

• 药理 •

栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离脂肪酸代谢的机制研究

梁惠卿^{1,2}, 林曼婷¹, 赵逍¹, 周海虹¹, 王宏国¹, 李国辉¹, 王玉杰¹,
张利敏¹, 王瑶瑶¹, 陈少东^{1*}

(1. 厦门大学医学院 中医系, 福建 厦门 361005; 2. 厦门市中医院, 福建 厦门 361009)

[摘要] 观察栀子苷改善非酒精性脂肪性肝病的效果, 从游离脂肪酸探讨栀子苷调节非酒精性脂肪性肝病的作用机制。健康雄性 Wistar 大鼠 40 只, 随机分为 4 组: 正常组、模型组、栀子苷组和血脂康组, 每组大鼠 10 只。正常组大鼠给予正常大鼠饲料喂养, 其余 3 组大鼠均采用高脂饲料喂养以诱导非酒精性脂肪性肝病, 造模时间为 8 周, 从第 5 周起至第 8 周末, 栀子苷组和血脂康组分别灌服相应的药物。记录大鼠体重、肝湿重、脂肪质量; 用相应方法检测肝组织 TG、FFA、FAS、AMPK、ACCase 及 Malonyl-CoA 含量, 血清 CHO、LDL-C 的含量, 血清 AST、ALT 的活性; 观察肝脏组织肉眼及病理变化(HE 染色法)。结果显示, 与正常组相比, 模型组大鼠的体重、肝湿重、脂肪重; 血清 CHO、LDL-C、ALT、AST; 肝组织 TG、FFA、FAS、ACCase 及 Malonyl-CoA 含量皆显著升高($P < 0.01$); 肝组织 AMPK 活性显著降低($P < 0.01$), 肝组织肉眼外观及病理切片脂肪变性明显, 并出现炎症损伤; 与模型组相比, 栀子苷组大鼠体重、脂肪质量、肝组织 FFA 含量、血清 ALT、AST 活性均显著降低($P < 0.01$), 肝湿重, 肝组织 TG、FAS、ACCase 及 Malonyl-CoA 含量明显降低($P < 0.05$), 肝组织 AMPK 活性明显增多($P < 0.05$), 肝脏肉眼外观及病理学表现均有所改善; 与模型组相比, 血脂康组大鼠的肝湿重、脂肪质量、肝组织 TG、FFA 和血清 LDL-C 水平明显降低($P < 0.05$); 与血脂康组相比, 栀子苷组大鼠的体重、脂肪质量、肝组织 FFA 含量均显著降低($P < 0.01$), 其他方面无明显差异。结果表明, 栀子苷具有显著的改善高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝病的药理效应; 其改善大鼠非酒精性脂肪性肝病的游离脂肪酸代谢是通过调节“AMPK-ACCase-Malonyl-CoA-FFA”轴来实现的。

[关键词] 栀子苷; 非酒精性脂肪性肝病; 游离脂肪酸; 机制

Mechanism of geniposide in improving free fatty acid metabolism in rats with non-alcoholic fatty liver disease

LIANG Hui-qing^{1,2}, LIN Man-ting¹, ZHAO Xiao¹, ZHOU Hai-hong¹, WANG Hong-guo¹, LI Guo-hui¹, WANG Yu-jie¹,
ZHANG Li-min¹, WANG Yao-yao¹, CHEN Shao-dong^{1*}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361005, China;
2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, China)

[Abstract] To observe the effect of geniposide on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and discuss the mechanism of geniposide for NAFLD from the aspect of free fatty acid, forty healthy Wistar male rats were randomly divided into normal group, model group, geniposide and Xuezhikang group. The rats in normal group were fed with normal diets, and the rats in other 3 groups were given with high-fat diet for 8 weeks to induce the NAFLD models. From the week 5 to end of week 8, the rats in geniposide and Xuezhikang group were intervened with corresponding medicines. The body weight, liver wet weight, and fat weight of the rats were recorded.

[收稿日期] 2015-06-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274155, 81503529); 福建省自然科学基金项目(2014J01374); 福建省高等学校新世纪人才计划项目; 厦门市科技计划项目(3502Z20134020); 福建省中医药科研项目(WZPW201308)

[通信作者] * 陈少东, 博士, 教授, Tel: 13779959154, E-mail: adong@xmu.edu.cn

[作者简介] 梁惠卿, 硕士, 副主任医师, Tel: 13850005898, E-mail: 13850005898@163.com

Visual and pathological changes in hepatic tissues were observed with HE staining. The contents of TG, FFA, FAS, AMPK, ACCase and Malonyl-CoA in hepatic tissue, contents of CHO and LDL-C in serum and activities of AST and ALT in serum were detected by using corresponding methods. The results showed that the body weight, liver wet weight, and fat weight of the rats, CHO, LDL-C, ALT and AST levels in serum, TG, FFA, FAS, ACCase and Malonyl-CoA levels in hepatic tissues of the rats in model group were significantly higher than those in normal group ($P < 0.01$), while AMPK activity was significantly lower than that of the normal group ($P < 0.01$), with obvious visual and pathological steatosis in hepatic tissues, and inflammatory injury occurred in model group. Compared with the model group, body weight of the rat, fat weight, levels of FFA in hepatic tissues, ALT and AST activities in serum, liver wet weight, TG, FAS, ACCase and Malonyl-CoA levels were significantly decreased in geniposide group ($P < 0.01$), while the AMPK activity in hepatic tissues was significantly increased ($P < 0.05$), with improvement in visual and pathological performance. Compared with the model group, liver wet weight, fat weight, TG and FFA levels in hepatic tissues, and LDL-C level in serum were significantly decreased in Xuezhikang group ($P < 0.05$). Compared with Xuezhikang group, the body weight of rat, fat weight and FFA level in hepatic tissues were significantly lower in geniposide group ($P < 0.01$), but with no significant difference in other aspects. These findings indicated that geniposide was highly effective in improving the pharmacological effect of NAFLD induced by high-fat diet, and the mechanism was achieved through AMPK-ACCase-Malonyl-CoA-FFA axis.

[Key words] geniposide; non-alcoholic fatty liver disease; free fatty acid; mechanism

doi: 10.4268/cjcm20160319

随着人们生活水平的提高,近年来非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率不断升高,已成为发达国家第一大慢性肝病和肝酶异常的首要病因^[1],在我国它是仅次于病毒性肝炎的第二大常见肝病^[2],严重影响人类健康。因此它的早期防治研究具有非常重要的意义。与西药相比,传统中医药防治脂肪肝优势明显,对于血脂的控制和肝酶的恢复有较好的疗效,不良反应少,已经成为治疗NAFLD的重要手段^[3]。目前对中医药治疗NAFLD的研究主要分为中药复方研究和单味药的研究,皆取得一定进展。课题组前期研究发现茵陈蒿汤(茵陈、栀子、大黄)有调节高脂饮食诱导的大鼠脂质代谢紊乱作用^[4],利用均匀设计法筛选出茵陈蒿汤抗NAFLD脂质代谢异常、降低血清甘油三酯(triglyceride, TG)和降低肝组织TG的效应中药及其组合分别是茵陈和栀子,并得出其有效剂量^[5]。在此基础上对栀子与茵陈蒿汤治疗NAFLD大鼠的脂质代谢及血清酶学的影响进行了比较,发现二者均能明显改善大鼠肝组织病理学变化,且栀子在改善胆固醇代谢及抗炎症损伤方面效果更佳^[6]。进一步研究栀子对高脂诱导的NAFLD大鼠模型的研究中也发现,栀子对NAFLD大鼠的脂质沉积和炎症损伤有很强的抑制作用,并且这种作用可能与游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)代谢通路被抑制有关^[7]。本研究在前期实验基础上,研究栀子的主要有效成分栀子苷对大鼠非酒精性脂肪性肝病的

效果及其影响FFA代谢的作用机制。

1 材料

Wistar 雄性大鼠 40 只,清洁级,体重(210 ± 6) g, 10 周龄,由上海斯莱克实验动物有限公司提供,购自厦门大学实验动物中心,许可证号 SYXK (闽) 2009-0001。饲养于厦门大学中医系大鼠动物房,自由饮水,饲养温度控制在 20 ~ 22 °C,相对湿度 65% ~ 70%。动物实验按照实验动物伦理委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC) 指导方案执行。

栀子苷(纯度 > 99%) 购自上海融禾医药科技发展有限公司; 血脂康胶囊购自北京北大维信生物科技有限公司; 国药准字 Z10950029 生产批号 20130916。

普通大小鼠生长繁殖饲料购自北京科澳协力饲料有限公司,合格证号京饲审(2009) 06166。改良高脂饲料配方为 83.25% 基础饲料、10% 猪油、1.5% 胆固醇、5% 蔗糖、0.2% 脱氧胆酸钠、0.05% 丙硫氧嘧啶,购自苏州双狮实验动物饲料科技有限公司,合格证号苏饲审(2009) 05302。

TG 试剂盒,总胆固醇(total cholesterol, CHO) 试剂盒,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 试剂盒,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 试剂盒均购自北京北化康泰临床试剂有限公司。丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 试剂盒,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)

试剂盒, FFA 测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所。单磷酸腺苷活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 检测试剂盒, 脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS) 检测试剂盒, 乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACCase) 检测试剂盒, 丙二酰辅酶 A(malonyl-coenzyme A, Malonyl-CoA) 检测试剂盒均购自美国 ADL 公司。

2 方法

2.1 模型制备与分组用药

40 只 Wistar 雄性大鼠用普通饲料适应性喂养 1 周后, 按计算机随机数字表, 分成正常组 10 只, 予以普通饲料喂养; 造模组 30 只, 予以改良高脂饲料喂养。4 周后, 再将造模组按计算机随机数字表, 随机分为 3 组: 模型组(10 只)、栀子苷组(10 只)及血脂康组(10 只)。正常组仍给予普通饲料喂养, 模型组、栀子苷组及血脂康组用高脂饲料喂养, 自由饮水。第 5 周至第 8 周, 栀子苷组按 $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ (含生药量 0.009 g) 大鼠体重灌胃, 血脂康组按 $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ (含生药量 0.02 g) 大鼠体重灌胃, 正常组和模型组的大鼠分别用蒸馏水按 $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 大鼠体重灌胃, 每天 1 次。

2.2 体重、肝湿重及脂肪质量检测

用电子天平称量大鼠体重、肝湿重及脂肪质量。

2.3 脂质代谢指标检测

2.3.1 肝组织 TG 含量测定 肝组织匀浆液制备: 各标本称取 300 mg 肝组织, 分别加入 0.8 mL 生理盐水, 置于冰水中, 用电动匀浆机进行肝组织匀浆, 放入离心机 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $4\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 提取上清液, 用 1.5 mL 离心管分装。取 $10 \mu\text{L}$ 上清液用于 TG 含量测定, 采用 COD-PAP 法进行检测。

2.3.2 肝组织 FFA 含量测定 10% 肝组织匀浆液制备: 各标本称取 200 mg 湿肝, 分别加入 2 mL 生理盐水, 冰浴中 $1 \text{ 万} \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 匀浆 20 s, 重复 2 次, 将匀浆液 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $3\,600 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min, 取上清, 即成 10% 肝组织匀浆液, 按试剂盒方法测定。

2.3.3 血清 LDL-C 含量测定 采用沉淀分离法进行检测。

2.3.4 血清 CHO 含量测定 采用 COD-PAP 法进行检测^[8]。

2.4 血清炎症损伤相关指标(血清 ALT, AST 活性)检测

采用赖氏法。

2.5 FFA 代谢相关指标

2.5.1 肝组织 AMPK 活性测定 10% 肝组织匀浆液制备: 各标本称取 200 mg 湿肝, 分别加入 2 mL PBS 缓冲液, 冰浴中 $1 \text{ 万} \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 匀浆 20 s, 重复 2 次, 将匀浆液 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $3\,600 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min, 取上清, 即成 10% 的肝组织匀浆液。进行预实验, 选择合适的匀浆液浓度, 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法。

2.5.2 肝组织 FAS, ACCase, Malonyl-CoA 含量测定 20% 肝组织匀浆液制备: 各标本称取 200 mg 湿肝, 分别加入 1 mL 生理盐水, 冰浴中 $1 \text{ 万} \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 匀浆 20 s, 重复 2 次, 将匀浆液 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $3\,600 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min, 取上清, 即成 20% 肝组织匀浆液。分别进行预实验, 选择合适的匀浆液浓度, 采用 ELISA 法。

2.6 肝组织病理学变化

HE 染色, 光镜下观察肝细胞脂肪变性程度。

2.7 统计处理

所有数据均采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。满足正态性和方差齐性, 采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间比较采用 Q 检验; 若不满足正态性和方差齐性, 则采用 Kruskal-Wallis H 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学差异, $P < 0.01$ 认为有显著的统计学差异。

3 结果

3.1 各组大鼠体重、肝湿重、脂肪质量的变化

模型组大鼠体重、肝湿重、脂肪质量较正常组均有显著升高($P < 0.01$); 与模型组相比较, 栀子苷组大鼠体重、脂肪质量显著降低($P < 0.01$), 肝湿重也有所降低($P < 0.05$); 血脂康组大鼠肝湿重、脂肪质量较模型组大鼠明显降低($P < 0.05$), 但体重无统计学差异; 栀子苷组与血脂康组之间的肝湿重差异无统计学意义, 但栀子苷组体重及脂肪质量均显著低于血脂康组($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 各组大鼠体重、肝湿重、脂肪质量($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Weight, hepatic wet weight and fat weight of rats in different groups($\bar{x} \pm s$, $n = 10$) g

组别	体重	肝湿重	脂肪质量
正常	338.44 ± 29.12	9.32 ± 1.11	6.89 ± 1.57
模型	383.00 ± 27.01 ¹⁾	17.27 ± 0.84 ¹⁾	10.16 ± 2.24 ¹⁾
栀子苷	316.33 ± 9.72 ^{3 4)}	15.87 ± 0.80 ²⁾	6.62 ± 0.79 ^{3 4)}
血脂康	367.22 ± 16.08	15.91 ± 1.28 ²⁾	8.37 ± 1.44 ²⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 与血脂康组比较⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

3.2 各组大鼠脂质代谢相关指标的变化

与正常组相比,模型组血清 CHO, LDL-C, 肝组织 TG, FFA 水平均显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比,栀子苷组肝组织 TG 水平明显降低 ($P < 0.05$), 肝组织 FFA 含量显著降低 ($P < 0.01$), 血脂康组能明显降低肝组织 TG, 肝组织 FFA 与血清 LDL-C 水平 ($P < 0.05$); 与血脂康组相比,栀子苷组肝组织 FFA 含量显著降低 ($P < 0.01$) (表 2, 3)。

表 2 各组大鼠肝组织脂质代谢相关指标 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Liver tissue's lipid metabolism related indexes of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	肝组织 TG/mm \cdot g $^{-1}$	肝组织 FFA/ μ mol \cdot g $^{-1}$
正常	1.98 \pm 0.28	63.31 \pm 7.42
模型	3.89 \pm 0.59 ¹⁾	186.53 \pm 37.22 ¹⁾
栀子苷	3.12 \pm 0.37 ²⁾	92.32 \pm 19.53 ^{3, 4)}
血脂康	3.26 \pm 0.13 ²⁾	139.84 \pm 20.34 ²⁾

表 3 各组大鼠血清脂质代谢相关指标 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Serum lipid metabolism related indexes of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	CHO	LDL-C
正常	1.41 \pm 0.13	0.54 \pm 0.21
模型	2.07 \pm 0.36 ¹⁾	1.05 \pm 0.26 ¹⁾
栀子苷	1.84 \pm 0.14	0.86 \pm 0.10
血脂康	1.88 \pm 0.29	0.78 \pm 0.09 ²⁾

表 5 各组大鼠 FFA 代谢相关指标含量 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 FFA metabolism related indexes of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	AMPK 活性/IU \cdot g $^{-1}$	FAS/nmol \cdot g $^{-1}$	ACCase/nmol \cdot g $^{-1}$	Malonyl-CoA/nmol \cdot g $^{-1}$
正常	1.32 \pm 0.12	4.62 \pm 0.72	3.54 \pm 0.23	0.43 \pm 0.08
模型	0.54 \pm 0.07 ¹⁾	13.21 \pm 2.52 ¹⁾	11.83 \pm 1.38 ¹⁾	1.54 \pm 0.19 ¹⁾
栀子苷	0.92 \pm 0.11 ²⁾	8.94 \pm 1.83 ²⁾	6.93 \pm 0.98 ²⁾	0.92 \pm 0.11 ²⁾
血脂康	0.74 \pm 0.13	10.23 \pm 1.23 ²⁾	8.32 \pm 1.82	1.27 \pm 0.42

3.5 各组大鼠肝组织病理 HE 染色的变化

正常组大鼠肝小叶结构完整,肝索排列整齐,肝血窦清晰,肝细胞整齐排列,呈不规则多角形或卵圆形;模型组大鼠可见肝小叶及肝窦组织被破坏,肝细胞肿大变圆,胞浆疏松,内有大小不等的脂肪滴,并可见门孔区炎症细胞浸润;栀子苷及血脂康组大鼠肝细胞肿胀程度减轻,细胞内脂滴数量减少,门孔区炎症有所减轻(图 1)。

3.3 各组大鼠血清炎症损伤相关指标的变化

模型组大鼠血清 ALT, AST 活性较正常组大鼠均有显著升高 ($P < 0.01$), 提示模型组大鼠存在炎症损伤的病理状态;与模型组相比较,栀子苷组、血脂康组均可显著降低血清 ALT, AST 活性 ($P < 0.01$)。栀子苷组与血脂康组之间的差异无统计学意义(表 4)。

表 4 各组大鼠血清 ALT, AST 活性 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Serum ALT and AST of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	ALT	AST
正常	23.92 \pm 5.94	27.48 \pm 4.26
模型	70.21 \pm 13.35 ¹⁾	91.60 \pm 23.62 ¹⁾
栀子苷	30.96 \pm 6.88 ³⁾	38.68 \pm 13.81 ³⁾
血脂康	34.07 \pm 8.15 ³⁾	35.93 \pm 9.94 ³⁾

3.4 FFA 代谢相关指标

与正常组相比,模型组大鼠肝组织 AMPK 活性显著降低 ($P < 0.01$), FAS, ACCase, Malonyl-CoA 含量显著升高 ($P < 0.01$); 栀子苷组的肝组织 AMPK 活性明显高于模型组 ($P < 0.05$), FAS, ACCase, Malonyl-CoA 含量明显低于模型组 ($P < 0.05$); 血脂康组的肝组织 FAS 含量较之模型组也有所下降 ($P < 0.05$), 其他指标虽有所变化,但没有明显统计学差异,血脂康组与栀子苷组之间的差异也没有统计学意义(表 5)。

4 讨论

中药栀子 Gardeniae Fructus 来源于茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实,始载于《神农本草经》,其性味苦寒,归心、肝、肺、胃、三焦经,具有泻火除烦、凉血解毒、清热利尿、消肿止痛之功效。栀子苷 (geniposide), 又名京尼平苷,从栀子的干燥成熟果实中提取精制而成,目前的实验研究表明,栀子苷具有一定的保肝利胆、保护胰腺组

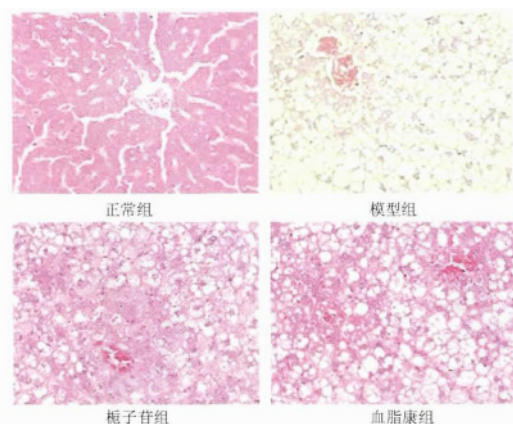


图1 各组大鼠肝组织病理 HE 染色的变化(×400)

Fig. 1 Liver tissue's pathological changes of rats in different groups by using HE dyeing method (×400)

织、调节胃肠功能、保护氧化应激损伤的血管内皮细胞、改善脑缺血、调节血糖、镇痛抗炎、抗焦虑、抗肿瘤等作用^[9]。

本研究结果显示,经过8周的高脂饮食诱导造模后,模型组大鼠体重、肝湿重、脂肪质量、血清CHO与LDL-C含量、血清ALT与AST活性、肝组织TG与FFA水平均显著升高,病理学切片显示大鼠肝细胞出现脂肪变性,并有炎症细胞浸润,表明高脂饮食可成功建立大鼠NAFLD模型。经栀子苷治疗后,NAFLD大鼠的脂质代谢及炎症损伤情况得到显著改善,且其改善NAFLD的药理效应与对照药血脂康胶囊相当,甚至在调节某些指标上效果更优。

虽然目前NAFLD的发病机制并未完全明确,但已有研究表明,当某种原因引起胰岛素抵抗导致脂代谢异常时,肝脏中FFA大量储积,极低密度脂蛋白合成与分泌发生障碍,从而导致肝脏中TG含量增加,肝细胞发生脂肪变性,导致NAFLD的启动;同时FFA浓度升高可以刺激高活性反应分子性氧簇和活性氮簇生成增多,从而启动氧化应激机制,进一步促进NAFLD发展,因此FFA含量的变化与NAFLD的发生发展密切相关^[10]。本研究结果显示,模型组大鼠肝组织FFA显著升高,而栀子苷能显著降低肝组织FFA,也支持了这一观点。

AMPK是肝脏脂肪酸氧化的关键信号分子,在骨骼肌、肝脏、胰腺和脂肪中广泛存在,是细胞内的能量感受器。郑萍等^[11]研究发现AMPK的活性与细胞的脂质代谢有一定的关系,AMPK活性的增加,可以增强细胞的脂质分解,抑制细胞的脂质合成代

谢。FAS是体内脂肪合成途径中一个很重要的酶,它可以催化乙酰辅酶A和Malonyl-CoA从而生成链脂肪酸。ACCase是脂肪酸合成过程中的另一个关键酶,其被激活后,能增加Malonyl-CoA含量^[12]。Malonyl-CoA可作为原料在FAS的作用下生成链脂肪酸,同时也是脂肪酸氧化的一个因素,其水平的升高能减少脂肪酸的吸收和氧化,增加肝组织TG的合成^[13]。当AMPK被激活时,其下游的ACCase活性降低^[14],Malonyl-CoA含量减少^[15],同时减低FAS活性^[16],从而导致FFA含量减少,从而降低肝脏脂肪含量,这样就形成了“AMPK-ACCase-Malonyl-CoA-FFA”这一脂质代谢轴^[17]。

本次研究结果显示,在高脂饮食诱导的大鼠NAFLD模型组中,肝组织AMPK含量显著降低,FAS,ACCase,Malonyl-CoA含量显著升高($P < 0.01$),进一步说明“AMPK-ACCase-Malonyl-CoA-FFA”轴与NAFLD的发生有密切关系。栀子苷能明显升高肝组织AMPK含量($P < 0.05$),降低肝组织FAS,ACCase,Malonyl-CoA含量($P < 0.05$),结合栀子苷降低FFA含量的作用,说明栀子苷改善高脂饮食诱导的大鼠NAFLD模型的脂质代谢、抗炎症损伤的作用是通过“AMPK-ACCase-Malonyl-CoA-FFA”轴来实现的。

[参考文献]

- [1] Targher G, Day C P, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *New Engl J Med*, 2010, 363(14): 1341.
- [2] Vernon G, Baranova A, Younossi Z M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults [J]. *Aliment Pharm Therap* 2011, 34(3): 274.
- [3] Torres D M, Williams C D, Harrison S A. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Gastroenterol H*, 2012, 10(8): 837.
- [4] 林曼婷, 范应, 陈少东, 等. 茵陈蒿汤调节高脂饮食诱导大鼠脂质代谢紊乱的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(10): 2428.
- [5] 徐维佳, 范应, 陈少东, 等. 均匀设计法筛选茵陈蒿汤抗脂肪肝脂质代谢异常的效应组分 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(4): 274.
- [6] 李晶, 刘益华, 林曼婷, 等. 栀子与茵陈蒿汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质代谢及血清酶学影响的比较 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(6): 1693.
- [7] Chen S, Jing L I, Zhou H, et al. Study on effects of Zhi Zi (Fructus Gardeniae) on non-alcoholic fatty liver disease in the

- rat [J]. *J Tradit Chine Med*, 2012, 32(1): 82.
- [8] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程 [M]. 2 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 474.
- [9] 刘益华, 李晶, 林曼婷. 栀子有效成分栀子苷的现代研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(6): 406.
- [10] Gentile C L, Frye M A, Pagliassotti M J. Fatty acids and endoplasmic reticulum in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Biofactors*, 2011, 37(1): 8.
- [11] 郑萍, 陈代文, 张克英, 等. 热应激对体外仔猪肝细胞 AMPK 活性及脂质代谢产物的影响 [J]. *营养学报*, 2007, 29(1): 23.
- [12] Obici S, Feng Z, Arduini A, et al. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-I decreases food intake and glucose production [J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 756.
- [13] Ruderman N B, Saha A K, Vavvas D, et al. Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance [J]. *Am J Physiol Endoc M*, 1999, 276(1): E1.
- [14] Fruebis J, Tsao T S, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30 kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(4): 2005.
- [15] Ahima R S. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Obesity*, 2006, 14(S8): 242.
- [16] Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(1): 91.
- [17] Song C Y, Shi J, Zeng X, et al. Sophocarpine alleviates hepatocyte steatosis through activating AMPK signaling pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(3): 1065.

[责任编辑 马超一]