

潜在抗肥胖天然产物研究进展

鲁春华, 张晓春, 臧晚霞, 沈月毛*

(中药功效成分发掘与利用全国重点实验室, 天然产物化学生物学教育部重点实验室,
山东大学药学院, 山东 济南 250012)

摘要: 肥胖是导致多种代谢性疾病如胰岛素抵抗、糖尿病、心血管疾病、脂肪肝等的重要致病因素之一。探索治疗肥胖安全有效的新药物、新靶标和新机制是目前急需解决的科学问题。近年来研究发现, 抑制机体慢性炎症、改变食欲、诱导白色脂肪组织棕色化和脂肪组织产热、抑制脂肪酶活性和脂肪合成、调控肠道菌群成为治疗肥胖和代谢紊乱有吸引力的策略。天然产物特别是食源性天然化合物具有低毒和多靶点药理作用, 成为抗肥胖药物开发和研究的热点。本综述总结了近年来发表的 80 余个天然小分子以及它们在促进白色脂肪组织棕色化、减肥降脂、改善慢性炎症和调控肠道菌群等多方面的潜在作用, 可为抗肥胖药物和膳食补充剂的开发提供参考。

关键词: 肥胖; 慢性炎症; 白色脂肪组织; 肠道菌群; 天然分子

中图分类号: R859

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)05-0054-26

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.05.009

Research Progress on Potential Anti-Obesity Natural Products

LU Chunhua, ZHANG Xiaochun, ZANG Wanxia, SHEN Yuemao

(State Key Laboratory of Discovery and Utilization of Functional Components in Traditional Chinese Medicine,
Key Laboratory of Chemical Biology of Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences,
Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT: Obesity is one of the important causative factors leading to various metabolic diseases such as insulin resistance, diabetes, cardiovascular disease, and fatty liver. The development of novel therapeutic targets, mechanisms and safe, effective anti-obesity agents remains an urgent scientific challenge. In recent years, several promising strategies have emerged, including suppression of chronic low-grade inflammation, modulation of appetite-regulating pathways, induction of white adipose tissue browning and thermogenesis, inhibition of lipase activity and *de novo* lipogenesis, and regulation of gut microbiota composition. Natural products, particularly bioactive compounds derived from dietary sources, have garnered significant attention due to their multi-target pharmacological effects, favorable safety profiles, and potential for long-term use. This comprehensive review summarizes over 80 natural small molecules reported in recent years, focusing on their role in promoting adipose remodeling, enhancing lipids metabolism, attenuating metabolic inflammation, and restoring gut microbial homeostasis. We aim to provide valuable insights for the development of next generation anti-obesity drugs and functional food supplements.

KEY WORDS: obesity; chronic inflammation; white adipose tissue; gut microbiota; natural molecules

肥胖是由于能量摄入和消耗的长期不平衡导致的白色脂肪组织过度堆积引起的一种病理状态, 是多种代谢性疾病如胰岛素抵抗、糖尿病、心血管疾病、脂肪肝等的重要致病因素^[1]。肥胖正成为 21 世纪人类面临的主要健康和社会经济问题之一, 因此预防和治疗肥胖已成为全球研究的热点之一^[2]。改变生活方式、手术和药物治疗是当下治疗肥胖的重要方法。抗肥胖药物, 如肠道酯酶抑制剂、食欲抑制剂(主要作用于中

枢神经系统), 虽有一定减肥功效, 但其易引发高血压、心率加快、抑郁和自杀行为等副作用, 该类型药物西布曲明、芬氟拉明和利莫纳班已相继退市。另外, 一些抗糖尿病药物也有减肥作用, 如双胍类、 β -肾上腺素受体阻断剂、 α -糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂利拉鲁肽和度拉糖肽等, 但是也有较大的副作用, 如: 双胍类虽可以提高胰岛素敏感性但易引起乳酸

基金项目: 国家自然科学基金(22377067); 教育部创新团队(IRT_17R68)

作者简介: 鲁春华(1975-), 女, 教授, E-mail: ahua0966@sdu.edu.cn

* **通信作者:** 沈月毛(1965-), 男, 教授, 研究方向: 天然药物化学生物学, E-mail: yshen@sdu.edu.cn

中毒和消化道不适; α -糖苷酶抑制剂易引起恶心、呕吐、腹胀等不良反应^[3](临床使用的5种药物,有效剂量、机制、副作用等详见https://news.qq.com/rain/a/20241020_A05S2800)。真正有疗效的抗肥胖药物寥寥无几,无法满足临床需求。因此,探索治疗肥胖安全有效的新靶标、新机制和新药物是目前急需解决的科学问题。

人体脂肪组织主要有3种:白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和米色脂肪组织(beige adipose tissue, BAT)。WAT在成年人体内占比高,由含有大单房脂滴(mono-locular lipid droplets, MLD)且线粒体少的脂肪细胞组成,分布于皮下和内脏,其过度沉积是形成肥胖的主因。BAT细胞含多房脂滴(multi-locular lipid droplets, MLD),富含线粒体,线粒体内膜有解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1),可以将跨线粒体内膜的质子势能与ATP合成解偶联,将电化学能转化为热能,是哺乳动物非颤抖型产热的主要方式,在维持体温和抵抗肥胖中起重要作用^[4]。BAT分布于人类婴儿肩胛间和肾周,随着年龄的增长BAT退化。成人的BAT分布于颈部、锁骨上部和脊柱旁侧^[5]。在冷刺激或 β 肾上腺素激活后,WAT细胞棕色化,高表达UCP1的细胞数目明显增多,表现出与BAT细胞相似的形态和生化特征,包括多房脂滴、特异性核心产热基因的高表达如 *ucp1*、*cidea*、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)^[6]、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)及PR结构域蛋白16(PR domain-containing protein16, PRDM16)。但在产热机制和发育谱系等方面与BAT细胞不同,因此又被称作米色脂肪细胞^[7-8]。米色脂肪细胞的产热能力受冷刺激诱导是可逆的。寻找冷刺激以外的诱导因子(激动剂),促进脂肪细胞棕色化,正在成为调控能量代谢、治疗肥胖症的新策略^[9-10]。

近年来,慢性炎症和肠道菌群在肥胖中的作用逐渐被阐明。脂肪组织是一个内分泌器官,能分泌脂肪细胞因子如脂联素、瘦素、IL-6和TNF- α 等。同时脂肪具有独特的异质性,除脂肪细胞外还有巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞等^[11]。肥胖是白色脂肪

细胞不断扩增并导致促炎细胞因子分泌量增加,具有抗炎或胰岛素增敏特性的脂联素减少,导致慢性炎症,而炎症的长期积累加速肥胖的进程。当WAT增加时,会转变为一种发炎组织分泌促炎因子如IL-6和TNF- α 等,加速脂肪组织慢性炎症的发生^[12-13]。同时,肠道菌群的组成、基因丰富度的变化与脂肪量的增加、促炎性生物标志物和肥胖密切相关。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是引起全身低度炎症的主要原因之一。肠道菌群失调导致肠道通透性增加,LPS从肠道进入血液,从而促进细胞因子的产生来调节免疫细胞并引发炎症。

健康的饮食是人类生命的必需品,也是人类生存和发展的基础。食物中不同的营养成分对人体的生长发育、免疫和代谢等方面有重要作用。因此,科学合理的饮食结构对人类的身体健康至关重要。近年来,促进WAT棕色化和促进脂肪组织燃烧的内、外源因素包括药物和食源性天然小分子不断被发现和报道^[14-16]。水果和蔬菜等食品中的功能性成分通过多种途径和机制发挥抗肥胖的作用,已成为预防和治疗肥胖的热点。本论文综述了生物碱类、黄酮类、萜类、二芳基类和酚类等80余个具有减肥潜力的天然产物结构,以及它们通过抑制脂肪吸收和生成、促进脂解、抗炎和调控肠道菌群等多方面机制发挥减肥的初步效果,以期抗肥胖新靶标、新机制和药物新实体的研发提供参考。

1 生物碱类

生物碱是一类重要的有机含氮化合物,常为许多药/食用植物的有效成分,具有良好的生物活性。如鸦片中的吗啡具有强烈的镇痛作用,麻黄中的麻黄碱具有平喘作用,喜树中的喜树碱具有抗癌功效,辣椒中的辣椒素具有镇痛作用。近来研究发现生物碱在抗肥胖方面也发挥了重要作用,其化学结构见图1。

1.1 辣椒素(capsaicin, **1**) 化合物**1**是一种刺激性的香草酰胺类生物碱,存在于辣椒属植物中,在辣椒果实中的含量约为0.2%~1.0%,具有镇痛、抗癌和抗菌等药理活性^[17]。Baskaran等首次发现**1**通过激活瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)刺激WAT褐变。在饮食诱导肥胖(diet-induced obesity, DIO)小鼠中,给药32周,化合物**1**(浓度:0.01%)可提高基础代谢、

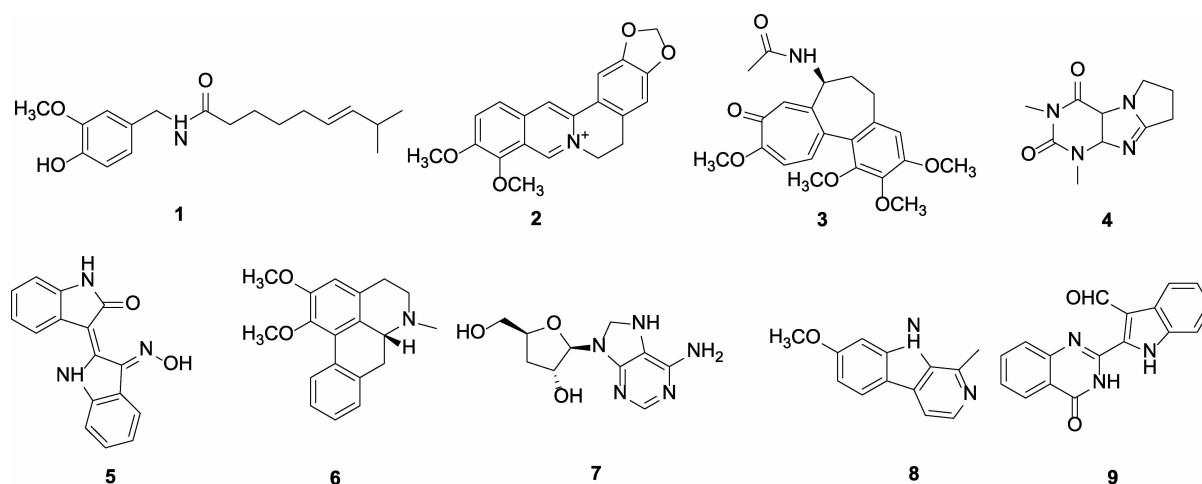


图 1 具有减肥活性的天然生物碱 1-9 的化学结构

减少体质量增加、增加产热和呼吸熵。从产热机制上, **1** 通过去乙酰化酶-1 (sirtuin-1, SIRT-1) 途径激活 TRPV1 通道, 诱导 PPAR γ 和 PRDM16 的磷酸化。随后, 脂肪组织中 PGC1 α 和 PRDM16 的上调触发了褐变的分子过程^[18], 或者直接激活脂肪细胞棕色化, 如 UCP1 表达、线粒体生物发生 (mitochondrial biogenesis, MB)、能量消耗速率和甘油再循环、激活脂代谢基因包括甘油激酶/甘油 3-磷酸脱氢酶 1 以及永生化人 BAT 中 UCP1 的表达^[19]。此外, **1** 还影响肥胖小鼠肠道菌群的结构和菌群代谢物短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 浓度、通过微生物-肠-脑轴途径抑制肥胖小鼠食欲、减少采食量、降低变形菌门等有害细菌的数量, 从而降低肠道中 LPS 的浓度, 减弱内毒素血症的影响, 降低慢性、低度炎症反应, 从而发挥降脂减肥的作用^[20]。

1.2 小檗碱 (berberine, 2) 化合物 **2** 又名黄连素, 是中药黄连中存在的季铵型异喹啉生物碱, 在临床中作为止泻药和抗菌药, 现代药理学研究证实 **2** 具有降低胆固醇、抗炎、改善胰岛素抵抗等功效。最近研究发现 **2** 能明显改善高脂高蔗糖饮食诱导下的肝脏脂质变性。通过提高 SIRT1 去乙酰化酶活性促进自噬相关蛋白 5 (autophagy related protein 5, Atg5) 去乙酰化, 不仅提高机体能量消耗水平, 而且促进白色脂肪棕色化, 同时产热相关基因 *ucp1*、*prdm16* 和碘甲状腺氨酸脱碘酶家族蛋白 2 (recombinant deiodinase, iodothyronine, type II, Dio2) 的水平发生明显上调。表明 **2** 可能通过激活成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 信号通路来增加脂肪组

织产热、增加机体能耗, 从而达到体质量减轻的效果^[21]。**2** 使脂肪细胞 UCP1 蛋白水平上调, 冷刺激后促进 *ucp1* 基因转录启动区上游转录响应元件 2 (nuclear factor erythroid-derived 2, NFE2) 与其亲和力明显增强, 从而促进 *ucp1* 基因的表达^[22]。王秋惠等^[23]研究表明 **2** 与 *ucp1* 基因启动子核苷酸片段形成的 G-四链体相互作用, 促进其构型改变, 可直接影响 *ucp1* 启动子活性, 上调分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞中 *ucp1* 的表达, 抑制脂滴的形成, 诱导白色脂肪棕色化。**2** 在临床上经常被用于治疗肠道细菌感染、减轻系统性炎症、增加肠道系统的屏障作用。其还可以显著改善高脂饮食小鼠 (high-fat diet, HFD) 体质量增加和血脂水平升高, 并增加双歧杆菌和乳酸杆菌的数量, 降低炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的水平^[24]。

1.3 秋水仙碱 (colchicine, 3) 化合物 **3** 最初从秋水仙属 (*Colchicum* L.) 植物中提取出来, 其可与微管蛋白二聚体结合, 阻止微管蛋白聚合, 使细胞停止于有丝分裂中期, 从而导致细胞死亡, 是有效治疗痛风性关节炎的常用药物。最近大量文献表明, 长期使用 **3** 可抑制炎症、改善胰岛素敏感性和其它与肥胖相关的代谢障碍^[25]。Choi 等^[26]发现 **3** 能够刺激 3T3-L1WAT 褐变。同时, 分子模拟分析和相关实验结果表明 **3** 与 γ -氨基丁酸 B 型受体 (gamma aminobutyric acid receptor type B, GABABR) 的拮抗作用和对 β 3-肾上腺素受体 (beta 3-adrenergic receptor, β 3-AR) 的激动作用促进 3T3-L1 细胞中 WAT 的褐变并刺激了 PKA/p38 MAPK 信号通路。

1.4 咖啡因 (caffeine, 4) 化合物 **4** 是一种黄嘌呤生

物碱化合物,存在于咖啡、茶、可乐和巧克力中,被广泛食用。作为一种中枢神经兴奋剂,**4**能够暂时地驱走睡意并恢复精力,临床上用于治疗神经衰弱和昏迷复苏。研究人员在人体和动物模型中发现**4**与减肥和增加能量消耗有关,并能够有效降低2型糖尿病的风险,但它是否能激活UCP1尚不清楚^[27]。**4**是小鼠下丘脑腺苷受体A1R的拮抗剂,经**4**(60 mg/kg)治疗的肥胖小鼠食物摄入量减少、体质量下降、能量消耗增加^[28]。Velickovic等^[29]研究表明:**4**(1 mM)增加了干细胞来源脂肪细胞的UCP1蛋白丰度、氧消耗、质子泄漏和线粒体生物发生;在体内**4**刺激了锁骨上区域的温度升高,因该位置是成人BAT的主要区域,因此,**4**有可能用于成人肥胖的治疗。

1.5 靛玉红(indirubin,5) 化合物**5**为双吡啶类生物碱,40 μ M浓度下对C3H10T1/2细胞没有明显的毒性,在5 μ M浓度下能够显著上调C3H10T1/2细胞中UCP1的表达,10 μ M浓度下增加了产热相关基因(*pgc1 α* , *dio2*, *cidea*, *prdm16*, *fgf 21*)和线粒体生物发生相关基因核因子E2nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, Nrf2)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)的mRNA水平。动物实验表明,**5**(3.5 mg/kg, 1次/2 d)灌胃给药8周,在不影响饮食的情况下抑制HFD诱导的小鼠体质量增加,改善葡萄糖稳态和肝脏脂肪变性,促进BAT的产热作用和线粒体生物发生,提高BAT活性,并诱导小鼠腹股沟皮下白色脂肪组织(inguinal subcutaneous white adipose tissue, iWAT)褐变,通过激活PKA和p38MAPK信号通路诱导UCP1在棕色脂肪细胞中的表达^[30]。

1.6 荷叶碱(nuciferine,6) 化合物**6**属于阿朴啡类生物碱,是荷叶中的主要降脂活性成分。HFD喂养添加**6**(浓度:0.1%)显著降低了HFD诱导的雄性C57BL/6J小鼠的体质量和脂肪量、改善糖脂代谢、增强能量消耗、改善肝脏脂肪变性、减小脂肪细胞的大小,显著促进腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)磷酸化、抑制脂肪固醇调节元件结合蛋白1(SREBP1)、脂肪酸合成酶-FAS和脂肪酸合成限速酶-ACC生成,促进甘油三酯分解的关键酶和限速酶-HSL和甘油三酯脂肪酶-ATGL分解,增加内脏附睾白色脂肪组

织(epididymal white adipose tissue, eWAT)中脂肪因子FGF21和锌 α 2糖蛋白-ZAG的表达,且能激活肝脏脂肪酸氧化和eWAT产热^[31],为其抗肥胖的临床应用提供了参考。许瀚元等^[32]研究表明**6**能显著抑制小鼠摄食量、降低肝细胞脂质累积、降低内脏脂肪组织面积和白色脂肪含量,降低DIO小鼠体质量增加。同时,显著降低小鼠肠道菌群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值,升高疣微菌门的丰度,发挥减肥的作用。

1.7 虫草素(cordycepin,7) 化合物**7**又名3'-脱氧腺苷,从蛹虫草的培养液中分离得到,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、降血糖、抗血小板凝集和降胆固醇等生理活性。药效实验表明,**7**能显著降低大鼠体质量、脂肪系数及总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平,诱导大鼠脑垂体瘤细胞中腺苷受体ADORA1的表达,抑制泌乳素的分泌,发挥预防肥胖和降低血脂的作用^[33]。此外,**7**能增加能量消耗、抑制体质量增加、改善代谢特征和葡萄糖耐量、减少WAT质量和脂肪细胞大小,并增强正常和HFD喂养小鼠的耐寒性,增加WAT和3T3-L1分化脂肪细胞中产热基因的表达,其中AMPK起重要作用,因此,**7**在治疗肥胖中具有潜在应用价值^[34]。动物实验表明,**7**具有良好的预防血脂升高和抗肥胖的作用。16s rDNA高通量测序结果表明,**7**能显著提高肠道菌群的多样性,降低厚壁菌门细菌的数量,增加拟杆菌门细菌的数量,降低能量的利用率,减少脂肪的累积,从而逆转长期HFD造成的肠道菌群紊乱^[35]。

1.8 骆驼蓬碱(harmine,8) 化合物**8**是一种具有神经活性的天然产物,也是单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)抑制剂。研究表明,**8**通过调节PPAR- γ 的表达,使自发性2型糖尿病小鼠(db/db小鼠)的胰岛素受体敏感^[36]。Nie等^[37]研究发现,**8**(50 mg/kg)持续给药8周能减少HFD引起的肥胖和代谢紊乱,减少血浆中游离脂肪酸、甾醇和甘油三酯并改善胰岛素敏感性,能量代谢与O₂消耗和热量生成显著增加;除了eWAT中的PRDM16外,UCP1、PGC1- α 和CIDEA的表达在WAT中变少,表明**8**诱导了WAT的褐变;RAC1-MEK-ERK途径对褐变有促进作用。

1.9 布沙他汀(bouchardatine,9) 化合物**9**是芸香科植物(*Bouchardatia neurococca*)中的主要生物碱成分。前期研究表明,**9**通过激活AMPK途径抑制脂肪

积累,提示 **9** 可以作为抗肥胖的潜在候选药物^[38]。深入的研究表明,**9** 可能会减少 SIRT1 激活介导的 3T3-L1 脂肪细胞中的脂质积累。隔天腹腔注射 **9** (50 mg/kg) 给与 HFD 喂养的雄性 C57BL/6J 小鼠,能抑制体质量增加并改善葡萄糖和脂质紊乱。重要的是,**9** 诱导 BAT 活化和 WAT 褐变,UCP1 表达上调,并促进线粒体生物发生,SIRT1-肝激酶 B1(LKB1-AMPK)轴是造成这些效应的原因^[39]。

2 黄酮类

黄酮类化合物(flavonoids)是具有 C₆-C₃-C₆ 结构骨架的一类分子,结构中常接连有酚羟基、甲氧基、甲基、异戊烯基和糖基等取代基。黄酮类化合物结构类型多样,包括黄酮(醇)、二氢黄酮(醇)、异黄酮、二氢异黄酮和查耳酮等,在蔬菜和水果等膳食中广泛存在,具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗毒力、预防心血管疾病等多样的生物活性。近年来,黄酮类化合物的减肥降脂活性受到众多科学家的广泛关注,成为研究的热点。

2.1 黄酮(醇)及其苷类 该类型化合物的化学结构见图 2。

2.1.1 槲皮素(quercetin, **10**)和五甲基槲皮素(pentamethylquercetin, **11**) 化合物 **10** 广泛存在于蔬菜、水果及中草药中,是天然的抗氧化剂,具有多种生物活性^[40]。其五甲基化产物 **11** 在 3T3-L1 脂肪细胞分化

早期能增加葡萄糖的消耗、抑制细胞甘油三酯(triglyceride, TG)的积累,并诱导棕色脂肪细胞特异性基因 *ucp1* 的表达。**11** 干预降低 HFD 小鼠的腰围、LEE 指数、WAT 重量和白色脂肪细胞大小,并增加了 BAT 重量,诱导 WAT 线粒体生物发生,上调 UCP-1 表达^[41]。**10** (浓度:0.1%)不影响小鼠摄食量,从第 9 周起降低了 HFD 小鼠血浆 TG 水平。**10** 并没有减少肠道脂肪酸的吸收,相反肝脏载脂蛋白 B-Apob 表达轻微降低,显著增加了 [³H]油酸盐的摄取和 *ucp1* 和 *elovl3* (超长链脂肪酸延长酶 3 基因)mRNA 的表达^[42]。总之,**10** 导致的 TG 降低可能至少部分是由于增加 WAT 的褐变,引起对 TG 衍生的脂肪酸的摄取。在高脂饲料中添加 0.05%的 **10**,厚壁菌门/拟杆菌门的比例降低,与减轻肥胖相关的拟杆菌属(*Bacteroides*)和阿克曼菌属(*Akkermansia*)的丰度显著提高^[43]。

2.1.2 山柰酚(kaempferol, **12**) 化合物 **12** 主要来源于姜科植物山柰(*Kaempferol galanga* L.)的根茎,广泛存在于各种水果和蔬菜中,具有防癌、抗癌、抗炎、抗氧化、抗菌和抗病毒等多种生理活性。**12** 作为降糖药罗格列酮的激动剂,在不影响脂肪生成的情况下增加 3T3-L1 细胞对葡萄糖的摄取,可作为新一代的胰岛素增敏剂。多项研究表明,**12** 通过抑制脂肪生成、促进脂肪分解^[44]、减轻肠道炎症和调节肠道菌群^[45],减少

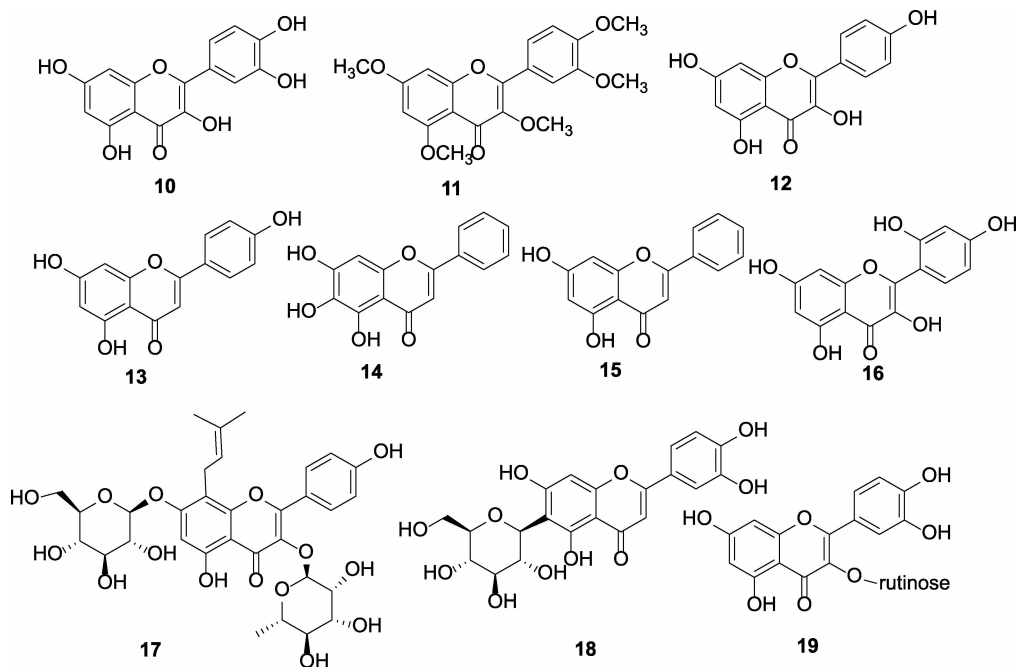


图 2 减肥活性天然黄酮(醇)类化合物 10~19 的化学结构

肥胖相关的下丘脑小胶质细胞活化^[46],促进肥胖小鼠体质量减轻^[47-48]。**12** 预处理通过 PKA 途径和 MAPK/ERK 途径影响了紧密连接和黏附连接蛋白的表达和装配,通过降低兼性厌氧菌和肠道炎症对肠道屏障稳态发挥一定的改善作用^[49]。

2.1.3 芹菜素(apigenin,13) 化合物 **13** 为膳食中常见的天然黄酮类成分,**13**(0.04%,W/W)可减轻 HFD 诱导的小鼠体质量增加、葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗,导致能量消耗增加,但对能量摄入无影响。**13** 能够激活脂肪分解,为棕色化提供更多的游离脂肪酸。此外,**13** 还降低了脂肪组织的代谢性炎症(NF- κ B, MAPK)^[50]。

2.1.4 黄芩素(baicalein,14) 化合物 **14** 是唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis*)的主要化学成分,具有改善脑血循环、增加脑血流量和抗血小板凝集的作用。陈美珍等^[51]报道了 **14** 可有效改善 C57BL/6 小鼠胰岛素抵抗、调节糖耐量、降低 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C),对高脂引起的肝脏脂肪变性有显著保护作用。通过筛选具有上调 UCP1 活性的天然产物库,发现 **14** 可降低 ATP 的产生,同时增加 BAT 中 *ucp1* 基因表达促进细胞产热,计算机模拟药物-蛋白质相互作用揭示了 **14** 和 UCP1 结合,该研究报道了 **14** 在治疗代谢和肥胖相关疾病中的作用^[52]。

2.1.5 白杨素(chrysin,15) 化合物 **15** 主要存在于西番莲、蜂蜜和蜂胶中,是一种潜在的治疗和预防剂。张涵等^[53]研究表明 **15** 作用于 NLRP3 炎性小体和 Caspase-1 蛋白,抑制 NLRP3 炎性小体活性,防治急性痛风性关节炎。体外研究表明 **15** 具有抗脂肪生成活性。Pai 等^[54]研究了其抗肥胖活性,表明 **15** 减少了小鼠对食物的摄取和蔗糖偏好、体质量、BMI、AC/TC 比、肥胖指数和热量摄入,同时显著增加大鼠粪便中的胆固醇水平;与 HFD 组相比,脂肪细胞的体积显著减小^[54]。Oriquat^[55]等表明 **15** 治疗能显著改善肥胖大鼠的组织学变化,显著且剂量依赖性地降低了肥胖大鼠的体质量增加、高血糖和胰岛素抵抗,激活了 AMPK 途径并抑制了 mTOR 和成脂途径,并以剂量依赖性方式控制肝组织中线粒体生物发生相关基因的表达。梅杰等^[56]用 **15** (50 μ M)干预胰岛素诱导的肥大脂肪细胞 3T3-L1,通过 2D-SDS-PAGE 和质谱分

析确定其靶点是膜联蛋白 A2(ANXA2)和热休克蛋白 60 (Hsp60),其机制是通过 ANXA2/MAPK 及 Hsp60/myd88 的两个炎症信号通路发挥抗肥胖作用。

2.1.6 桑黄素(morin,16) 化合物 **16** 来源广泛,具有良好的抗氧化、抗癌、抗炎和降血糖等作用^[57]。给予 HFD 饮食诱导的脂质异常和血管内皮功能障碍的大鼠 **16**(分别为 50 和 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)3 周,其体质量和脏器指数 LW/BW 比值均显著降低^[58],并通过激活 PPAR γ 来改善胰岛素抵抗^[59]。在 HFD 诱导的肥胖模型中,给药 8 周评估结果表明 **16** 正向调节 ppar- α 以及脂联素(adiponectin)的 mRNA 表达^[60]。

2.1.7 淫羊藿苷(icariin,17) 淫羊藿是中医药常用的药物,现代药理学研究表明淫羊藿在脂质代谢的调控中起重要作用,**17** 是其主要成分,可以减少脂肪组织的扩张和脂滴的蓄积等^[61]。**17** 处理后,实验小鼠体质量、皮下 WAT 积聚程度和血清 TC 均显著降低,PGC-1 α 、含 III 型纤连域蛋白 5(fibronectin type III domain containing protein 5,FNDC5) 和 *ucp1* 的 mRNA 和蛋白水平均显著增加。与 *fnDC5* 基因敲除模型组相比,基因敲除组经 **17** 饲喂后上述指标均无显著变化,表明 **17** 主要通过 PGC-1 α /FNDC5/UCP1 信号通路促进白色脂肪棕色化,从而发挥减脂减重作用^[62]。

2.1.8 异荭草苷(isoorientin,18) 化合物 **18** 是广泛存在于荭草、玉米、黑米、黄瓜等多种食物中的天然黄酮碳苷类成分,具有多种生理活性^[63]。Mazibuko-Mbeje 等^[64]通过棕榈酸盐暴露诱导胰岛素抵抗和线粒体功能障碍的 3T3-L1 脂肪细胞模型,以葡萄糖摄取和线粒体生物能参数受损来衡量,发现 **18** 通过改善葡萄糖摄取、阻断脂质蓄积和调节线粒体呼吸过程来逆转这些作用,并通过激活 AMPK 通路介导脂质代谢,有效调控脂肪褐变相关基因如 *ppary*/ α 和 *ucp1* 的表达。

2.1.9 芦丁(rutin,19) 在 HFD 喂养的小鼠中,**19** 治疗显著抑制了体质量增加,改善了血浆样本的代谢特征,降低了 eWAT、iWAT 和肝脏的重量,并降低了脂肪细胞的大小。**19** 还增加了 WAT 和 BAT 中 UCP1 等产热标志物的表达。在 3T3-L1 细胞中,**19** 有效减少脂滴的形成,刺激产热标记物的表达,降低成脂基因的表达。此外,**19** 显著上调 AMPK 通路^[65]。吕迎

兰等^[66]报道,与空白组对比,**19** (50 $\mu\text{mol/L}$)显著促进 3T3-L1 细胞产热蛋白 (UCP1、PRDM16 和 PGC-1 α)的表达,显著增加 Nrf1/2 和 TFAM 的表达,抑制脂滴生成。通过给予 HFD 喂养 16 周建立小鼠肥胖模型,灌胃 **19** 治疗可以减少肥胖,并通过调控 TLR/

NF- κB 通路改善机体的慢性炎症,且 **19** 处理组的菌群丰度和菌群结构与健康小鼠更相似。这些结果表明 **19** 通过调节肠道菌群和抑制炎症对肥胖的治疗有一定的作用^[67]。

2.2 异黄酮类 该类型化合物的结构见图 3。

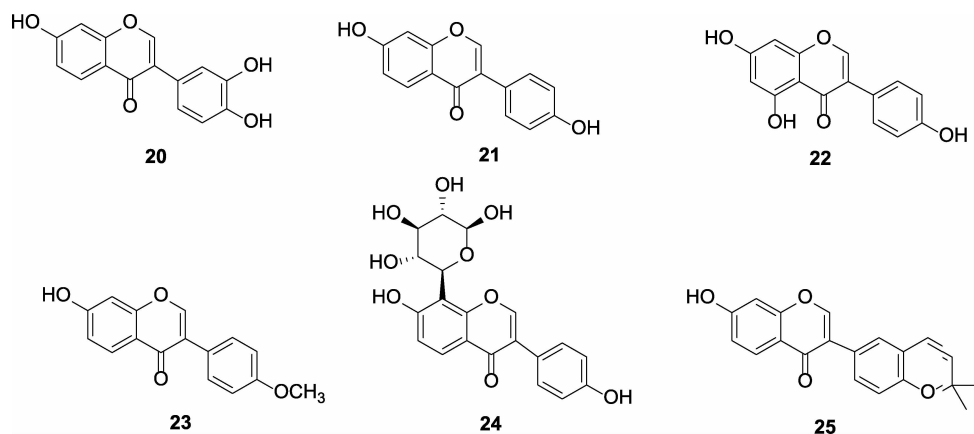


图 3 减肥活性天然异黄酮(苷)**20~25**的化学结构

2.2.1 大豆苷元(daidzein, **20**)和 3'-羟基黄素(3'-hydroxydaidzein, **21**) 化合物 **20** 是化合物 **21** 微生物发酵的代谢产物,存在发酵大豆制品如豆酱中。研究表明在 60%HFD 诱导的肥胖小鼠模型中,**20** (50 mg/kg)给药 14 d,减少了摄食量,引起体质量减轻和肝脂肪含量减少,影响转录因子和成脂酶特别是肥胖关键酶硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1),增加 UCP1 在 BAT 中的表达^[68]。与 HFD 组相比,**21** (浓度:0.1%)在不改变小鼠食物摄入量的情况下显著降低了体质量和 iWAT。**20** 和 **21** 通过降低血清 TG 和总胆固醇水平缓解高脂血症,同时,iWAT 细胞体积明显小于 HFD 组。与 HFD 组相比,**20** 和 **21** 组小鼠 iWAT 组织中 PRDM16、C/EBP β 、p-P38、SIRT1、PGC1 α 和 UCP1 蛋白表达均增加^[69]。

2.2.2 刺芒柄花素(formononetin, **22**) 中药黄芪中的天然产物 **22** 通过直接结合 PPAR γ 促进脂肪细胞产热^[70]。**22** 促进野生型 BAT 细胞产热基因 *pgc-1 α* 、*Dio2*、*ppary* 和 *ucp1* 的表达,也能促进 *ucp1* 敲除棕色脂肪细胞中 UCP1 上游产热基因 *pgc-1 α* 、*Dio2* 的表达,*ucp1* 缺失抑制 **22** 诱导棕色脂肪细胞呼吸的氧耗量。因此 **22** 可能通过促进 UCP1 的表达激活棕色脂肪细胞的产热及氧耗量^[71]。

2.2.3 染料木黄酮(genistein, **23**) 与 HFD 组相比,饲养 8 周后,化合物 **23** (250 mg/kg)治疗组小鼠体质

量、iWAT 质量降低,LDL 和游离脂肪酸水平降低,WAT 中 UCP1 和 Cidea 褐变标志物升高,糖耐量和胰岛素敏感性改善。具有显著差异的下丘脑表达基因 *ucn3*、*depp*、*stc1* 与 WAT 褐变标志物及胰岛素敏感性显著相关,提示调节下丘脑基因表达是 **23** 改善代谢、诱导 WAT 褐变的潜在机制^[72]。绝经后妇女的雌激素缺乏与肥胖、2 型糖尿病和代谢综合征的患病率较高有关。Shen 等^[73]研究表明 **23** 可以减少雌性 Wistar 大鼠卵巢切除后引发的体质量增加和肥胖,改善胰岛素敏感性,并增加腹膜后 WAT 中的胰岛素信号 p-IRS1 和 p-AKT,减少脂肪细胞肥大和促炎细胞因子 MCP-1、TNF- α 和 IL-6 产生。通过增加 iWAT 中 UCP1、PRDM16、PGC-1 α 和 CIDEA 蛋白和 *Pgc1 α* 、*ucp1* 和 *Tbx-1* mRNA 转录水平,抑制 NF- κB 通路的激活,升高鸢尾素水平,促进 WAT 褐变。**23** 治疗能够降低血浆甘油三酯和胆固醇水平,同时抑制肝脏中的脂肪生成蛋白(p-ACC、SREBP-1、FAS 和 CD36)的表达。**23** 长期治疗减弱了雌激素缺乏引起的肥胖、WAT 炎症和肝脏脂肪生成,并促进了 WAT 褐变。

在肥胖小鼠中,**23** 减轻了 HFD 饮食对葡萄糖稳态的不利影响,表现出更好的葡萄糖耐量,并增加了 UCP1 和 PGC-1 α 的水平,且这些变化和 **23** 引起的肠道菌群 *Blautia*、*Ruminiclostridium_5* 及 *Ruminiclostridium_9* 的富集呈正相关^[74]。

2.2.4 葛根素(puerarin, 24) 化合物 **24** 是中药葛根中具有扩冠作用的异黄酮碳苷类成分, 被誉为“植物雌激素”。临床上用于心脑血管疾病、癌症及多种代谢性疾病的治疗^[75]。张玉武等研究表明 **24** 干预显著降低 DOI 肥胖大鼠体质量、肥胖指数、eWAT 和脂肪细胞大小, 表现出明显的减肥和改善脂质代谢的作用^[76]。Wang 等研究表明, **24** 改变了肠道菌群组成, 特别是增加了 AKK 菌的丰度, 并通过增加体内外紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 的表达, 提高了肠道 *Muc2* 和 *Reg3g* 的表达水平, 并保护了肠道屏障功能。这些数据表明 **24** 对 AKK 菌的富集作用至少部分是由宿主细胞反应介导的, 以保护宿主免受饮食诱导的代谢紊乱和其它疾病的侵害^[77], 也可能是通过调节巨噬细胞和 TNF- α 减轻肥胖引起的炎症和血脂异常^[78]。同时, **24** 显著改变 HFD 诱导的肥胖及相关表型, 并显著增加了 AKK 菌的丰度, 为肠道微生态在 HFD 诱导肥胖

和代谢紊乱中的作用机制研究提供了新的证据^[79]。

2.2.5 补骨脂异黄酮(corylin, 25) 补骨脂为豆科植物补骨脂(*Psoralea corylifolia* L.)的干燥成熟果实, 主要用于治疗关节炎和骨质疏松等疾病。化合物 **25** 是补骨脂的主要活性成分, 研究表明 **25** 能抑制炎症小体 NLRP3、NLRC4、AIM2 的激活及其介导的免疫炎症反应^[80]。**25** 通过提高 3T3-L1 脂肪细胞特异性标记基因 *cited1*、*hoxc9*、*pgc-1 α* 、*Prdm16* 和 *ucp1* 的表达水平诱导棕色化, 显著减轻了 HFD 和 DIO 小鼠的体质量和脂肪堆积, 并增加了胰岛素敏感性、线粒体生物发生和 β -氧化。**25** 诱导的棕色化和溶脂作用可被 SIRT1 抑制剂(EX527)和 β 3-AR 拮抗剂(L-748337)抑制。因此, **25** 促进脂肪细胞棕色化和脂解主要是通过 SIRT1 和 β 3-AR 依赖的途径实现的^[60]。

2.3 查耳酮和二氢黄酮类 该类型化合物的结构见图 4。

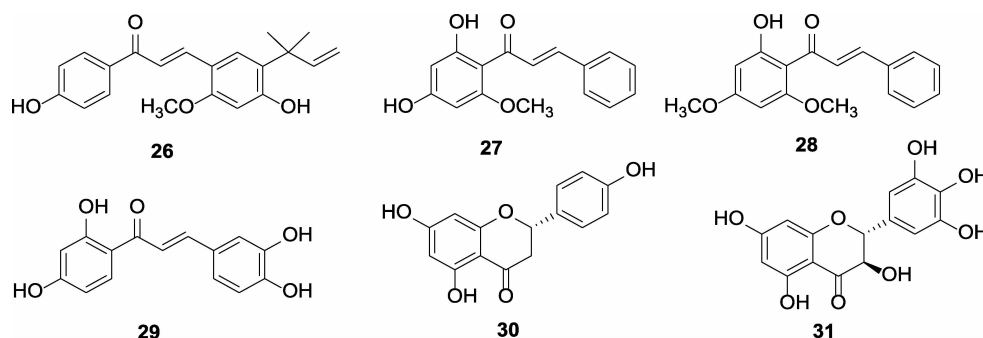


图 4 具有潜在减肥活性的查耳酮和二氢黄酮类化合物 26~31 的结构

2.3.1 甘草查耳酮 A(licochalcone A, 26) 豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis*)的主要化学成分甘草查耳酮 A(**26**)、异甘草昔元和甘草昔元可以诱导 3T3-L1 脂肪细胞 UCP1 水平。HFD 喂养 6 周的小鼠灌胃给药 **26** 连续 19 d, 显著降低 HFD 诱导的小鼠体质量增加和 iWAT 重量, 增加棕色脂肪标志物 UCP1、PRDM16 和 PGC-1 α 的表达和棕色脂肪数量, 改善 HFD 引起的代谢紊乱, 降低血清葡萄糖和胆固醇水平, 并阻断胰岛素抵抗。因此, **26** 可以有效减肥并通过诱导脂肪细胞棕色化维持代谢稳态^[81]。

2.3.2 豆蔻明(cardamonin, 27)和黄卡瓦胡椒素 B(flavokawain B, 28) 化合物 **27** 是一种天然查耳酮, 存在于姜科植物草豆蔻(*Alpinia katsumadai* Hayata)种子中; **28** 是从胡椒科植物卡瓦醉根提取物中分离出来的查耳酮, 是癌细胞凋亡诱导剂。研究报道 **27**

和 **28** 均能通过激活 ERK 通路抑制前脂肪细胞的分化, 调控成熟脂肪细胞中脂肪因子的分泌^[82]。**27** 处理抑制脂滴积累、降低脂肪蛋白 C/EBP α 和 FABP4 以及成脂蛋白 SREBP1 和 FAS 等的表达。诱导褐变标志蛋白 PRDM16、PGC-1 α 和 UCP1 的表达, 增加了 β -氧化基因 *cpt1* 和 *ppara* 的 mRNA 和蛋白水平。此外, 增加了 PKA 磷酸化以及下游脂解酶 ATGL 和激素敏感脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)的 mRNA 和蛋白质表达。该研究结果证明 **27** 刺激脂肪细胞褐变、抑制脂肪生成和促进脂肪分解的新作用, 具有作为抗肥胖药物的潜力^[83]。

2.3.3 紫柳因(butein, 29) 化合物 **29** 在多种植物中存在, 具有抗氧化、醛糖还原酶和晚期糖基化物抑制活性^[84]。Song 等^[85]研究表明 **29** 在 C3H10T1/2 脂肪细胞中激活 *ucp1* 的转录水平。腹腔注射 **29**

($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 连续 2 周, 可促进野生型瘦鼠 BAT 产热并诱导 WAT 褐变。腹腔注射连续 8 周显著减少 HFD 喂养小鼠的体质量, 改善能量消耗和胰岛素抵抗, 并确证了 **29** 通过 PRDM4 依赖途径激活了 BAT 和 WAT 中的 UCP1, 增加了能量代谢和产热作用^[86]。

2.3.4 柚皮素(naringenin, 30) 化合物 **30** 是柑橘果实中主要的黄烷类成分, 在异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)刺激的 3T3-L1 脂肪细胞中, 可促进脂肪细胞褐变、产热活化和褐色脂肪生成。下游 p38MAPK 的激活和磷酸化, 并激活了 PPAR γ 。此外, **30** 通过增加小鼠 BAT 中棕色标记物表达和产热促进棕色脂肪的形成^[87]。**30** 可降低血浆脂质并增强胰岛素敏感性^[88]。蔡晓玉等^[89]研究表明 **30** 在 25、50 和 75 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下均能够促进 3T3-L1 成熟细胞中 AMPK 和 CPT-1 mRNA 的表达, 抑制 ACC、FAS、SREBP-1C 和 HMGCR mRNA 的表达。分子对接结果表明, **30** 与 AMPK 蛋白可有效结合, 发挥降脂减肥作用。

2.3.5 二氢杨梅素(dihydromyricetin, 31) 化合物 **31** 广泛存在于多种植物中, 在藤茶(*Ampelopsis grossedentata*)中含量高达 30%, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗菌及调控血脂等药理作用^[90]。与对照组相比, HFD 组小鼠体质量显著升高、体脂重量、脂肪细胞直径、Lee's 指数和血糖显著增加, 且脂肪细胞 UCP1 的

表达升高。使用低剂量和高剂量 **31** 处理 HFD 小鼠后, 上述各指标显著逆转, UCP1 的表达升高更为显著, 且对正常小鼠上述指标无显著影响。**31** 抑制 HFD 诱导的小鼠肥胖可能与促进 WAT 棕色化有关^[91], 并可能与激活 AMPK/PGC-1 α /Sirt1 信号通路促进 HFD 诱导的肥胖小鼠肩胛下脂肪组织(interscapular brown adipose tissue, iBAT)棕色化相关^[92]。

2.4 茶多酚(green tea polyphenols) 茶多酚指茶叶中的多羟基酚类化合物, 如儿茶素及其衍生物, 是茶叶中具有保健功能的主要成分。除了绿茶中的咖啡因在产热中起作用, 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)也是诱导产热的主要成分。EGCG 处理小鼠上调了 UCP1、鸢尾素和 UCP2 的表达, 脂肪酸氧化相关酶增加了约 25%, LDL 和总 TG 水平降低。机制研究表明, AMPK 途径介导了 EGCG 诱导的褐变^[93]。

3 萜类

萜类是以异戊二烯或异戊烷为结构单元通过各种方式连结而成的一大类天然化合物。其结构类型多样, 根据碳原子的数目分为单萜、倍半萜、二萜和三萜等, 在自然界中广泛存在于高等植物、真菌、微生物、昆虫以及海洋生物中, 是有重要生理活性的化学成分。具有潜在抗肥胖作用的萜类化合物的结构见图 5。

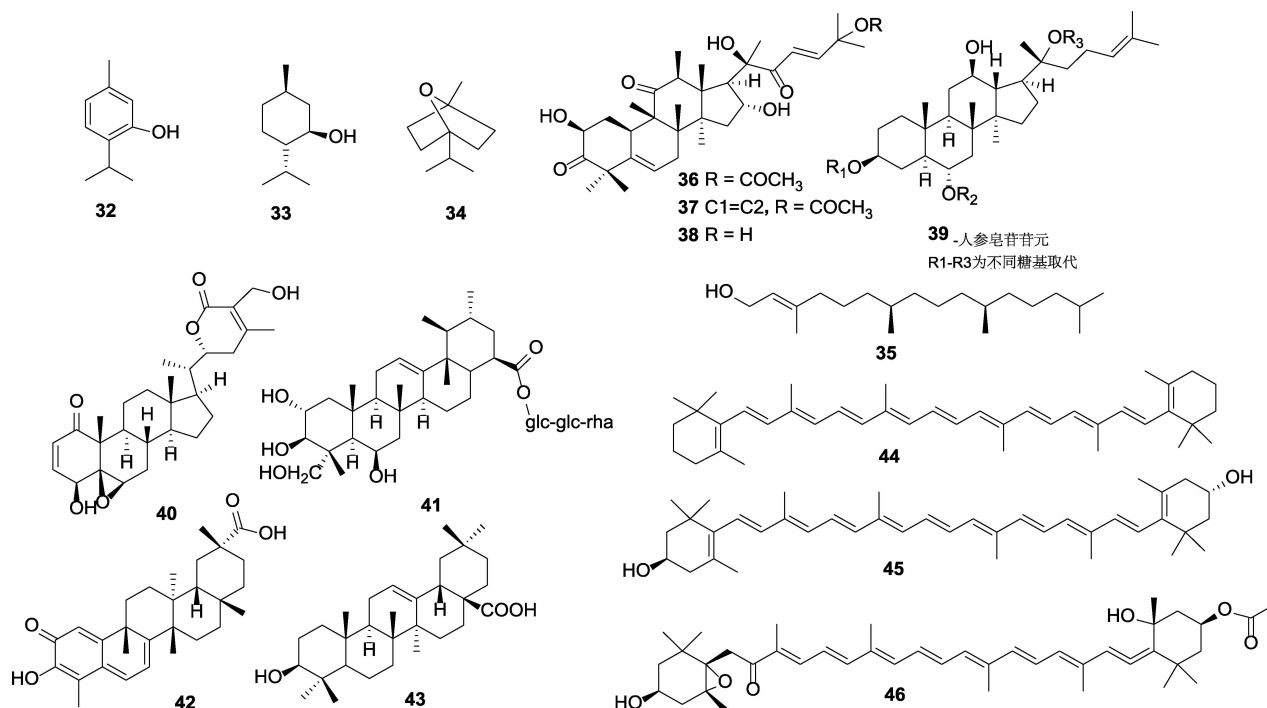


图 5 具有减肥活性的萜类 32~46 的化学结构

3.1 百里香酚(thymol,32) 化合物 **32** 为单萜酚类成分,因最初从百里香(*Thymus mongolicus*)中分离得到而得名。常用作杀螨剂、抗菌剂、食品防腐剂和食用香精等。Choi 等^[94]研究表明 **32**(20 μ M)处理 3T3-L1 脂肪细胞,可促进线粒体生物发生、增强棕色脂肪特异性标记核心基因的表达、并增加了 PPAR、PGC-1 和 UCP1 等的蛋白水平。HFD 肥胖小鼠经 **32** 持续治疗 28 d,降低了小鼠体质量、食物摄入量、肝脏重量、内脏脂肪垫重量和脂质水平,并降低了丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、葡萄糖、胰岛素和瘦素水平,增加了胰脂肪酶抑制率,显示出潜在抗肥胖作用^[95]。

3.2 L-薄荷醇(L-menthol,33) 化合物 **33** 又称六氢百里香酚,为薄荷和欧薄荷精油中的主要成分。HFD 喂养 8 周后的小鼠经 1%薄荷醇治疗后,WAT 的葡萄糖代谢和褐变得到改善,皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue,SAT)和内脏脂肪组织(visceral adipose tissue,VAT)中的 UCP1 表达上调。长期饮食添加 **33** 可诱导 TRPM8 和 TRPA1 依赖的 WAT 适应,类似于 BAT 样活性,在产热中起了重要作用,并全面改善肥胖和超重受试者的全身代谢健康^[96-97]。

3.3 桉叶素(1,8-cineole,34) 化合物 **34** 是很多植物精油的主要成分,主要通过调控 NF- κ B 和 Nrf2 途径发挥抗炎和抗氧化等活性,用于治疗呼吸系统和心血管疾病^[98]。高碳水化合物和 HFD 喂养 16 周导致的肥胖大鼠经 8 周富含 **34** 的黑豆蔻饮食干预,饮食诱导的肥胖明显逆转,改善了内脏肥胖、全身脂肪量、收缩压和血浆甘油三酯以及心脏和肝脏的结构和功能^[99]。

3.4 叶绿醇(phytol,35) 化合物 **35** 是由 4 个异戊二烯单位组成的线状二萜,存在于绿色蔬菜中,饮食补充 **35** 降低血浆脂质已有报道^[100]。**35** 处理能够减缓小鼠体质量增长和 iWAT 相关指数,刺激小鼠 iWAT 棕色化,增加 BAT 细胞标志基因(*ucp1*、*prdm16*、*pgc-1 α* 、*pdh* 和 *cytoC*)的表达。在分化的 3T3-L1 细胞中,**35** 增加了线粒体含量和氧耗量,促进了棕色和米色脂肪细胞标志物的 mRNA 和蛋白表达,同时,激活了 AMPK 信号通路^[101]。

3.5 葫芦素 B、E 和 I (cucurbitacins B、E 和 I,36~38) 葫芦素是从葫芦科等植物中分离得到的四环三萜类

化合物,有苦味,有抗癌、消炎等各种药理作用^[102]。

36~38 以浓度依赖的方式增加 UCP1、PGC-1 α 和 PRDM16 的 mRNA 和蛋白表达水平,处理成熟脂肪细胞后线粒体质量增加。**36~38** 诱导 WAT 向米色脂肪细胞转化的程度依次为 **37>36>38**。抑制和敲除磷脂酶(phospholipase D2, PLD2)可提高 UCP1、PGC-1 α 和 PRDM16 的表达水平^[103]。此外,成熟 WAT 中 PLD2 的抑制和敲除促进了线粒体生物合成。**36~38** 联合治疗时,PLD2 抑制和敲除对促进白色脂肪细胞褐变的作用显著增强。**37** 抑制脂肪的从头合成,提升了细胞因子脂联素的水平,抑制了炎症因子,促进葡萄糖摄取和降低了胰岛素抵抗,并通过 JAK-STAT 通路发挥作用^[104]。

3.6 人参皂苷 F1、F2、Rb1、Rb2、Rg1、Rg3、Rk3、Rd 和 Rg5 (ginsenosides F1、F2、Rb1、Rb2、Rg1、Rg3、Rk3、Rd 和 Rg5,**39** 为人参皂苷元结构通式,其中 R₁、R₂、R₃ 分别代表不同的糖基取代) 人参皂苷是人参的重要活性成分,具有多种治疗作用。已报道人参皂苷 F1、F2、Rb1、Rb2、Rg1、Rg2、Rg3、Rk3、Rd 和 Rg5 在 3T3-L1 和 C3H10T1/2 脂肪细胞分化和肥胖小鼠体内的活性,表明人参皂苷成分可能通过抑制脂肪细胞分化、减少脂滴的积累、上调产热蛋白、改善肠道菌群以及提高免疫等途径发挥减肥作用^[105-112]。人参皂苷 Rg2(80 μ M)显著降低了成脂转录因子(PPAR γ 、C/EBP α 和 SREBP1-c)的表达水平,体内外显著促进 AMPK,进而调控 *acc* 和 *fas* 等靶基因,从而抑制脂肪生成^[107]。与未加药脂肪细胞相比,人参皂苷 F2 显著降低了 *Ppar γ* 和 *Perilipin* 的基因表达水平,抑制 3T3-L1 细胞的脂肪生成减少肥胖^[111]。因此,人参皂苷具有开发健康食品和预防肥胖的潜力。

3.7 醉茄素(withaferin A,40) 化合物 **40** 是一种从南非醉茄中分离到的甾体内酯,能够透过血脑屏障,具有显著的抗氧化及抗炎等功能^[113]。腹腔注射 **40**,C57BL/6J 小鼠体质量和各部位脂肪组织重量均显著低于对照组,但摄食量无明显变化,iWAT 呈现典型褐变特征,褐变相关基因表达水平显著提高,UCP1 和 PGC-1 α 表达明显增加,提示 **40** 可能通过诱导小鼠 WAT 褐变抵御 HFD 诱导的肥胖^[114]。

3.8 羟基积雪草苷(madecassoside,41) 化合物 **41** 是积雪草中的主要成分。研究表明,**41** 可以显著抑制

肥胖糖尿病 KK-Ay/TaJcl 小鼠的体质量增加,其主要通过影响脂肪组织中 SIRT1/AMPK 信号传导影响脂肪氧化,对 WAT 的合成分解产生影响。另外,还显著上调了 BAT 和肠系膜脂肪组织中产热相关因子(UCP1、Cidea、COX8b 和 COX7a)的表达^[115]。

3.9 雷公藤红素(celastrol,42) 化合物 42 是从卫矛科植物雷公藤(*Tripterygium wilfordi*)中分离出的五环三萜类化合物。42 处理肥胖小鼠 1 周,小鼠食物摄入量减少。治疗 3 周后,治疗组小鼠的体质量下降了 45%,而对于缺乏瘦素或者瘦素受体的小鼠没有效果,研究表明 42 提高了小鼠对瘦素的敏感性^[116-117]。此外,42 处理提高了肠道菌群的多样性和拟杆菌门/厚壁菌门的比值,表明肠道菌群在 42 治疗肥胖中也发挥了重要作用^[118-119]。化学蛋白质组学分析进一步发现 42 结合腺苷酸环化酶相关蛋白 1(recombinant adenylyl cyclase associated protein 1, CAP1),并减少了抵抗素和 CAP1 之间的相互作用和炎症反应,从而保护小鼠免受高脂饮食诱导的代谢综合征的侵害^[120]。

3.10 齐墩果酸(oleanolic acid,43) 化合物 43 是广泛分布于植物中的五环三萜类成分,具有较好的抗炎和抗动脉粥样硬化特性,临床上用于护肝降酶。利用分子对接和分子动力学模拟发现,代谢途径 PPAR 信号通路、癌症途径 PPAR 信号通路、胰岛素抵抗和卵巢类固醇生成均在 43 治疗肥胖中起着重要作用。进一步采用 HFD 诱导的肥胖动物模型证实了 43 主要通过调控 PPAR 信号通路发挥抗肥胖作用^[121]。

3.11 类胡萝卜素(carotenoids) 类胡萝卜素是一类重要的天然色素,广泛存在于蔬菜、水果、肉类等动植物源的各类色素中。典型的类胡萝卜素是由 8 个异戊二烯单元首尾相连形成的含 40 个碳原子的类异戊烯聚合物,即四萜化合物。其具有抗氧化、免疫调节、抗癌和延缓衰老等功效,是体内维生素 A 的主要来源。

3.11.1 β -胡萝卜素(β -carotene,44) 在 3T3-L1 脂

肪细胞实验中,44 显著提高了棕色脂肪特异性标记蛋白(UCP1、PRDM16 和 PGC-1 α)和米色脂肪特异性基因(*cd137*、*cidea*、*cited1* 和 *tbx1*)的表达水平。同时,提高了 WAT 中脂肪生成转录因子 C/EBP α 和 PPAR γ 的表达,降低脂肪生成标记蛋白 ACC 和 FAS 的表达。44 通过上调 ATGL、p-HSL、ACOX 和 CPT1 调节脂肪分解和脂肪氧化,可作为天然的抗肥胖剂^[122]。

3.11.2 玉米黄素(zeaxanthin,45) 化合物 45 是一种含氧的天然类胡萝卜素,在自然界中广泛分布于玉米、绿色蔬菜和酸浆果实中,作为天然食用色素大量使用。45 通过上调 UCP1 及其它棕色脂肪细胞标记物基因来诱导棕色化,增强线粒体 DNA 含量和线粒体生物发生相关基因的 mRNA 水平,减轻脂肪细胞脂质过氧化引起的线粒体氧化损伤,显著改善线粒体膜电位,清除细胞内活性氧和线粒体超氧化物,通过 AMPK α 1 抑制脂质积累和促进棕色和米色脂肪细胞生物标志物的表达^[123]。Zhao 等^[124]的研究则表明 45 通过增加特异性标记物(CD137、TBX1、SIRT1、CIDEA、UCP1、TMEM26 和 CITED1)的表达来刺激 3T3-L1 脂肪细胞褐变,并通过增加 PRDM16、UCP1、NRF2、PGC-1 α 和 SIRT1 的表达来促进线粒体生物发生。

3.11.3 岩藻黄素(fucoxanthin,46) 化合物 46 是海洋褐藻中主要的叶黄素类胡萝卜素,具有抗肿瘤、抗炎、抗肥胖以及改善神经退行性疾病如阿尔兹海默症等活性^[125]。在代谢调节方面,46 能促进脂肪分解和脂肪酸氧化,上调 WAT 中线粒体 UCP1 的表达,具有显著的抗肥胖功效,但其具体作用机制还需要进一步研究。

4 醌类

醌类化合物是一类具有醌式结构的化学成分,主要分为苯醌、萘醌、菲醌和蒽醌 4 类。其中,茜草科、蓼科、紫草科中的萘醌和蒽醌衍生物具有抗菌、驱虫、止血等生理活性。具有减肥活性的醌类化合物结构见图 6。

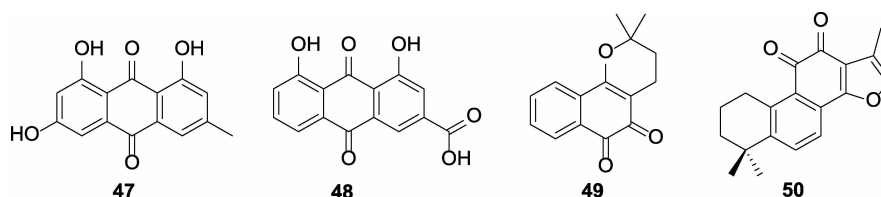


图 6 具有减肥活性的醌类 47~50 的化学结构

4.1 大黄素(emodin, 47) 化合物 **47** 是大黄(*Rheum palmatum* L.) 中的天然蒽醌类成分。研究发现 HFD 喂养的 C57BL/6J 小鼠, 连续给予 **47** (40 和 80 mg/kg) 6 周, 降低了大鼠的体质量和摄食量、改善糖耐量、降低血脂、诱导大鼠皮下白色脂肪组织(scWAT)呈黄褐色, 脂滴呈多室。**47** 通过激活 AMPK 途径调节附睾 WAT 中的葡萄糖利用和降低脂质^[126-127]。在 HFD 诱导的肥胖小鼠实验中, **47** 能促进 scWAT 褐变, 激活 BAT 活性, 表明 **47** 对 scWAT 和 BAT 甘油磷脂和鞘脂质具选择性重塑作用^[128]。

4.2 大黄酸(rheic acid, 48) 化合物 **48** 是从掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.) 中分离得到的天然产物。HFD 喂养的 C57BL/6J 小鼠口服该化合物 4 周, 肝 X 受体 (Liver X receptor, LXR) 靶基因在 3T3-L1 和 HepG2 细胞中的表达水平被抑制。在 WAT、肌肉和肝脏中, **48** 重编程了与脂肪生成和胆固醇代谢相关的 LXR 靶基因的表达, 并通过拮抗 LXR 调节 BAT 中 UCP1 表达来预防肥胖和相关代谢紊乱^[129]。

4.3 β -拉帕醌(β -lapachone, 49) 化合物 **49** 是一种天然萘醌, 具有独特的醌结构, 是醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 的有效底物, 能在 NQO1 的催化下促进 NAD(P)H 和 O₂ 发生氧化还原反应。**49** 处理增加了线粒体数量并改善了小鼠的肥胖^[130]。深入研究发现, **49** 刺激 WAT 的褐变, 增加 BAT 特异性基因 *ucp1* 的表达、减缓体质量增加、改善 HFD 饮食小鼠的代谢参数。与对照组相比, **49** 处理的小鼠表现出明显更高的能量消耗。在体外实验中, **49** 增加了血管基质分化脂肪细胞中 BAT 特异性基因的

表达, 抑制 miR-382 的表达, 导致其直接靶标 *Dio2* 上调。miR-382 的上调显著抑制了脂肪细胞向米色脂肪细胞的分化, 而 **49** 通过抑制 miR-382 的表达恢复了米色脂肪细胞的分化, 并增加了 *Dio2* 和 *ucp1* 的表达, 从而预防饮食诱导的肥胖^[131]。

4.4 丹参酮 IIA(tanshinone IIA, 50) 化合物 **50** 是丹参根中的主要脂溶性成分之一, 广泛应用于心血管疾病的中成药制剂中。在肥胖和糖尿病小鼠模型中, **50** 可增加脂肪组织中线粒体含量、增加能量消耗、降低体质量、改善胰岛素敏感性和代谢稳态。**50** 促进 WAT 向米色脂肪组织转化, 并激活 BAT。在 *ucp1* 敲除小鼠模型中, 未观察到其对体质量和糖耐量的影响, 表明这些影响是 UCP1 依赖的。**50** 通过 AMPK-PGC-1 α 信号通路增加脂肪细胞 *ucp1* 等产热基因的表达^[132]。

5 二芳基类

二芳基类化合物是自然界中十分重要的一大类天然产物, 其分子中两个芳环通过不同数目的脂肪碳链相连形成, 结构类型和活性多样。具有减肥潜力的该类型化合物的结构见图 7。

5.1 和厚朴酚(honokiol, 51) 化合物 **51** 是一种天然的双木脂素, 从木兰科植物厚朴(*Magnolia officinalis*) 中分离得到, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌、保肝和神经保护等生物活性^[133]。**51** 处理 3T3-L1 脂肪细胞提高了 BAT 特异性基因如 *cidea*、*cox8*、*fgf21*、*pgc-1 α* 和 *ucp1* 的表达水平, 显著提高 ACOX1、CPT1、p-HSL 和 p-PLIN 的蛋白表达, 降低活性氧 ROS 水平。**51** 诱导的脂肪棕色化是通过激活 ERK 介导的, 同时 **51** 调节

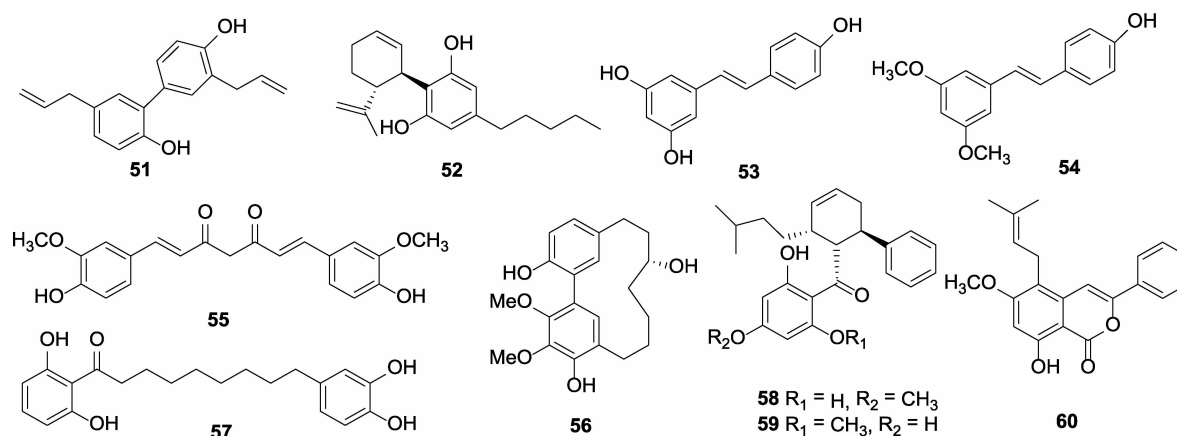


图 7 具有减肥潜力的二芳基类化合物 51~60 的化学结构

肠道微生物组成和 SCFA 的代谢水平,显著增加了 AKK 菌,并降低 *Oscillospira* 的丰度^[134]。小鼠实验表明,与 HFD 组相比,喂食 **51** 的小鼠在 eWAT 中的体脂比较低,脂肪细胞直径较小。通过蛋白质组学分析,**51** 上调小鼠 eWAT 中 30 种蛋白并下调 98 种蛋白质,其中类固醇 O-酰基转移酶 1(sterol O-acyltransferase 1,SOAT1)为关键蛋白质。**51** 降低了 SOAT1 和 C/EBP 的 mRNA 和蛋白表达,增加了 HFD 小鼠中 UCP1 的表达^[135]。

5.2 大麻二酚(cannabidiol,52) 化合物 **52** 是大麻中主要的非成瘾性成分,具有镇痛、抗炎和抗痉挛等医疗效果,是治疗儿童癫痫的新药。此外,在改善皮肤发炎、舒缓皮肤敏感方面效果显著,成为化妆品中的热点功效成分。在 3T3-L1 脂肪细胞中,**52** 增强了棕色脂肪特异性标记基因(*ucp1*、*cited1*、*tmem26*、*prdm16*、*cidea*、*tbx1*、*fgf21* 和 *pgc-1α*) 和蛋白质(UCP1、PRDM16 和 PGC-1α)的表达。可能通过激活 PPARγ 和 PI3K 促进 3T3-L1 脂肪细胞的褐变。**52** 增加了 CPT1、ACSL、SIRT1 和 PLIN 的蛋白表达水平,同时下调了 JNK2、SREBP1 和 LPL^[136]。研究结果表明 **52** 诱导棕色化表型的形成,同时促进了脂代谢,因此 **52** 可作为抗肥胖的潜在治疗药物。

5.3 白藜芦醇(resveratrol,53)和紫穗苳(pterostilbene,54) 化合物 **53** 是二苯乙烯类多酚物质,具有顺/反两种构象,自然界中主要以反式构象存在。研究表明 **53** 具有抗癌、减轻体质量、抗菌、抗氧化和抗衰老等多种药理活性,为抗衰老的重要药物之一^[137]。**53** 的甲基化衍生物 **54** 是从蓝莓和囊状紫穗苳中得到的芪类化合物,具有抗糖尿病和抗肥胖等多种功效^[138]。**53** 和 **54** 通过增加线粒体生成、增强脂肪酸氧化和葡萄糖利用激活 iBAT 的产热能力,**53** 可能激活 PPAR 促进褐变^[139]。体内外研究表明 **53** 通过调节脂代谢及脂肪因子分泌、刺激机体产热、抗炎和调节肠道菌群四个方面发挥作用^[140]。在调节脂代谢方面主要通过激活 PPARγ 抑制巨噬细胞脂肪酸结合蛋白 1(fatty acid binding protein 1,FABP1)的基因表达,减少了脂肪酸摄入,改善肥胖引起的瘦素抵抗,降低内质网应激。在刺激 BAT 产热及诱导 WAT 棕色化的机理方面,研究较多的是 AMPK/SIRT1/PGC-1α 通路^[141]。在抗炎方

面,**54** 降低了恒河猴 WAT 中 NF-κB 的磷酸化水平,抑制炎症因子 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 的表达,改善了肠道屏障和内质网应激^[142-143]。**54** 直接影响肠道菌群组成,并通过调节肠道菌群间接改善肥胖^[144]。

5.4 姜黄素(curcumin,55) 化合物 **55** 是从姜黄属植物根茎中分离出来的线性二芳基庚烷类天然产物,具有抗炎和血管生成双重作用^[145]。Lone 等报道了 **55** (20 μM)激活 AMPK 磷酸化,增强 PRDM16 和 PGC-1α 在 SD 大鼠中 iWAT 的表达。此外,**55** (20 μM)增强了由 HSL 的原发性大鼠 iWAT 分解和抑制脂肪生成^[146]。口服 **55** (50 或 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可以减少体质量增加,增加 mtDNA 拷贝数和提高小鼠抗寒性^[147]。朱晓蕾等^[148]研究表明 **55** 能够减小脂肪细胞脂滴大小,增加脂肪细胞线粒体数量。低剂量 **55** 可减少线粒体 ROS 产生,提高细胞内 ATP 含量。**55** 上调棕色脂肪标志性基因(*β3-AR*、*pgc-1α* 和 *ucp1*)的 mRNA 表达水平。阻断 β3-AR 则能抑制 **55** 促进 WAT 棕色化的作用。Zhao 等^[149]表明 **55** 剂量依赖性诱导成脂分化和细胞内脂肪滴积聚。此外,**55** (10 μM)显著增强成熟脂肪细胞线粒体呼吸功能,特别是通过调节 PPARγ 加速线粒体基础呼吸、ATP 生成和解偶联能力。**55** 还能减弱 HFD 诱导的肥胖小鼠脂肪组织的形态变化,在体内和 3T3-L1 成熟脂肪细胞中显著提高了线粒体 UCP1、PPARγ、PGC-1α 和 PRDM16 等的蛋白表达。

5.5 杨梅醇(myricanol,56) 化合物 **56** 是典型的大环二芳基庚烷类化合物,分子中含有两个芳环取代的七碳脂肪链结构。主要分布于核桃属、杨梅属、嘉榄属和桉木属植物中。**56** 通过激活 AMPK 增加线粒体数量和功能,从而减少脂质积累并增强胰岛素刺激的葡萄糖摄取,刺激肌管中鸢尾素的产生和分泌,降低 3T3-L1 脂肪细胞中的脂质含量。在 HFD 喂养的小鼠中,**56** 治疗后能增强骨骼肌中的脂质利用和鸢尾素产生,诱导 iWAT 褐变来缓解肥胖和胰岛素抵抗^[150],提高了骨骼肌胰岛素敏感性,是治疗胰岛素抵抗和肥胖的潜在候选化合物。

5.6 马拉巴酮 C(malabaricone C,57) 化合物 **57** 是肉豆蔻属植物中的线性二芳基壬烷类化合物,有杀杀虫、抗氧化和抗菌活性。Othman 等^[151]研究表明日常补

充 **57** (浓度:0.01%)显著抑制 DIO 小鼠的体质量增加、提高葡萄糖耐受、改善血浆 TG 和 FFA 的水平,从而减少脂肪肝。此外,**57** 是低毒性天然的鞘磷脂合成酶(sphingomyelin synthase,SMS)抑制剂,肝脂质分析表明 **57** 调控体内外脂质代谢与抗 SMS 活性相关,是有潜力的抗肥胖药物先导分子。

5.7 潘多汀 A(panduratin A,**58**)和异潘多汀 A(isopanduratin A,**59**) 化合物 **58** 和 **59** 是从凹唇姜(*Boesenbergia rotunda*) 中分离得到的具有抗肥胖潜力的化合物。在肌细胞中 **58** 激活了 LKB1-AMPK-PPA-R α / δ 信号通路,增强了线粒体氧化能力。体内实验表明 **58** (50 mg/kg)减轻了 DIO 小鼠 WAT 质量,减小脂肪细胞,同时改善了血脂谱和肝脂质的累积^[152]。**59** 则是一个多靶点多机制的脂肪合成抑制剂,对肥胖有显著的疗效。上述研究为凹唇姜根作为控制体质量和预防肥胖的功能性食品提供了依据^[153]。

5.8 Cajanolactone A(**60**) 化合物 **60** 是分离自豆科植物木豆(*Cajanus cajan* (L.) Millsp.)的二苯乙烯衍生物,具有促成骨细胞活性。**60** (40 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可预防C57BL/6 小鼠因卵巢切除引起的肥胖、血脂异常、脂肪肝变性和肝功能障碍,对绝经后肥胖以及脂肪肝的预防和治疗具有较好的潜力^[154]。

6 多酚类

具有减肥活性的该类型化合物的结构见图 8。

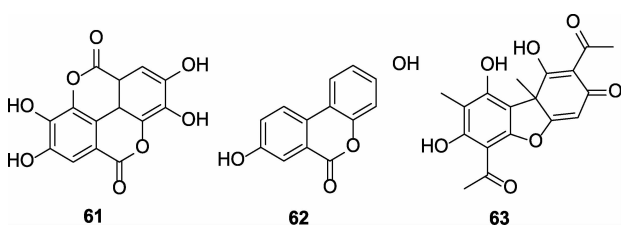


图 8 具有减肥活性的多酚类化合物 **61**~**63** 的结构

6.1 鞣花酸(ellagic acid,**61**)和尿石素(urolithin A,**62**) 化合物 **61** 是广泛存在于众多蔬菜、水果及坚果中的多酚类成分,但其生物利用度极低,未被吸收的 **61** 在哺乳动物胃肠道菌群的作用下代谢成更易吸收的高生物利用度的活性尿石素类化合物,在改善胆固醇代谢、抑制移植瘤生长、缓解炎症以及抗衰老中发挥重要的作用。研究表明^[155],补充 **61** 可降低 DIO 大鼠的血清抵抗素水平、改善肝脏脂肪变性和血脂状况,并显著降低了 WAT 可塑性基因的表达。**61** 还提

高了米色标记物 CD137 和 TMEM26 以及 iWAT 中 TFAM 的 mRNA 表达水平。**61** 通过促进 3T3-L1/SVF 细胞中 UCP1 和其它棕色和米色脂肪细胞以及线粒体动力学相关因子的表达,诱导白色脂肪细胞向米色脂肪细胞的分化^[156]。

化合物 **62** 通过增强 BAT 的产热作用和诱导 WAT 的褐变来增加能量消耗。**62** 介导的产热增加是由于 BAT 和 iWAT 库中三碘甲状腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine,T3)水平升高引起的,T3 抑制剂丙基硫脲嘧啶(propylthiouracil,PTU)可阻断 T3 水平升高。相反,外源性四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine,T4)可以使 PTU 处理的小鼠恢复 **62** 诱导的 BAT 激活和白色脂肪褐变,揭示了 **62** 通过甲状腺激素通路抑制脂肪沉积^[157]。

6.2 松萝酸(usnic acid,**63**) 化合物 **63** 具有独特的二苯并呋喃骨架,来自于天然松萝,显示止血、抗菌、消炎和伤口愈合等疗效,用作天然抗生素。含有 **63** 的健康食品补充剂被推广用于减肥。但是,松萝酸作为减肥营养补充剂导致肝脏损伤的作用也日益受到了科学界的关注^[158-160]。

7 简单苯丙素类

简单苯丙素类指基本母核上具有 C6-C3 单元的天然有机化合物如苯丙烯、苯丙醇、苯丙醛和苯丙酸等,其通常有苯酚结构,具有清除自由基的活性。具有减肥活性的该类型化合物的结构见图 9。

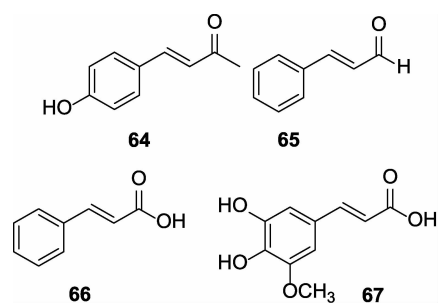


图 9 具有减肥活性的简单苯丙素类化合物 **64**~**67** 的化学结构

7.1 树莓酮(raspberry ketone,**64**) 化合物 **64** 被称为“天然脂肪转化因子”,分离自树莓果实。有研究组给 1 074 名女性每天服用 **64** (200 mg),连续 6 周,结果表明 **64** 促使皮下脂肪和内脏脂肪减少的效果显著;对身材偏胖的中老年人进行相同实验表明,**64** 有助于防止肥胖,缓解由肥胖引起的高血脂等疾病。孟

宪军等研究表明^[161],与对照组相比,高、低剂量 **64** 显著改善 HFD 模型组大鼠多个肥胖指标,包括体重、Lee's 指数、血糖、胰岛素水平、血脂三项、血清瘦素水平、胰岛素敏感指数、HDL-C 水平和游离脂肪酸水平。研究结果表明,**64** 通过调节糖脂代谢紊乱、改善胰岛素抵抗和瘦素抵抗等综合作用发挥减肥作用。Tsai 等^[162]研究也表明 **64** 可显著上调已分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞中 FND5 蛋白水平,显著增加 PGC-1 α 表达水平,增强 BAT 标记物 (PRDM16、CD137 和 UCP1) 和血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的水平。

7.2 肉桂醛 (cinnamaldehyde, 65) 化合物 **65** 存在于肉桂油和桂皮油等精油中,具有顺/反两种异构体,其反式体具有抗菌、抗癌和脂肪分解作用。**65** 干预可显著防止 HFD 喂养小鼠体重和血脂水平的升高,防止肠系膜脂肪重量的增加及脂肪细胞的变大,降低 HFD 小鼠血糖和胰岛素水平,改善小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[163]。口服 **65** 后 UCP1 在 WAT 中表达,并增强了 WAT 和 BAT 中 PPAR γ 、PRDM16 和 PGC-1 α 的表达^[164]。

7.3 肉桂酸 (trans-cinnamic acid, 66) 在 3T3-L1 脂肪细胞中,**66** 诱导增加了 3T3-L1 棕色脂肪特异性标记物 (UCP1、PRDM16 和 PGC-1 α) 的蛋白含量和米

色脂肪特异性基因 (*Cd137*、*Cidea*、*Cited1*、*Tbx1* 和 *Tmen26*) 的表达水平,以及棕色脂肪特异性基因 (*Lhx8*、*Pparg1*、*Prdm16*、*Ucp1* 和 *Zic1*) 的表达水平。**66** 在白色脂肪细胞中降低脂肪生成转录因子 C/EBP α 和 PPAR γ 的表达,而在 BAT 中则提高了它们的表达,并上调了脂质分解代谢,通过激活 β 3-AR 和 AMPK 信号通路诱导白色脂肪细胞褐变^[165]。

7.4 芥子酸 (sinapic acid, 67) 化合物 **67** 在植物界中广泛分布在香料、水果、蔬菜、谷物和油料作物中,具有抗氧化、抗菌和抗焦虑等多种生物活性。**67** 增加了 PGC-1 α 和 UCP1 的表达,通过剂量依赖性地上调耗氧率和增强氧化磷酸化复合物的代表性亚单位的表达,来促进线粒体生物发生。此外, P38 MAPK 抑制剂和 CREB 抑制剂的处理降低了产热、线粒体生物发生和氧化磷酸化相关基因的表达^[166]。

8 氨基酸和糖类

氨基酸可以促使脂肪分解和燃烧、促进新陈代谢、消除浮肿、刺激生长激素,具有良好的减肥作用。最新研究表明,限制必需氨基酸中苏氨酸和色氨酸的含量,可以促进代谢,低苏氨酸饮食甚至可以防止病态肥胖小鼠得 2 型糖尿病^[167]。但一些非必需氨基酸的干预也可以起到减肥的作用。具有减肥活性的该类型化合物的结构见图 10。

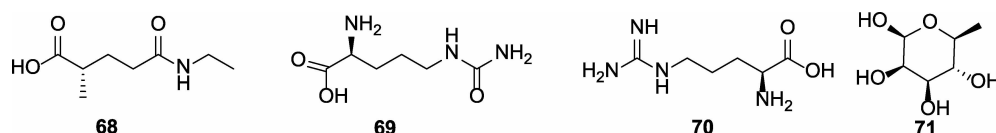


图 10 具有减肥活性的氨基酸和糖类 68~71 的化学结构

8.1 L-茶氨酸 (L-theanine, 68) 茶叶中特有的游离氨基酸 L-茶氨酸 (**68**) 是茶叶中生津润甜的主要成分。Kalezic 等^[168]发现腹腔注射 **68** ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 可增强小鼠适应性产热,并诱导 iWAT 褐变,形成棕色样特征,提高 *prdm16* 和 *ucp1* 产热基因的表达。同时,**68** 增强了脂肪细胞中 AMPK α 磷酸化,增加了 α -酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid, α -KG) 的水平。此外,还改善了 HFD 小鼠的肥胖,改善了糖耐量和胰岛素敏感性,并降低了血浆甘油三酯、总胆固醇和游离脂肪酸的水平。**68** ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 处理 HFD 喂养小鼠后,能显著降低厚壁菌门与拟杆菌门比值,显著升

高粪便中 SCFA 的含量^[169]。总之,**68** 在对抗小鼠饮食诱导的肥胖方面具有潜在作用,这可能涉及 **68** 诱导的 WAT 褐变和肠道菌群的变化。

8.2 瓜氨酸 (L-citrulline, 69) 化合物 **69** 是饮食中富含的一种氨基酸,并非蛋白合成必需。研究表明,**69** 能够增强青年小鼠 (2~4 月龄) WAT 外源组织 β -氧化,但不影响老年小鼠 (25 月龄) WAT 外源组织。同时,老年小鼠和 HFD 喂养的青年小鼠中 UCP1 的 mRNA 和蛋白表达水平均低于青年对照组。**69** 处理青年小鼠选择性地上调了 UCP1、PPAR γ 、PGC-1 α 和 TFAM 的表达,下调 *ppary2* 基因的表达,从而引起能

量消耗和体质量降低^[170]。

8.3 L-精氨酸(L-arginine,70) 喂养化合物 **70** 后,小鼠脂肪组织中 UCP1 和 NO 合酶蛋白水平、产热和米色脂肪特异性基因(*cidea*、*cd137* 和 *tmem26*)、线粒体发生标志物(PGC-1 α 、线粒体 DNA 拷贝数)、NRF1、PPAR 及其下游脂质氧化酶均上调,促进 WAT 棕色化^[168]。

8.4 L-鼠李糖(L-rhamnose,71) 化合物 **71** 通过提高 3T3-L1 脂肪细胞中米色特异性标记基因(*cd137*、

cited1、*tbx1*、*prdm16*、*tmem26* 和 *ucp1*) 的表达水平诱导褐变。同时,**71** 显著提高了脂肪细胞中产热相关蛋白的表达水平,也显著提高了 pHSL、p-AMPK、ACOX 和 CPT1 的蛋白水平,并降低了 ACC、FAS、C/EBP α 和 PPAR γ 的水平。**71** 通过 β 3-AR、SIRT1、PKA 和 P38 的多种信号通路协同诱导 3T3-L1 脂肪细胞褐变^[171]。

9 其它类型的化合物

该类型化合物的结构见图 11。

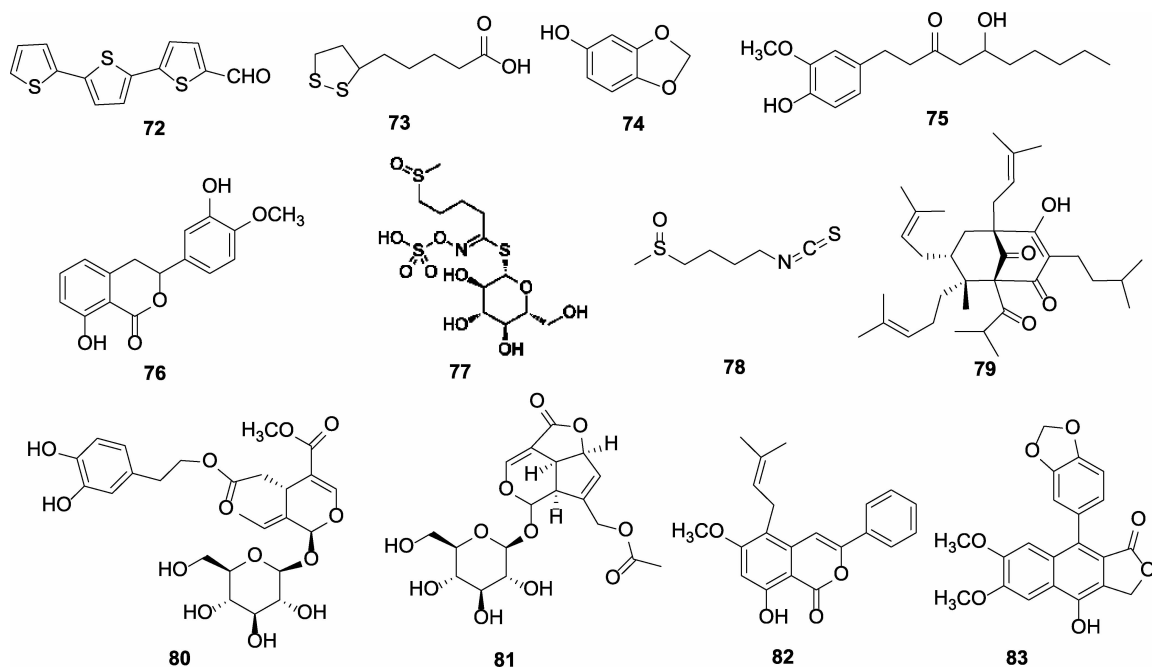


图 11 具有减肥活性的其它类型化合物 72~83 的化学结构

9.1 鳢肠醛 (eclipal,72) 菊科植物鳢肠(*Eclipta prostrata*(L.) L.)具有滋补肝肾、乌须固齿、凉血止血等功效。化合物 **72** 是鳢肠中具有三联噻吩结构的化合物,其在植物中的含量因产地不同而有差别,一般为 0.228~0.334 mg/g^[172]。T3-L1EC 细胞用 **72** 处理,提高了耗氧率、增强了 PGC-1 α 和 UCP1,并增强了线粒体的生物发生和功能。同时,**72** 还能减轻 LPS 诱导的炎症和衣霉素诱导的内质网应激。通过降低瘦素/脂联素比值来增强胰岛素敏感性^[173]。

9.2 硫辛酸(lipoic acid,73) 化合物 **73** 在机体内作为辅酶参与物质代谢中的酰基转移,具脂溶性与水溶性的特性,经肠道吸收后进入细胞,可以到达任何细胞发挥抗氧化作用,对神经性疾病、肝病、老年痴呆等多种病症具有治疗功效。补充 **73** 的环糊精 (LA-CD)小鼠能量消耗显著增加。然而,**73** 本身(不含 γ -

环糊精)和 S- α (硫辛酸环糊精)都没有显著改变能量消耗。LA-CD 改变了编码能量代谢核心蛋白质的基因表达。LA-CD 喂养组小鼠的 BAT 中转录关键调控因子 sirtuin 3 和 PPAR、PGC-1 α 以及甲状腺相关酶二碘甲状腺原氨酸脱碘酶上调。在 LA-CD 补充小鼠的 BAT 中,下游效应因子 UCP1 和 UCP3 的 mRNA 和/或蛋白表达也升高^[174]。

9.3 芝麻酚(sesamol,74) 化合物 **74** 是芝麻油重要的香气成分,有强的抗氧化能力。**74** 降低 HFD 诱导的肥胖小鼠体脂含量,抑制脂质蓄积,显著上调脂肪组织中的 UCP1 蛋白,显著激活成熟 3T3-L1 脂肪细胞的褐变程序。此外,**74** 促进线粒体的生物发生,提高 β 3-AR、PKA-C 和 p-PKA 底物的活性,提高 HFD 诱导肥胖小鼠 UCP-1 的表达水平,诱导能量消耗和 WAT 褐变^[175]。在 PPAR 特异抑制剂作用下,**74** 介导

的肝脏 FGF21 表达降低,SEM 联合 FGF21 对脂肪细胞褐变的作用显著抑制^[176]。利用宏基因组技术发现 **74** 可显著影响野生型小鼠肠道菌群结构,增加乳球菌的丰度和肠道菌代谢产物短链脂肪酸的含量,抑制肠道组织炎症反应及血液中 LPS 水平^[177]。总之,**74** 能够通过促进褐化、抗氧化、抗炎作用和影响肠道菌群等多种机制发挥干预肥胖及其相关代谢性疾病的作用。

9.4 姜酚 (6-gingerol, 75) 化合物 **75** 为单芳环庚烷类,具有抗炎、抗氧化等多种药理活性。近年来,姜酚干预脂类代谢性疾病的潜力备受关注,主要通过促进褐化、抑制脂肪分化、增强线粒体功能和调控肠道菌群等几个方面^[178]。**75** 促进脂肪细胞褐变和棕色/米色脂肪特异性基因 (*pgc-1 α* 、*cidea*、*prdm16*、*cited1*、*sirt1*、*tmem26* 和 *ucp1*) 和蛋白质 (UCP1、C/EBP β 、PGC-1 α 和 PRDM16) 表达水平的增加。并通过上调一些线粒体生物发生标志物 (TFAM、Nrf1、SIRT1 和 p-AMPK/AMPK) 的表达水平增加 3T3-L1 细胞中泄漏质子的解耦耗氧率,改善了线粒体呼吸和能量代谢^[179]。研究表明,**75** 通过上调 TGF β /SMAD3 信号通路和下调 PPAR γ 抑制脂肪细胞的分化^[180]。在 **75** 干预下,体外发酵人体粪便 12 h 及 24 h 后,显著改善肠道微生物环境的益生菌双歧杆菌和变形菌等的丰度,有效控制肥胖和轻度炎症^[181]。

9.5 叶甜素 (phyllodulcin, 76) 化合物 **76** 是在绣球花变种 (*Hydrangea macrophylla* var. *Thunbergia*) 中发现的一种天然甜味剂,能有效穿透血脑屏障,抑制 A β 的聚集,从而改善阿尔兹海默症动物模型机体中多种大脑损伤^[182]。在皮下脂肪组织中,补充甜菊糖苷或 **76** 可显著降低脂肪生成相关基因的 mRNA 表达,包括 *c/ebp α* 、*ppary* 和 *serbp-1c*,显著增加脂肪褐变相关基因的表达,包括 *prdm16*、*ucp1*、*pgc-1 α* 和 *bdnf-trkb* 以及上调 *bdnf-trkb* 信号^[183]。

9.6 萝卜硫苷 (glucoraphanin, 77) 化合物 **77** 主要存在于十字花科蔬菜中,具有抗癌、抗氧化和抑菌活性。在 HFD 喂养的野生型小鼠中,补充 **77** 可减缓体质量增加、减少肝脏脂肪变性、改善糖耐量和胰岛素敏感性。但在 HFD 喂养的 Nrf2 敲除小鼠中没有该现象。**77** 处理的 HFD 小鼠血浆 LPS 水平降低,能量消耗增加,iWAT 和 eWAT 中 UCP1 蛋白表达增加,减弱

了肝脏脂肪生成基因表达、脂质过氧化、经典激活的 M1 样巨噬细胞积累和炎症信号通路^[184]。

9.7 萝卜硫素 (sulforaphane, 78) 化合物 **78** 是蔬菜中发现的抗癌活性最强的成分,主要存在于萝卜的干燥成熟种子中。**78** 通过增加线粒体含量和呼吸链酶活性诱导 3T3-L1 脂肪细胞褐变,其机制涉及 NFR2/Sirtuin1/PGC-1 α 信号通路和 UCP1 表达的上调。**78** 还增强了 3T3-L1 脂肪细胞的葡萄糖摄取和氧化利用、脂肪分解和脂肪酸氧化^[185]。

9.8 贯叶金丝桃素 (hyperforin, 79) 化合物 **79** 是从贯叶连翘 (*Hypericum perforatum* L.) 中分离鉴定的活性成分,目前广泛用于缓解轻、中度抑郁症。进一步研究发现 **79** 还具有抗菌、抗肿瘤和减肥效果。Chen 等的研究表明 **79** 通过刺激 AMPK 和 PGC-1 α 以及 UCP1 依赖的途径有效激活产热,使用有限水解酶质谱法鉴定出二氢脂酰胺 S-乙酰转移酶 (dihydro-lipoamide S-acetyltransferase, DLAT) 为 **79** 的直接分子靶标,并且揭示其对脂肪细胞产热和有效减重并改善代谢有至关重要的作用^[186]。

9.9 橄榄苦苷 (oleuropein, 80) 化合物 **80** 分离自橄榄树 (*Olea europaea* L.) 叶,属于裂环烯醚萜苷类化合物,具有抗菌、抗病毒、抗氧化和降血糖减肥等活性^[187]。大鼠实验证实 **80** 及其苷元通过活化 BAT 产热抗肥胖。其苷元是辣椒素受体 TRPV1 的激动剂,抗肥胖效果与辣椒素相当^[188]。

9.10 车叶草苷 (asperuloside, 81) 化合物 **81** 属于环烯醚萜类成分。研究表明,**81** 可以降低 HFD 小鼠的体质量增加、葡萄糖耐受和胰岛素抵抗,增加有益肠道菌如 *Akkermansia*、*Roseburia*、*Anaerostipes* 和 *Parabacteroides* 的水平,并增加肠道代谢产物 SCFA 含量,实现肠道菌群稳态,可通过调节肠道菌群治疗肥胖和 2 型糖尿病^[189]。

9.11 伊快霉素 (equisetin, 82) 化合物 **82** 是深海来源真菌产生的具有良好抗肥胖活性的半萜类生物碱,通过靶向脂肪组织 11 β -HSD1 的活性位点,抑制 11 β -HSD1 酶活性,下调脂肪分化基因和脂质合成基因的表达,并上调呼吸代谢和产热相关分子,最终抑制脂肪组织脂质堆积并实现脂肪组织的能量耗散,达到抗肥胖的效果^[190]。

9.12 芳基萆木脂素(diphyllin, 83) 细胞水平上化合物 **83** 促进脂肪细胞棕色化和产热, 导致能量的消耗增加。动物水平上 **83** (100 mg/kg) 改善了 HFD 喂养小鼠口服葡萄糖耐量和胰岛素敏感性, 降低体质量和脂肪含量比, 冷刺激下产热显著, 为抗肥胖提供了新的潜在分子^[191]。

9.13 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) PUFA 同时激活平面脂质双层中 UCP1 和 UCP2, 多不饱和脂肪酸比饱和脂肪酸激活能力更强^[192]。膳食中 ω -3 PUFAs 能够改善糖脂代谢, 机制可能是通过上调 Sirt1 促进 PPAR γ 相关通路的基因表达, 进而促进 Ucp1 等棕色化基因表达, 促进 WAT 棕色化^[193]。PUFA 喂养头孢曲松钠 (80 mg/只) 预处理的小鼠, 有利于恢复失衡的肠道菌群, 增加肠壁紧密连接蛋白的表达, 降低肠壁通透性和炎症反应^[194]。

10 总结与展望

目前, 美国食品和药物管理局 (food and drug administration, FDA) 批准的几类用于长期体质量管理的药物有奥利司他、利拉鲁肽、氯卡色林、司美格鲁肽等, 但这些药物需要长期服用才有一定的效果。此外, 和其它药物一样, 其减肥效果和各种副作用呈正相关, 且孕期和哺乳期的妇女禁止使用^[195]。手术减肥是目前最有效的减肥方法, 但外科干预无法满足大众化需求。由于肥胖的病因、病理、遗传等导致的肥胖异质性, 开发抗肥胖药物具有巨大的挑战性。GLP-1 激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RAs) 是通过改变氨基酸序列和增加脂肪酸长链对 GLP-1 进行结构修饰得到的结构类似物, 不仅延长了作用于胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 的时间, 通过抑制食欲、减少吸收发挥减重外, 还可以通过促进 WAT 转化为 BAT、增加产热来发挥减肥的功效。近年来, 靶向 GLP-1R/胰高血糖素受体 (GcgR)/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体 (GIP-R)、胰淀粉样多肽 (islet amyloid polypeptide, IAPP)、线粒体解偶联剂的药物备受关注。研究已发现大量结构多样, 具有促进脂肪细胞棕色化和产热、改变食欲、抑制脂肪酶活性和脂肪合成, 调节肠道菌群稳态等功效的天然小分子, 但至今仍未有处于临床前或临床的报道, 但药食同源天然

小分子在诱导 WAT 棕色化和脂肪产热以及调控肠道菌群稳态等方面发挥了无与伦比的优越性, 可用于干预脂肪代谢和治疗肥胖。

本文梳理了 80 余个结构类型多样的天然产物及其抗肥胖研究进展, 其构效和减肥机制的研究将为抗肥胖新分子实体的设计和改造提供骨架参考和结构先导。但多种天然产物的抗肥胖作用是基于对啮齿动物的表型研究, 鉴于啮齿类动物和人的差异性, 其机制和有效性仍缺乏有力的证据。在未来的研究中, 需要体内、体外结合, 在作用通路、作用机制和靶蛋白水平上通过多组学手段展开深入研究, 同时, 需要开展药物安全性评价。临床医生和科研工作者需要联合、深入开展药物的有效性评价, 并通过合理膳食、科学运动, 必要时加上正确的药物辅助, 达到减肥的疗效, 实现全民体质健康。

参考文献:

- [1] WANG Y, ZHAO L, GAO L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(7): 446-461.
- [2] MÜLLER T D, BLÜHER M, TSCHÖP M H, et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 201-223.
- [3] ZHU L, ZHAO H, LIU J, et al. Dynamic folding modulation generates FGF21 variant against diabetes[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(1): e51352.
- [4] CARPENTIER A C, BLONDIN D P, HAMAN F, et al. Brown adipose tissue: a translational perspective[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(2): 143-192.
- [5] 黄海艳, 汤其群. 产热脂肪对代谢性疾病的治疗潜能[J]. *复旦学报(医学版)*, 2017, 44(6): 757-764.
- [6] LAZAR M A. Maturing of the nuclear receptor family[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4): 1123-1125.
- [7] IKEDA K, MARETICH P, KAJIMURA S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(3): 191-200.
- [8] HARMS M, SEALE P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential[J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1252-1263.
- [9] KAISANLAHTI A, GLUMOFF T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2

- diabetes[J]. *J Physiol Biochem*,2019,75(1):1–10.
- [10] OKLA M, KIM J, KOEHLER K, et al. Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis[J]. *Adv Nutr*,2017,8(3):473–483.
- [11] BALISTRERI C R, CARUSO C, CANDORE G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 802078.
- [12] UNAMUNO X, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity[J]. *Eur J Clin Invest*,2018,48(9): e12997.
- [13] MAURY E, BRICHARD S M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2010,314(1):1–16.
- [14] LIU J, WANG Y, LIN L. Small molecules for fat combustion:targeting obesity[J]. *Acta Pharm Sin B*,2019,9(2): 220–236.
- [15] MA P, HE P, XU C Y, et al. Recent developments in natural products for white adipose tissue browning [J]. *Chin J Nat Med*,2020,18(11):803–817.
- [16] MONTANARI T, POŠČIĆN, COLITTI M. Factors involved in white -to -brown adipose tissue conversion and in thermogenesis:a review[J]. *Obes Rev*,2017,18(5):495–513.
- [17] 党元野,陈修平,张庆生,等. 辣椒碱的药理作用研究进展[J]. *中药药理与临床*,2009,25(4):84–89.
- [18] BABOOTA R K, MURTAZA N, JAGTAP S, et al. Capsaicin-induced transcriptional changes in hypothalamus and alterations in gut microbial count in high fat diet fed mice[J]. *J Nutr Biochem*,2014,25(9):893–902.
- [19] TAKEDA Y, DAI P. Capsaicin directly promotes adipocyte browning in the chemical compound-induced brown adipocytes converted from human dermal fibroblasts [J]. *Sci Rep*,2022,12(1):6612.
- [20] 王远微. 辣椒素对肥胖小鼠肠道菌群的影响及其降脂机制研究[D]. 重庆:西南大学,2020.
- [21] SUN Y, XIA M, YAN H, et al. Berberine attenuates hepatic steatosis and enhances energy expenditure in mice by inducing autophagy and fibroblast growth factor 21[J]. *Br J Pharmacol*,2018,175(2):374–387.
- [22] LU X, YUAN Z, JIANG J, et al. Berberine enhances Ucp1 expression via modulating the NFE2 response element in cold environments:new perspectives on the thermogenesis in brown adipose tissue[J]. *J Chin Pharm Sci*,2017, 26(4):237–254.
- [23] 王秋惠,徐星科,汪夏,等. 黄连碱调节 UCP1 基因表达改善肥胖的分子机制研究[J]. *中国药理学杂志*,2021,56(21):1712–1721.
- [24] 黄娟,胡维,林湘东. 黄连素对肥胖小鼠肠道菌群的影响及其机制[J]. *基因组学与应用生物学*,2019,38(2): 810–814.
- [25] DEMIDOWICH A P, DAVIS A I, DEDHIA N, et al. Colchicine to decrease NLRP3 -activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation[J]. *Med Hypotheses*,2016,92:67–73.
- [26] CHOI M, MUKHERJEE S, YUN J W. Colchicine stimulates browning via antagonism of GABA receptor B and agonism of beta3-adrenergic receptor in 3T3-L1 white adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2022,552:111677.
- [27] KOGURE A, SAKANE N, TAKAKURA Y, et al. Effects of caffeine on the uncoupling protein family in obese yellow KK mice[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2002,29(5/6):391–394.
- [28] WU L, MENG J, SHEN Q, et al. Caffeine inhibits hypothalamic A1R to excite oxytocin neuron and ameliorate dietary obesity in mice[J]. *Nat Commun*,2017,8:15904.
- [29] VELICKOVIC K, WAYNE D, LEIJA H A L, et al. Caffeine exposure induces browning features in adipose tissue in vitro and in vivo[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):9104.
- [30] WEI G, SUN H, LIU J L, et al. Indirubin, a small molecular deriving from connectivity map (CMAP) screening, ameliorates obesity-induced metabolic dysfunction by enhancing brown adipose thermogenesis and white adipose browning[J]. *Nutr Metab (Lond)*,2020,17:21.
- [31] XU H, LYU X, GUO X, et al. Distinct AMPK-mediated FAS/HSL pathway is implicated in the alleviating effect of nuciferine on obesity and hepatic steatosis in HFD-fed mice[J]. *Nutrients*,2022,14(9):1898.
- [32] 许瀚元. 荷叶碱在预防肥胖和减肥中的作用及其机制的研究[D]. 北京:北京协和医学院,2022.
- [33] 李燕,徐红月,李树林,等. 虫草素预防肥胖及通过 ADO-RA1 介导 GH3 细胞中泌乳素分泌研究[J]. *中国畜牧兽医*,2018,45(5):1382–1388.
- [34] QI G H, ZHOU Y, ZHANG X, et al. Cordycepin promotes browning of white adipose tissue through an AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent pathway[J]. *Acta Pharm Sin B*,2019,9(1):135–143.

- [35] 李燕. 虫草素预防高脂饮食诱导的大鼠肥胖及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [36] WAKI H, PARK K W, MITRO N, et al. The small molecule harmine is an antidiabetic cell-type-specific regulator of PPARgamma expression[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(5): 357–370.
- [37] NIE T, HUI X, MAO L, et al. Harmine induces adipocyte thermogenesis through RAC1–MEK–ERK–CHD4 axis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36382.
- [38] RAO Y, LIU H, GAO L, et al. Discovery of natural alkaloid bouchardatine as a novel inhibitor of adipogenesis/lipogenesis in 3T3–L1 adipocytes[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(15): 4719–4727.
- [39] RAO Y, YU H, GAO L, et al. Natural alkaloid bouchardatine ameliorates metabolic disorders in high-fat diet-fed mice by stimulating the sirtuin 1/liver kinase B-1/AMPK axis[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174 (15): 2457–2470.
- [40] LESJAK M, BEARA I, SIMIN N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives[J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 68–75.
- [41] HAN Y, WU J Z, SHEN J Z, et al. Pentamethylquercetin induces adipose browning and exerts beneficial effects in 3T3–L1 adipocytes and high-fat diet-fed mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1123.
- [42] KUIPERS E N, DAM A D V, HELD N M, et al. Quercetin lowers plasma triglycerides accompanied by white adipose tissue browning in diet-induced obese mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1786.
- [43] TAN Y, TAM C C, ROLSTON M, et al. Quercetin ameliorates insulin resistance and restores gut microbiome in mice on high-fat diets[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(8): 1251.
- [44] TORRES-VILLARREAL D, CAMACHO A, CASTRO H, et al. Anti-obesity effects of kaempferol by inhibiting adipogenesis and increasing lipolysis in 3T3–L1 cells[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(1): 83–88.
- [45] BIAN Y, LEI J, ZHONG J, et al. Kaempferol reduces obesity, prevents intestinal inflammation, and modulates gut microbiota in high-fat diet mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 99: 108840.
- [46] ROMERO-JUÁREZ P A, VISCO D B, MANHÃES-DE-CASTRO R, et al. Dietary flavonoid kaempferol reduces obesity-associated hypothalamic microglia activation and promotes body weight loss in mice with obesity[J]. *Nutr Neurosci*, 2023, 26(1): 25–39.
- [47] NEJABATI H R, NIKZAD S, ROSHANGAR L. Kaempferol: a dietary flavonol in alleviating obesity[J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(20): 1547–1556.
- [48] WANG T, WU Q, ZHAO T. Preventive effects of kaempferol on high-fat diet-induced obesity complications in C57BL/6 mice[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4532482.
- [49] 王晓杰. 山奈酚对脱氧雪腐镰刀菌烯醇致肠道屏障损伤的预防作用及机制[D]. 无锡: 江南大学, 2020.
- [50] SUN Y S, QU W. Dietary apigenin promotes lipid catabolism, thermogenesis, and browning in adipose tissues of HFD–Fed mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 133: 110780.
- [51] 陈美珍, 陈简庆, 吴红莲. 黄芩素对肥胖小鼠体脂及胰岛素抵抗的作用研究[J]. *西南医科大学学报*, 2019, 42(6): 527–532.
- [52] REYAD-UL-FERDOUS M, SONG Y. Baicalein modulates mitochondrial function by upregulating mitochondrial uncoupling protein-1 (UCP1) expression in brown adipocytes, cytotoxicity, and computational studies[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222: 1963–1973.
- [53] 张涵, 丁雨琦, 陈伟圣, 等. 白杨素对小鼠急性痛风性关节炎 NLRP3 炎性体的作用机制探讨[J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(1): 14–16.
- [54] PAI S A, MARTIS E A, MUNSHI R P, et al. Chrysin mitigated obesity by regulating energy intake and expenditure in rats[J]. *J Tradit Complement Med*, 2019, 10(6): 577–585.
- [55] ORICUAT G, MASOUD I M, KAMEL M A, et al. The anti-obesity and anti-steatotic effects of chrysin in a rat model of obesity mediated through modulating the hepatic AMPK/mTOR/lipogenesis pathways [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1734.
- [56] 梅杰. 白杨素抗肥胖的作用靶点筛选及验证[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [57] 张慧莹, 吴海龙, 姚德坤, 等. 桑黄素的研究进展[J]. *中国林副特产*, 2016(2): 99–101.
- [58] MADKHALI H A. Morin attenuates high-fat diet induced-obesity related vascular endothelial dysfunction in Wistar albino rats[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(3): 300–307.
- [59] REN X, GUO Q, JIANG H, et al. Combinational application of the natural products 1–deoxynojirimycin and morin ameliorates insulin resistance and lipid accumulation in

- prediabetic mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155106.
- [60] LÓPEZ -TENORIO II, DOMÍNGUEZ -LÓPEZ A, MIL-IAR-GARCÍA Á, et al. Modulation of the mRNA of the Nlrp3 inflammasome by Morin and PUFAs in an obesity model induced by a high-fat diet[J]. *Food Res Int*, 2020, 137: 109706.
- [61] LI H, YUAN Y, ZHANG Y, et al. Icariin inhibits AMPK-dependent autophagy and adipogenesis in adipocytes and in a model of graves' orbitopathy[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 45.
- [62] 许世超, 冯艺昕, 黄展辉, 等. 从 PGC1- α /FND5/UCP1 信号通路探讨淫羊藿苷对 FND5 基因敲除小鼠脂代谢的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(4): 850-853.
- [63] ZIQUBU K, DLUDLA P V, JOUBERT E, et al. Isoorientin: a dietary flavone with the potential to ameliorate diverse metabolic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104867.
- [64] MAZIBUKO-MBEJE S E, ZIQUBU K, DLUDLA P V, et al. Isoorientin ameliorates lipid accumulation by regulating fat browning in palmitate-exposed 3T3-L1 adipocytes[J]. *Metabol Open*, 2020, 6: 100037.
- [65] MA B, HAO J, XU H, et al. Rutin promotes white adipose tissue "browning" and brown adipose tissue activation partially through the calmodulin-dependent protein kinase kinase beta/AMP-activated protein kinase pathway[J]. *Endocr J*, 2022, 69(4): 385-397.
- [66] 吕迎兰, 程龙, 石璐, 等. 芦丁促进 3T3-L1 前脂肪细胞棕色化及其机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 137-143.
- [67] 颜绪. 芦丁通过调节肠道菌群改善肥胖的机制研究[D]. 保定: 河北大学, 2022.
- [68] CRESPILO A, ALONSO M, VIDA M, et al. Reduction of body weight, liver steatosis and expression of stearoyl-CoA desaturase 1 by the isoflavone daidzein in diet-induced obesity[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164 (7): 1899-1915.
- [69] TUNG Y C, CHOU R F, NAGABHUSHANAM K, et al. 3'-Hydroxydaidzein improves obesity through the induced browning of beige adipose and modulation of gut microbiota in mice with obesity induced by a high-fat diet[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(49): 14513-14522.
- [70] NIE T, ZHAO S, MAO L, et al. The natural compound, formononetin, extracted from increases adipocyte thermogenesis by modulating PPAR γ activity[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(9): 1439-1450.
- [71] 陶金, 陶磊, 黄文华. 刺芒柄花素通过促进解偶联蛋白 1 (UCP1) 表达刺激棕色脂肪细胞产热[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(3): 242-247.
- [72] ZHOU L, XIAO X, ZHANG Q, et al. A possible mechanism: genistein improves metabolism and induces white fat browning through modulating hypothalamic expression of Ucn3, Depp, and Stc1[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 478.
- [73] SHEN H H, HUANG S Y, KUNG C W, et al. Genistein ameliorated obesity accompanied with adipose tissue browning and attenuation of hepatic lipogenesis in ovariectomized rats with high-fat diet [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 67: 111-122.
- [74] LI S, ZHOU L, ZHANG Q, et al. Genistein improves glucose metabolism and promotes adipose tissue browning through modulating gut microbiota in mice[J]. *Food Funct*, 2022, 13(22): 11715-11732.
- [75] ZHOU Y X, ZHANG H, PENG C. Puerarin: a review of pharmacological effects[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 961-975.
- [76] 张玉武, 李新平, 申付文, 等. 葛根素对营养性肥胖大鼠的减肥作用及机制[J]. *中国药理学杂志*, 2008 (2): 110-114.
- [77] WANG L, WU Y, ZHUANG L, et al. Puerarin prevents high-fat diet-induced obesity by enriching Akkermansia muciniphila in the gut microbiota of mice[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218490.
- [78] 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.
- [79] 庄玲佳. 肠道微生态改善高脂饮食诱导的小鼠肥胖及胰岛素抵抗的作用研究[D]. 南京: 南京大学, 2019.
- [80] 秦楠, 徐广, 高源, 等. 补骨脂异黄酮对炎症小体的调控作用及机制初探[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(3): 364-370.
- [81] LEE H E, YANG G, HAN S H, et al. Anti-obesity potential of Glycyrrhiza uralensis and licochalcone A through induction of adipocyte browning[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 2117-2123.
- [82] ZHANG T, YAMAMOTO N, YAMASHITA Y, et al. The chalcones cardamonin and flavokawain B inhibit the differentiation of preadipocytes to adipocytes by activating

- ERK[J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 554:44–54.
- [83] SEO Y J, JIN H, LEE K, et al. Cardamonin suppresses lipogenesis by activating protein kinase A-mediated browning of 3T3-L1 cells[J]. Phytomedicine, 2019, 65: 153064.
- [84] LEE E H, SONG D G, LEE J Y, et al. Inhibitory effect of the compounds isolated from *Rhus verniciflua* on aldose reductase and advanced glycation endproducts[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(8): 1626–1630.
- [85] SONG N J, CHOI S, RAJBHANDARI P, et al. Prdm4 induction by the small molecule butein promotes white adipose tissue browning[J]. Nat Chem Biol, 2016, 12(7): 479–481.
- [86] SONG N J, CHANG S H, KIM S, et al. PI3Ka-Akt1-mediated Prdm4 induction in adipose tissue increases energy expenditure, inhibits weight gain, and improves insulin resistance in diet-induced obese mice[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(9): 876.
- [87] BAE J, YANG Y, XU X, et al. Naringenin, a citrus flavanone, enhances browning and brown adipogenesis: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. Front Nutr, 2022, 9: 1036655.
- [88] BURKE A C, TELFORD D E, EDWARDS J Y, et al. Naringenin supplementation to a chow diet enhances energy expenditure and fatty acid oxidation, and reduces adiposity in lean, pair-fed *Ldlr*(-/-) mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(6): e1800833.
- [89] 蔡晓玉. 柚皮素对 3T3-L1 细胞分化及脂肪代谢的作用研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2022.
- [90] 侯小龙, 王文清, 施春阳, 等. 二氢杨梅素药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(4): 603–609.
- [91] 罗金定, 伍迪, 吕慧婕, 等. 二氢杨梅素对高脂饮食诱导的小鼠肥胖的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(1): 6–11.
- [92] 吕慧婕, 罗金定, 伍迪, 等. 二氢杨梅素经激活 AMPK-PGC1 α -Sirt1 信号通路促进高脂饮食诱导的肥胖小鼠肩胛下脂肪组织棕色化[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(12): 1687–1692.
- [93] VARELA C E, RODRIGUEZ A, ROMERO-VALDOVINOS M, et al. Browning effects of (-)-epicatechin on adipocytes and white adipose tissue[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811: 48–59.
- [94] CHOI J H, KIM S W, YU R, et al. Monoterpene phenolic compound thymol promotes browning of 3T3-L1 adipocytes[J]. Eur J Nutr, 2017, 56(7): 2329–2341.
- [95] HAQUE M R, ANSARI H S. Anti-obesity effect of arq zeera and its main components thymol and cuminaldehyde in high fat diet induced obese rats[J]. Drug Res (Stuttg), 2018, 68(11): 637–647.
- [96] JIANG C, ZHAI M, YAN D, et al. Dietary menthol-induced TRPM8 activation enhances WAT “browning” and ameliorates diet-induced obesity[J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 75114–75126.
- [97] SAKELLARIOU P, VALENTE A, CARRILLO A E, et al. Chronic 1-menthol-induced browning of white adipose tissue hypothesis: a putative therapeutic regime for combating obesity and improving metabolic health[J]. Med Hypotheses, 2016, 93: 21–26.
- [98] CAI Z M, PENG J Q, CHEN Y, et al. 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application[J]. J Asian Nat Prod Res, 2021, 23(10): 938–954.
- [99] BHASWANT M, POUDYAL H, MATHAI M L, et al. Green and black cardamom in a diet-induced rat model of metabolic syndrome[J]. Nutrients, 2015, 7(9): 7691–7707.
- [100] MILLIGAN S, MARTIN G G, LANDROCK D, et al. Impact of dietary phytol on lipid metabolism in SCP2/SCPX/L-FABP null mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2017, 1862(3): 291–304.
- [101] ZHANG F, AI W, HU X, et al. Phytol stimulates the browning of white adipocytes through the activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α in mice fed high-fat diet[J]. Food Funct, 2018, 9(4): 2043–2050.
- [102] LIANG J, CHEN D. Advances in research on the anti-cancer mechanism of the natural compound cucurbitacin from Cucurbitaceae plants: a review[J]. Tradit Med Res, 2019, 4(2): 68–81.
- [103] SEO C R, YANG D K, SONG N J, et al. Cucurbitacin B and cucurbitacin I suppress adipocyte differentiation through inhibition of STAT3 signaling[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 64: 217–224.
- [104] MURTAZA M, KHAN G, AFTAB M F, et al. Cucurbitacin E reduces obesity and related metabolic dysfunction in mice by targeting JAK-STAT5 signaling pathway[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178910.
- [105] GU W, KIM K A, KIM D H. Ginsenoside Rh1 ameliorates high fat diet-induced obesity in mice by inhibiting adipocyte differentiation[J]. Biol Pharm Bull, 2013,

- 36(1):102–107.
- [106] HONG Y, LIN Y, SI Q, et al. Ginsenoside Rb2 alleviates obesity by activation of brown fat and induction of browning of white fat[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:153.
- [107] LIU H, LIU M, JIN Z, et al. Ginsenoside Rg2 inhibits adipogenesis in 3T3–L1 preadipocytes and suppresses obesity in high–fat–diet–induced obese mice through the AMPK pathway[J]. *Food Funct*, 2019, 10(6):3603–3614.
- [108] CHEN H, YANG H, DENG J, et al. Ginsenoside Rk3 ameliorates obesity–induced colitis by regulating of intestinal flora and the TLR4/NF– κ B signaling pathway in C57BL/6 mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(10):3082–3093.
- [109] DING H, DONG J, WANG Y, et al. Ginsenoside Rb1 interfered with macrophage activation by activating PPAR γ to inhibit insulin resistance in obesity[J]. *Molecules*, 2023, 28(7):3083.
- [110] LIU Y, JIN Z Y, WANG J X, et al. Ginsenoside Rg1 activates brown adipose tissue to counteract obesity in high–fat diet–fed mice by regulating gut microbes and bile acid composition[J]. *Food Funct*, 2023, 14(10):4696–4705.
- [111] SIRAJ F M, SATHISHKUMAR N, KIM Y J, et al. Ginsenoside F2 possesses anti–obesity activity via binding with PPAR γ and inhibiting adipocyte differentiation in the 3T3–L1 cell line[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2015, 30(1):9–14.
- [112] ZHOU J, ZHANG J, LI J, et al. Ginsenoside F2 suppresses adipogenesis in 3T3–L1 cells and obesity in mice via the AMPK pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(32):9299–9312.
- [113] SWARUP V, PHANEUF D, DUPRÉ N, et al. Deregulation of TDP–43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor κ B–mediated pathogenic pathways[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(12):2429–2447.
- [114] 郭冰冰, 王炳蔚, 苏志洁, 等. 醉茄素 A 通过诱导白色脂肪组织褐变抵御高脂饮食诱导的肥胖[J]. *解剖学报*, 2020, 51(4):570–575.
- [115] SUN B, HAYASHI M, KUDO M, et al. Madecassoside inhibits body weight gain modulating SIRT1–AMPK signaling pathway and activating genes related to thermogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:627950.
- [116] GREENHILL C. Celastrol identified as a leptin sensitizer and potential novel treatment for obesity[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(8):444.
- [117] LIU J, LEE J, SALAZAR HERNANDEZ M A, et al. Treatment of obesity with celastrol[J]. *Cell*, 2015, 161(5):999–1011.
- [118] FANG P, HE B, YU M, et al. Treatment with celastrol protects against obesity through suppression of galanin–induced fat intake and activation of PGC–1 α /GLUT4 axis–mediated glucose consumption[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6):1341–1350.
- [119] HU W, WANG L, DU G, et al. Effects of microbiota on the treatment of obesity with the natural product celastrol in rats[J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(5):747–763.
- [120] ZHU Y, WAN N, SHAN X, et al. Celastrol targets adenylyl cyclase–associated protein 1 to reduce macrophage–mediated inflammation and ameliorates high fat diet–induced metabolic syndrome in mice[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(5):1200–1212.
- [121] LIU T, WANG J, TONG Y, et al. Integrating network pharmacology and animal experimental validation to investigate the action mechanism of oleanolic acid in obesity[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):86.
- [122] MUKHERJEE S, YUN J W. β –Carotene stimulates browning of 3T3–L1 white adipocytes by enhancing thermogenesis via the β 3–AR/p38 MAPK/SIRT signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96:153857.
- [123] LIU M, ZHENG M, CAI D, et al. Zeaxanthin promotes mitochondrial biogenesis and adipocyte browning via AMPK α 1 activation[J]. *Food Funct*, 2019, 10(4):2221–2233.
- [124] ZHAO B, LIU M, LIU H, et al. Zeaxanthin promotes browning by enhancing mitochondrial biogenesis through the PKA pathway in 3T3–L1 adipocytes[J]. *Food Funct*, 2021, 12(14):6283–6293.
- [125] 潘东进, 李嘉英, 梁莉芬, 等. 岩藻黄素降脂活性及其作用机制研究进展[J]. *广西科学*, 2021, 28(6):588–598.
- [126] TZENG T F, LU H J, LIOU S S, et al. Emodin protects against high–fat diet–induced obesity via regulation of AMP–activated protein kinase pathways in white adipose tissue[J]. *Planta Med*, 2012, 78(10):943–950.
- [127] SONG P, KIM J H, GHIM J, et al. Emodin regulates glucose utilization by activating AMP–activated protein

- kinase[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(8):5732–5742.
- [128] 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.
- [129] SHENG X, ZHU X, ZHANG Y, et al. Rhein protects against obesity and related metabolic disorders through liver X receptor-mediated uncoupling protein 1 upregulation in brown adipose tissue[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(10):1375–1384.
- [130] HWANG J H, KIM D W, JO E J, et al. Pharmacological stimulation of NADH oxidation ameliorates obesity and related phenotypes in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(4):965–974.
- [131] CHOI W H, AHN J, JUNG C H, et al. β -Lapachone prevents diet-induced obesity by increasing energy expenditure and stimulating the browning of white adipose tissue via downregulation of miR-382 expression[J]. *Diabetes*, 2016, 65(9):2490–2501.
- [132] MA L, ZHAO Z, GUO X, et al. Tanshinone IIA and its derivative activate thermogenesis in adipocytes and induce "browning" of white adipose tissue[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 544:111557.
- [133] RAUF A, OLATUNDE A, IMRAN M, et al. Honokiol: a review of its pharmacological potential and therapeutic insights[J]. *Phytomedicine*, 2021, 90:153647.
- [134] LONE J, YUN J W. Honokiol exerts dual effects on browning and apoptosis of adipocytes[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6):1357–1365.
- [135] DING Y, ZHANG L, YAO X, et al. Honokiol alleviates high-fat diet induced obesity of mice by inhibiting adipogenesis and promoting white adipose tissue browning[J]. *Animals(Basel)*, 2021, 11(6):1493.
- [136] PARRAY H A, YUN J W. Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 416(1/2):131–139.
- [137] BERMAN A Y, MOTECHIN R A, WIESENFELD M Y, et al. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2017, 1:35.
- [138] ACHARYA J D, GHASKADBI S S. Protective effect of pterostilbene against free radical mediated oxidative damage[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13:238.
- [139] MILTON-LASKÍBAR I, GÓMEZ-ZORITA S, ARIAS N, et al. Effects of resveratrol and its derivative pterostilbene on brown adipose tissue thermogenic activation and on white adipose tissue browning process[J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(2):269–278.
- [140] 郭京龄, 马晨. 白藜芦醇调节脂质代谢研究进展[J]. *中国食品学报*, 2022, 22(6):390–402.
- [141] ANDRADE J M O, BARCALA-JORGE A S, BATISTA-JORGE G C, et al. Effect of resveratrol on expression of genes involved thermogenesis in mice and humans[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108634.
- [142] DING S, JIANG J, WANG Z, et al. Resveratrol reduces the inflammatory response in adipose tissue and improves adipose insulin signaling in high-fat diet-fed mice[J]. *PeerJ*, 2018, 6:e5173.
- [143] JIMENEZ-GOMEZ Y, MATTISON J A, PEARSON K J, et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4):533–545.
- [144] JUNG C M, HEINZE T M, SCHNACKENBERG L K, et al. Interaction of dietary resveratrol with animal-associated bacteria[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2009, 297(2):266–273.
- [145] WANG T Y, CHEN J X. Effects of curcumin on vessel formation insight into the pro-and antiangiogenesis of curcumin[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:1390795.
- [146] KIM S W, CHOI J H, MUKHERJEE R, et al. Proteomic identification of fat-browning markers in cultured white adipocytes treated with curcumin[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 415(1/2):51–66.
- [147] WANG S, WANG X, YE Z, et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(2):247–253.
- [148] 朱晓蕾, 杜苏苏, 严琴慧, 等. 姜黄素诱导小鼠皮下前脂肪细胞棕色化的作用及机制[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(6):796–802.
- [149] ZHAO D, PAN Y, YU N, et al. Curcumin improves adipocytes browning and mitochondrial function in 3T3-L1 cells and obese rodent model[J]. *R Soc Open Sci*, 2021, 8(3):200974.
- [150] SHEN S, LIAO Q, ZHANG T, et al. Myricanol modulates skeletal muscle-adipose tissue crosstalk to allevi-

- ate high-fat diet-induced obesity and insulin resistance[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(20):3983–4001.
- [151] OTHMAN M A, YUYAMA K, MURAI Y, et al. Malabaricone C as natural sphingomyelin synthase inhibitor against diet-induced obesity and its lipid metabolism in mice[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10 (8):1154–1158.
- [152] KIM D, LEE M S, JO K, et al. Therapeutic potential of panduratin A, LKB1-dependent AMP-activated protein kinase stimulator, with activation of PPAR α/δ for the treatment of obesity[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13 (7):584–593.
- [153] RUNGSA P, SAN H T, SRITULARAK B, et al. Inhibitory effect of isopanduratin A on adipogenesis: a study of possible mechanisms[J]. *Foods*, 2023, 12(5):1014.
- [154] LUO Z H, LIU Z W, MAO Y, et al. Cajanolactone A, a stilbenoid from *Cajanus cajan*, prevents ovariectomy-induced obesity and liver steatosis in mice fed a regular diet[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78:153290.
- [155] WANG L, WEI Y, NING C, et al. Ellagic acid promotes browning of white adipose tissues in high-fat diet-induced obesity in rats through suppressing white adipocyte maintaining genes[J]. *Endocr J*, 2019, 66(10):923–936.
- [156] PARK W Y, PARK J, AHN K S, et al. Ellagic acid induces beige remodeling of white adipose tissue by controlling mitochondrial dynamics and SIRT3[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6):e21548.
- [157] XIA B, SHI X C, XIE B C, et al. Urolithin A exerts antiobesity effects through enhancing adipose tissue thermogenesis in mice[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(3):e3000688.
- [158] YOKOUCHI Y, IMAOKA M, NIINO N, et al. (+)-Usnic acid-induced myocardial toxicity in rats[J]. *Toxicol Pathol*, 2015, 43(3):424–434.
- [159] 牛东玲, 胡礼芳, 马茜, 等. 松萝酸活性作用机理及其物种资源研究概况[J]. *广西植物*, 2019, 39(1):136–142.
- [160] NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Toxicity studies of *Usnea* lichens containing (+/-)-usnic acid administered in feed to F344/N Nctr rats and B6C3F1/Nctr mice[J]. *Toxic Rep Ser*, 2022 (105):NTP-TOX-105.
- [161] 孟宪军, 周艳, 刘学, 等. 树莓酮对单纯性肥胖大鼠的减肥作用的试验研究[J]. *食品工业*, 2008(1):1–3.
- [162] TSAI Y C, CHEN J H, LEE Y M, et al. Raspberry ketone promotes FNDC5 protein expression via HO-1 up-regulation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Chin J Physiol*, 2022, 65(2):80–86.
- [163] 王芳, 侯霁芯, 马明杰, 等. 桂皮醛对高脂喂养小鼠糖脂代谢影响的实验研究[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15 (35):6822–6825.
- [164] ZUO J, ZHAO D, YU N, et al. Cinnamaldehyde ameliorates diet-induced obesity in mice by inducing browning of white adipose tissue[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4):1514–1525.
- [165] KANG N H, MUKHERJEE S, YUN J W. Trans-cinnamic acid stimulates white fat browning and activates brown adipocytes[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3):577.
- [166] BAE I S, KIM S H. Sinapic acid promotes browning of 3T3-L1 adipocytes via p38 MAPK/CREB pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:5753623.
- [167] YAP Y W, RUSU P M, CHAN A Y, et al. Restriction of essential amino acids dictates the systemic metabolic response to dietary protein dilution[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2894.
- [168] KALEZIC A, KORAC A, KORAC B, et al. L-Arginine induces white adipose tissue browning—a new pharmaceutical alternative to cold[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (7):1368.
- [169] 何嘉. L-茶氨酸对高脂饮食诱导肥胖小鼠脂肪棕色化功能及肠道菌群变化的干预作用[D]. 南昌:江西农业大学, 2021.
- [170] JOFFIN N, JAUBERT A M, BAMBA J, et al. Acute induction of uncoupling protein 1 by citrulline in cultured explants of white adipose tissue from lean and high-fat-diet-fed rats[J]. *Adipocyte*, 2015, 4(2):129–134.
- [171] CHOI M, MUKHERJEE S, KANG N H, et al. L-rhamnose induces browning in 3T3-L1 white adipocytes and activates HIB1B brown adipocytes[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(6):563–573.
- [172] 原红霞, 高晓霞, 赵云丽, 等. 反相高效液相色谱法分离测定墨旱莲中的鳢肠醛[J]. *色谱*, 2007(5):740–742.
- [173] GUPTA A, KUMAR A, KUMAR D, et al. Ecliptal, a promising natural lead isolated from *Eclipta alba* modulates adipocyte function and ameliorates metabolic syndrome[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 338:134–147.

- [174] NIKOLAI S, HUEBBE P, METGES C C, et al. R- α lipoic acid γ -cyclodextrin complex increases energy expenditure:a 4-month feeding study in mice[J]. *Nutrition*,2014,30(2):228-233.
- [175] LIN C, CHEN J, HU M, et al. Sesamol promotes browning of white adipocytes to ameliorate obesity by inducing mitochondrial biogenesis and inhibition mitophagy via β 3-AR/PKA signaling pathway[J]. *Food Nutr Res*, 2021,65:7577.
- [176] CHENG M H, ZHENG W Y, ZHANG Q Q, et al. Sesamol promotes browning of white adipocytes through liver-adipose crosstalk signal of hepatic fibroblast growth factor 21[J]. *J Nutr Biochem*,2023,115:109278.
- [177] 原田. 芝麻酚对衰老及神经退行性相关认知记忆功能障碍的改善作用及分子机制研究[D]. 咸阳:西北农林科技大学,2019.
- [178] 李娅雯,李旭升,袁洋冰,等. 姜酚减肥降脂机制研究进展[J]. *食品科学*,2022,43(5):356-362.
- [179] WANG J,ZHANG L,DONG L,et al. 6-Gingerol,a functional polyphenol of ginger,promotes browning through an AMPK-dependent pathway in 3T3-L1 adipocytes[J]. *J Agric Food Chem*,2019,67(51):14056-14065.
- [180] 成哲. 6-姜酚抑制脂肪细胞肥大和增生治疗肥胖症的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2022.
- [181] WANG J, CHEN Y, HU X, et al. Assessing the effects of ginger extract on polyphenol profiles and the subsequent impact on the fecal microbiota by simulating digestion and fermentation in vitro[J]. *Nutrients*,2020,12(10):3194.
- [182] CHO E, JEON S J, JEON J, et al. Phyllostulcin improves hippocampal long-term potentiation in 5XFAD mice[J]. *Biomed Pharmacother*,2023,161:114511.
- [183] KIM E, LIM S M, KIM M S, et al. Phyllostulcin, a natural sweetener, regulates obesity-related metabolic changes and fat browning-related genes of subcutaneous white adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Nutrients*,2017,9(10):1049.
- [184] NAGATA N, XU L, KOHNO S, et al. Glucoraphanin ameliorates obesity and insulin resistance through adipose tissue browning and reduction of metabolic endotoxemia in mice[J]. *Diabetes*,2017,66(5):1222-1236.
- [185] ZHANG H Q, CHEN S Y, WANG A S, et al. Sulforaphane induces adipocyte browning and promotes glucose and lipid utilization[J]. *Mol Nutr Food Res*,2016,60(10):2185-2197.
- [186] CHEN S, LIU X, PENG C, et al. The phytochemical hyperforin triggers thermogenesis in adipose tissue via a Dlat-AMPK signaling axis to curb obesity[J]. *Cell Metab*,2021,33(3):565-580.
- [187] STEFANON B, COLITTI M. Original research: hydroxytyrosol, an ingredient of olive oil, reduces triglyceride accumulation and promotes lipolysis in human primary visceral adipocytes during differentiation[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*,2016,241(16):1796-1802.
- [188] OI-KANO Y, KAWADA T, WATANABE T, et al. Oleuropein, a phenolic compound in extra virgin olive oil, increases uncoupling protein 1 content in brown adipose tissue and enhances noradrenaline and adrenaline secretions in rats[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2008,54(5):363-370.
- [189] NAKAMURA A, YOKOYAMA Y, TANAKA K, et al. Asperuloside improves obesity and type 2 diabetes through modulation of gut microbiota and metabolic signaling[J]. *iScience*,2020,23(9):101522.
- [190] XU Z, LIU D, LIU D, et al. Equisetin is an anti-obesity candidate through targeting 11 β -HSD1[J]. *Acta Pharm Sin B*,2022,12(5):2358-2373.
- [191] DUAN Y N, GE X, JIANG H W, et al. Diphyllin improves high-fat diet-induced obesity in mice through brown and beige adipocytes[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*,2020,11:592818.
- [192] BECK V, JABUREK M, DEMINA T, et al. Polyunsaturated fatty acids activate human uncoupling proteins 1 and 2 in planar lipid bilayers[J]. *FASEB J*, 2007, 21(4):1137-1144.
- [193] 朱媛媛,宋志秀,董恺,等. 基于白色脂肪棕色化的n-3多不饱和脂肪酸减重机制研究[J]. *药物生物技术*, 2021,28(6):574-578.
- [194] 郭艳辉. Omega-3多不饱和脂肪酸对小鼠肠道菌群及免疫恢复作用的影响[D]. 大连:大连医科大学,2021.
- [195] KHERA R, MURAD M H, CHANDAR A K, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*,2016,315(22):2424-2434.

(收稿日期:2025-02-21)