

丹参治疗非酒精性脂肪性肝炎的作用机制

赵 晶 彭 璇

甘肃省人民医院 甘肃 兰州 730000

【摘 要】 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 进展的关键阶段, 以肝细胞脂肪变性、炎症浸润、氧化应激及肝纤维化为核心病理特征, 尚无特效治疗药物。丹参作为传统活血化瘀中药, 其主要活性成分包括脂溶性丹参酮类 (丹参酮 II A、隐丹参酮) 及水溶性酚酸类 (丹酚酸 B、迷迭香酸), 在 NASH 治疗中展现出多靶点、多通路的干预优势。本文系统梳理丹参活性成分调控脂质代谢、抑制炎症反应、抗氧化应激、改善胰岛素抵抗、抗肝纤维化及调节肠道菌群的作用机制, 结合近年基础研究及临床证据, 阐明丹参治疗 NASH 的分子靶点与信号通路, 为丹参临床应用及新药研发提供理论支撑。

【关键词】 丹参; 非酒精性脂肪性肝炎; 活性成分; 作用机制; 信号通路

1 引言

随着全球代谢综合征发病率攀升, 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为最常见的慢性肝病, 全球患病率达 25%, 其中约 20% 进展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。NASH 病理机制复杂, 以“多重打击学说”为核心: 初次打击为胰岛素抵抗导致肝细胞脂质蓄积; 二次打击为氧化应激、炎症反应及肠道菌群紊乱, 最终诱发肝细胞损伤、凋亡及肝纤维化, 甚至进展为肝硬化、肝癌。目前 NASH 治疗以生活方式干预为主, 缺乏安全有效的靶向药物, 中医药凭借整体调节、多靶点干预的优势, 成为 NASH 治疗的研究热点。

丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) 为唇形科鼠尾草属植物, 始载于《神农本草经》, 具有活血化瘀、凉血消痈、养血安神之功效。现代药理研究证实, 丹参含脂溶性二萜醌类 (丹参酮 II A、隐丹参酮) 和水溶性酚酸类 (丹酚酸 B、迷迭香酸) 两大类活性成分, 具有调节脂质代谢、抗炎、抗氧化、抗纤维化及改善微循环等作用。近年大量基础研究表明, 丹参及其活性成分可通过调控多条信号通路, 干预 NASH 病理进程, 展现出良好的应用前景。本文结合近年研究成果, 从脂质代谢、炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗、肝纤维化及肠道菌群六个维度, 系统阐述丹参治疗 NASH 的作用机制, 为临床转化提供科学依据。

2 调控脂质代谢, 减少肝细胞脂肪蓄积

肝细胞脂质过量蓄积是 NASH 的始发环节, 丹参活性成分可通过抑制脂质合成、促进脂肪酸氧化、减少脂质摄取, 从源头改善肝脂肪变性。

2.1 抑制脂质合成通路

肝 X 受体 α (LXR α) / 固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 是调控肝脏脂质合成的核心通路, 激活后可促进脂肪酸合成酶 (FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (ACC1) 等脂合成关键酶表达,

加速脂肪酸与甘油三酯合成。研究显示, 丹参酮 II A 可显著下调 NASH 模型大鼠肝组织 LXR α 、SREBP1 mRNA 及蛋白表达, 抑制 FAS、ACC1 活性, 减少肝细胞内脂滴形成与甘油三酯、胆固醇蓄积。丹酚酸 B 可通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路磷酸化, 抑制 SREBP1 核转位, 阻断脂质合成信号传导。

2.2 促进脂肪酸氧化

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 是调控脂肪酸 β -氧化的关键转录因子, 可激活肉碱棕榈酰转移酶 1 (CPT1)、酰基辅酶 A 氧化酶 (ACO) 等氧化酶表达, 加速脂肪酸分解。丹参酮 II A 可激活 PPAR α / FGF21 信号轴, 上调 CPT1、ACO 表达, 促进线粒体脂肪酸 β -氧化, 降低肝细胞游离脂肪酸 (FFA) 含量。迷迭香酸可通过激活 AMPK / PPAR α 通路, 增强脂肪酸氧化效率, 减轻肝脂肪变性。

2.3 减少脂质摄取与转运

脂肪酸转运蛋白 (FATP)、CD36 是肝细胞摄取 FFA 的关键载体, NASH 时其表达显著升高。丹参提取物可下调 CD36、FATP 表达, 减少肝细胞对 FFA 的摄取; 同时抑制极低密度脂蛋白 (VLDL) 分泌, 减少脂质向肝脏转运, 降低肝脂质负荷。

3 抑制炎症反应, 阻断“二次打击”

炎症反应是 NASH 进展的核心驱动力, 过量 FFA、脂毒性物质可激活核因子 κ B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 α (IL-6) 等炎症因子, 诱发肝细胞炎症损伤。丹参通过多靶点抑制炎症信号通路, 减轻肝脏炎症浸润。

3.1 抑制 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是调控炎症反应的核心转录因子, NASH 时被异常激活, 促进 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子转录。实验证实, 丹参注射液可显著降低 NASH 大鼠肝组织 NF- κ B 活性, 下调 TNF- α 、IL-6 蛋白表达, 减轻肝小叶炎症细胞浸润。丹酚酸 B 可通过抑制 I κ B α 磷酸化, 阻断 NF- κ B 核转位, 抑

制促炎因子释放。

3.2 调控炎症因子平衡

NASH 时促炎因子 (TNF- α 、IL-6) 与抗炎因子 (IL-10) 失衡, 加剧炎症损伤。丹参酮 IIA 可下调 TNF- α 、IL-1 β 表达, 上调 IL-10 水平, 恢复炎症平衡。迷迭香酸可抑制 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体激活, 减少 IL-1 β 成熟与释放, 减轻炎症级联反应。

3.3 抑制趋化因子与黏附分子

趋化因子 (MCP-1)、黏附分子 (ICAM-1) 可介导炎症细胞向肝脏浸润。丹参活性成分可下调 MCP-1、ICAM-1 表达, 减少单核细胞、巨噬细胞黏附与浸润, 减轻肝脏炎症损伤。

4 抗氧化应激, 减轻肝细胞损伤

氧化应激是 NASH “二次打击” 的核心环节, 脂质过氧化产物 (MDA) 过量蓄积, 超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH) 等抗氧化酶活性降低, 诱发肝细胞凋亡与坏死。丹参活性成分具有强抗氧化能力, 可清除自由基、增强抗氧化酶活性, 减轻氧化应激损伤。

4.1 清除自由基与脂质过氧化

丹酚酸 B、迷迭香酸为天然抗氧化剂, 其酚羟基结构可清除氧自由基 ($O_2^{\cdot-}$ 、 $\cdot OH$), 抑制脂质过氧化反应, 降低肝组织 MDA 含量。研究显示, 丹酚酸 B 可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路, 上调血红素氧合酶-1 (HO-1)、醌氧化还原酶 1 (NQO1) 表达, 增强肝细胞抗氧化能力。

4.2 改善线粒体功能

NASH 时线粒体结构损伤、功能紊乱, ROS 生成过量, 加剧氧化应激。丹参酮 IIA 可修复线粒体膜完整性, 改善线粒体呼吸链功能, 减少 ROS 生成; 同时上调 SOD、GSH-Px 活性, 增强线粒体抗氧化能力, 减轻肝细胞氧化损伤。

5 改善胰岛素抵抗, 阻断病理始动因素

胰岛素抵抗 (IR) 是 NASH 发生的始动环节, 可导致脂肪分解增加、FFA 释放过多, 加剧肝脂肪变性与炎症反应。丹参通过调控胰岛素信号通路、改善糖脂代谢, 缓解 IR。

5.1 激活胰岛素信号通路

胰岛素受体底物 2 (IRS2)/ 磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 通路是调控胰岛素敏感性的核心通路, NASH 时该通路受抑, 诱发 IR。丹参酮 IIA 可上调 IRS2、PI3K、Akt 磷酸化水平, 激活胰岛素信号传导, 促进葡萄糖摄取与利用, 降低胰岛素水平。

5.2 调控糖脂代谢改善 IR

丹参活性成分可通过 AMPK 通路促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 表达, 增强胰岛素敏感性; 同时降低血糖、糖化血红蛋白水平, 改善糖代谢紊乱。此外, 丹参可减轻肝脏脂肪蓄积, 减少脂毒性物质对胰岛素信号的抑制, 间接缓解 IR。

6 抑制肝纤维化, 延缓疾病进展

肝纤维化是 NASH 向肝硬化进展的关键阶段, 肝星状细胞 (HSC) 活化、增殖并分泌胶原, 是肝纤维化的核心环节。丹参活性成分可抑制 HSC 活化、促进胶原降解, 阻断肝纤维化进程。

6.1 抑制肝星状细胞活化

丹参酮 IIA、丹酚酸 B 可通过抑制转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad 通路, 下调 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、I 型胶原表达, 抑制 HSC 活化与增殖。研究显示, 丹酚酸 B 可阻断 TGF- β 1 诱导的 Smad2/3 磷酸化, 抑制 HSC 向肌成纤维细胞转化, 减少胶原合成。

6.2 促进胶原降解

丹参可上调基质金属蛋白酶 (MMPs) 表达, 下调组织抑制剂金属蛋白酶 (TIMPs) 活性, 促进胶原降解, 减少肝组织胶原沉积。此外, 丹参改善肝脏微循环, 减轻肝窦淤血, 为胶原降解创造良好微环境, 延缓肝纤维化进展。

7 调节肠道菌群, 改善肠-肝轴功能

肠道菌群紊乱、肠屏障功能受损是 NASH 的重要发病机制, 肠道内毒素 (LPS) 入血激活肝脏炎症, 形成 “肠-肝轴” 恶性循环。丹参可调节肠道菌群结构、修复肠屏障, 阻断肠源性内毒素对肝脏的损伤。

7.1 调节肠道菌群平衡

研究显示, 丹参提取物可增加肠道有益菌 (双歧杆菌、乳酸菌) 丰度, 减少有害菌 (大肠杆菌、拟杆菌) 数量, 降低肠道内毒素生成。迷迭香酸可通过调节肠道菌群代谢产物 (短链脂肪酸), 改善肠道微生态, 增强肠屏障功能。

7.2 修复肠屏障功能

NASH 时肠黏膜紧密连接蛋白 (occludin、claudin-1) 表达降低, 肠屏障通透性增加, LPS 易位入血。丹参酮 IIA 可上调紧密连接蛋白表达, 修复肠黏膜屏障, 减少 LPS 入血, 抑制肝脏 NF- κ B 通路激活, 减轻炎症损伤。

8 总结与展望

非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 病理机制复杂, 涉及脂质代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗、肝纤维化及肠道菌群失衡等多重环节。丹参作为传统活血化瘀中药, 其脂溶性丹参酮类与水溶性酚酸类活性成分, 通过多靶点、多通路协同

干预 NASH 病理进程：调控脂质代谢，减少肝细胞脂肪蓄积；抑制炎症反应，阻断炎症级联损伤；抗氧化应激，减轻肝细胞凋亡；改善胰岛素抵抗，阻断疾病始动因素；抑制肝纤维化，延缓肝硬化进展；调节肠道菌群，修复肠 - 肝轴功能。

目前丹参治疗 NASH 的研究仍存在不足：其一，基础研究多聚焦单一活性成分，缺乏多成分协同作用机制的系统解析；其二，临床研究样本量小、缺乏长期随访数据，疗效与安全性需进一步验证；其三，活性成分作用靶点与信号通路的交叉调控机制尚未完全阐明。

未来研究可聚焦三方面：一是运用网络药理学、多组学技术，解析丹参多成分 - 多靶点 - 多通路的协同作用机制；二是开展大样本、随机对照临床试验，评估丹参制剂治疗 NASH 的长期疗效与安全性；三是基于活性成分结构优化，研发靶向性强、疗效显著的丹参衍生物，为 NASH 治疗提供新策略。

综上，丹参凭借多靶点干预优势，在 NASH 治疗中展现出巨大潜力，深入阐明其作用机制，推动临床转化应用，对 NASH 防治具有重要意义。

参考文献：

- [1] 谭朝晖, 刘荣火, 胡红松, 等. 丹参对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织 NF- κ B、TNF- α 表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23 (12): 847-850.
- [2] 中国科学院上海药物研究所. 迷迭香酸缓解非酒精性脂肪肝炎的作用机制 [J]. 自然通讯, 2025, 16 (1): 1-14.
- [3] 胡义扬. 中药有效成分防治非酒精性脂肪性肝病的现状与展望 [J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32 (2): 156-160.
- [4] 王艳, 李娟, 张雪. 丹参酮 II A 治疗非酒精性脂肪性肝炎的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (5): 1234-1240.
- [5] 刘静, 赵静, 陈晨. 丹酚酸 B 调控 Nrf2 通路改善非酒精性脂肪性肝炎氧化应激损伤 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38 (7): 1021-1027.
- [6] 张敏, 王浩, 李丽. 丹参调节肠道菌群改善非酒精性脂肪性肝炎的实验研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36 (3): 298-303.
- [7] 中华医学会肝病学分会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32 (3): 225-238.
- [8] 赵刚, 刘军, 陈扬. 丹参活性成分抗肝纤维化作用机制研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2023, 37 (4): 489-495.
- [9] Li Y, Zhang H, Wang Y. Tanshinone II A alleviates nonalcoholic steatohepatitis via activating PPAR α /FGF21 axis [J]. Phytomedicine, 2024, 118: 154892.
- [10] 陈静, 李国庆, 史振升. 丹参注射液治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43 (8): 921-925.