

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

刘榕¹, 刘鹏^{1*}, 李志^{1,2*}, 罗程予¹, 李忠婷¹, 康严¹

(1. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000; 2. 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 探讨枳葛保肝降脂方对酒精性肝病大鼠胆固醇代谢的影响。方法 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、美他多辛组 (0.09 g/kg) 和枳葛保肝降脂方高、中、低剂量组 (10、5、2.5 mL/kg), 每组 10 只, 采用酒精加高脂饲料诱导建立模型, 造模同时灌胃给药, 共持续 8 周。处死大鼠后采集血清和肝脏, 采用全自动生化分析仪检测大鼠血清 ALT、AST、TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平; HE 染色和油红 O 染色观察大鼠肝组织形态、损伤程度和脂质沉积情况; RT-qPCR 和 Western blot 法检测肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 mRNA 和蛋白表达。结果 与模型组比较, 枳葛保肝降脂方高剂量组大鼠肝组织病理评分和油红 O 染色面积比降低 ($P<0.01$), 病理损伤减轻; 血清 AST、ALT、TG、TC、LDL-C 水平降低 ($P<0.01$), HDL-C 水平升高 ($P<0.05$); 肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 mRNA 和蛋白表达均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 枳葛保肝降脂方可通过调控 PPAR α -LXR α -ABCA1 信号通路, 介导胆固醇代谢, 改善肝脏脂质积聚, 发挥防治酒精性肝病的作用。

关键词: 枳葛保肝降脂方; 酒精性脂肪肝; 胆固醇代谢; PPAR α -LXR α -ABCA1 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)12-4164-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.043

全球范围内约有 1 亿人饮用酒精饮料, 酒精滥用是肝病和死亡的主要原因之一^[1]。过量摄入乙醇会对身体几乎每个器官产生负面影响, 而肝脏作为酒精代谢的主要部位, 是遭受最广泛损伤的器官, 当乙醇的摄入量超过肝脏有效代偿区间时, 就会出现酒精性肝病 (alcoholic liver diseases, ALD)。ALD 最早出现的病理改变为脂肪变性, 通常被认为是可逆的, 而终末期 ALD 是不可逆的^[2-3]。肝脏是胆固醇代谢的中心器官, 当过量摄入乙醇时会引起肝脏胆固醇代谢紊乱, 促使肝脂肪变性, 推动 ALD 病程进展^[4-5]。因此, 在早期维持胆固醇稳态, 减轻肝脂肪变形对于防治 ALD 至关重要。然而 ALD 治疗主要以戒酒、营养支持和皮质类固醇为主, 迫切需要开发新的导向疗法^[6]。

全国名中医孙同郊教授通过六十余年的临床实践, 创制了治疗 ALD 经验方——枳葛保肝降脂方。该方由“药食同源”中药构成, 如枳椇子、葛根、桑葚、青果、白茅根等, 具有解酒降脂、健脾和胃、清热除湿、滋肝补肾之效, 其制成的口服液已用于治疗 ALD, 临床疗效颇优^[7-8]。PPAR α -LXR α -ABCA1 通路蛋白在肝脏组织中普遍表达, 是调节胆固醇代谢的重要信号通路^[9]。基于此, 本研究拟从 PPAR α -LXR α -ABCA1 信号通路的角度探讨枳葛保肝降脂方

防治 ALD 胆固醇代谢的机制。

1 材料

1.1 动物 60 只雄性 SD 大鼠, 4~5 周龄, 体质量 (180 \pm 20) g, 购自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], 于温度 (22 \pm 2) $^{\circ}$ C、明暗交替的条件下饲养, 自由饮水和进食。大鼠实验方案与操作流程已通过西南医科大学实验伦理委员会审查 (伦理批准号 20220130)。

1.2 试剂 枳葛保肝降脂方 (批号 20190213) 由西南医科大学附属中医医院制剂室制备。美他多辛 (上海吉至生化科技有限公司, 批号 74536440); 食用级 95 乙醇 (成都市科隆化学品有限公司, 批号 050270220); PPAR α 抗体、LXR α 抗体 (美国 ImmunoWay 公司, 批号 YT3835、YT5143); ABCA1 抗体 (杭州华安生物技术有限公司, 批号 YN2847); 山羊抗兔 HRP 二抗、GAPDH 多克隆抗体 (上海多沃生物科技有限公司, 批号 DW1069、DW1123)。

1.3 仪器 快速组织脱水机、全自动染色机 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 正置荧光显微镜 (日本尼康公司); 包埋机、冻台、封腊仪、组织摊烤机 (武汉俊杰电子有限公司); 台式高速冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公

收稿日期: 2024-03-07

基金项目: 四川省科技计划项目 (重点研发项目) (2022YFS0624); 四川省中管局项目 (2023zd008)

作者简介: 刘榕 (1997—), 女, 硕士生, 研究方向为肝胆疾病。E-mail: 3258116741@qq.com

* 通信作者: 刘鹏 (1966—), 男, 硕士, 主任医师, 从事肝胆疾病的研究。E-mail: 531858298@qq.com

李志 (1973—), 男, 博士, 主任医师, 从事消化系统疾病的临床及基础研究。E-mail: lizhi_swmu@126.com

司);旋涡振荡器(上海青浦沪西仪器厂);手握式电动匀浆机(德国FLUKO公司);酶标仪(芬兰雷勃公司);水浴锅(德国Leica公司)。

2 方法

2.1 分组及造模 大鼠适应性喂养1周后,随机分为正常组、模型组、美他多辛组(0.09 g/kg)和枳葛保肝降脂方高、中、低剂量组(10、5、2.5 mL/kg),每组10只。采用酒精加高脂饲料(88%普通饲料、10%猪油、2%蛋黄粉)诱导建立模型^[10]。除正常组以外,各组大鼠均予高脂饲料间隔1 d喂养,并于每日上午9:00进行酒精灌胃,采用浓度递增法,先用15%乙醇(5 mL/kg)灌胃3 d,而后每隔3 d升高5%直至升到56%,灌胃8周。造模的同时灌胃给药,乙醇灌胃间隔8 h后,美他多辛组灌胃给予0.09 g/kg美他多辛溶液,枳葛保肝降脂方高、中、低剂量组灌胃给予10、5、2.5 mL/kg枳葛保肝降脂方,正常组和模型组灌胃给予等量生理盐水,连续给药8周。

2.2 取材 给药结束后,所有大鼠禁食不禁水12 h,腹腔注射2%戊巴比妥钠进行麻醉,腹主动脉取血,离心后取上层血清,于-80℃冰箱保存;同时于冰台上快速取出肝脏,生理盐水清洗,部分放置于4%多聚甲醛中固定,剩余肝脏放置于-80℃冰箱保存备用。

2.3 血清肝功能和脂质水平检测 按照试剂说明书操作,应用全自动生化分析仪检测大鼠血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平。

2.4 肝组织病理形态学观察

2.4.1 HE染色 取出于多聚甲醛中固定24 h以上的肝组织,修剪平整后经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡包埋、石蜡切片、烘干、脱蜡水洗后,进行苏木素、伊红染色,最后脱水封片,于显微镜下观察,并进行病理学评分,评分标准见表1。

表1 肝组织病理学评分标准

脂肪变性	小叶内炎性病灶/个	肝细胞气球样变	程度评分/分
<5%	无	无	0
5%~33%	<2	少量气球样细胞	1
33%~66%	2~4	较多气球样变	2
>66%	>4	大量气球样变	3

2.4.2 油红O染色 取出冰冻的肝组织,使用OCT进行包埋,将包埋好的组织行冰冻切片,固定水洗处理,油红O染色液封闭染色,异丙醇分色,蒸馏水洗涤,苏木素复染,蒸馏水冲洗晾干,封片后于显微镜下观察,使用ImageJ软件分析油红O染色面积比。

2.5 RT-qPCR法检测肝组织PPAR α 、LXR α 、ABCA1 mRNA表达 称取大鼠肝组织0.1 g,按照RNA提取试剂盒说明书提取总RNA,检测总RNA浓度后将其稀释为统一

浓度,采用反转录试剂盒反转录为cDNA,采用扩增试剂盒对cDNA进行扩增,设计并合成引物,序列见表2。以GAPDH作为内参基因,通过实时荧光定量PCR仪检测PPAR α 、LXR α 、ABCA1基因及内参基因C_t值,并计算目的基因mRNA相对表达量。

表2 引物序列

基因	序列(5'→3')	长度/bp
PPAR α	正向 ACGAAGCCTACCTGAAGAACT	194
	反向 GCAGTGGGAAGAATCGGACCT	
LXR α	正向 CTGATGTTCCACGGATGCT	71
	反向 ACTTGTCTGAATGGACGCT	
ABCA1	正向 TCTGCGGACGATGTTGGA	181
	反向 GATTGCCTGTTGGTCTCATTG	
GAPDH	正向 AGGTCGGTGTGAACGGATTTC	152
	反向 TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA	

2.6 Western blot法检测肝组织PPAR α 、LXR α 、ABCA1蛋白表达 称取20 mg肝组织,加入适量裂解液提取总蛋白,充分研磨,静置后离心,取上清液并测得总蛋白浓度。根据目的蛋白的分子量选择不同的凝胶浓度制备PAGE胶,将样品进行上样、电泳、转膜,丽春红染色显示转膜成功后,将膜封闭,孵育一抗、二抗。根据说明书配制发光液,进行化学发光检测。使用ImageJ软件分析灰度值,并计算与内参GAPDH蛋白条带灰度值的比值。

2.7 统计学分析 通过GraphPad Prism 9.0软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用LSD检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 枳葛保肝降脂方对ALD大鼠肝组织大体形态的影响 正常组大鼠肝脏质软,表面光滑,肝脏边缘锐利,呈暗红色,切开组织均匀;模型组肝脏弥漫性肿大,表面凹凸不平,包膜紧张,边缘钝厚,呈黄色,切开组织分布不均,切面油腻,脂肪肝外观;美他多辛组和枳葛保肝降脂方各剂量组肝组织形态介于正常组与模型组之间,其中高剂量组与美他多辛组肝脏外观更接近正常组。

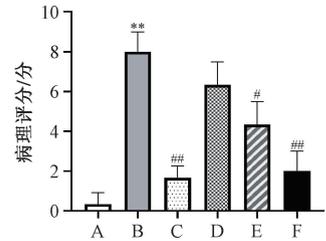
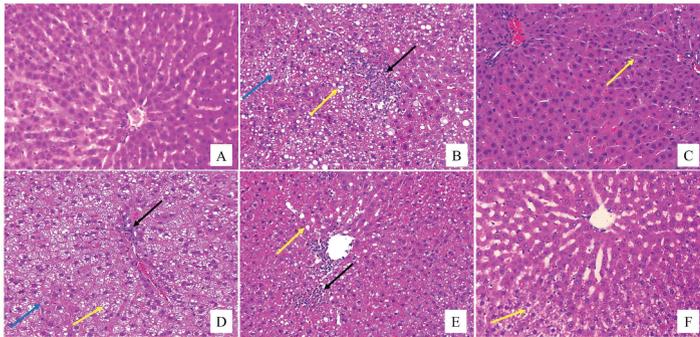
3.2 枳葛保肝降脂方对ALD大鼠肝组织病理形态的影响

3.2.1 HE染色 模型组肝组织结构紊乱,肝细胞肿大,多见重度水样变性,胞质疏松淡染,甚至空泡化,伴有脂肪变性,胞质内可见大小不一的圆形脂肪空泡,肝细胞索紊乱,可见大量炎症坏死灶,病理评分较正常组升高($P < 0.01$);与模型组比较,枳葛保肝降脂方低、中剂量组肝细胞内的脂肪空泡、脂肪变性减少,肝细胞仍有肿大,病理评分降低,其中中剂量组差异具有统计学意义($P < 0.05$);枳葛保肝降脂方高剂量组肝细胞索恢复放射排列,大部分细胞结构已经恢复正常,可见少量的中、小脂肪空泡,病理评分较模型组降低($P < 0.01$);美他多辛组肝脏结构基本正常,肝细胞呈放射状排列,细胞质中仅见少量微小脂肪空泡,病理评分较模型组降低($P < 0.01$),见图1。

3.2.2 油红O染色 与正常组比较,模型组大鼠肝脏存在许多大、中型脂肪滴,且分布不规则,油红O阳性染色面

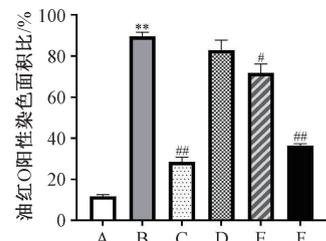
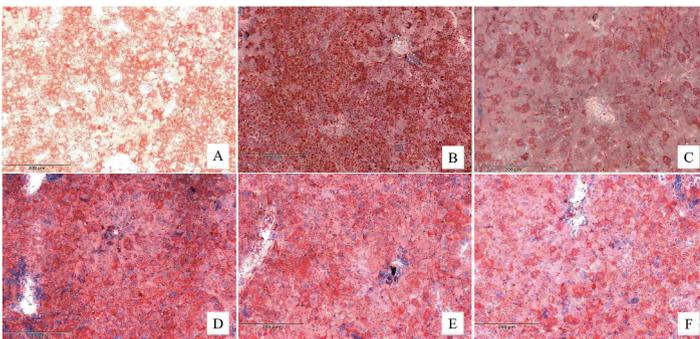
积升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，枳葛保肝降脂方各剂量组脂滴量随剂量增加依次减少，主要分布在肝细胞周围，特别是在小静脉周围，并接近门静脉束，其中中、高剂量组油红 O 阳性染色面积比降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)；与模

型组比较，美他多辛组脂滴量减少，油红染色阳性面积比降低 ($P < 0.01$)，表明枳葛保肝降脂方和美他多辛均能降低肝脏脂质的积累，见图 2。



注：黄色箭头指示脂滴空白，黑色箭头指示炎症病灶，蓝色箭头指示肝细胞气球样变。A 为正常组，B 为模型组，C 为美他多辛组，D~F 分别为枳葛保肝降脂方低、中、高剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图 1 枳葛保肝降脂方对 ALD 大鼠肝组织病理损伤的影响 (HE 染色, $\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n = 10$)



注：A 为正常组，B 为模型组，C 为美他多辛组，D~F 分别为枳葛保肝降脂方低、中、高剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图 2 枳葛保肝降脂方对 ALD 大鼠肝组织脂质沉积的影响 (油红 O 染色, $\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

3.3 枳葛保肝降脂方对 ALD 大鼠血清肝功能和脂质水平的影响 与正常组比较，模型组大鼠血清肝功能指标 ALT、AST 水平升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，血脂指标 TC、TG、LDL-C 水平升高 ($P < 0.01$)，HDL-C 水平降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，枳葛保肝降脂方高剂量组大鼠血清 ALT、AST、TC、TG、LDL-C 水平降低 ($P < 0.01$)，HDL-C 水平升高 ($P < 0.05$)，美他多辛组大鼠血清 ALT、AST、TG、LDL-C 水平降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，HDL-C 水平升高 ($P < 0.05$)，见图 3。

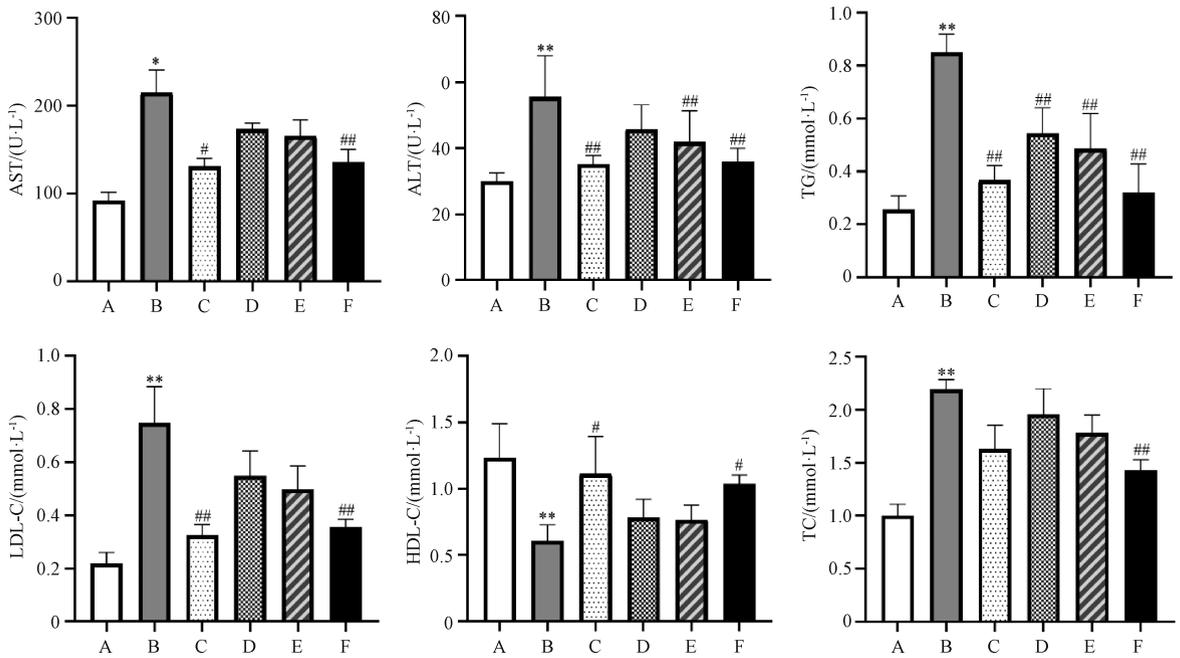
3.4 枳葛保肝降脂方对 ALD 大鼠肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 mRNA 表达的影响 与正常组比较，模型组大鼠肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，美他多辛组和枳葛保肝降脂方高剂量组大鼠肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)，枳葛保肝降脂方中剂量组大鼠肝组织 PPAR α 、LXR α mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)，见图 4。

3.5 枳葛保肝降脂方对 ALD 大鼠肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 蛋白表达的影响 与正常组比较，模型组大鼠肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 蛋白表达降低 ($P < 0.01$)；与

模型组比较，美他多辛组和枳葛保肝降脂方高剂量组大鼠肝组织 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 蛋白表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见图 5。

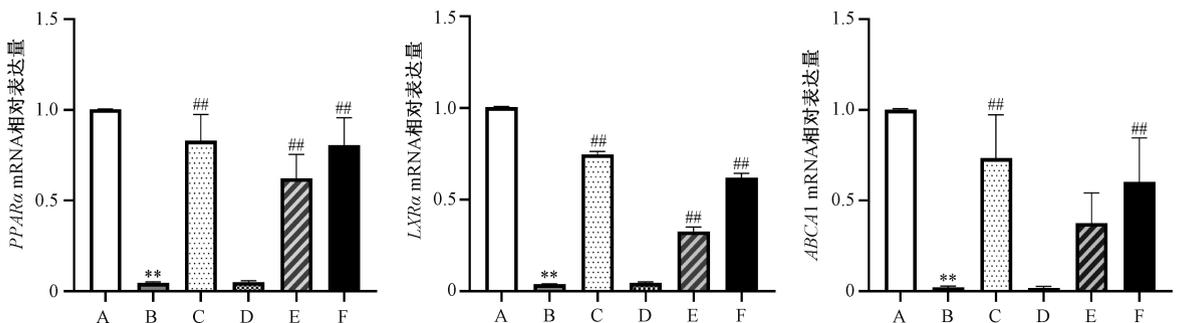
4 讨论

研究发现，乙醇引起的脂质代谢改变和血脂异常是导致酒精相关性脂肪肝发展的关键过程^[11]。大量饮酒不仅能够影响机体胆固醇合成与排泄，还会引起全身性血脂异常，其特征是 LDL-C、TG、TC 水平高，HDL-C 水平低。本研究发现，予以酒精灌胃后的大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平均升高，HDL-C 水平降低，肝组织病理表现出组织结构紊乱、大量脂滴聚集；而予以枳葛保肝降脂方后，血脂水平和病理情况均得到改善。中药有着多靶点发挥作用的的优势，能够作用于肝脏调控胆固醇涵盖内源性合成、摄取、酯化和输出之间的动态平衡，在此过程中，胆固醇被转化为中性胆固醇酯，用于储存在胞质脂滴中或作为血浆脂蛋白的主要成分，包括极低密度脂蛋白、LDL、HDL 和乳糜微粒。而极低密度脂蛋白由 TC、TG 和载脂蛋白在肝脏中组装，并使脂质进入循环，因此 TG 合成增加会减少 TC 以脂滴形式储存在肝脏中^[12-13]。



注：A 为正常组，B 为模型组，C 为美他多辛组，D~F 分别为枳葛保肝降脂方低、中、高剂量组。与正常组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图3 枳葛保肝降脂方对ALD大鼠血清ALT、AST、HDL-C、LDL-C、TC、TG水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)



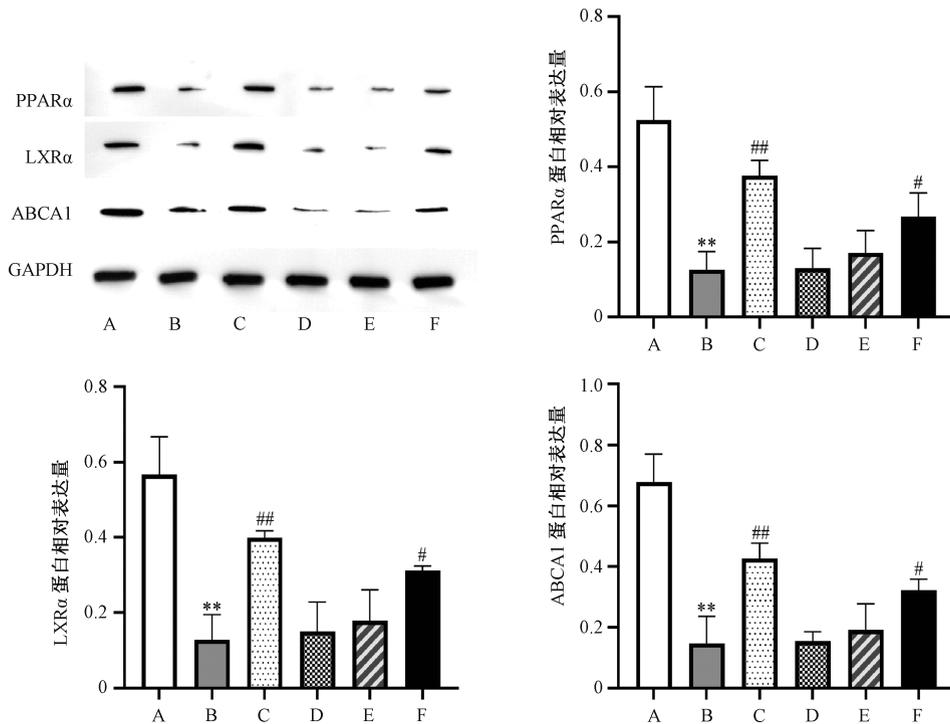
注：A 为正常组，B 为模型组，C 为美他多辛组，D~F 分别为枳葛保肝降脂方低、中、高剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

图4 枳葛保肝降脂方对ALD大鼠肝组织PPARα、LXRα、ABCA1 mRNA表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

肝脏完成TG摄取主要依靠低密度脂蛋白受体家族介导的胞吞途径和B族I型清道夫受体介导的选择性摄取途径。低密度脂蛋白受体介导肝细胞清除血液中LDL和调节TG内源性合成，受体表达下调可使脂质在血液中蓄积，导致高胆固醇血症^[14]。B族I型清道夫受体是一种多功能膜蛋白受体，介导肝外细胞游离TG排泌到高密度脂蛋白，通过位于肝细胞膜上的ABCA1以TG逆向转运方式将TG转移到肝脏^[15]。当肝脏特异性敲除B族I型清道夫受体后，血浆中出现大量高密度脂蛋白胆固醇酯和TG功能障碍性HDL大颗粒；而体内缺失ABCA1的患者会出现丹吉尔病，其血浆HDL水平将低于正常值5%且TC水平明显升高^[16]。PPAR与LXR是核受体的成员，在脂肪酸代谢的调节中起着至关重要的作用，其中PPARα、LXRα亚型在肝脏中普遍表达^[17]。已有研究表明PPARα-LXRα-ABCA1信号通路在调节TG过程中发挥着重要作用，是治疗脂肪肝、高血

脂、动脉粥样硬化、肥胖等疾病的新靶点^[18-19]。本研究发现，枳葛保肝降脂方能够通过正向调节，促使肝脏中PPARα激活LXRα，而LXRα调控其下游ABCA1参与TG流出的调节过程，调控组织内TG、HDL水平，同时也能增强细胞内TG的敏感性，维持TG稳态。当肝脏ABCA1表达降低时，肝脏将不能有效进行TG转运流出，使得TG大量积聚在肝脏，进而诱发脂质沉积、炎症以及纤维化等，导致ALD的发生^[20-21]。此外，有研究表明，PPARα-LXRα-ABCA1信号通路相关靶点蛋白分布于肝脏、脂肪、肌肉、小肠等，不仅影响TG、TC、磷脂等脂类代谢，还参与糖类合成、炎症反应、细胞分化等反应过程，该通路机制复杂，目前研究相对较少，在未来有着较深的研究前景^[22]。

综上所述，枳葛保肝降脂方可调节肝脏胆固醇代谢，改善血脂情况，减轻肝脂肪变性，起到防治ALD的作用，其机制可能与激活PPARα-LXRα-ABCA1信号通路有关。本



注: A为正常组, B为模型组, C为美他多辛组, D~F分别为枳葛保肝降脂方低、中、高剂量组。与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图5 枳葛保肝降脂方对ALD大鼠肝组织PPARα、LXRα、ABCA1蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

研究为枳葛保肝降脂方临床运用提供了理论依据, 课题组后续将进一步开展体外研究, 探讨PPARα-LXRα-ABCA1信号通路与ALD间更深的关系, 为ALD诊疗提供新思路。

参考文献:

[1] Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171.

[2] Itzel T, Falconer T, Daza J, et al. Letter to the editor: vaccination against upper respiratory infections is a matter of survival in alcoholic liver disease[J]. *Gut*, 2023, 72(1): 208-209.

[3] Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism[J]. *Lipid Res*, 2020, 61(4): 470-479.

[4] Li H, Yu X H, Ou X, et al. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis[J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 83(6): 101-109.

[5] You M, Arteel G E. Effect of ethanol on lipid metabolism[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2): 237-248.

[6] Shubha G D, Jeffrey W, Dennis W, et al. Rodent models of alcoholic liver disease: role of binge ethanol administration[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(1): 3.

[7] 蔡丽君, 刘友平, 李志, 等. 枳葛口服液对酒精性肝病大鼠脂质代谢的影响[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2018, 20(6): 929-934.

[8] 侯英, 刘友平, 李志, 等. 枳葛口服液防治大鼠酒精性肝病的相关机制[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(5): 296-304.

[9] 李智, 高铸焯, 别玉龙, 等. 黄连素通过PPARγ-LXRα-

ABCA1信号通路促进ApoE^{-/-}小鼠胆固醇代谢的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 28-32; 261.

[10] 尤梅桂, 苏梅, 陈同, 等. 复方熊去氧胆酸口服液对大鼠酒精性脂肪肝的影响[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(2): 121-124.

[11] Liu Z, Wang J, Liu L, et al. Chronic ethanol consumption and HBV induce abnormal lipid metabolism through HBx/SWELL1/arachidonic acid signaling and activate Tregs in HBV-Tg mice[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9249-9267.

[12] Kong L Z, Chandimali N, Han Y H, et al. Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 27-12.

[13] Li Q, Zhong W, Qiu Y, et al. Preservation of hepatocyte nuclear factor-4α contributes to the beneficial effect of dietary medium chain triglyceride on alcohol-induced hepatic lipid dyshomeostasis in rats[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(4): 587-598.

[14] 林洁, 陈玉霞, 章卫平. 肝脏调节胆固醇代谢稳态的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 737-743.

[15] 陆俊霏, 刘妍颖, 幸尚平, 等. 4-羟基苯并噁唑-2-酮通过脂质代谢和内质网应激通路治疗酒精性脂肪肝大鼠的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(5): 581-590.

[16] Jacobo-Albavera L, Domínguez-Pérez M, Medina-Leyte D J, et al. The role of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) in human disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1593.

[17] Liu M, Chung S, Shelness G S, et al. Hepatic ABCA1 deficiency is associated with delayed apolipoprotein B secretory

- trafficking and augmented VLDL triglyceride secretion [J]. *Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862 (10): 1035-1043.
- [18] Liu H, Xie H, Li C, et al. Diaporisoindole B reduces lipid accumulation in THP1 macrophage cells via MAPKs and PPAR γ -LXR α pathways and promotes the reverse cholesterol transport by upregulating SR-B1 and LDLR in HepG2 cells[J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(12): 2769-2778.
- [19] Correnti J M, Lauren G, Annie L, et al. Ethanol and C2 ceramide activate fatty acid oxidation in human hepatoma cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12-23.
- [20] 张 援, 杨 卓, 王 群, 等. 涤痰汤调控 PPAR γ -LXR-ABCA1/ABCG1 通路介导胆固醇流出改善非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(11): 111-115; 281.
- [21] Song J, Qiu H, Du P, et al. Polyphenols extracted from Shanxi-aged vinegar exert hypolipidemic effects on OA-induced HepG2 cells via the PPAR α -LXR α -ABCA1 pathway[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(2): 14-29.
- [22] 张 悦, 曾文赞, 张晓璐, 等. 中药基于 ABCA1 介导巨噬细胞胆固醇流出防治动脉粥样硬化的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(26): 2960-2964.

基于 MEK/ERK/STAT3 信号通路探讨丹皮酚对糖尿病心肌病大鼠的影响

程昌琴¹, 陈江勇^{2*}, 徐 成¹, 张 敏¹

(1. 重庆医科大学附属永川医院内分泌科, 重庆 402160; 2. 重庆医科大学附属永川医院胸心外科, 重庆 402160)

摘要: **目的** 探究丹皮酚调节丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (MEK) /细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) /信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路对糖尿病心肌病大鼠心脏功能、氧化应激损伤和炎症的影响。**方法** 将大鼠随机分为对照组、模型组、丹皮酚组、丹皮酚+MEK/ERK 激活剂 (C16-PAF) 组, 除对照组外, 其余各组建立糖尿病心肌病大鼠模型, 给予相应药物干预 6 周。检测大鼠心功能指标 [左室后壁厚度 (LVPWT)、左室舒张末期径 (LVEDD)、左室收缩末期径 (LVESD)、左室射血分数 (LVEF) 和左室短轴缩短率 (LVFS)]; 观察心肌组织形态并进行病理评分; 检测心肌组织超氧化物歧化酶 (SOD)、一氧化氮合酶 (NOS) 活性和丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平, 以及 MEK、磷酸化 MEK (p-MEK)、ERK、磷酸化 ERK (p-ERK)、STAT3、磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠心肌组织病理损伤严重, LVPWT、LVEDD、LVESD、心肌组织病理评分、MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 水平和 p-MEK/MEK、p-ERK/ERK、p-STAT3/STAT3 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), LVEF、LVFS、NO 水平和 SOD、NOS 活性降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 丹皮酚组大鼠心肌组织病理损伤减轻, LVPWT、LVEDD、LVESD、心肌组织病理评分、MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 水平和 p-MEK/MEK、p-ERK/ERK、p-STAT3/STAT3 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), LVEF、LVFS、NO 水平和 SOD、NOS 活性升高 ($P < 0.05$); C16-PAF 可减弱丹皮酚对糖尿病心肌病大鼠上述指标的改善效果 ($P < 0.05$)。**结论** 丹皮酚可通过抑制 MEK/ERK/STAT3 信号通路改善糖尿病心肌病大鼠心脏功能、氧化应激损伤和炎症。

关键词: 丹皮酚; 糖尿病心肌病; 丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (MEK); 细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK); 信号转导与转录激活因子 3 (STAT3); 氧化应激; 炎症

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)12-4169-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.044

收稿日期: 2023-06-16

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2020MSXM108)

作者简介: 程昌琴 (1981—), 女, 主治医师, 从事糖尿病及其并发症基础与临床的研究。Tel: 13983985757, E-mail: chengchangqin637@163.com

* 通信作者: 陈江勇 (1986—), 男, 硕士, 主治医师, 从事心脏疾病基础与临床的研究。Tel: 18716469678, E-mail: 411614044@qq.com

网络出版日期: 2023-12-27

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20231226.1449.010.html>.