

基于 LXR α /SREBP-1c/FAS 通路探讨茵杞调脂饮对代谢相关脂肪性肝病模型大鼠的治疗机制

王俐钧¹ 孙玉莉² 胡月³ 吕宝伟⁴ 孙建光⁵

(1. 滨州医学院, 山东烟台 264003; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东济南 250014;
3. 南京市中华路社区卫生服务中心, 江苏南京 210006; 4. 聊城市人民医院, 山东聊城 252002;
5. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014)

摘要 目的:探索茵杞调脂饮对代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)模型大鼠的干预机制。方法:将雄性SD大鼠随机分为正常组和造模组,分别给予普通饲料、高脂饲料喂养12周。确认MAFLD造模成功后造模组大鼠随机分为模型组、阳性药物组(每日给予水飞蓟宾18.75 mg/kg)和茵杞调脂饮低、中、高剂量组(每日给药剂量分别为9.51 g/kg、19.02 g/kg、38.04 g/kg),每组8只,正常组也取8只,各组每日分别灌胃给予相应药物或生理盐水,连续8周。灌胃期间茵杞调脂饮低剂量组大鼠死亡1只。检测各组大鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)含量及肝组织甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,分别采用苏木素-伊红(HE)染色、油红O染色观察各组大鼠肝组织脂肪变性程度,采用蛋白质免疫印迹(Western Blot, WB)法检测各组大鼠肝组织X受体 α (LXR α)、胆固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)、脂肪酸合成酶(FAS)蛋白表达。结果:病理形态学结果显示,模型组大鼠肝小叶结构破坏,肝细胞肿胀,细胞间界限模糊,可见明显脂滴;各给药组大鼠肝细胞脂肪变性明显减轻,脂滴数量和面积减少,以茵杞调脂饮高剂量组改善最为明显。模型组大鼠血清ALT、AST含量和肝组织TG、FFA、TNF- α 水平显著高于正常组($P < 0.01$),肝组织SOD、GSH水平显著低于正常组($P < 0.01$);各给药组大鼠上述指标均较模型组明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),其中茵杞调脂饮高剂量组上述指标改善程度明显优于阳性药物组,中药各剂量对上述指标的改善表现出一定的剂量依赖性。模型组大鼠肝组织LXR α 、SREBP-1c、FAS蛋白表达均明显高于正常组($P < 0.01$);各给药组大鼠上述蛋白表达均显著低于模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$),其中茵杞调脂饮高剂量组LXR α 、FAS蛋白表达显著低于阳性药物组($P < 0.05$),中药各剂量对上述蛋白表达的调节作用表现出一定的剂量依赖性。结论:茵杞调脂饮能改善MAFLD模型大鼠肝组织病理形态学表现,减少脂质沉积,减轻肝细胞损害,其机制可能与调节LXR α /SREBP-1c/FAS通路有关。

关键词 代谢相关脂肪性肝病;茵杞调脂饮;脂代谢;LXR α /SREBP-1c/FAS通路

基金项目 山东省中医药科技发展项目(2015-095, 2019-0114);滨州医学院科研启动基金资助项目(BY2020KYQD34)

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD),以往称之为非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),是指除外长期大量饮酒和其他明确的损肝因素引起的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为特征的脂质蓄积肝脏的病理综合征^[1]。本病进一步发展可导致肝硬化、肝细胞肝癌、肝衰竭等终末期肝病,增加心血管疾病、代谢相关并发症的风险,危害严重^[2]。目前MAFLD发病率逐年攀升并呈年轻化趋势,中国人群患病率为20.09%,是我国第一大慢性肝病^[3]。

茵杞调脂饮由全国优秀中医临床人才孙建光教授经验方“清肝消脂饮”化裁而来。清肝消脂饮由茵陈、枸杞子、山楂、炒薏苡仁等药物组成,临床研究显示其治疗脂肪肝效果显著^[4-5]。茵杞调脂饮在清肝消脂饮基础

上增加了佛手、莪术、泽泻、藿香等疏肝健脾行气之品,以增强化浊之力。前期研究发现,茵杞调脂饮能显著减轻脂肪肝模型大鼠的血脂和肝脂水平,抑制脂质蓄积,减轻氧化应激,改善肝脏病理损伤^[6]。本研究在此基础上,深入探索茵杞调脂饮对MAFLD模型大鼠的保肝降脂作用及其机制,为中药复方的开发提供实验依据。

1 实验材料

1.1 实验动物 8周龄SPF级雄性SD大鼠,体重(170 $\pm$ 20)g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,许可证号:SCXK(鲁)2014-0007,饲养于山东省千佛山医院动物实验室。本研究经山东中医药大学动物伦理委员会审核通过(DWSY201803012)。

1.2 实验药物 茵杞调脂饮,药物组成:茵陈20g、枸杞子18g、莪术12g、炒薏苡仁20g、冬瓜仁12g、泽

泻12 g、藿香12 g、佩兰12 g、佛手12 g、生山楂12 g、败酱草12 g、生甘草5 g。中药饮片购自山东中医药大学附属医院中药房,水煎浓缩至每剂50 mL,加工成含生药2 g/mL的浓缩溶液。水飞蓟宾胶囊(水林佳,天津天士力制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字H20040299),使用前用冷却的沸水将胶囊中的粉末冲配成0.01 g/mL的溶液,4℃冰箱冷藏备用。

1.3 主要试剂 甘油三酯(TG)试剂盒(批号:2019009),长春汇力生物技术有限公司;游离脂肪酸(FFA)试剂盒(批号:A042-1-1)、谷胱甘肽(GSH)试剂盒(批号:A006-1-1)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号:A001-1),南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(批号:M0049c),伊莱瑞特生物科技有限公司;苏木素染液套装(批号:G1005),武汉谷歌生物科技有限公司;BCA蛋白定量检测试剂盒(批号:G2026),HRP标记山羊抗兔(批号:GB23303),HRP标记驴抗山羊(批号:GB23404),武汉Servicebio公司;PVDF膜(批号:ISEQ00010),Millipore公司。

1.4 主要仪器 AU480全自动生化分析仪(贝克曼库尔特商贸有限公司),DW-HL290超低温冰箱(长虹美菱股份有限公司),TDZ5-WS离心机(北京泰泽瑞达科技有限公司),Cryotome E切片机(美国Thermo公司),JJ-12J脱水机、JB-P5包埋机(武汉俊杰电子有限公司),Nikon Eclipse E100显微镜、NIKON DS-U3成像系统(日本尼康公司),JINGHUR-721分光光度计(上海菁华科技仪器有限公司)。

2 实验方法

2.1 分组与造模 大鼠适应性喂养7 d,随机分为正常组和造模组,分别给予普通饲料、高脂饲料。高脂饲料组成:基础饲料88%,猪油10%,胆固醇1.4%,胆盐0.6%,由北京华阜康生物科技股份有限公司配置,许可证号:SCXK(京)2019-0008。12周后从2组大鼠中分别随机选取1只,处死,取肝组织,切片,染色,光镜对比观察,证实MAFLD造模成功。取造模组大鼠随机分为模型组、阳性药物组和茵杞调脂饮低、中、高剂量组,每组8只,继续给予高脂饲料喂养;正常组大鼠也取8只进入后续研究,继续给予普通饲料喂养。

2.2 给药 根据《药理实验方法学》^[7],按成人体重70 kg用量折算大鼠等效剂量,作为茵杞调脂饮中剂量组用量,0.5倍和2倍分别为低、高剂量组用量,高、中、低剂量组给药量分别为38.04、19.02、9.51 g/(kg·d);水飞蓟宾胶囊按临床剂量210 mg/d换算大鼠的等效剂量作为治疗用量,即18.75 mg/(kg·d);正常组

和模型组均按每日10 mL/kg灌胃生理盐水。各组均每日灌胃1次,连续8周。

2.3 标本采集 用药8周后,各组大鼠禁食、禁水12 h,10%水合氯醛腹腔注射麻醉,抽取腹主动脉血5 mL,离心半径10 cm、3000 r/min离心10 min,取血清用于血清学指标检测。迅速摘取肝脏,取肝右叶中部新鲜组织,一部分浸泡于10%福尔马林固定液中,用于肝组织病理学检测;剩余部分置于EP管中,-80℃超低温冰箱保存,用于蛋白质免疫印迹(Western Blot, WB)法检测。

2.4 指标检测

2.4.1 肝组织病理学观察 HE染色:取出固定液中的肝组织,梯度酒精脱水,石蜡包埋,切片,于苏木素染液中染色5 min,伊红染液中染色5 min,脱水封片,光镜下观察肝组织形态学情况。油红O染色:将肝组织放于含包埋剂的冷冻头上,粗切,固定,油红工作液浸染10 min,水洗、分化,苏木素复染细胞核5 min,水洗封片,光镜下观察脂肪染色情况。

2.4.2 血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST) 使用全自动生化仪测定各组大鼠血清ALT、AST含量。

2.4.3 肝组织TG、FFA、SOD、GSH、TNF- α 水平 使用全自动生化仪测定各组大鼠肝组织TG水平,比色法测定FFA和GSH含量,羟胺法测定SOD活力,双抗体夹心法测定TNF- α 含量。

2.4.4 肝组织X受体 α (LXR α)、胆固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c)、脂肪酸合成酶(FAS)蛋白表达 称取EP管中的肝右叶组织,加入RIPA裂解液,匀浆,冰浴30 min,离心半径10 cm、12 000 r/min离心10 min,采用BCA法进行蛋白浓度测定。SDS-PAGE电泳分离,转移至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭液稀释一抗,4℃孵育过夜,稀释二抗,洗膜5 min×3次。加入ECL溶液充分反应,曝光、显影,Alpha软件分析条带光密度值。

2.5 统计学方法 采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析,统计图应用GraphPad Prism 7软件绘制。所有数据经正态性检验及方差齐性检验,均符合正态分布且方差齐,数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析,采用LSD法进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

治疗过程中,因操作失误,茵杞调脂饮低剂量组大鼠死亡1只,其余大鼠均完成研究。

3.1 各组大鼠肝组织病理形态学比较 HE染色结果见图1:正常组大鼠肝小叶结构完整,细胞排列整齐,细胞核位于中央,无炎性细胞浸润;模型组大

鼠肝小叶结构破坏,肝细胞体积肿胀,细胞核位于边缘,有炎性细胞浸润;各给药组大鼠肝细胞脂肪变性较模型组减轻,细胞形态、水肿现象均有不同程度改善,以茵杞调脂饮高剂量组改善最为明显,肝小叶结构基本恢复,分界清楚,无炎性细胞浸润。

油红O染色结果见图2:正常组大鼠肝细胞间界限清楚,无染红的脂滴;模型组大鼠肝细胞间界限模糊,可见色红而大的圆形脂滴;各给药组大鼠肝细胞间界限较模型组清晰,脂滴数量及面积有不同程度的减少,以茵杞调脂饮高剂量组改善最为显著。

3.2 各组大鼠血清ALT、AST含量比较 模型组大鼠血清ALT、AST含量显著高于正常组 ($P<0.01$);各给药组大鼠血清ALT、AST含量明显低于模型组 ($P<0.05, P<0.01$),其中茵杞调脂饮高剂量组大鼠上述指标显著低于中、低剂量组和阳性药物组 ($P<0.05, P<0.01$),中药各剂量对上述指标的降低作用呈现出一定的剂量依赖性。详见表1。

表1 各组大鼠血清ALT、AST含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)
正常组	8	48.51±4.13	98.13±2.21
模型组	8	78.90±3.92**	162.65±4.03**
阳性药物组	8	61.71±3.23 ^{△△}	134.68±2.68 ^{△△}
茵杞调脂饮低剂量组	7	69.77±3.74 [△]	153.36±4.26 [△]
茵杞调脂饮中剂量组	8	62.37±4.05 ^{△△☆}	144.32±2.47 ^{△△☆}
茵杞调脂饮高剂量组	8	52.62±3.66 ^{△△▲☆☆#}	124.60±2.02 ^{△△▲☆☆#}

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与阳性药物组比较, $\blacktriangle P<0.05$;与茵杞调脂饮低剂量组比较, $\star P<0.05$, $\star\star P<0.01$;与茵杞调脂饮中剂量组比较, $\# P<0.05$ 。

3.3 各组大鼠肝组织TG、FFA、SOD、GSH、TNF- α 水平比较 模型组大鼠肝组织TG、FFA、TNF- α 水平显著高于正常组 ($P<0.01$),SOD、GSH水平显著低于正常组 ($P<0.01$);各给药组大鼠上述指标

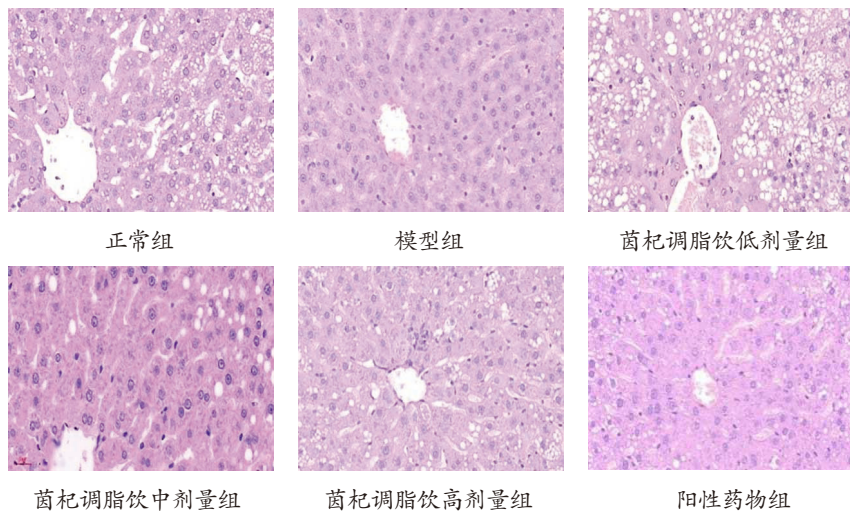


图1 各组大鼠肝组织HE染色病理图片 ($\times 400$)

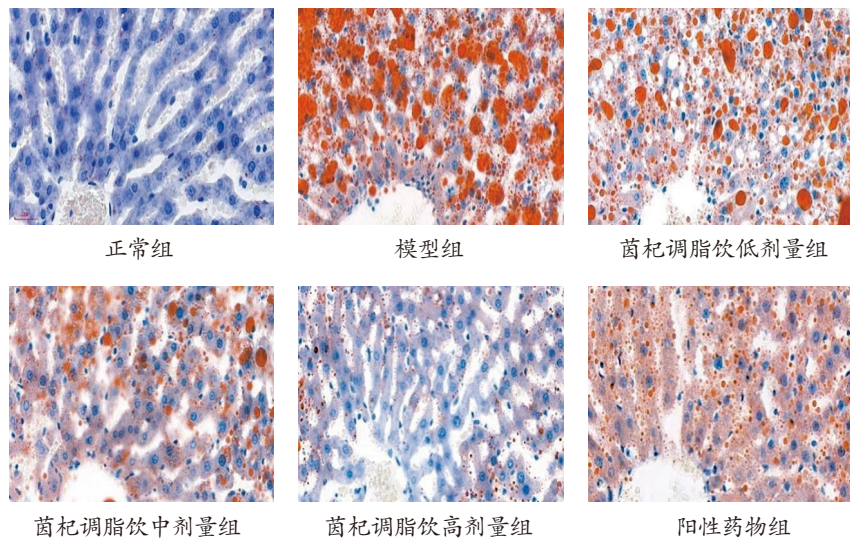


图2 各组大鼠肝组织油红O染色病理图片 ($\times 400$)

均较模型组显著改善 ($P<0.05, P<0.01$);茵杞调脂饮高剂量组大鼠肝组织TG、FFA、TNF- α 水平显著低于阳性药物组 ($P<0.05, P<0.01$),SOD、GSH水平显著高于阳性药物组 ($P<0.05$);茵杞调脂饮中剂量组大鼠肝组织FFA水平显著低于阳性药物组 ($P<0.05$);中药各剂量对上述指标的改善呈现出一定的剂量依赖性。详见表2。

3.4 各组大鼠肝组织LXR α 、SREBP-1c、FAS蛋白表达比较 模型组大鼠肝组织LXR α 、SREBP-1c、FAS蛋白表达显著高于正常组 ($P<0.01$);各给药组大鼠上述蛋白表达均明显低于模型组 ($P<0.05, P<0.01$);茵杞调脂饮高剂量组大鼠LXR α 、FAS蛋白表达明显低于中、低剂量组和阳性药物组 ($P<0.05, P<0.01$),SREBP-1c表达仅明显高于低剂量组 ($P<0.05$);中药各剂量对上述蛋白的降低作用呈现出一定的剂量依赖性。详见表3、图3。

表2 各组大鼠肝组织TG、FFA、SOD、GSH、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	TG/(mmol/L)	FFA/(μ mol/g)	SOD/(U/mg)	GSH/(U/mg)	TNF- α /(μ g/mL)
正常组	8	0.28 $\pm$ 0.12	95.82 $\pm$ 11.33	257.73 $\pm$ 44.37	52.28 $\pm$ 4.17	1.85 $\pm$ 0.12
模型组	8	0.98 $\pm$ 0.08**	166.38 $\pm$ 9.26**	165.34 $\pm$ 31.15**	33.46 $\pm$ 5.02**	3.40 $\pm$ 0.24**
阳性药物组	8	0.72 $\pm$ 0.05 Δ	150.22 $\pm$ 6.13 Δ	186.63 $\pm$ 33.85 $\Delta\Delta$	43.57 $\pm$ 4.66 $\Delta\Delta$	2.53 $\pm$ 0.07 $\Delta\Delta$
茵杞调脂饮低剂量组	7	0.77 $\pm$ 0.12 Δ	156.74 $\pm$ 9.11 Δ	176.51 $\pm$ 30.62 Δ	42.01 $\pm$ 3.36 Δ	2.92 $\pm$ 0.16 Δ
茵杞调脂饮中剂量组	8	0.60 $\pm$ 0.06 $\Delta\Delta\star$	142.12 $\pm$ 8.15 $\Delta\Delta\star$	188.57 $\pm$ 33.83 $\Delta\Delta\star$	44.37 $\pm$ 2.15 $\Delta\Delta$	2.46 $\pm$ 0.10 $\Delta\Delta\star$
茵杞调脂饮高剂量组	8	0.53 $\pm$ 0.04 $\Delta\Delta\star\star$	122.73 $\pm$ 7.09 $\Delta\Delta\star\star\star$	200.88 $\pm$ 37.14 $\Delta\Delta\star\star\star$	50.88 $\pm$ 4.73 $\Delta\Delta\star\star\star$	2.18 $\pm$ 0.09 $\Delta\Delta\star\star\star$

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与阳性药物组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;

与茵杞调脂饮低剂量组比较, $\star P < 0.05$, $\star\star P < 0.01$;与茵杞调脂饮中剂量组比较, $\# P < 0.05$ 。

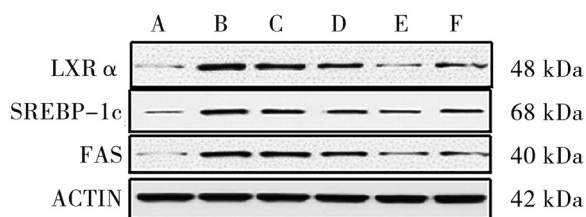
表3 各组大鼠肝组织LXR α 、SREBP-1c、FAS相对灰度值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	LXR α / β -ACTIN	SREBP-1c/ β -ACTIN	FAS/ β -ACTIN
正常组	8	0.22 $\pm$ 0.04	0.45 $\pm$ 0.12	0.30 $\pm$ 0.11
模型组	8	0.93 $\pm$ 0.07**	1.27 $\pm$ 0.17**	1.04 $\pm$ 0.14**
阳性药物组	8	0.55 $\pm$ 0.12 $\Delta\Delta$	0.72 $\pm$ 0.10 $\Delta\Delta$	0.60 $\pm$ 0.08 $\Delta\Delta$
茵杞调脂饮低剂量组	7	0.74 $\pm$ 0.14 Δ	0.92 $\pm$ 0.08 Δ	0.87 $\pm$ 0.09 Δ
茵杞调脂饮中剂量组	8	0.52 $\pm$ 0.12 $\Delta\Delta\star$	0.74 $\pm$ 0.08 $\Delta\Delta\star$	0.61 $\pm$ 0.10 $\Delta\Delta\star$
茵杞调脂饮高剂量组	8	0.36 $\pm$ 0.08 $\Delta\Delta\star\star\star$	0.68 $\pm$ 0.12 $\Delta\Delta\star$	0.42 $\pm$ 0.13 $\Delta\Delta\star\star\star$

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

与阳性药物组比较, $\Delta P < 0.05$;与茵杞调脂饮低剂量组比较, $\star P < 0.05$,

$\star\star P < 0.01$;与茵杞调脂饮中剂量组比较, $\# P < 0.05$ 。



注:A-正常组;B-模型组;C-茵杞调脂饮低剂量组;D-茵杞调脂饮中剂量组;E-茵杞调脂饮高剂量组;F-阳性药物组。

图3 各组大鼠肝组织LXR α 、SREBP-1c、FAS凝胶电泳图

4 讨论

现代医学研究认为,MAFLD发病机制复杂,基于LXR α /SREBP-1c/FAS通路探索MAFLD的发病机制及药物干预机理是当前的研究热点。肝组织LXR α 是配体激活的转录因子,在肝脏中含量最多,激活后改变异二聚体空间构象,使共抑制子与LXR/类视黄醇X受体(RXR)解离,促进脂肪的从头合成(DNL)过程。SREBP-1c属核转录因子家族,主要在肝脏和脂肪细胞中表达,是调控肝细胞内脂质蓄积的关键因子^[8]。FAS是参与合成脂肪酸转录调控的关键酶,其表达量增加是对内源性脂肪酸合成的适应^[9]。随着高脂食物的摄入,FAS的表达趋向升高,活性增加,引起脂肪酸大量合成,在肝细胞中异常沉积形成脂肪肝。诸多研究表明,LXR α /SREBP-1c/FAS通路调控脂质代谢参与脂肪肝的发生发展过程^[10-11]。体外实验发现,脂肪肝模型动物肝组织LXR α 、SREBP-1c、FAS表达及血清ALT、AST、TG、FFA明显升高^[12-13];

体内实验发现,模型细胞TG、TC含量显著增加,SREBP-1c、FAS水平显著上调^[14]。长期高脂饮食内源性激活LXR α ,进而触发下游SREBP-1c、FAS等靶基因,TG、FFA大量合成并降解减少,加重肝组织损伤,ALT、AST释放入血,肝细胞SOD、GSH活性降低、TNF- α 释放增加,从而导致MAFLD发生。

本研究采用高脂饮食的方法诱导大鼠脂质代谢紊乱^[15],模拟人类MAFLD发病进程。高脂饲料在88%基础饲料、10%猪油、1.4%胆固醇的基础上加用0.6%胆盐,因胆盐可增加小肠对胆固醇的吸收,促进造模成功。本研究结果表明,造模组大鼠出现嗜睡懒动、毛发蓬乱油腻、腹型肥胖等改变,肝组织HE和油红O染色表明大鼠肝脏发生脂质蓄积及脂肪变性,肝细胞出现损伤,血清ALT、AST和肝组织TG、FFA、TNF- α 显著增加,SOD、GSH显著降低,肝组织LXR α 、SREBP-1c、FAS蛋白表达显著升高,以上均证明经高脂饲料诱导,成功复制了MAFLD大鼠模型。

中医学认为脂肪肝是由劳逸失度、饮食不节、情志失调等导致肝脾肾失调,气、血、痰、湿、火蕴结肝络^[16]。我们认为肝失疏泄、浊邪入肝是脂肪肝的核心病机,肝郁与脾虚、肾虚互相影响,热与浊毒相互搏结。茵杞调脂饮方中茵陈清肝疏肝行气,泽泻清热泄浊利水,共为君药;菝葜、生山楂活血化瘀行气,炒薏苡仁、冬瓜仁、佩兰清热除湿消浊,藿香、佛手疏肝理气祛浊,败酱草、生甘草清热解毒止痛,共为臣药,助君药增强疏肝、清肝之功;枸杞子为佐药,滋阴血、补肝体,从源头上防治本病。

在阳性对照药的选择上,本课题选用同类研究较多的水林佳(水飞蓟宾胶囊),其主要成分为水飞蓟素,是一种黄酮类化合物,能抑制脂质过氧化和氧化应激,稳定肝细胞膜,捕捉氧自由基,在临床上作为保肝、护肝的药物使用^[17]。按临床剂量折算大

鼠的等效剂量, 泡冲胶囊粉末, 意在模拟人类用药习惯, 使实验更具有参考价值。

本研究结果表明, 各给药组大鼠肝组织病理学提示肝细胞脂肪变性减轻, 血清ALT、AST及肝组织TG、FFA水平不同程度下降, 肝组织SOD、GSH活性逐渐恢复, 肝组织TNF- α 含量减少, 其机制可能为药物抑制了LXR α 活性, 作为LXR α 下游的应答基因, SREBP-1c、FAS活性受其调控, 当LXR α 蛋白表达降低时, SREBP-1c、FAS表达量也相应降低, 形成LXR α /SREBP-1c/FAS的良性调节机制, 缓解脂质过度累积导致的肝细胞损伤, 从而改善MAFLD。本研究结果与相关研究报道结果一致^[18-19]。

与阳性药物水飞蓟宾胶囊的对比观察结果表明, 水飞蓟宾和茵杞调脂饮对MAFLD均有治疗作用, 在相同摩尔浓度下, 二者药效相当, 即与阳性药物比较, 茵杞调脂饮中剂量疗效相当, 而高剂量效果更为明显, 提示提高茵杞调脂饮的用药剂量, 药效可能进一步提高。值得注意的是, 茵杞调脂饮高剂量组大鼠肝组织LXR α 、FAS蛋白表达显著低于阳性药物组, 而SREBP-1c的表达与阳性药物组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。我们推测有可能是在药物治疗的条件下, SREBP-1c因负反馈调节而延迟表达, 若增加茵杞调脂饮的用药时间是否会持续降低SREBP-1c表达, 进而最大限度地逆转NAFLD, 尚有待进一步探索。

茵杞调脂饮各剂量对本研究指标的改善程度比较结果表明, 随着给药浓度的增加, 对各项指标的干预效果呈阶梯式递增, 即高剂量效果最为显著, 对LXR α /SREBP-1c/FAS表达的抑制作用也最为明显。

综上, 茵杞调脂饮可显著改善MAFLD大鼠肝组织病理学状态, 减轻肝细胞损伤, 其机制与抑制LXR α /SREBP-1c/FAS通路有关。本研究初步阐释了茵杞调脂饮的药理机制, 为研究中药的共性药理特征提供了信息, 然而中药复方具有多成分、多靶点、多环节的治疗特点, 课题组今后将进一步探讨茵杞调脂饮的有效成分与作用途径, 深入研究其治疗脂肪肝的作用机制, 以更好地指导临床用药。

参考文献

- [1] 夏明锋, 卞华, 高鑫. 从非酒精性脂肪肝到代谢相关性脂肪肝命名变化的思考[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(7): 445.
- [2] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南(患者科普版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(12): 1153.
- [3] 张晨阳, 刘天浩, 韦姗姗, 等. 基于三因制宜理论的非酒精性脂肪肝流行现状分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2781.
- [4] 孙建光. 清肝消脂饮治疗脂肪肝30例[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(11): 663.

- [5] 孙建光. 茵杞消脂饮治疗脂肪肝30例临床观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(7): 9.
- [6] 王俐钧, 吕宝伟, 孙建光. 茵杞调脂饮对非酒精性脂肪肝大鼠脂代谢影响的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(3): 93.
- [7] 徐叔云, 苻如廉, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 203.
- [8] NGUYEN T T P, KIM D Y, LEE Y G, et al. SREBP-1c impairs ULK1 sulfhydration-mediated autophagic flux to promote hepatic steatosis in high-fat-diet-fed mice[J]. Mol Cell, 2021, 81(18): 3820.
- [9] 许瀚元, 朱惠娟, 潘慧, 等. 脂联素对HepG2细胞中脂肪酸合成酶及激素敏感性脂肪酶基因启动子活性的影响[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(1): 13.
- [10] 张丽慧, 马庆亮, 刘鸣昊, 等. 化痰祛湿活血方调控LXR α /SREBP-1c/FAS通路对慢乙肝并脂肪肝细胞模型恩替卡韦抗病毒的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 4072.
- [11] 易旭, 王硕石, 郝杰, 等. 酒精性脂肪肝小鼠肝脏LXR α -SREBP-1c信号表达检测及葛花解酒汤脂汤干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 13.
- [12] 邱教, 谢兆兰, 李访贤, 等. 小檗碱对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂肪沉积的改善作用及相关机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 393.
- [13] 何冰, 高雁鸿, 孙华, 等. 荷叶碱对非酒精性脂肪肝模型小鼠肝组织中SREBP信号通路的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(3): 320.
- [14] 岳壮壮, 黄玲俐, 吴添雨, 等. 氯胍通过下调FASN/SREBP-1c通路抑制肝癌细胞增殖、集落形成及迁移[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(4): 478.
- [15] 倪家敏, 周飞, 黄暨生, 等. 高糖高脂诱导大鼠代谢相关脂肪性肝病模型的建立[J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 487.
- [16] 何毅轩, 刘家玲, 卫家润, 等. 中医治疗非酒精性单纯性脂肪肝的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(1): 158.
- [17] 郑子恢, 潘慧杰, 何颖, 等. 水飞蓟宾联合多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝有效性及安全性系统评价[J]. 中国药业, 2023, 32(2): 109.
- [18] 全德森, 柯尊丽, 张远哲, 等. 六味降脂汤对NAFLD大鼠肝脏脂肪酸代谢及LXR α -SREBP-1c-FAS信号通路的影响[J]. 中成药, 2023, 45(2): 406.
- [19] 王峰, 周光, 吴颖, 等. 健脾清脂方对非酒精性脂肪性肝病大鼠的疗效及对肝组织中LXR α -SREBP-1c表达的调节作用[J]. 中药材, 2022, 45(1): 214.

第一作者: 王俐钧(1989—), 女, 医学博士, 讲师, 研究方向为中医肝胆病临床与实验研究。

通讯作者: 孙建光, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。15275319001@163.com

收稿日期: 2022-11-14

编辑: 吴 宁