

· 基础研究 ·

皂术茵陈方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠
IRE1 α -XBP1-STAT1 信号通路的影响梁惠卿^{1,2} 赖鹏华¹ 刘焱昱² 吴界辰² 黄稚真³ 郑燕茹³ 吴晓纹³ 胡敏³ 高凉琴⁴ 陈少东¹

摘要 **目的** 观察皂术茵陈方对非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 大鼠的作用特点及其对肝脏内质网应激肌醇需求酶 1 α (IRE1 α)-X-盒结合蛋白 1 (XBP1)-信号转导与转录激活因子 1 (STAT1) 信号通路的影响, 探讨其治疗 NASH 的作用机制。**方法** 大鼠适应性喂养 1 周后, 按随机数表法随机分成 4 组, 即模型组、正常组、皂术茵陈方组、吡格列酮组, 每组 8 只。采用高脂饮食 16 周建立大鼠 NASH 模型, 在造模第 9 周开始给药, 皂术茵陈方组每天给予皂术茵陈方 10 g/kg 灌胃; 吡格列酮组每天给予盐酸吡格列酮 10 mg/kg 灌胃; 正常组和模型组给予 10 mL/kg 双蒸水灌胃; 共 8 周。观察大鼠一般状态; 生化法检测血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 活性和肝组织甘油三酯 (TG)、丙二醛 (MDA)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 含量; 苏木精-伊红 (HE) 染色观察肝组织病理学变化; 实时荧光定量聚合酶链式反应法 (RT-PCR) 和酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 分别检测肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 等的基因与蛋白表达。**结果** 与正常组比较, 模型组大鼠显示出典型的 NASH 组织学特征, 经过皂术茵陈方治疗后, 肝细胞脂肪变性、炎症浸润较模型组减轻。模型组大鼠肝湿重、血清 ALT、AST 活性、肝脏 TG、MDA、GSH 含量均显著升高 ($P<0.01$), 同时, 肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 的蛋白及基因表达亦显著升高 ($P<0.01$)。经过皂术茵陈方治疗后, 上述指标均显著降低 ($P<0.05$)。**结论** 皂术茵陈方具有改善 NASH 大鼠肝细胞脂肪变性、气球样变性、炎症以及内质网应激损伤的药理效应, 同时可显著降低肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 表达, 提示皂术茵陈方治疗 NASH 的作用机制与调控内质网应激 IRE1 α -XBP1-STAT1 信号通路有关。

关键词 皂术茵陈方; 非酒精性脂肪性肝炎; 内质网应激; 信号通路

Effects of Zaozhu Yincheng Recipe on IRE1 α -XBP1-STAT1 Signaling Pathway in Nonalcoholic Steatohepatitis Rats LIANG Hui-qing^{1,2}, LAI Peng-hua¹, LIU Yao-yu², WU Hao-chen², HUANG Zhi-zhen³, ZHENG Yan-ru³, WU Xiao-wen³, HU Min³, GAO Liang-qin⁴, and CHEN Shao-dong¹ 1 School of Medicine, Xiamen University, Fujian (361102); 2 Center for Liver Disease, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian (361009); 3 First Clinical College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (351012); 4 Department of Chinese Medicine, Hospital of Xiamen University, Fujian (361005)

ABSTRACT Objective To observe the effect characters of Zaozhu Yincheng Recipe (ZYR) on nonalcoholic steatohepatitis (NASH) rats and its effect on IRE1 α -XBP1-STAT1 signaling pathway of hepatic endoplasmic reticulum stress (ERS), and to study its mechanism on NASH. **Methods** After one week of adaptive feeding, the rats were divided into 4 groups according to random number table, i.e., model group, normal group, ZYR group, and pioglitazone group, 8 rats in each group. The Nash rat model was established by high-fat diet for 16 weeks. The drug was administered from the 9th week of modeling. Rats in ZYR group were

基金项目: 国家级自然科学基金资助项目 (No.81873242, No. 82174141); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目 (国中医药办人教函〔2021〕200 号); 厦门市医疗卫生指导性项目 (No.3502Z20214ZD1314)

作者单位: 1. 厦门大学医学院 (福建 361102); 2. 厦门市中医院肝病中心 (福建 361009); 3. 福建中医药大学第一临床医学院 (福州 351012); 4. 厦门大学医院中医科 (福建 361005)

通讯作者: 陈少东, Tel: 0592-2183069, E-mail: adong@xmu.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20220722.308

administered with ZYR 10 g/kg by gastrogavage every day. Those in pioglitazone group were administered with pioglitazone hydrochloride 10 mg/kg by gastrogavage every day. Those in the normal group and model group were administered with 10 mL/kg double distilled water by gastrogavage every day. All treatment lasted for 8 successive weeks. The general states of rats were observed. The activities of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and the contents of total triglyceride (TG), malondialdehyde (MDA), and glutathione (GSH) in liver tissue were detected by biochemical method. Hematoxylin eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of liver tissue. Real-time PCR and ELISA were used to detect gene and protein expressions of IRE1 α , XBP1, STAT1 in liver tissue. **Results** Compared with the normal group, the rats in the model group showed typical histological characteristics of NASH. Compared with the model group, the steatosis and inflammatory infiltration of hepatocytes were attenuated in the ZYR group. The liver wet weight, The activities of serum ALT and AST, the contents of liver TG, MDA, and GSH in the model group significantly increased ($P<0.01$). Meanwhile, the protein and gene expressions of IRE1 α , XBP1, and STAT1 also significantly increased ($P<0.01$). After treatment with ZYR, the above indices significantly decreased ($P<0.05$).

Conclusion ZYR had pharmacological effects on improving steatosis, ballooning degeneration, inflammation and ERS injury in NASH rats, and significantly lowered the expressions of IRE1 α , XBP1, and STAT1, which suggested the mechanism of ZYR for treating NASH was associated with regulating IRE1 α -XBP1-STAT1 signaling pathway of ERS.

KEYWORDS Zaozhu Yinchen Recipe; non-alcoholic steatohepatitis; endoplasmic reticulum stress; signal pathway

非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 已成为慢性肝病的首要原因^[1], 33% 的 NASH 可进展为肝纤维化、肝硬化、肝癌, 对公共健康产生巨大影响。因此, 积极防治 NASH, 具有重要的社会意义和经济意义^[2]。业已证明, 中药复方具有多途径、多环节、多靶点的特点与优势, 具有逆转病理状态、改善临床表现, 成为 NASH 防治的重要手段^[3]。本团队前期研究工作已证实皂术茵陈方治疗 NASH 作用显著^[4], 但其作用机制尚未完全阐明。新近研究证实, 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 作为一种广泛存在的病因机制, 参与 NASH 的发病过程^[5], 其中肌醇需求酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 介导的 X-盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 是 ERS 的重要信号通路^[6]。因此, 本研究围绕 IRE1 α -XBP1-信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 信号通路, 探讨皂术茵陈方对 ERS 的作用特点, 明确其治疗 NASH 的作用机制。

材料与方法

1 动物 SD 大鼠, 雄性, SPF 级, 体重 180~200 g, 8 周龄, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 许可证号: SCXK (沪) 2013-2016, 饲养于厦门大学医学院。本实验通过厦门大学实验动物

管理伦理委员会批准 (No. XMULAC20120020)。

2 药物 皂术茵陈方 (组成及临床使用量: 皂角刺 15 g 炒白术 15 g 茵陈蒿 15 g 栀子 9 g 大黄 6 g), 由厦门大学医学院中医药实验室制备为中药混悬液 1 g/mL。高脂饲料 (77.5% 普通饲料 +0.5% 胆酸钠 +2% 胆固醇 +5% 黄豆 +5% 蔗糖 +10% 猪油), 由苏州双狮实验动物饲料科技有限公司提供, 许可证号: (2017) 05005。盐酸吡格列酮片每片含吡格列酮 15 mg, 购自重庆科瑞制药 (集团) 有限公司, 批号: H20080271。

3 试剂 甘油三酯 (triglyceride, TG; 货号: A110-2-1)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT; 货号: C009-1-1)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST; 货号: C010-1-1)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA; 货号: A003-1-2)、还原性谷胱甘肽 (glutathione, GSH; 货号: A006-1-1) 检测试剂盒以及总 RNA 纯化试剂盒 (货号: N074-1-1)、实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) 试剂盒 (货号: N117-1-1), 均购自南京建成科技有限公司。IRE1 α 、XBP1、STAT1 ELISA 试剂盒分别购自武汉菲恩生物科技有限公司 (货号: ER1646)、天津赞城科技有限公司 (货号: ER07803)、北京精锐龙科技有限公司 (货号: RX301337R)。引物由生工生物工程 (上海) 有限公司合成 (表 1)。

表 1 引物设计表

基因名称	引物序列	引物长度 (bp)
IRE-1 α	上游 5'-GCC TCC AAC CAC TCA CTC A-3'	23
	下游 5'-TCC CAA CAA TCA CCA TTC TG-3'	
XBP1	上游 5'-AGC TGA GTC CGT CCG CAG CAG GT-3'	21
	下游 5'-CTG GGT CCA AGT TGA ACA GAA T-3'	
STAT1	上游 5'-AAA TTT GTT TTT TGT TTG GAT TTT T-3'	25
	下游 5'-ACC AAT TAA ACA CAA CTA TTC CAT A-3'	
GAPDH	上游 5'-GAC AAC TTT GGC ATC GTG GA-3'	18
	下游 5'-ATG CAG GGA TGA TGT TCT GG-3'	

4 仪器 M200 Pro 酶标仪, TECAN 公司; R 134a 高速冷冻离心机, Eppendorf 公司; DW-AL 240 V 超低温冰箱, 中科美菱公司; RM2245 切片机, Leica 公司; BX53 智能生物显微镜, Olympus 公司; Excelsior AS 脱水机, Thormofisher 公司; IKA T18 匀浆机, ULTRA-TURRAX 公司。

5 方法

5.1 分组及造模 大鼠适应性喂养 1 周后, 按随机数表法随机分成 4 组, 即模型组、正常组、皂术茵陈方组、吡格列酮组, 每组 8 只。模型组、皂术茵陈方组和吡格列酮组参考许平等^[7]方法予大鼠喂食高脂饮食制备 NASH 大鼠模型, 正常组大鼠喂食普通饲料, 共 16 周。大鼠饲养环境温度为 23 ± 2 °C, 相对湿度为 $(60 \pm 10)\%$, 亮暗周期为 12 h。

5.2 给药方法 从第 9 周开始进行灌胃, 根据临床用量配比换算, 按成人体重为 60 kg 计算大鼠每日常规用药量, 参考许平等^[7]方法予将皂术茵陈方制备中药混悬液 1 g/mL, 以 10 mL/kg 灌胃皂术茵陈方组大鼠, 每天给予皂术茵陈方 10 g/kg。将盐酸吡格列酮溶于蒸馏水中, 制成 1 mg/mL 溶液, 以 10 mL/kg 灌胃吡格列酮组大鼠, 每天给予盐酸吡格列酮 10 mg/kg。正常组和模型组大鼠灌胃给予 10 mL/kg 双蒸水。每天灌胃 1 次, 连续给药 8 周。

6 观察指标及检测方法

6.1 样品采集 在第 16 周末, 各组大鼠经腹主动脉取血, 称重。收集肝脏和附睾周围脂肪组织并称重。将肝脏组织固定在 10% 多聚甲醛中用于组织病理学分析。将剩余的肝脏储存于 -80 °C, 用于生化分析。

6.2 肝组织病理学观察 10% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋肝组织, 用 HE 染色, 并在光学显微镜下观察。

6.3 血清 ALT、AST 活性检测 采用全自动生化仪检测。

6.4 肝组织 TG、MDA、GSH 含量检测 称取 100 mg 肝组织, 在离心管中加入 0.9 mL 无水乙醇。在冰水浴中用电动匀浆器将肝组织匀浆, 并在 4 °C 以 2 500 r/min 离心 10 min, 取 2.5 μ L 上清液, 使用 TG、MDA、GSH 试剂盒测定 TG、MDA、GSH 含量。

6.5 肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 mRNA 表达检测 采用 RT-PCR 法检测, 以 GAPDH 作为内参标准, 相对表达量 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) 表示 IRE1 α 、XBP1、STAT1 mRNA 表达水平。

6.6 肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 蛋白表达检测 采用 ELISA 检测大鼠肝组织 IRE-1 α 、XBP1、STAT1 的蛋白表达水平。

7 统计学方法 使用 SPSS 22.0 软件分析数据, 若数据符合正态分布, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 4 组大鼠体重、肝湿重比较 (表 2) 与正常组比较, 模型组大鼠肝湿重显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 皂术茵陈方组、吡格列酮组大鼠肝湿重均显著降低 ($P<0.05$); 与正常组比较, 模型组大鼠体重增加, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 4 组大鼠体重、肝湿重的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重	肝湿重
正常	8	455.3 $\pm$ 26.1	9.82 $\pm$ 1.24
模型	8	484.3 $\pm$ 39.3	18.91 $\pm$ 2.25*
皂术茵陈方	8	471.2 $\pm$ 25.4	14.22 $\pm$ 2.43 $^{\Delta}$
吡格列酮	8	490.3 $\pm$ 23.2	15.22 $\pm$ 2.24 $^{\Delta}$

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

2 4 组大鼠肝组织 TG、MDA、GSH 含量比较 (表 3) 与正常组比较, 模型组大鼠肝组织 TG、MDA、GSH 含量均显著增加 ($P<0.01$); 与模型组比较, 皂术茵陈方组、吡格列酮组 TG、MDA、GSH 含量则显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 尤以皂术茵陈方组更为明显。

表 3 4 组大鼠肝组织 TG、MDA、GSH 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG (mg/g)	MDA (nmol/g)	GSH (μ mol/g)
正常	8	4.32 $\pm$ 0.12	20.33 $\pm$ 3.42	14.57 $\pm$ 2.32
模型	8	10.68 $\pm$ 0.43*	50.65 $\pm$ 5.22*	39.92 $\pm$ 4.41*
皂术茵陈方	8	6.47 $\pm$ 0.33 $^{\Delta\Delta}$	35.89 $\pm$ 4.25 $^{\Delta\Delta}$	25.39 $\pm$ 3.19 $^{\Delta\Delta}$
吡格列酮	8	8.13 $\pm$ 0.23 $^{\Delta}$	42.11 $\pm$ 3.12 $^{\Delta}$	31.15 $\pm$ 4.52 $^{\Delta}$

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

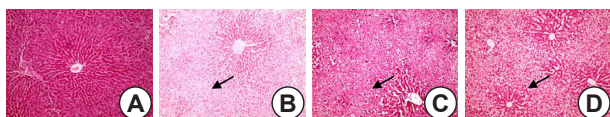
3 4 组大鼠血清 ALT、AST 活性比较(表 4)与正常组比较,模型组大鼠血清 ALT、AST 活性均显著增加($P<0.01$);与模型组比较,皂术茵陈方组、吡格列酮组 ALT、AST 活性则显著降低($P<0.01$),尤以皂术茵陈方组更为明显。

表 4 4 组大鼠血清 ALT、AST 活性比较 (IU/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT	AST
正常	8	25.33 ± 2.32	25.59 ± 3.68
模型	8	70.31 ± 7.67*	74.37 ± 8.56*
皂术茵陈方	8	38.91 ± 5.92 [△]	39.52 ± 6.15 [△]
吡格列酮	8	51.25 ± 4.63 [△]	54.55 ± 6.49 [△]

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[△] $P<0.01$

4 4 组大鼠肝组织病理学比较(图 1)在光学显微镜下观察,可见正常组大鼠肝细胞结构正常,无脂肪变性,肝小叶结构清晰,小叶内未见明显炎症细胞浸润。经过 16 周高脂饮食,模型组大鼠肝组织可见大量肝细胞气球样变性,肝细胞肿胀,胞质空泡化,可见较多肝细胞脂肪变性。小叶内见较多弥散的炎性细胞浸润,部分坏死灶融合成片,显示出典型 NASH 组织学特征。皂术茵陈方组大鼠肝组织中肝细胞气球样变性明显减轻,可见少量细胞肿胀,核居中,局部可见少量炎性细胞浸润。吡格列酮组大鼠肝组织中仍可见肝细胞气球样变性,细胞肿胀,胞质空泡化,局部可见少量炎性细胞浸润。



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为皂术茵陈方组;D 为吡格列酮组;箭头所指为阳性结果

图 1 大鼠肝组织病理学变化 (HE, $\times 100$)

5 肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 mRNA 及蛋白表达比较(表 5、6)与正常组比较,模型组大鼠肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 mRNA 及蛋白表达水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,皂术茵陈方组上述指标显著降低($P<0.05$),但吡格列酮组未见明显改变($P>0.05$)。

表 5 大鼠肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 mRNA

表达比较 (ng/mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IRE1 α	XBP1	STAT1
正常	8	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
模型	8	2.26 ± 0.02*	2.51 ± 0.04*	2.38 ± 0.03*
皂术茵陈方	8	1.43 ± 0.02 [△]	1.78 ± 0.02 [△]	1.51 ± 0.02 [△]
吡格列酮	8	1.89 ± 0.04	2.13 ± 0.03	1.92 ± 0.03

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[△] $P<0.05$

表 6 大鼠肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 蛋白表达

比较 (pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IRE1 α	XBP1	STAT1
正常	8	1.61 ± 0.25	2.23 ± 0.54	1.89 ± 0.47
模型	8	4.28 ± 1.32*	5.95 ± 1.51*	3.78 ± 1.11*
皂术茵陈方	8	2.82 ± 0.32 [△]	4.12 ± 1.61 [△]	2.63 ± 0.57 [△]
吡格列酮	8	3.84 ± 0.61	5.01 ± 2.32	3.32 ± 0.79

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[△] $P<0.05$

讨 论

NASH 发病机制复杂多样,尚未完全阐明。胰岛素抵抗、ERS、细胞因子、遗传多态性、脂肪毒性、肠道菌群等参与的“多重打击”学说是目前公认的发病机制^[8],其中胰岛素抵抗作为关键发病病理因素,临床上,胰岛素增敏剂吡格列酮常常作为 NASH 的治疗手段。ERS 作为一种广泛存在的病因机制,参与 NASH 的发病过程,研究证实,NASH 存在着肝组织 MDA、GSH 表达升高的内质网应激损伤的病理状态^[9]。ERS 可通过激活下游的相关信号分子,诱发肝细胞脂质沉积、胰岛素抵抗、炎症反应、细胞凋亡和自噬;IRE1 α 是一种内质网驻留跨膜核酸内切酶/激酶,其位于内质网腔的氨基末端区,负责感受各种 ERS 刺激。过度的 ERS 可促使 IRE1 α 自身磷酸化并激活核酸内切酶活性,活化后的 IRE1 α 特异性地剪接转录因子 XBP1,产生具备转录活性的 XBP1s, XBP1s 是肝脏中脂肪从头合成的重要调节蛋白, XBP1s 升高可促使肝脏甘油三酯、胆固醇异常沉积,进而激活 STAT1,通过 IRE1 α -XBP1-STAT1 内质网应激信号通路促进肝细胞炎症坏死^[10]。

课题组前期研究发现,采用高脂饲料配方制备的大鼠 NASH 成功率高达 90%。而本研究证实,高脂饮食诱导的模型组大鼠肝组织可见大量肝细胞气球样变性、脂肪变性,小叶内见较多的炎性细胞浸润,显示出典型 NASH 组织学特征, NASH 模型组大鼠肝组织 MDA、GSH 以及 IRE1 α 、XBP1、STAT1 mRNA 及蛋白的表达较正常组大鼠明显升高;提示, NASH 模型组大鼠出现肝组织 MDA、GSH 表达升高的内质网应激损伤的病理状态,过度的 ERS 活化 IRE1 α , IRE1 α -XBP1-STAT1 内质网应激信号通路参与 NASH 的炎症反应。

NASH 属中医学“肝癖”“肝着”“积聚”“胁痛”等范畴。本课题组在临床实践中,总结 NASH 的病理因素为“痰、湿、瘀、热”互结,阻滞肝脉;病机为脾失健运、肝体受损为本、痰湿瘀热互结为标,病性属虚实夹杂。为此,课题组在经典名方茵陈蒿汤基

基础上,配伍皂角刺、白术组成皂术茵陈方验方,开展 NASH 的临床观察,取得较好效果^[4]。该方以皂角刺豁痰化瘀、炒白术健脾祛湿,茵陈蒿利湿清热、栀子清肝降火、大黄泻热逐瘀,五药合用具有“健脾益气、清热祛湿、豁痰化瘀”功效。现代药理研究表明:皂角刺内含黄酮类化合物,具有免疫调节和抗炎、抗肝纤维化的作用^[11];白术内含白术多糖,具有抗炎、改善糖脂代谢的作用^[12];茵陈蒿内含有蒿属香豆素、绿原酸等提取物,可明显提高脂肪肝动物的抗氧化能力,恢复胰岛素敏感性,降低 ALT、AST 活性,保护肝细胞膜,减少肝脏胶原纤维增生^[13];栀子内含藏红花素,具有降血脂、抑制氧自由基活性、促进胆汁分泌及保护肝细胞膜等作用^[14];大黄的活性成分对脂质过氧化引起的炎症反应有保护作用,可减少机体对脂肪的吸收,降低胆固醇水平^[15];而本研究发现,皂术茵陈方能够使高脂饮食诱导的 NASH 模型组大鼠的肝湿重及肝组织 TG 含量、血清 ALT、AST 活性下降,可改善肝细胞的脂肪变性、气球样变性和炎症细胞浸润,具有明显降低 MDA、GSH 含量的抑制氧化应激损伤的作用特点。本研究进一步探讨皂术茵陈方治疗 NASH 的作用机制,发现皂术茵陈方能够降低肝组织 IRE1 α 、XBP1、STAT1 mRNA 与蛋白水平表达,该研究证实皂术茵陈方可通过调控内质网应激 IRE1 α -XBP1-STAT1 信号通路抑制氧化应激损伤,改善肝细胞炎症坏死和脂肪变性、阻止 NASH 的进展。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review[J]. JAMA, 2020, 323 (12): 1175-1183.
- [2] Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: what we need in the future[J]. Liver Int, 2018, 38 (s1): 47-51.
- [3] Liu C, Liao JZ, Li PY. Traditional Chinese herbal extracts inducing autophagy as a novel approach in therapy of nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (11): 1964-1973.
- [4] 兰秀梅, 吴耀南, 陈少东, 等. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (5): 557-560.
- [5] Vallée D, Blanc M, Lebeaupin C, et al. Endoplasmic reticulum stress response and pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Med Sci (Paris), 2020, 36 (2): 119-129.
- [6] Hwang J, Qi L. Quality control in the endoplasmic reticulum: crosstalk between ERAD and UPR pathways[J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43 (8): 593-605.
- [7] 许平, 许玲夏, 周志佳, 等. 基于内毒素血症探讨皂术茵陈方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (4): 485-489.
- [8] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Metabolism, 2016, 65 (8): 1038-1048.
- [9] Açikel Elmas M, Atay N, Bingöl Özakpınar Ö, et al. Morphological evaluation of the effects of exercise on high-fat-diet-induced liver damage in rats[J]. Turk J Gastroenterol, 2020, 31 (9): 626-632.
- [10] Zhang W, Cao D, Wang M, et al. XBP1s repression regulates Kupffer cell polarization leading to immune suppressive effects protecting liver allograft in rats[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107294.
- [11] 杨晓峪, 李振麟, 濮社班, 等. 皂角刺化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2015, 34 (3): 38-41.
- [12] 柳威, 邓林华, 赵英强. 白术及其有效成分药理作用概述[J]. 中医药学报, 2021, 49 (10): 116-118.
- [13] 董岩, 王新芳, 崔长军, 等. 茵陈蒿的化学成分和药理作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 19 (4): 874-876.
- [14] 倪慧艳, 张朝晖, 傅海珍. 中药栀子的研究和开发概述[J]. 中国中药杂志, 2016, 31 (7): 538-541.
- [15] 张开弦, 姚秋阳, 吴发明, 等. 大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31 (6): 555-565.

(收稿: 2022-04-17 在线: 2022-08-18)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶