

引用:李忠婷,李志,康严,刘鹏.基于脂代谢PPAR α -SREBP-1c-FAS通路探讨枳葛保肝降脂方防治酒精性肝病的机制[J].中医药导报,2025,31(8):12-16,46.

基于脂代谢PPAR α -SREBP-1c-FAS通路探讨枳葛保肝降脂方防治酒精性肝病的机制*

李忠婷¹,李志^{2,3},康严¹,刘鹏²

(1.西南医科大学中西医结合学院,四川 泸州 646000;

2.西南医科大学附属中医医院,四川 泸州 646000;

3.中西医结合防治消化系统疾病泸州市重点实验室,四川 泸州 646000)

[摘要] 目的:基于过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR α)-固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c)-脂肪酸合酶(FAS)信号通路探讨枳葛保肝降脂方含药血清对酒精性肝病L-02肝细胞的保护作用及其脂质代谢的机制。方法:将L-02肝细胞接种于6孔板,贴壁后分为正常对照组、模型组(2.5%乙醇处理)、美他多辛组(美他多辛含药血清加2.5%乙醇处理)、枳葛保肝降脂方低剂量组(2.5%枳葛保肝降脂方含药血清加2.5%乙醇处理)、枳葛保肝降脂方中剂量组(5.0%枳葛保肝降脂方含药血清加2.5%乙醇处理)及枳葛保肝降脂方高剂量组(10.0%枳葛保肝降脂方含药血清加2.5%乙醇处理),24 h后测定各组细胞上清液中乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;定量聚合酶链反应(qPCR)、蛋白质印迹法(Western blotting)测定各组细胞内PPAR α 、SREBP-1c、FAS、Lipin-1 mRNA及蛋白表达。结果:与正常对照组比较,模型组细胞上清液中LDH、AST含量显著升高($P<0.001$);PPAR α mRNA及蛋白表达水平降低,SREBP-1c、FAS、Lipin-1 mRNA及蛋白表达水平显著升高($P<0.001$);与模型组比较,枳葛保肝降脂方高剂量组和美他多辛组细胞上清液LDH、AST含量均明显下降($P<0.001$),PPAR α mRNA及蛋白表达水平显著升高,SREBP-1c、FAS、Lipin-1 mRNA及蛋白表达水平显著下降($P<0.001$)。结论:枳葛保肝降脂方对酒精性肝病的脂质代谢有改善作用,其机制可能与上调PPAR α 表达,减少SREBP-1c、FAS、Lipin-1表达以抑制肝细胞脂质积累有关。

[关键词] 酒精性肝损伤;枳葛保肝降脂方;PPAR α -SREBP-1c-FAS信号通路;L-02肝细胞;脂质代谢

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)08-0012-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.08.003

Exploring the Mechanism of Zhige Baogan Jiangzhi Fang (枳葛保肝降脂方) for the Prevention and Treatment of Alcoholic Liver Disease Based on the Lipid Metabolism PPAR α -SREBP-1c-FAS Pathway

LI Zhongting¹, LI Zhi^{2,3}, KANG Yan¹, LIU Peng²

(1.School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou

Sichuan 646000, China; 2.The Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest Medical

University, Luzhou Sichuan 646000, China; 3.Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for the Prevention and Treatment of Digestive System Diseases, Luzhou Sichuan 646000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the protective effect and lipid metabolism mechanism of the serum containing Zhige Baogan Jiangzhi Fang on L-02 hepatocytes in alcoholic liver disease based on PPAR α -SREBP-1c-FAS signaling pathway. Methods: L-02 hepatocytes were inoculated in 6-well plates, and after wall attachment, they were divided into normal group, model group (2.5% ethanol treatment), positive control group (Metadoxine-containing serum plus 2.5% ethanol), Zhige Baogan Jiangzhi Fang low dose group (2.5% Zhige Baogan Jiangzhi Fang containing drug serum plus 2.5% ethanol), Zhige Baogan Jiangzhi Fang medium dose group (5.0% Zhige Baogan Jiangzhi Fang containing drug serum plus 2.5% ethanol) and Zhige Baogan Jiangzhi

*基金项目:四川省科技计划项目(重点研发项目)(2022YFS0624);四川省中医药管理局项目(2023zd008)

通信作者:刘鹏,男,教授,研究方向为中西医结合防治肝脏疾病

Fang high dose group (10.0% Zhige Baogan Jiangzhi Fang containing drug serum plus 2.5% ethanol). Lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase (AST) levels were measured in the supernatant of the cells of each group after 24 h. PPAR α , SREBP-1c, FAS, Lipin-1 mRNA and protein expression were determined by qPCR and Western blotting in each group of cells. Results: Compared with the normal group, the levels of LDH and AST in cell supernatant increased in the model group ($P<0.001$); PPAR α mRNA and protein expression levels were reduced, and the mRNA and protein expression levels of SREBP-1c, FAS, Lipin-1 increased ($P<0.001$). In comparison with the model group, the LDH and AST levels in the cell supernatant of the Zhige Baogan Jiangzhi Fang high dose group and the Metadoxine group were significantly decreased ($P<0.001$). PPAR α mRNA and protein expression levels were significantly increased, and SREBP-1c, FAS, Lipin-1 mRNA and protein expression levels were significantly decreased ($P<0.001$). Conclusion: Zhige Baogan Jiangzhi Fang has an ameliorating effect on lipid metabolism in alcoholic liver disease, and its mechanism may be related to upregulating PPAR α expression and reducing SREBP-1c, FAS and Lipin-1 expression to inhibit lipid accumulation in liver cells.

[Keywords] alcoholic liver injury; Zhige Baogan Jiangzhi Fang; PPAR α -SREBP-1c-FAS signaling pathway; L-02 hepatocytes; lipid metabolism

酒精性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)的全球发病率有所增加,并且呈现年轻化的趋势^[1]。ALD通常与其他肝病病因共存,更容易导致不可逆性的肝病(如肝硬化、肝癌)。ALD已经成为全球备受关注的公共卫生问题^[2]。长期大量饮酒会导致肝脂肪变性,并可能发展为ALD的早期阶段。ALD的发病机制复杂,脂质代谢紊乱是其发生和发展的主要原因之一,过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α)/固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c)/脂肪酰合酶(fatty acid synthase, FAS)信号通路^[3-4]在ALD的脂质代谢中起到不可忽视的作用。长期大量摄入酒精可抑制PPAR α 在肝脏中的表达,使SREBP-1c、FAS、脂素(Lipin1)表达增多,进而促进肝细胞内脂质的堆积,导致肝脂肪变性^[5-7]。针对ALD最主要的措施是戒酒,其次是多种抗炎保肝药物治疗。然而使用大量、多种抗炎保肝药可能反向加重肝脏负担及引起不良反应。因此,探究简便廉效的中药复方防治ALD成为新的途径之一。枳葛保肝降脂方(原名枳葛口服液)是西南医科大学附属中医医院全国名中医孙同郊教授所创的防治ALD的经验方,具有解酒、降脂、保肝、健脾的功效^[8],已在临床上取得良好疗效。因此,本研究拟探讨枳葛保肝降脂方通过PPAR α 途径对乙醇诱导的L-02肝细胞肝功能及脂代谢作用的影响,以其为进一步阐明枳葛保肝降脂方防治ALD的分子机制提供理论依据,也为探索ALD潜在的治疗方案提供参考。

1 材 料

1.1 细胞 L-02肝细胞,购于赛百慷(上海)生物技术股份有限公司。

1.2 动物 60只SPF级雄性SD大鼠,体质量(200 \pm 20)g,购买并饲养于西南医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号:SCXK(川)2023-0017,实验期间自由饮水摄食。本实验已通过西南医科大学实验伦理委员会的批准,审批号:20220130。

1.3 药物及试剂 枳葛保肝降脂方由枳椇子、葛根、桑椹、山楂、青果、白茅根组成,由西南医科大学附属医院提供,规格:30 mL/瓶 \times 6瓶/盒,有效期2年,批号:230101。美他多辛

(25 g/瓶,上海吉至生化科技有限公司,批号:74536440);乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒(批号:20240131)、天冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒(批号:20240131)、细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)(批号:K101853133EF5E)均购自南京建成生物工程研究所;胎牛血清(PAN德国,批号:ST200702);1640培养基(批号:6123018)、DMEM培养基(批号:6124097)均购自美国gibco公司;PBS(中国Biosharp公司,批号:23349914);青霉素-链霉素溶液(中国Beyotime公司,批号:092622221103);RIPA裂解液(批号:018A1199)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号:03772500)均购自中国雅酶公司;GAPDH内参抗体(批号:AF7021)、PPAR α 抗体(批号:AF5301)、FAS抗体(批号:AF5342)均购于美国Affinity公司;SREBP-1c抗体(中国Bioss公司,批号:bs1402R);Lipin-1抗体(美国MCE公司,批号:YA1909);山羊抗兔二抗-HRP(美国MULTI SCIENCE公司,批号:GAR0072)。

1.4 主要仪器 AMR-100T全自动酶标仪(中国奥盛仪器有限公司); μ Quant光谱仪(美国BioTek公司);D3024台式高速微量离心机、SCI-100HCM-Pro恒温金属浴设备均购自美国SCIOGEX公司;PowerPac Basic电泳仪(美国Bio-Rad Laboratories公司);Stepone plus荧光定量PCR仪(美国ABI公司)。

2 方 法

2.1 含药血清的制备 SPF级SD雄性大鼠共60只,随机分配到不同组:正常组(15只)、美他多辛组(15只)、枳葛保肝降脂方组(30只)。根据《动物与人的每千克体质量剂量折算系数表》、前期体内实验、临床使用剂量换算出每只大鼠所需药物剂量并参照文献^[9-11]的具体给药剂量公式(给药剂量=在体试验给药剂量 \times 反应系统中被稀释的倍数),最终按大鼠用药剂量的10倍灌胃,即枳葛保肝降脂方组[枳葛保肝降脂方8.85 g/(100 g \cdot d)],美他多辛组[美他多辛0.1 g/(100 g \cdot d)],对照组(生理盐水),每日早晚各灌胃1次,连续1周。末次给药前禁食12 h不禁饮,于最后一次给药后1 h用2%戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)麻醉大鼠,腹主动脉取血,将采集的血液在室

温下静置2 h,以3 000 r/min离心15 min(离心半径为9.5 cm)收集其血清,将组内血清混合,在超净工作台上过滤除菌,于56 ℃恒温水浴中灭活30 min,并存放在-80 ℃冰箱备用^[2]。

2.2 细胞培养 将LO2细胞在含有10%胎牛血清、1%双抗(青霉素-链霉素)的DMEM培养基中培养,并将它们放置在37 ℃和5%CO₂的培养箱里,当细胞的密度上升到80%~90%时,用胰酶消化后并传代。选取对数生长期阶段的细胞进行下一步实验操作。

2.3 细胞存活率测定、模型建立及分组

2.3.1 细胞存活率测定及建立酒精性肝病细胞模型 将对数生长阶段的LO2细胞接种于96孔板中,细胞完全贴壁后,分别分为空白对照组(完全培养基)及0.5%乙醇组、1.0%乙醇组、1.5%乙醇组、2.0%乙醇组、2.5%乙醇组、3.0%乙醇组、5.0%乙醇组,分别经过12 h、24 h、48 h孵育后,于每个孔中加入10 μL CCK-8溶液,在37 ℃避光孵育1 h后使用酶标仪检测OD₄₅₀,并按照细胞存活率公式计算细胞活力。同时,收集各组细胞培养上清液,按照LDH、AST试剂盒说明书的指导步骤进行操作,用酶标仪测定各孔OD值,计算并获得相应的LDH和AST活力单位。从而根据CCK-8的结果及细胞活力确定乙醇最佳造模浓度及时间。

2.3.2 分组 依据“2.3.1”的结果进行分组,具体分组见表1。

2.4 定量聚合酶链反应(quantitative PCR, qPCR)检测 PPARα mRNA、SREBP-1c mRNA、FAS mRNA 及 Lipin-1 mRNA 表达 干预24 h后收集细胞,根据RNA提取试剂盒说明书提取各组细胞总RNA,按照逆转录试剂盒说明书将其逆转录为cDNA,扩增各目的基因,分析其阈值及C_t。获得相对mRNA表达量,其中GAPDH作为内参,主要基因引物序列见表2。

表2 各基因上下游引物序列

目的基因	引物序列	长度/bp
PPARα	F:TCGGCGAGGATAGTCTGGAAGC;R:ACCACAGGATAAGTACCAGGAG	136
SREBP-1c	F:CACTGCTCGTAGATCGGAGAGAAG;R:TTGTCATTGATGAGGAGCGGTAG	142
FAS	F:AATTCGCGCATAAGCCCTGTCCTC;R:GTCTGTGACTCCTCCCTCTCTGG	110
Lipin1	F:GCCATTACAGCGAATCTTCAGAC;R:AGGCTCCAGGCTCTTCTTCATTCAC	127
GAPDH	F:GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT;R:GGCTGTGTCATACTTCTCATGG	197

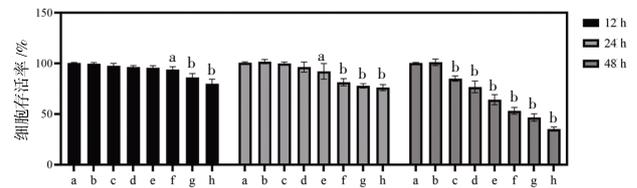
2.5 蛋白质印迹法(Western blotting)检测 PPARα、SREBP-1c、FAS 及 Lipin-1 蛋白表达 干预24 h收集细胞,添加RIPA裂解液提取细胞总蛋白,并使用BCA法蛋白定量。加入上样缓冲液,95°煮沸5 min变性。将变性蛋白样品经5%SDS-PAGE凝胶电泳,转至已用甲醛活化的PVDF膜,用5%的脱脂牛奶(TBST)封闭1 h,然后加入一抗溶液 PPARα(1:1 000)、SREBP-1c(1:500)、FAS(1:1 000)、Lipin-1(1:500),并在4 ℃孵育过夜。用TBST在室温下脱色3次,每次5 min,加入相应二抗

(1:10 000)室温孵育1 h,依法脱色3次,洗膜结束后,将PVDF膜的蛋白于ECL化学发光试剂充分接触,成像系统检测,用Image J图像分析软件分析各目标条带的灰度值(内参:GAPDH)。

2.6 统计学方法 使用SPSS 25.0软件、GraphPad Prism 9.0进行数据分析及绘图。计量资料用“均数±标准差”(x̄±s)表示。本研究的所有数据满足正态分布,多组间比较使用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD检验。P<0.05为差异有统计学意义。

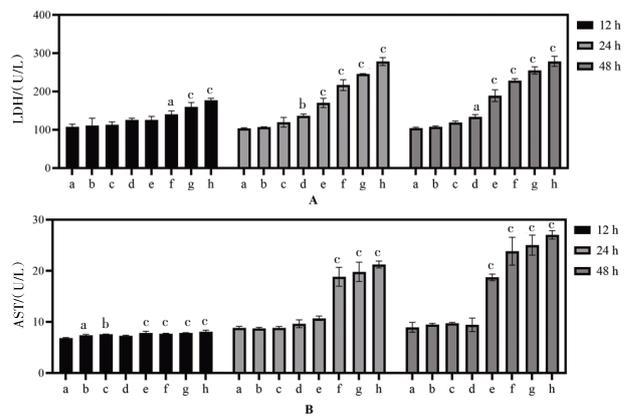
3 结果

3.1 不同乙醇浓度对LO2细胞存活率及LDH、AST的影响 与空白对照组比较,当乙醇浓度不断升高,细胞存活率逐渐下降,其中干预24 h后细胞存活率明显降低(P<0.001)。(见图1)与空白对照组比较,细胞上清液LDH、AST水平随着乙醇作用时间的延长和乙醇浓度的上升逐渐升高,特别是乙醇浓度在2.5%~5.0%、干预24 h后升高明显(P<0.001),故确定用2.5%乙醇作用LO2细胞24 h进行造模。(见图2)



注:a.空白对照组;b.0.5%乙醇组;c.1.0%乙醇组;d.1.5%乙醇组;e.2.0%乙醇组;f.2.5%乙醇组;g.3.0%乙醇组;h.5.0%乙醇组;与空白对照组比较,^aP<0.05,^bP<0.01。

图1 不同浓度乙醇处理 LO2 细胞 12 h、24 h、48 h 的细胞存活率 (x̄±s, n=5)



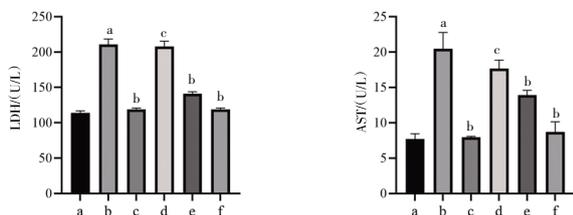
注:a.空白对照组;b.0.5%乙醇组;c.1.0%乙醇组;d.1.5%乙醇组;e.2.0%乙醇组;f.2.5%乙醇组;g.3.0%乙醇组;h.5.0%乙醇组;与正常组比较,^aP<0.05;^bP<0.001;^cP<0.001。

图2 不同浓度乙醇干预 12 h、24 h、48 h 对细胞中 LDH 和 AST 含量的影响 (x̄±s, n=5)

表1 实验分组

组别	溶液配置
正常对照组	89.0%DMEM培养基+10.0%正常大鼠血清培养+1.0%青链霉素
模型组	86.5%DMEM培养基+2.5%乙醇培养+10.0%正常大鼠血清培养+1.0%青链霉素
美他多辛组	86.5%DMEM培养基+2.5%乙醇培养+10.0%美他多辛含药血清+1.0%青链霉素
枳椇保肝降脂方低剂量组	94.0%DMEM培养基+2.5%乙醇培养+2.5%枳椇保肝降脂方含药血清+1.0%青链霉素
枳椇保肝降脂方中剂量组	91.5%DMEM培养基+2.5%乙醇培养+5.0%枳椇保肝降脂方含药血清+1.0%青链霉素
枳椇保肝降脂方高剂量组	86.5%DMEM培养基+2.5%乙醇培养+10.0%枳椇保肝降脂方含药血清+1.0%青链霉素

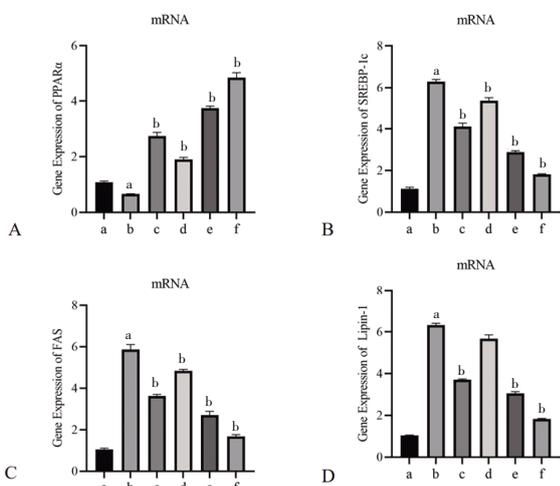
3.2 枳葛保肝降脂方含药血清对酒精性肝病LO2细胞LDH、AST的影响 与正常对照组比较,模型组LDH、AST水平明显升高($P<0.001$);与模型组比较,各给药组上清液(除枳葛保肝降脂方低剂量组外)中LDH、AST水平均呈现不同程度的降低($P<0.001$),且高剂量组效果显著。(见图3)



注:a.正常对照组;b.模型组;c.美他多辛组;d.枳葛保肝降脂方低剂量组;e.枳葛保肝降脂方中剂量组;f.枳葛保肝降脂方高剂量组;与正常对照组比较,^a $P<0.001$,与模型组比较,^b $P<0.001$,^c $P>0.05$ 。

图3 枳葛保肝降脂方含药血清对酒精性肝病 LO2 细胞上清液 LDH、AST 含量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

3.3 枳葛保肝降脂方含药血清对酒精性肝病LO2细胞PPAR α mRNA、SREBP-1c mRNA、FAS mRNA及Lipin-1 mRNA表达的影响 与正常对照组比较,模型组细胞内的PPAR α mRNA表达显著降低($P<0.001$),SREBP-1c、FAS、Lipin-1mRNA的表达显著升高($P<0.001$)。与模型组比较,枳葛保肝降脂方低、中、高剂量组细胞内的PPAR α 表达显著升高($P<0.001$),SREBP-1c、FAS、Lipin-1mRNA表达显著降低($P<0.001$)。(见图4)

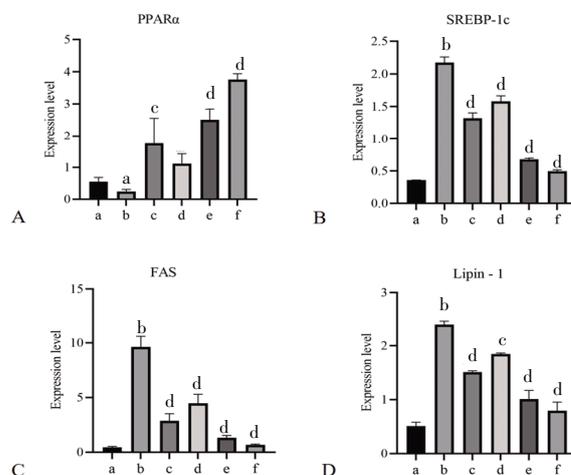


注:a.正常对照组;b.模型组;c.美他多辛组;d.枳葛保肝降脂方低剂量组;e.枳葛保肝降脂方中剂量组;f.枳葛保肝降脂方高剂量组;与正常对照组比较,^a $P<0.001$,与模型组比较,^b $P<0.001$ 。

图4 枳葛保肝降脂方含药血清对酒精性肝病 LO2 细胞内 PPAR α mRNA、SREBP-1c mRNA、FAS mRNA 及 Lipin-1 mRNA 表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

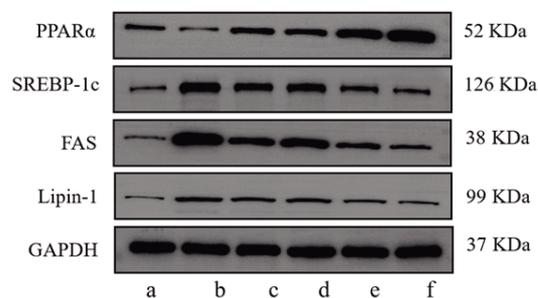
3.4 枳葛保肝降脂方含药血清对酒精性肝病LO2细胞PPAR α 、SREBP-1c、FAS及Lipin-1蛋白表达的影响 与正常对照组比较,模型组细胞内PPAR α 蛋白表达降低($P<0.05$),SREBP-1c、FAS、Lipin-1蛋白表达显著升高($P<0.001$)。与模型组比较,除

枳葛保肝降脂方低剂量组中的PPAR α 蛋白表达差异无统计学意义外($P>0.05$),枳葛保肝降脂方中、高剂量组中PPAR α 蛋白表达显著升高($P<0.001$),SREBP-1c、FAS、Lipin-1蛋白表达均降低($P<0.05$ 或 $P<0.001$)。(见图5~6)



注:a.正常对照组;b.模型组;c.美他多辛组;d.枳葛保肝降脂方低剂量组;e.枳葛保肝降脂方中剂量组;f.枳葛保肝降脂方高剂量组;与正常对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.001$,^c $P<0.05$,^d $P<0.001$ 。

图5 枳葛保肝降脂方含药血清对酒精性肝病 LO2 细胞内 PPAR α 、SREBP-1c、FAS 及 Lipin-1 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)



注:a.正常对照组;b.模型组;c.美他多辛组;d.枳葛保肝降脂方低剂量组;e.枳葛保肝降脂方中剂量组;f.枳葛保肝降脂方高剂量组。

图6 各组 LO2 细胞 PPAR α -SREBP-1c-FAS 通路相关蛋白表达条带图

4 讨 论

对于长期饮酒导致的酒精性肝病来说,脂肪堆积是最早期及最常见的反应,故维持脂质代谢的稳态尤其重要。PPAR α 是核激素受体家族的一员,作为受体配体激活的核内转录因子,它参与调节脂肪酸的运输、酯化、氧化的过程,对维持脂质平衡至关重要^[13]。SREBP-1c与酒精诱导的脂肪变性的发病机制有关。SREBP-1c是一种调节脂肪生成基因ACC、FAS表达的转录因子。研究表明SREBP-1c敲除的小鼠受到保护,免受酒精诱导的肝脂肪变性的影响^[14]。Lipin-1在ALD的发展中起着关键作用,参与脂肪酸氧化、甘油三酯(TG)的合成。Lipin-1表达受多种信号转导分子的调节,其中包括SREBP-1c的调节^[15]。因此,调节信号通路PPAR α -SREBP-1c-FAS是治疗酒精性肝病有前途的治疗策略。

枳葛保肝降脂方由6味药食同源的中药(枳椇子、葛根、桑椹、山楂、青果等)组成,具有解酒保肝降脂、补肾健脾和胃之功效^[16-17]。根据《中药大辞典》^[18]记载,枳椇子主醉酒,烦渴,呕吐,二便不利;葛根解酒毒,解肌退热,生津止渴,透疹,升阳止泻;桑椹滋阴补血,生津润燥;山楂消食健胃,行气散瘀,化浊降脂。现代研究发现枳椇子可以通过上调PPAR α 等脂肪酸氧化基因的表达,抑制脂肪合成酶活性,降低肝脏脂质含量及脂滴,降低TG水平^[19];葛根可通过下调SREBP-1c抑制肝脏脂质积累,减轻乙醇诱导的肝损伤^[20];山楂可通过激活PPAR α 以改善血脂异常或肥胖^[21-23];青果亦可降低SREBP1c、FAS的表达,上调脂质氧化因子PPAR α 抑制脂肪生成^[24]。前期研究发现枳葛保肝降脂方能够有效地优化乙醇导致的肝脏脂质代谢异常。本研究结果显示:2.5%乙醇作用于细胞24 h后,细胞存活率明显降低($P<0.001$),且细胞上清液细胞LDH和AST水平较前升高($P<0.001$),乙醇导致的肝损伤明显,因此最终选取2.5%乙醇浓度干预细胞24 h进行ALD造模。与正常对照组比较,模型组中细胞上清液中LDH、AST水平显著升高($P<0.001$),且细胞组织中的PPAR α mRNA表达降低,SREBP-1c、FAS、Lipin-1mRNA表达显著升高($P<0.001$),PPAR α 蛋白表达水平降低,SREBP-1c、FAS、Lipin-1蛋白表达水平显著升高($P<0.001$);当乙醇造模时,同时予以不同剂量的中药含药血清干预24 h后,细胞上清液中的LDH、AST水平降低($P<0.001$),枳葛保肝降脂方低、中、高剂量组细胞中PPAR α mRNA表达呈不同程度的升高,SREBP-1c、FAS、Lipin-1mRNA表达也呈不同程度的降低,与之一致的是PPAR α 蛋白表达水平呈不同程度的升高,SREBP-1c、FAS、Lipin-1蛋白表达水平也呈不同程度的降低,其中枳葛保肝降脂方高剂量组效果显著($P<0.001$)。

综上所述,枳葛保肝降脂方具有改善乙醇诱导肝细胞导致的异常脂代谢作用,其改善异常脂代谢的机制可能与激活PPAR α 通路,抑制SREBP-1c、FAS、Lipin-1的生成有关。但本研究仅在体外细胞模型中得到验证,本课题组下一步将通过PPAR α 激动剂补充论证,以期为ALD诊治提供更为可靠的理论依据。

参考文献

[1] SINGAL A K, ARSALAN A, DUNN W, et al. Alcohol-associated liver disease in the United States is associated with severe forms of disease among young, females and Hispanics[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(4): 451-461.

[2] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537.

[3] DONG X C. Sirtuin 6—a key regulator of hepatic lipid metabolism and liver health[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 663.

[4] LIM S H, LEE H S, HAN H K, et al. Saikosaponin A and D inhibit adipogenesis via the AMPK and MAPK signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11409.

[5] LI D, CHENG M, NIU Y Q, et al. Identification of a novel human long non-coding RNA that regulates hepatic lipid metabolism by inhibiting SREBP-1c [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(3): 349-357.

[6] CAI H Y, WEN Z G, LI X M, et al. *Lactobacillus plantarum* FRT10 alleviated high-fat diet-induced obesity in mice through regulating the PPAR α signal pathway and gut microbiota[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(13): 5959-5972.

[7] HUANG X J, HE C J, LIANG S, et al. *Veratilla baillonii* franch could alleviate lipid accumulation in LO2 cells by regulating oxidative, inflammatory, and lipid metabolic signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 575772.

[8] 侯英. 枳葛口服液含药血清对乙醇诱导L-02细胞氧化损伤的保护机制研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.

[9] 吴健宇, 穆静, 李仪奎. 血清药理学方法体外实验系统的血清添加量问题[J]. *上海中医药杂志*, 2001, 35(9): 8-11.

[10] 孟雪, 吴鸿. 中药含药血清制备的研究进展与思考[J/OL]. *辽宁中医杂志*, 1-8(2024-10-23). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20241022.1807.074.html>.

[11] 林陶秀, 张文娟, 张悦健, 等. 最佳中药含药血清浓度的筛选方法研究现状[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(2): 195-202.

[12] 张君涛, 王平, 刘爱峰, 等. 中药含药血清制备方法的研究概述[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(11): 4006-4009.

[13] WANG Y P, NAKAJIMA T, GONZALEZ F J, et al. PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2061.

[14] YIN H Q, KIM M, KIM J H, et al. Differential gene expression and lipid metabolism in fatty liver induced by acute ethanol treatment in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 223(3): 225-233.

[15] FANG C Q, PAN J H, QU N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 970292.

[16] 黄旭, 龙宇, 李波, 等. 基于网络药理学与实验研究探讨枳葛保肝降脂方治疗酒精性肝病的作用机制[J]. *湖南中医杂志*, 2024, 40(7): 173-182.

[17] 刘榕, 刘鹏, 李志, 等. 枳葛保肝降脂方通过调控PPAR α -LXR α -ABCA1信号通路对酒精性肝病大鼠胆固醇代谢的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(12): 4164-4169.

[18] 卫生报馆编辑部. *中药大辞典*[M]. 影印本. 上海: 上海交通大学出版社, 2018.

[19] CHOI R Y, WOO M J, HAM J R, et al. Anti-steatotic and anti-inflammatory effects of *Hovenia dulcis* Thunb. extracts in chronic alcohol-fed rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 393-401.

(下转第46页)

- 109939.
- [11] 陈薇薇,沈丕安,苏晓.沈丕安从痹辨治系统性红斑狼疮学术经验[J].上海中医药杂志,2018,52(4):2-5,1.
- [12] 唐华燕,姚重华,沈丕安.沈丕安名中医重用生地黄在风湿病治疗中的经验摘要[J].风湿病与关节炎,2022,11(3):37-40.
- [13] 郑晓珂,贾玉光,冯志毅,等.生地黄免疫抑制活性部位HPLC指纹图谱研究[J].中药材,2013,36(12):1933-1936.
- [14] 陈焰.金银花与忍冬藤的药理作用差异简述[J].中国继续医学教育,2017,9(17):198-199.
- [15] 苏晓,陈薇薇,杨旭鸣,等.复方生地合剂联合西药治疗系统性红斑狼疮阴虚内热型33例临床观察[J].中医杂志,2015,56(14):1212-1215.
- [16] 邝少松,杨林,严家荣,等.系统性红斑狼疮MRL/lpr小鼠的免疫作用机制[J].中国比较医学杂志,2018,28(4):38-42.
- [17] HARADA T, YAMASHITA H, NAKAJIMA S, et al. Lupus nephritis prolongs improvement of serositis in systemic lupus erythematosus[J]. Joint Bone Spine,2024,91(4):105727.
- [18] 曾君,翟志芳.IL-2在系统性红斑狼疮中的作用研究进展[J].中国免疫学杂志,2022,38(8):1012-1016.
- [19] FORTELNY N, FARLIK M, FIFE V, et al. JAK-STAT signaling maintains homeostasis in T cells and macrophages[J]. Nat Immunol,2024,25(5):847-859.
- [20] PHILIPS R L, WANG Y X, CHEON H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do[J]. Cell,2022,185(21):3857-3876.
- [21] 夏文,胡伟新.Janus激酶抑制剂治疗系统性红斑狼疮的研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2024,33(1):64-70.
- [22] 李海东,王旭,王艺睿,等.芦丁通过抑制JAK2-STAT3信号通路活性改善MRL/lpr狼疮小鼠的肾损伤[J].医药导报,2023,42(2):160-166.
- [23] YOU H X, ZHANG G Z, WANG Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: The experience from a single centre[J]. Ann Rheum Dis,2019,78(10):1441-1443.
- [24] HASNI S A, GUPTA S, DAVIS M, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus[J]. Nat Commun,2021,12:3391.
- [25] RICHTER P, CARDONEANU A, BURLUI A M, et al. Why do we need JAK inhibitors in systemic lupus erythematosus?[J]. Int J Mol Sci,2022,23(19):11788.
- [26] 陈薇薇,肖小莉,苏励,等.复方生地合剂从TLR-NF-κB通路调节MRL/lpr小鼠Th17/Treg平衡[J].中华中医药杂志,2020,35(10):5270-5273.
- [27] LIU W P, ZHANG S M, WANG J B. IFN-γ, should not be ignored in SLE[J]. Front Immunol,2022,13:954706.
- (收稿日期:2024-12-20 编辑:蒋凯彪)

(上接第16页)

- [20] HU Y, WANG S X, WU L, et al. Puerarin inhibits inflammation and lipid accumulation in alcoholic liver disease through regulating MMP8[J]. Chin J Nat Med,2023,21(9):670-681.
- [21] CHENG L, YANG Q L, LI C H, et al. Preparation, structural characterization, bioactivities, and applications of *Crataegus* spp. polysaccharides: A review[J]. Int J Biol Macromol,2023,253(Pt 2):126671.
- [22] KUO D H, YE H C H, SHIEH P C, et al. Effect of Shanzha, a Chinese herbal product, on obesity and dyslipidemia in hamsters receiving high-fat diet[J]. J Ethnopharmacol,2009,124(3):544-550.
- [23] DEHGHANI S, MEHRI S, HOSSEINZADEH H. The effects of *Crataegus pinnatifida* (Chinese hawthorn) on metabolic syndrome: A review[J]. Iran J Basic Med Sci,2019,22(5):460-468.
- [24] YE H Y T, CHIANG A N, HSIEH S C. Chinese olive (*Canarium album* L.) fruit extract attenuates metabolic dysfunction in diabetic rats[J]. Nutrients,2017,9(10):1123.
- (收稿日期:2024-11-21 编辑:罗英姣)