甩干孔内液体,加入洗涤液350 μL,浸泡1~2 min,甩干并拍去残留液体,重复3次。加入酶结合物工作液100 μL,37℃孵育30 min,甩干液体并洗板5次。加入底物溶液90 μL,37℃避光孵育15 min,加入终止液50 μL停止反应,450 nm波长下测吸光

度A。

**2.2.7 Real-time PCR检测肝组织TNF-α、IL-4 mRNA表达情况** 使用RNA提取试剂盒提取肝组织中的总RNA。根据反转录试剂盒说明书合成cDNA,并进行Real-time PCR反应。PCR反应条件为95℃预变性5 min,95℃变性10 s,60℃退火30 s,65~95℃,0.5℃延伸5 s。记录对照组和待测组目的基因及内参基因的C<sub>t</sub>值,引物由北京擎科生物科技股份有限公司合成,并利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
GAPDH	上游 CAGTGGCAAAGTGGAGATTGTTG	169
	下游 TCGTCTCTGGAAGATGGTGAT	
TNF-α	上游 TGCTCAGAAACACACGAGA	128
	下游 ATCCACTCAGGCATCGAC	
IL-4	上游 GGTCTCAACCCAGCTAGT	102
	下游 GCCGATGATCTCTCAAGTGAT	

**2.2.8 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肝脏组织TLR4、TRAF6、MyD88、STAT6蛋白表达** 取肝脏组织100 mg,加入10倍于组织体积的RIPA裂解液,经匀浆、裂解、4℃条件下 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min(离心半径10 cm)后,获得总蛋白提取液,通过BCA发检测蛋白浓度。采用十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行蛋白电泳,之后200 mA恒流电1 h将蛋白转印到PVDF膜上。将PVDF膜放入含5%脱脂奶粉的TBST封闭液中封闭1 h,加入一抗(1:1 000),4℃摇床过夜。洗膜后加入二抗(1:5 000),37℃孵育1 h。洗膜后加入发光液,压片,曝光,显影。将胶片进行扫描存档,Alpha Ease FC软件处理系统分析目标带的灰度值。

**2.3 统计学分析** 采用PRISM 9.5进行统计软件进行统计数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较,符合正态分布则采用最小显著性差异法(LSD)检验,不符合正态分布则用非参数Mann-Whitney U检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 芩连红曲汤对NASH小鼠一般情况的影响** 与正常组比较,模型组体质量、肝质量、肝指数、附睾脂肪质量、附睾脂肪指数显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,芩连红曲汤高、中、低剂量组和二甲双胍组的体质量、肝质量、肝指数、附睾脂肪质量、附睾脂肪指数显著降低( $P < 0.01$ )。见表2。

表2 芩连红曲汤对NASH小鼠体重、肝质量、肝指数、附睾脂肪质量、附睾脂肪指数的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 2 Effect of Qinlian Hongqutang on body weight, liver weight, liver index, epididymal fat weight, and epididymal fat index in NASH mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	体质量/g	肝质量/g	肝指数/%	附睾脂肪质量/g	附睾脂肪指数/%
正常组		30.88±2.51	0.99±0.11	3.34±0.31	0.26±0.11	0.89±0.06
模型组		47.52±3.73 <sup>2)</sup>	2.74±0.37 <sup>2)</sup>	5.83±0.80 <sup>2)</sup>	1.58±0.22 <sup>2)</sup>	3.36±0.81 <sup>2)</sup>
芩连红曲汤低剂量组	0.51	40.57±2.84 <sup>4)</sup>	1.32±0.25 <sup>4)</sup>	3.99±0.25 <sup>4)</sup>	0.61±0.15 <sup>4)</sup>	1.52±0.51 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤中剂量组	1.02	41.29±1.92 <sup>4)</sup>	1.38±0.33 <sup>4)</sup>	3.53±0.47 <sup>4)</sup>	0.54±0.12 <sup>4)</sup>	1.31±0.64 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤高剂量组	2.04	39.12±2.24 <sup>4)</sup>	1.19±0.21 <sup>4)</sup>	3.41±0.61 <sup>4)</sup>	0.55±0.14 <sup>4)</sup>	1.40±0.55 <sup>4)</sup>
二甲双胍组	0.1	40.33±2.59 <sup>4)</sup>	1.16±0.20 <sup>4)</sup>	3.45±0.54 <sup>4)</sup>	0.59±0.13 <sup>4)</sup>	1.47±0.46 <sup>4)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01(表3-表8同)

**3.2 芩连红曲汤对NASH小鼠血清TC、TG、LDL-C的影响** 与正常组比较,模型组血清TC、TG、LDL-C含量显著升高(P<0.01);与模型组比较,芩连红曲汤高、中、低剂量组和二甲双胍组的血清TC、TG、LDL-C含量显著降低(P<0.01)。见表3。

表3 芩连红曲汤对NASH小鼠血清TC、TG、LDL-C的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 3 Effect of Qinlian Hongqutang on serum TC, TG and LDL-C in NASH mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TC	TG	LDL-C
正常组		2.15±0.42	0.27±0.07	0.45±0.10
模型组		3.89±0.88 <sup>2)</sup>	0.58±0.10 <sup>2)</sup>	1.03±0.80 <sup>2)</sup>
芩连红曲汤低剂量组	0.51	2.75±0.61 <sup>4)</sup>	0.35±0.07 <sup>4)</sup>	0.74±0.12 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤中剂量组	1.02	2.71±0.58 <sup>4)</sup>	0.31±0.09 <sup>4)</sup>	0.80±0.11 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤高剂量组	2.04	2.57±0.63 <sup>4)</sup>	0.33±0.08 <sup>4)</sup>	0.71±0.14 <sup>4)</sup>
二甲双胍组	0.1	2.56±0.77 <sup>4)</sup>	0.32±0.09 <sup>4)</sup>	0.73±0.15 <sup>4)</sup>

**3.3 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏TC、TG、LDL-C的影响** 与正常组比较,模型组肝脏TC、TG和LDL-C含量显著升高(P<0.01);与模型组比较,芩连红曲汤高、中、低剂量组和二甲双胍组的肝脏TC、TG、LDL-C含量显著降低(P<0.01)。见表4。

**3.4 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏病理的影响**

正常组小鼠的肝脏HE染色显示肝细胞排列整齐,大小一致,无细胞肿大或脂肪变性表现,肝小叶和血窦结构正常可见。模型组小鼠的肝脏显著增大,边缘圆钝,部分肝细胞体积增大,胞浆内可见分布不均的圆形脂滴,并伴有炎性细胞聚集。药物治疗组小鼠的肝脏病理变化较模型组有所改善,脂肪变性减少,细胞肿胀减轻,炎症反应缓解,肝细胞形态趋于正常。油红O染色结果显示,正常组小鼠肝细胞核形态规则,呈蓝色染色,胞浆内仅见零星分布的脂滴。模型组小鼠肝脏中红色脂滴数量显著

表4 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏TC、TG、LDL-C的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

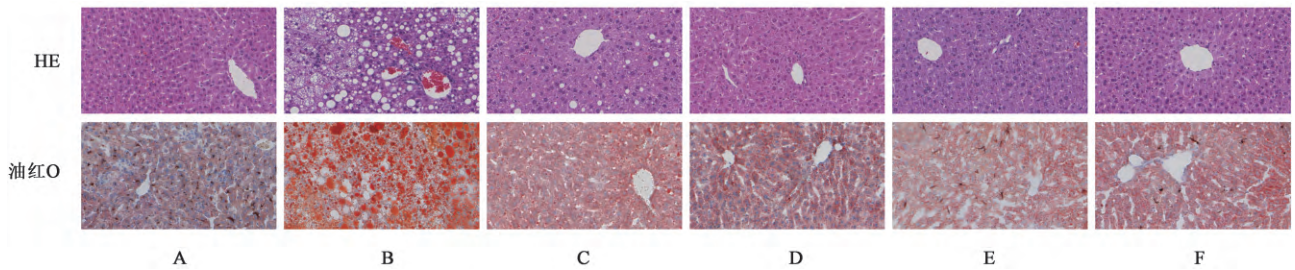
Table 4 Effect of Qinlian Hongqutang on liver TC, TG and LDL-C in NASH mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TC	TG	LDL-C
正常组		0.15±0.04	0.28±0.06	0.11±0.03
模型组		0.54±0.10 <sup>2)</sup>	0.69±0.11 <sup>2)</sup>	0.38±0.06 <sup>2)</sup>
芩连红曲汤低剂量组	0.51	0.28±0.05 <sup>4)</sup>	0.41±0.09 <sup>4)</sup>	0.25±0.05 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤中剂量组	1.02	0.25±0.06 <sup>4)</sup>	0.38±0.08 <sup>4)</sup>	0.26±0.04 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤高剂量组	2.04	0.27±0.04 <sup>4)</sup>	0.39±0.09 <sup>4)</sup>	0.22±0.03 <sup>4)</sup>
二甲双胍组	0.1	0.28±0.05 <sup>4)</sup>	0.40±0.10 <sup>4)</sup>	0.20±0.06 <sup>4)</sup>

增多,大小不等,无序分布于胞浆内。经芩连红曲汤和二甲双胍治疗后,脂滴数量减少,肝脏脂肪变性程度降低。见图1。

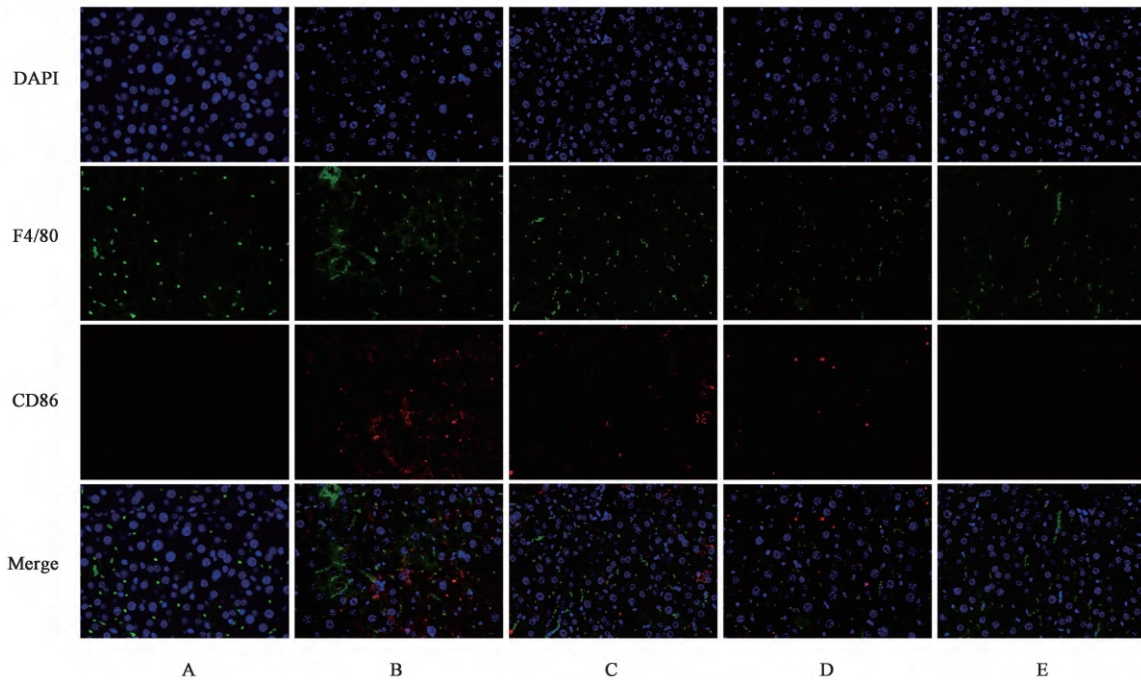
**3.5 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏CD206、CD86的影响** 流式细胞术检测结果显示,与正常组比较,模型组肝脏组织中M1型巨噬细胞标志物CD86的表达水平明显升高(P<0.05),同时M2型巨噬细胞标志物CD206的表达水平则呈现明显降低趋势(P<0.05),这一结果提示模型组中存在着明显的巨噬细胞向促炎性M1型极化的现象。而经芩连红曲汤干预后,与模型组比较,芩连红曲汤组CD86阳性细胞比例明显降低(P<0.05),CD206阳性细胞比例则明显升高(P<0.05),表明芩连红曲汤能够有效逆转高脂饮食诱导的巨噬细胞极化失衡状态,促进巨噬细胞由促炎性M1型向抗炎性M2型转化。见图2、表5、图3及增强出版附加材料。

**3.6 芩连红曲汤对NASH小鼠血清AST、ALT水平的影响** 与正常组比较,模型组血清AST和ALT水平显著升高(P<0.01);与模型组比较,芩连红曲汤高、中、低剂量组和二甲双胍组的血清AST和ALT水平显著降低(P<0.01)。见表6。



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 芩连红曲汤低剂量组; D. 芩连红曲汤中剂量组; E. 芩连红曲汤高剂量组; F. 二甲双胍组  
图1 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏病理的影响(×400)

Fig. 1 Effect of Qinlian Hongqutang on liver pathology in NASH mice (×400)



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 芩连红曲汤低剂量组; D. 芩连红曲汤中剂量组; E. 芩连红曲汤高剂量组(图3-图8同)  
图2 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏CD86的影响(免疫荧光, ×400)

Fig. 2 Effect of Qinlian Hongqutang on liver CD86 in NASH mice (IF, ×400)

表5 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏CD206、CD86的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )  
Table 5 Effect of Qinlian Hongqutang on liver CD206 and CD86 in NASH mice ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	CD206	CD86
正常组		2.93±0.51	11.11±1.38
模型组		1.42±0.46 <sup>1)</sup>	17.45±0.31 <sup>1)</sup>
芩连红曲汤高剂量组	2.04	2.66±0.46 <sup>3)</sup>	12.53±0.89 <sup>3)</sup>

**3.7 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏iNOS、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IL-4的影响** 与正常组比较,模型组肝脏中iNOS含量显著升高( $P<0.01$ ),同时促炎细胞因子TNF- $\alpha$  mRNA相对表达显著增加( $P<0.01$ )。与正常组比较,模型组肝脏中抗炎细胞因子IL-10含量及IL-4 mRNA相对表达量均显著降低( $P<0.01$ )。与模型组比较,治疗组肝脏iNOS含量及TNF- $\alpha$  mRNA表达显著降低( $P<0.01$ ),肝脏IL-10含量及

IL-4 mRNA表达水平显著升高( $P<0.01$ )。见表7。

**3.8 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏TLR4/TRAF6/MyD88和STAT6的影响** 与正常组比较,模型组肝脏TLR4、TRAF6和MyD88蛋白表达显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,芩连红曲汤高、中、低剂量组肝脏TLR4、TRAF6和MyD88蛋白显著降低( $P<0.01$ )。与正常组比较,模型组肝脏STAT6磷酸化表达显著降低( $P<0.01$ ),STAT6总蛋白表达无明显差异;与模型组比较,芩连红曲汤高、中、低剂量组肝脏STAT6磷酸化表达显著升高( $P<0.01$ ),STAT6总蛋白表达差异无统计学意义。见表8、图4-图8。

#### 4 讨论

中医暂无NASH的病名,更多的将其归属于“肝癖”“胁痛”“痰浊”“积聚”“肥气”等中医范畴,认为其病机与“肝脾功能失调、清浊相干”相关<sup>[9]</sup>。脾

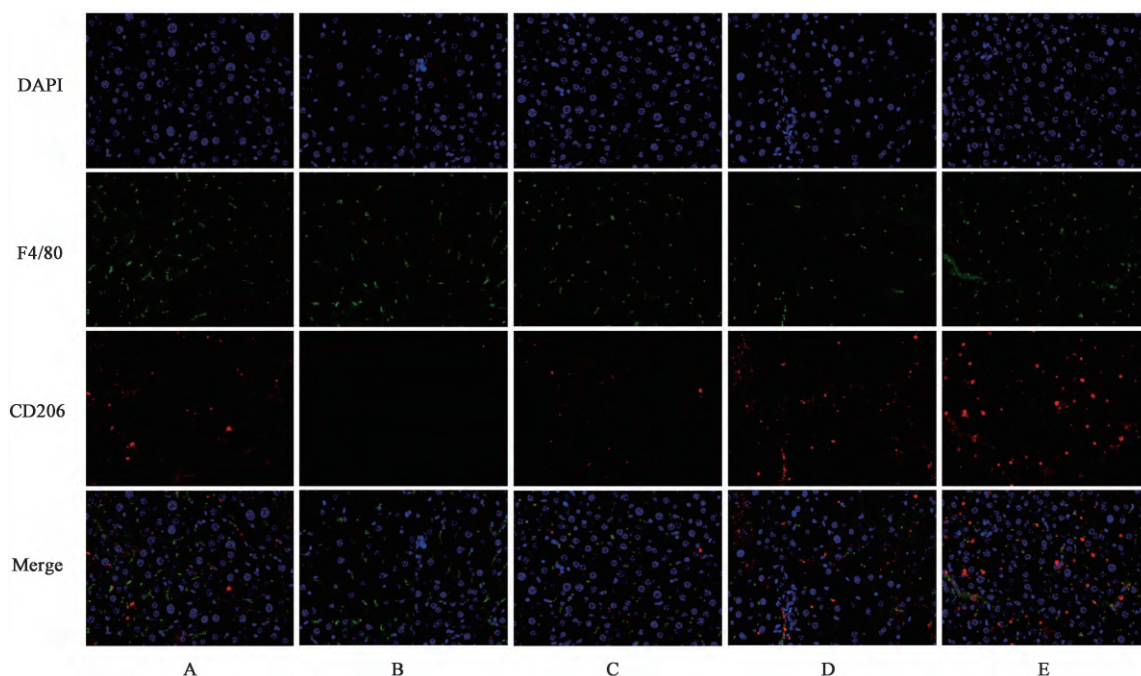


图3 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏CD206的影响(免疫荧光,×400)

Fig. 3 Effect of Qinlian Hongqutang on liver CD206 in NASH mice (IF, ×400)

表6 芩连红曲汤对NASH小鼠血清AST、ALT的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 6 Effect of Qinlian Hongqutang on serum AST and ALT in NASH mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	AST	ALT
正常组		170.5±20.3	68.4±15.2
模型组		279.4±35.1 <sup>2)</sup>	334.7±40.1 <sup>2)</sup>
芩连红曲汤低剂量组	0.51	230.4±27.1 <sup>4)</sup>	165.7±22.8 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤中剂量组	1.02	221.7±21.6 <sup>4)</sup>	184.3±18.3 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤高剂量组	2.04	219.4±25.9 <sup>4)</sup>	177.5±14.7 <sup>4)</sup>
二甲双胍组	0.1	225.6±24.6 <sup>4)</sup>	184.6±20.3 <sup>4)</sup>

为“后天之本”，脾虚是肝癖的核心病机，脾胃运化失司，清阳不升、浊阴不降，中焦气机运行受阻，水谷运化失常，浊邪内蕴；病理产物蓄积，生成脂浊，随气血运行滞于脉络，形成恶性循环。气机壅遏进一步加重肝失疏泄，形成肝脾同病、清浊相干，脂浊积聚日久，气化失常凝为脂膏，沉积于肝络而发为胁下结聚，终致肝癖形成<sup>[10]</sup>。芩连红曲汤源自《竹林女科证治》，凡子痢通治<sup>[7]</sup>。该方由黄芩、黄连、白

芍、炙甘草、橘红、红曲、枳壳、建莲及炙升麻组成。方中以红曲为君药，取其甘温之性以健脾温中；莲子为臣药，协同君药补脾益气，兼具涩肠止泻之功；黄芩、黄连苦寒清热，同为臣药以止泻；佐以少量升麻取其升清之效升举阳气。此五味相合，共奏调和脾胃、恢复气机升降之功。橘红、枳壳理气和中，与升麻相配，一升一降；芍药养血和营，柔肝敛阴，均为佐药；炙甘草为使，调和诸药兼补脾益气。全方攻补兼施以调虚实，升降相因以和阴阳，符合NASH的中医病机特点。本研究通过高脂饮食诱导的小鼠NASH模型，探讨芩连红曲汤对肝脏脂质代谢、炎症反应及巨噬细胞极化的调控作用。实验结果表明，芩连红曲汤显著降低模型小鼠的体质量和血脂水平，肝脏病理学结果显示肝细胞脂滴减少、炎症浸润减轻，提示该方剂具有明确的降脂和抗炎作用。这一结果与既往研究报道的黄连、黄芩及其主要成分的调脂作用一致<sup>[11-15]</sup>，而红曲的天然他汀类

表7 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏iNOS、IL-10含量和TNF-α、IL-4 mRNA表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 7 Effect of Qinlian Hongqutang on liver iNOS and IL-10 levels, TNF-α, and IL-4 mRNA expression in NASH mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	iNOS/ng·L <sup>-1</sup>	IL-10/ng·L <sup>-1</sup>	TNF-α mRNA	IL-4 mRNA
正常组		45.8±13.2	1500.4±157.2	1.00±0.18	1.00±0.11
模型组		107.5±20.1 <sup>2)</sup>	572.6±99.3 <sup>2)</sup>	1.83±0.84 <sup>2)</sup>	0.34±0.08 <sup>2)</sup>
芩连红曲汤低剂量组	0.51	50.5±14.5 <sup>4)</sup>	859.1±106.4 <sup>4)</sup>	1.31±0.25 <sup>4)</sup>	0.81±0.12 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤中剂量组	1.02	51.2±11.2 <sup>4)</sup>	911.3±183.1 <sup>4)</sup>	1.43±0.17 <sup>4)</sup>	0.84±0.15 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤高剂量组	2.04	50.3±12.9 <sup>4)</sup>	764.2±144.2 <sup>4)</sup>	1.35±0.24 <sup>4)</sup>	0.89±0.13 <sup>4)</sup>

表8 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏TLR4、MyD88、TRAF6和STAT6的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 8 Effect of Qinlian Hongqutang on liver TLR4, MyD88, TRAF6 and STAT6 in NASH mice ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	TLR4 /β-actin	MyD88 /β-actin	TRAF6 /β-actin	p-STAT6 /STAT6
正常组		1.00±0.20	1.00±0.29	1.00±0.04	1.00±0.15
模型组		4.41±0.17 <sup>2)</sup>	4.93±0.47 <sup>2)</sup>	5.59±0.57 <sup>2)</sup>	0.47±0.03 <sup>2)</sup>
芩连红曲汤低剂量组	0.51	2.89±0.25 <sup>4)</sup>	3.36±0.23 <sup>4)</sup>	2.95±0.45 <sup>4)</sup>	1.00±0.06 <sup>3)</sup>
芩连红曲汤中剂量组	1.02	1.89±0.08 <sup>4)</sup>	2.45±0.31 <sup>4)</sup>	1.66±0.42 <sup>4)</sup>	0.97±0.14 <sup>4)</sup>
芩连红曲汤高剂量组	2.04	1.61±0.05 <sup>4)</sup>	1.71±0.41 <sup>4)</sup>	1.46±0.57 <sup>4)</sup>	0.93±0.14 <sup>4)</sup>

成分可能进一步协同增强了降脂效果<sup>[16-17]</sup>。

慢性低度炎症是NASH的核心特征,由肝细胞脂毒性、肠道菌群紊乱和代谢异常等因素共同驱

动,促进促炎细胞因子(如TNF-α、IL-6)释放,加剧肝损伤和纤维化<sup>[18-19]</sup>。肝脏巨噬细胞包括Kupffer细胞和单核来源巨噬细胞通过M1/M2极化失衡参与NASH进展,M1型巨噬细胞释放促炎因子(如iNOS、TNF-α)加重炎症,而M2型巨噬细胞(如表达CD206、IL-10)发挥抗炎和修复作用,其功能失调从而出现慢性肝脏炎症<sup>[20-21]</sup>。NASH中M1/M2巨噬细胞极化失衡与“清浊相干”理念高度契合,清浊相干是指清浊之气升降失调,清气不升,浊气不降,精微物质转输障碍,浊邪内生<sup>[10]</sup>。M1型巨噬细胞的促炎作用与中医“浊”的概念高度契合,而M2型巨噬细胞的抗炎修复作用与中医“清”的概念高度契合。脾虚失运导致肝失疏泄,中焦气机升降失常,清者不升,浊者不降,脂浊内生,壅积于肝,形成肝癖。过量游离脂肪酸通过CD36受体和TLR4信号通路刺激促炎因子释放<sup>[22-23]</sup>,促使巨噬细胞向促炎的M1

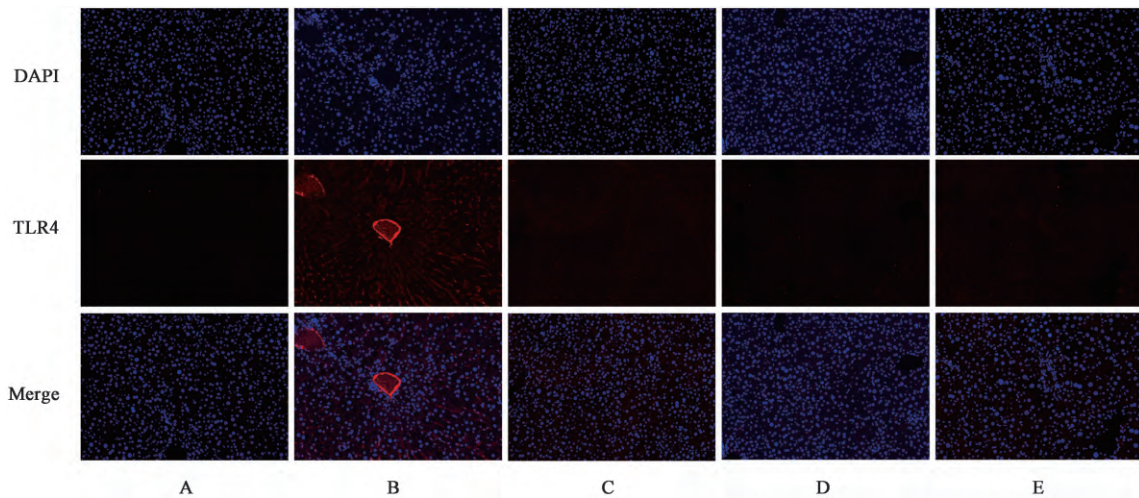


图4 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏TLR4的影响(免疫荧光,×200)

Fig. 4 Effects of Qinlian Hongqutang on liver TLR4 in NASH mice (IF, ×200)

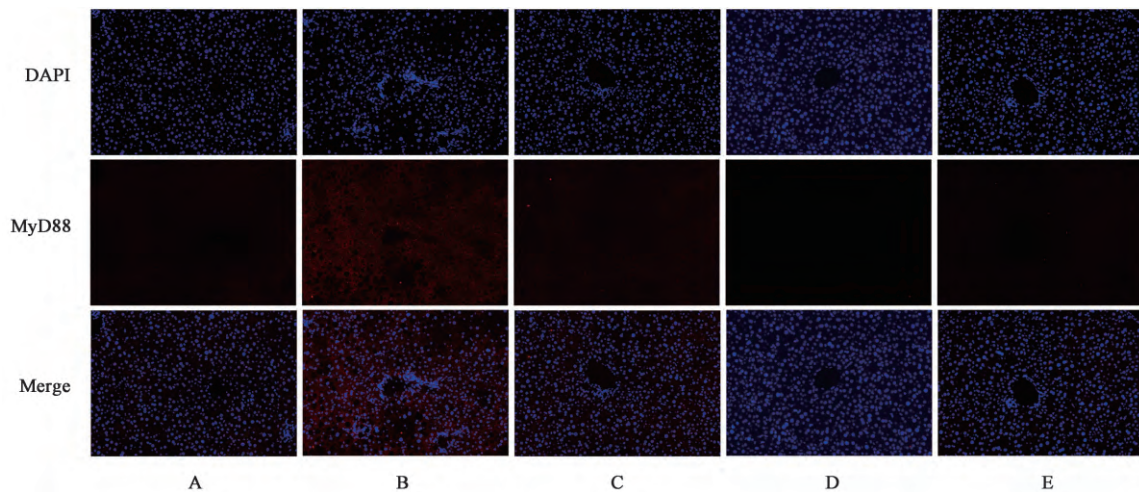


图5 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏MyD88的影响(免疫荧光,×200)

Fig. 5 Effect of Qinlian Hongqutang on liver MyD88 in NASH mice (IF, ×200)

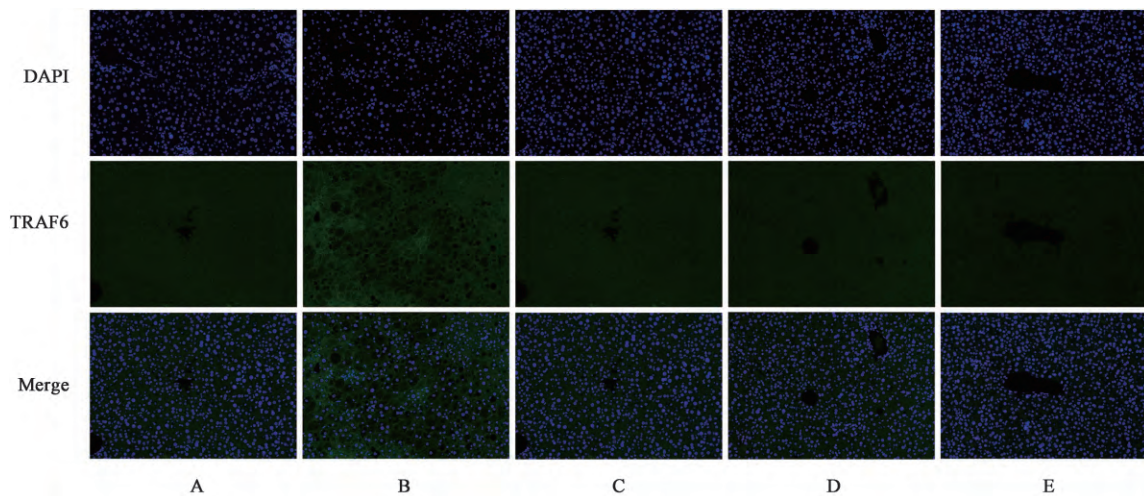


图6 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏TRAF6的影响(免疫荧光, ×200)  
Fig. 6 Effect of Qinlian Hongqutang on liver TRAF6 in NASH mice (IF, ×200)

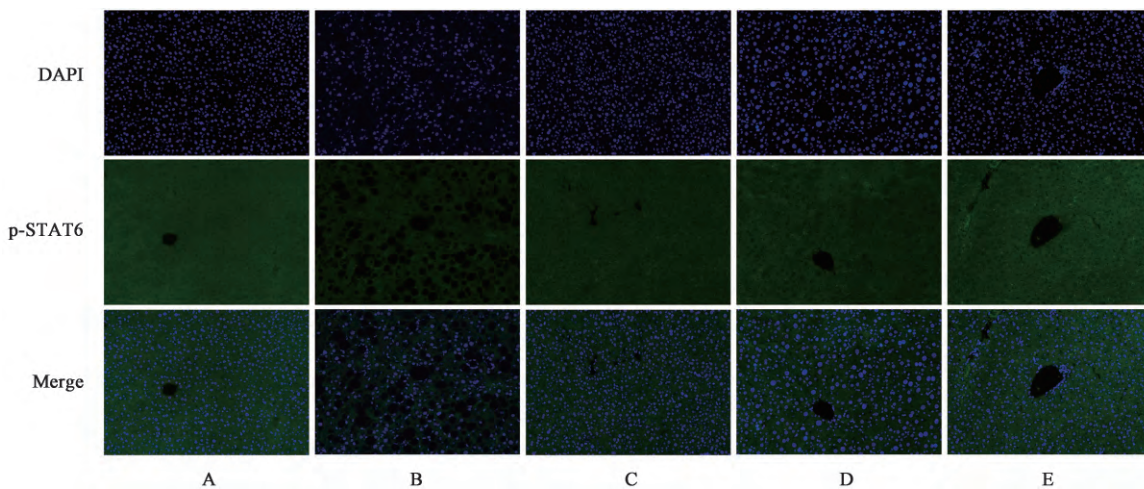


图7 芩连红曲汤对NASH小鼠肝脏p-STAT6的影响(免疫荧光, ×200)  
Fig. 7 Effect of Qinlian Hongqutang on liver p-STAT6 in NASH mice (IF, ×200)

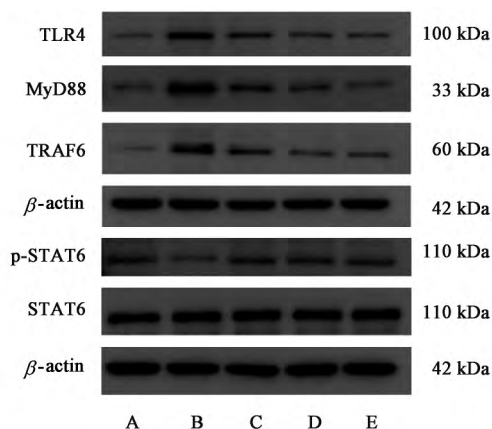


图8 各组小鼠肝脏TLR4、MyD88、TRAF6和STAT6蛋白表达电泳  
Fig. 8 Electrophoresis of TLR4, MyD88, TRAF6 and STAT6 protein expressions in livers of each group of mice

型极化(浊气不降)<sup>[24]</sup>。与此同时,脂毒性微环境会抑制PPAR $\gamma$ 和STAT6信号通路<sup>[25-26]</sup>,阻碍巨噬细胞向抗炎的M2型分化(清气不升)。这种M1/M2极化

失衡(清浊相干)会加重肝脏脂质堆积,进一步促进“浊邪”的蓄积,导致NASH的发生发展。在炎症调控方面,本研究观察到芩连红曲汤显著降低了促炎型M1巨噬细胞标志物CD86的表达,同时提高了抗炎型M2巨噬细胞标志物CD206的比例,与肝脏组织中iNOS和TNF- $\alpha$ (M1表型标志物)水平下降、IL-10和IL-4(M2型标志物)水平升高的趋势一致,表明芩连红曲汤可能通过促进巨噬细胞M1向M2型极化,从而减轻肝脏炎症反应改善NASH。

当肝细胞和免疫细胞表面的TLR4受体被游离脂肪酸等损伤相关分子模式激活后,MyD88衔接蛋白募集TRAF6,进而激活下游NF- $\kappa$ B和MAPK炎症信号通路,促进促炎细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ )的过度产生,加剧肝脏炎症反应的同时还促进肝星状细胞活化加速纤维化进程<sup>[27-29]</sup>。同时,该通路的持续激活会破坏肝脏胰岛素信号传导,进一

步加重代谢紊乱,形成NASH特征性的“二次打击”病理过程<sup>[30-31]</sup>。作为IL-4/IL-13信号转导的关键介质,STAT6的激活可促进巨噬细胞向抗炎的M2型极化,抑制肝脏炎症反应<sup>[32-33]</sup>。在NASH病理状态下,STAT6活性受到脂毒性环境的抑制,导致M2型巨噬细胞分化受阻,同时伴随抗炎因子[如IL-10和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )]分泌减少<sup>[26,34]</sup>,此外,STAT6可调控脂代谢相关基因表达影响肝细胞脂质沉积及抑制肝星状细胞活化,导致肝脏脂肪变性程度加剧且加速肝纤维化进程<sup>[35]</sup>。本研究证实芩连红曲汤具有显著的免疫调节作用,一方面通过下调TLR4、MyD88和TRAF6关键蛋白的表达,有效抑制促炎信号通路的激活;另一方面显著增强STAT6的磷酸化水平,促进抗炎信号通路的转导。这种双重调控作用表明,芩连红曲汤能够同时靶向NASH发病过程中的炎症激活和抗炎抑制2个关键环节,通过恢复M1/M2巨噬细胞极化平衡来改善肝脏炎症微环境。这一发现为阐释芩连红曲汤治疗NASH的分子机制提供了重要实验依据,也提示该方剂可能通过多靶点协同作用发挥治疗效果。

综上所述,芩连红曲汤可能通过多途径协同发挥治疗作用,包括直接调控脂质代谢以改善肝脏脂肪变性,同时通过抑制TLR4/MyD88/TRAF6信号通路减少M1型巨噬细胞极化及促炎因子分泌,并激活STAT6信号促进M2型巨噬细胞分化以增强抗炎效应,从而整体调节免疫微环境。然而,本研究仍存在一定局限性,例如未明确方剂中具体活性成分的贡献,且STAT6与TLR4信号通路间的交互作用需进一步验证。未来可通过基因敲除模型或成分分离实验深入解析其药效物质基础及分子网络。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE J H, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861.

[2] HARRISON S A, LOOMBA R, DUBOURG J, et al. Clinical trial landscape in NASH [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2001-2014.

[3] 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.

[4] KEAM S J. Resmetirom: First approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(6): 729-735.

[5] ZHANG Z, HE Y, ZHAO M, et al. Qinlian Hongqu decoction modulates FXR/TGR5/GLP-1 pathway to improve insulin

resistance in NAFLD mice: Bioinformatics and experimental study[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(45): 45447-45466.

[6] 张永, 张小波, 郭志清, 等. 基于FXR/SHP信号通路探讨芩连红曲汤改善高脂血症大鼠肝脂肪变性的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(5): 16-20.

ZHANG Y, ZHANG X B, GUO Z Q, et al. Mechanism of Qinlian Hongqu decoction in alleviation of liver steatosis in rats with hyperlipidemia based on FXR/SHP signaling pathway[J]. *Chin Med Pharmacol Clin*, 2022, 38(5): 16-20.

[7] GUO Z, ZHANG X, LOO Y, et al. Effects of Qinlian-Hongqu decoction on oxidative stress and intestinal FXR/FGF19 signaling pathway in hyperlipidemia-induced rats [J]. *Chin Med Pharmacol Clin*, 2022, 38(6): 20-24.

[8] JIANG W, ZENG Q, LIU C H, et al. Huc-MSCs-derived exosomes alleviate non-alcoholic steatohepatitis by regulating macrophages polarization through miR-24-3p/STING axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 74.

[9] 中华中医药学会肝胆病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(11): 1059-1062.

Hepatobiliary Disease Branch of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of non alcoholic fatty hepatitis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2022, 32(11): 1059-1062.

[10] 张永, 张小波, 沈涛. 从清浊相干论治糖脂代谢病[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(8): 707-714.

ZHANG Y, ZHANG X B, SHEN T. Discussion on treatment of glucose and lipid metabolism diseases from the perspective of mutual interference of clear and turbid Qi [J]. *J Nanjing Univ Chin Med*, 2023, 39(8): 707-714.

[11] WANG S, XU Z, CAI B, et al. Berberine as a potential multi-target agent for metabolic diseases: A review of investigations for berberine [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(6): 971-979.

[12] 杨玉涛, 张冠宇, 杨丹凤, 等. 中药有效成分调节机体脂代谢作用的研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3127-3136.

YANG Y T, ZHANG G Y, YANG D F, et al. Effects of active compounds of traditional Chinese medicine in regulating lipid metabolism in body [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(9): 3127-3136.

[13] 唐银佩, 朱正望, 王兵, 等. 中医药调控肠道菌群治疗代谢相关脂肪性肝病的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(24): 272-278.

TANG Y P, ZHU Z W, WANG B, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in regulating gut microbiota in treating metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(24): 272-278.

[14] 刘王振祖, 钱晓婧, 张家祺, 等. 基于脂质组学研究黄芩-黄连药对的降脂作用[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(24): 6711-6720.

LIU W Z Z, QIAN X J, ZHANG J Q, et al. Lipid-lowering effect of drug pair *Scutellariae Radix-Coptidis Rhizoma* based on lipomics [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(24):

- 6711-6720.
- [15] 朱铁梁,杨波,郭一沙,等. 黄连素对高脂血症大鼠降血脂及抗氧化作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(4): 369-372.
- ZHU T L, YANG B, GUO Y S, et al. Effects of the traditional Chinese medicine berberine on antiatherosclerosis and antioxidant activities in hyperlipidemic model rats [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2017, 33(4):369-372.
- [16] 张亚萍,袁亚宏,岳田利. 富硒红曲米对高脂饮食小鼠脂代谢和肠道菌群的改善作用[J]. 现代食品科技, 2022, 38(2): 1-11.
- ZHANG Y P, YUAN Y H, YUE T L. Selenium-enriched red yeast rice improves lipid metabolism and intestinal flora in mice fed a high-fat diet [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2022, 38(2):1-11.
- [17] 何卫士,李梦茜,张帆,等. 红曲制剂对高脂血症患者血清APOB、LDL-C及瘦素水平的影响及与动脉粥样硬化的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(11):2073-2076, 2081.
- HE W S, LI M Q, ZHANG F, et al. Effect of monascus preparation on serum APOB, LDL-C and leptin levels in patients with hyperlipidemia and its relationship with atherosclerosis [J]. *J Mol Diagn Ther*, 2024, 16(11): 2073-206, 2081.
- [18] BRUNT E M, KLEINER D E, WILSON L A, et al. Improvements in histologic features and diagnosis associated with improvement in fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: Results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network treatment trials [J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 522-531.
- [19] CHATTERJEE S, GANINI D, TOKAR E J, et al. Leptin is key to peroxynitrite-mediated oxidative stress and Kupffer cell activation in experimental non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(4):778-784.
- [20] BARREBY E, CHEN P, AOUADI M. Macrophage functional diversity in NAFLD - more than inflammation [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(8):461-472.
- [21] CAI J, ZHANG X J, LI H. The role of innate immune cells in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2019, 70(3): 1026-1037.
- [22] RADA P, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ Á, GARCÍA-MONZÓN C, et al. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: Is CD36 a key driver? [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):802.
- [23] GARCIA-MARTINEZ I, ALEN R, PEREIRA L, et al. Saturated fatty acid-enriched small extracellular vesicles mediate a crosstalk inducing liver inflammation and hepatocyte insulin resistance [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(8): 100756.
- [24] 苏志威,薛娟,孙俊,等. 中医药调控TLR4信号通路干预非酒精性脂肪肝的实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5):291-299.
- SU ZW, XUE J, SUN J, et al. Traditional Chinese medicine intervenes in non-alcoholic fatty liver disease by regulating TLR4 signaling pathway: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(5):291-299.
- [25] BOUHLEL M A, DERUDAS B, RIGAMONTI E, et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2):137-143.
- [26] HANDA P, THOMAS S, MORGAN-STEVENSON V, et al. Iron alters macrophage polarization status and leads to steatohepatitis and fibrogenesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5):1015-1026.
- [27] JIANG K, LU S, LI D, et al. Blockade of C5aR1 alleviates liver inflammation and fibrosis in a mouse model of NASH by regulating TLR4 signaling and macrophage polarization [J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(9):894-907.
- [28] JIANG Q, LI Q, LIU B, et al. BMP9 promotes methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in non-obese mice by enhancing NF-κB dependent macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107591.
- [29] 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]. 药学报, 2025, 60(10):2933-2943.
- GAN L, DENG R, ZHANG X Y, et al. Research progress on the relationship between macrophage lipid droplet load and inflammatory phenotype [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2025, 60(10):2933-2943.
- [30] PAL D, DASGUPTA S, KUNDU R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2012, 18(8):1279-1285.
- [31] 李子舜,赵长普,陈仁伍,等. 中医药基于NF-κB信号通路治疗肝纤维化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23):275-282.
- LI Z S, ZHAO C P, CHEN R W, et al. Traditional Chinese medicine treats hepatic fibrosis via NF-κB signaling pathway: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(23): 275-282.
- [32] LIU Y, CHEN H, YAN X, et al. MyD88 in myofibroblasts enhances nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocarcinogenesis via promoting macrophage M2 polarization [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):86.
- [33] WANG A J, YANG Z, GRINCHUK V, et al. IL-25 or IL-17E protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis in mice dependent upon IL-13 activation of STAT6 [J]. *J Immunol*, 2015, 195(10):4771-4780.
- [34] ZHENG X L, WU J P, GONG Y, et al. IL-25 protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis in mice by inducing IL-25 and M2a macrophage production [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(2):165-177.
- [35] SHENG X, WANG M, LU M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(5):E886-E893.

[责任编辑 周冰冰]