熊果酸对代谢综合征的作用研究进展*

马素丽，刘　冉，王继红

（平顶山学院医学院　平顶山　467000）

摘　要：熊果酸（ursolic acid，UA）是广泛存在于夏枯草、女贞子等多种药用植物中的一种五环三萜类化合物，具有多种生物学效应。代谢综合征是以胰岛素抵抗为主，包括血脂异常、高血压、高血粘、葡萄糖稳态失调等为特征的一类代谢障碍疾病，已经成为严重的世界性健康问题。体内外研究表明，熊果酸可有效改善糖脂代谢紊乱，提高胰岛素敏感性，调节代谢相关酶类的表达，进而改善肥胖、动脉粥样硬化、糖尿病以及延缓NAFLD（Nonalcoholic Fatty Liver Disease）进展等，且对正常细胞毒性低，是一种理想的天然抗代谢综合征候选药物。现综合国际文献报道，对熊果酸对代谢综合征的作用研究进展进行综述。

关键词：熊果酸　代谢综合征　进展

doi: 10.11842/wst.20190508002　　中图分类号: R285.5　　文献标识码: A

代谢综合征是一类成因及表现复杂的代谢障碍疾病，以胰岛素抵抗为主，包括血脂异常、高血压、高血粘、葡萄糖稳态失调等为主要表现的症候群，并伴随罹患冠心病、动脉粥样硬化以及2型糖尿病等严重威胁人类健康和生命等疾病的风险增加[1]。随着经济水平的不断提高，患代谢综合征的人群逐年增多，发病率越来越年轻化，已经成为严重的世界性健康问题。目前防治代谢综合征的基本措施主要是合理饮食、锻炼身体、减肥以及戒烟，临床上广泛使用各种降糖降脂药物也取得一定效果，但会导致严重的药物不良反应。因此，基于天然活性物质的临床药物开发研究具有重要的意义。

熊果酸又称乌索酸，是一种在自然界分布较广的五环三萜类化合物，是众多植物如枇杷叶、女贞子、山楂、车前草、熊果等的重要功效成分，在植物中以游离或与糖结合成甙的形式存在。熊果酸的分子式为$C_{30}H_{48}O_3$，相对分子量为456.68，可溶于甲醇、丙酮和吡啶，但不溶于水和石油醚。研究发现，熊果酸及其衍生物具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌、抗糖尿病等多种生物学效应[2-4]。近年来，大量的研究发现熊果酸的多种生物学效应可以改善代谢综合征的一系列症状及并发症[5,6]。本文综述熊果酸对代谢综合征的作用及机制的最新研究进展，为进一步深入研究熊果酸抗代谢综合征的基础研究及临床实践提供参考。

1　熊果酸对脂代谢异常的作用

脂代谢异常是指血浆中胆固醇和/或甘油三酯异常增高，表现为高脂血症与高脂蛋白血症，是直接引起严重危害人体健康疾病如动脉粥样硬化、冠心病等的罪魁祸首。近年来，熊果酸在预防和治疗肥胖及相关心血管疾病和代谢综合征风险方面取得了一系列研究成果，预示其可能是一种潜在的抗肥胖天然化合物。Junghyun Kim等从软枣猕猴桃的根部分离得到的熊果酸，发现其可预防口服脂质乳剂2h后导致的大鼠血浆甘油三酯水平的升高，抑制了磷酸二酯酶的活性，并促进离体脂肪细胞的脂解作用[7]。Vietla S. Rao

收稿日期：2019-05-08

修回日期：2019-07-12

*　河南省教育科学规划课题（〔2018〕-JKGHYB-0238）：基于"岗位胜任力"的应用型护理本科人才培养模式研究，负责人：王福安；河南省卫生和计划生育委员会课题（WjIx2018234）：课程思政引领下基护教学改革研究，负责人：郭耀玲；河南省卫生和计划生育委员会课题（WjIx2018236）：新媒体环境下培养护生实践能力的效果研究，负责人：王继红。

**　通讯作者：马素丽，助教，主要研究方向：临床医学教学与研究。

等评估了熊果酸对高脂饮食小鼠血糖血脂和腹部脂肪沉积的影响，结果显示，与对照组相比，饮水中添加 $50mg \cdot L^{-1}$ 熊果酸的小鼠体重、内脏脂肪、血糖和血脂水平明显下降，且血浆瘦素水平显著增加，而胃饥饿素及淀粉酶和脂肪酶的活性均下降，表明熊果酸通过调节代谢靶点改善小鼠的腹部肥胖[8]。另一项类似的研究也发现，熊果酸可以减轻罗格列酮治疗代谢综合征小鼠过程中产生的体重增加[9]。在前人研究的基础上，研究人员开始进一步探索熊果酸抗脂代谢异常的机制。Imran Kazmi 等用脂肪乳剂耐受实验研究一种熊果酸衍生物 UASG（ursolic acid stearoyl glucoside）的降血脂作用，发现 $2.5mg \cdot mL^{-1}$ 的 UASG 可以显著抑制胰脂肪酶的活性[10]。Yaoyao Jia 等对高脂饮食小鼠口服熊果酸 8 周，与对照组相比，熊果酸降低了肝脏和脂肪组织的重量，减少了脂肪细胞的体积，使血浆瘦素、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的浓度下降，同时升高了高密度脂蛋白胆固醇和脂联素的含量，深入研究发现，熊果酸诱导高脂饮食小鼠肝脏 PPARα 表达水平升高，并诱导其下游介导脂肪酸摄取的 FATP4、介导脂肪酸 β 氧化的 ACS1、CPT1 和 ACOX1 靶基因表达上调；而介导脂肪生成的 SREBP1c 及其下游靶基因 FAS 和 SCD1 表达下调，表明熊果酸对脂代谢的影响与 PPARα 通路和 SREBP1c 通路有关[11]。与青年大鼠相比，熊果酸还可以逆转自然衰老大鼠血浆甘油三酯、胰岛素及 HOMA-IR 指数的升高，改善肝脏脂质沉积，并导致自噬相关蛋白 LC3B /3A、Beclin1 和线粒体质量控制蛋白 PGC-1α、Drp1 的表达显著升高[12]。杨晓龙研究发现，在高脂饲料喂养结合腹腔注射 VD3 方法建立早期动脉粥样硬化大鼠模型中同步干预熊果酸 12 周，与模型组相比，发现熊果酸干预组大鼠心脏指数降低，全血黏度（高切、中切、低切）、血浆黏度、血细胞比容和血小板粘附率均显著降低，心室内压最大上升率升高，达峰时间缩短，表明熊果酸对动脉粥样硬化的发展具有一定的防治作用[13]。Huynh Nga Nguyen 等合成了一种熊果酸衍生物 23-OHUA（23-hydroxy ursolic acid），通过趋化实验发现 23-OHUA 可以抑制血液单核细胞 THP-1 的 priming 和功能障碍；在高脂饮食诱导的 $LDLR^{-/-}$ 动脉粥样硬化模型小鼠中给予 23-OHUA 可减少其体重的增加（11%）及动脉硬化斑块面积（40%），并减少募集到基底膜的巨噬细胞的数量，增加了血液单核细胞的 MKP-1 蛋白的活性，表明 23-OHUA 可能通过保护单核细胞免受代谢应激引发 priming 并趋化转变为巨噬细胞最后泡沫化参与形成动脉硬化斑块，可能是预防和治疗肥胖和动脉硬化的一种新型治疗方法[14]。

2 熊果酸对糖尿病及其并发症的作用

糖尿病是一种慢性疾病，以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能失常导致的血糖升高为主要特点[15]。它是威胁全球人类健康最严重的非传染性疾病之一，能够导致失明、肾功能衰竭、心脑血管疾病、神经系统疾病等多种病变。糖尿病可分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病以及其他类型糖尿病（包括胰岛 β 细胞功能遗传缺陷、胰岛素作用遗传性缺陷、胰腺外分泌疾病、内分泌疾病、药物或化学品导致）。其中，以 2 型糖尿病占大多数（90%-95%）。研究表明，糖尿病的主要发病机制涉及胰岛 β 细胞功能障碍和外周胰岛素抵抗，且糖脂代谢、氧化应激、糖基化、肠道微生态与糖尿病的发生发展密切相关[16]。由于公共卫生资源的限制及疾病发展特性，糖尿病的预防应采取高危人群优先干预策略。但目前预防糖尿病的西药虽然能控制疾病发展，但极易产生不良反应。寻找能够有效预防和控制糖尿病发生发展的天然无毒药物，是研究的热点问题。

Jang 等研究表明，单次注射链脲霉素（STZ）造模 1 型糖尿病的小鼠给予熊果酸后胰岛 β 细胞胰岛素染色程度显著高于糖尿病对照组，同时熊果酸升高了血糖水平，血清胰岛素和 C-肽浓度也显著增加，表明熊果酸可能通过保护胰岛 β 细胞和调节血糖水平发挥抗糖尿病作用[17]。该团队随后研究发现，熊果酸可显著提高 STZ 诱导的糖尿病小鼠山梨醇脱氢酶和醛糖还原酶的活性，而血糖水平与山梨醇脱氢酶的活性呈正相关（$r=0.39$，$P<0.05$）；与糖尿病对照组相比，熊果酸给药后显著提高了小鼠肝脏葡萄糖激酶活性和肝糖原含量，同时降低了葡萄糖-6-磷酸酶的活性；熊果酸组明显降低了血浆总胆固醇、游离脂肪酸和甘油三酯的浓度，且肝脂肪酸合成酶活性明显降低[18]。用不同浓度的熊果酸处理诱导 3T3-L1 前脂肪细胞分化，NBD-荧光葡萄糖示踪测定葡萄糖的消耗，Western blotting 测定参与葡萄糖转运的蛋白表达，结果发现，熊果酸（2.5 mM、5 mM 和 10 mM）剂量依赖性的增加了葡萄糖的摄取（17%、29% 和 35%），且这种作用被 PI3K 抑制剂 wortmannin 完全阻断，却不能被 MAPK 抑制剂

SB203580和AMPK抑制剂compound C阻断，进一步研究发现胰岛素刺激下熊果酸可以增加PI3K下游蛋白PDK和AKT的活性，表明熊果酸可能通过PI3K通路增加葡萄糖的摄取[19]。Shih-Hsiang Lo等研究了调节葡萄糖代谢的两种内源性受体TGR5（Takeda G-protein-coupled receptor 5）和GPBAR1（G-protein-coupled bile acid receptor 1），发现熊果酸可以浓度依赖性增加过表达TGR5的CHO-K1（Chinese hamster ovary）细胞中葡萄糖的摄取[20]。这些研究都表明熊果酸可能通过激活体内多条信号通路，从而改善糖代谢和胰岛素抵抗，进而治疗糖尿病，是一种潜在的抗糖尿病的天然药物。

此外，研究发现，熊果酸对糖尿病的多种并发症也具有重要的作用。一项研究探索了熊果酸和齐墩果酸对糖尿病小鼠肾脏醛糖还原酶和糖化产物的作用，发现0.1%或0.2%的熊果酸或齐墩果酸的摄取剂量依赖性降低血糖、HbA1c、肾N^{ε}-（羧甲基）赖氨酸、尿糖化白蛋白和尿白蛋白的水平，增加血清胰岛素水平和肾肌酐清除率，而且还降低了肾山梨醇和果糖的浓度；还可以降低肾醛糖还原酶（AR）活性且浓度依赖性下调AR的mRNA表达水平[21]。Xu等研究发现，熊果酸可以明显降低STZ造模糖尿病大鼠的空腹血糖、肾脏重量/体重比重、血尿素氮、血清肌酐和丙二醛的水平，且熊果酸可减弱糖尿病大鼠的肾结构异常程度并降低其TNF-α、MCP-1和IL-1β的水平，表明熊果酸可以通过抗氧化和抗炎作用来保护糖尿病肾功能障碍[22]。杨张良等利用高脂饲料结合小剂量链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠心肌损伤模型，与模型组相比，给予熊果酸明显改善了小鼠心肌损伤病理改变，可能与抑制NLRP-3炎症小体活化，减少IL-1β生成，减轻心肌组织炎性损伤有关[23]。龚祎等研究发现，熊果酸干预可明显减轻糖尿病小鼠视网膜病变程度[24]。Yu等研究了熊果酸衍生物（UAD）对糖尿病小鼠骨功能的影响，检测了血清和尿液中生物标志物，用tibias法检测基因和蛋白的表达，结果显示，UAD治疗后小鼠骨钙、BMD、FGF-23和OCN显著增加，PTH和CTX显著降低；UAD逆转了STZ诱导的骨小梁损伤并刺激了骨重建[25]。糖尿病心肌病是糖尿病最主要的一种严重的心血管并发症。Wang等研究发现，STZ诱导的糖尿病SD大鼠经过熊果酸治疗8周后，HWI、FBG、CK和LDH水平显著降低，并通过保护心肌氧化损伤并调节TNF-α、MCP-1、TGF-β和MMP-2改善糖尿病心肌病大鼠的心脏结构和功能[26]。

3 熊果酸改善胰岛素抵抗的作用

胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官（脂肪组织、骨骼肌和肝脏等）对胰岛素作用的敏感性下降，即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。目前，胰岛素抵抗被认为是代谢综合征发生发展的中心环节，与心血管疾病、慢性肾脏病等多种疾病的进展均有关联，严重的胰岛素抵抗则会发展为2型糖尿病。Arjunan Sundaresan等研究熊果酸和罗格列酮对高脂饮食小鼠模型的作用，稳态模型评估结果显示，联合使用熊果酸和罗格列酮改善了高脂饮食诱导的葡萄糖耐受不良以及胰岛素抵抗，且联合用药明显刺激IRS、PI3K、Akt和GLUT4的表达，联合用药作用明显比单独使用熊果酸或罗格列酮更显著[27]。一项纳入24例未经治疗代谢综合征患者的随机双盲临床试验报道，实验组口服熊果酸150mg·d^{-1}持续12周，与安慰剂组相比，熊果酸显著减少了患者体重（75.7±11.5 vs. 71±11kg，P=0.002）、体质指数（29.9±3.6 vs. 24.9±1.2kg·m^{-2}，P=0.049）、腰围（93±8.9 vs. 83±8.6cm，P=0.008），降低空腹血糖（6.0±0.5 vs. 4.7±0.4 mmol·L^{-1}，P = 0.002）并增加胰岛素敏感性（3.1±1.1 vs. 4.2 ±1.2，P =0.003）[6]。Ashish Mourya等发现，在长期暴露于慢性束缚应激环境破坏了小鼠的胰岛素信号，导致皮质酮水平升高，表现为高血糖、高胰岛素血症、高脂血症、低脂连素血症，糖基化血红蛋白增加以及胰岛素抵抗指数（胰岛素抵抗稳态模型，HOMA-IR）升高，还引起脑内氧化应激显著增加，进而产生认知障碍，熊果酸、二甲双胍、格列齐特及其联合用药30天后，除了应激小鼠的行为和生化指标变化（血糖、血清皮质酮、TNF-α、脂联素）外，还显著改善了胰岛素敏感性，且联合用药对胰岛素敏感性和认知功能损害的改善效果优于单独用药，可能是抗炎和抗氧化机制的共同作用[28]。

4 熊果酸对非酒精性脂肪肝的作用

肝脏是糖脂代谢的主要器官。非酒精性脂肪肝（NAFLD）是指患者无过量饮酒史，以弥漫性肝实质细胞脂肪变性、坏死、炎性细胞浸润和脂质储积为特征的临床病理综合征，是多种慢性肝病早期病变的基础。非酒精性脂肪肝发病原因多为与胰岛素抵抗相

关的超重、肥胖、2型糖尿病以及高血脂症等代谢紊乱相关，发病机制主要为游离脂肪酸过多导致晚期脂质终末化产物增多进而引起胰岛素抵抗和氧化应激，导致炎症发生，肝细胞损伤和纤维化形成[29]。文献报道，给予8周高脂饮食的SD大鼠建立NAFLD模型后分别用含0.125%、0.25%和0.5%熊果酸的食物治疗连续6周，结果显示，在给予熊果酸治疗后，肝脏组织中被油红O染色的脂滴体积和数量均显著下降，并具有剂量依赖性，肝脏甘油三酯、游离脂肪酸、净肝重、肝脏体重比、血清AST以及血清ALT的含量均呈剂量依赖性下降，表明熊果酸显著逆转了高脂饮食诱导的肝脏脂肪变性和肝脏损伤且这种逆转与PPAR-α的上调有关[30]。还有研究发现，熊果酸对NAFLD的保护作用与抑制肝细胞内质网应激有关[31]。T0901317是一种LXR激动剂，通过刺激SREBP-1c进而促进脂肪生成及血脂升高。Lin等研究发现，熊果酸可以逆转LXRα激动剂T0901317诱导的LXR的反式激活及其转录因子SREBP-1c启动子的活性，并直接减少了T090诱导LXRα-SREBP1c通路下游的FAS、ACC、SCD等一系列脂肪合成酶的mRNA和蛋白表达水平。在随后的在体实验中研究者还发现，T090诱导C57BL/6J小鼠产生脂肪变性，而HE染色和油红O染色显示熊果酸的加入使小鼠肝脏脂肪变性明显减少，脂滴数量和体积明显减少，肝脏中甘油三酯、总胆固醇以及血清ALT的含量下降；分子对接模型计算结果表明熊果酸与T090竞争性的结合LXRα；熊果酸刺激AMPK在肝细胞中的磷酸化，诱导SRC-1结合到SREBP-1c的启动子区域并减少SMILE的结合，从而增加了肠道细胞的脂质排泄[32]。这一系列研究表明，熊果酸的作用在肝脏中具有特异性，显示出治疗非酒精性脂肪肝的潜在可能。

5 总结和展望

综上所述，作为一种天然化合物，熊果酸在治疗代谢综合征的发病过程中表现出良好的效果，可以有效改善糖脂代谢紊乱，提高胰岛素敏感性，调节代谢相关酶类的表达，进而改善肥胖、动脉粥样硬化、糖尿病以及延缓NAFLD进展等，但深入的分子机制仍需要进一步探讨。目前还缺乏熊果酸与代谢综合征其他疾病状态如高血压等方面的研究。但因不溶于水的物理性质，熊果酸的生物利用率低，随着相关研究的不断深入，相信将熊果酸进行结构修饰和改造后的新型制剂必将在代谢综合征的临床治疗中发挥重要的作用。

参考文献

1 Despres J P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006, 444(7121):881-887.

2 Kashyap D, Tuli H S, Sharma A K. Ursolic acid (UA): A metabolite with promising therapeutic potential. *Life Sci*, 2016, 146:201-213.

3 Seo D Y, Lee S R, Heo J W, *et al*. Ursolic acid in health and disease. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(3):235-248.

4 Wozniak L, Skapska S, Marszalek K. Ursolic Acid--A Pentacyclic Triterpenoid with a Wide Spectrum of Pharmacological Activities. *Molecules*, 2015, 20(11):20614-20641.

5 Sharma H, Kumar P, Deshmukh R R, *et al*. Pentacyclic triterpenes: New tools to fight metabolic syndrome. *Phytomedicine*, 2018, 50:166-177.

6 Ramirez-Rodriguez A M, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, *et al*. Effect of Ursolic Acid on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Inflammation. *J Med Food*, 2017, 20(9):882-886.

7 Kim J, Jang D S, Kim H, *et al*. Anti-lipase and lipolytic activities of ursolic acid isolated from the roots of Actinidia arguta. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(7):983-987.

8 Rao V S, de Melo C L, Queiroz M G, *et al*. Ursolic acid, a pentacyclic triterpene from Sambucus australis, prevents abdominal adiposity in mice fed a high-fat diet. *J Med Food*, 2011, 14(11):1375-1382.

9 Sundaresan A, Harini R, Pugalendi K V. Ursolic acid and rosiglitazone combination alleviates metabolic syndrome in high fat diet fed C57BL/6J mice. *Gen Physiol Biophys*, 2012, 31(3):323-333.

10 Kazmi I, Afzal M, Rahman S, *et al*. Antiobesity potential of ursolic acid stearoyl glucoside by inhibiting pancreatic lipase. *Eur J Pharmacol*, 2013, 709(1-3):28-36.

11 Jia Y, Kim S, Kim J, *et al*. Ursolic acid improves lipid and glucose metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice by activating peroxisome proliferator-activated receptor alpha and hepatic autophagy. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(2):344-354.

12 赖颖, 马朋, 姚玲, 等. 熊果酸改善自然衰老大鼠糖脂代谢紊乱与自噬能力的研究. 天然产物研究与开发, 2019, 31(05):858-863.

13 杨晓龙. 熊果酸对动脉粥样硬化大鼠血脂和血液流变学的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(11):1509-1512.

14 Nguyen H N, Ahn Y J, Medina E A, *et al*. Dietary 23-hydroxy ursolic acid protects against atherosclerosis and obesity by preventing dyslipidemia-induced monocyte priming and dysfunction. *Atherosclerosis*, 2018, 275:333-341.

15 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1):S13-S27.

16 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, 414(6865):813-820.

17 Jang S M, Yee S T, Choi J, *et al*. Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic beta-cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(1):113-119.
18 Jang S M, Kim M J, Choi M S, *et al*. Inhibitory effects of ursolic acid on hepatic polyol pathway and glucose production in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism*, 2010, 59(4):512-519.
19 He Y, Li W, Li Y, *et al*. Ursolic acid increases glucose uptake through the PI3K signaling pathway in adipocytes. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110711.
20 Lo S H, Li Y, Cheng K C, *et al*. Ursolic acid activates the TGR5 receptor to enhance GLP-1 secretion in type 1-like diabetic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2017, 390(11):1097-1104.
21 Wang Z H, Hsu C C, Huang C N, *et al*. Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1-3):255-260.
22 Xu H L, Wang X T, Cheng Y, *et al*. Ursolic acid improves diabetic nephropathy via suppression of oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced rats. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 915-921.
23 杨张良, 徐慧琳, 程茵, 等. 熊果酸对糖尿病小鼠心肌病变的作用及其机制. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(04):309-312+339.
24 龚祎, 伍海建, 陈浙一. 熊果酸对糖尿病视网膜病变小鼠视网膜损伤的保护作用. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(12):1260-1262.
25 Yu S G, Zhang C J, Xu X E, *et al*. Ursolic acid derivative ameliorates streptozotocin-induced diabestic bone deleterious effects in mice. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4):3681-3690.
26 Wang X T, Gong Y, Zhou B, *et al*. Ursolic acid ameliorates oxidative stress, inflammation and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1461-1467.
27 Sundaresan A, Radhiga T, Pugalendi K V. Ursolic acid and rosiglitazone combination improves insulin sensitivity by increasing the skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(2): 345-352.
28 Mourya A, Akhtar A, Ahuja S, *et al*. Synergistic action of ursolic acid and metformin in experimental model of insulin resistance and related behavioral alterations. *Eur J Pharmacol*, 2018, 835:31-40.
29 Friedman S L, Neuschwander-Tetri B A, Rinella M, *et al*. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*, 2018, 24 (7):908-922.
30 Li S, Liao X, Meng F, *et al*. Therapeutic role of ursolic acid on ameliorating hepatic steatosis and improving metabolic disorders in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease rats. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86724.
31 Li J S, Wang W J, Sun Y, *et al*. Ursolic acid inhibits the development of nonalcoholic fatty liver disease by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Food Funct*, 2015, 6(5):1643-1651.
32 Lin Y N, Wang C C N, Chang H Y, *et al*. Ursolic Acid, a Novel Liver X Receptor alpha (LXRalpha) Antagonist Inhibiting Ligand-Induced Nonalcoholic Fatty Liver and Drug-Induced Lipogenesis. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(44):11647-11662.

Research Progress on Anti-metabolic syndrome Effect Mechanism of Ursolic acid

Ma Suli, Liu Ran, Wang Jihong
(*School of Medicine, Pingdingshan University, Henan, 467000, China*)

Abstract: Ursolic acid is a naturally plant-derived pentacyclic triterpenotid that is commonly found in various medicinal herbs and fruits, which attracted clinical interest due to its various beneficial pharmacological properties. Metabolic syndrome is a kind of metabolic disorder characterized by insulin resistance, dyslipidemia, hyperviscosemia and glucose homeostasis,which is a serious global problem of public health. An increasing amount of evidence in vivo and in vitro have shown that ursolic acid has low cytotoxicity to normal cells, but can effectively modulate a set of pathological symptom of metabolic syndrome like dyslipidemia and insulin resistance, regulate the activity and expression of metabolism-related enzymes, thereby delay the progression of abdominal obesity, atherosclerosis, diabetes and NAFLD. It is a potential natural candidate drug for anti-metabolic syndrome. This review focuses on some of the most recent researches that demonstrate the anti-metabolic syndrome effect and mechanism of ursolic acid.

Keywords: Ursolic acid, Metabolic syndrome, Review

(责任编辑：闫 群，责任译审：钱灵姝)