

金丝桃苷对高脂饮食诱导ApoE^{-/-}小鼠代谢相关脂肪性肝病的保护作用

关晓娇¹, 赵文婷², 闵冬雨³, 刘 驰¹, 尚永婧¹, 胡丽萍^{1*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

2. 中国农业大学, 北京 100083

3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

摘要: 目的 探讨金丝桃苷对代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的保护作用。方法 将36只ApoE^{-/-}小鼠,随机分为模型组、金丝桃苷(200 mg/kg)组和辛伐他汀(阳性对照药,5.2 mg/kg)组,每组12只;另将12只C57BL/6小鼠作为对照组。对照组给予普通饲料,其他3组均给予高脂饲料构建MAFLD模型,同时每天ig给药2次,对照组和模型组ig 0.5% CMC-Na溶液,连续给药12周。HE染色法观察小鼠肝脏组织病理变化;油红O染色法观察小鼠肝脏组织内脂肪沉积情况;全血项分析仪检测小鼠血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)含量;ELISA法检测小鼠肝组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果 与模型组比较,金丝桃苷可以减小模型小鼠肝脏细胞空洞和炎症浸润;显著改善脂质沉积($P < 0.01$);显著降低血清LDL-C、AST、ALT水平($P < 0.01$);显著降低肝脏MDA、IL-6和TNF- α 水平($P < 0.01$),显著升高肝脏SOD和GSH-Px水平($P < 0.05, 0.01$)。结论 金丝桃苷通过减少脂质囤积、减轻氧化应激、抑制炎症反应发挥对MAFLD的保护作用。

关键词: 金丝桃苷; 代谢相关脂肪性肝病; ApoE^{-/-}小鼠; 脂质; 氧化应激; 炎症

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)02-0281-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.011

Protective effect of hyperoside on non-alcoholic fatty liver disease in ApoE^{-/-} mice induced by high-fat diet

GUAN Xiaojiao¹, ZHAO Wenting², MIN Dongyu³, LIU Chi¹, SHANG Yongjing¹, HU Liping¹

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. China Agricultural University, Beijing 100083, China

3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Abstract: Objective To explore the protective effect of hyperoside on non-alcoholic fatty liver disease. **Methods** Thirty-six ApoE^{-/-} mice were randomly divided into model group, hyperin (200 mg/kg) group and simvastatin (positive control drug, 5.2 mg/kg) group, with 12 mice in each group. Another 12 C57BL/6 mice were used as control group. The control group was given ordinary diet, and the other three groups were given high-fat diet to construct the MAFLD model, and the control group and the model group were given 0.5% CMC-Na solution intragaally twice a day, for 12 weeks. HE staining method was used to observe the pathological changes of mouse liver. Oil red O staining method to observe the fat content in mouse liver tissue. Whole blood analyzer to detect total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in mouse serum, Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) content. ELISA method was used to detect malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in mouse liver tissue, glutathione peroxidase (GSH-Px), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) content. **Results** Hyperoside can reduce the area of cavities and inflammatory infiltration of mouse liver cells and improve the condition of lipid deposition ($P < 0.01$). Hyperin significantly decreased the serum levels of TC, LDL-C, HDL-C, AST and ALT ($P < 0.01$), decreased the levels of MDA, IL-6 and TNF- α in liver

收稿日期: 2021-04-19

基金项目: 辽宁省自然科学基金面上项目(2015010708)

第一作者: 关晓娇(1995—),女,硕士研究生,研究方向为中药药效物质基础和作用机制研究。Tel: 13940336009 E-mail: 1206508848@qq.com

*通信作者: 胡丽萍(1965—),女,博士,研究方向为中药药效物质基础和作用机制研究。Tel: 13604186939 E-mail: huliping705@163.com

significantly ($P < 0.01$), and increased the levels of SOD and GSH-Px in liver significantly ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Hyperin can slow down the pathological process of non-alcoholic fatty liver disease, and its protective effect may be achieved by reducing lipid accumulation, reducing oxidative stress, and inhibiting inflammation.

Key words: hyperoside; metabolic associated fatty liver disease; ApoE^{-/-} mice; lipid; oxidative stress; inflammation

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种患者无过量饮酒史,而其肝脏却以肝细胞脂肪样变及脂肪过量沉积为特征的临床病理综合征。MAFLD患者肝脏脂肪代谢功能出现障碍,使得大量脂肪类物质蓄积于肝细胞(单纯性脂肪肝),进而导致肝细胞发生脂肪变性、肝细胞损伤、炎症反应、肝脏纤维化(代谢性脂肪性肝炎)^[1]。据报道,MAFLD全球发病率6%~35%,其中20%将发展成为肝硬化^[2];此外,MAFLD是隐源性肝硬化的主要原因,也是肝移植的第二大原因^[3]。目前,MAFLD的发病机制尚不完全清楚,并且迄今为止对MAFLD人群,现代医学尚无理想的有效治疗药物^[1]。而中医药多成分、多靶点的优势,使其可以作为一种简便、有效的手段用于防治此病^[4]。

金丝桃苷(hyperoside)是存在于多种药用植物的黄酮类主要成分之一,又名槲皮素-3-O-β-D-吡喃半乳糖苷,属于黄酮醇苷类化合物。已有实验研究表明,金丝桃苷能够通过提高抗氧化酶活力,减少过氧化物的产生,来提高小鼠的抗氧化能力,并增加机体免疫功能^[5];还能够有效地改善线粒体功能,保护因氧化应激诱导而损伤的细胞^[6]。除此之外,金丝桃苷对四氯化碳肝损伤小鼠还具有良好的保肝降酶作用^[7]。因此,本实验用金丝桃苷干预MAFLD小鼠,考察其对高脂饮食诱导的ApoE^{-/-}小鼠MAFLD的保护作用。

1 材料

1.1 实验动物

雄性8周龄SPF级ApoE^{-/-}小鼠36只和C57BL/6小鼠12只,体质量(20±2)g,购自南京生物医药研究院,实验动物生产许可证号SCXK(苏)2015-0001,于室温(22±2)℃、光暗循环各12h、正常喂食饮水条件下适应性饲养1周。

1.2 药品与主要试剂

金丝桃苷,质量分数≥98%,批号wkq17031007,四川省维克奇生物科技有限公司;辛伐他汀,批号N022449,杭州默沙东制药有限公司;羧甲基纤维素钠,湖州展望药业有限公司;氯化钠注射液,吉林省都邦药业股份有限公司;丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、白

细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,上海酶联生物科技有限公司;油红O染液、10×TBS、10×丽春红染液,北京索莱宝科技有限公司;高脂饲料,含15%猪油、1.5%胆固醇,其他满足国标,组分:玉米、豆粕、小麦麸、次粉、蔗糖、鱼粉、猪油、大豆油、胆固醇、磷酸氢钙、石粉、食盐、氯化胆碱、赖氨酸、多种维生素、多种矿物质元素,购自小泰有泰(北京)生物科技有限公司。

1.3 主要仪器

YD-6L生物组织包埋机、YD-6L生物组织冷冻台、YD-A生物组织摊片机、YD-B生物组织烤片机(金华市益迪医疗设备有限公司);GZX-DH电热恒温干燥箱(上海龙跃仪器设备有限公司);RM2245石蜡切片机、CM1950冷冻切片机(德国徕卡公司);微波炉(广东美的集团股份有限公司);CX-41显微镜(日本奥林巴斯株式会社);Epoch酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);TDZ5-WS离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);AU5811全自动生化分析仪(美国贝克曼)。

2 方法

2.1 造模与分组

将36只ApoE^{-/-}小鼠,随机分为模型组、金丝桃苷(200 mg/kg,剂量通过参考文献报道^[8-9]及预试验设定)组和辛伐他汀(阳性对照药,5.2 mg/kg)组,每组12只;另将12只C57BL/6小鼠作为对照组。对照组给予普通饲料,而其他3组均给予高脂饲料构建MAFLD模型^[10],同时每天ig给药2次,对照组和模型组ig 0.5% CMC-Na溶液,连续给药12周,取材,末次ig给药后,各组小鼠禁食不禁水12h。眼眶静脉丛取血,取肝脏组织,放入-80℃冰箱备用。取出各组小鼠完整肝右叶,于4%多聚甲醛溶液中固定72h以上,用于冰冻切片和石蜡切片。

2.2 染色

肝脏组织于4%多聚甲醛溶液中固定,进行常规的石蜡包埋、切片、脱蜡、水化,进行用HE、油红O染色,显微镜下观察小鼠肝脏组织病理学变化情况和脂质沉积情况并拍照,油红O染色图片用imag pro plus 6.0软件进行定量分析,计算脂滴面积分数。

脂滴面积分数=脂滴面积/总面积

2.3 全血项分析仪检测血清相关指标变化

小鼠取血后1 500 r/min离心15 min,取血清,分装后冻存于-80 °C冰箱。用全血项分析仪检测血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)含量。

2.4 ELISA法检测肝脏相关指标变化

将小鼠肝脏组织从-80 °C冰箱取出,放置冰上待其稍融化,称取肝脏组织40 mg于2.0 mL离心管中,加入预冷的PBS缓冲液400 μL后,用已消毒的剪刀剪碎肝脏组织,将其于冰上匀浆后静置30 min,于4 °C、12 000 r/min离心10 min,取上清备用。按照ELISA试剂盒说明检测小鼠肝脏组织中MDA、SOD、GSH-Px、IL-6和TNF-α水平。

2.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据分析,所有数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD检验。

3 结果

3.1 小鼠肝脏组织HE染色结果

HE染色结果如图1所示,对照组结构清晰,细胞排列紧密,无病理改变;与对照组比较,模型组肝脏细胞增大,肝细胞排列紊乱,细胞发生了严重脂肪样改变,产生大量的空泡和炎性细胞浸润;与模型组比较,金丝桃苷和辛伐他汀组小鼠肝细胞排列相对整齐,且细胞脂肪样变性程度减轻,有少量细胞脂肪空泡变性和炎性浸润。

3.2 小鼠肝脏组织油红O染色结果

油红O染色结果如图2所示,对照组肝脏细胞排列紧密,形态完整,未被染色,未见脂滴沉积。与对照组比较,模型组肝脏可见细胞大量空泡样变,导致细胞核被挤压至边缘,细胞大面积被染色,差异显著($P < 0.01$),提示有大量脂质沉积。与模型组比较,金丝桃苷和辛伐他汀组肝脏细胞空泡样病理变化减少,细胞核相对居中,染色面积显著减少($P < 0.01$)。

3.3 金丝桃苷对ApoE^{-/-}小鼠血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C、AST、ALT水平的影响

全血项分析检测结果如图3所示,与对照组比

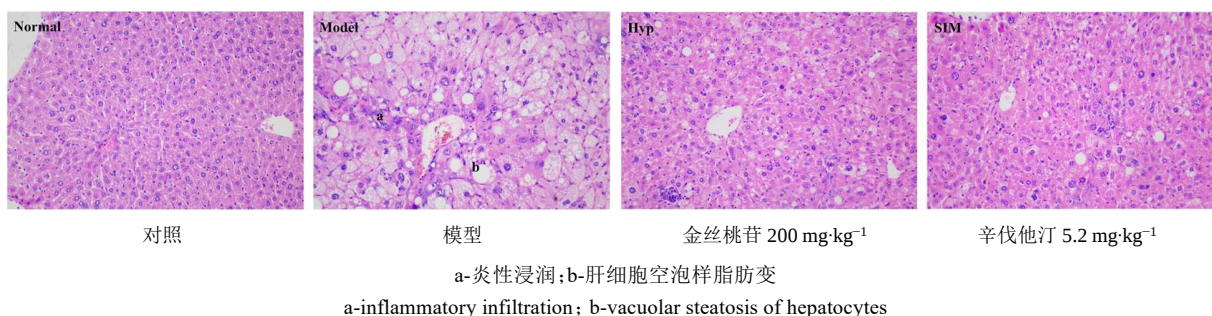


图1 小鼠肝脏组织HE染色结果(×200)

Fig. 1 HE staining results of liver tissue of mice (×200)

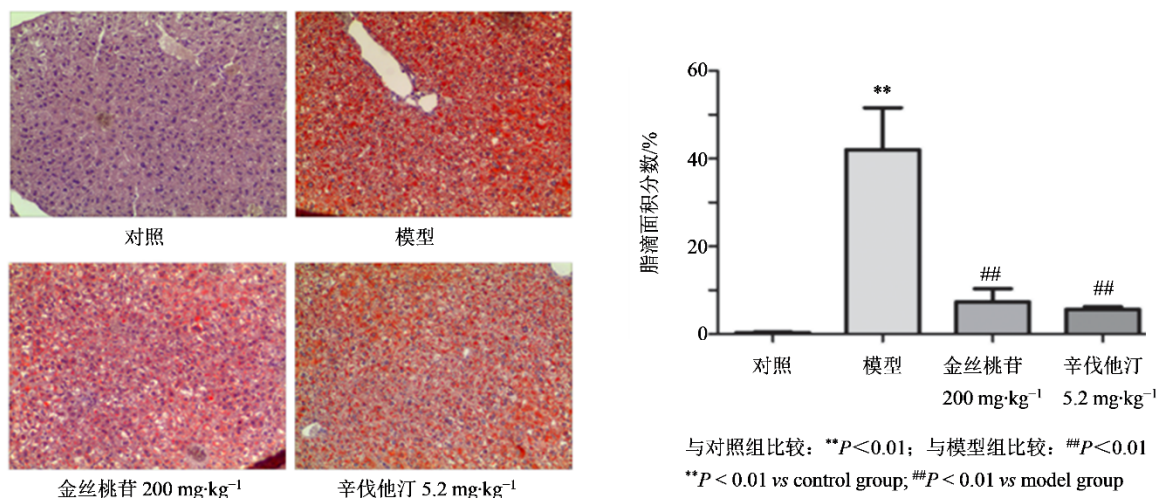


图2 小鼠肝脏组织油红O染色结果(×200)($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Results of oil red O staining of liver tissue (×200) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

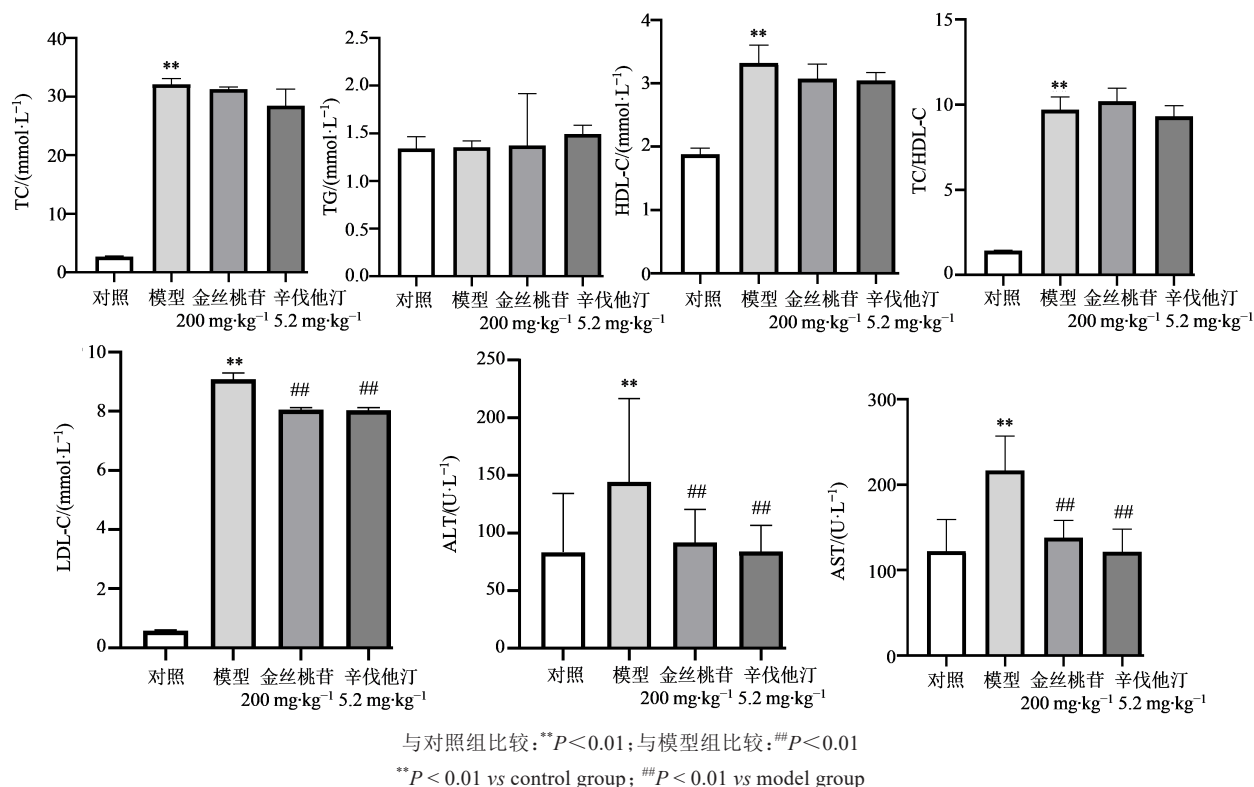


图3 金丝桃苷对ApoE^{-/-}小鼠血清TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST水平的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Effect of hyperoside on serum level of TC, TG, HDL-C, LDL-C, ALT, and AST in ApoE^{-/-} mouse ($\bar{x} \pm s, n=6$)

较,模型组血清中TC、LDL-C、AST、ALT、HDL-C、TC/HDL-C水平均显著升高($P < 0.01$);TG与对照组比较无显著性差异。与模型组比较,金丝桃苷组血清中LDL-C、AST、ALT水平均显著降低($P < 0.01$)。

3.4 金丝桃苷对ApoE^{-/-}小鼠肝脏组织中MDA、SOD、GSH-Px、IL-6和TNF- α 水平的影响

ELISA检测结果如表1所示,与对照组比较,模型组肝组织中MDA、IL-6和TNF- α 水平均显著升高($P < 0.01$),SOD和GSH-Px水平均显著降低($P < 0.05, 0.01$);与模型组比较,金丝桃苷组肝组织中MDA、IL-6和TNF- α 水平均显著降低($P < 0.01$),SOD和GSH-Px水平均显著升高($P < 0.05, 0.01$)。

4 讨论

MAFLD对人体危害很大,不仅与多种血液系

统疾病、动脉粥样硬化、高脂血症、胰岛素抵抗等有着密切联系,还会严重影响患者的肝胆功能,现已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病,影响了全球10%~39%的人口^[11]。目前认为,约10%的MAFLD可发展为代谢性脂肪性肝炎,并可能进展为肝硬化,甚至肝癌。近年来随着生活水平的提高,我国MAFLD的发病率急剧上升,并且趋于年轻化,故研究其病机及相关治疗药物具有重要意义^[12]。

MAFLD由于其病理生理过程多环节、多种病理机制参与的复杂性,发病机制尚不能完全阐述,目前二次打击假说得到临床的广泛认可,其核心观点为MAFLD发病机制与胰岛素抵抗关系密切,高胰岛素血症、胰岛素抵抗等作为一次打击,能促进外周脂肪分解,导致肝脏出现脂肪沉积,而氧化代

表1 金丝桃苷对ApoE^{-/-}小鼠肝脏组织中MDA、SOD、GSH-Px、IL-6和TNF- α 的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effect of hyperoside on MDA, SOD, GSH-Px, IL-6, and TNF- α of liver tissue in ApoE^{-/-} mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(ng·mL ⁻¹)	GSH-Px/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	15.30±0.49	5.86±0.47	5.06±0.31	762.76±175.96	942.30±158.83
模型	—	17.48±0.82**	4.83±0.32**	4.29±0.21*	2 229.31±654.71**	2 533.50±664.76**
金丝桃苷	200	15.21±0.45##	5.88±0.55##	5.02±0.78#	754.31±256.38##	1 050.70±254.78##
辛伐他汀	5.2	15.57±0.58##	5.44±0.19##	5.05±0.53#	724.66±112.60##	1 048.90±215.93##

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

谢产物作为二次打击不仅能够导致脂质过氧化,而且能够诱导炎症细胞因子活化,引发脂肪性肝炎或肝纤维化,因此,在MAFLD治疗中保肝、调脂极为重要^[13]。

本实验采用高脂饮食诱导的ApoE^{-/-}小鼠MAFLD模型观察金丝桃苷的保护作用。结果显示,模型组肝组织细胞排列紊乱,出现大量脂肪空泡和炎症细胞浸润,脂变程度加重,有大量脂质沉积;血清中TC、LDL-C、ALT、AST显著升高,表明MAFLD模型成立。金丝桃苷能够减少肝细胞脂肪空泡和脂质沉积,有效降低ApoE^{-/-}小鼠血清中LDL-C、AST、ALT,显著降低肝组织中MDA、IL-6和TNF- α 水平,显著升高SOD和GSH-Px水平,说明金丝桃苷具有降低血脂,改善肝功能,减轻炎症细胞浸润程度的作用,提示金丝桃苷能够减缓MAFLD的病理进程。

根据世界卫生组织(WHO)高脂血症分型法和中国人血脂异常防治指南推荐简易临床分型^[14],IIa型TG正常,以LDL-C、TC升高为特征。本研究模型组动物血清中TG正常,LDL-C、TC、HDL-C均显著升高,与IIa型高脂血症基本相符。蒋丰岭等^[15]探究了高脂、高糖饮食对不同品系小鼠糖、脂代谢功能的影响,结果表明高脂饲料可以引起C57BL/6小鼠TC、HDL-C、LDL-C升高,对TG影响不大,本实验采用高脂饲料喂饲ApoE^{-/-}小鼠造模,得出了一致的研究结果。本研究模型组动物血清中HDL-C显著升高,与文献报道^[16-17]高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝HDL-C水平显著升高结果一致。近年来有学者提出TC/HDL-C相比TC、HDL-C指标,敏感性更高,更能反映脂质代谢的综合水平^[18-20]。文献报道^[21],轻、中、重度脂肪肝患者静脉血中ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C等临床指标比较研究显示,各组ALT、AST、LDL-C、TC/HDL-C差异显著($P<0.01, 0.05$)。因此本研究进一步计算了TC/HDL-C水平,结果表明,模型组动物血清中ALT、AST、LDL-C和TC/HDL-C水平显著升高,金丝桃苷有效降低动物血清中AST、ALT和LDL-C,但对TC/HDL-C未见显著影响,与该临床研究结果基本一致。此外,也有文献报道^[22]高脂饮食引起动物血清中TC、TG上升,HDL-C降低,研究结果的不一致可能是由于实验动物、饲养条件、饲料配方、脂肪来源等不同。

氧化应激是MAFLD“第二次打击”的中心环节,可加重肝细胞脂肪变性^[23],促进肝细胞的炎症反应和纤维化的发生,并且还激活Kupffer细胞产生转化生长因子- β (TGF- β)、TNF- α 、IL-6等炎症因子,

加重肝脏炎症反应^[24]。本实验中,金丝桃苷能降低血清及肝脏中MDA水平,升高SOD水平,反映出金丝桃苷能够增强ApoE^{-/-}小鼠抗氧化能力,可提高机体对氧自由基的清除能力。同时还能够降低肝脏中IL-6、TNF- α 水平,有抑制炎症减轻肝损伤的作用。

总之,金丝桃苷能够通过调节血脂、抗氧化应激、抑制炎症反应减缓MAFLD的病理进程,本研究为金丝桃苷的应用和开发提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭亮, 汤其群. 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展[J]. 生命科学, 2018, 30(11): 1165-1172.
Guo L, Tang Q Q. Research progress of the mechanism and therapy of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin Bull Life Sci, 2018, 30(11): 1165-1172.
- [2] Shiani A, Narayanan S, Pena L, et al. The role of diagnosis and treatment of underlying liver disease for the prognosis of primary liver cancer [J]. Cancer Control, 2017, 24(3): 1073274817729240.
- [3] Andronesu C I, Purcarea M R, Babes P A. Nonalcoholic fatty liver disease: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications [J]. J Med Life, 2018, 11(1): 20-23.
- [4] 杨茹文, 商洪涛. 中医治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2178-2183.
Yang R W, Shang H T. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Glob Tradit Chin Med, 2020, 13(12): 2178-2183.
- [5] 胡小艳, 李博文. 金丝桃苷对免疫抑制小鼠抗氧化能力和免疫功能的影响[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(34): 170-172.
HU X Y, LI B W. Effects of hyperoside on antioxidant capability in immunosuppressed mice [J]. J Anhui Agric Sci, 2015, 43(34): 170-172.
- [6] 高健美. 金丝桃苷对ECV-304细胞氧化损伤的保护作用及机制研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
Gao J M. The protective effect and mechanism of hyperoside on ECV-304 cell oxidative damage [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2007.
- [7] 孔华丽, 胡克章, 杨新波, 等. 金丝桃苷对小鼠四氯化碳肝损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(19): 1794-1797.
Kong H L, Hu K Z, Yang X B, et al. Protective effect of hyperin on CCl₄-induced hepatic injury in mice [J]. Chin J New Drugs, 2010, 19(19): 1794-1797.
- [8] 史宁, 郭宏举, 王欢, 等. 金丝桃苷对急性炎症疼痛模型小鼠的抗炎镇痛作用研究[J]. 药物评价研究, 2016, 39(10): 768-771.

- Shi N, Guo H J, Wang H, et al. Effects of hyperin on mice with acute inflammatory pain [J]. Drug Eval Res, 2016, 39(10): 768-771.
- [9] 郭晓,曲凤霞,辛越,等. 金丝桃苷对心力衰竭大鼠肝纤维化的影响及其分子机制 [J]. 山东医药, 2021, 61(2): 40-45.
Guo X, Qu F X, Xin Y, et al. Effect and mechanism of hyperin on liver fibrosis in rats with heart failure [J]. Shandong Med J, 2021, 61(2): 40-45.
- [10] 张玉峰, 陈文慧. 非酒精性脂肪肝动物模型造模方法的研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2002, 12(2): 123-125.
Zhang Y F, Chen W H. Study on modeling method of animal model of nonalcoholic fatty liver [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2002, 12(2): 123-125.
- [11] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study [J]. Hepatology, 2005, 42(1): 44-52.
- [12] 杨兴鑫, 王曦, 董金材, 等. 线粒体与非酒精性脂肪性肝病关系及中药对其缓解作用的研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1799-1804.
Yang X X, Wang X, Dong J C, et al. The relationship between mitochondria and non-alcoholic fatty liver disease and the research progress of traditional Chinese medicine on its mitigation [J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(8): 1799-1804.
- [13] 童旭东, 许东强, 李峥. 丹栀逍遥丸联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 861-865.
Tong X D, Xu D Q, Li Z. Clinical observation of Danzhi Xiaoyao Pills combined with rosuvastatin in treatment of nonalcoholic fatty liver [J]. Drugs Clin, 2018, 33(4): 861-865.
- [14] 陈华, 陈淋, 张男, 等. 脂质组学在高血脂症的研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(8): 1324-1329.
Chen H, Chen L, Zhang N, et al. Research progress of lipidomics in hyperlipidemia [J]. Chin J Pharm Anal, 2016, 36(8): 1324-1329.
- [15] 蒋丰岭, 郭佳汶, 程如越, 等. 高脂、高糖饮食对不同品系小鼠糖、脂代谢功能的影响 [A]//营养研究与临床实践——第十四届全国营养科学大会暨第十一届亚太临床营养大会、第二届全球华人营养科学家大会论文摘要汇编 [C]. 南京: 中国营养学会, 2019: 518-519.
Jiang F L, Guo J W, Cheng R Y, et al. Effects of high-fat and high sugar diet on glucose and lipid metabolism in different strains of mice [A]//Nutritional research and clinical practice - Summary of papers of the 14th National Nutrition Science Conference, the 11th Asia Pacific Clinical Nutrition Conference and the second global Chinese nutrition scientists conference [C]. Nanjing: Chinese Nutrition Association, 2019: 518-519.
- [16] Jian T, Ao X C, Wu Y X, et al. Total sesquiterpene glycosides from Loquat (*Eriobotrya japonica*) leaf alleviate high-fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease through cytochrome P450 2E1 inhibition [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 91: 229-237.
- [17] Lu Y F, Shao M M, Xiang H J, et al. Integrative transcriptomics and metabolomics explore the mechanism of kaempferol on improving nonalcoholic steatohepatitis [J]. Food Funct, 2020, 11(11): 10058-10069.
- [18] Ahmed M H, Barakat S, Almobarak A O. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: Has the time come for cardiologists to be hepatologists? [J]. J Obes, 2012, 2012: 483135.
- [19] Lee S H, Yun S J, Kim D H, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease on sonography and risk of coronary heart disease [J]. J Clin Ultrasound, 2017, 45(7): 391-399.
- [20] Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population [J]. Hepatology, 2009, 49(5): 1537-1544.
- [21] 赵晨曦, 龚颖芸, 潘瑞蓉, 等. 总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值与肝脏脂肪变的相关性研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2020, 40(7): 986-990.
Zhao C X, Gong Y Y, Pan R R, et al. Study on the correlation between the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol and liver steatosis [J]. J Nanjing Med Univ: Nat Sci Edit, 2020, 40(7): 986-990.
- [22] Xu Y, Wu Y, Wang S Q, et al. Liver protective mechanism of *Lactobacillus plantarum* on nonalcoholic fatty liver mice [J]. Genom Appl Biol, 2020, 39(4): 1845-1851.
- [23] 苑荣爽, 李贺, 孙靖辉, 等. 北五味子多糖对高脂诱导非酒精性脂肪性肝病大鼠的降血脂作用及其抗氧化活性 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, 43(6): 1103-1108, 1113.
Yuan R S, Li H, Sun J H, et al. Lipid-lowering effect and antioxidant activity of polysaccharide from *Schisandra Chinensis* in rats with non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet [J]. J Jilin: Univ Med Ed, 2017, 43(6): 1103-1108, 1113.
- [24] 周帆, 彭君伟, 范伏岗, 等. 自噬与氧化应激在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(8): 1805-1808.
Zhou F, Peng J W, Fan F G, et al. Interrelation between autophagy and oxidative stress in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(8): 1805-1808.

[责任编辑 兰新新]