

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20250418001

中药治疗单纯性肥胖的分子机制研究进展

李诗韵, 徐嘉若, 李昕炜, 陆金诺, 姚广涛, 陈佳靓

上海中医药大学(上海 201203)

【摘要】 基于中医理论框架,结合现代分子生物学研究进展,系统综述中药治疗单纯性肥胖的病因病机、关键信号通路及临床转化潜力。现代研究证实,中药通过多组分协同作用,靶向调控腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(SIRT1)/过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (PGC-1 α)等关键信号通路,激活苏氨酸172位点(AMPK Thr172)磷酸化改善糖脂代谢,促进白色脂肪棕色化增强产热作用,调节肠道菌群改善肠道屏障功能,为中医药“整体调节、标本兼顾”的肥胖治疗策略提供了分子层面的科学依据。

【关键词】 单纯性肥胖;中药;代谢调控;脂肪组织重塑;肠-肝-脑轴;肠道菌群;作用机制;研究进展

Research progress on molecular mechanism of Chinese materia medica in treatment of simple obesity

LI Shiyun, XU Jiaruo, LI Xinwei, LU Jinnuo, YAO Guangtao, CHEN Jialiang

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Based on the theoretical framework of traditional Chinese medicine and in combination with the progress of modern molecular biology research, this review systematically examines the etiopathogenesis, key signaling pathways, and clinical transformation potential of Chinese materia medica in the treatment of simple obesity. Contemporary studies have confirmed that Chinese materia medica exerts synergistic effects through multiple components interactions, targeting critical signaling pathways such as AMPK/SIRT1/PGC-1 α , activating AMPK Thr172 phosphorylation to improve glucose and lipid metabolism, promoting the browning of white fat to enhance thermogenesis, and regulating the intestinal flora to improve intestinal barrier function. This provides a scientific basis at the molecular level for the traditional Chinese medicine treatment strategy of "holistic regulation and addressing both symptoms and root causes" for obesity.

Keywords: simple obesity; Chinese materia medica; metabolic regulatory; adipose tissue remodeling; gut-liver-brain axis; intestinal flora; mechanism of action; research progress

《2025世界肥胖地图》揭示,全球肥胖流行趋势已演变为一场跨区域的公共卫生灾难:2025年中国将有41%的成年人达到高体质量指数(BMI, BMI $\geq$ 25 kg/m²),其中将有9%的成年人达到肥胖标准(BMI $\geq$ 30 kg/m²)^[1]。若不重视这一问题,2030年我国成人超重肥胖率或飙升至70.5%,儿童青少年肥胖率也将突破31%^[1]。这一趋势与经济负担紧密关联:肥胖相关医疗支出已占我国国内生产总值(GDP)的2.8%,且每年导致约84.65万

例过早死亡,占非传染性疾病死亡总数的15%^[2]。肥胖分为单纯性肥胖、中心性肥胖、继发性肥胖等。在肥胖分类中,单纯性肥胖(占95%以上)因能量代谢失衡引发,其核心病理表现为脂肪异常堆积与慢性低度炎症。值得注意的是,肥胖患者的血脂异常率高达72.3%,痛风发病率较正常体质量人群提升3.2倍,凸显其作为“代谢综合征启动因子”的危害性^[3-4]。

中医理论将单纯性肥胖归因于“脾虚痰湿”与“肝郁气滞”的交互作用,提出“膏粱之疾,本虚标实”的病机框架^[5]。中药复方(如葛根芩连汤)可通过多靶点调控肥胖^[3]:①激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)-苏氨酸172位点(Thr172)磷酸化,改善胰岛素抵抗;②上调解偶联蛋白1(UCP1)表达,促进脂肪产热;③调节肠道菌群修复肠屏障功能。临床数据显示,中药干预可使患者体质量平均下降5.2 kg,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)降低34.2%,且无西药常见的腹泻、反弹等副作用。

〔基金项目〕上海市卫健委“名中医学术经验传承创新提质升级项目”(A1-C24-800-0302);上海中医药大学护理学院第十七批大学生创新活动项目(137)

〔作者简介〕李诗韵,女,主要从事护理学及中药新药研究工作
〔通信作者〕陈佳靓,工程师;E-mail: 409786396@qq.com。姚广涛,副研究员,硕士研究生导师;E-mail: yaoguangtao1969@126.com

当前肥胖治疗呈现“生活方式干预-药物-手术”的阶梯模式,但西药长期应用存在心脑血管风险(如奥利司他肝毒性)^[6]。中医药凭借多靶点系统调节优势,在改善代谢记忆效应方面显示出优势^[7];如随机对照试验证实,中医方剂苓桂术甘汤治疗有助于改善血脂水平和对抗肥胖,且无明显不良反应^[3]。未来研究需结合代谢组学与人工智能,进一步解析“成分-靶点-网络”作用机制,推动个体化诊疗体系的建立。

1 单纯性肥胖

单纯性肥胖是一种以能量代谢失衡为核心的慢性代谢性疾病,其本质是长期热量摄入与消耗的负平衡状态,导致脂肪组织在体内异常堆积。根据世界卫生组织(WHO)标准,BMI ≥ 28 kg/m²为肥胖的临界值,而我国成人肥胖率已从1992年的不足3%飙升至2025年的9%^[1,8],预计2030年超重肥胖率将突破70%^[1]。流行病学调查^[9]显示,单纯性肥胖占肥胖总人群的95%以上,其发生与遗传易感性(如小胖威利综合征)和后天环境因素(如高热量饮食、久坐少动)密切相关。单纯性肥胖的病理基础涉及白色脂肪组织增生、AMPK/沉默信息调节因子1(SIRT1)信号通路失调及慢性低度炎症反应,临床主要表现为对称性体脂分布、BMI显著升高及体脂率超标(男性 $>20\%$,女性 $>30\%$)^[10]。与继发性肥胖(如库欣综合征、甲状腺功能减退症)不同,单纯性肥胖通常不伴随明确的内分泌-代谢紊乱,但其作为独立危险因素,可增加2型糖尿病风险^[11]、心血管疾病风险^[12]、痛风^[4]及癌症^[13]的发病率。

2 中医理论框架下的病因病机

《黄帝内经》首次系统论述肥胖的病机,《素问·奇病论》提出“肥贵人则膏粱之疾”,《灵枢·卫气失常》依据形体特征将肥胖分为“膏人”(腹型肥胖)、“脂人”(均匀肥胖)、“肉人”(肌肉型肥胖)3类^[14]。其核心病机为“脾失运化、痰湿内生”,强调饮食不节与先天禀赋的作用。金元时期,李东垣在《脾胃论》中深化脾胃与肥胖的关系,提出“脾胃俱旺,能食而肥;脾胃俱虚,少食而肥”的虚实辨证观,认为脾虚气陷、痰湿壅滞是肥胖的关键,创立补中益气汤等方剂以升阳化浊^[15]。朱丹溪《丹溪心法》则发展“肥白人多痰湿”理论,主张从湿热与气虚论治,开创化痰祛湿法^[16]。随着明清时代各医家对肥胖的认知不断拓展,结合温病学说,将肥胖病机与“痰瘀互结”关联。张景岳在《景岳全书》中提出“肥人多气虚”,强调阳虚寒凝致痰湿停滞^[17];陈士铎《石室秘录》则主张“治痰先补气”,以益气化痰为法^[18]。叶天士进一步将痰湿与络病理论结合,认为“久病入络”,肥胖日久可致痰瘀阻络,引发消渴、中风等变证^[19]。当代国医大师仝小林提出“肥为百病之长”理论,认为肥胖

是代谢综合征的始动因素,创立“中满内热”病机模型,主张以“消膏降浊”为核心治法,结合黄连、苍术等药物调节肠道菌群^[20-21]。路志正则强调“三焦气化失常”与肥胖的关系,提出“调枢机、畅三焦”的治法,注重肝脾同调与气机升降^[22]。由此可见,中医对单纯性肥胖的病机理解并非仅仅局限于体质量的增加或局部脂肪的堆积,中医认为单纯性肥胖是一种多种因素共同作用导致的慢性疾病,是脏腑失调、气血不畅、形气阴阳失调、津液代谢异常的表现^[23-25]。

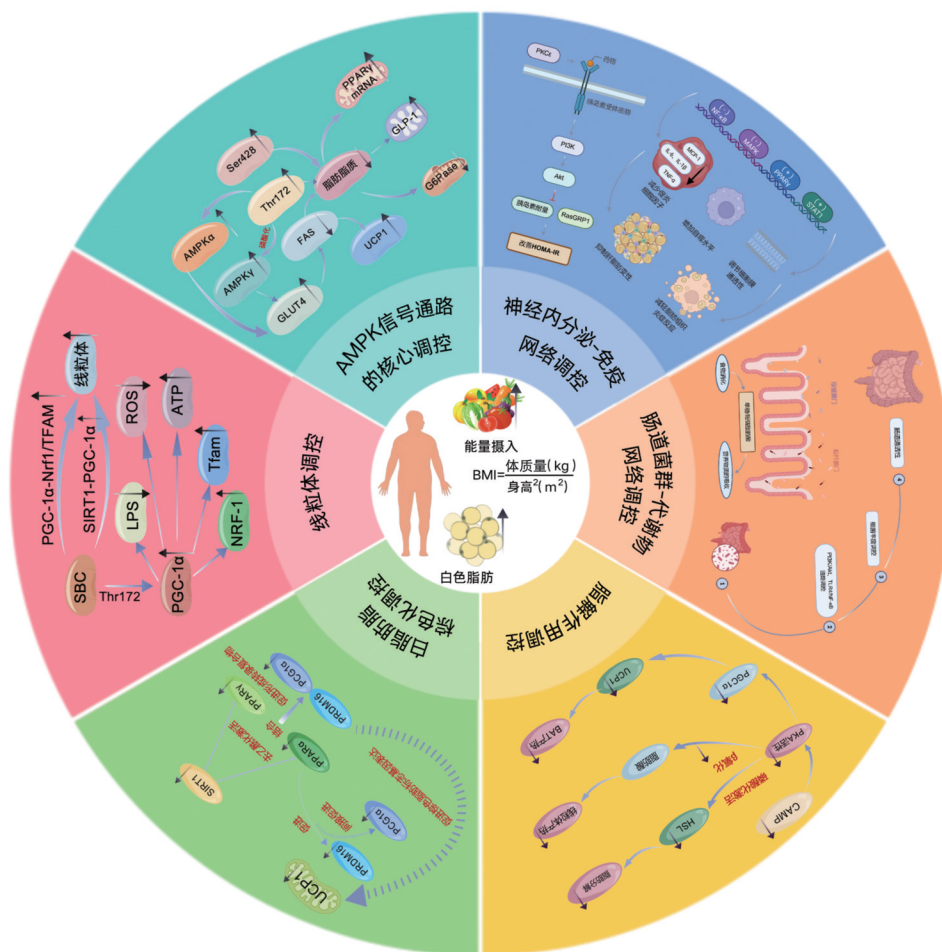
与中医学相比,西医对肥胖的机制研究聚焦于脂肪细胞增生、胰岛素抵抗等生理过程^[26]。而中医更强调整体观,认为肥胖是“脾虚为本、痰湿为标”,涉及肝郁、肾虚等多脏腑失调,以及气血津液代谢异常。

3 中药治疗单纯性肥胖的分子机制研究

单纯性肥胖的病理机制涉及多系统、多靶点的异常调控。中药通过“多成分-多靶点-多通路”的整合调节模式,在代谢调控、脂肪组织重塑及肠-肝-脑轴调节等层面发挥治疗作用,见图1。

3.1 代谢调控机制

3.1.1 AMPK 信号通路的核心调控 AMPK作为细胞能量代谢的“中枢调节器”,其Thr172位点磷酸化水平与肥胖呈显著负相关,直接调控机体的能量平衡。研究^[27]表明,肥胖状态下AMPK活性显著降低,导致肝脏脂质合成增加,骨骼肌葡萄糖摄取减少,下丘脑摄食中枢调控异常。参苓白术散源自宋代《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、山药、莲子、薏苡仁等十余味药材组成,是中医“健脾益气、渗湿止泻”的经典名方,尤善治疗脾虚湿盛证。张淑芹等^[28]研究发现,参苓白术散可显著上调链脲佐菌素诱导的肥胖型2型糖尿病小鼠肝脏组织中磷酸化肝激酶B1(LKB1)(Ser428位点)和腺苷酸活化蛋白激酶 α 1亚型(AMPK α 1)(Thr172位点)表达水平,同时抑制脂肪酸合成酶(FAS)活性,从而逆转肝脏脂质沉积。葛根苓连汤源自《伤寒论》,是中医治疗“协热下利”的经典方剂。该方还能通过多靶点调控能量代谢通路,在肥胖及2型糖尿病治疗中展现出显著疗效。张小清等^[29]研究证实,葛根苓连汤可通过以下机制改善代谢紊乱,方中黄芩苷-小檗碱复合物能特异性结合腺苷酸活化蛋白激酶 γ 亚基(AMPK γ),促进Thr172位点磷酸化,使腺苷酸活化蛋白激酶 α 亚基(AMPK α)活性提升2.1倍;激活后的AMPK通过促进骨骼肌葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)膜转位,抑制肝脏FAS表达,增加脂肪组织UCP1介导的产热。临床5年期随访研究^[30]显示,该方可使患者HOMA-IR指数降低34.2%,其机制为上调脂肪组织过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)水平,促进胰高血糖素样肽-1(GLP-



注:AMPK为腺苷酸活化蛋白激酶,BMI为体质指数,Ser428为磷酸化肝激酶B1(Ser428位点),Thr172为腺苷酸活化蛋白激酶 α 亚型(Thr172位点),FAS为抑制脂肪酸合成酶,AMPK γ 为腺苷酸活化蛋白激酶 γ 亚基,AMPK α 为腺苷酸活化蛋白激酶 α 亚基,GLUT4为骨骼肌GLUT4膜,UCP1为解偶联蛋白1,PPAR γ 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,GLP-1为胰高血糖素样肽-1,G6Pase为肝脏葡萄糖-6-磷酸酶,SBC为清脂方,PGC-1 α -Nrf1/TFAM为过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子1 α -核呼吸因子1/线粒体转录因子A通路,SIRT1-PGC-1 α 为沉默信息调节因子1-过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子1 α ,LPS为脂多糖,ROS为活性氧,ATP为三磷酸腺苷,Tfam为线粒体转录因子A,PRDM16为含PR域蛋白16,PPAR α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 α ,cAMP为环磷酸腺苷,PKA为蛋白激酶A,HSL为普通胰岛素,BAT为棕色脂肪组织,PI3K/AKT为磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B,TLR4/NF- κ B为Toll样受体4/核因子 κ B,PKC ϵ 为肝细胞内蛋白激酶C ϵ ,RasGRP1为RAS鸟苷释放蛋白1,HOMA-IR为胰岛素抵抗指数,MAPK为丝裂原活化蛋白激酶,STAT1为信号转导及转录激活因子1,MCP-1为单核细胞趋化蛋白-1,IL-6为白细胞介素-6,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α 。

图1 中药治疗单纯性肥胖的分子作用机制

1)分泌,抑制肝脏葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)活性。参苓白术散长期用药观察显示不良反应发生率仅3.2%,主要表现为轻度胃肠道反应^[31]。药代动力学研究^[32]证实,葛根芩连汤方中主要成分(葛根素、黄芩苷、小檗碱)的消除半衰期分别为5.2 h、7.8 h和9.1 h,未发现蓄积毒性。综上,中药复方可通过多成分协同作用调控AMPK信号通路,成为改善肥胖及相关代谢紊乱的有效干预手段。

3.1.2 线粒体调控 线粒体作为机体能量代谢的“核心细胞器”,其结构与功能的损伤在肥胖症中被视为能量代谢失衡的关键诱因。研究^[33]表明,线粒体是机体内负责能量代谢的重要细胞器,也是体内产生热量的重要场所。肥胖状态下,RAS样原癌基因A(RALA)的异常激活会促进裂变蛋白线粒体动力相关蛋白(Drp1)

在Ser637位点的去磷酸化,导致线粒体过度分裂为无效碎片,并伴随氧化磷酸化能力下降^[34]。这种病理改变不仅使脂肪细胞产热能力和脂肪酸 β -氧化效率显著受损,还会通过线粒体DNA(mtDNA)突变累积,进一步加剧代谢紊乱^[34]。值得注意的是,线粒体碎片化与胰岛素抵抗、系统性炎症呈显著正相关,形成“代谢-炎症恶性循环”。

三黄泻心汤源自《金匱要略》,由大黄、黄芩、黄连组成,白虎加术汤源自《类证活人书》,两方合用形成的清脂方(SBC)具有促进线粒体生成、减轻炎症反应、改善肥胖合并非酒精性脂肪性肝病(NAFD)的作用,其通过激活过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子1 α (PGC-1 α)-核呼吸因子1(Nrf1)/线粒体转录因子A(TFAM)通路促进线粒体生物合成,SBC可通过上调

SIRT1-PGC-1 α 通路,增强线粒体 DNA 复制及呼吸链酶活性,增加脂肪细胞中线粒体数量^[35]。在 NAFLD 小鼠模型中,该方剂显著升高肝脏 PGC-1 α 表达水平,并激活其下游基因 *Nrf1* (促进 mtDNA 转录) 和 *Tfam*, 从而促进线粒体生物发生^[35]。三黄泻心汤中的黄芩素和大黄素可通过激活 AMPK 磷酸化 (Thr172 位点), 间接增强 PGC-1 α 活性, 形成能量代谢“正反馈”调控轴^[36]。在 NAFLD 合并肥胖模型中, SBC 显著恢复线粒体膜电位, 使三磷酸腺苷 (ATP) 产量提高, 并通过调控 AMPK/ATP 合酶抑制因子 1 (IF1) 通路改善线粒体呼吸链复合物 (如复合物 I、III、IV) 的活性, 降低活性氧 (ROS) 累积。

大柴胡汤源自《伤寒论》, 李龙春等^[37] 研究显示, 大柴胡汤可升高肥胖大鼠肝脏 PGC-1 α 表达水平, 促进线粒体生物合成, 使线粒体数量增加。大柴胡汤中的黄芩、枳实等成分可调节肠道菌群 (如增加双歧杆菌丰度), 减少脂多糖 (LPS) 引发的全身炎症, 间接缓解线粒体氧化应激^[38]。研究^[39] 显示, 肠道菌群改善可使肝脏线粒体呼吸功能增强, 而葛根芩连汤同样通过色氨酸代谢调控菌群-线粒体互作, 改善能量代谢紊乱。

3.2 脂肪组织重塑机制

3.2.1 白色脂肪棕色化调控 胎盘哺乳动物有 3 种主要类型的脂肪细胞——白色、米色和棕色, 白色脂肪组织 (WAT) 和棕色脂肪组织 (BAT) 在调节能量代谢中起关键作用^[40]。在冷暴露或 β 肾上腺素能刺激等情况下, 白色脂肪可转化为米色脂肪, 从而促进产热, 增加能量消耗^[41]。棕色脂肪组织是婴儿和小型哺乳动物产热的主要来源, 它通过 UCP1 介导的非颤抖产热促进能量消耗, 可能代表着一个很有前途的治疗靶点^[42]。棕色和米色脂肪细胞虽然只占总脂肪组织的一小部分, 但其参与产热可以产生相当大的代谢影响。当完全激活时, BAT 可以使小鼠全身能量消耗增加 100% 以上, 人类能量消耗增加 40% ~ 80%^[43]。

张小清等^[29] 研究表明葛根芩连汤可以促进 BAT 分化相关转录因子蛋白表达均上调, 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α), 可减少脂质积累。

3.2.2 脂解作用调控 脂肪代谢紊乱作为肥胖早期代谢综合征的核心环节, 其病理特征表现为脂肪组织的病理性重构、脂解-脂化动态平衡失调及系统性脂肪酸代谢障碍。在长期能量过剩状态下, 脂肪细胞通过 PPAR γ 介导的脂质蓄积通路发生体积扩张, 当储存容量达到临界阈值时, 将触发脂解调控失序、脂肪酸溢出效应、异位脂质沉积等级联反应^[44]。这一过程通过“脂肪-肝脏-肌肉”代谢轴形成正反馈循环, 最终导致全身性胰岛素抵抗和低度炎症状态。

首荟通便胶囊由何首乌、芦荟、决明子、人参、阿胶、枸杞子、白术、枳实组成, 该方将益气养阴药与解滞

消浊药相结合, 具有促进排便、减肥降脂的作用。现代研究^[45-46] 表明, 该方通过环磷酸腺苷依赖蛋白激酶 A (cAMP-PKA) 通路促进脂肪分解和增强 BAT 产热来预防肥胖。Wu 等^[47] 研究发现, 首荟通便胶囊通过激活 G 蛋白偶联受体信号和 cAMP-PKA 通路, 降低了 WAT 权重及增加了 BAT 权重, 直接促进脂肪细胞脂解以及能量代谢, 显著降低了小鼠体质量。方中决明子归肝、大肠经, 其乙醇提取物中的决明内酯和醌茜等成分通过调节丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 逆转胱冬酶 3 (CASP3) 和人表皮生长因子受体 (EGFR) 上调, 降低其基因表达, 并抑制磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA) 下调, 减少细胞内脂质堆积, 促进脂质代谢^[48]。

苓桂术甘汤源自《金匮要略》, 由茯苓、桂枝、白术和甘草组合而成, 其主要作用是温阳化气、健脾化饮、淡渗利湿。张援等^[49] 研究证明, 苓桂术甘汤可能通过干预微小 RNA-125a (miR-125a)/雌激素相关受体 α (ERR α)/肉碱棕榈酰转移酶 1C (CPT1C) 途径影响脂肪酸分解, 下调小鼠血清的总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平; 下调各组小鼠肝脏游离脂肪酸 (FFA)、TG 水平。方中茯苓有健脾化痰、利水渗湿之效, 茯苓多糖通过降低血脂指标如 TG、TC、LDL-C 等, 调节胆固醇逆向转运 (RCT) 相关因子表达, 改善肝脏脂质沉积^[50]。

3.3 肠-肝-脑轴调控机制

3.3.1 肠道菌群-代谢物网络调控 肠道菌群是一类人体肠道内的数目众多、结构复杂的微生物群落, 主要由厚壁菌门和拟杆菌门组成, 可以帮助机体消化食物, 将其转变为可吸收的单糖或短链脂肪酸, 促进机体对营养物质的吸收, 其失调与肥胖的发生发展密切相关^[51]。荷叶中的荷叶碱可通过抑制致病菌 (如幽门螺杆菌) 和促进益生菌 (如乳酸菌) 的增殖^[52], 参与 LPS 生物合成和脂质代谢改善高脂饮食 (HFD) 引起的脂质代谢紊乱^[53], 并通过降低肠道通透性^[54], 改善肠道微生态平衡。黄芪中的多种成分具有调节肠道菌群的作用, 黄芪多糖通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)、Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路, 减缓变形菌门丰度的增加, 同时增加 Muribaculaceae 家族细菌丰度 (梭状芽孢杆菌和拟杆菌属占该类相对丰度的 80% 以上), 改善肠道菌群失调^[55]。16S 核糖体 RNA 测序及非靶向代谢组学检测结果^[56] 发现, 黄芪甲苷逆转了 HFD 饲喂导致的小鼠肠道微生物 Shannon 指数降低, 使表达胆盐水解酶 (BSH) 细菌丰度显著降低, 抑制 BSH 活性, 从而抑制共轭胆汁酸解离, 起到治疗肥胖作用。麦冬中麦冬皂苷 D 能够降低小鼠因高脂饮食引起的体质量增加, 抑制 TC 和 TG

升高,改善肝脂肪变性,且对厚壁菌门和拟杆菌门丰度的改变具有调控作用,实现多种方式调控肠道菌群失调^[57]。

3.3.2 神经内分泌-免疫网络调控 中药对神经内分泌-免疫网络的调控在治疗单纯性肥胖中的核心在于改善肥胖伴随的慢性低度炎症状态和胰岛素抵抗。

慢性低度炎症和氧化应激是肥胖的重要病理特征。黄芪大补元气,黄芪多糖可通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的分泌^[58],减轻脂肪组织炎症反应^[59]。广泛存在于槐米、牡丹皮、菊花、山楂等多种中药中的槲皮素,可通过降低血清中 TNF- α 和 IL-6 水平缓解炎症,并靶向 PPAR α / γ 调节糖异生以改善肝脏脂肪堆积^[60]。黄连有清热燥湿、泻火解毒之功,黄连中的药根碱可以剂量依赖性地减轻体质量并降低组织中 IL-6、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 TNF- α 等炎症因子的表达,通过抑制 c-Jun/c-Fos 转录因子复合物形成下调巨噬细胞金属蛋白酶 12(Mmp12)基因转录和蛋白表达,改善肥胖及其相关炎症^[61];黄连中的小檗碱可以通过抑制 NF- κ B 信号通路和 MAPK 信号通路激活,增强 STAT1 信号通路的激活^[62],调节细胞膜通透性和离子交换功能^[63],增加自噬水平等多种途径抑制细胞因子的产生和释放,有效调节炎症反应,抑制肝脂肪变性。

胰岛素抵抗是肥胖的主要症状之一^[64]。胰岛素与其受体结合后能够激活胰岛素受体底物和 PI3K 等下游信号分子,进而促进葡萄糖转运蛋白的转位,增加葡萄糖的摄取和利用,维持血糖水平的稳定。而在胰岛素抵抗病理状态下其传导过程受损,会削弱胰岛素降糖功能,导致血糖水平升高^[65]。苓桂术甘汤能调节蛋白磷酸酶 1 调控亚基 3A 和自噬相关蛋白 3 的 N6-甲基腺嘌呤修饰水平,显著降低肥胖型 NAFLD 患者的稳态模型 HOMA-IR 水平^[66]。四妙丸能够显著抑制棕榈酸诱导的肝细胞内蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ)的激活过程,进而通过调节 PKC ϵ /胰岛素受体底物 1(IRS1)/PI3Ks/蛋白激酶 B(PKB)信号通路,改善胰岛素抵抗^[67]。健脾清化方可降低高脂饮食诱导肥胖直接碘化氧化(DIO)小鼠体质量,改善 DIO 小鼠腹腔糖耐量、腹腔胰岛素耐量,降低 RAS 鸟苷释放蛋白 1(RasGRP1)表达,升高紧密连接蛋白的表达,提示其可能通过调节 RasGRP1/p38 丝裂原活化蛋白激酶(P38 MAPK)通路,影响肠道通透性,进而改善 DIO 小鼠的胰岛素抵抗^[68]。

4 小结与展望

近年来,中医药在单纯性肥胖治疗领域的研究取得了突破性进展,其作用机制已从单一代谢调控拓展

至多系统、多靶点的整合干预。中药复方及其活性成分可通过代谢调控、脂质重塑、肠道-代谢轴调节等途径发挥减重效应。真实世界研究^[69]显示,中医药综合干预可使肥胖患者 6 个月内平均减重 10.01%,且副作用发生率低于 5%。

然而,该领域仍面临三大核心挑战。首先中药治疗肥胖的机制研究深度不足,现有研究多聚焦于单一通路(如 AMPK),对中药多成分协同作用的网络调控机制解析不够系统;其次,临床证据薄弱,大部分的文献为动物实验或小样本观察性研究,缺乏符合循证医学国际指南(CONSORT)标准的高质量随机对照试验(RCT);再者,缺失中药复方制备标准化研究,中药复方制备工艺、剂量效应关系及疗效评价体系尚未统一。因此未来研究需聚焦于中药治疗肥胖机制研究的纵向深化,例如结合单细胞测序与空间转录组技术,解析中药对脂肪组织异质性的调控规律,建立“成分-靶点-网络”多维图谱,阐明复方协同效应。临床研究方面应推动多中心 RCT,严格遵循随机试验的标准协议条目(SPIRIT)标准进行试验注册。开发基于人工智能的动态疗效预测模型,实现个体化用药。除此以外,可参照《肥胖症诊疗指南(2024 年)》^[70],建立中药质量控制指纹图谱与代谢标志物联评体系,整合代谢组学与影像学技术,量化肝脏脂肪含量变化等客观指标。

随着“肠-肝-脑轴”等新理论的提出,中医药在代谢性疾病防治中的系统优势将进一步凸显。预计到 2030 年,基于中医“态靶辨治”理论的个体化方案将使肥胖治疗有效率提升至 78%^[71]。通过深化基础与临床研究的衔接,中医药不仅能为全球肥胖防控提供“中国方案”,更可将推动传统医学与现代精准医学的范式融合,最终实现从“经验医学”向“循证医学”的历史性跨越。

参考文献:

- [1] 世界肥胖联合会.世界肥胖联合会:2035 年全球过半人口将超重或肥胖[J].新民周刊,2023(9):29.
- [2] 中国营养学会肥胖防控分会,西安交通大学全球健康研究院,国际肥胖与代谢性疾病研究中心,等.2025 年世界肥胖报告[J].西安交通大学学报(医学版),2025,46(2):363-379.
- [3] 陈信颖,高玉芳,高昂,等.中医药治疗单纯性肥胖研究文献可视化分析[J].中国中医药图书情报杂志,2024,48(4):165-170.
- [4] 刘小庆,刘清银,张会芳,等.单纯性肥胖患者血脂及血糖异常与痛风发生的关系[J].航空航天医学杂志,2025,36(4):408-410.
- [5] 金昕,侯瑞芳,杨雪蓉,等.从多种中医辨证角度探索中医经典古籍对肥胖症病机的认识[J].上海中医药杂志,2023,57(2):79-83.
- [6] 宗和.警惕奥利司他可能引起严重肝损害风险[J].中国医药科学,2011,1(7):10.
- [7] 胡婷婷,范丽妃,郭玉琴,等.芪归抵挡汤通过 Sirt1/p53/NF- κ B p65

- 途径改善糖尿病肾病代谢记忆效应[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(18): 20-29.
- [8] 郭思玉. 父亲体重状态和儿童饮食行为对学龄前儿童体格发育影响的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [9] 聂振霞, 李长友, 王素平. 面向社区的减肥降脂运动处方的实验研究[J]. 体育科技文献通报, 2009, 17(7): 1-2, 6.
- [10] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.
- [11] 任青娟. 单纯性肥胖人群 2 型糖尿病发病相关危险因素分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [12] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 88-111.
- [13] WANG X, HE Q, ZHOU C, et al. Prolonged hypernutrition impairs TREM2-dependent efferocytosis to license chronic liver inflammation and NASH development [J]. Immunity, 2023, 56(1): 58-77.
- [14] 段娟. 《内经》肥胖三型的测量方法及与中医证候相关性的研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2009.
- [15] 张瑞娟, 陈延, 黄智斌, 等. 《脾胃论》脏气法时升降浮沉补泻之图阐释[J]. 中国中医基础医学杂志, 2025, 31(5): 745-747.
- [16] 史周莹, 陈积宏, 李慧欣, 等. 朱丹溪辨治肥胖症学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(8): 4406-4409.
- [17] 王春潺, 谭丽, 艾菲拉·艾克帕尔, 等. 基于虚气滞论治围绝经期肥胖[J]. 环球中医药, 2025, 18(5): 1041-1044.
- [18] 孙璐, 唐咸玉, 张鹏, 等. 益气化痰活血法改善超重/肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢紊乱及肥胖抑制素的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 180-185.
- [19] 刘维, 王朝旭. 从叶天士“久病入络”思想辨治类风湿关节炎痰瘀痹阻证[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 865-866.
- [20] 温志歌, 黄一珊, 杨映映, 等. 全小林从“土壅”论治肥胖[J]. 中医杂志, 2022, 63(10): 914-917.
- [21] 白煜, 白宇宁, 连凤梅, 等. 全小林辨治肥胖型 2 型糖尿病脂代谢紊乱临证思路[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1114-1116.
- [22] 刘喜明, 路洁, 苏凤哲, 等. 路志正教授调理脾胃法治疗疑难病证的学术思想研究之二[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4): 233-237.
- [23] 史晓娜, 陶枫, 陆灏, 等. 肥胖证候和证素分布特征的文献研究[J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(4): 53-57.
- [24] 李卉, 林莹宣, 倪青, 等. 单纯性肥胖中医综合诊疗思路与方法[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(11): 105-108.
- [25] 付守强, 朱莉莉, 徐婧, 等. 基于“阳化气、阴成形”思想探讨激活脂肪组织产热在肥胖症辨治中的应用[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 84-88.
- [26] PASQUALI R, CASANUEVA F, HALUZIK M, et al. European society of endocrinology clinical practice guideline: Endocrine work-up in obesity [J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(1): G1-G32.
- [27] LIN S C, HARDIE D G. AMPK: Sensing glucose as well as cellular energy status [J]. Cell Metab, 2018, 27(2): 299-313.
- [28] 张淑芹, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 AMPK 信号通路探讨参苓白术散改善肥胖型 2 型糖尿病小鼠的作用机制[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2737-2742.
- [29] 张小清, 许文华, 肖鑫, 等. 葛根苓连汤促进糖尿病大鼠棕色脂肪分化改善糖脂紊乱的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4462-4470.
- [30] 欧阳华, 王章元, 崔桂梅. 苓桂术甘汤治疗抗精神病药物所致代谢综合征疗效分析[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(12): 1085-1088.
- [31] 付芳, 刘莉娜, 章新友, 等. 基于 Meta 和网络药理学分析参苓白术散治疗糖尿病肥胖的作用机制[J]. 中国现代中药, 2024, 26(7): 1208-1218.
- [32] 孙慧慧, 方英立, 王向玲, 等. 表柔比星联合环磷酰胺致 2 级间质性肺炎 1 例[J]. 上海医药, 2024, 45(13): 69-71, 81.
- [33] WU J, LI J, FENG B, et al. Activation of AMPK-PGC-1 α pathway ameliorates peritoneal dialysis related peritoneal fibrosis in mice by enhancing mitochondrial biogenesis [J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 1545-1557.
- [34] XIA W, VEERAGANDHAM P, CAO Y, et al. Obesity causes mitochondrial fragmentation and dysfunction in white adipocytes due to RalA activation[J]. Nat Metab, 2024, 6(2): 273-289.
- [35] REN Z, XIAO G, CHEN Y, et al. SBC (Sanhuang Xiexin Tang combined with Baihu Tang plus Cangzhu) alleviates NAFLD by enhancing mitochondrial biogenesis and ameliorating inflammation in obese patients and mice [J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(11): 830-841.
- [36] 杨萍, 黄清杰, 李喜香, 等. 中药通过调控信号通路影响能量代谢的研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(11): 3715-3720.
- [37] 李龙春, 李晓晔, 杜小华, 等. 大柴胡汤通过 CREB/PGC-1 α 通路保护营养型肥胖大鼠肝脏线粒体功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 26-31.
- [38] 张旭. 基于 PINK1/Parkin 信号通路研究加味大柴胡汤调节线粒体自噬改善胰岛素抵抗肥胖的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [39] 徐霞. 参苓白术散药动学及其治疗脾虚湿困型溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [40] CHENG L, ZHANG S, SHANG F, et al. Emodin improves glucose and lipid metabolism disorders in obese mice via activating brown adipose tissue and inducing browning of white adipose tissue [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 618037.
- [41] LI B Y, PENG W Q, LIU Y, et al. HIGD1A links SIRT1 activity to adipose browning by inhibiting the ROS/DNA damage pathway [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 42(7): 112731-112755.
- [42] GRALLE M. The neuronal insulin receptor in its environment [J]. J Neurochem, 2017, 140(3): 359-367.
- [43] ANGUEIRA A R, SHAPIRA S N, ISHIBASHI J, et al. Early B cell factor activity controls developmental and adaptive thermogenic gene programming in adipocytes [J]. Cell Rep, 2020, 30(9): 2869-2878.
- [44] RYDÉN M, ANDERSSON D P, BERNARD S, et al. Adipocyte triglyceride turnover and lipolysis in lean and overweight subjects [J]. J Lipid Res, 2013, 54(10): 2909-2913.
- [45] 梁勇, 张齐猛, 葛斌, 等. 基于生物信息学和实验验证探讨首荟通便胶囊治疗便秘的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(4): 150-157.
- [46] 马云, 韩振明, 马健, 等. 首荟通便胶囊中 7 种成分测定及其提取工艺优化[J]. 中成药, 2022, 44(5): 1580-1583.
- [47] WU K, KUANG J, HUANG N, et al. Shouhui Tongbian Capsule ameliorates obesity by enhancing energy consumption and promoting lipolysis via cAMP-PKA pathway [J]. Phytomedicine, 2025, 138: 156375.
- [48] HUANG L, ZHU H, TANG Y, et al. Exploring the mechanism of

- Cassiae semen in regulating lipid metabolism through network pharmacology and experimental validation[J]. Biosci Rep, 2023, 43(2): 1-15.
- [49] 张援, 杨卓, 曹媛, 等. 苓桂术甘汤干预 miR-125a/ERR α /CPT1C 途径影响脂肪酸分解减缓小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025[2025-06-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20250109.1533.006.html>.
- [50] 王琪格, 曹媛, 宋囡, 等. 茯苓多糖对 ApoE $^{-/-}$ AS 小鼠肝脏脂质沉积及胆固醇逆向转运相关蛋白表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7): 2637-2643.
- [51] FRAZIER K, KAMBAL A, ZALE E A, et al. High-fat diet disrupts REG3Y and gut microbial rhythms promoting metabolic dysfunction[J]. Cell Host Microbe, 2022, 30(6): 809-823.
- [52] 熊万涛, 廖加抱, 杨智霞, 等. 荷叶碱对肥胖模型小鼠肠道菌群及慢性炎症的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 2104-2111.
- [53] WANG Y, YAO W, LI B, et al. Nuciferine modulates the gut microbiota and prevents obesity in high-fat diet-fed rats[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(12): 1959-1975.
- [54] SHI Z, FANG Z Y, GAO X X, et al. Nuciferine improves high-fat diet-induced obesity via reducing intestinal permeability by increasing autophagy and remodeling the gut microbiota[J]. Food Funct, 2021, 12(13): 5850-5861.
- [55] YUAN H, XU G, LIU J, et al. Astragalus mongholicus polysaccharides alleviate insulin resistance through modulation of PI3K/AKT, TLR4/NF- κ B signaling pathway and microbiota in rats with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. J Tradit Complement Med, 2025, 15(3): 274-285.
- [56] 翟园园. 黄芪甲苷通过调节肠道菌群缓解饮食诱导肥胖的机制研究[D]. 保定: 河北大学, 2020.
- [57] 陈奕瀚, 张雅心, 江伟豪, 等. 麦冬皂苷 D 对高脂饲养 ApoE $^{-/-}$ 小鼠血脂及肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2020, 51(13): 3501-3508.
- [58] ZHONG M, YAN Y, YUAN H, et al. Astragalus mongholicus polysaccharides ameliorate hepatic lipid accumulation and inflammation as well as modulate gut microbiota in NAFLD rats[J]. Food Funct, 2022, 13(13): 7287-7301.
- [59] CHEN G, JIANG N, ZHENG J, et al. Structural characterization and anti-inflammatory activity of polysaccharides from Astragalus membranaceus[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 241: 124386.
- [60] ZHAO J, SUN Y, YUAN C, et al. Quercetin ameliorates hepatic fat accumulation in high-fat diet-induced obese mice via PPARs[J]. Food Funct, 2023, 14(3): 1674-1684.
- [61] MA Z, LI J, ZHU J, et al. Jatropha retarda obesity by modulating transcription factor c-Jun/c-Fos to downregulate Mmp12-mediated inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 152: 114405-114419.
- [62] PU Z, WEN H, JIANG H, et al. Berberine improves negative symptoms and cognitive function in patients with chronic schizophrenia via anti-inflammatory effect: a randomized clinical trial[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 41-53.
- [63] WANG K, YIN J, CHEN J, et al. Inhibition of inflammation by berberine: Molecular mechanism and network pharmacology analysis[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155258-155269.
- [64] GUILLAUSSEAU P J, MEAS T, VIRALLY M, et al. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab, 2008, 34(2): 43-48.
- [65] 刘璇, 丁雨晴, 夏若寒, 等. 运动防治胰岛素抵抗: Keap1/核因子 E2 相关因子 2 信号通路的作用与分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(35): 7578-7588.
- [66] DAI L, XU J, LIU B, et al. Lingguizhugan Decoction, a Chinese herbal formula, improves insulin resistance in overweight/obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease: a translational approach[J]. Front Med, 2022, 16(5): 745-759.
- [67] JIN J, XU Y, LIU W, et al. Simiao Wan alleviates obesity-associated insulin resistance via PKC ϵ /IRS-1/PI3K/Akt signaling pathway based on network pharmacology analysis and experimental validation[J]. Tradit Med Res, 2023, 8(10): 60-73.
- [68] 刘亚华, 韩煦, 金荣懿, 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.
- [69] 舒梓心, 朱绘, 卢晨霞, 等. 基于真实世界数据中医药综合方案干预肥胖症的临床疗效研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(2): 154-158.
- [70] 国家卫生健康委员会. 肥胖症诊疗指南(2024年版)[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(1): 6-30.
- [71] 冉津川, 孙小序, 孙文善, 等. 态靶辨治诊疗思想在肥胖干预一体化建设中的作用和地位[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(1): 1-5.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2025-04-18