

本文引用: 陈 瑞, 徐敏君, 路云博, 袁英棋, 初桐菲, 程 龙. 葛根素治疗代谢综合征作用机制研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45 (11): 2232–2238.

葛根素治疗代谢综合征作用机制研究进展

陈 瑞, 徐敏君, 路云博, 袁英棋, 初桐菲, 程 龙*

中国医科大学中药与生药教研室, 辽宁 沈阳 110122

〔摘要〕 代谢综合征是一组以肥胖、糖尿病、血脂异常、高血压、高尿酸血症和脂肪性肝病等聚集性发生为特征的临床症候群, 其发病机制包括胰岛素抵抗、慢性炎症、氧化应激、肠道菌群紊乱及血管功能异常等多个环节。葛根素是一种从葛根中提取的有效成分, 具有降血糖、改善胰岛素抵抗、扩张血管、改善肠道菌群、抗炎和抗氧化应激等功能, 对肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常、高尿酸血症和脂肪肝等疾病有一定的治疗作用, 是治疗代谢综合征的主要组成成分。本文系统综述葛根素治疗代谢综合征的作用机制, 为其临床应用和深入研究提供思路。

〔关键词〕 葛根素; 代谢综合征; 肥胖; 糖尿病; 胰岛素抵抗; 氧化应激; 炎症

〔中图分类号〕 R285

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.11.030

Research progress on the mechanism of action of puerarin in treating metabolic syndrome

CHEN Rui, XU Minjun, LU Yunbo, YUAN Yingqi, CHU Tongfei, CHENG Long*

Department of Chinese Medicine and Pharmacognosy, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110122, China

〔Abstract〕 Metabolic syndrome is a clinical syndrome characterized by the clustered occurrence of obesity, diabetes, dyslipidemia, hypertension, hyperuricemia, and fatty liver disease. Its pathogenesis involves multiple links, including insulin resistance, chronic inflammation, oxidative stress, intestinal microbiota imbalance, and vascular dysfunction, among others. Puerarin, an active ingredient extracted from Gegen (Puerariae Lobatae Radix), possesses functions such as lowering blood glucose, improving insulin resistance, dilating blood vessels, modulating intestinal microbiota, exerting anti-inflammatory effects, and combating oxidative stress. It has certain therapeutic effects on diseases including obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia, hyperuricemia, and fatty liver, serving as a key component in the treatment of metabolic syndrome. This article systematically reviews the mechanism of action of puerarin in the treatment of metabolic syndrome, providing insights for its clinical application and further in-depth research.

〔Keywords〕 puerarin; metabolic syndrome; obesity; diabetes; insulin resistance; oxidative stress; inflammation

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS), 又称内分泌代谢疾病, 是指人体的糖、脂肪、蛋白质等物质发生代谢紊乱的病理状态, 可导致多种疾病出现, 以肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、高血压、高尿酸和脂肪肝等症状合并出现为特点^[1]。MetS 可导致疾病

的发展, 包括 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM)、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 和癌症, 是当下人们面临的健康难题之一^[2]。据调查, 我国 MetS 总体患病率为 33.3%, 随着城市化和人口老龄化加剧, 我国

〔收稿日期〕 2025-07-11

〔基金项目〕 辽宁省博士科研启动基金计划项目 (2023-BS-093); 辽宁省大学生创新创业训练计划项目 (S202510159034)。

〔通信作者〕 * 程 龙, 男, 讲师, 博士, E-mail: chenglong@cmu.edu.cn。

一线城市人群中 MetS 发病率急剧上升^[3]。目前, MetS 发病还出现了低龄化趋势, 增大了其成年后罹患心血管疾病的概率^[3]。MetS 的发病机制尚未完全阐明, 其机制主要与氧化应激、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 异常激活和肠道菌群失调有关^[2]。目前, MetS 的治疗缺乏多靶点药物, 而葛根素作为天然成分, 因其多途径调节代谢的特性备受关注。

葛根素存在于豆科植物葛及野葛的干燥根中, 其化学名为 8-β-D-葡萄糖吡喃糖-4', 7-二羟基异黄酮, 分子式为 C₂₁H₂₀O₉。作为一种天然植物成分, 药理研究表明, 葛根素有降血糖、改善胰岛素抵抗、降血压、调血脂、降尿酸、抗炎和抗氧化应激等功能, 对肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常、高尿酸血症和脂肪肝等代谢性疾病有一定的治疗作用, 且毒性低, 无明显毒副作用^[3]。目前, 葛根素已在临床上被广泛应用于代谢性疾病、炎症、胃肠癌和重金属中毒等方面的治疗, 并已被开发出片剂、胶囊、颗粒、注射液、乳剂和微丸等制剂^[2]。本文综述葛根素治疗 MetS 的作用机制, 以期为葛根素在治疗 MetS 上的深入研究提供更多思路。

1 葛根素治疗 MetS 的作用机制

1.1 抗肥胖

肥胖是以脂肪堆积过多或异常为特征的常见代谢紊乱疾病, 是 MetS 的中心环节之一及主要诊断标准^[3]。肥胖是许多疾病的诱因, 不仅能增加代谢性疾病、心脑血管病、骨关节病、癌症等的患病率, 还对社交、情绪和睡眠及心理健康产生影响, 从而影响生活质量^[4]。肥胖的病因主要与家族遗传、环境因素、内分泌异常引起的低代谢率, 某些药物的毒副作用以及能量摄入和消耗的不平衡有关^[5]。

据报道, 葛根素可通过调节 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein, SREBP)-1 的活性和脂肪生成合成途径减少人肝癌细胞中的脂质积累, 并使 SREBP-1c、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FAS)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (fatty acyl-CoA desaturase-1, SCD-1) 和羟基甲基戊二酰辅酶 A 还原酶等脂肪生成基因的 mRNA 表达减少, 从而防治肥胖^[6]。一项研究通过

培养 3T3-L1 前脂肪细胞, 采用不同浓度葛根素进行干预, 发现葛根素可呈剂量依赖性地抑制 3T3-L1 前脂肪细胞的增殖和成脂分化, 促进 3T3-L1 前脂肪细胞的凋亡, 有效防止 3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞后进行脂肪储存, 具有较好防治肥胖的作用^[7]。有研究指出, 炎症因子的表达和分泌与肥胖程度呈正比, 而葛根素可明显降低巨噬细胞和由其分泌的炎症因子肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 的表达, 抑制脂肪组织的炎症, 从而治疗肥胖^[8]。研究发现, 葛根素可通过调节 5-羟基-L-色氨酸的含量增加血清素含量, 促进棕色脂肪组织摄取葡萄糖并将其转化为热能, 从而增强能量的消耗并抑制肥胖的发生^[9]。有研究表明, 特定细菌种类嗜黏蛋白阿克曼菌与小鼠和人类的肥胖呈负相关, 而葛根素可增加嗜黏蛋白阿克曼菌的密度, 其可通过促进肠道微生物群分泌多种消化酶共同参与肠道中食物的代谢吸收, 以预防肥胖^[10]。另外, 研究发现, 高剂量葛根素可通过激活肝脏法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 信号和恢复 FXR 介导的稳态增加高游离脂肪酸处理后小鼠的 FXR 表达, 以改善肥胖相关的脂质代谢紊乱和肠道微生物群失调, 并抑制脂肪合成^[11]。此外, 还有研究发现, 葛根素可以灭活迷走神经背核, 减少肠道对脂肪的吸收, 以预防肥胖; 但迷走神经背核中 γ-氨基丁酸受体亚基 α1 基因缺失会消除葛根素对脂肪吸收的抑制作用, 此时葛根素则可通过结合 γ-氨基丁酸受体亚基 α1 促进粪便脂肪排泄和抑制脂肪的吸收, 进而减轻体重^[12]。神经调节肽 U (neuromedin U, NMU) 是一种有效的厌食肽, 能抑制食物摄入; 而神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 是一种能诱导强大的进食反应和对碳水化合物的特殊食欲的促食欲肽。江道合等^[13]发现, 葛根素能使小鼠 NMU 表达升高并使 NPY 的表达下降, 刺激能量消耗, 使动物产生厌食反应, 减少食物的摄入量, 达到减肥的目的。同时, 证据表明, 内质网应激有助于肥胖的发生和进展, 葛根素则可以通过减轻内质网应激, 显著减轻斑马鱼幼虫的脂质积累^[14]。上述研究结果表明, 葛根素可通过减少脂质积累、抗炎和增强能量代谢等途径发挥抗肥胖作用。

1.2 抗糖尿病

糖尿病是常见的慢性代谢性疾病, 常分为胰岛素

依赖型的 1 型糖尿病(diabetes mellitus type 1, T1DM) 和非胰岛素依赖型的 T2DM。T1DM 以胰腺 β 细胞被破坏导致胰岛素缺乏为特征;T2DM 主要以高血糖、胰岛素抵抗为特征,常伴随多器官系统的慢性并发症,包括糖尿病肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性骨质疏松和糖尿病周围神经病变等。

胰岛素抵抗是 T2DM 的主要特征,也是 MetS 发病的关键环节,而葛根素可从多个方面改善胰岛素抵抗。高俊凤等^[15]发现,葛根素能通过下调肝脏细胞因子胎球蛋白 B 的表达水平干预 AMPK/乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)通路的相关蛋白的生命活动,增加 AMPK 磷酸化,降低 ACC 活性,从而改善胰岛素抵抗,调节糖脂代谢,延缓 T2DM 进程,激活 AMPK 信号通路,还能增强肝脏葡萄糖摄取能力,抑制糖异生关键酶的表达,从而降低空腹血糖水平。另外,研究发现,葛根素可通过增加胰岛 β 细胞表面胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体的表达,使 GLP-1 与其受体结合,激活 GLP-1 受体通路,促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌和增强胰岛素敏感性,发挥保护胰岛 β 细胞生存和改善胰岛素抵抗的作用^[16]。LIANG 等^[17]发现,葛根素能通过抑制胱天蛋白酶/凋亡诱导因子信号通路阻止糖尿病引起的细胞和线粒体凋亡,保护正常的胰岛功能。内皮功能障碍是 T2DM 血管并发症发病机制中的主要步骤。有研究发现,葛根素可通过抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活 pyrin 结构域含蛋白 3 炎症小体来减轻炎症反应,改善内皮功能障碍,以防治 T2DM 血管并发症^[18]。邹洁等^[19]发现,葛根素能降低 T2DM 模型小鼠血管组织中血管细胞黏附分子和细胞黏附分子 mRNA 及蛋白的表达,减少小鼠血管内皮细胞的凋亡,从而有效减轻糖尿病小鼠血管内皮损伤。研究发现,葛根素可改善鼠胰岛 β 细胞株(MIN6 细胞)线粒体呼吸功能障碍和线粒体生物合成功能障碍,从而改善棕榈酸(palmitic acid, PA)导致的 MIN6 细胞线粒体氧化应激损伤及减轻 MIN6 细胞的凋亡,以达到改善 T1DM 的目的^[20]。研究发现,葛根素可特异性抑制 RSC96 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)转录激活,降低高糖环境下促炎性细胞因子的表达水平,减轻炎症并提升高糖环境下 RSC96 细胞的存活水平^[21]。此外,葛根素还可通过下调附睾白

色脂肪组织中激活转录因子 6、激活转录因子 4、内质网应激相关蛋白、免疫球蛋白重链结合蛋白的表达,以及降低蛋白激酶 R 样内质网激酶和真核生物起始因子 2 α 的磷酸化水平,抑制内质网应激,减轻对胰岛 β 细胞的损伤,缓解 T1DM^[22]。YIN 等^[23]研究发现,葛根素可通过激活蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路增加蛋白质合成,同时抑制自噬信号通路,从而改善链脲佐菌素诱导的 T1DM 大鼠的骨骼肌萎缩。有研究发现,葛根素可通过激活 AMPK/糖原合成酶激酶-3/ β -连环蛋白信号通路改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗与长期高糖状态引起的心肌损伤^[24]。另有研究发现,葛根素可通过调节 AMPK-mTOR 和细胞分化调控因子过氧化物酶体增殖物的活性激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) γ -NF- κ B 途径,从而改善胰岛素信号、糖脂代谢和减轻炎症损伤^[25]。综上所述,葛根素可通过激活 AMPK、保护胰岛 β 细胞、改善胰岛素抵抗、抗氧化应激和改善并发症等多种途径,发挥治疗糖尿病的作用。

1.3 抗高血压

血压受到神经、体液、代谢、激素、免疫等多种生理机制的调节,遗传、社会和环境因素分别或共同影响一个或多个血压调节机制,均可能引起血压升高。所以高血压发病原因比较复杂,超重、肥胖、过量饮酒和高钠低钾饮食等均会诱发高血压。

研究表明,葛根素可以促进内皮细胞增殖与迁移,帮助维持血管壁内皮的完整性,通过内皮依赖性的一氧化氮(nitric oxide, NO)途径和瞬时感受器电位香草醛受体亚型4通道的激活参与改善高脂饮食小鼠的血管内皮组织功能,以扩张血管,达到降压效果^[26]。另外,葛根素可通过 NO-可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)-环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号途径实现对自发性高血压大鼠肠系膜动脉的舒张效应,从而调节血压^[27]。还有研究发现,葛根素可通过改善机体血流动力学、微循环,促进局部血液流速,促使毛细血管网作用增强,对血小板、红细胞聚集进行抑制,使血液黏度降低,促进渗液快速吸收,以治疗妊娠高血压^[28]。RAS 的激活是高血压最为重要的发

病机制之一,研究发现,葛根素可通过增强 NO、cGMP 水平和磷酸化内皮一氧化氮合酶的表达,降低血管收缩性血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 1 型受体的丰度,防止 Ang II 与 Ang II 1 型受体结合后发挥作用,达到降低血压的目的^[29]。据报道,中枢神经系统中炎症因子的增加会促进高血压的发展,但葛根素可通过抑制盐诱导的高血压前大鼠下丘脑室旁核中的 ROS/Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/pyrin 结构域含蛋白 3 信号通路降低炎症反应,以达到预防高血压的效果^[30]。除了调节血压,葛根素还可以改善高血压导致的靶器官损伤。研究发现,葛根素可通过上调 miR-15b/195 表达和抑制非经典转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 改善心脏肥大^[31]。另外,葛根素也可以通过抑制氧化应激和激活脉管系统以及心脏中的 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 以抑制高血压诱导的心脏肥大以及重塑^[32]。另外,有研究发现,葛根素可通过调节 RAS 和丝氨酸/糖原合成酶激酶-3/酪氨酸激酶信号通路,减少相关活性物质如 NO 的生成,下调单核细胞趋化蛋白 1 和蛋白酶激活受体 2 mRNA 表达,降低心肌局部 Ang II 含量,减轻巨噬细胞浸润,从而治疗自发性高血压心肌纤维化^[33]。上述研究结果表明,葛根素通过改善血管功能、减少活性物质和保护靶器官等方式抵抗高血压引起的病理状态。

1.4 抗高脂血症

高脂血症 (hyperlipidemia, HLP), 也称高脂或血脂异常,通常指血浆中甘油三酯 (triglyceride, TAG) 和 (或) 总胆固醇 (total cholesterol, TC) 升高,低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低,可见于不同年龄和性别的人群,可导致多种疾病,如动脉粥样硬化、心脑血管梗死和非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等。

研究发现,葛根素可减少磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt/mTOR 信号通路蛋白磷酸化,升高脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) mRNA 相对表达水平,降低 SREBP-1C、FAS mRNA 表达量,进而起到调节 HLP 的作用^[34]。葛根素可增加沉默调节蛋白 3 的表达、调节能量代谢,

还可提高 AMPK 的磷酸化活性、调节糖脂代谢,最终达到改善脂代谢紊乱的目的^[35]。研究发现,AMPK/mTOR 信号通路调节其下游信号分子 SREBP-1C、调节脂肪酸和胆固醇合成、在肝脏中参与脂质代谢、调控 FAS 和 ACC 的表达,而葛根素可降低 SREBP-1C、ACC、FAS mRNA 的转录水平,进而调节 HLP^[36]。研究显示,葛根素可通过显著增加 PPAR α 和肉毒碱棕榈酰基转移酶-1A mRNA 的含量,促进脂酸 β 氧化来消耗机体内多余的脂肪酸,分解脂质,减少脂肪合成^[37]。TAG 和 TC 是人类血脂的主要成分,葛根素可使高脂饲料喂养 30 d 的大鼠血清 TC、TAG、HDL 下降,LDL 升高^[38]。研究发现,葛根素可通过调节铅处理大鼠肝脏中羟基甲基戊二酰辅酶 A 还原酶和 LDL-C 受体的表达,显著抑制 HLP 的发生^[39]。另外,有研究表明,肝脏胆固醇 7 α -羟化酶的低表达可诱导高胆固醇血症的发展,而葛根素可提高经四氯化碳处理的小鼠肝脏胆固醇 7 α -羟化酶的表达,通过影响肝脂质生物合成和代谢基因的表达来抑制 HLP^[40]。研究发现,葛根素可通过增加 HLP 小鼠肠道菌群的相对丰度降低菌群多样性、修复小鼠肠道黏膜屏障、减轻肠道炎症水平,最终调节 HLP^[41]。NAFLD 的特征是由非饮酒引起的肝脏脂肪沉积过多,葛根素对其的改善作用体现在多个机制层面。(1) 氨基酸层面。葛根素可提高高糖高脂诱导的 NAFLD 中低水平的 L-蛋氨酸、L-丝氨酸等,抑制炎症因子释放和脂质过氧化,改善小鼠肝脏代谢紊乱,治疗 NAFLD^[42]。(2) 针对细胞凋亡信号通路。NAFLD 患者肝细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK1) 活化程度高,在 ASK1 活化过程中,双特异性磷酸酶 9 能抑制其磷酸化,而研究发现,葛根素可增加小鼠肝脏双特异性磷酸酶 9 的蛋白表达,进而治疗 NAFLD^[43]。由此可见,葛根素可通过保护靶器官、抑制脂质合成和减轻炎症反应等方式抗 HLP。

1.5 抗高尿酸血症

高尿酸血症是由于嘌呤代谢异常所引起的一种代谢类综合征,其特征是尿酸生成增多或排泄障碍所导致的血液中尿酸含量过高,同时高尿酸血症还会引发多种并发症,如急性痛风性关节炎 (acute gouty arthritis, AGA) 和肾损伤等。高尿酸血症的发生主要取决于尿酸代谢的两个方面。一方面是影响

嘌呤代谢的重要酶,导致尿酸生成增多;另一方面是影响主要存在于肾脏、负责尿酸排泄的尿酸盐转运蛋白和有机阴离子转运体,以及改善高尿酸血症肾损伤的有机阳离子转运体等,造成尿酸排泄减少^[44]。

研究发现,黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO),可以将黄嘌呤氧化成尿酸,而葛根素能抑制 XO 的活性,减少尿酸的生成^[45]。肠道是尿酸肾外排泄的主要途径^[46]。朱现菊等^[47]发现,伴随尿酸升高,小鼠肠渗透性也升高,并且与尿酸水平呈正相关,导致肠屏障损伤。龚番文等^[48]研究发现,葛根素可以改善动物肠道形态和抗氧化能力,提高紧密连接 mRNA 表达、增强杯状细胞分泌功能、抑制肠道炎症、维护肠黏膜屏障功能,从而保护肠道健康。三磷酸腺苷结合盒转运体 G2(ATP-binding cassette superfamily G member2, ABCG2)基因编码的蛋白是较为重要的促肾小管上皮细胞排泌尿酸通道之一。张洪长等^[49]研究发现,葛根素能明显增强肾小管上皮细胞内碱性磷酸酶的活性,有效促进肾小管上皮细胞内 ABCG2 基因和蛋白的表达。高尿酸血症是发生痛风的生化基础,但仅有 5%~12% 的高尿酸血症患者会最终发展成痛风^[50]。熊逸晨等^[51]研究发现,葛根素治疗 AGA 有效,其可能的作用机制为通过阻断 TLR4/NF- κ B 通路,抑制白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、TNF- α 的产生,起到抗炎、镇痛、改善症状的作用。此外,高尿酸血症还会引发肾脏损伤,葛根素可通过整合膜蛋白 TLR4/衔接蛋白髓样分化初级反应基因 88 通路拮抗 NF- κ B p65,从而抑制巨噬细胞向 M1 型极化并减轻肾脏炎症损伤^[52]。综上所述,葛根素通过减少尿酸生成、促进尿酸排泄、减轻炎症和改善器官损伤等来治疗高尿酸血症。

1.6 抗脂肪性肝病

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是 MetS 的核心肝脏并发症,病理进程从 NAFLD 逐步延伸至 NASH,严重时可为肝硬化或肝癌,核心特征为肝脏脂质过度沉积(与脂肪酸摄取/合成增强、 β -氧化及 TAG 输出抑制相关)^[53]。

葛根素可通过多维度机制干预 FLD。研究显示,葛根素注射液可显著降低血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶水平,改善肝脏超声脂肪沉积评分,同时降低空腹血糖、胰岛素及稳态模型胰岛素抵抗指数,提示其对糖脂代谢及肝损伤具有改

善作用^[54]。另一项研究表明,与单纯干预组比较,葛根素联合生活方式干预组血清 TC、TAG 及 LDL-C 下降更显著,且通过检测发现肝内 TAG 含量明显降低^[55]。核心作用机制上,葛根素通过“脂质代谢双向调控-胰岛素抵抗修复-氧化应激与炎症抑制”协同干预 FLD,且均有实验验证。(1)双向调控脂质代谢以减少肝内 TAG 沉积。研究发现,葛根素既可下调小鼠肝脏 SREBP-1C、FAS 及 SCD-1 蛋白表达以抑制脂肪酸合成,又可上调过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶、肉碱棕榈酰转移酶-1A 活性以促进 β 氧化;在高糖刺激的人肝癌细胞中,葛根素还能激活 AMPK 通路抑制 ACC 以减少脂肪合成^[56]。(2)修复胰岛素信号以打破“抵抗-脂质堆积”循环。在 PA 诱导的胰岛素抵抗大鼠中,葛根素可恢复胰岛素受体底物-1 酪氨酸磷酸化、激活 PI3K/Akt 通路,增强肝细胞葡萄糖摄取与糖原合成,减少脂质沉积^[34]。(3)抑制氧化应激与炎症以阻止 NAFLD 进展为 NASH。在小鼠 NASH 模型中,葛根素可下调肝组织 TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达并抑制 NF- κ B 通路,同时提升超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性以降低丙二醛;在 PA 诱导的肝细胞炎症模型中,其还能抑制整合膜蛋白 TLR4/衔接蛋白髓样分化初级反应基因 88 通路以减少 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 分泌,并通过 Nr2 通路上调血红素加氧酶-1 和醌氧化酶维持氧化平衡^[57]。综上所述,本研究认为,葛根素抗 FLD 的核心机制体现为“代谢调节-应激缓解-炎症抑制”的多维度协同作用:以脂质代谢双向调控为基础,通过修复胰岛素信号打破代谢恶性循环,同时以炎症与氧化应激抑制阻止疾病进展,辅以氨基酸代谢调节及凋亡通路调控等特异性机制,共同干预 FLD。

2 总结

MetS 致病机制复杂,且并发症之间紧密联系,如心脏是糖尿病和高血压共同的靶器官,肥胖、HLP 和 FLD 均存在脂质异常,且炎症反应贯穿各类并发症。所以 MetS 是一组以肥胖、高血糖、血脂异常以及高血压等聚集发病,严重危害机体健康的临床症候群。随着社会经济的进步和生活方式的变革,MetS 的患病率逐年上升,成为一个重大的全球健康问题。本研究通过对葛根素的总结与分析,发现葛

根素可通过多途径、多靶点治疗 MetS。针对肥胖,其可通过抑制脂肪蓄积、抗炎、增强能量消耗和促进代谢改善病理状态;针对糖尿病,则通过改善胰岛素抵抗、促进胰岛素分泌、抑制炎症反应及减轻内皮损伤等调节糖代谢;在高血压治疗中,葛根素可通过扩张血管、促进血液流速、抗炎和保护靶器官发挥降压作用;针对 HLP,其机制包括减少脂肪合成、抗炎及重塑肠道菌群平衡;对于高尿酸血症,葛根素通过抗炎、保护靶器官及维护肠道屏障功能降低血尿酸水平;而在抗 FLD 方面,则通过减少脂质合成、抗炎和抗氧化应激损伤改善肝脏脂肪变性。本研究发现,葛根素治疗各个并发症的作用机制也有相似之处,其核心机制包括抗炎、抗氧化应激、激活 AMPK/PPAR α 等代谢调控通路,以及重塑肠道菌群平衡,体现了“多靶点协同”的优势。

参考文献

- [1] 许瀚,尹毅,赵燕. 运动干预对成人代谢综合征患者心血管危险因素影响的 Meta 分析[J]. 中国体育科技, 2020, 56(5): 59–70.
- [2] DAYI T, OZGOREN M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome[J]. Journal of Preventive Medicine and Hygiene, 2022, 63(2 Suppl 3): E56–E64.
- [3] 郑彩云,戴亨纷,陈莉娜. 葛根的药食功效和现代应用探析[J]. 中国现代中药, 2024, 26(10): 1815–1822.
- [4] 黄静瑜. 成人肥胖症新定义(194)[J]. 临床心电学杂志, 2024, 33(4): 314.
- [5] JURA M, KOZAK L P. Obesity and related consequences to ageing[J]. Age, 2016, 38(1): 23.
- [6] XU D X, GUO X X, ZENG Z, et al. Puerarin improves hepatic glucose and lipid homeostasis in vitro and in vivo by regulating the AMPK pathway[J]. Food & Function, 2021, 12(6): 2726–2740.
- [7] 李茂淋. 葛根素防治肥胖的作用机制探究及其微胶囊的构建[D]. 成都: 成都大学, 2024.
- [8] NOH J W, YANG H K, JUN M S, et al. Puerarin attenuates obesity-induced inflammation and dyslipidemia by regulating macrophages and TNF- α in obese mice[J]. Biomedicines, 2022, 10(1): 175.
- [9] OH C M, NAMKUNG J, GO Y, et al. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues[J]. Nature Communications, 2015, 6(1): 6794–6805.
- [10] 黄莉莉,谭周进,朱佳源,等. 葛根素对正常小鼠肠道微生物活性及消化酶活性的影响[J]. 湖南农业科学, 2022, (2): 40–43.
- [11] YANG C W, LIU H M, CHANG Z Y, et al. Puerarin modulates hepatic farnesoid X receptor and gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(10): 5274.
- [12] LYU Q Q, XUE W Z, LIU R X, et al. A brain-to-gut signal controls intestinal fat absorption[J]. Nature, 2024, 634(8035): 936–943.
- [13] 江道合,江青东. 葛根素对肥胖相关基因 NPY、POMC 和 NMU 表达的影响[J]. 现代牧业, 2022, 6(3): 5–9.
- [14] LIU Y S, YUAN M H, ZHANG C Y, et al. Puerariae lobatae radix flavonoids and puerarin alleviate alcoholic liver injury in zebrafish by regulating alcohol and lipid metabolism[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111121.
- [15] 高俊凤,刘曼曼,郭召平,等. 葛根素通过 Fetuin B-AMPK/ACC 信号通路减轻 2 型糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(6): 839–846.
- [16] LEE W Y. New potential targets of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in pancreatic beta-cells and hepatocytes[J]. Endocrinol Metab, 2017, 32: 1–5.
- [17] LIANG T, XU X H, YE D M, et al. Caspase/AIF/apoptosis pathway: A new target of puerarin for diabetes mellitus therapy[J]. Molecular Biology Reports, 2019, 46: 4787–4797.
- [18] YU L L, LIANG Q, ZHANG W F, et al. HSP22 suppresses diabetes-induced endothelial injury by inhibiting mitochondrial reactive oxygen species formation[J]. Redox Biology, 2019, 21: 101095.
- [19] 邹洁,张德德,陶毅,等. 葛根素减轻 KKAy 小鼠血管内皮细胞炎症反应[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(3): 433–437.
- [20] 陈铭. 葛根素通过 miR-124a 抗 2 型糖尿病胰岛 β 细胞线粒体氧化应激损伤的作用及机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
- [21] 涂世伟. 葛根素通过 NF- κ B 通路对高糖诱导的 RSC96 促炎细胞因子表达的影响[D]. 恩施: 湖北民族大学, 2021.
- [22] SUN J, LIU Y, ZHANG J J, et al. Puerarin attenuates insulin resistance by inhibiting endoplasmic reticulum stress and suppresses inflammation by modulating the JNK and IKK β /NF- κ B pathways in epididymal white adipose tissue of mice on a High-Fat diet[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2024, 68(16): e2400003.
- [23] YIN L, CHEN X, LI N, et al. Puerarin ameliorates skeletal muscle wasting and fiber type transformation in STZ-induced type 1 diabetic rats[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110977.
- [24] 孔令娟,计小清,刘岩,等. 葛根素通过调控 AMPK/GSK-3 β / β -catenin 信号通路缓解糖尿病大鼠心肌损伤[J]. 中药材, 2023, 46(2): 474–478.
- [25] GONG P, WANG J T, WANG S, et al. Metabolomic analysis of the puerarin hypoglycemic activity via AMPK-mTOR and PPAR γ -NF- κ B signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155546.
- [26] 郭梦婷,吕孝旺,王志玮,等. 葛根素对肥胖小鼠血压和主动脉内皮功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1492–

- 1497.
- [27] 吴 昀, 许云飞, 贺细菊, 等. 葛根素对自发性高血压大鼠肠系膜动脉舒张功能的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2019, 37(2): 142–147.
- [28] 石凤娟, 李琼霞. 葛根素注射液结合硫酸镁治疗妊娠高血压综合征临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(10): 1967–1970.
- [29] ZHANG L, LIU L S, WANG M Y. Effects of puerarin on chronic inflammation: Focus on the heart, brain, and arteries[J]. *Aging Medicine*, 2021, 4(4): 317–324.
- [30] GAO H L, YANG Y, TIAN H, et al. Puerarin alleviates blood pressure via inhibition of ROS/TLR4/NLRP3 inflammasome signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of Salt-Induced prehypertensive rats[J]. *Nutrients*, 2024, 16(16): 2580.
- [31] ZHOU Y X, ZHANG H, PENG C. Effects of puerarin on the prevention and treatment of cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 771793.
- [32] FANG X X, DONG S, WU Y, et al. Ameliorated biomechanical properties of carotid arteries by puerarin in spontaneously hypertensive rats[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2021, 21(1): 173.
- [33] 赵延帆, 曹宝国, 马 展, 等. 葛根素抗氧化作用及其对心血管病影响研究进展[J]. 沈阳: 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(6): 182–186.
- [34] 侯 迥, 张 童, 李 蕾, 等. 葛根素抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调节小鼠高脂血症的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2898–2901.
- [35] 王裕红. 葛根素通过 Sirt3/AMPK 信号通路改善奥氮平诱导的大鼠糖脂代谢紊乱[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(7): 513–516.
- [36] 李 蕾, 金妍伶, 吕碧君, 等. 葛根素通过 AMPK/mTOR 通路激活自噬治疗小鼠高脂血症[J]. 西安: 陕西科技大学学报, 2024, 42(5): 60–66, 76.
- [37] 张春艳, 宋玉松. 豆科植物野葛中生物活性物质葛根素对降脂功效及氧化途径[J]. 分子植物育种, 2022, 20(6): 2012–2017.
- [38] 王 昀, 王 菲. 葛根素体外对高脂血症模型大鼠降脂作用的实验研究[J]. 抗感药, 2016, 13(2): 263–266.
- [39] LIU C M, MA J Q, SUN Y Z. Protective role of puerarin on lead-induced alterations of the hepatic glutathione antioxidant system and hyperlipidemia in rats[J]. *Food And Chemical Toxicology*, 2011, 49(12): 3119–27.
- [40] MA J Q, DING J, ZHAO H, et al. Puerarin attenuates carbon tetrachloride-induced liver oxidative stress and hyperlipidaemia in mouse by JNK/c-Jun/CYP7A1 pathway[J]. *Basic & Clinical Pharmacol & Toxicology*, 2014, 115(5): 389–395.
- [41] 孙春斌. 基于肠菌代谢研究葛根调节高脂血症的机理[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [42] 丁文姣, 葛晶晶, 吴 优, 等. 葛根素缓解非酒精性脂肪肝小鼠肝脏代谢紊乱[J]. 现代食品科技, 2024, 40(4): 8–17.
- [43] 施凯舜, 徐 峥, 岳跃兵, 等. 葛根素基于肝脏 Dusp9-ASK1 信号通路对非酒精性脂肪肝小鼠模型作用影响[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(2): 105–107, 162–163.
- [44] 杨会军, 陈艳林, 彭江云. 抗尿酸血症天然产物的药理研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(8): 1483–1486.
- [45] PAN Y, LU Z, LI C, et al. Molecular dockings and molecular dynamics simulations reveal the potency of different inhibitors against xanthine oxidase[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(17): 11639–11649.
- [46] 樊明媛, 袁久术, 谢红艳, 等. 肠道微生态在高尿酸血症中的作用机制及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 329–338.
- [47] 朱现菊, 吕秋兰, 胡鹤鸣. 高尿酸血症小鼠模型构建及其对肠屏障损伤的影响[J]. 青岛大学学报(医学版), 2024, 60(4): 508–512.
- [48] 龚番文, 郅可欣, 陈乐乐, 等. 葛根素对动物肠道健康的调控及其在畜禽生产中的应用[J]. 中国畜牧杂志, 2024, 60(9): 28–34.
- [49] 张洪长, 张 莹, 律广富, 等. 葛根素对人肾近曲小管上皮细胞 ABCG2 表达影响[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(3): 74–77.
- [50] 邵小飞. 珠海市社区居民高尿酸血症流行病学调查及其与慢性肾脏病的相关性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [51] 熊逸晨, 吴瀚枫, 张恩婷, 等. 葛根素对急性痛风性关节炎大鼠 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 14–18.
- [52] HU Z, CHEN D, YAN P, et al. Puerarin suppresses macrophage M1 polarization to alleviate renal inflammatory injury through antagonizing TLR4/MyD88-mediated NF- κ B p65 and JNK/FoxO1 activation[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155813.
- [53] HUTCHISO A L, TAVAGLIONE F, ROMEO S, et al. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): beyond insulin resistance[J]. *Journal of Hepatology*, 2023, 79(6): 1524–1541.
- [54] 向 芳. 葛根素注射液治疗代谢综合征 64 例临床观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(11): 48–49.
- [55] 宋铁群. 葛根总黄酮胃肠道粘附漂浮制剂的制备与研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [56] 王 璐, 陈秋燕, 梁 韬, 等. 葛根素通过 NLRP3-Caspase-1-CSDMD 通路抑制高糖诱导的 MIN6 细胞焦亡[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(11): 1221–1227.
- [57] 韩诗雨, 田 静, 韩 煦, 等. 葛根素调控氧化应激与炎症反应改善小鼠脂肪性肝病[J]. 中国中西医结合杂志, 1–8[2025–10–18]. <https://link.cnki.net/urlid/11.2787.R.20250630.1957.008>.