



金线莲昔对小鼠酒精性肝损伤的作用机制研究

胡文字，史文俊，王学武，李硕硕

Mechanism of *Kinsenoside* in alcoholic liver injury in mice

HU Wenyu, SHI Wenjun, WANG Xuewu, LI Shuoshuo

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202309030>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

七味脂肝方对非酒精性脂肪性肝炎动物模型的药效学评价

Pharmacodynamic effects of Qiwei Zhigan prescription on non-alcoholic steatohepatitis in animal model

药学实践与服务. 2024, 42(9): 389–398 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404096

一种中药组合物对ANIT诱导的小鼠胆汁淤积肝损伤的保护作用研究

The protective effect of a traditional chinese medicine composition on ANIT induced liver injury in mice with cholestasis

药学实践与服务. 2024, 42(12): 508–511, 519 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202305008

药物性肝损伤不良反应分析

Adverse reaction analysis of drug-induced liver injury

药学实践与服务. 2025, 43(1): 26–29, 40 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404034

黄芪甲苷衍生物治疗慢性心力衰竭小鼠的药效评价及作用机制研究

Efficacy and mechanism of astragaloside IV derivatives on chronic heart failure in mice

药学实践与服务. 2024, 42(5): 190–197 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310004

菸花昔长期给药对脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能的影响

Effects of long-term administration of nicotiflorin on neurological function in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury

药学实践与服务. 2025, 43(5): 228–234 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407038

米格列醇激活UCP1介导棕色脂肪改善冷暴露小鼠损伤的研究

Anti-frostbite effect of miglitol on cold-exposed mice through UCP1-mediated thermogenic activation

药学实践与服务. 2025, 43(1): 1–5, 16 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404005



关注微信公众号，获得更多资讯信息

·论著·

金线莲昔对小鼠酒精性肝损伤的作用机制研究

胡文字^{1,2}, 史文俊^{2,3}, 王学武⁴, 李硕硕^{1,2}(1. 北京中医药大学生命科学学院, 北京 100105; 2. 军事医学研究院军事认知与脑科学研究所, 北京 100850; 3. 中央民族大学生命与环境科学学院脑转化科学中心, 北京 100081; 4. 山东省临沂市兰陵县皮肤病防治站, 山东 临沂 277700)

[摘要] 目的 该研究在小鼠慢性和急性酒精性肝损伤模型上, 探讨金线莲 (*Anoectochilus roxburghii*, AR) 有效成分金线莲昔 (*kinsenoside*, KD) 对酒精性肝损伤的保护作用及机制, 为酒精性肝损伤的药物开发提供理论基础。方法 分别建立小鼠慢性和急性酒精性肝损伤模型, 通过灌胃给药分别给予金线莲和金线莲昔处理, 期间每日记录体重变化; 实验终点测定肝指数、分析血清中肝损伤相关因子(丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)和血脂水平(甘油三酯、胆固醇), 结合肝脏组织病理学染色分析肝损伤情况; 通过对脂质代谢关键因子-过氧化物酶体增殖物激活受体 α (*PPAR\alpha*) 和固醇调节元件结合蛋白 1 (*SREBP1*) 的表达检测, 探索金线莲昔发挥作用的潜在机制。结果 金线莲昔在两种酒精性肝损伤模型中均显著改善肝脏空泡化和脂质沉积。在小鼠慢性酒精性肝损伤模型中, 经 KD 和 AR 治疗后, 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 显著降低 ($P<0.05, P<0.001$); KD 和 AR 治疗后 *SREBP1* 的转录活性显著降低 ($P<0.01, P<0.05$)。急性酒精性肝损伤模型中, KD 和 AR 治疗后 AST 均显著降低 ($P<0.01, P<0.01$), 且 TG 水平明显下降 ($P<0.01, P<0.01$)。结论 KD 作为 AR 的主要活性成分, 在小鼠保肝护肝中发挥主要作用。KD 可明显缓解慢性和急性酒精性肝损伤, 减轻肝组织的脂质沉积; KD 通过增加 *PPAR\alpha* 促进脂质分解, 抑制 *SREBP1* 表达, 减少脂质的合成积累, 从而发挥调节脂代谢的作用, 提示 KD 作为 AR 的有效成分, 是一种潜在的治疗酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 的药物。

[关键词] 金线莲昔; 酒精性肝损伤; 脂质沉积; 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ; 固醇调节元件结合蛋白 1

[文章编号] 2097-2024(2026)01-0012-08

[DOI] [10.12206/j.issn.2097-2024.202309030](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202309030)

Mechanism of *Kinsenoside* in alcoholic liver injury in mice

HU Wenyu^{1,2}, SHI Wenjun^{2,3}, WANG Xuewu⁴, LI Shuoshuo^{1,2}(1. School of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100105, China; 2. Institute of Military Cognition and Brain Sciences, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China; 3. Center on Translational Neuroscience, College of Life & Environmental Science, Minzu University of China, Beijing 100081, China; 4. Lanling County Skin Disease Prevention Station of Shandong Province, Linyi 277700, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect and potential mechanism of *kinsenoside* (KD)-the main ingredient of *Anoectochilus roxburghii* (AR) on alcoholic liver injury in mouse models of chronic and acute alcoholic liver injury, and provide a theoretical basis for the development of drugs for alcoholic liver injury. **Methods** Chronic and acute alcoholic liver injury mouse models were induced by feeding liquid diet containing 30% alcohol and gavage of high doses of alcohol (6 g/kg), respectively. The KD (50 mg/kg) and AR (250 mg/kg) were administrated by intragastric administration. Body weight, liver index, serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels, serum total triglyceride (TG) and cholesterol (TC) levels were measured; hematoxylin-eosin and oil red O staining was performed on liver tissues; lipid metabolic related genes (*PPAR\alpha* and *SREBP1*) expression levels were detected by QPCR. **Results** Both models of alcoholic liver injury resulted in increased hepatic transaminase activity and elevated lipids, accompanied by massive vacuolar structure and lipid droplet formation in pathological liver sections. In the chronic alcoholic liver injury model, ALT and AST were significantly reduced after KD or AR treatment ($P<0.05, P<0.001$); the transcriptional activity of *SREBP1* was significantly reduced after KD or AR treatment ($P<0.01, P<0.05$). In the acute alcoholic liver injury model, AST was significantly reduced after KD or AR treatment ($P<0.01, P<0.01$), and TG level was significantly decreased ($P<0.01, P<0.01$). **Conclusion** KD, as the main active ingredient of AR, played a major role in hepatoprotection in mice. KD treatment significantly alleviated chronic and acute alcoholic liver injury and reduced the lipid

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U2004201); 中央高校基本科研业务费专项资金(2023-JYB-XJSJJ010)

[作者简介] 胡文字, 博士研究生, 研究方向: 中药药理学, Tel: 17670753257, Email:hwyu0529@163.com

[通信作者] 李硕硕, 博士, 副教授, 研究方向: 中药药理药效评估, Tel: 13240389311, Email:lishuoshuo2011@163.com

deposition in liver; KD promoted lipolysis by increasing *PPAR α* and inhibiting the expression of *SREBP1* to reduce the synthesis and accumulation of lipids, thus exerting its role in regulating lipid metabolism, which suggested that KD, as the active ingredient of AR, could be a potential drug for the treatment of ALD.

[Key words] *kinsenoside*; alcoholic liver injury; lipid deposition; *PPAR α* ; *SREBP1*

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)包括广泛的肝病变,从脂肪变性到脂肪性肝炎、纤维化、肝硬化和肝癌^[1-4],目前仍然是肝脏疾病发病和死亡的主要原因。据统计,ALD 的患病率在全球范围内持续增长,ALD 严重影响着人类健康和生活质量。

在酒精性肝损伤中,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)明显上升,血脂代谢异常,血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)上调,肝细胞损伤严重,肝脏脂质严重堆积,出现大量空泡^[5-6]。ALD 的早期阶段为酒精性脂肪肝,由脂质异常积累引起^[7-8]。乙醇通过固醇调节元件结合蛋白 1(*SREBP1*)来刺激脂肪生成^[9];乙醇还能通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (*PPAR α*)的转录活性和 DNA 结合能力来抑制脂肪酸氧化^[10],降低脂质的分解,影响肝脏的脂质代谢^[11]。

ALD 的临床治疗主要包括抗氧化剂和抗炎药物,如水飞蓟素和甘草酸制剂^[12];然而,这些药物的疗效和治疗范围有限,且缺少有效的治疗方式或药物来预先保护肝脏和减缓 ALD 的进程。草药及其活性单体因其低毒性、多靶点作用和其他作用而越来越受到关注。金线莲 (*Anoectochilus roxburghii*, AR) 是一种被用作治疗肝病、糖尿病、高血压、癌症、手足口病和骨关节炎的传统中药^[13],其具有抗炎、抗血脂、护肝的作用^[14];金线莲含有多种活性成分,包括糖苷、生物碱、多糖、黄酮等^[15]。目前金线莲肝脏保护作用的有效成分尚不清楚,而其主要成分金线莲苷是否作为金线莲发挥护肝作用的主要有效成分需要进一步研究,近年来研究发现金线莲苷(*Kinsenoside*, KD)具有减轻肝脏纤维化,抑制炎症反应,减轻氧化应激的作用^[16],可能是金线莲发挥保肝护肝的有效成分。因此,本文旨在探究金线莲中的主要活性成分 KD 对于小鼠酒精性肝损伤的防护作用,及 KD 在酒精性肝病中的肝脏保护潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物、试剂和仪器

1.1.1 实验动物

实验使用小鼠均为 C57BL/6, 雄性, 8~10 周

龄, 体重 20~25 g, 购自斯贝福。实验动物生产许可证号: SCXK(京)2019-0010, 动物合格证编号: No.110324220103927236, 动物饲养于军事医学研究院 SPF 级动物房, 环境设施使用许可证号: syxk(军)2019-0004, 饲养湿度 40%~60%, 温度为 22~25 °C, 执行 12 h 昼夜周期, 小鼠自由摄食及饮水。所有动物相关实验均获得军事医学研究院动物福利委员会审查和批准, 伦理审批号: IACUC-DWZX-2021-637。在给予特殊饮食之前, 小鼠自由饮食和饮水, 适应环境 1 周后开始实验。急性酒精性肝损伤模型和慢性酒精性肝损伤模型, 均设 4 组, 即对照组、酒精对照组、金线莲苷组、金线莲粉末组, 每组各 6 只。

1.1.2 实验试剂

Lieber-DeCarli 标准型液体模型饲料(购自南通特洛菲, TP 4030C), 5% 乙醇液体饲料(购自南通特洛菲, TP 4030D), 金线莲苷(购自乐美天生物, DJ0053-0500), 金线莲粉末(金线莲 -80 °C 放 3 个月, 打碎即可), 油红 O 染料(sigma, O0625-25G), 苏木素伊红(HE)染色试剂盒(碧云天, C0105M)。

1.1.3 实验耗材

液体饲料喂养瓶(购自南通特洛菲, 001 型/50 ml 玻璃喂养瓶(挂钩))。

1.1.4 实验仪器

普通 PCR 仪(Bio-Rad, MyCycler)、荧光定量 PCR 仪(Applied Biosystems, QuantStudio3)、离心机(Eppendorf, 5424)、台式冷冻离心机(Eppendorf, 5417R)、酶标仪(TECAN, Infinite M200)。

1.2 方法

1.2.1 Gao-Binge 模型和急性酒精模型的构建

慢性酒精性肝损伤模型(Gao-Binge 模型^[17])(图 1): 采用 C57BL/6 雄性小鼠, 先给予小鼠 5 d 的 Lieber-DeCarli 对照液体饮食(该食料的配方含粉末状酪蛋白、玉米油、橄榄油、右旋糖酐、麦芽糖、酒精、维生素、混合盐类、角叉菜胶。其中酒精给予量占总热量的 40% 左右)。适应期后采用含 5% 的乙醇液体饲料喂养 10 d, 在第 16 天上午 7 至 9 时对小鼠进行 1 次 31.5% 的高浓度酒精灌胃, 剂量为 5 g/kg 体重。饲料需当天配制。实验期间不再额外提供固体饲料及饮水, 液体饲料作为实

验动物唯一的营养与水分来源。正常组(6只):15 d对照液体饮食,第16天灌胃一次45%麦芽糖糊精(9 g/kg);模型组(3×6只):5 d对照液体饮食,10 d5%乙醇液体饮食,其中,KD组每天灌胃一次金线莲昔(50 mg/kg),AR组每天灌胃一次金线莲粉末(250 mg/kg),第16天上午7至9时灌胃一次31.5%的高浓度酒精(5 g/kg)。

急性酒精性肝损伤模型^[18]:采用C57BL/6雄性小鼠,实验动物自由饮水,普通饲料喂养。第1~6天,对照组(6只)和模型组(6只)灌胃生理盐水,KD组(6只)灌胃金线莲昔(50 mg/kg,早晚各灌胃1次),AR组(6只)灌胃金线莲粉末(250 mg/kg,早晚各灌胃1次);第6~7天除空白组外,都灌胃乙醇(100%乙醇,按照6 g/kg剂量,早晚各灌胃1次)。

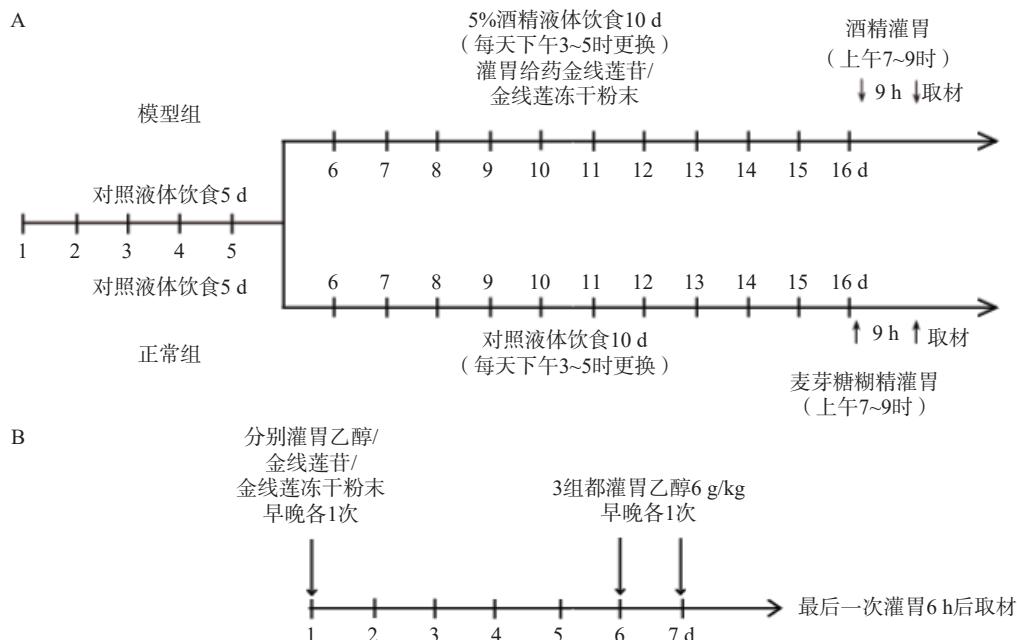


图1 急/慢性酒精性肝损伤模型建立及药物干预流程图

A.慢性酒精性肝损伤模型(Gao-Binge模型^[17]);B.急性酒精性肝损伤模型^[18]

1.2.2 样本采集

所有小鼠称取体重后,取血,测量肝脏湿重,剪切取材,制备肝脏冰冻切片和石蜡切片标本,留取部分肝脏冻存于-80℃超低温冰箱,用于生化检测及血清学检测等实验。

1.2.3 HE染色

石蜡切片3 μm厚切,经60℃烤片,进行脱蜡复水,依次进二甲苯(2次,10 min/次),100%乙醇(2次,5 min/次),95%乙醇(2次,5 min/次),85%乙醇(1次,5 min),75%乙醇(1次,5 min),水。苏木素染色5 min,1%盐酸-乙醇分化液分化3~10 s,温水浸泡返蓝。过95%乙醇,入伊红染液3~10 s,95%乙醇洗去浮色。过100%乙醇,二甲苯脱水透明,中性树脂封片。

1.2.4 油红O染色

从-80℃取出冰冻切片,-20℃融化20 min,然后在室温回温20~30 min,蒸馏水洗3次,洗去残留的包埋剂;在60%异丙醇中静置2 min;用吸水纸擦去多余的异丙醇,浸泡在油红O工作液中,

室温,30 min;60%异丙醇调色:在显微镜下操作,需要严格控制时间,否则会导致脂滴弥散;封片:使用PBS与甘油1:1混合,进行封片。

1.2.5 血清学指标检测

小鼠心脏取血后,室温静置30 min,3 000 r/min离心10 min后,分离得到血清,检测小鼠血清相关指标(肝功能:ALT、AST,血脂:TG、TC)。

1.2.6 RNA提取、反转录及定量检测

肝脏组织采用Trizol法提取总RNA,测定浓度后,取1 μg RNA作为模板,用反转录试剂盒(全式金)按说明将其反转录成cDNA。得到的cDNA用实时荧光定量PCR试剂盒(GeneStar)检测mRNA表达水平,引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

基因名称	上游引物	下游引物
β -actin	GGCTGTATTCCCCCT CCATCG	CCAGTTGGTAACAA TGCCATGT
SREBP1	CTGTCTCACCCCCCA GCATAG	GATGTGCGAAGTGG ACACAG
PPAR α	GTGGGTGGTTGAAT CGTGAG	GCAGTGGAGTTGG GTTGG

1.3 数据处理及分析

所得实验数据用Excel分析软件进行统计分析，并用GraphPadPrism9.0作图，所列数据为(均值±标准误)。

2 结果

2.1 给予KD/AR粉末对小鼠体重的影响

慢性酒精性肝损伤模型小鼠由于食物更换，引起小鼠体重下降，但是各组之间无明显差异(图2A)；急性酒精性肝损伤模型组小鼠在最后2d急性酒精灌胃期间体重骤降，给予AR或KD后与模型组无显著差异(图2B)。相比于对照组，慢性酒精性肝损伤模型组及给予AR或KD组小鼠的肝脏重量显著增加，而相比于模型组，给予AR或KD对

于小鼠肝重量无明显差异(图2C)，急性酒精性肝损伤模型组小鼠的肝脏重量无差异，给予AR或KD后小鼠的肝重量也未出现明显变化(图2D)，慢性模型组及给予AR组小鼠肝脏指数增加，给予KD组小鼠肝脏指数无明显变化(图2E)，急性酒精性肝损伤模型组及给予AR和KD组小鼠肝脏指数无差异(图2F)。

2.2 KD对小鼠的血脂代谢紊乱和肝功能损伤的影响

为了明确KD对酒精性肝损伤小鼠肝功能的影响，本研究分别检测了小鼠血清中肝转氨酶水平(ALT、AST)和脂质含量(TC、TG)。慢性酒精性肝损伤模型中，与对照组相比，模型组小鼠血清肝转氨酶ALT、AST水平显著升高，KD治疗后ALT

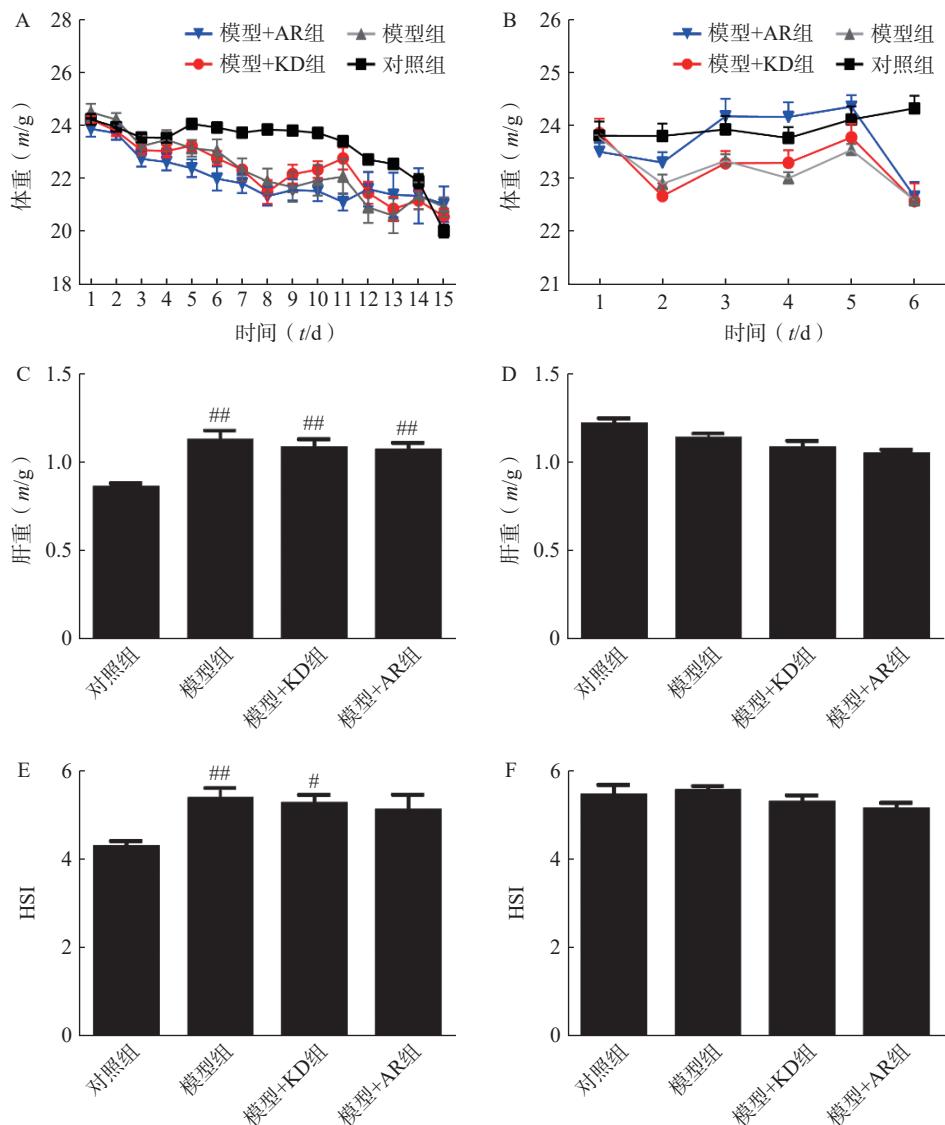


图2 一般机体指标检测

注：肝脏指数(HSI)=肝重(g)×100/体重(g)，其中，A、C、E是慢性酒精性肝损伤模型，B、D、F是急性酒精性肝损伤模型。所有数据采用(均数±标准差)描述，组间比较采用卡方检验，两样本比较使用t检验，每组样本量n=3。

*P<0.05, **P<0.01, 与对照组比较。

明显降低, AR治疗后有降低趋势但无统计学差异(图3A), 而AST水平KD和AR治疗后均显著降低(图3B)。急性酒精性肝损伤模型中, 各组

ALT水平无统计学差异(图3C), 模型组AST水平显著升高, KD和AR治疗后都有显著降低(图3D)。慢性酒精性肝损伤模型中, 各组TG、TC水平无统

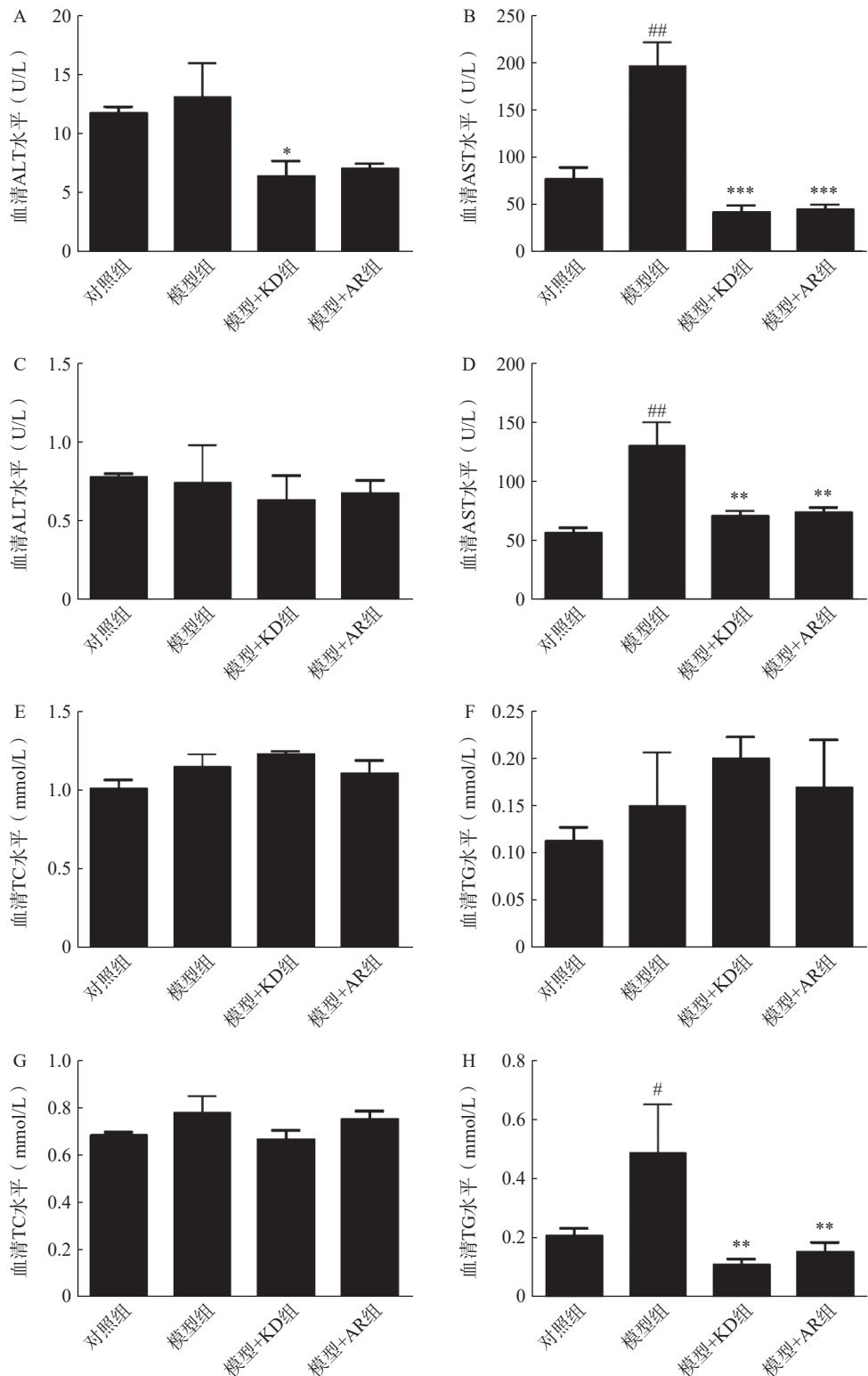


图3 金线莲对小鼠酒精性肝损伤的影响

注: AR: 金线莲, KD: 金线莲苷。主要检测指标为血清中肝转氨酶水平(ALT、AST)和脂质含量(TC、TG)。其中A、C、E、G为慢性酒精性肝损伤模型, B、D、F、H为急性酒精性肝损伤模型。所有数据采用(均数±标准差)描述, 组间比较采用卡方检验, 两样本比较使用t检验, 每组样本量n=3。

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, 与模型组比较; #P<0.05, ##P<0.01, 与对照组比较。

计学差异(图3E、3F)。急性酒精性肝损伤模型中,各组TC水平无明显差异(图3G),而与对照组相比,模型组小鼠血清的TG水平显著升高,KD和AR给药后TG水平都显著降低,但KD降低趋势更为明显(图3H)。综上,KD和AR给药后可降低小鼠的血脂和肝转氨酶水平,其中KD的降血脂和改善肝功能作用更加显著,表明KD作为AR的主要活性成分,可以显著改善小鼠肝功能和血脂代谢紊乱。

2.3 金线莲对小鼠酒精引起的肝脏脂质沉积的影响

为了检测金线莲是否降低酒精性肝损伤小鼠肝脏脂质积累,本研究对小鼠肝脏组织进行H&E和油红O染色。慢性酒精性肝损伤模型(图4A)和急性酒精性肝损伤模型(图4B)中,肝组织H&E染色结果显示:对照组小鼠肝细胞以中央静脉为中心,向外周呈放射状排列,整齐有序,细胞均匀,而模型组小鼠肝脏中出现大量的空泡结构,肝细胞极度肿胀,呈圆形,体积明显增大;油红O染色结果也显示:模型组小鼠肝脏出现大量脂滴沉积,肝细胞明显肿大、变圆,胞内呈现深浅不等的油红O着色,中央静脉周围的肝细胞油红O着色较深,而在KD治疗后肝脏中的空泡结构和脂滴含量明显减少,且KD治疗效果较AR组更为明显。表明KD作为AR的主要活性成分,能够改善肝脏损伤,减轻酒精性肝脏脂质沉积。

2.4 KD对小鼠肝脏脂质代谢相关基因表达的影响

为阐明KD抑制肝脏脂质沉积的分子机制,使用qPCR技术检测脂质生成和脂肪酸分解代谢相

关基因SREBP1和PPAR α 的mRNA表达水平。慢性酒精性肝损伤模型中,KD通过抑制SREBP1从而抑制脂肪生成且抑制效果强于AR组(图5A),而AR组能够同时促进PPAR α 表达增加脂质分解,减少脂质积累,但KD组PPAR α 没有显著变化(图5B)。急性酒精性肝损伤模型中,KD通过抑制SREBP1的产生,抑制脂肪生成(图5C),同时通过促进PPAR α 的产生,促进脂肪分解(图5D)。

3 讨论

据报道,金线莲具有广泛的药理活性,包括护肝、降血糖、抗炎和抗骨质疏松作用^[19-20]。本研究在小鼠中建立了慢性和急性酒精摄入模型,比较AR和KD在两种模型中治疗ALD的效果。在慢性和急性酒精性肝损伤模型中,KD和AR给药后,小鼠的肝转氨酶水平均显著降低,而血脂水平只在急性酒精性肝损伤模型中下降,慢性酒精性肝损伤模型中,各组血脂水平无统计学差异。在2种模型中,KD和AR均能抑制SREBP1的转录活性,进而抑制脂肪生成,影响肝脏脂质代谢;同时,在急性酒精性肝损伤模型中,KD和AR还能通过上调PPAR α 的水平,促进脂质分解、减少脂质积累。说明KD作为AR的主要活性成分,在保肝护肝中发挥主要作用。

迄今为止,已有多种ALD小鼠模型,其中Liber-DeCarli模型^[21]和Gao-Binge模型应用较多。本研究在重复Gao-Binge模型后,发现小鼠在适应饮食的5 d期间,摄食量和体重无明显改变,而第6天给予酒精液体饲料后,模型组小鼠出现厌食,部分

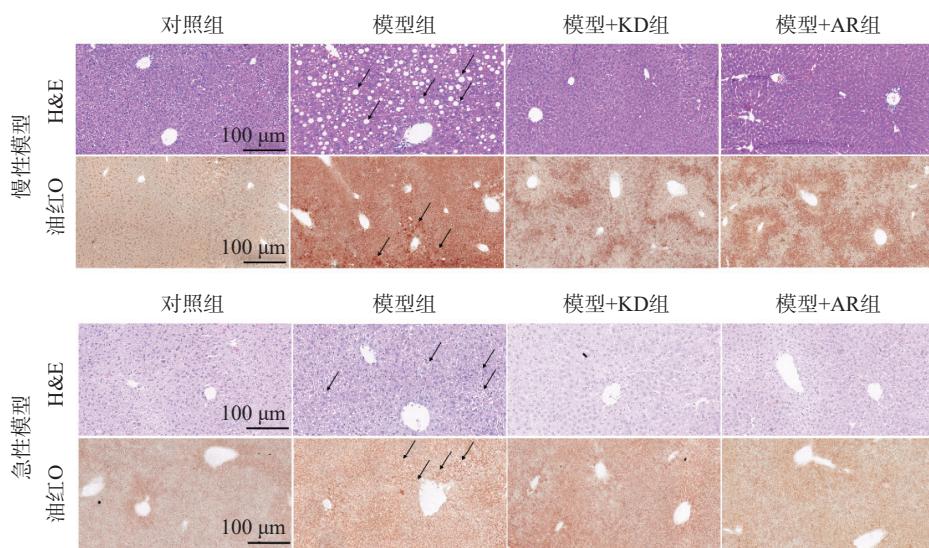


图4 金线莲对小鼠酒精诱导的肝脏脂质积累的影响

注:黑色箭头指向脂滴;AR:金线莲,KD:金线莲。

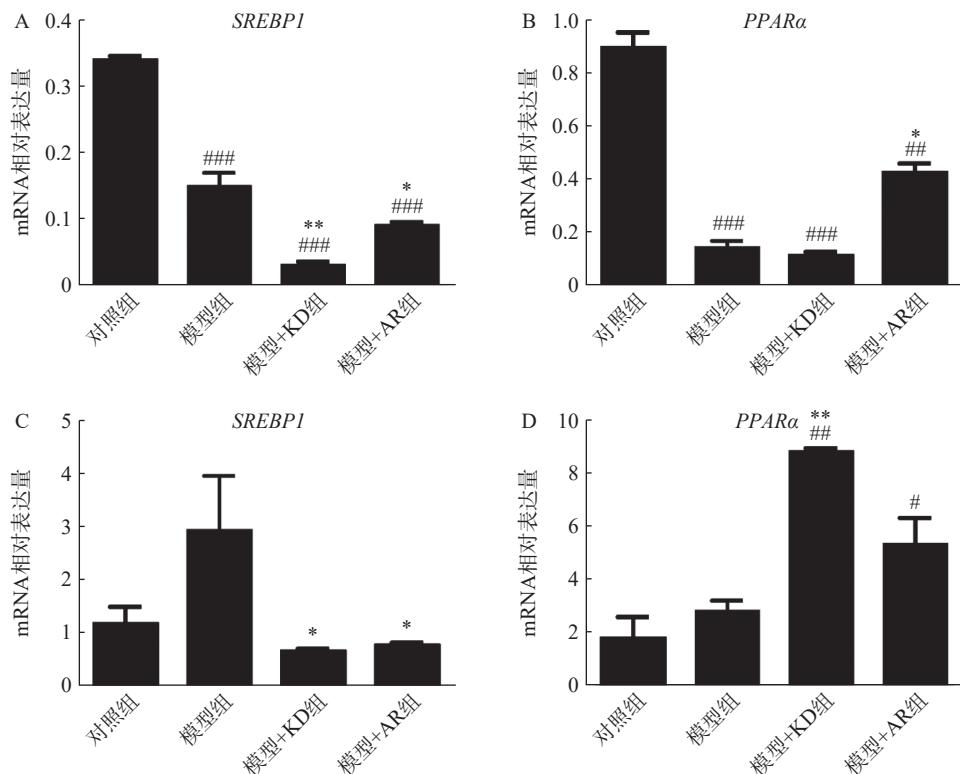


图5 金线莲对小鼠肝脏脂代谢基因表达的影响

注: A、B 为慢性酒精性肝损伤模型, C、D 为急性酒精性肝损伤模型。AR: 金线莲, KD: 金线莲苷。所有数据采用(均数±标准差)描述, 组间比较采用卡方检验, 两样本比较使用 t 检验, 每组样本量 n=3。

*P<0.05, **P<0.01, 与模型组比较; #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001, 与对照组比较。

小鼠出现活动减少。随着实验进展, 小鼠摄食量降低, 进而导致模型组小鼠体重持续降低, 但是药物处理对小鼠体重没有影响。

本研究中, 利用 KD 和 AR 对 2 种酒精性肝损伤模型小鼠进行治疗, 血清学结果显示 KD 的降血脂作用和改善肝功能作用更加显著; 病理结果提示, 与 AR 比较, KD 减少肝损伤后的空泡结构更为显著、脂滴的堆积也更明显。之前的研究多停留在 AR 的粗提物, 未对 AR 的活性成分进行比较, 而本实验得出结论: KD 作为 AR 护肝的主要活性成分, 对于 ALD 的修复效果更佳, 这对金线莲药用价值的开发和临床应用提供了可靠的数据支持。

慢性饮酒通过 SREBP1 和 PPARα 破坏肝脏脂质代谢, 从而促进脂肪变性, SREBP1 通过脂肪酸合酶和负责脂肪酸去饱和的酶, 如硬脂酰辅酶 a 去饱和酶, 可增加脂肪酸的生物合成^[22-23]。PPARα 可以防止乙醇诱导的脂肪变性, 乙醛在肝细胞中降低其表达, 在慢性酒精摄入过程中通过下调类视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR), 阻止其异源二聚到 PPARα, 并随后改变 PPARα 的信号传导^[24-26]。本实验的慢性酒精性肝损伤模型中, KD 通过抑制 SREBP1 抑制脂肪生成; 在急性酒精性肝损伤模型

中, KD 通过下调 SREBP1 的表达抑制脂肪生成, 同时通过激活 PPARα 促进脂肪分解。本研究阐明了 KD 作为 AR 的主要有效成分, 在治疗酒精性肝损伤中的改善作用, 并探讨了其发挥作用的潜在靶点, 为相关疾病的药物开发提供了理论基础和潜在靶点, 具有重要的临床前价值。

【参考文献】

- LOUVET A, MATHURIN P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 231-242.
- STICKEL F, DATZ C, HAMPE J, et al. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: update 2016[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(2): 173-188.
- GAO B, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1572-1585.
- WANG H A, MEHAL W, NAGY L E, et al. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 73-91.
- LEUNG T M, LU Y K, YAN W, et al. Argininosuccinate synthase conditions the response to acute and chronic ethanol-induced liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1596-1609.
- TSUKAMOTO H, LU S C. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury[J]. *FASEB J*, 2001, 15(8): 1335-1349.

- [7] SOZIO M, CRABB D W. Alcohol and lipid metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(1): E10-E16.
- [8] 朱雅丽, 季晨阳, 乐佳清, 等. 酒精与肝脏脂质代谢 [J]. 生命科学, 2014, 26(8): 840-845.
- [9] SHIMANO H, HORTON J D, HAMMER R E, et al. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(7): 1575-1584.
- [10] COSTET P, LEGENDRE C, MORÉ J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α -isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(45): 29577-29585.
- [11] GAO L M, CHEN X Y, FU Z Y, et al. *Kinsenoside* alleviates alcoholic liver injury by reducing oxidative stress, inhibiting endoplasmic reticulum stress, and regulating AMPK-dependent autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 747325.
- [12] CUI S C, YU J, ZHANG X H, et al. Antihyperglycemic and antioxidant activity of water extract from *Anoectochilus roxburghii* in experimental diabetes[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(5): 485-488.
- [13] DU X M, IRINO N, FURUSHO N, et al. Pharmacologically active compounds in the *Anoectochilus* and *Goodyera* species[J]. *J Nat Med*, 2008, 62(2): 132-148.
- [14] 何春年, 王春兰, 郭顺星, 等. 福建金线莲的化学成分研究 [J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(8): 581-583.
- [15] XIANG M, LIU T T, TIAN C, et al. *Kinsenoside* attenuates liver fibro-inflammation by suppressing dendritic cells via the PI3K-AKT-FoxO1 pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106092.
- [16] LU L, XIONG Y, LIN Z, et al. Advances in the therapeutic application and pharmacological properties of *kinsenoside* against inflammation and oxidative stress-induced disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1009550.
- [17] BERTOLA A, MATHEWS S, KI S H, et al. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding(the NIAAA model)[J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(3): 627-637.
- [18] ZENG X Z, LI X, XU C S, et al. *Schisandra sphenanthera* extract (Wuzhi Tablet) protects against chronic-binge and acute alcohol-induced liver injury by regulating the NRF2-ARE pathway in mice[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(5): 583-592.
- [19] 周梅月, 全卉, 陈贺宁, 等. Gao-Binge 酒精性肝病模型小鼠的损伤特点 [J]. *肝脏*, 2021, 26(12): 1407-1410.
- [20] 安彦峰, 张雅琼, 冯德强. 金线莲药理和临床研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2014, 16(8): 685-687.
- [21] GONÇALVES I O, PASSOS E, ROCHA-RODRIGUES S, et al. Physical exercise antagonizes clinical and anatomical features characterizing Lieber-DeCarli diet-induced obesity and related metabolic disorders[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(2): 241-247.
- [22] VALCIN J A, UDOH U S, SWAIN T M, et al. Alcohol and liver clock disruption increase small droplet macrosteatosis, alter lipid metabolism and clock gene mRNA rhythms, and remodel the triglyceride lipidome in mouse liver[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1048.
- [23] BIDAULT G, VIRTUE S, PETKEVICIUS K, et al. SREBP1-induced fatty acid synthesis depletes macrophages antioxidant defences to promote their alternative activation[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(9): 1150-1162.
- [24] FISCHER M, YOU M, MATSUMOTO M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)agonist treatment reverses PPAR α dysfunction and abnormalities in hepatic lipid metabolism in ethanol-fed mice[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(30): 27997-28004.
- [25] SETSHEDI M, WANDS J R, DE LA MONTE S M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2010, 3(3): 178-185.
- [26] YUE R C, CHEN G Y, XIE G X, et al. Activation of PPAR α -catalase pathway reverses alcoholic liver injury via upregulating NAD synthesis and accelerating alcohol clearance[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 174: 249-263.

〔收稿日期〕 2023-09-14 〔修回日期〕 2024-06-08

〔本文编辑〕 李春德