

## 大黄素治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制研究进展

刘家骥, 时志鹏, 杨强, 陆怡\*

重庆市大足区人民医院 肝病感染科, 重庆 402360

**摘要:** 代谢相关脂肪性肝病既往称为非酒精性脂肪肝, 与肥胖、糖尿病、高脂血症等关系密切, 还明显增加心血管死亡的风险。大黄素是大黄、何首乌中主要的活性成分, 具有多种生物学功能。大黄素可通过降低肝细胞脂质沉积、抑制肝脏炎症反应、抗胰岛素抵抗、抑制肝纤维化、抗氧化应激反应等多种途径对代谢相关脂肪性肝病发挥治疗作用。总结了大黄素治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制, 为代谢相关脂肪性肝病的治疗提供参考。

**关键词:** 大黄素; 代谢相关脂肪性肝病; 脂质沉积; 炎症反应; 胰岛素抵抗; 肝纤维化; 氧化应激反应

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)08-1898-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.039

## Research progress on mechanism of emodin in treatment of metabolic associated fatty liver disease

LIU Jia-ji, SHI Zhi-peng, YANG Qiang, LU Yi

Department of Infectious Diseases, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

**Abstract:** Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), formerly known as non-alcoholic fatty liver disease, is closely related to obesity, diabetes, hyperlipidemia, etc., and also significantly increases the risk of cardiovascular death. Emodin is the main active ingredient in *Rhei Radix et Rhizoma* and *Polygoni Multiflori Radix*, and has a variety of biological functions. Emodin plays a therapeutic effects on MAFLD in multiple ways and multiple targets, such as reducing lipid deposition in liver cells, inhibiting hepatic inflammatory response, anti-insulin resistance, inhibiting liver fibrosis, and anti-oxidative stress response, etc. This paper discusses the mechanism of action of emodin in treatment of MAFLD, and provides a reference for the treatment of MAFLD.

**Key words:** emodin; metabolic associated fatty liver disease; lipid deposition; inflammatory response; insulin resistance; liver fibrosis; oxidative stress response

代谢相关脂肪性肝病既往称为非酒精性脂肪肝, 是指除酒精外其他明确因素引起肝细胞脂质沉积为主要特征的临床综合征。普通成人的患病率为 20%~30%, 与肥胖、糖尿病、高脂血症等关系密切, 已成为严重影响我国居民身心健康的主要疾病之一, 还明显增加心血管死亡的风险<sup>[1]</sup>。中医认为, 代谢相关脂肪性肝病属于“黄疸”“胁痛”“肥胖”的病症范畴, 其病机多由过食肥甘厚味, 损伤脾胃, 引起湿热阻滞, 中焦气机受阻, 气血不畅, 内生瘀血, 湿、热、瘀为主要病理产物, 蕴结于肝胆, 形成脂肪肝<sup>[2]</sup>。大黄能泻热逐瘀、润肠通便, 何首乌能补肝益肾、泄浊, 为治疗代谢相关脂肪性肝病

要药, 而大黄素是大黄、何首乌中主要的活性成分, 具有抗炎、抗菌、免疫调节、抗氧化、利胆、改善微循环、保护肝肾功能等多种生物学功能<sup>[3]</sup>。大黄素可通过降低肝细胞脂质沉积、抑制肝脏炎症反应、抗胰岛素抵抗、抑制肝纤维化、抗氧化应激反应等多种途径对代谢相关脂肪性肝病发挥治疗作用, 因此本文总结了大黄素治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制, 为代谢相关脂肪性肝病的药物治疗提供参考。

### 1 降低肝细胞脂质沉积

脂质沉积是代谢相关脂肪性肝病的主要病理变化之一, 与肝脏细胞脂质摄入、分解失衡有关。

收稿日期: 2022-06-28

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2018MSXM089)

作者简介: 刘家骥 (1988—), 女, 重庆人, 主管护师, 本科, 从事内科临床、急危重症、肝病感染病护理。E-mail: 371925302@qq.com

\*通信作者: 陆怡 (1990—), 女, 重庆人, 主管护师, 本科, 主要研究方向为内科临床护理、传染病护理。E-mail: 254461212@qq.com

血脂紊乱是代谢相关脂肪性肝病的独立危险因素, 50%以上的高脂血症患者伴有脂肪肝, 血脂水平与脂肪肝的发生、发展密切相关<sup>[4]</sup>。Dong 等<sup>[5]</sup>使用高热量食物喂养建立非酒精性脂肪肝大鼠模型, 结果显示, 40 mg/kg 大黄素能调节血脂、降低肝指数, 改善血清天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 活性, 其机制与提高肝内 PPAR- $\gamma$  mRNA 的表达相关。Yu 等<sup>[6]</sup>使用蛋黄粉喂养建立非酒精性脂肪肝斑马鱼模型, 结果显示, 0.5、0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  大黄素能降低斑马鱼肝脏的脂质沉积、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、游离脂肪酸 (FFA) 的水平, 上调磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)、蛋白激酶 B (AKT2)、Amp 激活蛋白激酶  $\alpha$  (AMPK $\alpha$ )、酰基辅酶 A 氧化酶 1 (ACOX1)、肉碱棕榈酰转移酶 1a (CPT-1a)、增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 的表达, 限制肝脏脂肪的沉积, 其机制与调节 AMPK 信号通路密切相关。张亚辉等<sup>[7]</sup>采用高脂饲料喂养建立大鼠模型, 结果显示 20、40 mg/kg 大黄素干预的大鼠肝细胞 TG、TC 和血清 TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 的水平显著降低, 脂肪变程度显著减轻, 其可能的机制与改善血脂代谢紊乱和降低炎症活动度有关。刘涛等<sup>[8]</sup>使用高脂饮食建立代谢相关脂肪性肝病大鼠模型, 结果显示 30、60 mg/kg 大黄素干预 4 周大鼠的 FFA、TG 水平显著下降, 肝脏脂质沉积也显著降低, 其可能的机制与上调脂肪酸氧化基因 PPAR- $\alpha$ 、CPT1 的表达、抑制脂质合成基因 SCD-1、DGAT-2、FAS 的表达有关。董慧等<sup>[9]</sup>使用高脂和酒精灌胃诱导建立脂肪肝大鼠模型, 结果显示经大黄素治疗后大鼠肝细胞脂肪变性明显降低, 其机制与降低肝碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶的活性、肝细胞内 TG 的水平有关。张征波等<sup>[10]</sup>使用高脂饲料喂养建立小鼠模型, 结果显示大黄素可降低肝湿质量、肝指数、TG 的水平, 其机制与增加脂联素受体 2 的表达有关。刘鸣昊等<sup>[11]</sup>使用高脂饲料建立代谢相关脂肪性肝病大鼠模型, 结果显示 40 mg/kg 大黄素能够降低 TG、TC、AST、碱性磷酸酶 (ALP)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的水平, 降低脂肪变程度、炎症细胞浸润, 其作用机制与上调 AdipoR2、ADPN 的表达有关。

## 2 抑制肝脏炎症反应

代谢相关脂肪性肝病与慢性炎症密切相关, Toll 样受体 4 (TLR4) 能通过 MyD88 通路促使多种炎症因子激活, 诱导 IRAKs 激酶磷酸化, 促使

TRAF-6、NF- $\kappa$ B 激活, 引起多种促炎细胞因子基因的表达和转录, 诱发多种炎症反应<sup>[12]</sup>。炎症反应不仅参与肝脏组织细胞损伤, 还与脂质堆积关系密切, 可促进脂质代谢异常。Alisi 等<sup>[13]</sup>使用高脂肪/高果糖饮食诱导建立脂肪性肝炎大鼠模型, 结果显示 40 mg/kg 大黄素能降低肝指数、ALT、TC、TG、胰岛素抵抗的水平, 其机制为抑制高脂肪/高果糖饮食诱导 TNF- $\alpha$  的分泌, 发挥抗炎活性, 同时还能影响磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 和磷酸化磷酸酶的活性, 发挥抗氧化损伤作用。Jia 等<sup>[14]</sup>使用高脂肪西方型饮食建立代谢相关脂肪性肝病小鼠模型, 结果显示, 49 mg/kg 大黄素能降低肝细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、IFN- $\gamma$ 、CD19、CD11b<sup>+</sup>/Ly6G<sup>+</sup>蛋白的表达, 有助于进一步减轻全身炎症反应, 其机制与抑制 Erk1/2 和 p38 信号通路相关。刘涛等<sup>[15]</sup>采用高脂饲料建立非酒精性脂肪肝大鼠模型, 结果显示, 20、40、60 mg/kg 大黄素呈剂量相关性降低血清 IL-1、TNF- $\alpha$  和肝脏 TLR4 的表达和脂滴空泡的水平, 其机制与抑制肝脏 MyD88、TRAF-6 信号通路的激活相关。刘鸣昊等<sup>[16]</sup>使用高脂饲料建立代谢相关脂肪性肝病大鼠模型, 结果显示 40 mg/kg 大黄素能降低 ALT、AST、ALP、谷氨酰转氨酶 (GGT)、TG、TC 的表达, 降低肝湿质量、肝指数、肝炎症活动度 (NAS) 积分的水平, 其机制与调节 PI3K/Akt/ NF- $\kappa$ B 信号通路的活性有关。张昊悦等<sup>[17]</sup>使用脂多糖诱导建立 RAW264.7 细胞模型, 结果显示, 20、40  $\mu\text{mol}/\text{L}$  大黄素呈浓度相关性降低 ROS、IL-6、iNOS、IL-1 $\beta$  mRNA 的表达, 抑制炎症反应和氧化应激反应, 其作用机制与调节 MAPK、Nrf-2/HO-1 信号通路有关。寇小妮等<sup>[18]</sup>使用高脂饲料喂养建立代谢相关脂肪性肝病大鼠模型, 结果显示 10、20、40 mg/kg 大黄素能降低大鼠脂肪变积分、NAS 积分、气球样变积分、炎症坏死灶积分, 降低 AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-6、caspase-3、caspase-6、caspase-9 蛋白表达, 提高 SIRT3、FXO1 基因、蛋白的表达, 能减轻炎症反应和肝细胞凋亡, 其作用机制与 SIRT3/FXO1 信号通路有关。张银环等<sup>[19]</sup>使用 10.93、54.09、267.70  $\mu\text{mol}/\text{L}$  大黄素刺激 L02 肝细胞生长, 结果大黄素能促使肝细胞皱缩, 使肝细胞中 FASN、SREBF2、APOB、IL-6、p-NF- $\kappa$ B 蛋白表达升高, 其机制与上调 APOB 蛋白表达有关, 与寇小妮等<sup>[18]</sup>论点不同, 临床还需进一步深入探讨。

### 3 抗胰岛素抵抗

代谢相关脂肪性肝病患者均存在胰岛素抵抗,与病情严重程度密切相关。胰岛素抵抗不仅可直接引起肝细胞脂肪变,增高肝细胞对内外因素的敏感性,还能促进局部炎症反应、氧化应激反应,造成肝细胞坏死、纤维化、凋亡,促使脂肪肝向肝硬化、肝功能衰竭、肝癌等方向发展<sup>[20]</sup>。Shen 等<sup>[21]</sup>使用高脂饮食建立代谢相关脂肪性肝病小鼠模型,80 mg/kg 大黄素降低代谢相关脂肪性肝病小鼠的体质量、TC、TG、ALT、AST、法尼醇 X 受体 (FXR)、SHP、SREBP1c、Fas、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Nrf2、AMPK 的水平,有助于减轻胰岛素抵抗症状,其机制与激活 FXR 信号减轻高脂饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病相关。寇小妮等<sup>[22]</sup>采用高脂饲料建立代谢相关脂肪性肝病雄性大鼠模型,结果提示 20 mg/kg 大黄素可降低肝指数、空腹胰岛素、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、AST、ALT 水平,提高 HDL-C 水平,降低胰岛素抵抗、肝脂肪沉积,其可能的机制与增加 p-Akt、IRS-2、Akt、p-PI3K、p-IRS-2 蛋白的表达,调节 IRS-2/PI3K/Akt 通路活性有关。

### 4 抑制肝纤维化

肝纤维化是代谢相关脂肪性肝病的重要病理进程之一,抑制肝星状细胞激活、增殖,促使其凋亡,是抗肝纤维化重要的治疗目的。喻剑华等<sup>[23]</sup>进行体外细胞研究,采用 20、40、60  $\mu$ mol/L 大黄素干预肝星状细胞生长,结果显示大黄素能显著抑制肝星状细胞增殖,其作用机制与抑制 ERK1 基因表达、将肝星状细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期相关。王云龙等<sup>[24]</sup>采用四氯化碳诱导建立肝纤维化小鼠模型,结果显示大黄素能有效抑制 CD45<sup>+</sup>、CD11B<sup>+</sup>、F4/80<sup>+</sup> 细胞浸润,降低肝纤维化、炎症浸润程度,其机制与降低 TGF- $\beta$ 1、MCP-1 的表达有关。展玉涛等<sup>[25-26]</sup>进行体外细胞实验,使用不同浓度的大黄素干预大鼠肝星状细胞的生长,结果显示大黄素能降低 HA、LN、胶原合成的水平,抑制肝星状细胞增殖,其机制与抗肝纤维化有关。

### 5 抗氧化应激反应

肝线粒体、内质网可产生大量活性氧,维持抗氧化和氧化的平衡,当平衡被打破时可引发脂质过氧化,引发氧化应激状态,参与代谢相关脂肪性肝病的发生、发展<sup>[27]</sup>。Liu 等<sup>[28]</sup>使用精密食品颗粒诱导建立脂肪肝小鼠模型,结果显示,50 mg/kg 大黄素能降低 AST、ALT、TG、TC、脂肪变性程度、肝

脂肪量、CYP2E1 蛋白、TBARS、 $\alpha$ -SMA、ColI 蛋白,其机制与降低 PPAR- $\gamma$  基因表达、减轻肝细胞氧化应激损伤密切相关。Wang 等<sup>[29]</sup>使用高脂饮食建立代谢相关脂肪性肝病大鼠模型,结果显示,40、80、160 mg/kg 大黄素能降低甾醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 及其靶酶、丙二酰辅酶 a、FFA、FAS、 $\beta$ -actin 的水平,增加脂解相关蛋白和 mRNA 的水平,延缓脂肪变性程度,其机制可能与调节 CaMKK-AMPK-mTOR-p70S6K-SREBP1 信号通路相关。Li 等<sup>[30]</sup>使用高果糖喂养建立代谢相关脂肪性肝病大鼠模型,结果提示,40、80、160 mg/kg 大黄素可降低体质量、TG、肝指数的水平,其机制与增加其调节 p-PERK、p-eIF2 $\alpha$  和 XBP1 蛋白的表达,抑制 ERS-SREBP1c 通路激活,降低肝脏内质网应激反应有关。潘广涛等<sup>[31]</sup>使用脂多糖诱导建立急性肝损伤大鼠模型,结果提示 20、40 mg/kg 大黄素干预的大鼠肝细胞 GSH-Px、SOD 明显提高,MDA、肝细胞凋亡明显降低,其机制与调节氧化应激反应、提高抗凋亡相关因子 Bcl-2 表达、降低促凋亡因子 p53 蛋白表达有关。

### 6 结语

目前,代谢相关脂肪性肝病的发病机制尚未完全明了,普遍认为该病的发生与胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱关系密切,多种原因可导致肝脏 FFA 明显增加,肝细胞将过量的 FFA 合成 TG,贮存于肝细胞内,逐渐引起脂肪酸  $\beta$  氧化受损、肝线粒体氧化磷酸化、TG 转运障碍等病理改变,促使肝脏脂质合成增加,形成单纯性脂肪肝,即第一次打击。随着病情进展,肝脏脂质沉积逐渐加重,在炎症反应、细胞因子、氧化应激反应、线粒体功能障碍、内质网应激等因素影响下,进一步促进肝脏损伤、肝纤维化,形成二次打击<sup>[32]</sup>。同时激素、免疫、遗传、微循环障碍、内毒素血症等也参与该病的发生、发展,表明该病具有多因素、多环节的病理特点<sup>[33]</sup>。大黄素可通过降低肝细胞脂质沉积、抑制肝脏炎症反应、抗胰岛素抵抗、抑制肝纤维化、抗氧化应激反应等多种途径对代谢相关脂肪性肝病发挥治疗作用。但目前关于大黄素治疗代谢相关脂肪性肝病的研究主要停留于动物实验阶段,尚缺乏临床治疗的报道,对人体的疗效不明确,并且动物研究中的代谢相关脂肪性肝病模型无法实际反映代谢相关脂肪性肝病患者复杂的病理机制,大黄素的有效作用浓度也需进一步确认。临床需加大对大黄素有效

剂量的探讨,期望临床研发出以大黄素为主要药效成分的新药,为临床代谢相关脂肪性肝病的治疗提供新的治疗方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Targher G, Bertolini L, Rodella S, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(8): 2119-2121.
- [2] 高康丽,毛堂友,韩海啸,等.非酒精性脂肪性肝炎的中医治疗进展 [J]. 现代中西医结合杂志,2016, 25(28): 3186-3188.
- [3] Hu N, Liu J, Xue X, *et al.* The effect of emodin on liver disease -comprehensive advances in molecular mechanisms [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882(Suppl. 1): 173269.
- [4] Scorletti E, Byrne C D. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Rev Nutr*, 2013, 33(1): 231-248.
- [5] Dong H, Lu F E, Gao Z Q, *et al.* Effects of emodin on treating murine nonalcoholic fatty liver induced by high caloric laboratory chaw [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(9): 1339-1344.
- [6] Yu L, Gong L, Wang C, *et al.* Radix Polygoni Multiflori and its main component emodin attenuate non-alcoholic fatty liver disease in zebrafish by regulation of AMPK signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 15(14): 1493-1506.
- [7] 张亚辉,周伏喜,卢放根.大黄素对大鼠非酒精性脂肪肝及其糖脂代谢紊乱的防治作用 [J]. 海南医学, 2013, 24(5): 636-638.
- [8] 刘涛,徐秋玲,赵岩,等.大黄素对非酒精性脂肪肝大鼠脂质水平及肝脏脂质代谢基因表达的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1516-1518.
- [9] 董慧,陆付耳,高志强,等.大黄素对酒精和高脂饲养诱导的大鼠脂肪肝的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(3): 202-204.
- [10] 张征波,薛博瑜.大黄素对非酒精性脂肪肝小鼠肝脂质沉积的作用及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2423-2425.
- [11] 刘鸣昊,张丽慧,马庆亮,等.大黄素对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠作用及对脂联素、脂联素受体的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 187-190.
- [12] Matsumoto H, Okazaki S, Katada R. Dysfunction of endosome prevents developing alcoholic fatty liver disease via inhibition of TLR4, TLR7, and TLR9 signaling pathways [J]. *FASEB J*, 2013, 27(S1): 387.
- [13] Alisi A, Pastore A, Ceccarelli S, *et al.* Emodin prevents intrahepatic fat accumulation, inflammation and redox status imbalance during diet-induced hepatosteatosis in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 2276-2289.
- [14] Jia X, Iwanowycz S, Wang J, *et al.* Emodin attenuates systemic and liver inflammation in hyperlipidemic mice administrated with lipopolysaccharides [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2014, 239(8): 1025-1035.
- [15] 刘涛,徐秋玲,赵岩.大黄素抑制 NAFLD 大鼠肝脏 TLR4 信号表达的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 201-205.
- [16] 刘鸣昊,张丽慧,马庆亮,等.基于 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号传导通路探讨大黄素对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1428-1432.
- [17] 张昊悦,赵蓓,王业皇,等.大黄素通过调节 Nrf2/HO-和 MAPKs 抑制炎症和氧化应激机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(9): 1063-1068.
- [18] 寇小妮,解新科,郝明霞,等.基于 SIRT3/FXO1 信号通路探讨大黄素对 NASH 大鼠肝细胞损伤和肝组织炎症的影响 [J]. 肝脏, 2019, 24(5): 510-514.
- [19] 张银环,杨晓伟,代一航,等.大黄素对肝细胞脂质堆积和炎症的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2820-2826.
- [20] Fracanzani A L, Valenti L, Bugianesi E, *et al.* Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes [J]. *Hepatology*, 2010, 48(3): 792-798.
- [21] Shen C, Pan Z, Wu S, *et al.* Emodin palliates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice via activating the farnesoid X receptor pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 28(279): 114340.
- [22] 寇小妮,解新科,郝明霞,等.大黄素介导 IRS-2/PI3 K/Akt 通路干预大鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(1): 80-84.
- [23] 喻剑华,黄兆胜,赵珍东.大黄素对肝星状细胞增殖及细胞外信号调节激酶的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1362-1364.
- [24] 王云龙,郭海,魏睦新.大黄素对 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠肝纤维化的作用机制 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(4): 402-408.
- [25] 展玉涛,李定国,沈礼勇,等.大黄素抗肝纤维化的细胞学机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1): 43-44.
- [26] 张彦亮,倪海滨,杨大明,等.大黄素抗肝纤维化的细胞学研究 [J]. 江苏医药, 2009, 35(6): 691-693.
- [27] Malaguarnera L, Madeddu R, Palio E, *et al.* Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients [J]. *J Hepatol*,

- 2005, 42(4): 585-591.
- [28] Liu Y, Chen X, Qiu M, *et al.* Emodin ameliorates ethanol-induced fatty liver injury in mice [J]. *Pharmacology*, 2014, 94(1-2): 71-77.
- [29] Wang S, Li X, Guo H, *et al.* Emodin alleviates hepatic steatosis by inhibiting sterol regulatory element binding protein 1 activity by way of the calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-AMP-activated protein kinase-mechanistic target of rapamycin-p70 ribosomal S6 kinase signaling pathway [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(7): 683-701.
- [30] Li X J, Xu Z, Wang S, *et al.* Emodin ameliorates hepatic steatosis through endoplasmic reticulum-stress sterol regulatory element-binding protein 1c pathway in liquid fructose-feeding rats [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3): E105-E117.
- [31] 潘广涛, 刘宇寒, 周方园, 等. 大黄素通过减轻氧化应激和肝细胞凋亡对脂多糖诱导急性肝损伤的保护机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(7): 2294-2301.
- [32] García-Monzón C, Petrov P D, Rey E, *et al.* Angiotensin-like protein 8 is a novel vitamin D receptor target gene involved in nonalcoholic fatty liver pathogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(12): 2800-2810.
- [33] 刘傲雪, 周翔海, 张秀英, 等. 非酒精性脂肪肝的危险因素探讨 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2): 165-169.

【责任编辑 解学星】