

人参皂苷 Rb1 对小鼠脂性肝细胞模型脂质沉积与氧化应激的影响

李玉萍^{1,2}, 苗伟³, 高苇航^{1,2}, 胡玲^{1,2}(1. 广州中医药大学脾胃研究所, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学科技创新中心, 广东 广州 510405; 3. 滨州医学院, 山东 烟台 264003)

摘要: **目的** 探讨人参皂苷 Rb1 对小鼠脂性肝细胞模型脂质沉积和氧化应激的影响。**方法** 采用原位二步灌注法提取小鼠肝原代细胞; 以油酸(OA)和棕榈酸(PA)混合培养基制备脂性肝脏原代细胞模型, 并同时以人参皂苷 Rb1 低、中、高剂量(25、50、100 nmol·L⁻¹)进行干预 24 h。测定各组细胞中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)的含量; 采用油红 O 染色检测细胞内脂质蓄积情况; DCFH-DA 荧光探针法检测细胞 ROS 水平; Western Blot 法检测细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)、固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)及脂肪酰合成酶(Fas)蛋白表达水平。**结果** 与正常组比较, 模型组细胞内脂滴聚集显著; ROS 的荧光强度(氧化应激反应)显著增强; TC、TG 含量显著升高($P<0.05$); PPAR- α 蛋白表达明显下调($P<0.05$), SREBP-1c、Fas 蛋白表达明显上调($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较, 不同浓度人参皂苷 Rb1 均可不同程度改善脂性肝细胞内的脂滴聚集, 降低 ROS 的荧光强度(氧化应激反应), 上调 PPAR- α 蛋白表达($P<0.05$, $P<0.01$), 下调 SREBP-1c、Fas 蛋白表达($P<0.05$, $P<0.01$); 人参皂苷 Rb1 中、高剂量组 TG 含量显著降低($P<0.01$)。**结论** 人参皂苷 Rb1 可一定程度改善代谢相关脂肪性肝病小鼠肝细胞的脂质沉积和氧化应激反应, 其作用机制可能与调控 PPAR- α 、SREBP-1c、Fas 相关蛋白表达水平有关。

关键词: 人参皂苷 Rb1; 代谢相关脂肪性肝病; 脂性肝细胞; 脂质沉积; 氧化应激; 小鼠

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)07-0939-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.07.006

Effects of Ginsenoside Rb1 on Lipid Deposition and Oxidative Stress in Lipid Hepatocytes of Mice

LI Yuping^{1,2}, MIAO Wei³, GAO Weihang^{1,2}, HU Ling^{1,2}(1. Institute of Gastroenterology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Science and Technology Innovation Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 3. Binzhou Medical University, Yantai 264003 Shandong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of ginsenoside Rb1 on lipid deposition and oxidative stress in lipid hepatocytes of mice. **Methods** Primary mouse hepatocytes were extracted by *in situ* two-step perfusion, by which the lipid hepatocytes were prepared by mixed medium of oleic acid(OA) and palmitic acid(PA), and ginsenoside Rb1 with different concentrations(25, 50 and 100 nmol·L⁻¹) were used for intervention for 24 h. The contents of total cholesterol(TC) and triglyceride(TG) in each group were determined. The intracellular lipid accumulation was detected by oil red O staining. The level of reactive oxygen species(ROS) was detected by DCFH-DA fluorescent probe. The protein expression levels of PPAR- α , SREBP-1c and Fas in cells were detected by Western Blot. **Results** Compared with the normal group, lipid droplet aggregation was significant in the lipid hepatocytes model group, the oxidative stress response was significantly enhanced, the contents of TG and TC were increased apparently($P<0.05$), and the protein level of PPAR- α in the mouse hepatocytes was dramatically declined, while the expression of SREBP-1c and Fas was increased considerably. Compared with model group, different

收稿日期: 2021-01-26

作者简介: 李玉萍, 女, 硕士研究生, 研究方向: 脾胃虚实病证辨治规律及其病理本质研究。Email: drhuling@163.com。通信作者: 胡玲, 博士, 教授, 研究方向: 脾胃虚实病证辨治规律及其病理本质研究。Email: pqhl@gzucm.edu.cn。

基金项目: 广州中医药大学“国家双一流”学科建设重点项目(广中医校办[2020]62号)。

concentration of ginsenoside Rb1 could improve lipid droplet aggregation to different concentrations, reduce oxidative stress, increase the expression level of PPAR- α protein ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and decrease the expression levels of SREBP-1c and Fas protein ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the contents of TG in ginsenoside Rb1 medium and high dose groups were significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Ginsenoside Rb1 can improve the lipid deposition and oxidative stress response in hepatocytes of mice with metabolic associated fatty liver disease to a certain extent. Its mechanism may be related to the regulation of PPAR- α , SREBP-1C and Fas related protein expression levels.

Keywords: Ginsenoside Rb1; metabolic associated fatty liver disease (MAFLD); lipid hepatocytes; lipid deposition; oxidative stress; mice

代谢相关脂肪性肝病(Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的曾用名为非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),是指除了酒精和其他明确原因引起的,以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为主要特征的临床病理综合征^[1]。近年来,随着社会发展和人们生活节奏加快,由于肥胖、缺乏运动及不健康生活方式导致 MAFLD 发病率逐年上升^[2]。MAFLD 发病机制复杂,目前尚不能完全阐明,其中以胰岛素抵抗和氧化应激反应引起的“二次打击学说”^[3]被广泛认同。第一次打击是游离脂肪酸(FFA)升高,肝脏脂质蓄积,主要由胰岛素抵抗引起;第二次打击则主要是各种因素导致的氧化应激。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (Peroxisome proliferators-activated receptors- α , PPAR- α)作为核转录因子超家族主要成员之一,在肝脏脂质代谢中发挥中心调控作用;固醇调节元件结合蛋白 1c(Sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)是调节体内代谢水平的关键核转录因子;脂肪酸合成酶(Fatty acid synthetase, Fas)是脂肪酸生物合成中的关键酶。多项研究^[4-7]证实,PPAR- α 、SREBP-1c、Fas 与 MAFLD 关系密切。

人参具有大补元气、复脉固脱等功效,临床常用于补气养血,提高免疫力,其中人参皂苷 Rb1 是其含量最多的成分。研究发现,人参皂苷 Rb1 在多种肝脏疾病中能发挥有效作用^[8];其具有很强的抗氧化活性,在改善肝脏脂肪变性、降低血脂、抑制肝脏炎症反应及抗肝损伤等方面均能发挥重要作用^[9-10]。因此,本研究拟结合 MAFLD 发病机制,探究人参皂苷 Rb1 对小鼠脂性肝细胞模型脂质沉积和氧化应激的影响。

1 材料与方法

1.1 动物 雄性 C57BL/6J 野生型小鼠, SPF 级, 4 周

龄, 体质量 18~22 g, 购自常州卡文斯实验动物有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(苏)2016-0010, 实验动物质量合格证号: 201400078。

1.2 药物及试剂 人参皂苷 Rb1(批号: 00170580, 纯度 $\geq 98\%$)、DCFH-DA(批号: 287810)、油酸(Oleic acid, OA, 批号: 75090)、棕榈酸(Palmitic acid, PA, 批号: P5585), 均购于美国 Sigma 公司。RPMI 1640 细胞培养基(批号: GMS12049.2)、PBS 缓冲液(批号: GMS12033.1B), 均购自美国 Hyclone 公司; RIPA 强裂解液(批号: KGP702)、BCA 蛋白含量检测试剂盒(批号: KGP903), 均购自南京凯基生物技术有限公司; 油红 O 试剂盒(批号: D027-1)、甘油三酯(TG)试剂盒(批号: A110-1)、总胆固醇(TC)试剂盒(批号: A111-1)、活性氧(ROS)检测试剂盒(批号: E004), 均购自南京建成生物科技有限公司; 胎牛血清(批号: 16140063)、青链霉素溶液(批号: 15140122), 均购自美国 Gibco 公司; 0.25% 胰蛋白酶(批号: 67057313)、胶原酶 IV 型(批号: BS165), 均购自合肥 Biosharp 公司; 兔抗 PPAR- α (批号: ab24509)、兔抗 SREBP-1c(批号: ab191857)、兔抗 Fas(批号: ab133619)、山羊抗兔二抗(批号: ab97051)、10% SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(批号: ab119202), 均购于英国 Abcam 公司; 内参 β -actin 抗体(批号: 4970), 美国 Cell Signaling Technology 公司; 10 $\times$ TBST 封闭洗涤缓冲溶液(批号: B1009), 北京普利莱基因技术有限公司。

1.3 主要仪器 IX51 型倒置显微镜, 日本 Olympus 公司; ELx800 型酶标仪, 美国 Bio-Tek 公司; 7020 型全自动生化分析仪, 日本日立公司; DZKW-4 型电子恒温水浴锅, 北京中兴伟业仪器有限公司; 超净工作台, 苏州苏净集团安泰公司; 1658001 型垂直电泳槽, 美国 Bio-Rad 公司; Heracell 150i 型 CO₂ 培养箱、E-Gel Imager 凝胶成像仪, 美国 Thermo

Scientific 公司; 5424R 型小型台式高速离心机, 德国 Eppendorf 公司; 高温烘箱, 上海市实验仪器总厂。

1.4 小鼠肝脏原代细胞提取及培养 采用原位二步灌注法提取小鼠肝原代细胞。以 10% 水合氯醛麻醉小鼠后固定四肢, 用 75% 乙醇对小鼠腹部进行消毒并将腹腔打开, 充分暴露门静脉; 将 37 °C 的 KRB 缓冲液吸入 20 mL 注射器, 将针进入肝门静脉后, 以 4 mL·min⁻¹ 速度灌注, 直至肝脏变成灰黄色; 再更换为 0.05% 型胶原酶 IV 型溶液, 以同法进行灌注。然后取下肝脏, 置于无菌培养皿, 并用 PBS 冲洗肝脏残留血液; 在培养皿中捣碎肝脏并进行研磨, 使细胞完全释放后过滤。将滤过的细胞液吸取至离心管, 加入含 10% 胎牛血清、100 U·mL⁻¹ 青霉素、100 μg·L⁻¹ 链霉素的 RPMI 1640 培养基中; 以离心半径 8 cm、1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 弃上清后, 置于体积分数为 5% 的 CO₂、37 °C 培养箱中培养; 待细胞生长铺满皿底 80%~90% 时进行传代或实验。

1.5 细胞分组及药物干预 取对数生长期状态良好的肝脏原代细胞, 调整其密度为 3.0×10⁵·mL⁻¹; 取 1 mL 细胞溶液, 接种于 6 孔培养板中, 待细胞贴壁后弃去培养基。实验分为正常组、模型组及人参皂苷 Rb1 低、中、高剂量组(25、50、100 nmol·L⁻¹), 每组设 5 个复孔。除正常组外, 其余各组均加入脂肪酸(棕榈酸、油酸浓度分别为 0.25、0.5 nmol·L⁻¹)作用 24 h, 人参皂苷 Rb1 各剂量组还加入相应浓度的人参皂苷 Rb1, 正常组只加入相同体积的培养基。5 组细胞分别在 5% CO₂、37 °C 培养箱中放置 24 h。

1.6 细胞内 TC、TG 的含量测定 将 100 μL 细胞裂解液分别加入 6 孔板中, 用细胞刮将细胞移至 1.5 mL EP 管后, 反复旋转使细胞充分裂解。于室温静置 10 min 后, 以离心半径 8 cm、500 r·min⁻¹ 离心 2 min, 采集上清后, 用全自动生化分析仪检测细胞中 TC、TG 的含量。

1.7 油红 O 染色观察 将 0.5 g 油红粉末与 100 mL 异丙醇混合, 配制成 0.5% 油红 O 储存液, 然后将其与 ddH₂O 以 2 : 1 的比例混匀, 配制成油红 O 工作液。从培养箱中取出细胞培养板, 吸弃培养液, 用 PBS 冲洗 2 次后, 加入油红 O 工作液染色 1 h。弃去染色液, 用 ddH₂O 冲洗 2~3 次后, 置于显微镜下观察、拍照。

1.8 DCFH-DA 荧光探针法检测细胞 ROS 水平 细胞分组及药物干预按照“1.5”项下方法进行; 药物干预 24 h 后, 吸弃上清, PBS 清洗 3 次, 加入稀释的 DCFH-DA (1 : 1 000); 37 °C 孵育细胞 30 min

后, 吸弃含药培养液, 用 PBS 洗涤 3 次, 以充分去除未进入细胞内的 DCFH-DA。以离心半径 8 cm、1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 吸弃上清后, 加入 PBS 重悬细胞进行测定。在 500 nm 激发波长、525 nm 发射波长下, 采用荧光酶标仪进行 5 min 照射检测。

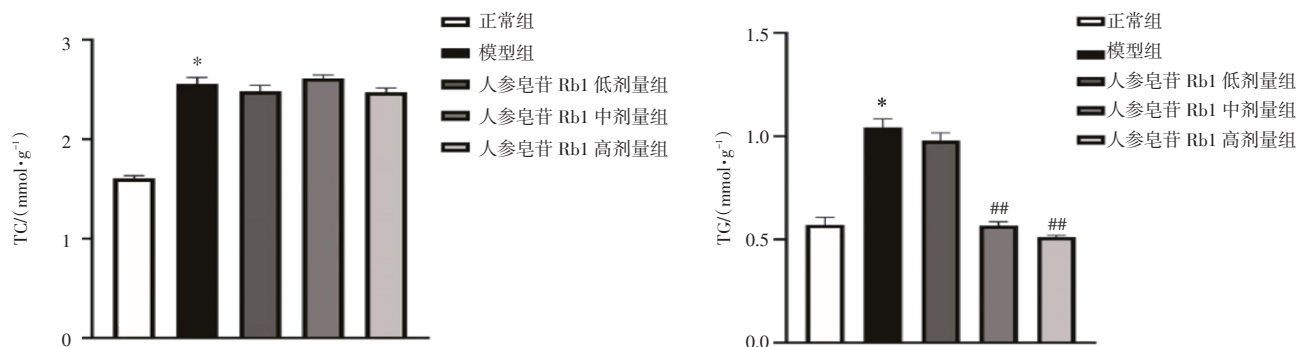
1.9 Western Blot 法检测细胞中 PPAR-α、SREBP-1c、Fas 蛋白的表达水平 细胞分组及药物干预按照“1.5”项下方法进行; 药物干预 24 h 后, 吸弃原有培养液, 用 PBS 清洗 3 次; 加入 100 μL RIPA 强细胞裂解液后, 用刮刀收取各组细胞并提取总蛋白, 采用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度; 加入缓冲液和 100 mL 溴酚蓝染液煮 10 min。各取 10 μL 蛋白上样于 10% SDS-PAGE, 经 150 V 恒压电泳 1 h 进行分离后将蛋白转印到 PVDF 膜上; 用 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 并在室温下平摇 1 h; 加入一抗 PPAR-α (1 : 1 000)、SREBP-1c (1 : 1 000)、Fas (1 : 1 000)、β-actin (1 : 1 000) 兔抗单克隆抗体, 4 °C 孵育过夜; 用 TBST 洗膜 3 次, 室温孵育二抗 (1 : 2 000) 1 h 后, 再用 TBST 冲洗 3 次; 采用显色剂显色并拍照; 采用 E-Gel Imager 凝胶成像系统对目的蛋白和 β-actin (内参蛋白) 条带进行灰度值比较。

1.10 统计学处理方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两比较采用 LSD 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞 TC、TG 含量的影响 结果见图 1。与正常组比较, 模型组细胞中的 TC、TG 含量显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 结果表明肝脏原代细胞高脂模型成功建立。与模型组比较, 人参皂苷 Rb1 中、高剂量组细胞中的 TG 含量明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结果提示, 人参皂苷 Rb1 能够降低脂性肝细胞中的 TG 含量。

2.2 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞中脂质沉积的影响 结果见图 2。与正常组比较, 模型组肝细胞中有大量橘红色脂滴呈片状弥漫性分布, 细胞结构被挤压紊乱。与模型组比较, 人参皂苷 Rb1 低、中、高剂量组细胞可见红色脂滴呈不同程度减少, 其中以高剂量组最明显, 脂滴聚集得到显著改善。结果表明, 人参皂苷 Rb1 可不同程度改善脂性肝细胞中的脂质沉积。



注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, ## $P < 0.01$

图1 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)含量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Figure 1 Effects of ginsenoside Rb1 on TC and TG contents in lipid hepatocytes($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

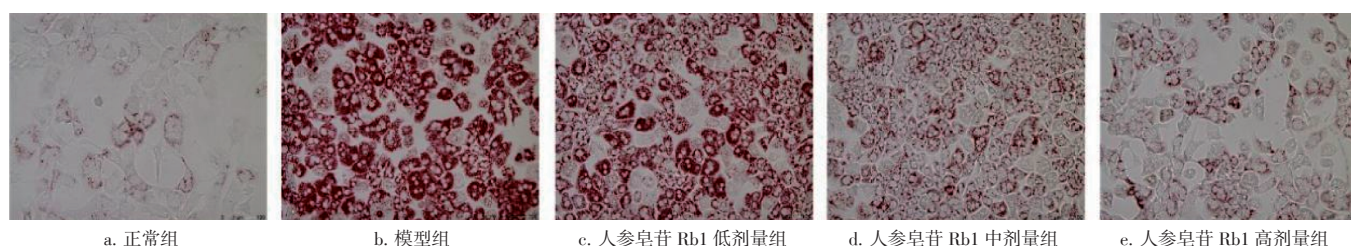


图2 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞脂质沉积的影响(油红 O 染色, $\times 200$)

Figure 2 Effects of ginsenoside Rb1 on lipid droplets in lipid hepatocytes(Oil Red O staining, $\times 200$)

2.3 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞内 ROS 水平的影响

结果见图 3。与正常组比较, 模型组细胞中 ROS 的荧光强度显著增强。与模型组比较, 人参皂苷 Rb1

低、中、高剂量组细胞中的 ROS 荧光强度逐渐降低, 以高剂量组最为显著。结果提示, 人参皂苷 Rb1 干预可一定程度降低脂性肝细胞中的氧化应激反应。

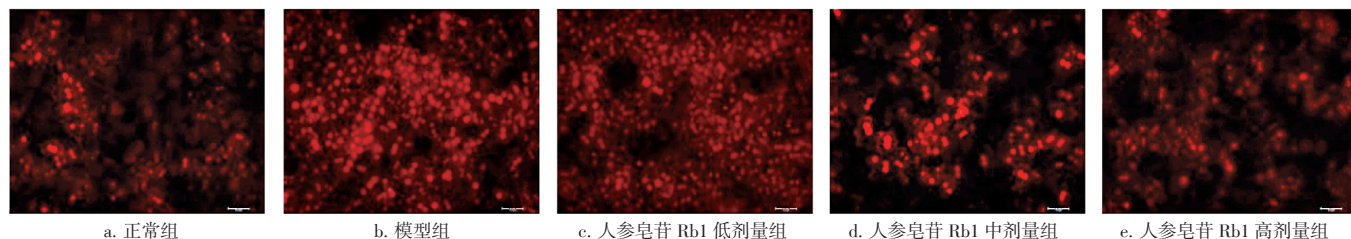


图3 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞内活性氧(ROS)水平的影响(DCFH-DA 荧光探针法, $\times 200$)

Figure 3 Effects of ginsenoside Rb1 on ROS levels in lipid hepatocytes(DCFH-DA fluorescent probe, $\times 200$)

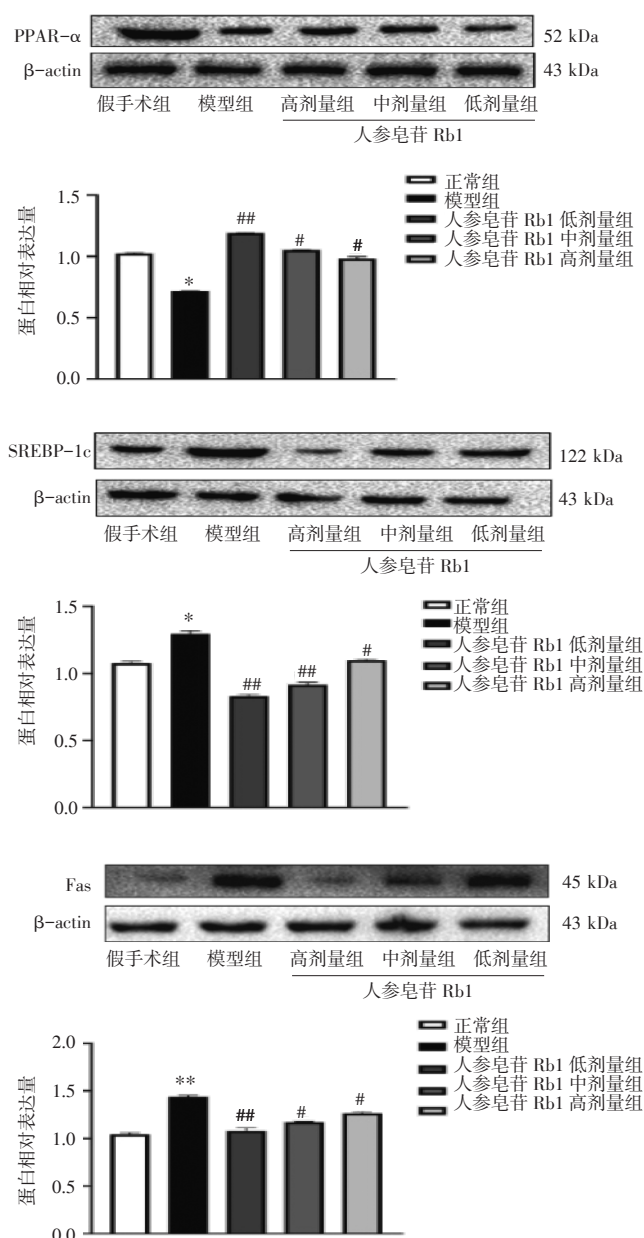
2.4 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞内 PPAR- α 、SREBP-1c、Fas 蛋白表达水平的影响

结果见图 4。与正常组比较, 模型组细胞中的 PPAR- α 蛋白表达明显下调($P < 0.05$), SREBP-1c、Fas 蛋白表达明显上调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较, 不同浓度人参皂苷 Rb1 给药组细胞中的 PPAR- α 蛋白表达均明显上调($P < 0.05$, $P < 0.01$), SREBP-1c、Fas 蛋白表达均明显下调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

见的肝脏疾病, 且发病率呈明显上升趋势, 尤其在肥胖人群中多发, 发病率高达 75%^[11]。MAFLD 包含多个病理过程, 如单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化, 甚至可能发展为肝癌^[12-14]。目前针对 MAFLD 的治疗尚未发现特异性的药物, 探索疗效好且副作用小的药物具有重要的临床意义。本研究结果显示, 与正常组比较, 模型组肝细胞中的 TC、TG 含量明显升高; 油红 O 染色结果显示肝细胞内脂滴聚集明显, 细胞结构破坏, 提示小鼠肝脏原代细胞高脂模型建立成功。人参皂苷 Rb1 干预后, 脂性肝细胞内的 TG 含量显著降低, 油红 O 染色显示肝细

3 讨论

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)正逐渐成为最常



注：与正常组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

图4 人参皂苷 Rb1 对脂性肝细胞内 PPAR- α 、SREBP-1c、Fas 蛋白表达水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Figure 4 Effects of ginsenoside Rb1 on the expression levels of PPAR- α , SREBP-1c and Fas in lipid hepatocytes($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

胞内的脂滴聚集不同程度减少。提示人参皂苷 Rb1 能够一定程度干预肝脏原代细胞高脂模型的脂质代谢，改善脂质沉积。

氧化应激在 MAFLD 的发生发展过程中起着重要作用，主要是由大量的活性氧(ROS)诱导发生，进而损伤肝脏组织^[15-17]。因此，在 MAFLD 治疗过程中，抗氧化是必不可少治疗策略之一。本研究结果显

示，与正常组相比，模型组细胞的 ROS 荧光强度显著升高，提示脂性肝细胞内发生了氧化应激反应；而与模型组相比，人参皂苷 Rb1 不同剂量组的 ROS 荧光强度逐渐降低。表明人参皂苷 Rb1 可以降低脂性肝细胞内的氧化应激反应，减轻氧化应激带来的损伤和肝脏脂肪变性，可能在一定程度上缓解 MAFLD 的进一步发展。

PPAR- α 主要负责脂肪酸的摄取、氧化应激等^[18]，在肝脏中高表达^[19-20]。有研究表明，肝脏 PPAR- α 缺乏会损害肝脏利用脂肪酸的能力，从而导致脂质沉积^[21]；而 PPAR- α 活化则可以增强脂肪酸氧化基因表达，减少脂肪变性^[22]；还可通过调节 PPAR- α 表达，从而抑制 TG 合成以缓解 MAFLD 的进程^[23]。SREBP-1c 作为机体内重要的调节脂质代谢转录因子家族成员之一，其转录活性与其磷酸化及乙酰化水平有关^[21]。活化的 SREBP-1c 可通过调控多种肝脏代谢基因和蛋白，如乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC1)、Fas 等，引起肝脏脂质沉积，脂肪变性^[24]。已有研究^[25]表明，可通过降低 SREBP-1c 乙酰化水平，抑制甘油三酯和脂肪酸合成，从而调节脂肪沉积。Fas 在动物体脂沉积中发挥重要作用^[26]，也是 SREBP-1c 重要的下游靶基因，其转录水平由 SREBP-1c 调控。当 SREBP-1c 蛋白过表达时，Fas 蛋白表达上调，可引起糖脂代谢紊乱，从而影响肝脏的脂肪沉积和脂肪变性^[27]。而脂质过量沉积能为脂质过氧化损伤提供反应基质，引起脂质过氧化产物堆积，导致肝脏内肝细胞产生氧化应激反应和脂质过氧化^[28-29]，最终导致 MAFLD 的进一步恶化。本研究发现，与正常组相比，模型组肝细胞中 PPAR- α 蛋白表达明显下调，SREBP-1c、Fas 蛋白表达明显上调，而人参皂苷 Rb1 能够逆转上述蛋白的表达。也进一步证明，PPAR- α 、SREBP-1c、Fas 表达失调可能是肝脏脂质代谢紊乱、脂肪沉积的重要原因。给予人参皂苷 Rb1 干预后，可能通过激活 PPAR- α 的转录，使 PPAR- α 蛋白表达水平升高，从而增强脂肪酸的氧化；同时也可能通过抑制 SREBP-1c 和 Fas 的活性，下调其蛋白表达水平进而抑制脂肪酸合成，从而一定程度上发挥抗 MAFLD 的作用。

综上所述，人参皂苷 Rb1 能够一定程度改善鼠肝脏原代细胞高脂模型的脂质沉积和氧化应激损伤，其作用机制可能与上调 PPAR- α 表达，下调 SREBP-1c、Fas 表达有关。人参皂苷 Rb1 是否有可能成为治疗 MAFLD 的新型潜在靶点候选药物，尚需

进一步动物实验的系统探索和临床观察加以验证。

参考文献:

- [1] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999–2014.
- [2] DHARMALINGAM M, YAMASANDHI P G. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian Journal Endocrinol Metab*, 2018, 22(3): 421–428.
- [3] DAY C P. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem[J]. *Clinical Medicine(London, England)*, 2011, 11(2): 176–178.
- [4] HUANG F, WANG J, YU F, et al. Protective effect of meretrix meretrix oligopeptides on high-fat-diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(2): 39–48.
- [5] 喻青青, 孟沫然, 刘亚云, 等. 二氢姜黄素对油酸诱导的非酒精性脂肪肝体外模型的预防作用与机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(5): 1092–1099.
- [6] ZHANG Y, MENG T, ZUO L, et al. Xyloketal B attenuates fatty acid-induced lipid accumulation via the SREBP-1c pathway in NAFLD models[J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(6): 163–175.
- [7] TORRES-VILLALOBOS G, HAMDAN-PÉREZ N, TOVAR A R, et al. Combined high-fat diet and sustained high sucrose consumption promotes NAFLD in a murine model[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(4): 540–546.
- [8] PARK T Y, HONG M, SUNG H, et al. Effect of Korean Red Ginseng in chronic liver disease[J]. *Journal of Ginseng Research*, 2017, 41(4): 450–455.
- [9] 于宁, 宋囡, 贾连群, 等. 人参皂苷Rb1对高脂血症大鼠肝脏细胞焦亡的影响及其可能机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(7): 1283–1288.
- [10] KIM Y J, ZHANG D, YANG D C. Biosynthesis and biotechnological production of ginsenoside[J]. *Biotechnol Adv*, 2015, 33(6): 717–735.
- [11] MASARONE M, FEDERICO A, ABENAVOLI L, et al. Non-alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2014, 9(3): 126–133.
- [12] MICHELOTTI G A, MACHADO M V, DIEHL A M. NAFLD, NASH and liver cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(11): 656–665.
- [13] 侯露, 张娟, 彭晓蔓, 等. 营养与免疫干预的非酒精性脂肪性肝病动物模型研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4): 630–633, 637.
- [14] HOU L, ZHANG J, PENG X M, et al. Advances in animal models of nonalcoholic fatty liver disease with nutrition and immune intervention[J]. *Chin J Immunol*, 2017, 33(4): 630–637.
- [15] 张艳, 卢洁, 周莹群, 等. 非酒精性脂肪性肝病与氧化应激[J]. *世界临床药物*, 2013, 34(8): 459–463.
- [16] 张冲, 余崇林. 氧化应激在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制及研究进展[J]. *大家健康(学术版)*, 2014, 8(24): 4–5.
- [17] 杨丽丽, 柳涛, 王森, 等. 氧化应激与非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(9): 896–900.
- [18] IP E, FARRELL G C, ROBERTSON G, et al. Central role of PPAR alpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 123–132.
- [19] GROSS B, PAWLAK M, LEFEBVRE P, et al. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 36–49.
- [20] LISS K H, FINCK B N. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biochimie*, 2017, 136: 65–74.
- [21] MONTAGNER A, POLIZZI A, FOUCHEE E, et al. Liver PPARα is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD[J]. *Gut*, 2016, 65(7): 1202–1214.
- [22] 朱书彤, 赵越. PPARα在肝脏相关疾病中作用的研究进展[J]. *生命科学*, 2017, 29(5): 479–484.
- [23] 常仁旭. 加味四君子汤对小鼠非酒精性脂肪肝的预防作用及其机制的研究[D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2020.
- [24] SEO M S, HONG S W, YEON S H, et al. Magnolia officinalis attenuates free fatty acid-induced lipogenesis via AMPK phosphorylation in hepatocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 157: 140–148.
- [25] 高燕翔, 张勇, 刘裕, 等. SREBP-1c在白藜芦醇预防大鼠非酒精性脂肪肝发生中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(17): 1704–1708.
- [26] 张力莉, 徐晓锋. 动物脂肪酸合成酶基因表达调控的研究进展[J]. *畜牧与兽医*, 2012, 44(4): 101–103.
- [27] CHEN Y C, ZENG X Y, HE Y, et al. Rutaecarpine analogues reduce lipid accumulation in adipocytes via inhibiting adipogenesis/lipogenesis with AMPK activation and UPR suppression[J]. *ACS Chem Biol*, 2013, 8(10): 2301–2311.
- [28] 徐凤艳. 含笑内酯衍生物ACT001对大鼠非酒精性脂肪肝的作用研究[D]. 天津: 南开大学, 2014.
- [29] 蔡宇, 周红俐, 段文涛, 等. 绞股蓝总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠氧化应激及肝细胞凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1256–1259.

(编辑: 邹元平)