

中药治疗非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化的作用机制

杜田田¹ 安纪红²

1. 内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院·感染科 内蒙古 呼和浩特 010000

【摘要】：非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是全球最普遍的肝病，影响 20-25% 的成年人口。在 25% 的患者中，NAFLD 进展为非酒精性脂肪性肝炎（NASH），这增加了肝硬化，肝衰竭和肝细胞癌发展的风险。在 NASH 患者中，肝纤维化是死亡率的主要决定因素。早期的肝纤维化经过规范有效的抗肝纤维治疗后可以逆转，若不及时给予干预，肝纤维化的程度将逐渐加重并进展为肝硬化，最终发展为肝细胞癌。因此，积极防治肝纤维化具有重要意义。然而目前西医对于肝纤维化的治疗比较单一、局限，缺乏疗效确切且公认的抗纤维化药物，现有的治疗手段无法满足医疗需求。随着国内外学者的研究深入，中草药成为了逆转肝纤维化和抗纤维化进展的热点，并发现了多层次、多靶点、多途径的优势。

【关键词】：非酒精性脂肪性肝炎；肝纤维化；中药；作用机制

Mechanism of Chinese medicine in treating liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis

Tiantian Du¹, Jihong An²

1.Inner Mongolia Medical University Hohhot, Inner Mongolia 010000

2.Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital · Department of Infection Inner Mongolia 010000

Abstract:Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease worldwide, affecting 20-25% of the adult population. In 25% of patients, NAFLD progresses to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which increases the risk of cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma development. In patients with NASH, liver fibrosis is a major determinant of mortality. Early liver fibrosis can be reversed after standardized and effective anti-liver fiber therapy, if not timely intervention, the degree of liver fibrosis will gradually aggravate and progress to cirrhosis, and eventually develop into hepatocellular carcinoma. Therefore, active prevention and treatment of liver fibrosis is of great significance. However, the current treatment of liver fibrosis in Western medicine is relatively simple and limited, lacking of effective and recognized anti-fibrosis drugs, and the existing treatment means can not meet the medical needs. With the in-depth research of scholars at home and abroad, Chinese herbal medicine has become a hot spot in reversing liver fibrosis and anti-fibrosis progress, and has found the advantages of multi-level, multi-target and multi-pathway.

Key words : non-alcoholic steatohepatitis; Liver fibrosis; Chinese medicine; Action mechanism

1 目前 NASH 纤维化的治疗

1.1 生活方式改变

尽管对 NASH 的发展和进展相关的机制有着丰富的了解，但目前还没有批准用于 NASH 的药物疗法。NASH 的主要治疗方法是通过定期锻炼和健康饮食来改变生活方式。改变生活方式的目标是实现减肥，这与 NASH 的病理学改善有着最密切的联系^[1]。在不同的管理中，限制热量、果糖或酒精消费已被证明有利于 NASH 的解决^[2,3]。此外，经常运动可以独立降低肝脏脂肪含量，降低胰岛素抵抗并改变新生脂肪生成（DNL）^[4]。

1.2 减肥手术

减肥手术作为一种有效的减肥疗法，在改变生活方式无法达到减肥目的时提供了一种替代方法^[5,6]。此外，减肥手术可能有助于防止肝移植和移植后 NASH 复发。然而，NASH 患者进行减肥手术的安全性尚未得到很好的证实。有几个限制，包括并发症（如出血、感染、麻醉不良反应甚至死亡）、患者可接受性、服务可用性和成本。因此，应考虑减肥手术的潜在副作用和长期结果^[7,8]。

1.3 药物治疗

生活方式的改变已显示出通过减肥缓解 NASH 进展的显著益处，然而，只有 10% 的 NASH 患者能够实现减肥目标，大多数患者很难维持。因此，开发治疗 NASH 的新药是临床上迫切需要的^[9,10]。尽管目前美国食品药品监督管理局（FDA）尚未批准用于 NASH 的特效药，但治疗 NASH 的临床试验仍在持续进行。理论上，NASH 的药物治疗主要集中在以下四种机制上：

（1）调节糖脂代谢，包括过氧化物酶体增殖物激活受体（PPARs）、靶向胆汁酸-法尼醇 X 受体轴的药物、DNL 抑制剂、胰高血糖素样肽 1（GLP-1）激动剂和成纤维细胞生长因子；（2）抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡：包括抗氧化剂和胱天蛋白酶抑制剂；（3）抗纤维化药物：如赖氨酰氧化酶-2（LOXL2）；（4）调节肠道微生物组。目前，大多数临床试验只关注单一机制，而忽略了 NASH 复杂的病理生理学。研究表明，没有一项临床试验使超过 50% 的患者达到主要治疗终点^[11]。NASH 发病机制的多重性以及目前 NASH 单靶点药物治疗的局限性表明，多层次、多靶点、多途径的方案治

疗 NASH 更为合适和有益。

2 中药治疗 NASH 纤维化的作用机制

2.1 改善肝脏脂质代谢

脂质代谢异常导致游离脂肪酸 (FFA) 的积累是 NASH 发病机制的首要原因。过量的 FFA 可以通过门脉循环进入肝脏, 从而诱导脂质合成和糖异生增加, 打开 NASH 的潘多拉盒子。目前, 通过中药改善 FFA 代谢已显示出治疗 NASH 的有益效果。一方面, 中药可以通过抑制游离脂肪酸向肝脏的输送和减轻胰岛素抵抗来抑制 DNL。脂肪组织功能障碍是 DNL 增加的关键因素。KEGG 信号通路的富集分析显示中药可以通过脂肪细胞因子、胰岛素抵抗和 5'-单磷酸腺苷 (AMP) 激活蛋白激酶 (AMPK) 信号通路改善这一过程。对于脂肪细胞因子和胰岛素抵抗信号通路, 肉碱棕榈酰转移酶 (CPT)、RAC α 丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、CD36、胰岛素受体底物 1 (IRS1) 和固醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 是主要靶点。水飞蓟宾、黄芩苷、石榴花多酚等生物活性化合物可增加 CPT 的表达, 青钱柳可增加 AKT1 的表达^[12-15]。此外, 苍耳子和丹参可以下调 CD36 的表达^[16]。此外, 二陈饮陈汤可抑制 IRS1 的表达^[17]。SREBP 作为关键靶点之一, 被多种生物活性化合物 (如青柳、广藿香油、泽泻醇 A、黄芩苷和大黄素) 和中药方 (如消柴胡汤、疏肝健脾方、平汤方和灵桂竹甘汤) 抑制^[18-26]。

另一方面, 中药促进 FFA 的清除是减少积累的另一种有效方法。根据 KEGG 信号通路的富集分析, 中药可通过 AMPK、PPAR、脂肪酸代谢和 β 氧化信号通路调节这一作用, β 氧化信号途径与线粒体脂肪酸氧化有关。研究表明, AMPK 信号通路在 DNL 和 FFA 的去除中都起着重要作用。人参加白虎汤、复方镇肝调脂方可通过激活 AMPK 信号通路减轻肝脂肪变性和肝纤维化^[27, 28]。此外, 汤参方和氧化苦参碱通过 AMPK/Sirtuin1 (SIRT1) 途径减轻肝脏脂肪变性^[29, 30]。除此之外, PPAR- α 、PPAR- γ 、短链特异性酰基辅酶 A 脱氢酶 (ACAD) 和过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶 1 (ACOX1) 是上述信号通路中的关键靶点。广藿香油、和厚朴酚和水飞蓟宾可增强 PPAR- α 的表达^[31]。虫草素、金仙子总皂苷和灵桂竹甘汤改善 PPAR- γ 的表达^[32]。泽泻醇 B23 醋酸盐、何首乌水提取物和金钱子总皂苷可促进 ACADs 的表达, 梓醇、苍耳子可增强 ACOX1 的表达, 改善线粒体脂肪酸氧化^[33-35]。

2.2 改善肝脏炎症

肝脏炎症浸润是 NASH 发展过程中最重要的致病表现之一。研究发现, 中药对 NASH 具有良好的抗炎作用, 其潜在机制已得到证实。

KCs 和募集的肝巨噬细胞的激活是通过模式识别受体 (如 TLRs 和 NLRs) 及其特异性配体 PAMP 和 DAMP (包括受损细胞的内源性片段、FFAs 或 LPS) 之间的相互作用发生的。这一过程通过几种炎症反应相关的信号通路介导炎症, 然后促炎细胞因子的进一步释放导致细胞凋亡和焦下垂。KEGG 信号通路的富集分析表明, 中药通过 toll 样受体、NF- κ B、TNF、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、NOD 样受体和 mTOR 信号通路等主要途径改善炎症。例如, 葛根素连汤和扎金颗粒通过抑制 TLR4 信号通路减轻

NASH 的炎症反应^[36]。此外, 曲坦活血方通过细胞因子信号抑制因子 1 (SOCS1) /TLR4 信号通路在 NASH 小鼠中表达抗炎作用, 而参苓白术散通过 TLR4-p38 MAPK 通路显示出类似的作用^[37]。

除了 TLR4 信号通路外, NF- κ B 信号通路在促炎作用中起着至关重要的作用, 与其他炎症相关信号通路交叉。因此, 抑制 NF- κ B 信号通路一直是中医治疗 NASH 最常见的策略之一。如扶正化痰方、疏肝健脾方通过抑制核因子 κ B 激酶亚基 (IKK) β -NF- κ B 信号通路改善炎症。此外, 枸杞多糖通过 MAPK 和 NF- κ B 信号通路改善肝脏炎症损伤^[38]。

肝脏中的巨噬细胞 M1 表型激活产生多种细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-12, 这些细胞因子募集促炎细胞并传播局部炎症。研究发现, 白藜芦醇和朝鲜红参可以通过抑制 TNF 信号通路下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-12, 以阻止 NASH 的进展^[39]。

NLRP3 炎症小体激活由 NLRP3、含有胱天蛋白酶募集结构域 (ASC) 的凋亡相关斑点样蛋白和丝氨酸蛋白酶胱天蛋白酶 -1 组成, 已被报道在 NASH 发病机制中发挥重要作用。活化的 NLRP3 炎症小体促进 gasdermin-D、pro-IL1 β 和 pro-IL18 的成熟, 从而诱导 pyroptosis。基于上述机制, 验证了桂皮、枸杞多糖和复方贞珠调脂方通过抑制 NLRP3 炎症小体激活来减轻 NASH^[40]。

对于减轻炎症损伤, 抑制细胞凋亡和促进自噬似乎是合适和有前途的策略。结果表明, 刺骨消脂丸通过 c-Jun N-末端激酶信号通路下调 TNF- α 和胱天蛋白酶 -8 的表达, 并抑制 NASH 相关的脂凋亡^[41]。此外, 祛石化痰汤可下调 NASH 大鼠组织蛋白酶 B (CTSB) 和 TNF- α 的表达。此外, 姜脂颗粒不仅能抑制炎症细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α , 还可以抑制 NASH 模型中的凋亡蛋白如胱天蛋白酶 -3、bim 和 AKT^[42]。为了改善自噬, 四维清肝汤能够通过调节哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR)、丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 (ULK) 1 和轻链 (LC) 3II 等自噬相关蛋白来抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎性细胞因子^[43]。

2.3 减轻肝纤维化

肝纤维化的特征是肝星状细胞 (HSC) 和细胞外基质的超负荷积累^[44]。一般来说, HSC 在肝脏中处于休眠状态。然而, 它们会受到炎症的刺激, 从而加重纤维化的进展。此外, 肝纤维化是 NASH 进展的主要因素和结果, 这表明进展为肝硬化的可能性更高。研究表明, 黄芩苷和朝鲜红参通过抑制 α -平滑肌肌动蛋白 (SMA)、转化生长因子 (TGF)- β 、胶原 (Col) -1 的表达, 阻碍肝纤维化的发展。此外, 复方镇肝调脂方等中药配方通过调节 AMPK 信号通路, 减轻 2 型糖尿病小型猪的肝脂肪变性和纤维化。此外, 扶正化痰方通过调节 IKK β /NF- κ B 和 TGF- β 1/Smad 信号通路预防小鼠脂肪性肝炎和纤维化。然而, 只有 11 项研究报道了中药的抗纤维化作用, 因此对这一问题的中药相关研究仍然不够。进一步研究中药的抗纤维化作用可能为开发潜在药物提供新的思路。

2.4 调节 NASH 中肠道微生物群的变化

据报道, 肠道微生物群失调有助于 NASH 的发展。肝脏通过门脉系统从肠道获得主要比例的血液循环, 炎症

相关细菌产物和代谢产物的移位会加重 NASH 的进展。此外,越来越多的证据表明,改变肠道微生物群已成为治疗 NASH 的一种有前途的治疗策略^[45]。研究表明,黄连素可以恢复 HFD 喂养小鼠肠道中双歧杆菌的相对水平,调节厚壁菌门和拟杆菌门的比例,从而改善转氨酶活性、脂质和炎症指标^[46]。此外,绞股蓝(Thunb.) Makino 通过改变肠道微生物群的相对丰度来降低脂质代谢和 NASH 活性评分,这些微生物群产生与代谢紊乱有关的关键成分,尤其是厚壁菌门(真细菌、白霉菌、梭菌和乳杆菌)^[47]。葛根素可以通过抑制 LPS 产生属幽门螺杆菌促进丁酸产生属 Roseburia 来缓解 NASH 小鼠的肝脏脂肪变性和炎症^[48]。此外,据报道,红景天苷、黄芪多糖和 1-脱氧野毒素的其他生物活性成分能够通过调节肠道微生物群的结构来减轻肝脂肪变性^[49]。除了生物活性成分外,中药配方在改善肠道微生物群、抑制 NASH 进展方面也发挥了重要作用。葛根素连汤能够通过提高肠道中厚壁菌门、梭菌、乳酸杆菌、芽孢杆菌和丹毒的水平来调节 HFD 喂养小鼠的脂质代谢并减轻炎症。此外,益筋汤可以通过以剂量依赖的方式改变鼠粪杆菌和酸性拟杆菌等肠道微生物群,改善 HFHC 喂养小鼠的肝脏脂质图谱、IR 和 NASH 评分。此外,其他中药方,如灵归逐肝汤、强肝方和祛石化瘀汤,可通过调节肠道微生物群结构和肠道屏障功能,在治疗 NASH 中发挥类似的保护作用。

3 总结

总之,中医药可以通过促进脂质代谢、减轻炎症反应、减轻纤维化和调节肠道微生物群来改善 NASH 的状态。随着研究学者们对肝纤维化的深入认识,中草药治疗肝纤维化在临床中已经取得了显著的疗效。在中医的理论指导下,早期肝纤维化是可以逆转的,并且中医药逆转肝纤维化已成为当前抗肝纤维化的热门研究方向。从古至今,学者们通过大量的临床及实验研究证实,中药单体或中成药都可以通过多靶点、多途径的方向来抑制肝星状细胞的活化增殖、促进细胞外基质的降解、以及抗炎抗氧化等,最终达到治疗肝纤维化的作用。未来有效的中成药,将开辟中草药辨证论治逆转肝纤维化的新时代。

参考文献:

[1] V. Ajmera, P. Belt, L.A. Wilson, R.M. Gill, R. Loomba, D.E. Kleiner, B. A. Neuschwander-Tetri, N. Terrault, N. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research, Amlong patients with nonalcoholic fatty liver disease, modest alcohol use is associated with less improvement in histologic steatosis and steatohepatitis, Clin[J]. Gastroenterol. Hepatol. 2018,16 (9): 1511–1520, e5.

[2] D.J. van der Windt, V. Sud, H. Zhang, A. Tsung, H. Huang, The effects of physical exercise on fatty liver disease[J]. Gene Expr. 2018,18 (2):89–101.

[3] S. Ikramuddin, J. Korner, W.J. Lee, A.J. Thomas, J.E. Connett, J.P. Bantle, D. B. Leslie, Q. Wang, W.B. Inabnet, R.W. Jeffery, K. Chong, L.M. Chuang, M. D. Jensen, A. Vella, L. Ahmed, K. Belani, C[J]. Billington, Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass

and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study, JAMA 2018,319(3):266–278.

[4] I. Mikolasevic, T. Filipec-Kanizaj, M. Mijic, I. Jakopcic, S. Milic, I. Hrstic, N. Sobocan, D. Stimac, P. Burra, Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – where do we stand? World J. Gastroenterol.2018 ,24 (14):1491–1506.

[5] M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi, M. Trenell, Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise[J]. Hepatol. 2017,67(4):829–846.

[6] N. Alkhoury, A. Scott, An update on the pharmacological treatment of

nonalcoholic fatty liver disease: beyond lifestyle modifications, Clin. Liver Dis.2018,11(4):82–86.

[7] R. Vuppalanchi, M. Noureddin, N. Alkhoury, A[J]. Sanyal, Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis, Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.2021.18(6):373–392.

[8] X. Zheng, M.G. Zhao, C.H. Jiang, X.P. Sheng, H.M. Yang, Y. Liu, X.M. Yao, J. Zhang, Z.Q. Yin, Triterpenic acids-enriched fraction from Cyclocarya paliurus attenuates insulin resistance and hepatic steatosis via PI3K/Akt/GSK3 β pathway, Phytomedicine 2020.

[9] Y. Liu, W. Xu, T. Zhai, J. You, Y. Chen, Silibinin ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in mice with non-alcoholic steatohepatitis by regulating CFLAR-JNK pathway, Acta Pharm. Sin. B 2019:745–757.

[10] J. Zhang, H. Zhang, X. Deng, N. Zhang, B. Liu, S. Xin, G. Li, K. Xu, Baicalin attenuates non-alcoholic steatohepatitis by suppressing key regulators of lipid metabolism, inflammation and fibrosis in mice, Life Sci. 2018:46–54.

[11] D. Yan, Y.Y. Wei, X.M. Li, X.C. Sun, Z. Wang, H.A. Aisa, PFP alleviates nonalcoholic steatohepatitis fatty liver in both Apo E(-/-) mice and Changliver cell[S], Am. J. Transl. Res. 9 (6) (2017) 3073–3083.

[12] S.H. Ahn, K.P. Lee, K. Kim, J.Y. Choi, S.Y. Park, J.H. Cheon, Dansameum regulates hepatic lipogenesis and inflammation in vitro and in vivo, Food Sci. Biotechnol.2019, 28(5):1543–1551.

[13] T.H. Xie, J.X. Li, T.Y. Mao, Y. Guo, C. Chen, Y.F. Han, X. Tan, R.H. Chen, An ErChen and YinChen decoction ameliorates high-fat-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats by regulating JNK1 Signaling pathway, Evid. Based Complement Altern. Med, 2017.

[14] N. Xu, X. Wu, H.J. Luo, F.F. Xu, Q.H. Huang, J.Z. Wu, Y.X. Gan, M.Y. Li, Z.Q. Lai, H.R. Lin, J.N. Chen, Z.R. Su, W.P. Ai, Y.H. Liu, Patchouli oil attenuates high fat diet-induced non-alcoholic hepatic steatosis, Planta Med,2020,86(4):255–266.

[15] C. Ho, Y. Gao, D. Zheng, Y. Liu, S. Shan, B. Fang, Y. Zhao, D. Song, Y. Zhang, Q. Li, Alisol A attenuates high-fat-

diet-induced obesity and metabolic disorders via the AMPK/ACC/SREBP-1c pathway, *J. Cell Mol. Med.* 2019,23 (8):5108–5118.

[16] C. Wu, M. Jing, L. Yang, L. Jin, Y. Ding, J. Lu, Q. Cao, Y. Jiang, Alisol A 24-acetate ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting oxidative stress and stimulating autophagy through the AMPK/mTOR pathway, *Chem. Biol. Inter.*2018:111–119.

[17] J. Liu, R. Sun, Protective effect of Xiaochaihu Decoction on non-alcoholic steatohepatitis model mice, *Chin. Tradit. Herb. Drugs* ,2020,51 (14):3708–3716.

[18] S. Gao, T. Wang, X. Huang, Y. Jin, Y. Xu, Y. Xi, J. Zhang, Y. Luo, H. Xu, H. Guo, D. Ke, J. Wang, Exploring the protective effect of Modified Xiaochaihu Decoction against hepatic steatosis and inflammation by network pharmacology and validation in ageing rats, *Chin. Med.* 2020.

[19] X.W. Gong, Y.J. Xu, Q.H. Yang, Y.J. Liang, Y.P. Zhang, G.L. Wang, Y.Y. Li, Effect of soothing Gan (Liver) and invigorating Pi (Spleen) recipes on TLR4-p38 MAPK pathway in kupffer cells of non-alcoholic steatohepatitis rats, *Chin. J. Integr. Med.* 2019,25(3):216–224.

[20] H.F. Lu, Y.H. Lai, H.C. Huang, I.J. Lee, L.C. Lin, H.K. Liu, H.H. Tien, C. Huang, Ginseng-plus-Bai-Hu-Tang ameliorates diet-induced obesity, hepatic steatosis, and insulin resistance in mice, *J. Ginseng Res.* 2020,44(2):238–246.

[21] M.T. Liu, Y.J. Huang, T.Y. Zhang, L.B. Tan, X.F. Lu, J. Qin, Lingguizhugan decoction attenuates diet-induced obesity and hepatosteatosis via gut microbiota, *World J. Gastroenterol.* 2019,25(27):3590–3606.

[22] H. Xu, G.F. Chen, Y.S. Ma, H.W. Zhang, Y. Zhou, G.H. Liu, D.Y. Chen, J. Ping, Y. H. Liu, X. Mou, D. Fu, Hepatic proteomic changes and Sirt1/AMPK signaling activation by oxymatrine treatment in rats with non-alcoholic steatosis, *Front[J].Pharmacol.*, 2020.

[23] Y. Yao, Ginsenosides reduce body weight and ameliorate hepatic steatosis in high fat diet-induced obese mice via endoplasmic reticulum stress and p-STAT3/ STAT3 signaling, *Mol. Med. Rep.* 2020,21(3):1059–1070.

[24] T. Zhai, W. Xu, Y. Liu, K. Qian, Y. Xiong, Y. Chen, Honokiol alleviates methionine-choline deficient diet-induced hepatic steatosis and oxidative stress in C57BL/6 mice by regulating CFLAR-JNK pathway, *Oxid. Med. Cell Longev*,2020.

[25] T. Lan, Y. Yu, J. Zhang, H. Li, Q. Weng, S. Jiang, S. Tian, T. Xu, S. Hu, G. Yang, Y. Zhang, W. Wang, L. Wang, Q. Zhu, X. Rong, J. Guo, Cordycepin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis via activation of AMP-activated protein kinase signaling pathway, *Hepatology* 2021.

[26] X. Tian, Q. Ru, Q. Xiong, R. Wen, Y. Chen, Catalpol attenuates hepatic steatosis by regulating lipid metabolism via AMP-activated protein kinase activation, *Biomed. Res. Int.*2020.

[27] H.U. Fei-Fei, H. Zhan-Xia, Z. Shao-Bo, S. Yu-Chen, J.I. Li-Li, Study on improvement provided by water extracts of Polygoni Multiflori Radix and Polygoni Multiflori Radix Praeparata on non-alcoholic steatohepatitis in mice induced by MCD, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*,2020,45(19):4732–4739.

[28] Q. Meng, X.P. Duan, C.Y. Wang, Z.H. Liu, P.Y. Sun, X.K. Huo, H.J. Sun, J.Y. Peng, K.X. Liu, Alisol B 23-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation, *Acta Pharmacol. Sin.* 2017,38(1):69–79.

[29] C.H. Zhang, Q. Xiao, J.Q. Sheng, T.T. Liu, Y.Q. Cao, Y.N. Xue, M. Shi, Z. Cao, L. F. Zhou, X.Q. Luo, K.Z. Deng, C. Chen, Gegen qinlian decoction abates nonalcoholic steatohepatitis associated liver injuries via anti-oxidative stress and anti-inflammatory response involved inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathways, *Biomed. Pharmacother.*2020.

[30] Y. Zhang, X. Zhu, D. Zheng, Y. Yin, M. Peng, J. Wang, Effects of Qutan Huoxue formula on the SOCS1/TLR4 signaling pathway in NASH model mice, *Evid. Based Complement Altern. Med.* 2020.

[31] J. Xiao, F. Wang, E.C. Liong, K.F. So, G.L. Tipoe, Lycium barbarum polysaccharides improve hepatic injury through NFkappa-B and NLRP3/6 pathways in a methionine choline deficient diet steatohepatitis mouse model, *Int. J. Biol. Macromol.* 2018,120(PtB):1480–1489.

[32] H. Jeong, J.W. Kim, M.S. Yang, C. Park, J.H. Kim, C.W. Lim, B. Kim, Beneficial effects of Korean red ginseng in the progression of non-alcoholic steatohepatitis via FABP4 modulation, *Am. J. Chin. Med.* 2018.

[33] I.C. Yen, J.C. Lin, Y. Chen, Q.W. Tu, S.Y. Lee, Anrodia Cinnamomea attenuates non-alcoholic steatohepatitis by suppressing NLRP3 inflammasome activation in vitro and in vivo, *Am. J. Chin. Med.* 2020,48(8):1859–1874.

[34] Y. Ma, T. Han, S. Yang, C. Yu, X. Shi, Y. Wu, Efficacy of Cigu Xiaozhi pill on non- alcoholic steatohepatitis-associated lipopoptosis through stress-activated c-Jun N-terminal kinase signalling pathway, *J. Tradit. Chin. Med.* 2021,41(1):79–88.

[35] X. Shu, M. Wang, H. Xu, Y. Liu, J. Huang, Z. Yao, L. Zhang, Extracts of Salvia-Nelumbinis naturalis ameliorate nonalcoholic steatohepatitis via inhibiting gut- derived endotoxin mediated TLR4/NF-κB activation, *Evid. Based Complement Altern. Med.* 2017.

[36] L. Xiao, S. Liang, L. Ge, S. Qiu, H. Wan, S. Wu, J. Fei, S. Peng, X. Zeng, Si-Wei- Qing-Gan-Tang improves non-alcoholic steatohepatitis by modulating the nuclear factor-κB signal pathway and autophagy in methionine and choline deficient diet-fed rats, *Front. Pharmacol.*2020.

[37] A.B. Marcher, S.M. Bendixen, M.K. Terkelsen, S.S. Hohmann, M.H. Hansen, B. D. Larsen, S. Mandrup, H. Dimke, S. Detlefsen, K. Ravnskjaer, Transcriptional regulation of Hepatic Stellate Cell activation in NASH, *Sci. Rep.* 2019.

[38] I. Milosevic, A. Vujovic, A. Barac, M. Djelic, M.

Korac, A. Radovanovic Spurnic, I. Gmizic, O. Stevanovic, V. Djordjevic, N. Lekic, E. Russo, A. Amedei, Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature, *Int. J. Mol. Sci.*2019(20):2.

[39] Y. Wang, Y.L. Tai, D. Zhao, Y. Zhang, J. Yan, G. Kakiyama, X. Wang, E.C. Gurley, J. Liu, J. Liu, J. Liu, G. Lai, P.B. Hylemon, W.M. Pandak, W. Chen, H. Zhou, Berberine prevents disease progression of nonalcoholic steatohepatitis through modulating multiple pathways, *Cells* 2021.

[40] N. Jia, X. Lin, S. Ma, S. Ge, S. Mu, C. Yang, S. Shi, L. Gao, J. Xu, T. Bo, J. Zhao Amelioration of hepatic steatosis is associated with modulation of gut microbiota and suppression of hepatic miR-34a in *Gynostemma pentaphylla* (Thunb.) Makino treated mice, *Nutr. Metab.*2018.

[41] M.J. Gong, C.Y. Zhu, Z.J. Zou, B. Han, P. Huang, Therapeutic potential of puerarin against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis determined by combination of (1)H NMR spectroscopy-based metabolomics and 16S rRNA gene sequencing, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021.

[42] H. Li, Y. Xi, X. Xin, H. Tian, Y. Hu, Salidroside improves high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by regulating the gut microbiota-bile acid-farnesoid X receptor axis, *Biomed. Pharmacother.* 2020.

[43] Y. Hong, B. Li, N. Zheng, G. Wu, J. Ma, X. Tao, L. Chen, J. Zhong, L. Sheng, H. Li, Integrated metagenomic and metabolomic analyses of the effect of *Astragalus Polysaccharides* on alleviating high-fat diet-induced metabolic

disorders, *Front. Pharmacol.*2020.

[44] J. Zheng, L. Zhu, B. Hu, X. Zou, H. Hu, Z. Zhang, N. Jiang, J. Ma, H. Yang, H. Liu, 1-Deoxynojirimycin improves high fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis by restoring gut dysbiosis, *J. Nutr. Biochem.*2019.

[45] Y. Guo, P.H. Ding, L.J. Liu, L. Shi, T.Y. Mao, J.X. Li, Y.L. Wang, Gegen qinlian decoction attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in rats via gut microbiota, *Evid. Based Complement Altern. Med.* 2018.

[46] J.E. Lee, S.M. Lee, J. Jung, Integrated omics analysis unraveled the microbiome-mediated effects of Yijin-Tang on hepatosteatosis and insulin resistance in obese mouse, *Phytomedicine* 2020.

[47] J. Leng, F. Huang, Y. Hai, H. Tian, W. Liu, Y. Fang, Y. Hu, J. Peng, Amelioration of non-alcoholic steatohepatitis by Qushi Huayu decoction is associated with inhibition of the intestinal mitogen-activated protein kinase pathway, *Phytomedicine* 2020.

[48] J.H. Peng, J. Leng, H.J. Tian, T. Yang, Y. Fang, Q. Feng, Y. Zhao, Y.Y. Hu, Geniposide and chlorogenic acid combination ameliorates non-alcoholic steatohepatitis involving the protection on the gut barrier function in mouse induced by high-fat diet, *Front. Pharmacol.* 2018.

[49] Q. Li, M. Li, F. Li, W. Zhou, Y. Dang, L. Zhang, G. Ji, Qiang-Gan formula extract improves non-alcoholic steatohepatitis via regulating bile acid metabolism and gut microbiota in mice, *J. Ethnopharmacol.* 2020.