

生姜不同给药时机对正常小鼠产热能力的影响

伍 渔¹, 杨艮辉¹, 燕子姝¹, 庄朋伟², 张艳军^{3, 4}, 郭 虹^{1*}

1. 天津中医药大学 中医药研究院, 省部共建组分中药国家重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学 中药学院, 现代中医药海河实验室, 天津 301617

3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300072

4. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300072

摘要: 目的 考察生姜不同时机给予正常小鼠后对其产热能力的影响。方法 将C57BL/6小鼠随机分为早上对照组、早上给姜组、晚上对照组和晚上给姜组, 并分别于早、晚ig生姜水提液(以生姜生药量计为3.25 g·kg⁻¹)或0.9%氯化钠溶液, 连续ig 2周。测量小鼠体质量及体温变化, 并利用冷暴露实验测试小鼠抗寒能力。分别于早、晚末次给姜后1 h取材, 计算脂肪脏器指数, HE染色观察脂肪组织病理变化, 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测棕色脂肪和腹股沟皮下白色脂肪(iWAT)中产热基因线粒体棕色脂肪解偶联蛋白1(Ucp1)和时钟基因(Bmal1、Per2)表达情况。结果 早上对照组和晚上对照组小鼠体质量、体温、抗寒能力、脂肪形态及产热基因各项指标均无显著性差异。与晚上对照组相比, 晚上给姜组小鼠体质量有减轻的趋势、给姜后体温升高($P<0.05$)、抗寒能力显著增强($P<0.05$), 并显著减小脂肪细胞形态, 同时显著增加脂肪细胞中Ucp1的表达($P<0.05$), 但对脂肪组织Bmal1、Per2表达无显著影响。与早上对照组相比, 早上给姜组小鼠体质量有增加的趋势, 给姜后对基础体温、抗寒能力、脂肪组织Ucp1表达无显著影响, 但显著降低脂肪组织中Bmal1的表达、升高Per2的表达($P<0.05$)。结论 早、晚不同时机给予生姜对正常小鼠产热能力具有差异化的影响, 其中晚上ig生姜水提液可以显著增强小鼠产热能力, 其机制可能与生姜影响生物钟基因表达和促进棕色脂肪产热、白色脂肪棕色化有关。

关键词: 生姜; 时间药理学; 体温; 产热; 时钟基因

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)02-0309-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.02.010

Effects of different administration time of ginger on thermogenesis in normal experimental mice

WU Yu¹, YANG Genhui¹, YAN Zishu¹, ZHUANG Pengwei², ZHANG Yanjun^{3, 4}, GUO Hong¹

1. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Institute of Chinese Medicine, Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component Chinese Medicine, Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Chinese Materia Medica College, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300072, China

4. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300072, China

Abstract: Objective This study uses ginger as a tool drug to investigate the effects of different administration times on the thermogenesis in normal mice. **Methods** C57BL/6 mice were randomly divided into normal control group in the morning (MC), ginger gavage group in the morning (MG), normal control group in the evening (EC), and ginger gavage group in the evening (EG), and were given ginger water extract or normal saline in the morning or evening respectively for two weeks. The body weight and body temperature of mice were measured, and the cold exposure test was used to test the cold tolerance of mice. The mice were sacrificed at one hour after the last administration of ginger in the morning or evening, and the fat organ index was calculated. The

收稿日期: 2023-10-05

基金项目: 糖尿病认知损伤脑单细胞转录图谱及滋肾方防治配伍机制研究(22HHZYSS00015)

第一作者: 伍 渔, 男, 硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: 1095237657@qq.com

*通信作者: 郭 虹, 副研究员, 研究方向为中药防治脑血管病及时间药理研究。E-mail: cacti1983@163.com

pathological changes of adipose tissue were observed by HE staining. Real time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of mitochondrial brown fat uncoupling protein 1 (*Ucp1*) and clock genes (*Bmal1*, *Per2*) in brown adipose tissue and subcutaneous white adipose tissue (iWAT) of the groin. **Results** There were no significant differences in body weight, body temperature, cold resistance, fat morphology and thermogenic genes between MC and MG group. Compared with EC group, the mice in EG group showed a trend of weight loss, a continuous increase in body temperature ($P < 0.05$), a significant increase in cold resistance ($P < 0.05$), a significant reduction in the morphology of adipocytes, and a significant increase in the expression of thermogenic gene (*Ucp1*) in adipocytes ($P < 0.05$). However, it had no effect on the expression of core clock genes (*Bmal1*, *Per2*) in adipose tissue. Compared with MC group, the MG group showed an increasing trend in body weight. It had no effect on basal body temperature, cold resistance, adipose tissue morphology and expression of thermogenic gene (*Ucp1*), but significantly affected the expression of *Bmal1*, and *Per2* in adipose tissue ($P < 0.05$). **Conclusion** This study demonstrates for the first time that ginger administration at different times, in the morning or evening, has differential effects on thermogenesis in mice, and ginger administration in the evening can significantly enhance thermogenesis in mice. The mechanism may be related to the effect of ginger on the expression of circadian clock genes and the promotion of thermogenesis in brown adipose tissue and the browning of white adipose tissue.

Key words: ginger; chronopharmacology; body temperature; thermogenesis; clock genes

生姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎,它不仅作为蔬菜出现在人们的餐桌上,更是我国传统医药中一味重要中药材^[1]。生姜药用历史悠久,具有解表散寒、温中止呕、化痰止咳、解鱼蟹毒等功效,有“呕家圣药”之称^[2]。现代药理学研究表明,生姜具有止呕、抗肿瘤、调脂降糖、抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒等多种药理作用^[3]。作为一种药食同源植物,日常饮食多有应用,并且相关的谚语有“过午不食姜”“早吃姜比参汤,晚吃姜赛砒霜”等注意事项。然而不同给药时机所产生的具体表现及机制尚无明确报道,对临床及日常应用造成很大困惑。

时间药理学是一个专注于研究生物节律对药物治疗的影响的科学领域,是药理学的一个分支,研究药物给药时间与其效果之间的相关性^[4]。“冬吃萝卜夏吃姜”是再普通不过的养生谚语,然而“过午不食姜”的说法却也流传甚广^[5],其中透露出了不同时间摄入生姜可能会产生不同效果的时间药理学信息,但有关生姜的时间药理学研究目前尚未见报道。既往研究显示,一天中摄入食物或运动的时间不同,脂肪组织产热能力也会相应发生改变^[6-7]。文献报道,生姜本身具有增强机体棕色脂肪产热,促进白色脂肪棕色化的能力^[8-9]。因此本研究基于时间药理学,探究早晚不同时间摄入生姜对小鼠体温、抗寒能力的作用差异,并通过检测棕色脂肪和腹股沟皮下白色脂肪(iWAT)中产热基因棕色脂肪解偶联蛋白1(*Ucp1*)及时钟基因的变化,探究其产热差异是否与时钟基因变化相关。

1 材料

1.1 动物

SPF级C57BL/6雄性小鼠40只,8周龄,体质量18~22 g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2019-0008,饲养于天津中医药大学动物中心。动物室温度保持在20~25℃;相对湿度保持在45%~70%。对动物的所有处理及操作符合动物实验伦理要求的3R原则。动物实验符合天津中医药大学伦理委员会要求,批件号:TCM-LAEC2023124。

1.2 药物与主要试剂

生姜,购于四川,经天津中医药大学中药学院李遇伯教授鉴定为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎;总RNA提取试剂盒(Promega公司,货号LS1040)、SuperReal荧光定量预混试剂增强版[天根生化科技(北京)有限公司,货号FP205]、反转录试剂盒(Promega公司,货号A2791)、引物(上海生工生物技术股份有限公司);4%多聚甲醛(上海麦克林生化科技有限公司,货号P1110);HE染色试剂(北京索莱宝科技有限公司,货号G1120)。

1.3 仪器

型号A65红外热像仪(美国FLIR公司);实时定量PCR仪(Bio-Rad CFX96 Touch公司);显微镜图像采集系统(日本奥林巴斯株式会社)。

2 方法

2.1 生姜水提液的制备

取生姜162.5 g切片,水煎煮2次,第1次10倍量水煎煮30 min,第2次8倍量水煎煮20 min,合并

滤液,浓缩至500 mL,含生药量 $0.325\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。研究表明生姜产热作用的主要活性成分为6-姜辣素,在四川生姜中6-姜辣素质量分数为 $1.38\sim 2.87\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ [10-11]。

2.2 分组及给药

40只C57BL/6雄性小鼠分为早上对照组、早上给姜组、晚上对照组和晚上给姜组,每组10只。在每天7:00时开灯和19:00时关灯,并分别于8:00时或20:00时ig小鼠生姜水提液($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,以生姜生药量计为 $3.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,剂量依据预试验设置)或等量0.9%氯化钠溶液,连续ig 2周。分别于早晚末次给姜后1 h,脱颈处死各组小鼠,取材。

2.3 体温测量

实验开始后分别于第1、7、14天(D1、D7和D14),红外热像仪测量给姜后6 h内每隔1 h的小鼠眼周体温,每只小鼠每个时间点测量3次,取平均值记为该时间点的基础体温。

2.4 冷暴露实验

末次给姜1 h后,将小鼠置于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷室中,通过红外热成像仪测量小鼠开始冷暴露后6 h内每隔1 h的小鼠眼周体温,每只小鼠每个时间点测量3次,取平均值记为该时间点体温。

2.5 脂肪组织脏器指数测定

取iWAT、棕色脂肪组织,称质量,计算脏器指数。

2.6 HE染色

取部分iWAT组织和棕色脂肪组织,放置于4%多聚甲醛溶液中固定,进行常规石蜡包埋,制备组织切片,脱蜡,苏木精、伊红依次染色,脱水封片。每张切片随机选择3个视野,显微镜下观察脂肪组织形态并采集图片。使用Image J软件对平均细胞面积进行定量。

2.7 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)

提取小鼠脂肪组织总RNA,采用qRT-PCR法检测脂肪组织中产热基因及时钟基因表达水平。引物由上海生工生物技术有限公司设计合成(引物序列见表1)。提取、反转、扩增等步骤按照试剂盒说明书操作。数据分析采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算基因表达。

2.8 数据统计分析

应用SPSS统计软件进行数据处理,以 $\bar{x}\pm s$ 描述连续变量。数据呈正态分布的情况下,使用 t 检验、方差分析进行两组间、多组间比较;反之使用非参数Wilcoxon、Kruskal-Wallis秩和检验进行两组

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	基因序列(5'→3')
<i>Ucp1</i> -F	GAAACACCTGCCTCTCTCGGAAAC
<i>Ucp1</i> -R	GCATTCTGACCTTCACGACCTCTG
<i>Bmal1</i> -F	GGACTTCGCCTCTACCTGTTCAAAG
<i>Bmal1</i> -R	TCGTTGTCTGGCTCATTGTCTTCG
<i>Per2</i> -F	GCTGCGGATGCTCGTGGAATC
<i>Per2</i> -R	GGTTGTGCTCTGCCTCTGTGATC
<i>Gapdh</i> -F	GTGGCAAAGTGGAGATTGTTG
<i>Gapdh</i> -R	CGTTGAATTTGCCGTGAGTG

间、多组间比较。

3 结果

3.1 早晚不同时间摄入生姜对小鼠体质量和体温的影响

首先对早晚摄入生姜后小鼠体质量和体温变化进行检测。结果发现给姜2周后,相较于早上对照组,早上给姜组小鼠体质量有增加的趋势;而相较于晚上对照组,晚上给姜组小鼠体质量有降低的趋势,并且晚上给姜组小鼠体质量与早上给姜组比较显著降低($P<0.05$),见图1。

使用早晚各自给药组与对照组小鼠体温的温度差(早上给姜-早上对照、晚上给姜-晚上对照)表示各个时间点给姜后体温上升情况。如图1所示,第1天(D1)给予生姜1、2、3、6 h时,晚上给姜-晚上对照小鼠体温之差显著高于早上给姜-早上对照($P<0.05$);D7给予生姜6 h内,晚上给姜-晚上对照体温之差均显著高于早上给姜-早上对照($P<0.05$);D14给予生姜仅3 h时,晚上给姜-晚上对照小鼠体温之差显著高于早上给姜-早上对照($P<0.05$),3 h后早晚几乎无差异。结果表明,D1和D7时给姜早晚小鼠体温差异较大,但在D14差异减小。

3.2 早晚不同时间摄入生姜对小鼠抗寒能力的影响

应用冷暴露实验进一步对早晚给姜后小鼠的抗寒能力进行测试。同样使用早晚各自给药组与对照组小鼠体温的温度差表示各个时间点给姜后体温上升情况。结果如图2所示,晚上给姜-晚上对照体温之差较早上给姜-早上对照体温之差更为明显,且从冷暴露2 h开始早上给姜-早上对照与晚上给姜-晚上对照之间显示出差异,3 h时两者差异达峰值($P<0.05$),随后4、5、6 h时差异逐渐变小($P<0.05$)。

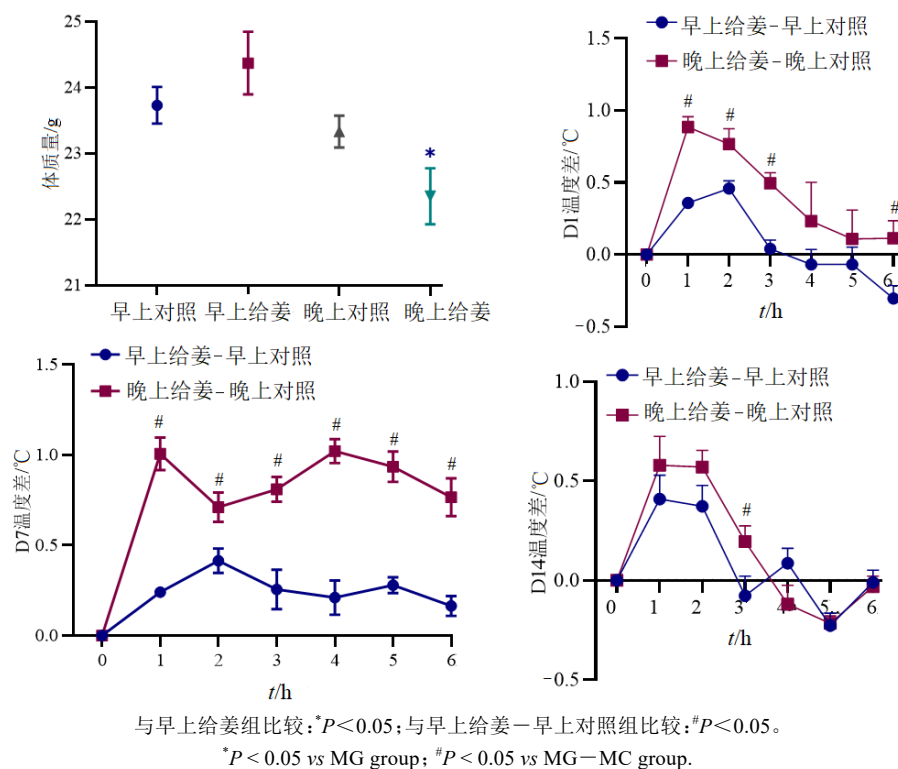


图1 不同时间给姜后小鼠体质量和D1、D7和D14体温变化($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Changes in body weight and body temperature of mice on D1, D7, and D14 after administration of ginger at different times ($\bar{x} \pm s, n=10$)

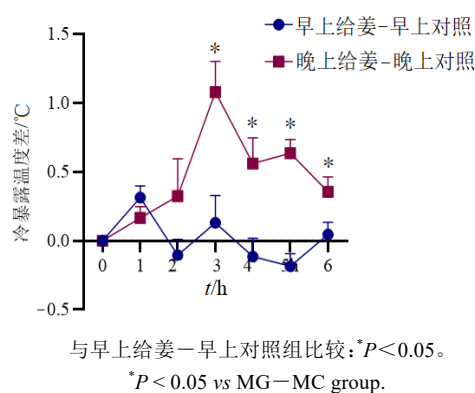


图2 冷暴露后6 h内小鼠体温变化($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 2 Changes in body temperature of mice within 6 h after cold exposure ($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.3 早晚不同时间摄入生姜对小鼠脂肪形态的影响

脂肪是机体主要的适应性产热组织,基础体温升高和冷暴露中持续的抗寒能力增强主要依赖于脂肪组织的产热,因此进一步对小鼠脂肪组织含量和形态进行分析。结果如图3所示,晚上给姜组与晚上对照组比较,棕色脂肪脏器指数明显升高($P < 0.05$),早上给姜组与早上对照组之间无差异;4组之间iWAT脏器指数均无显著性差异。

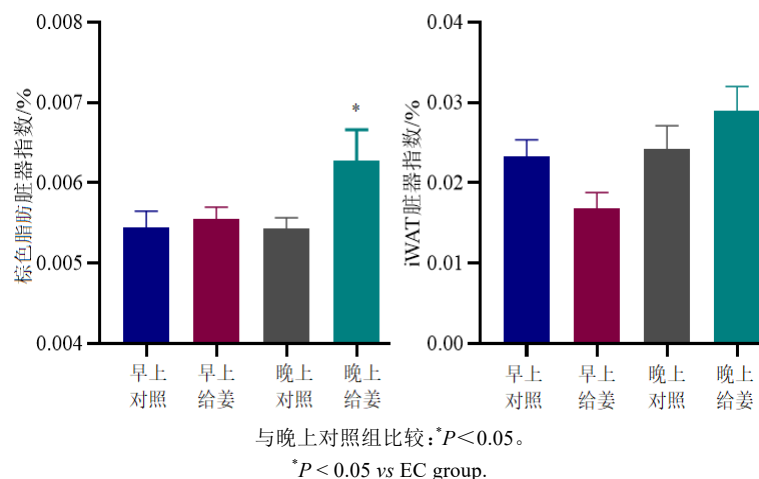
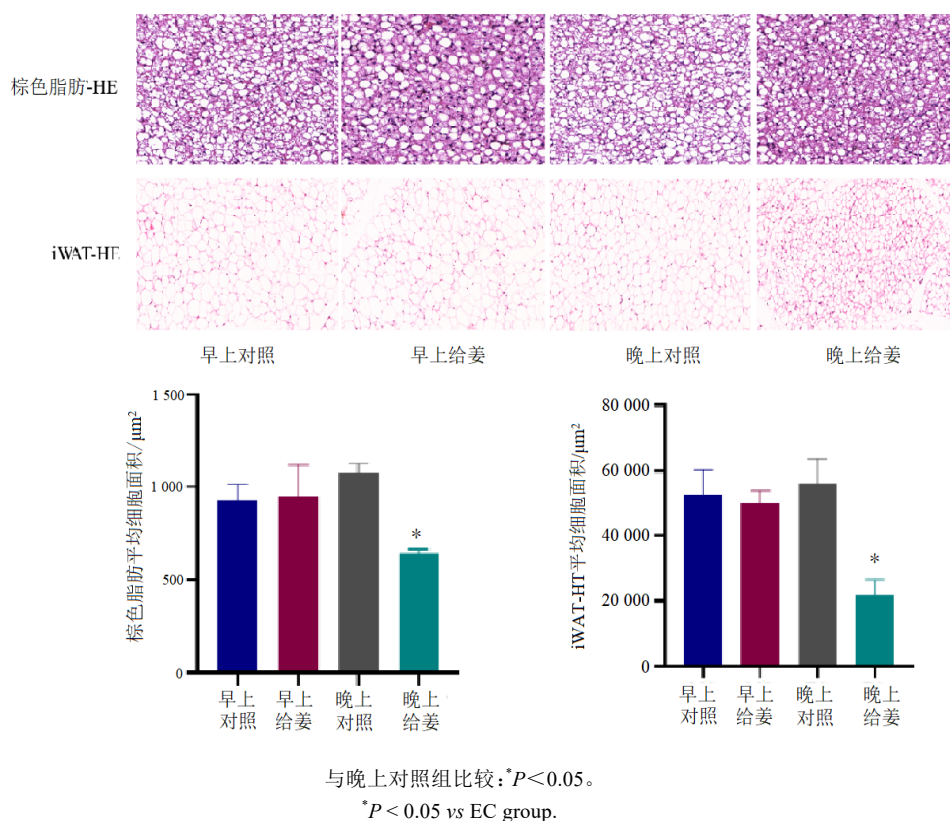
如图4所示,与晚上对照组相比,晚上给姜组小

鼠棕色脂肪和iWAT中单位面积脂肪细胞数明显增加,平均单个脂肪细胞面积显著减小($P < 0.05$),并出现更多的脂滴结构,而早上给姜组相较于早上对照组对脂肪细胞则没有这种影响。以上结果表明晚上摄入生姜能够显著增加具有产热能力的棕色脂肪含量,影响其脂肪细胞形态,并促进iWAT棕色化,而早上给姜没有这种影响。

3.4 早晚不同时间摄入生姜对小鼠脂肪产热基因(*Ucp1*)和时钟基因(*Bmal1*、*Per2*)的影响

*Ucp1*是棕色脂肪细胞和棕色化形成的米色脂肪细胞发挥产热功能的主要效应蛋白,也是棕色脂肪和米色脂肪的重要标志之一。与早晚各自对照组相比,晚上给姜后小鼠棕色脂肪和iWAT中*Ucp1*表达显著升高($P < 0.05$),而早上给姜则没有这种影响,见图5。提示晚上给姜后棕色脂肪与iWAT产热能力显著增强,而早上给姜不能增强脂肪产热。

为分析早晚产热差异是否与时间药理相关,本研究进一步检测了脂肪中*Bmal1*和*Per2*两个控制生物节律的核心分子钟基因的表达情况。如图5所示,在棕色脂肪和iWAT中,与早上对照组相比,早上给姜组时钟基因*Bmal1*表达显著下调($P < 0.05$),*Per2*表达显著上调($P < 0.05$),而晚上与晚上给姜组间时钟基因表达无差异。结果表明早上给予生姜

图3 不同时间给姜后对小鼠脂肪脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Fig. 3 Effects of ginger administration at different times on adipose organ index in mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)图4 不同时间给姜后对小鼠脂肪细胞形态的影响 (棕色脂肪-HE $\times 20$; iWAT-HE $\times 60, \bar{x} \pm s, n=10$)Fig. 4 Effects of ginger administration at different times on morphology of mice adipocytes (BAT-HE $\times 20$; iWAT-HE $\times 60, \bar{x} \pm s, n=10$)

会显著影响棕色脂肪和iWAT中时钟基因的表达,而晚上给姜时钟基因不会发生变化。

4 讨论

“择时用药”是中医用药的一大特点,并且在这方面有着丰富的经验。古人早已发现人体阴阳气血是随着一天中自然环境和时间的变化而呈现昼夜变化的,因此中医理论提出根据昼夜节律加减、

调整药物的使用,能够取得更好的疗效。张仲景《伤寒论》及李时珍《四时用病例》等经典著作中,已有明确的时间医学思想和丰富的择时用药经验^[12]。

本研究根据中医择时用药原则,基于时间药理学探究不同时间摄入传统药食两用中药生姜对C57BL/6小鼠产热能力的作用差异,并发掘其作用差异机制。结果发现,晚上给姜后小鼠体质量比早

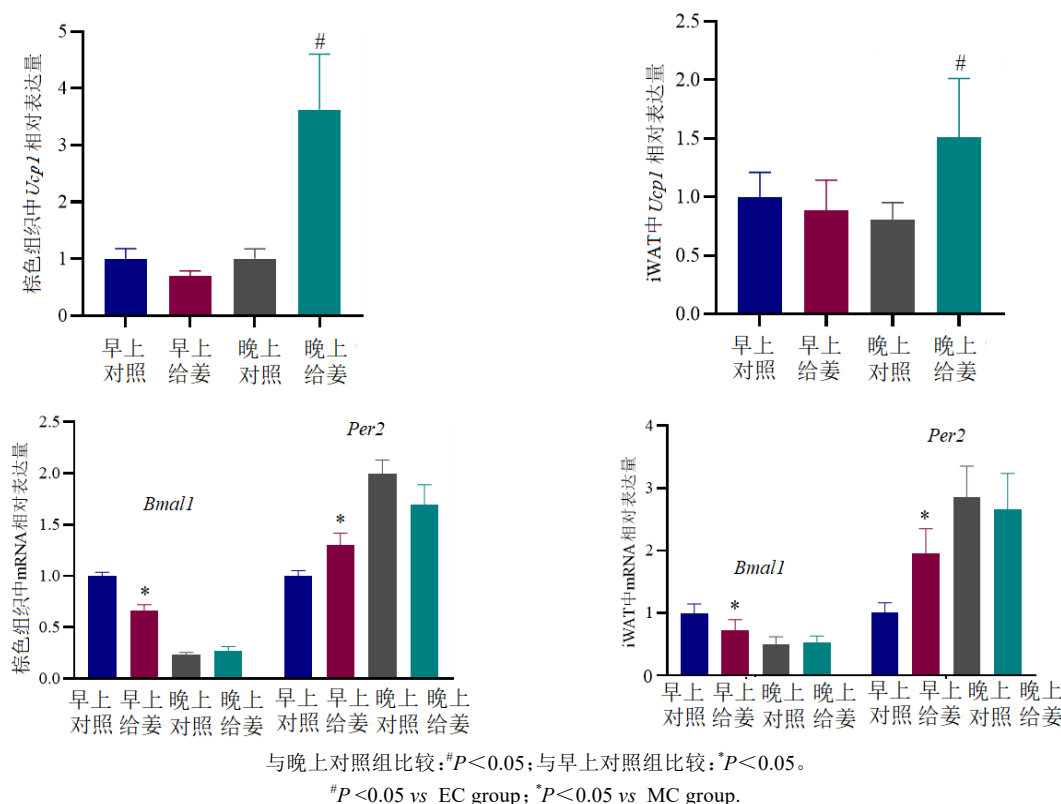


图5 不同时间给姜后对小鼠*Ucp1*和时钟基因(*Bmal1*、*Per2*)的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 5 Effects of ginger administration at different times on *Ucp1* and clock (*Bmal1*, *Per2*) genes in adipose tissue of mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

上给姜显著更低,表明晚上给姜后小鼠基础代谢加快。在D1和D7时,相较于早上给姜,晚上给姜后小鼠体温升高更为明显,提示晚上摄入生姜机体产热能力更强。但在D14时差异减小,推测其原因可能是机体产热系统对长时间的生姜摄入产生了适应性。进一步利用冷暴露实验测试机体抗寒能力^[13],结果显示,与早上给姜相比,晚上摄入生姜后能够在冷暴露2 h后持续、显著升高体温,表明晚上给姜后小鼠产热和抗寒能力显著增强。

体温的维持和上升主要来源于脂肪细胞的非震颤性产热。既往研究发现,生姜主要通过促进棕色脂肪细胞产热和白色脂肪细胞棕色化增加产热能力,且这两种脂肪细胞的能量消耗增加都是由*Ucp1*介导的^[8],*Ucp1*是二者产热的最终效应基因,能够通过使线粒体中的呼吸链解耦联产生大量热量^[14],因此本研究对早晚给姜后产热基因的表达情况进行了初步探讨。结果发现晚上给姜后棕色脂肪、iWAT脂肪细胞大小显著减小,棕色脂肪、iWAT中产热基因*Ucp1*表达水平显著上调,这也与文献报道相同^[8],但早上给姜对脂肪细胞形态和产热基因无明显影响。表明晚上给姜能

够增强脂肪组织的产热能力,而在早上给姜则没有这种效果。

生物钟基因表达在一天当中呈节律性振荡,并与脂肪产热密切相关。研究发现,特异性敲除小鼠棕色脂肪组织中*Bmal1*后,脂肪酸利用被破坏,产热及全身能量消耗降低^[15]。此外,另一项研究发现*Per2*能够作为PPAR α 的共激活剂增加*Ucp1*的表达^[16]。因此进一步检测了脂肪细胞中与产热有关的时钟基因*Bmal1*和*Per2*的表达情况。结果发现早上摄入生姜后小鼠棕色脂肪、iWAT中*Bmal1*表达显著下调,*Per2*表达显著上调,而晚上给姜后时钟基因无明显改变。表明早晚产热药效不同,可能与时钟基因表达差异有关。具体的生物钟与产热能力之间互相影响的机制还需进一步的实验进行探究。此外,早上对照组和晚上对照组小鼠体质量、体温、抗寒能力、脂肪形态及产热基因等各项指标均无显著性差异,排除了由于正常小鼠自身节律对实验结果的影响。

本研究首次通过实验发现早晚不同时间摄入生姜对小鼠产热能力的差异,其中晚上ig生姜可以显著增强小鼠产热能力,其机制可能与生姜影响生

物钟基因表达和促进棕色脂肪产热、白色脂肪棕色化有关。本研究不仅丰富了中医“择时用药”的理论内容,而且为生姜在生活或临床中的应用提供了新的时间药理学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘怡妙, 凌悦, 徐旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2912-2928.
Liu Y M, Ling Y, Xu X, et al. Research progress on ginger and predictive analysis on its Q-Marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(9): 2912-2928.
- [2] 张淑娟, 张育贵, 辛二旦, 等. 生姜药理作用研究进展 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(6): 79-81.
Zhang S J, Zhang Y G, Xin E D, et al. Pharmacological action of *Zingiberis Rhizoma Recens* [J]. J Gansu Univ Chin Med, 2020, 37(6): 79-81.
- [3] 谭玉梅, 江洪波, 高梦祥, 等. 生姜现代药理学特性研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(15): 4908-4916.
Tan Y M, Jiang H B, Gao M X, et al. Research progress on modern pharmacological characteristics of *Zingiber officinale* Rosc [J]. J Food Saf Qual, 2022, 13(15): 4908-4916.
- [4] Dobrek L. Chronopharmacology in therapeutic drug monitoring-dependencies between the rhythmicity of pharmacokinetic processes and drug concentration in blood [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(11): 1915.
- [5] 刘孜妍. 晚上吃姜等于吃砒霜? [J]. 劳动保障世界, 2015 (31): 55.
Liu M Y. Eating ginger at night equals eating arsenic? [J]. Lab Sec World, 2015(31): 55.
- [6] Hepler C, Weidemann B J, Waldeck N J, et al. Time-restricted feeding mitigates obesity through adipocyte thermogenesis [J]. Science, 2022, 378(6617): 276-284.
- [7] Pendergrast L A, Lundell L S, Ehrlich A M, et al. Time of day determines postexercise metabolism in mouse adipose tissue [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120 (8): e2218510120.
- [8] Wang J, Li D T, Wang P, et al. Ginger prevents obesity through regulation of energy metabolism and activation of browning in high-fat diet-induced obese mice [J]. J Nutr Biochem, 2019, 70: 105-115.
- [9] Zu Y X, Lu H Y, Liu W W, et al. Jiang Gui Fang activated interscapular brown adipose tissue and induced epididymal white adipose tissue browning through the PPAR γ /SIRT1-PGC1 α pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112271.
- [10] Deng X H, Zhang S W, Wu J Z, et al. Promotion of mitochondrial biogenesis via activation of AMPK-PGC1 α signaling pathway by ginger (*Zingiber officinale* roscoe) extract, and its major active component 6-gingerol [J]. J Food Sci, 2019, 84(8): 2101-2111.
- [11] 李鑫, 余玲, 刘葭, 等. 黄连-干姜有效组分自微乳给药系统的制备与评价 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 51-61.
Li X, Yu L, Liu J, et al. Preparation and evaluation of self-microemulsion drug delivery system for effective components of *Coptidis Rhizoma-Zingiberis Rhizoma* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(1): 51-61.
- [12] 韩军, 宋建国. 中药方剂时间药理学与时间治疗学 [J]. 皖南医学院学报, 2006, 25(2): 130-131.
Han J, Song J G. Time pharmacology and time therapeutics of traditional Chinese medicine prescriptions [J]. Acta Acad Med Wannan, 2006, 25(2): 130-131.
- [13] Tamura Y, Tomiya S, Takegaki J, et al. Apple polyphenols induce browning of white adipose tissue [J]. J Nutr Biochem, 2020, 77: 108299.
- [14] Chouchani E T, Kazak L, Spiegelman B M. New advances in adaptive thermogenesis: UCP1 and beyond [J]. Cell Metab, 2019, 29(1): 27-37.
- [15] Hasan N, Nagata N, Morishige J I, et al. Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice [J]. Mol Metab, 2021, 49: 101202.
- [16] Chappuis S, Ripperger J A, Schnell A, et al. Role of the circadian clock gene Per2 in adaptation to cold temperature [J]. Mol Metab, 2013, 2(3): 184-193.

[责任编辑 兰新新]