

· 基础研究 ·

复方贞术调脂方对非酒精性脂肪肝的肝 PPAR α 及其下游基因的影响

付蓉¹ 荣向路² 郭姣²

摘要 目的 观察复方贞术调脂方(FTZ)对高脂饮食致非酒精性脂肪肝的预防作用,并探讨其相关机制。**方法** 20 只雄性 C57BL/6j 小鼠按随机数表法分为模型组及 FTZ 组,每组 10 只。两组均予高脂饮食喂养,同时模型组予 5%阿拉伯树胶水溶液灌胃,FTZ 组予 FTZ 浸膏粉溶液灌胃(每日 1.17 g/kg,以 5%阿拉伯树胶水溶液为溶剂,10 mL/kg 灌胃给药),两组每日 1 次给药,共给药 5 个月。监测小鼠进食量及体重情况,检测治疗前后小鼠血糖、血脂水平,治疗后进行口服糖耐量实验(OGTT),并计算曲线下面积(AUC)。观察肝脏病理情况,测定肝脏脂质含量,Real-time PCR 法检测肝内过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、肉碱脂酰转移酶 1(CPT1) mRNA 表达。**结果** 两组小鼠进食量相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),但是高脂喂养 3 个月 after FTZ 组小鼠体重明显低于模型组($P < 0.05$)。治疗前,两组 TG、TC 及空腹血糖比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,与模型组比较,FTZ 组小鼠 TC、TG、空腹血糖、肝脏 TC、TG 水平降低($P < 0.05$),OGTT 实验 AUC 明显减少($P < 0.05$),肝脏中 PPAR α 及 CPT1 mRNA 表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组小鼠肝脏重量、内脏脂肪及腹股沟脂肪称重结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。模型组小鼠可观察到肝脏明显脂质沉积,汇管区周围、中央静脉周围可见大量肝细胞空泡变性及水样变性,淋巴细胞浸润,少量肝细胞点状坏死。而 FTZ 组肝脏空泡变性及水样变性程度明显轻于模型组。**结论** FTZ 可延缓高脂饮食所致的非酒精性脂肪肝的发生,其机制与上调肝 PPAR α 及其下游基因 CPT1,促进脂肪酸氧化,改善胰岛素敏感性有关。

关键词 非酒精性脂肪肝;复方贞术调脂方;过氧化物酶体增殖物激活受体 α ;肉碱脂酰转移酶 1

Effect of Compound Zhenzhu Tiaozi Recipe on Expressions of Liver PPAR α and Its Downstream Genes in Non-alcoholic Fatty Liver Disease FU Rong¹, RONG Xiang-lu², and GUO Jiao² 1 *Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510006)*; 2 *Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong TCM Key Laboratory for Metabolic Disease, Key Unit of Modulating Liver to Treat Hyperlipemia, SATCM, Guangzhou (510006)*

ABSTRACT Objective To observe the preventive effect of Compound Zhenzhu Tiaozi Recipe (abbreviated as FTZ) on high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to study its related mechanisms. **Methods** Twenty male C57BL/6j mice were divided into the model group and the FTZ group by random digit table, 10 in each group. All mice were fed with high fat diet. Mice in the model group were administered with 5% Arabic gum water solution by gastrogavage, while those in the FTZ group were administered with FTZ extract solution by gastrogavage (at the daily dose of 1.17 g/kg, using 5% Arabic gum solution as solvent, 10 mL/kg). All medication was given once per day for 5 successive months. Food intake and body weight were monitored. Blood glucose and blood lipids were detected before and after treatment. Oral glucose tolerance test (OGTT) was also conducted after treatment. Area under curve (AUC) was also calculated. The histopathology of liver was observed. Contents of liver lipids

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81173626);“新世纪优秀人才计划”(No. NECT-11-0916);广东省自然基金团队项目(No. 10351022401000000)

作者单位:1.广州中医药大学临床药理研究所(广州 510006);2.广东药科大学,广东省代谢性疾病中医药防治重点实验室,国家中医药管理局高脂血症调脂降脂重点研究室(广州 510006)

通讯作者:郭姣, Tel: 020-39352609, E-mail: gyguoyz@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170322.064

were determined. mRNA expressions of peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α) and carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT-1) were detected using Real-time PCR. Results Food intake showed no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). But after 3 months of high fat diet, body weight was obviously reduced more in mice of the FTZ group than in mice of the model group ($P < 0.05$). No statistical difference was shown in levels of TC, TG, or fasting blood glucose between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the model group, levels of TC, TG, fasting blood glucose, TG and TC levels in liver were obviously lowered ($P < 0.05$), AUC in OGTT was obviously reduced ($P < 0.05$), mRNA expressions of PPAR α and CPT-1 in liver increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in the FTZ group after treatment. There was no significant difference in liver weight, visceral fat weight, and groin fat weight between the two groups after treatment ($P > 0.05$). Obvious lipid deposition could be seen in the liver of model mice. Vacuolar degeneration and hydropic degeneration of a large number of liver cells could be seen around the portal area and the central vein, with infiltration of lymphocytes. Dot necrosis could be seen in little amount of liver cells. Vacuolar degeneration and hydropic degeneration degrees of the liver were milder in the FTZ group than in the model group. Conclusions FTZ could postpone high fat diet induced NAFLD. Its mechanism might be associated with up-regulating expressions of PPAR α and CPT1, promoting oxidation of fatty acid, and improving insulin sensitivity.

KEYWORDS non-alcoholic fatty liver; Compound Zhenzhu Tiaozhi Recipe; peroxisome proliferator activated receptor α ; carnitine palmitoyltransferase 1

目前,以胰岛素抵抗为中心的多种疾病广泛流行,非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)就是其中之一^[1]。普通人群 NAFLD 发病率达 30% 以上^[2],在糖尿病患者中,NAFLD 的发病率高达 62%^[3]。NAFLD 与心血管疾病关系密切,可导致血管内皮功能紊乱^[4],内膜中层增厚以及动脉硬化粥样斑块的形成^[5,6],加速糖尿病患者的血管损害。因此,对于糖脂代谢紊乱的患者,在控制血糖、血脂的同时,预防 NAFLD 的发生与发展具有积极意义^[7]。

复方贞术调脂方(FTZ)是郭皎教授“调肝启枢化浊”理论临床治疗糖脂代谢病的代表方,临床治疗有一定效果^[8-10]。前期系列实验研究显示 FTZ 具有降糖、降脂、抗凝、抗炎、保护血管内皮等多效性和多个作用靶点,能同时干预脂代谢吸收、合成、转化、转运、分解、排泄的全过程,可用于治疗高脂血症、糖尿病、脂肪肝、动脉硬化等疾病^[11-15],临床上无常用化学药物的停药反跳和肝肾损害不良反应,同时该药物已获得美国与欧洲专利保护(美国专利号:US 8394431 B2;欧洲专利号:EP 2 340 839 B1)。但是目前 FTZ 防治 NAFLD 的机制仍不明确,本实验旨在观察 FTZ 对高脂饮食的血糖、血脂的影响,探讨其对脂肪肝的预防作用及可能机制。

材料与方

1 动物 C57BL/6j 小鼠 20 只,雄性,SPF 级,12 周龄,体重 30~40 g,由广东省医学实验动物中心

提供,合格证号:440072000,饲养于广东药学院实验动物中心。本实验已通过广东药科大学实验动物伦理委员会审批(No. gdpulac20140176)。

2 药物及饲料 FTZ 由女贞子、白术、三七、黄连、佛手、丹参、杜仲、大蓟组成,广东药学院中医药研究院提供(批号 20120220),提取方法详见参考文献[16]。高脂饲料为江苏美迪森生物医药有限公司提供 45% 脂肪热量纯化配方饲料,产品货号:MD12032(配方:45% 脂肪 Kcal%, 20% 蛋白质 Kcal%, 35% 碳水化合物 Kcal%)。

3 试剂及仪器 葡萄糖及甘油三酯试剂盒(上海荣盛生物药业有限公司);肝素钠(江苏万邦生化医药股份有限公司);引物(Takara 公司,日本);Trizol(赛默飞世尔科技公司);cDNA 化试剂盒(北京天根生化科技有限公司);RT-PCR 试剂盒(Takara 公司,日本);Thermo 全波长酶标仪(赛默飞世尔科技公司);1-15k 型冷冻离心机(上海天美科学仪器有限公司);T10 匀浆机(IKA 公司,德国);荧光定量 PCR 扩增仪(Bio-Rad IQ5 公司,美国)。

4 分组及给药方法 将小鼠按血糖、体重及血浆甘油三酯水平随机均衡分为模型组及 FTZ 组,每组 10 只,均予高脂饮食。高脂喂养的同时模型组给予 5% 阿拉伯树胶水溶液水溶液,给药组予 FTZ 浸膏粉溶液,按每日 10 mL/kg 灌胃给药。参照以往研究^[17]结果并结合临床确定给药剂量为每日 1.17 g/kg(相当于成人用药量的 10 倍),以 5% 阿拉伯树胶水溶液为溶剂。共给药 5 个月。

5 观察指标及方法

5.1 一般情况 观察实验过程中动物的进食量及体重变化。

5.2 空腹血糖及血脂测定 给药前及给药19周后分别测定小鼠血糖及血脂水平。小鼠禁食 12 h, 眼底静脉丛取血, 肝素钠抗凝。4 ℃, 3 000 r/min, 离心 15 min, 分离血浆。使用相应试剂盒测定空腹血糖、TG、TC, 严格按照试剂盒说明检测。

5.3 口服糖耐量实验(OGTT) 小鼠禁食 12 h 后眼底静脉丛取血, 予 20% 葡萄糖溶液 10 mL/kg 灌胃。灌胃后分别于 20、60、120 min 眼底静脉丛取血。4 ℃, 3 000 r/min, 离心 15 min, 分离血浆, 测定血糖并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。

5.4 肝脏病理学观察 给药 20 周后, 小鼠脱颈椎处死, 分离肝右叶相同部位组织, 除去边缘部分。经 10% 中性甲醛固定, 脱水, 常规石蜡包埋, HE 染色。光镜下观察组织病理情况。

5.5 肝脏脂质测定 取 100 ~ 150 mg 肝脏, 按 20 mL/g 加入异丙醇, 匀浆, 过夜后取上清, 使用相应试剂盒测定肝 TG、TC。

5.6 Real-time PCR 实验 取约 50 mg 肝脏组织, 用 Trizol 法提取总 RNA, 测定 RNA 浓度及吸光值, A_{260}/A_{280} 为 1.8 ~ 2.1 之间为合格样品, 取 1 μ g RNA 样品进行 cDNA 化。使用 SYBR Green 法对过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α)、肉碱脂酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)、

GAPDH 进行 Real-time PCR 扩增, 引物序列: GAPDH: 3'-TGTGTCCGTCGTGGATCTGA-5', 5'-TTGCTGTTGAAGTCGCAGGAG-3', 1 254 bp; PPAR α : 3'-CTCAGGGTACCACTACGGAGTTCAC-5', 5'-TGAATCTTGCAGCTCCGATCAC-3', 7 454 bp; CPT1: 3'-GGGTCAAAGCCCATGTTGTA-5', 5'-CAGTGCTGTCATGCGTTGGA-3', 4 331 bp。反应条件: 预变性 95 ℃ 30 s; 循环 95 ℃ 5 s, 60 ℃ 20 s, 共计 40 个循环; 溶解曲线 65 ~ 95 ℃。

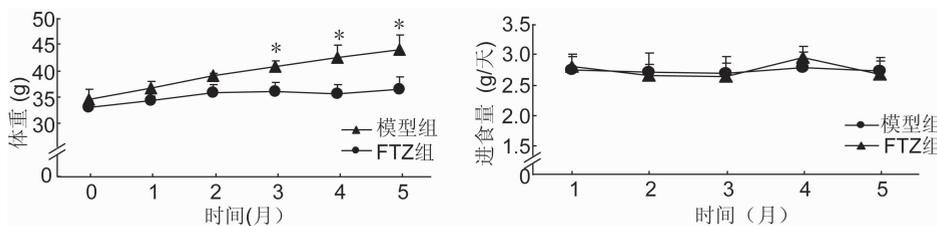
6 统计学方法 采用 Stat View 统计软件对数据进行统计分析, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较使用 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般情况(图 1) 实验过程中无动物死亡情况, 两组小鼠进食量相近, 差异无统计学意义(P > 0.05)。但是高脂及给药 3 个月后 FTZ 组小鼠体重开始明显低于模型组, 差异有统计学意义(P < 0.05)。

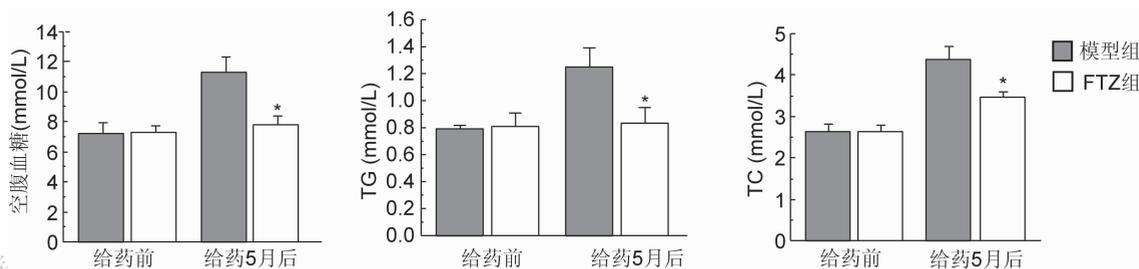
2 小鼠 TG、TC 及空腹血糖比较(图 2) 给药前, 两组 TG、TC 及空腹血糖比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。给药后, 与模型组比较, FTZ 组 TG、TC 及空腹血糖均明显降低, 差异有统计学意义(P < 0.05)。

3 小鼠肝脏 TG、TC 及病理结果比较(图 3) 高脂喂养 5 个月后, 模型组小鼠可观察到肝脏明显脂质沉积, 汇管区周围、中央静脉周围可见大量肝细胞空泡变性及水样变性, 淋巴细胞浸润, 少量肝细胞点状坏



注:与 FTZ 组比较, *P < 0.05; n = 10

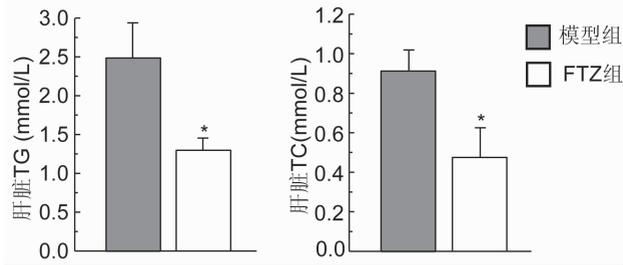
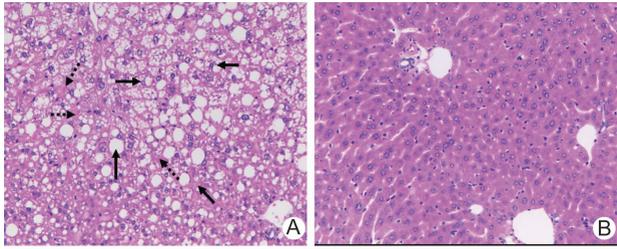
图 1 小鼠体重及进食量比较



注:与模型组比较, *P < 0.05; n = 10

图 2 给药 5 个月后小鼠血糖、血脂水平比较

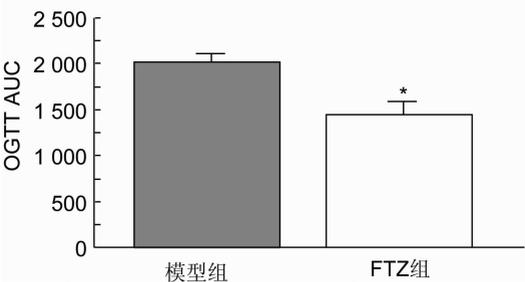
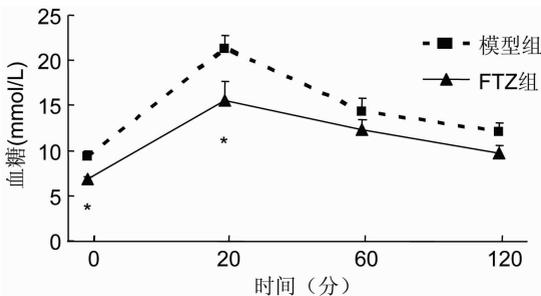
死。而 FTZ 给药组肝脏空泡变性及水样变性程度明显轻于模型组。与模型组比较,FTZ 组肝脏 TG、TC 水平明显降低($P < 0.05$)。



注:A为模型组;B为FTZ组;➔所指为混合性大小泡性脂变;➤➤所指为肝细胞坏死;与模型组比较,* $P < 0.05$;
 $n = 10$

图3 肝脏组织病理变化(HE染色, $\times 200$)及脂质含量比较

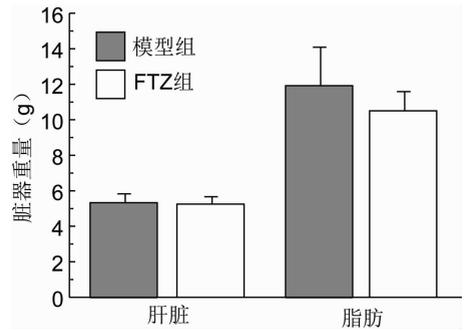
4 两组 OGTT 及 AUC 结果比较(图4) FTZ 组空腹及喂服葡萄糖 20 min 后血糖水平明显低于模型组($P < 0.05$)。另外,与模型组比较,FTZ 组 OGTT 实验 AUC 明显减少($P < 0.05$)。



注:与模型组比较,* $P < 0.05$; $n = 10$

图4 胰岛素敏感性情况比较

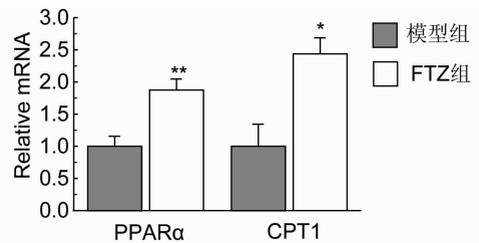
5 肝脏及脂肪重量(图5) 两组小鼠肝脏重量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时 FTZ 组小鼠内脏脂肪及腹股沟脂肪称重虽略低于模型组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注: $n = 10$

图5 肝脏及脂肪重量比较

6 两组 PPAR α 及 CPT1 mRNA 表达比较(图6) 与模型组比较,FTZ 组肝脏中 PPAR α 的表达明显升高($P < 0.01$),其下游 CPT1 表达亦升高($P < 0.05$)。



注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图6 两组 PPAR α 及 CPT1 mRNA 表达比较

讨 论

NAFLD 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎(NASH)和肝硬化,胰岛素抵抗和遗传易感性与其发病关系密切^[18]。NAFLD 是目前临床最为常见的肝脏疾病之一,其发病机制目前广泛认同的是“多次打击”学说^[19],由胰岛素抵抗导致肝脏脂肪变性是形成 NAFLD 的始发袭击,它使肝脏对活性氧生成、促炎细胞因子的表达等因素形成的多重打击易感^[20]。与胰岛素抵抗有关的“首次打击”促使非酒精性脂肪肝的形成,脂肪肝形成又会影响肝脏的功能,进一步加重胰岛素抵抗。另外,多个研究证实 NAFLD 使患者冠心病风险增加,并可作为预测心血管疾病死亡率的独立预测因素^[21,22]。因此,对于糖尿病患者,在降糖降脂治疗的同

时,预防或控制 NAFLD 有利于预后。

目前,有利于 NAFLD 的降糖降脂药较为缺乏。他汀类药物虽然可有效降脂,但其对 NAFLD 的应用颇有争议,有研究认为他汀类药物可能导致肝脏纤维化,影响肝功能^[23]。噻唑烷二酮类(TZD)可通过影响脂质的分布而有利于 NAFLD^[24],但其具有导致肥胖的副作用以及对心血管具有潜在危害,在一定程度上限制了其应用。

中医药在防治 NAFLD 方面有其独特的优势,既能改善肝脏脂质累积,又对其并发症有较好的作用,往往能够达到标本兼治的目的。NAFLD 病因复杂,诸多医家认为其多因过食肥甘厚味,或肝肾亏虚、肝失疏泄,以致脾失健运,气郁湿阻,进而发病^[25, 26]。FTZ 以佛手疏肝理气,女贞子养肝阴,白术健脾化痰,丹参、三七、黄连等祛瘀化浊,全方集调肝启枢、燥湿化痰、祛瘀化浊功于一体,具有明显的降糖降脂,改善 NAFLD 的作用。

高脂饮食喂养是一种成熟的诱导动物 NAFLD 的方法,相关文献也充分证实经过一段时间的高脂纯化饲料的喂养会引起小鼠 NAFLD 的形成^[27],本研究结果中模型组小鼠经过高脂喂养也发生了明显的 NAFLD,FTZ 给药可明显减轻高脂饮食所致的肝脏脂质沉积,延缓脂肪肝的发生。由于 FTZ 在降脂降糖的同时,对胰岛素敏感性具有明显的改善作用,其对 NAFLD 的作用可能是通过延缓胰岛素抵抗造成的“首次打击”达到的。另外,FTZ 对进食量没有影响,但可以减轻体重,脂肪重量也略有减少,对肝脏的重量则没有明显改变,可见 FTZ 改善胰岛素敏感性的主要作用机制不同于 TZD 类药物。以往研究结果证实 FTZ 具有显著的调脂作用^[28],亦可明显的改善肝细胞脂质累积^[29],长期给药具有一定的降低体重的作用。FTZ 对体重的调节与该药对 NAFLD 的改善作用二者之间的关系尚不明确。PPAR α 是调节脂肪酸氧化的重要核转录因子,其下游 CPT1 是脂肪酸氧化的限速酶,其表达的增加可使脂肪酸向线粒体转运增加,加速脂肪酸氧化。PPAR α 失活可导致肝脏大量的脂质累积^[30],可见 PPAR α 与脂肪肝的形成密切相关。FTZ 给药可观察到 PPAR α 以及 CPT1 表达明显增加,说明 FTZ 可能是通过上调 PPAR α ,进而引起其下游与脂肪酸氧化相关的基因(如 CPT1)转录增加,加速脂肪酸氧化,减少脂肪酸向肝脏的转运,从而减少肝脏脂质沉积的。除了脂肪酸氧化外,脂质吸收能力亦是影响脂质代谢的重要因素,FTZ 对脂质吸收的影响有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world[J]. Clin Liver Dis, 2016, 20(2): 205-214.
- [2] 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.
- [3] Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults[J]. Diabetes Med, 2005, 22(9): 1141-1145.
- [4] Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2005, 42(2): 473-480.
- [5] Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Med, 2008, 121(1): 72-78.
- [6] Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Epidemiol, 2007, 17(11): 863-869.
- [7] Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? [J]. Eur Heart J, 2012, 33(10): 1190-1200.
- [8] 郭姣, 朴胜华. 从高脂血症发病低龄化趋势探讨其中医发病机制[J]. 中医药信息, 2008, 25(6): 4-6.
- [9] 朴胜华, 郭姣, 胡竹平. 高脂血症住院患者中医证候临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(10): 1322-1325.
- [10] 郭姣, 朴胜华, 贝伟剑. 再论肝在高脂血症发病中的地位和作用[J]. 新中医, 2011, 43(2): 1-3.
- [11] 姚红霞, 郭姣, 唐春萍, 等. 复方贞术调脂胶囊对大鼠非酒精性脂肪肝调脂保肝作用及机制研究[J]. 中草药, 2011, 42(10): 2074-2077.
- [12] 胡旭光, 郭姣, 贝伟剑, 等. 复方贞术调脂方调节 HMG-CoA 还原酶活性成分的快速筛选[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(5): 468-471.
- [13] 唐春萍, 江涛, 郭姣, 等. 复方贞术调脂胶囊对兔动脉粥样硬化模型脂质代谢的影响[J]. 中药材, 2010, 33(8): 1285-1289.
- [14] 韦燕萍, 江涛, 唐春萍, 等. 复方贞术调脂胶囊对动脉粥样硬化兔脂质过氧化及内皮功能的影响. [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 816-819.

- [15] 王棣, 郭姣, 胡旭光, 等. 复方贞术调脂方对 HepG2 细胞胰岛素抵抗的作用及机制研究[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(2): 202-206.
- [16] 罗朵生, 何伟, 郭姣. 复方贞术调脂胶囊水提液絮凝澄清工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 8(4): 43-48.
- [17] 詹会霞, 叶碧娴, 荣向路, 等. 复方贞术调脂方对高脂血症小鼠甘油三酯代谢的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(6): 781-785.
- [18] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 43-48.
- [19] Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome[J]. Clev Clin J Med, 2008, 75(10): 721.
- [20] Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007, 4(8): 432-441.
- [21] Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study [J]. Atherosclerosis, 2007, 191(2): 391-396.
- [22] Bellentani S, Bedogni G, Tiribelli C. Liver and heart: a new link? [J]. Hepatology, 2008, 49(2): 299-302.
- [23] Nseir W, Mahamid M. Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: updated review [J]. Curr Atheroscler Reports, 2013, 15(3): 305.
- [24] Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? [J]. Diabetologia, 2007, 50(6): 1127-1139.
- [25] 王雁翔, 王灵台, 高月求, 等. 脂肪肝中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(2): 126-130.
- [26] 刘洋, 李莹, 刑练军. 脂肪肝中医临床研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(9): 1372-1374.
- [27] 周云枫, 李沙, 苏文, 等. 不同脂肪含量的高脂纯化配方饲料对大、小鼠代谢综合征发生的影响[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(3): 1285-1289.
- [28] Guo J, Bei W, Hu Y, et al. A new TCM formula FTZ lowers serum cholesterol by regulating HMG-CoA reductase and CYP7A1 in hyperlipidemic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 35(2): 299-307.
- [29] Fan H, Chen YY, Bei WY, et al. *In vitro* screening for antihepatic steatosis active components with *Coptidis Rhizoma* Alkaloids Extract using liver cell extraction with HPLC analysis and a free fatty acid-induced hepatic steatosis HepG₂ cell assay [J]. Evid Based Complem Alternat Med, 2013, 12(18): 846-860.
- [30] Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats [J]. Am J Pathol, 2006, 169(3): 846-860.

(收稿:2015-03-01 修回:2016-10-08)

责任编辑:汤静

英文责编:张晶晶