

山楂酸对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型小鼠炎症反应及氧化应激的影响^Δ

何峰*,张雪莲,温祥臣(成都医学院第一附属医院消化内科,成都 610500)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0901-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.09

摘要 目的:探讨山楂酸对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝(NAFLD)模型小鼠炎症反应及氧化应激的影响。方法:将72只C57BL/6小鼠随机分为正常组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、辛伐他汀组(阳性对照,3 mg/kg)和山楂酸低、中、高剂量组(25、50、100 mg/kg),每组12只。正常组小鼠给予标准饲料喂养,其余各组小鼠给予高脂饲料喂养以诱导NAFLD模型。造模同时,各组小鼠灌胃相应剂量的药物,每天给药1次,共计给药12周。末次给药后12 h,称量各组小鼠体质量及肝质量,并计算肝指数;全自动生化分析仪测定其血清生化指标[天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)活性及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)含量]变化;苏木精-伊红染色后观察其肝组织病理形态变化;酶联免疫吸附试验法检测其肝组织中炎症反应指标[核转录因子 κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)含量]和分光光度法测定其中氧化应激指标[丙二醛(MDA)含量及超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性]变化。结果:与正常组比较,模型组小鼠肝指数显著升高($P<0.05$);血清中HDL-C含量显著降低,其余血清生化指标活性/含量均显著升高($P<0.05$);肝小叶界限不清晰,肝组织发生明显病理性改变;肝组织中炎症反应指标和MDA含量均显著升高($P<0.05$),SOD、GSH-Px活性显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,除山楂酸低剂量组小鼠肝组织中SOD活性升高和MDA含量降低不显著外($P>0.05$),其余各给药组小鼠上述指标均显著改善($P<0.05$);肝组织中球形脂滴及炎性细胞浸润减少。结论:山楂酸可通过抗炎及抑制氧化应激来减轻高脂饮食诱导的NAFLD模型小鼠的肝组织病变程度。

关键词 山楂酸;炎症反应;氧化应激;非酒精性脂肪肝;高脂饮食;小鼠

Effects of Crataegolic Acid on Inflammatory Response and Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Model Mice Induced by High-fat Diet

HE Feng, ZHANG Xuelian, WEN Xiangchen (Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of crataegolic acid on inflammatory response and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model mice induced by high-fat diet. METHODS: Totally 72 C57BL/6 mice were randomly divided into normal group (normal saline), model group (normal saline), simvastatin group (positive control, 3 mg/kg) and crataegolic acid low-dose, medium-dose and high-dose groups (25, 50 and 100 mg/kg), with 12 mice in each group. Normal group was standard feed, while other groups were given high-fat diet to induce NAFLD model. At the same time of modeling, rats in each group was given relevant dose of drugs intragastrically, once a day, for consecutive 12 weeks. 12 h after last administration, body weight and liver weight of mice were determined, and liver index was calculated. The changes of serum biochemical indexes (activities of AST, ALT and contents of HDL-C, LDL-C, TG, TC) were determined by fully automatic biochemical analyzer. The pathological changes of liver tissue were observed after HE staining. The changes of inflammatory response indexes (contents of NF- κ B, TNF- α , IL-6) in liver tissue were determined by ELISA, and the changes of oxidant stress indexes (contents of MDA, SOD and activity of GSH-Px) were determined by spectrophotometry. RESULTS: Compared with normal group, the liver index of mice in model group was increased significantly ($P<0.05$). The serum content of HDL-C was decreased significantly, and the activities/contents of other serum biochemical indexes were increased significantly ($P<0.05$). The boundary of hepatic lobules was not clear, and the liver tissue had obvious pathological changes. Inflammatory response indexes and the contents of MDA were increased significantly in liver tissue ($P<0.05$), the activities of SOD and GSH-Px were decreased significantly ($P<0.05$). Compared with model group, except that the increase of SOD activity and the decrease of MDA content of liver tissue were not significantly in crataegolic acid low-dose group ($P>0.05$), while above indexes of mice in other administration groups were improved significantly ($P<0.05$). The globular lipid droplets and inflammatory cell infiltration were decreased in liver tissue. CONCLUSIONS: Crataegolic acid can effectively alleviate the degree of liver lesions in NAFLD model mice induced by high-fat die through anti-inflammatory and inhibiting oxidative stress.

^Δ 基金项目:四川省医学科研青年创新课题计划(No.Q16019)

* 副主任医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。E-mail:hefeng316@126.com

KEYWORDS Crataegolic acid; Inflammatory response; Oxidative stress; Non-alcoholic fatty liver disease; High-fat diet; mice

非酒精性脂肪肝(NAFLD)以肝脏过量脂肪沉积和肝细胞脂肪变性为主要特征,发病机制排除酒精和其他引起继发性肝脂肪变性因素^[1]。随着人们饮食习惯的改变及生活水平的提高,肥胖、高血压、高脂血症、非胰岛素依赖性糖尿病等疾病的发病人数相继增多,使人群罹患NAFLD的风险逐年增加,且NAFLD还会进一步促使心脑血管事件的发生^[2]。NAFLD对社会发展和人类健康构成了严重威胁,已成为新的重大健康问题。

山楂酸不仅存在于山楂的叶子和果实中,也存在于橄榄、大花紫薇、水杨梅、藿香、枇杷叶、石榴花等天然植物中,为一种五环三萜酸,具有抗炎、抗氧化、抗2型糖尿病、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性^[3]。研究表明,山楂酸可以通过抑制核转录因子 κ B(NF- κ B)通路以降低致炎因子的释放,也可以通过增强清除氧自由基的能力,最终起到保护四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤的作用^[4]。然而到目前为止,山楂酸对高脂饮食诱导的NAFLD的作用尚未见报道。同时,鉴于炎症反应及氧化应激在高脂饮食诱导的NAFLD的发生、发展环节中的重要作用^[5-6],本研究以高脂饮食诱导的NAFLD模型小鼠为研究对象,重点探讨山楂酸对该模型小鼠炎症反应及氧化应激的影响,以期山楂酸临床治疗高脂饮食诱导的NAFLD提供一种新的思路。

1 材料

1.1 仪器

Multiskan GO 1510型全波长酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);EUR-04型高速组织匀浆器(美国 Biospec 公司);AB104型电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);CX5型全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司);L535R型冷冻离心机(湖南湘仪实验仪器公司);CM1900型冰冻切片片机(德国 Leica 公司);UV1900型双光束紫外-可见分光光度计[让奇(上海)仪器科技有限公司]。

1.2 药品与试剂

山楂酸对照品(长沙雅莹生物科技有限公司,批号:170324,纯度: $>90\%$);辛伐他汀片(贵州天安药业股份有限公司,批号:20170125,规格:10 mg/片);NF- κ B、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)检测试剂盒(北京同立海源生物科技有限公司,批号:20170426、20170513、20170622);超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和丙二醛(MDA)检测试剂盒(上海源叶生物公司,批号:171011、170908、171215);苏木精-伊红(HE)染液(上海歌凡生物科技有限公司)。

1.3 动物

清洁级 C57BL/6 小鼠 72 只, δ , 4 周龄,购于北京维通利华公司,实验动物使用许可证号:SYXK(京)2017-0033。小鼠饲养条件为相对湿度 50%、温度 23 $^{\circ}$ C,按照

国家实验动物饲养标准饲养。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

将 C57BL/6 小鼠适应性饲养 1 周后,随机分为正常组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、辛伐他汀组(阳性对照,3 mg/kg)和山楂酸低、中、高剂量组(25、50 和 100 mg/kg),每组 12 只。给药剂量参考王颖等^[4]的研究,并结合前期的预实验结果而设置。正常组小鼠给予标准饲料喂养,其余 5 组小鼠给予高脂饲料(标准饲料中含 0.5%胆酸、2%胆固醇和 15%猪油)喂养;同时,各组小鼠灌胃相应剂量的药物,每天给药 1 次,共计给药 12 周。

2.2 体质量、肝质量和肝指数测定

末次给药后 12 h,称量各组小鼠体质量;摘眼球采血后,颈椎脱臼法处死小鼠,分离肝组织,精密称质量,计算肝指数[肝指数(%)=肝质量/体质量 $\times 100\%$]。

2.3 血清生化指标测定

取“2.2”项下小鼠血液,放于 1.5 mL 离心管中,离心(3 000 r/min、10 min),分离上清液,采用全自动生化分析仪检测血清中天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)活性及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)含量。

2.4 肝组织病理形态观察

取相同部位的小鼠肝组织,在 10% 甲醛溶液中浸泡 24 h,先后经脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋等步骤,随后在切片机上进行连续 5 μ m 切片,烘干备用。常规方法进行 HE 染色,光镜下观察肝组织病理形态改变情况。

2.5 肝组织炎症反应及氧化应激指标测定

取相同部位的小鼠肝组织 100 g,放入预冷至 0 $^{\circ}$ C 的 0.9 mL 生理盐水中,冰水浴下匀浆(3 000 r/min、5 min),得 10% 肝组织匀浆液。通过酶联免疫吸附试验法测定肝组织中炎症反应指标(NF- κ B、TNF- α 及 IL-6 含量),分光光度法测定肝组织中氧化应激指标(SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量),相关操作严格按照相应试剂盒说明书操作指南进行。

2.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对所得数据进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 法检验正态性,Levene 法检验方差齐性;符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 山楂酸对模型小鼠体质量、肝质量和肝指数的影响

与正常组比较,模型组小鼠体质量、肝质量及肝指数均明显升高($P < 0.05$),提示模型建立成功;与模型组比较,山楂酸各剂量组及辛伐他汀组小鼠体质量差异均无统计学意义($P > 0.05$),而肝质量和肝指数均显著降

低($P<0.05$)。各组小鼠体质量、肝质量和肝指数测定结果见表1。

表1 各组小鼠体质量、肝质量和肝指数测定结果($\bar{x}\pm s, n=12$)

Tab 1 Determination results of body weight, liver weight and liver index of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=12$)

组别	剂量,mg/kg	体质量,g	肝质量,g	肝指数,%
正常组		28.66±3.19	1.21±0.22	4.22±0.47
模型组		42.82±6.63*	2.84±0.43*	6.63±0.57*
山楂酸低剂量组	25	41.58±5.18	2.31±0.31 [#]	5.56±0.63 [#]
山楂酸中剂量组	50	39.34±4.78	2.07±0.35 [#]	5.26±0.71 [#]
山楂酸高剂量组	100	40.08±5.20	1.95±0.28 [#]	4.87±0.45 [#]
辛伐他汀组	3	39.46±4.91	1.83±0.27 [#]	4.64±0.56 [#]

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

Note: vs. normal group,* $P<0.05$; vs. model group,[#] $P<0.05$

3.2 山楂酸对模型小鼠血清中AST和ALT活性的影响

与正常组比较,模型组小鼠血清中AST、ALT活性显著升高($P<0.05$);与模型组比较,山楂酸各剂量组及辛伐他汀组小鼠血清中AST、ALT活性均显著降低($P<0.05$)。各组型小鼠血清中AST和ALT活性测定结果见表2。

表2 各组小鼠血清中AST和ALT活性测定结果($\bar{x}\pm s, n=12$)

Tab 2 Activity determination results of AST and ALT in serum of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=12$)

组别	剂量,mg/kg	AST,U/L	ALT,U/L
正常组		52.84±8.19	18.04±2.47
模型组		205.52±22.85*	156.77±15.32*
山楂酸低剂量组	25	134.12±15.16 [#]	105.73±12.29 [#]
山楂酸中剂量组	50	116.60±12.23 [#]	82.25±10.21 [#]
山楂酸高剂量组	100	78.49±9.69 [#]	57.64±6.55 [#]
辛伐他汀组	3	71.45±7.18 [#]	30.89±4.42 [#]

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

Note: vs. normal group,* $P<0.05$; vs. model group,[#] $P<0.05$

3.3 山楂酸对模型小鼠血清中HDL-C、LDL-C、TG和TC含量的影响

与正常组比较,模型组小鼠血清中HDL-C含量显著降低($P<0.05$),而LDL-C、TG和TC含量均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,山楂酸各剂量组及辛伐他汀组小鼠血清中HDL-C含量均显著升高($P<0.05$),而LDL-C、TG和TC含量均显著降低($P<0.05$)。各组小鼠血清中HDL-C、LDL-C、TG和TC含量测定结果见表3。

3.4 山楂酸对模型小鼠肝组织病理形态的影响

正常组小鼠肝小叶结构清晰,肝组织结构正常,周围细胞索呈放射状排列,无脂肪变性细胞,细胞质均匀;模型组小鼠肝小叶界限不清晰,肝组织结构发生病理性改变,出现大量球形脂滴,炎症细胞浸润;与模型组比较,山楂酸各剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织病理形态

得到一定程度改善,球形脂滴及炎症细胞浸润减少,其中尤以山楂酸高剂量组及辛伐他汀组小鼠改善更为明显。各组小鼠肝组织病理观察结果见图1。

表3 各组小鼠血清中HDL-C、LDL-C、TG和TC含量测定结果($\bar{x}\pm s, n=12, \text{nmol/L}$)

Tab 3 Content determination results of HDL-C, LDL-C, TG and TC in serum of mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=12, \text{nmol/L}$)

组别	剂量,mg/kg	HDL-C	LDL-C	TG	TC
正常组		0.49±0.06	0.28±0.03	0.77±0.09	2.75±0.36
模型组		0.11±0.02*	0.52±0.05*	2.84±0.32*	7.04±0.87*
山楂酸低剂量组	25	0.26±0.02 [#]	0.44±0.05 [#]	2.09±0.21 [#]	5.27±0.62 [#]
山楂酸中剂量组	50	0.38±0.04 [#]	0.39±0.04 [#]	1.83±0.22 [#]	4.60±0.53 [#]
山楂酸高剂量组	100	0.42±0.04 [#]	0.33±0.03 [#]	1.36±0.15 [#]	4.44±0.68 [#]
辛伐他汀组	3	0.47±0.05 [#]	0.30±0.04 [#]	0.98±0.10 [#]	3.51±0.37 [#]

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

Note: vs. normal group,* $P<0.05$; vs. model group,[#] $P<0.05$

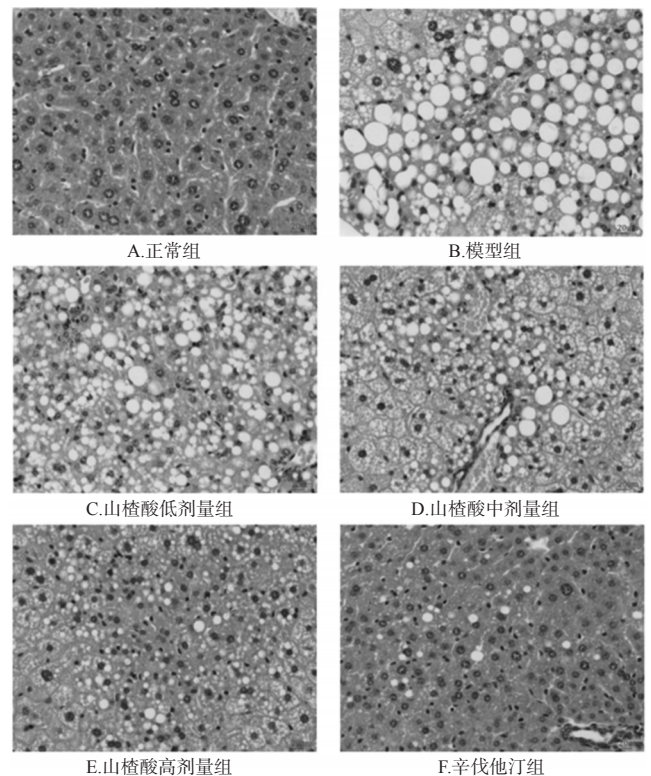


图1 各组小鼠肝组织病理形态HE染色观察结果($\times 200$)

Fig 1 HE staining of liver tissue pathological morphology of mice in each group ($\times 200$)

3.5 山楂酸对模型小鼠肝组织中NF- κ B、TNF- α 及IL-6含量的影响

与正常组比较,模型组小鼠肝组织中NF- κ B、TNF- α 及IL-6含量均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,山楂酸各剂量组及辛伐他汀组小鼠肝组织中NF- κ B、TNF- α 及IL-6含量均显著降低($P<0.05$)。各组小鼠肝组织中

NF-κB、TNF-α及IL-6含量测定结果见表4。

表4 各组小鼠肝组织中NF-κB、TNF-α及IL-6含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab 4 Content determination results of NF-κB, TNF-α and IL-6 in liver tissue of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量,mg/kg	NF-κB,ng/mL	TNF-α,nmol/mL	IL-6,pg/mL
正常组		242.09±32.95	23.15±3.58	11.82±1.89
模型组		513.84±54.16*	86.87±10.40*	68.41±6.51*
山楂酸低剂量组	25	425.13±45.55*	64.43±8.13*	46.59±5.80*
山楂酸中剂量组	50	386.64±40.56*	50.29±6.31*	37.01±4.37*
山楂酸高剂量组	100	362.62±31.82*	48.70±5.22*	33.46±2.28*
辛伐他汀组	3	308.49±33.65*	37.25±3.16*	23.57±2.33*

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$; vs. model group, * $P<0.05$

3.6 山楂酸对模型小鼠肝组织中SOD、GSH-Px活性及MDA含量的影响

与正常组比较,模型组小鼠肝组织中SOD、GSH-Px活性显著减低($P<0.05$),MDA含量显著升高($P<0.05$);与模型组比较,山楂酸中、高剂量组和辛伐他汀组小鼠肝组织中SOD活性及山楂酸各剂量组、辛伐他汀组小鼠肝组织中GSH-Px活性均显著升高($P<0.05$),山楂酸中、高剂量组和辛伐他汀组小鼠肝组织中MDA含量均显著降低($P<0.05$)。各组小鼠肝组织中SOD、GSH-Px活性及MDA含量测定结果见表5。

表5 各组小鼠肝组织中SOD、GSH-Px活性及MDA含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab 5 Determination results of SOD and GSH-Px activities and MDA content in liver tissue of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量,mg/kg	SOD,U/mL	GSH-Px,U/mL	MDA,nmol/mL
正常组		59.39±6.13	18.09±2.38	1.23±0.15
模型组		42.34±5.88*	11.76±1.29*	3.60±0.42*
山楂酸低剂量组	25	46.66±5.29	14.66±1.51*	3.27±0.43
山楂酸中剂量组	50	49.34±4.30*	15.05±1.78*	2.84±0.30*
山楂酸高剂量组	100	51.53±6.79*	15.59±2.05*	2.06±0.24*
辛伐他汀组	3	56.86±6.61*	17.82±1.94*	1.35±0.28*

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$; vs. model group, * $P<0.05$

4 讨论

脂肪代谢主要发生在肝脏,长期大量的高脂饮食会增加肝对脂肪的摄取,当肝脏中的脂肪摄取速度大于排出时,会导致肝脂肪变性。高脂饮食饲养诱导的动物模型可以较好地模拟人类NAFLD的发生、发展过程,且具有胰岛素抵抗、肥胖等特征,应用广泛^[7]。辛伐他汀可以抑制内源性胆固醇合成,为羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,是临床上治疗高脂血症的常用药物,在NAFLD相关研究中也经常作为阳性药使用^[8]。在本研究中,高脂饮食饲养小鼠12周后,模型组小鼠体质量、肝质量及肝

指数均明显升高,肝组织出现大量的脂滴,并出现炎性细胞浸润,提示建模成功。而山楂酸各剂量组小鼠肝质量及肝指数均显著下降,且肝组织病理形态得到一定程度改善,表明山楂酸具有保护高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肝脏病变的作用。血清中AST、ALT活性及HDLC、LDLC、TG、TC含量是反映NAFLD最常用的指标^[9]。本研究结果也发现,山楂酸可以降低模型小鼠血清中AST、ALT活性及L-DLC、TG、TC含量,升高H-DLC含量,此结果进一步证实了山楂酸对高脂饮食诱导的NAFLD模型小鼠肝病变的保护作用。

炎症反应在NAFLD的发生、发展中发挥重要作用,而NF-κB、TNF-α及IL-6与炎症反应的发生密切相关^[10]。NF-κB、TNF-α及IL-6等炎症细胞因子能促进肝细胞脂肪变性、外周脂肪分解、坏死、凋亡及炎症,最终导致NAFLD的发生^[11]。NF-κB可以被食物中的游离脂肪酸(FFA)激活,进而促进TNF-α、IL-6等炎症细胞因子表达的增加,引起脂肪性肝损伤。一项关于护肝清脂片缓解NAFLD的机制的研究表明,抑制NF-κB活性进而减轻肝细胞炎症反应是其缓解NAFLD进程的机制之一^[12]。唐彬等^[13]研究发现,黄芩苷对高脂饮食诱导的脂肪肝大鼠肝组织炎症损伤和肝细胞变性有较好的改善作用,其机制与TNF-α及IL-6等炎症因子的表达被抑制有关。本研究同样发现,模型组小鼠肝组织中NF-κB、TNF-α及IL-6含量明显升高,而山楂酸各剂量组小鼠肝组织中NF-κB、TNF-α及IL-6含量显著降低,此结果提示山楂酸可以有效抑制高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肝组织的炎症反应。

氧化应激是指机体内活性氧簇(ROS)产生速度加快,超出清除能力,进而导致组织损伤,是NAFL的发病机制之一^[14]。肝既是ROS产生的主要场所,也是ROS攻击的主要靶器官。SOD能够避免体内ROS浓度过高时引起的不良反应,是一种重要的ROS清除剂,可以使机体内的ROS处于平衡状态。在NAFLD模型中,SOD活性明显降低,使ROS累积增多,最终加重肝细胞损伤^[15]。GSH-Px在人体各组织中均存在,其中以肝组织中GSH-Px的活性最高,是内源性抗氧化系统的重要组成部分,具有清除ROS及防止肝氧化应激损伤的作用。一项关于糖肝康对NAFLD模型大鼠肝损伤的保护作用的研究表明,其能够通过提高GSH-Px的活性,发挥对NAFLD模型大鼠肝损伤的保护作用^[16]。MDA半寿期较ROS长,是一种强毒力的脂质过氧化产物,能扩散到细胞内、外其他靶位,进而加重氧化应激的损害范围。研究表明,NAFLD患者MDA含量明显增高,并且与肝组织脂化、纤维化、炎症及坏死程度正相关^[17]。SOD、GSH-Px活性及MDA含量,三者通常互相配合反映机体发生氧化损伤的程度^[18]。本研究发现,模型组小鼠肝组

织中SOD、GSH-Px活性显著降低,而MDA含量显著升高,表明模型小鼠肝组织存在氧化损伤;而山楂酸各剂量组小鼠肝组织中SOD、GSH-Px活性均显著升高,MDA含量均显著降低,这提示山楂酸可以有效抑制高脂饮食诱导的NAFLD模型小鼠肝组织氧化应激水平。

综上所述,山楂酸可通过抗炎及抑制氧化应激水平,有效改善高脂饮食诱导的NAFLD模型小鼠的肝病变程度,但具体的分子机制还有待深入研究。

参考文献

[1] ZHOU Y, ZHENG T, CHEN H, et al. Microbial intervention as a novel target in treatment of non-alcoholic fatty liver disease progression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5):2123-2135.

[2] ALBHAISI S, ISSA D, ALKHOURI N. Non-alcoholic fatty liver disease: a pandemic disease with multisystem burden[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(5):389-391.

[3] 刁琢,冯旭,储智勇,等.山楂酸的药理作用及结构修饰研究进展[J]. *中国食品添加剂*, 2016, 21(8):210-218.

[4] 王颖,蔡永青,黄明春,等.山楂酸对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(8):854-858.

[5] JAVADI L, KHOSHBATEN M, SAFAIYAN A, et al. Pro- and prebiotic effects on oxidative stress and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(5):1031-1039.

[6] FUJII J, HOMMA T, KOBAYASHI S, et al. Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Biol Chem*, 2018, 9(1):1-15.

[7] FU D, CUI H, ZHANG Y. Lack of CIC-2 alleviates high fat diet-induced insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6):2187-2198.

[8] 符恒.辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察[J]. *内科*, 2014, 9(6):677-678.

[9] 谭丹枫,陶月英,姜媛,等.胆石六号颗粒对模型小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(22):3106-3110.

[10] LEI L, ZHOU C, YANG X, et al. Down-regulation of microRNA-375 regulates adipokines and inhibits inflammatory cytokines by targeting AdipoR2 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(8):819-831.

[11] ASSUNÇÃO SNF, SORTE NCAB, ALVES CAD, et al. Inflammatory cytokines and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children and adolescents[J]. *Nutr Hosp*, 2018, 35(1):78-83.

[12] 姚笑睿,夏凡,唐外姣,等.护肝清脂片对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏中AMPK通路激活及NF-κB-p65蛋白的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(1):56-62.

[13] 唐彬,宋振梅,肖琦凡.黄芩苷对高脂-脂肪肝模型大鼠肝脏炎症改善及炎症因子表达的影响[J]. *青岛大学医学院学报*, 2017, 53(6):659-663,667.

[14] ZHU CG, LIU YX, WANG H, et al. Active form of vitamin D ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by alleviating oxidative stress in a high-fat diet rat model[J]. *Endocr J*, 2017, 64(7):663-673.

[15] EBRAHIMI-MAMEGHANI M, JAMALI H, MAHDAVI R, et al. Conjugated linoleic acid improves glycemic response, lipid profile, and oxidative stress in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial[J]. *Croat Med J*, 2016, 57(4):331-342.

[16] 钱秋海,钱卫斌,蔡欣蕊,等.糖肝康对糖尿病非酒精性脂肪肝模型大鼠血清GSH、GSH-Px表达的影响[J]. *中医学报*, 2016, 31(4):499-501,505.

[17] SUNDARAM SS, HALBOWER A, PAN Z, et al. Nocturnal hypoxia-induced oxidative stress promotes progression of pediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3):560-569.

[18] KÖROĞLU E, CANBAKAN B, ATAY K, et al. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(4):361-366.

(收稿日期:2018-12-14 修回日期:2019-01-12)

(编辑:林静)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅