

· 研究进展 ·

菊苣酸治疗代谢性疾病药理作用研究进展

李俊强^{1,2}, 崔光志³, 吴超⁴, 张文丽⁵, 冯帅^{1*}, 李峰^{1,6*} (1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 烟台市食品药品检验检测中心, 烟台 264000; 3. 日照市中医医院, 日照 276800; 4. 山东药品食品职业学院, 威海 264210; 5. 威海百合生物技术股份有限公司, 威海 264300; 6. 山东现代学院, 济南 250355)

摘要: 代谢性疾病是一类由物质或能量代谢异常引起的全身多系统代谢异常的疾病, 包括糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪性肝病、高脂血症、痛风等。代谢性疾病的病因与遗传、饮食、运动、衰老和环境等众多因素相关, 其病程发展缓慢不易察觉且发病后难以治愈, 已经成为全球主要的公共卫生问题。从天然化合物中寻找治疗代谢性疾病的有效药物具有重要意义。菊苣酸为蒲公英、菊苣等多种天然药用植物中的重要活性成分, 现代药理学研究表明, 菊苣酸在抗炎、抗氧化、平衡糖脂代谢、降尿酸、肝脏保护等方面具有显著的生物活性。本文通过汇总国内、外相关文献, 全面综述了菊苣酸在治疗糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪性肝病、高脂血症、痛风相关代谢性疾病的研究进展, 旨在为菊苣酸治疗代谢性疾病药理作用的深入研究提供参考。

关键词: 菊苣酸; 代谢性疾病; 药理; 糖尿病; 肥胖; 非酒精性脂肪性肝病; 高脂血症; 痛风

中图分类号: R932; R96 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)07-0821-010

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.07.012

Research Progress on the Pharmacological Effects of Chicoric Acid in the Treatment of Metabolic Diseases

Li Junqiang^{1,2}, Cui Guangzhi³, Wu Chao⁴, Zhang Wenli⁵, Feng Shuai^{1*}, Li Feng^{1,6*} (1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Yantai Center for Food and Drug Control, Yantai 264000, China; 3. Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, Rizhao 276800, China; 4. Shandong Drug and Food Vocational College, Weihai 264210, China; 5. Weihai Baihe Biology Technological Co., Ltd., Weihai 264300, China; 6. Shandong Xiandai University, Jinan 250355, China)

Abstract: Metabolic diseases are systemic multi-system disorders caused by abnormal metabolism of substances or energy, including diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia, and gout, etc. The causes of metabolic diseases are related to multiple factors such as genetic element, diet, exercise, aging and environment. Its slow progression is difficult to detect and cure after onset, making it a major global public health problem. It is of great significance to find effective drugs from natural compounds to treat metabolic diseases.

基金项目: 山东省自然科学基金项目(编号 ZR2021QH111); 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号 202013030996); 威海市中医药科技项目(编号 2022N-15、2023III-17); 2022年全国名老中医药专家传承工作室建设项目(编号 国中医药人教函〔2022〕75号); 山东药品食品职业学院项目(编号 Y2022Y05、Y2023Y01)

作者简介: 李俊强 Tel: (0535) 6243276; E-mail: ytljq@qq.com

通信作者: 李峰 Tel: (0531) 89628200; E-mail: 13969141796@163.com

冯帅 E-mail: fengshuaihappy@163.com

Chicoric acid is an important active ingredient in *Taraxacum mongolicum*, *Cichorium intybus* and other natural medicinal plants. Modern pharmacological research has shown that chicoric acid has significant bioactivities such as anti-inflammatory and antioxidant properties, regulating glucose and lipid metabolism, lowering uric acid and liver protection. This paper summarized the research progress on the therapeutic effect of chicoric acid on metabolic diseases such as diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and gout through a comprehensive review of relevant literature in China and abroad. This paper aims to provide references for further study of the pharmacological effects of chicoric acid in the treatment of metabolic diseases.

Keywords: chicoric acid; metabolic diseases; pharmacology; diabetes; obesity; non-alcoholic fatty liver disease; hyperlipidemia; gout

代谢活动是维持机体正常功能的基础，也是人体基本的生命活动。代谢性疾病主要是指机体的物质或能量代谢异常而表现出的代谢性紊乱，通常是全身多系统异常的一类疾病。常见的代谢性疾病主要包括肥胖、糖尿病、痛风、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病等。随着人们生活水平的提高和生活方式的改变，代谢性疾病的发病率日益增加，严重威胁到人类的健康^[1-3]。目前患者主要通过干预生活方式、均衡饮食、适当运动和使用药物等手段治疗代谢性疾病。虽然使用双胍类、磺脲类、他汀类等药物治疗代谢性疾病效果显著，但由于服药易引起胃肠道不适、肝功能障碍、心血管损害等不良反应，常规药物治疗仍有一定的局限性^[4-5]。因此，从天然产物中寻找治疗代谢性疾病的有效药物备受关注。

菊苣酸 (Chicoric Acid) 主要存在于菊苣、蒲公英、紫锥菊、罗勒等常用药用植物中，是一种生物活性显著的咖啡酸类衍生物。大量研究报道菊苣酸具有抗炎、抗氧化、降血糖、降血脂、降尿酸和保肝等作用^[6-7]，因此菊苣酸是一种非常有效

的治疗代谢性疾病的天然产物。在本文中，笔者及时全面地总结了菊苣酸治疗一些代谢性疾病的药理学研究进展，包括2型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)、肥胖、非酒精性脂肪性肝病 (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)、高脂血症和痛风，希望为菊苣酸治疗代谢性疾病的基础研究、药物开发及临床应用提供参考信息。

1 菊苣酸的化学特性与来源

1958年，菊苣酸首次从菊苣叶中被分离、鉴定并命名。菊苣酸的化学结构为二咖啡酰酒石酸，分子式为 $C_{22}H_{18}O_{12}$ ，分子量为474.37。因菊苣酸分子结构中含两个手性碳原子且又存在对称性，所以菊苣酸共存在3种立体异构体 (见图1)。菊苣酸为白色结晶性粉末，易溶于甲醇、乙醇、丙酮等强极性有机溶剂，微溶于乙酸乙酯和乙醚，不溶于石油醚、氯仿等非极性溶剂；菊苣酸在热水中易溶解，但在20℃水中仅溶解0.5%。菊苣酸可产生极易溶的钠盐、微溶的钡盐和不溶的黄色铅盐，其遇氯化铁呈强烈的深绿色，遇碱呈黄色^[8]。

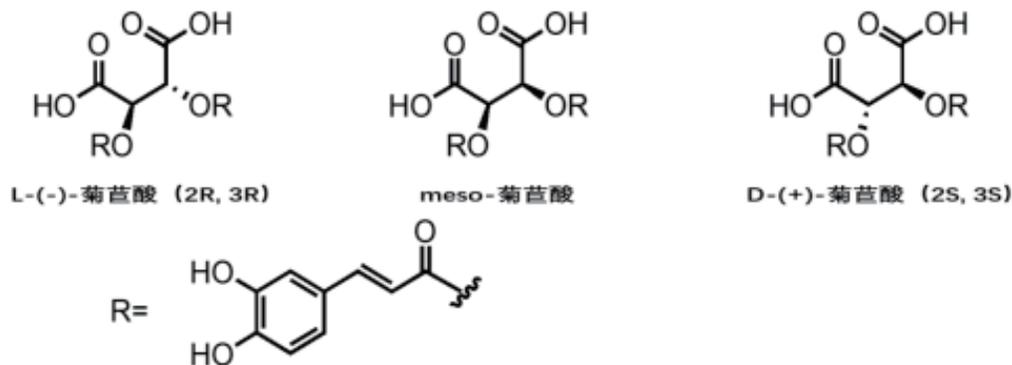


图1 菊苣酸的3种立体异构体

菊苣酸广泛分布于一些药用植物的根、茎、叶、花及配子体中,迄今已有超63个属和种的植物被报道含有菊苣酸。如菊科(紫锥菊、菊苣、蒲公英、鬼针草、莴苣)、木贼科(木贼、问荆)、毛茛科(白头翁)、堇菜科(紫花地丁)、唇形科(罗勒)等;另有报道称蕨类植物的很多种属中也含有菊苣酸,如凤尾蕨科(凤尾蕨、蕨菜)、骨碎补科(兔脚蕨)、水龙骨科(扇蕨)等^[9-10]。目前菊苣酸商品的主要来源为植物提取获得,除此之外,也有关于菊苣酸化学合成与生物合成制备途径的研究报道^[11]。

2 菊苣酸治疗代谢性疾病的研究进展

大量动物实验和临床研究证明菊苣酸对代谢性疾病具有良好的生物学效应。本文系统总结了菊苣酸治疗T2DM、肥胖、NAFLD、高脂血症、痛风5种代谢性疾病的药理活性及相应的分子机理。

2.1 2型糖尿病

国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布的2021年全球糖尿病地图显示,全球有5.37亿成年人患有糖尿病,到2045年预计会增长至7.83亿人^[12]。我国糖尿病患病率在过去30年间增长迅猛,是目前世界上糖尿病患者最多的国家^[12]。糖尿病是导致过早死亡的主要原因之一,也是导致失明、肾衰竭、心脑血管意外和残疾的主要病因,对国民健康产生严重威胁^[13]。从糖尿病分型来看,2型糖尿病是我国糖尿病疾病负担的主要类型^[14]。大量研究证实了菊苣酸具有显著的抗糖尿病活性并发现了多种机制^[15],包括促进胰岛素分泌、减轻胰岛素抵抗、促进葡萄糖摄取、改善炎症、抑制几种关键酶等。

2.1.1 菊苣酸促进胰岛素分泌

控制患者血糖水平是治疗T2DM的关键,多项研究表明菊苣酸可通过刺激大鼠胰岛素分泌细胞和胰岛或抑制糖尿病小鼠胰腺凋亡,调节胰岛功能,从而促进胰岛素生成和分泌,调节葡萄糖稳态^[15-16]。

Tousch等^[17]研究发现菊苣酸能够刺激大鼠胰岛素瘤胰岛素分泌细胞系和大鼠胰岛的胰岛素分泌;通过膜片钳研究发现,菊苣酸促进胰岛素分泌的作用机制与磺酰脲类药物不同,其不关闭三磷酸腺苷敏感性钾通道。研究表明菊苣酸是一种新型潜在抗糖尿病药物,同时具有胰岛素增敏和促进胰岛素分泌特性。Zhu等^[18]发现菊苣酸可抑制糖尿病小鼠胰

腺凋亡,调节胰岛功能,促进胰岛素生成和分泌增加,研究证明菊苣酸具有调节葡萄糖稳态和改善糖尿病及其并发症的潜在应用能力。

也有不同研究报道了富含菊苣酸的天然植物提取物对糖尿病等代谢性疾病的作用。Azay等^[19]在体外试验中发现,富含菊苣酸的菊苣根提取物可刺激胰岛素释放和增加葡萄糖摄取,但不会影响肝脏葡萄糖6-磷酸酶,不减少肝细胞的葡萄糖输出;同时通过体内试验证明,提取物可以通过胰岛素增敏的作用剂量依赖性地改善腹腔糖耐量。另有研究以蒲公英叶和牛蒡根为原料制备了一种富含菊苣酸的菊科饮料,结果表明每天口服菊科饮料可减少体重增加、高血糖、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗和高血压风险,可用作预防代谢综合征的辅助治疗^[20]。

2.1.2 菊苣酸减轻胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是T2DM的重要病理特征,会导致胰岛素不能有效作用于胰岛素受体而使血液中游离的葡萄糖水平升高^[15]。菊苣酸可通过改善细胞受损的胰岛素信号通路,调节相关信号因子基因表达,减轻胰岛素抵抗^[21-22]。

Kim等^[21]研究了菊苣酸对胰岛素抵抗和线粒体功能障碍的影响。体外试验研究发现,菊苣酸可改善细胞受损的葡萄糖摄取和胰岛素信号通路,同时增强了线粒体膜电位和氧消耗;体内试验结果表明,菊苣酸治疗改善了葡萄糖耐量并增加了胰岛素敏感性,还恢复了小鼠葡萄糖代谢相关基因的表达失调。研究表明菊苣酸可通过增强线粒体功能来减轻胰岛素抵抗和促进胰岛素敏感性。

潘志生^[22]探索了菊苣酸与细胞因子信号转导抑制分子3(Suppressor of Cytokine Signaling 3, SOCS3)在胰岛素抵抗等代谢疾病的作用。在胰岛素抵抗中,过表达的SOCS3主要通过抑制胰岛素受体底物的磷酸化和促进胰岛素受体底物泛素化降解而影响胰岛素信号的传递。研究发现菊苣酸可剂量依赖性和时间依赖性抑制SOCS3表达,其机制可能是通过抑制SOCS3转录水平而发生的,为深入开发菊苣酸防治胰岛素抵抗等代谢疾病提供了参考。

2.1.3 菊苣酸促进葡萄糖摄取

Zhu等^[23]采用氨基葡萄糖构建了人源性肝癌HepG2细胞胰岛素抵抗模型,探索了菊苣酸调节胰岛素抵抗和慢性炎症反应的作用。研究发现菊苣酸可通过刺激葡萄糖转运蛋白2易位刺激氨基葡萄

糖介导的葡萄糖摄取；此外，菊苣酸也可以通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B（Phosphatidylinositol 3-hydroxy Kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt）、核因子 κ B（Nuclear Transcription Factor- κ B, NF- κ B）和有丝分裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated Protein Kinases, MAPKs）信号通路促进氨基葡萄糖介导的葡萄糖摄取。这表明菊苣酸能增加葡萄糖摄取，改善胰岛素抵抗，减轻氨基葡萄糖引起的炎症。另有研究表明菊苣酸可增加L6肌肉细胞的葡萄糖摄取^[17]；也有研究发现从菊苣根中提取的富含菊苣酸的提取物可以增加葡萄糖摄取而降低血糖，主要是由于其对肌肉葡萄糖摄取的外周作用^[19]。

2.1.4 菊苣酸抑制炎症

抑制炎症是治疗T2DM期间胰岛素抵抗的可能方法之一。Sadeghabadi等^[24]研究了棕榈酸酯和菊苣酸对初诊T2DM患者和健康受试者外周血单核细胞（Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs）炎症的影响，并探讨了其影响炎症的机制。研究发现与健康受试者相比，糖尿病患者外周血单核细胞中白细胞介素6（Interleukin 6, IL6）表达较高，1型沉默信息调节因子（Silent Information Regulator Type 1, SIRT1）表达和磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶（Phosphorylated AMP-activated Protein Kinase, pAMPK）水平较低。菊苣酸可显著阻止棕榈酸酯诱导的PBMCs中IL6水平以及其基因表达增加。同时，菊苣酸可使通过棕榈酸酯介导的SIRT1表达和pAMPK水平的降低恢复到接近对照水平。研究表明菊苣酸可能通过上调SIRT1和pAMPK来减少PBMCs中的炎症，菊苣酸可以作为治疗T2DM的新型药物。也有报道称菊苣酸可通过激活抗氧化反应抑制炎症，从而有助于改善运动能力和糖尿病性肌病^[18]。

2.1.5 菊苣酸抑制几种关键酶

蛋白酪氨酸磷酸酶1B（Protein Tyrosine Phosphatase 1B, PTP1B）是胰岛素和瘦素受体磷酸化的主要负调控因子，影响胰岛素敏感性，是2型糖尿病和肥胖的主要治疗靶点。多项研究采用分子对接、溶液核磁共振试验和分子动力学模拟等方法，研究了菊苣酸等天然化合物同PTP1B的结合有效性及其抑制作用。研究结果表明菊苣酸是一种竞争性抑制剂，结合在PTP1B的活性位点，且结合不

受 α -7螺旋的限制，对PTP1B具有抑制作用^[25-26]。

人类胰岛淀粉样多肽（Human Islet Amyloid Polypeptide, hIAPP）的错误折叠、聚集和纤颤已被认为是治疗2型糖尿病的重要因素。Luo等^[27]报道称菊苣酸呈剂量依赖性地抑制hIAPP的聚集和纤颤，并通过静电相互作用与hIAPP的K1和R11结合，抑制hIAPP折叠到 β -薄片的错误折叠，也可与hIAPP残基F15和F23形成 π - π 堆积，以上相互作用有效抑制了hIAPP的错误折叠、聚集和纤颤。此外，菊苣酸在hIAPP损伤细胞模型中还具有良好的细胞相容性和显著的保护作用，这为菊苣酸作为中草药天然化合物的药用潜力开发带来了新的视角。

2.1.6 菊苣酸影响T2DM相关信号通路

1-磷酸鞘氨醇（Sphingosine 1-phosphate, S1P）信号通路参与T2DM的发病过程，靶向S1P信号通路可被认为是T2DM的潜在治疗靶点。Sadeghabadi等^[28]探索了棕榈酸酯和菊苣酸对初诊T2DM患者外周血单个核细胞（PBMCs）S1P信号通路的影响，研究发现棕榈酸酯显著提高糖尿病患者PBMCs中鞘氨醇激酶1（Sphingosine Kinase 1, SPHK1）和鞘氨醇1-磷酸受体1（Sphingosine 1-phosphate Receptor 1, S1PR1）基因表达及S1PR1蛋白水平，而菊苣酸可有效改善细胞中因棕榈酸酯增加的SPHK1和S1PR1基因表达和S1PR1水平，菊苣酸被认为是一种新的S1P信号通路抑制剂，通过下调SPHK1和S1PR1的水平治疗T2DM。

内皮功能障碍是糖尿病心血管并发症发生、发展的驱动力，靶向内皮损伤可能是治疗糖尿病血管疾病的一种途径。Ma等^[29]研究了菊苣酸在高血糖诱导的内皮损伤中的作用和机制，发现菊苣酸可抑制高糖高脂引起的人脐静脉内皮细胞（Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs）的凋亡，并可减轻高糖高脂条件下的氧化/硝化应激；进一步探索潜在机制的研究表明，菊苣酸可激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated Protein Kinase, AMPK）信号通路以减轻高糖高脂引发的HUVECs损伤，菊苣酸可能是治疗糖尿病相关血管内皮损伤的新候选药物。

朱迪^[30]深入探究了菊苣酸对糖代谢及糖代谢紊乱引发的炎症反应的分子机制，研究证实了菊苣酸通过激活AMPK信号通路，激活糖原合成酶激酶的磷酸化，促进葡萄糖转运蛋白2的膜易位，

进而调控葡萄糖摄取及糖原合成；菊苣酸也能够调控MAPKs和NF- κ B信号通路，抑制相应的炎症反应；菊苣酸还可以通过抑制氧化应激，调控NF- κ B炎症信号通路和胰岛素信号通路，影响细胞葡萄糖摄取能力。

Zhang W等^[31]研究了菊苣酸对体外糖尿病细胞模型和糖尿病小鼠模型的改善作用。研究结果表明，菊苣酸有效地降低了小鼠模型的血糖水平，并改善了糖尿病肾病。此外，在小鼠模型和体外模型中，菊苣酸均可减轻肾损伤和炎症。研究发现，菊苣酸可促进孕激素和脂肪Q3受体（Progesterin and Adipo Q Receptor 3, PAQR3）的泛素化，改善糖尿病肾病中的铁死亡。这种作用是通过破坏PAQR3和P110 α 通路之间的相互作用来激活PI3K/Akt信号通路实现的。这些发现强调了菊苣酸作为预防糖尿病肾病和其他形式糖尿病的治疗潜力。

2.2 肥胖

肥胖已被世界卫生组织认定为疾病，是由于机体摄入过多能量导致体内脂质蓄积而形成的慢性代谢性疾病。肥胖会引发一系列健康问题，如高血压、糖尿病、心肌梗死和肿瘤等，进而带来极大的医疗负担^[32]。目前我国有50%以上的成年人和约20%的学龄儿童超重或肥胖，据预测至2030年，中国归因于超重或肥胖的医疗费用将达4000多亿元人民币，占全国医疗费用总额的20%以上^[33]。不同研究报道了菊苣酸在治疗肥胖方面的有益作用，其抗肥胖作用可能与减少体重增加、抑制脂肪生成及减轻氧化应激与炎症有关。

2.2.1 菊苣酸抑制脂肪生成，防止高脂饮食诱导的肥胖

肖海芳^[34]从细胞水平和动物水平探讨了菊苣酸的抗肥胖作用机制。体外试验研究发现，菊苣酸能明显抑制小鼠3T3-L1前脂肪细胞的增殖，并使其出现典型凋亡特征；进一步研究发现，菊苣酸可通过诱导细胞内活性氧的产生，调节PI3K/Akt和MAPK信号通路引起线粒体功能失调，导致细胞凋亡而抑制脂肪生成。体内试验研究结果显示，菊苣酸能明显抑制高脂膳食诱导小鼠体重和脂肪组织重量的增加，小鼠血清和脂肪组织中脂联素水平升高、瘦素水平下降，菊苣酸可通过调节脂肪因子水平及脂肪生成相关蛋白表达来抑制脂肪的形成和减少脂肪的积累。

2.2.2 菊苣酸减轻高脂饮食诱导的氧化应激与炎症

Ding等^[35]研究发现，菊苣酸降低了高脂饮食喂养小鼠的体重和白色脂肪重量，且菊苣酸干预在小鼠全身和局部均逆转了高脂饮食诱导的肝脏氧化应激和炎症，表现为血清丙二醛丰度降低、血清超氧化物歧化酶活性升高，以及血清和肝脏肿瘤坏死因子- α 和IL6炎症细胞因子水平降低、肝脏炎症细胞浸润减少。研究结果表明菊苣酸可以通过改善氧化应激和炎症在高脂饮食喂养小鼠体内发挥抗肥胖作用。

2.3 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是指除乙醇等明确因素外所致的肝细胞脂肪变性为主要特征的临床病理综合征^[36]。NAFLD是一个涵盖广泛疾病的总称，通常由两种表型代表，即非酒精性脂肪肝（Non-alcoholic Fatty Liver, NAFL）和非酒精性脂肪性肝炎（Non-alcoholic Steatohepatitis, NASH）。NAFL被认为是一种相对良性的、可逆的肝细胞内脂质积累，而NASH则被认为是一种更严重的、往往是进行性的疾病，NASH易发展为纤维化和肝硬化，最终发展为肝细胞癌。关于NAFLD的有效药物治疗尚无共识，目前唯一推荐的替代方案依赖于生活方式的改变，比如改变饮食结构和适度运动^[37]。菊苣酸在治疗NAFLD方向展示出了良好效果，例如改善肝脏脂质积累、改善肝脏脂肪变性、抑制肝脏炎症和氧化应激、调节肠道菌群等。

2.3.1 菊苣酸减轻肝脏脂质积累和脂肪变性

多项研究表明，菊苣酸可通过干预和调节脂质代谢相关信号通路，减轻肝细胞脂质积累，改善脂质代谢功能障碍，减轻肝脏的脂肪变性^[38-41]。

郭瑞^[38]探索了菊苣酸对肥胖患者肝脏脂质代谢紊乱的作用，研究显示菊苣酸可剂量依赖性改善肝细胞形态变化和肝细胞脂质水平，并可以调节由高脂饮食引起的生物钟基因的昼夜节律表达。进一步研究发现，菊苣酸可通过干预蛋白激酶B/糖原合酶激酶3 β 信号通路和调节脂质代谢相关的下游脂肪酸合成酶和乙酰辅酶A羧化酶的表达，减轻肝细胞脂质积累，菊苣酸可能是一种天然且有前景的NAFLD调节剂。

Mohammadi等^[39]研究了菊苣酸和鱼油对棕榈酸酯诱导的NAFLD人肝癌HepG2细胞模型的协同治疗作用，结果表明菊苣酸和鱼油通过调节AMPK信号

通路的联合作用, 协同减少细胞脂质积累。另有报道含菊苣酸等成分的菊苣种子提取物可以防止脂肪变性诱导后细胞和组织的显著组织学损伤(脂肪变性-炎症-纤维化), 并靶向肝脏脂肪变性的第一和第二干预期改善肝脏脂肪变性^[40]。

行情文等^[41]研究了低氧环境下紫锥菊提取物—菊苣酸对SD大鼠肝脏组织脂肪合成的影响。研究表明, 菊苣酸改善了低氧诱导的脂质代谢功能障碍, 可通过降低脂肪合成相关因子的表达, 调控脂肪的合成与储存, 预防机体脂质代谢紊乱。

2.3.2 菊苣酸抑制肝脏炎症和氧化应激

Kim等^[42]通过蛋氨酸和胆碱缺乏(Methionine-and Choline-deficient, MCD)培养基中的细胞模型和喂食MCD饲料的小鼠模型, 考察了菊苣酸在NASH和纤维化小鼠模型中的作用。喂食MCD的小鼠出现了人NASH的组织病理学特征, 包括脂质代谢调节改变、炎症、纤维化和氧化相关症状, 以及脂质过氧化作用增强。对体内、外试验模型给予菊苣酸干预后, 菊苣酸可通过上调抗氧化酶减轻氧化应激, 并通过抑制促炎性细胞因子和核因子 κ B活化减轻炎症; 同时菊苣酸还可减少纤维化、细胞凋亡和脂肪生成相关基因表达, 增加AMP激酶活化。研究表明菊苣酸可有效治疗NAFLD和NASH。另一项研究也证实了菊苣酸可降低高脂饮食喂养小鼠血清和肝脏中炎症细胞因子水平, 并减少小鼠肝脏炎症细胞浸润, 在高脂饮食诱导的NAFLD小鼠中起到改善氧化应激和炎症的预防作用^[35]。

2.3.3 菊苣酸调节NAFLD动物的肠道菌群

健康成人的肠道细菌种类多达1000种以上, 肠道菌群之间相互制衡形成动态平衡, 共同维持机体的健康。近年研究揭示肠-肝轴与NAFLD发生发展相关, 调控肠道微生物可能会成为NAFLD治疗新靶点。研究证实NAFLD患者肠道菌群多样性及优势菌群构成比降低, 与健康人群相比, 拟杆菌和普氏杆菌减少, 变形菌、大肠埃希菌和厚壁菌增加^[43-44]。Ding等^[35]在研究菊苣酸对高脂饮食喂养小鼠NAFLD的影响时, 通过高通量焦磷酸测序发现, 菊苣酸可以增加厚壁菌门与拟杆菌门的比例, 并改变小鼠肠道微生物组成, 使其朝着更健康的方向发展, 这为菊苣酸通过调节肠道菌群改善NAFLD提供了依据。

2.4 高脂血症

高脂血症是指血液中脂质的质量和水平异常, 表现为总胆固醇(Total Cholesterol, TC)升高、甘油三酯(Triglyceride, TG)升高, 以及高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)降低和(或)低密度脂蛋白胆固醇(Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)升高。高脂血症是心脑血管疾病的主要危险因素, 可诱发动脉粥样硬化, 导致冠心病、脑卒中、心肌梗死, 增加心脑血管病的发病率和死亡率^[45-46]。他汀类药物是治疗高脂血症的主要药物, 但通常会导致耐药、不耐受以及缺乏依从性等不良结果。因此, 许多患者需要辅助治疗来适当控制高脂血症^[47]。各种研究表明, 菊苣酸及富含菊苣酸的植物提取物均具有良好的降血脂活性, 可显著降低血清TG、TC和LDL-C浓度, 并增加血清HDL-C浓度。

肖海芳^[34]应用高脂食物喂养的小鼠肥胖模型研究了菊苣酸体内抗肥胖的作用机制, 发现菊苣酸可有效抑制小鼠体内脂肪组织重量的增加, 降低小鼠血清中的TC水平、TG水平和HDL-C/LDL-C比例水平, 并减轻胰岛素抵抗。El-Tantawy等^[48]研究了富含菊苣酸的铺地黍根及根茎乙醇提取物对高胆固醇、饮食性高脂血症大鼠的降血脂作用, 结果表明给药后提取物显著降低了大鼠血清总脂、TC、TG、LDL-C及动脉粥样硬化指数的升高, 显著升高HDL-C。Majewski等^[49]发现富含菊苣酸的蒲公英叶乙醇提取物改变了大鼠的脂质谱: 降低TG(0.44倍)、TC(0.73倍)、脂蛋白结合指数(0.32倍)和血浆动脉粥样硬化指数(0.62倍)。

2.5 痛风

痛风是由尿酸钠晶体沉积在关节和组织中引起的, 是一种与高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)、尿酸盐沉积密切相关的进展性代谢疾病^[50]。全球痛风患病率为1%~4%, 发病率为0.1%~0.3%, 美国、新西兰、中国汉族和亚洲一些少数民族的痛风患病率较高, 在男性和女性中发病比例为3:1和10:1。秋水仙碱、非甾体类抗炎药和皮质类固醇可缓解成人急性痛风发作的疼痛, 长期降尿酸治疗的适应症包括慢性肾病、痛风性关节炎、慢性关节炎和关节损伤等^[51-52]。多项研究表明, 菊苣酸及其相关植物提取物有显著的降尿酸作

用, 作用机制包括通过抑制尿酸合成关键酶等抑制尿酸生成, 以及改善肾功能损伤、调节肾脏尿酸转运蛋白等增加肾脏尿酸排泄。

2.5.1 菊苣酸抑制尿酸生成

朱春胜^[53]研究发现菊苣可降低高嘌呤饮食诱导的HUA鹌鹑模型的血尿酸水平, 进一步研究发现, 菊苣酸等活性单体能够显著降低鹌鹑的血尿酸水平, 且对其肾功能无显著影响; 在机制研究中发现, 菊苣酸能够抑制HUA鹌鹑血清中黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XOD)和腺苷脱氨酶(Adenosine Deaminase, ADA)的活性, 表明菊苣酸降尿酸的机制可能与抑制尿酸生成的关键酶XOD和ADA的活性, 最终抑制尿酸生成有关。

2.5.2 菊苣酸改善肾功能损伤、增加尿酸排泄

菊苣酸除了可以直接抑制尿酸生成之外, 也可以通过抑制相关高尿酸状态下动物模型中相关蛋白的表达, 减缓高尿酸对肾脏功能的损伤, 抑制尿酸重吸收, 促进肾脏尿酸排泄^[43-56]。

邹丽娜等^[54]以大鼠离体肾脏灌注模型探索了菊苣酸的降尿酸活性, 研究发现菊苣酸在20~40 min、40~60 min均能提高肾脏清除率, 增加肾脏尿酸排泄分数。进一步研究发现, 菊苣酸能够显著抑制高尿酸状态下人肾小管上皮细胞葡萄糖转运蛋白9(Glucose Transporter 9, GLUT9)的表达, 提示菊苣酸可能通过调节尿酸转运体GLUT9的表达促进肾脏尿酸排泄。

李晓雨^[55]应用HUA小鼠模型与尿酸钠诱导细胞模型研究了菊苣酸降尿酸的作用机制。体内研究发现, 菊苣酸可显著降低HUA模型小鼠尿酸水平, 也可显著降低小鼠的肌酐和尿素氮, 减轻小鼠肾小球闭塞、肾小管肿大与肾小管空泡化, 改善小鼠的肾脏损伤。进一步机制研究发现, 菊苣酸可通过调节 α -激酶1(Alpha-kinase 1, ALPK1)抑制HUA模型小鼠尿酸转运体1(Urate Transporter 1, URAT1)的表达。体外试验结果同样显示, 菊苣酸可上调模型细胞的ALPK1抑制URAT1的表达。研究表明菊苣酸具有降尿酸作用, 且可缓解HUA模型小鼠肾脏损伤, 其机制可能与上调ALPK1抑制URAT1, 而抑制尿酸重吸收有关。

姚江奇^[56]报道了添加蒲公英的精酿啤酒在HUA小鼠模型体内促进尿酸排泄和抑制尿酸生成的内在平衡关系。研究发现添加蒲公英后提高了啤酒

中总多酚、总黄酮和4种酚酸(绿原酸、咖啡酸、阿魏酸和菊苣酸)的含量, 并显著降低了HUA小鼠血清和肝脏的XOD活性, 尿液尿酸, 血清尿酸、肌酐和尿素氮等指标, 减缓了高尿酸对肾脏的损伤作用。此外, 蒲公英精酿啤酒还下调了HUA小鼠GLUT9和URAT1基因表达水平(调控尿酸重吸收), 上调了三磷酸腺苷结合盒转运体G2基因表达水平(调控尿酸排泄)。研究结果表明菊苣酸可以通过减缓XOD活性的升高和调控尿酸转运蛋白的表达来延缓尿酸的升高和肾功能的损伤, 这为菊苣酸及富含菊苣酸的天然植物在降尿酸功能性食品领域的开发应用提供了理论依据和技术支持。

3 结论及未来展望

代谢性疾病因其高发病率和死亡率, 已成为世界范围内的重大公共卫生问题。虽然目前已有针对不同类别代谢疾病的治疗药物, 但由于存在一定程度的不良反应和毒副作用, 因此常规药物的应用范围仍然受限^[4]。药用植物的天然产物作为开发新药的宝贵资源, 因其疗效好、副作用小而逐渐受到世界各国的认可。菊苣酸可从许多药用植物中提取获得, 如紫锥菊、菊苣、蒲公英、问荆等。菊苣酸是一种罕见而有价值的功能性食品原料, 已被广泛应用于食品、医药、畜牧业和其他商业产品中^[57-58]。本文汇总了菊苣酸对T2DM、肥胖、NAFLD、高脂血症和痛风5种代谢性疾病的影响及其作用机制, 可为今后菊苣酸的研究提供重要参考。

动物试验和临床试验数据表明, 菊苣酸可有效调节代谢性疾病的病理和生理过程。例如菊苣酸可以促进胰岛素分泌、减轻胰岛素抵抗、促进葡萄糖摄取, 抑制PTP1B因子, 抑制SOCS3因子, 抑制SIRT1因子, 抑制hIAPP错误折叠、聚集和纤维颤, 以及调控S1P、PI3K/Akt、AMPK、MAPKs和NF- κ B信号通路等发挥抗糖尿病活性。菊苣酸可通过干预PI3K/Akt、MAPKs、AMPK、NF- κ B、蛋白激酶B/糖原合酶激酶3 β 信号通路, 抑制脂肪生成。菊苣酸通过下调原炎性细胞因子如IL-6和肿瘤坏死因子- α 的表达发挥抗炎作用。菊苣酸通过抑制XOD和ADA活性抑制尿酸生成, 调节尿酸转运体GLUT9的表达促进肾脏尿酸排泄、上调ALPK1抑制URAT1抑制尿酸重吸收。此外, 菊苣酸还可以通过调节肠道菌群紊乱来改善代谢性疾病。以上研究

报道均证明了菊苣酸对代谢性疾病有良好的治疗效果。

当然,目前关于菊苣酸的研究还存在一些空白和局限性,未来可从以下几个方面继续完善对菊苣酸的研究:(1)研究菊苣酸的生物安全性。虽然大多数动物试验研究表明菊苣酸具有较高的安全性,但仍需要系统的安全性评价研究与长期临床试验来更好地确定菊苣酸的人体安全性;(2)目前有少数关于菊苣酸在实验动物模型中药物动力学的报道,但关于菊苣酸在人体内药代动力学的研究较少,未来需要进一步增加研究;(3)菊苣酸分子稳定性较差,可通过构效关系分析、计算机辅助药物设计等方法对菊苣酸进行结构修饰,以提高其稳定性与口服生物利用度和治疗效果;(4)菊苣酸广泛的生物活性和药理作用已广为人知,但其具体的作用靶点和机制尚不完全清楚,还需要更多的药理学研究来进一步揭示菊苣酸治疗代谢性疾病的分子机制和靶点;(5)中草药及天然产物在临床中与其他药物联用已得到全球的认可,可进一步探索菊苣酸与临床一线治疗代谢性疾病的药物联合使用,以发挥减毒增效的作用。

综上所述,菊苣酸是一种有前景的治疗代谢性疾病的药物,但仍需要大规模、长期、高质量的多中心临床试验来评价其治疗这五种代谢性疾病的疗效和安全性,以促进其开发和临床应用。

参考文献:

- [1] Li D, Li Y, Yang S, et al. Diet-gut Microbiota-epigenetics in Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113290.
- [2] Wu X, Xu M, Geng M, et al. Targeting Protein Modifications in Metabolic Diseases: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8 (1): 220.
- [3] 庞建新. 抗代谢性疾病药物研究专栏简介[J]. 生命科学, 2022, 26 (2): 92.
- [4] Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, et al. Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders[J]. Reprod Toxicol, 2017, 68: 3-33.
- [5] Xu X, Yi H, Wu J, et al. Therapeutic Effect of Berberine on Metabolic Diseases: Both Pharmacological Data and Clinical Evidence[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110984.
- [6] 吴超, 丛晓娟, 高源, 等. 菊苣酸的研究现状与展望[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (12): 7234-7238.
- [7] Peng Y, Sun Q, Park Y. The Bioactive Effects of Chicoric Acid as a Functional Food Ingredient[J]. J Med Food, 2019, 22 (7): 645-652.
- [8] M L Scarpati, G Oriente. Chicoric Acid (Dicaffeoyltartaric Acid): Its Isolation from Chicory and Synthesis[J]. Tetrahedron, 1958, 4: 43-48.
- [9] Lee J, Scagel CF. Chicoric Acid: Chemistry, Distribution, and Production [J]. Front Chem, 2013, 1: 40.
- [10] 王红, 冯帅, 史磊, 等. 菊苣酸的研究进展 [J]. 药学研究, 2021, 40 (9): 614-619.
- [11] 吴超, 李俊强, 丛晓娟, 等. 菊苣酸抗病毒及抗菌作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (24): 220-228.
- [12] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas[R]. 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
- [13] 马越, 孔祥婕, 彭雯, 等. 中国糖尿病疾病负担现状及趋势[J]. 中国预防医学杂志, 2023, 24 (4): 281-286.
- [14] 梁珊珊, 周智华, 李成程, 等. 1990-2019年中国糖尿病疾病负担及发病预测分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26 (16): 2013-2019.
- [15] 张天屹, 景奉堂, 吕绪桢, 等. 菊苣酸调节糖代谢的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37 (4): 93-96.
- [16] 甘露, 赵永, 罗丹. 2型糖尿病发病机制及药物研究进展[J]. 临床合理用药, 2024, 17 (11): 176-180.
- [17] Tusch D, Lajoix AD, Hosy E, et al. Chicoric Acid, A New Compound Able to Enhance Insulin Release and Glucose Uptake[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377 (1): 131-135.
- [18] Zhu D, Zhang X, Niu Y, et al. Chicoric Acid Improved Hyperglycaemia and Restored Muscle Injury via Activating Antioxidant Response in MLD-STZ-induced Diabetic Mice[J]. Food Chem Toxicol, 2017, 107 (Pt A): 138-149.
- [19] Azay-Milhau J, Ferrare K, Leroy J, et al. Antihyperglycemic Effect of a Natural Chicoric Acid Extract of Chicory (Cichorium Intybus L.): A Comparative *in vitro* Study

- with the Effects of Caffeic and Ferulic Acids[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150 (2): 755–760.
- [20] Idres AY, Tousch D, Dhuyque–Mayer C, et al. An Original Asteraceae Based Infused Drink Prevents Metabolic Syndrome in Fructose–Rat Model[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (2): 340.
- [21] Kim JS, Lee H, Jung CH, et al. Chicoric Acid Mitigates Impaired Insulin Sensitivity by Improving Mitochondrial Function[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82 (7): 1197–1206.
- [22] 潘志生. 菊苣酸在HepG2细胞中下调SOCS3表达的研究[D]. 重庆师范大学, 2012.
- [23] Zhu D, Wang Y, Du Q, et al. Cichoric Acid Reverses Insulin Resistance and Suppresses Inflammatory Responses in the Glucosamine–induced HepG2 Cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63 (51): 10903–10913.
- [24] Sadeghabadi Za, Ziamajidi N, Abbasalipourkabar R, et al. Palmitate–induced IL6 Expression Ameliorated by Chicoric Acid through AMPK and SIRT1–mediated Pathway in the PBMCs of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients and Healthy Subjects[J]. *Cytokine*, 2019, 116: 106–114.
- [25] Sarathkumar B, Lakshmi BS. In Silico Investigations on the Binding Efficacy and Allosteric Mechanism of Six Different Natural Product Compounds towards PTP1B Inhibition through Docking and Molecular Dynamics Simulations[J]. *J Mol Model*, 2019, 25 (9): 272.
- [26] Lipchock JM, Hendrickson HP, Douglas BB, et al. Characterization of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibition by Chlorogenic Acid and Cichoric Acid[J]. *Biochemistry*, 2017, 56 (1): 96–106.
- [27] Luo Z, Gao G, Ma Z, et al. Cichoric Acid from Witloof Inhibit Misfolding Aggregation and Fibrillation of hIAPP[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 148: 1272–1279.
- [28] Sadeghabadi ZA, Samani KG, Yaghubi F, et al. Chicoric Acid Ameliorates Palmitate–induced Sphingosine 1–phosphate Signaling Pathway in the PBMCs of Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, 22 (1): 307–314.
- [29] Ma X, Zhang J, Wu Z, et al. Chicoric Acid Attenuates Hyperglycemia–induced Endothelial Dysfunction through AMPK–dependent Inhibition of Oxidative/Nitrative Stresses[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41 (4): 378–392.
- [30] 朱迪. 菊苣酸改善糖代谢紊乱的作用及分子机制[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2017.
- [31] Zhang W, Liu Y, Zhou J, et al. Chicoric Acid Advanced PAQR3 Ubiquitination to Ameliorate Ferroptosis in Diabetes Nephropathy through the Relieving of the Interaction between PAQR3 and P110 α Pathway[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2024, 46 (1): 2326021.
- [32] 徐春花, 何卓俊, 曾立, 等. 肥胖的发病机制以及药物治疗研究概况[J]. *中国疗养医学*, 2021, 30 (2): 131–135.
- [33] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 23 (5): 321–339.
- [34] 肖海芳. 菊苣酸对生物大分子的保护与抗肥胖作用及机制研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2013.
- [35] Ding X, Jian T, Li J, et al. Chicoric Acid Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via the AMPK/Nrf2/NF κ B Signaling Pathway and Restores Gut Microbiota in High–fat–diet–fed Mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9734560.
- [36] 赵瀚东, 杨帆, 詹丽. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (3): 366–371.
- [37] Salvoza N, Giraudi PJ, Tiribelli C, et al. Natural Compounds for Counteracting Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Advantages and Limitations of the Suggested Candidates[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (5): 2764.
- [38] 郭瑞. 基于生物节律调控的菊苣酸干预肝细胞脂质代谢机制研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2018.
- [39] Mohammadi M, Abbasalipourkabar R, Ziamajidi N. Fish Oil and Chicoric Acid Combination Protects Better against Palmitate–induced Lipid Accumulation via Regulating AMPK–mediated SREBP–1/FAS and PPAR α /UCP2 Pathways[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129 (1): 1–9.
- [40] Ziamajidi N, Khaghani S, Hassanzadeh G, et al. Amelioration by Chicory Seed Extract of Diabetes–and Oleic Acid–induced Non–alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)/ Non–alcoholic Steatohepatitis (NASH) via Modulation of PPAR α and SREBP–1[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013,

- 58: 198–209.
- [41] 行倩文, 吴华, 刘嘉华, 等. 低氧环境紫锥菊提取物-菊苣酸通过PPAR信号通路对SD大鼠肝脏组织脂肪合成的影响[J]. 中国兽医学报, 2024, 44 (1): 135–140.
- [42] Kim M, Yoo G, Randy A, et al. Chicoric Acid Attenuate a Nonalcoholic Steatohepatitis by Inhibiting Key Regulators of Lipid Metabolism, Fibrosis, Oxidation, and Inflammation in Mice with Methionine and Choline Deficiency[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61 (5): 10.
- [43] 钱林惠, 陈新利, 吴晖. 肠道菌群及其影响因素在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2022, 42 (6): 348–352.
- [44] 傅伟强, 周剑波, 吴雄健, 等. 肠道菌群视角下非酒精性脂肪性肝病的治疗策略[J]. 中国全科医学, 2023, 26 (6): 742–748.
- [45] Peng Q, Yao X, Xiang J, et al. Acupuncture for Hyperlipidemia: Protocol for a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (50): e13041.
- [46] 田时秋, 李依林, 裴海鸾, 等. 高脂血症发病机制及药物治疗[J]. 生命的化学, 2022, 42 (12): 2237–2247.
- [47] Karr S. Epidemiology and Management of Hyperlipidemia[J]. Am J Manag Care, 2017, 23 (9 Suppl): S139–S148.
- [48] El-Tantawy WH, Temraz A, Hozaien HE, et al. Anti-hyperlipidemic Activity of an Extract from Roots and Rhizomes of Panicum Repens L. on High Cholesterol Diet-induced Hyperlipidemia in Rats[J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2015, 70 (5–6): 139–144.
- [49] Majewski M, Lis B, Juskiewicz J, et al. Phenolic Fractions from Dandelion Leaves and Petals as Modulators of the Antioxidant Status and Lipid Profile in an *in vivo* Study[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9 (2): 131.
- [50] 黄晶, 杨婷, 王雨, 等. 痛风病的国内外认识及治疗进展与思考[J]. 世界中医药, 2021, 16 (1): 1–7.
- [51] Singh JA, Gaffo A. Gout Epidemiology and Comorbidities[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50 (3S): S11–S16.
- [52] Clebak KT, Morrison A, Croad JR. Gout: Rapid Evidence Review[J]. Am Fam Physician, 2020, 102 (9): 533–538.
- [53] 朱春胜. 基于谱效关系的菊苣降尿酸物质基础及质量评价研究[D]. 北京中医药大学, 2016.
- [54] 邹丽娜, 王雨, 姜卓希, 等. 基于肾脏尿酸转运的中药降尿酸活性成分筛选及评价——以菊苣酸为例[J]. 世界中医药, 2021, 16 (1): 28–34.
- [55] 李晓雨. 菊苣酸上调ALPK1抑制URAT1对氧嗪酸钾和酵母浸粉联合诱导高尿酸血症小鼠的降尿酸机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [56] 姚江奇. 蒲公英精酿啤酒开发及其抑制小鼠尿酸升高的功效研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2023.
- [57] Yang M, Wu C, Zhang T, et al. Chicoric Acid: Natural Occurrence, Chemical Synthesis, Biosynthesis, and Their Bioactive Effects[J]. Front Chem, 2022, 10: 888673.
- [58] Fu R, Zhang P, Jin G, et al. Versatility in Acyltransferase Activity Completes Chicoric Acid Biosynthesis in Purple Coneflower[J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 1563.

(收稿日期 2024年4月7日 编辑 王雅雯)