

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research红芪多糖对糖尿病大鼠 FXR – FGF19 信号
通路的影响Effects of Hedysarum polybotrys polysacchcaide on FXR – FGF19 signal pathway in
diabetes rats张磊^{1a, 2}, 万生芳^{1a}, 李亚玲^{1a},
梁乾坤^{1a}, 田一虹^{1b}, 马欣欣^{1a},
郭倩^{1a}(1. 甘肃中医药大学, a. 基础医学院; b. 公共卫
生学院, 甘肃 兰州, 730000; 2. 福建中医药大学
中医证研究基地, 福建 福州, 350122)ZHANG Lei^{1a, 2}, WAN Sheng – fang^{1a},
LI Ya – ling^{1a}, LIANG Qian – kun^{1a},
TIAN Yi – hong^{1b}, MA Xin – xin^{1a},
GUO Qian^{1a}(1. a. School of Basic Medicine; b.
School of Public Health, Gansu University
of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou
730000, Gansu Province, China; 2.
Traditional Chinese Medicine Syndrome
Research Base of Fujian University of
Traditional Chinese Medicine, Fuzhou
350122, Fujian Province, China)**基金项目:**甘肃省高等学校青年博士基金资助
项目(2022QB – 096); 甘肃省科技计
划(自筹经费)基金资助项目
(21JR1RA274); 敦煌医学与转化教
育部重点实验室开放课题基金资助
项目(DHYX20 – 04)**作者简介:**张磊(1986 –), 男, 博士, 副教授, 主
要从事糖尿病及其并发症的中医药
防治研究**通信作者:**万生芳, 教授, 博士生导师
MP: 13893305595
E – mail: jzsgszy@126. com

摘要:目的 研究红芪多糖(HPS)对糖尿病大鼠肝组织法尼醇 X 受体(FXR) – 成纤维细胞生长因子 19(FGF19)信号通路的影响。方法 Wistar 雄性大鼠随机选取 12 只作为正常组, 其余大鼠用一次性腹腔注射链脲佐菌素(50 mg · kg⁻¹ STZ)联合高糖高脂饮食饲养复制糖尿病大鼠模型。成模大鼠随机分为模型组、阳性对照组(给予双歧杆菌四联活菌片混悬液 400 mg · kg⁻¹ · d⁻¹灌胃)和高、中、低剂量实验组(分别给予 200、100、50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ HPS 混悬液灌胃), 正常组和模型组给予等体积纯净水灌胃, 每日 1 次, 连续 8 周。用血糖仪检测血糖(Glu)水平, 用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清三酰甘油(TG)及总胆固醇(TC)含量, 实时荧光定量聚合酶链反应法(RT – PCR)、蛋白质印迹(Western blot)法分别检测小肠组织 FXR 和肝组织成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4) mRNA 和蛋白相对表达水平。结果 正常组、模型组、阳性对照组和高剂量实验组治疗后 Glu 浓度分别为(7.66 ± 0.61)、(29.25 ± 1.64)、(23.31 ± 3.02)和(19.31 ± 5.13) mmol · L⁻¹, TG 含量分别为(957.00 ± 113.73)、(1345.00 ± 246.44)、(958.00 ± 96.53)和(964.00 ± 130.22) μmol · L⁻¹, TC 含量分别为(161.65 ± 4.53)、(302.19 ± 5.35)、(236.09 ± 5.14)和(165.58 ± 2.58) μmol · L⁻¹, 小肠组织中 FXR mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.06、0.48 ± 0.02、0.67 ± 0.04 和 0.92 ± 0.04, 肝组织中 FGFR4 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.04、0.17 ± 0.01、0.48 ± 0.04 和 0.41 ± 0.03; 模型组的上述指标与对照组比较, 对照组和高剂量实验组的上述指标与模型组比, 在统计学上差异均有统计学意义(均 P < 0.01)。FXR 和 FGFR4 蛋白表达结果的趋势与基因表达一致。结论 HPS 改善血糖、降脂、保护肝肠组织, 可能是通过调控肠组织 FXR – FGF19 信号通路, 调节胆汁酸合成实现的。

关键词:红芪多糖; 糖尿病; 法尼醇 X 受体; 胆汁酸; 肝肠循环**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.016**中图分类号:**R28 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2025)01-0076-05

Abstract: Objective To study the effects of Hedysarum polysaccharides polysaccharide (HPS) on the farnesoid X receptor (FXR) – fibroblast growth factor – 19 (FGF19) signaling pathway of diabetes rats. **Methods** Twelve Wistar male rats were randomly selected as the normal group, and the other rats were fed with a single intraperitoneal injection of streptozotocin (50 mg · kg⁻¹ STZ) and a high sugar and high – fat diet to replicate the diabetes rat model. Model rats were randomly divided into model group, positive control group (given 400 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ suspension of *Bifidobacterium quadruplex* live bacterial tablets by gavage), experimental – H, – M, – L groups (given

200, 100, and 50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ doses of HPS suspension by gavage); normal group, and model group were given equal volume of purified water by gavage once a day for 8 consecutive weeks. Glucose (Glu) was detected by a blood glucose meter; and serum total glyceride (TG) and total cholesterol (TC) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay reagent kit; the expressions of FXR, fibroblast growth factor receptors 4 (FGFR4) relative mRNA expression level and protein were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction method and Western blot. **Results** The Glu concentrations in the normal group, model group, positive control group, and experimental-H groups were (7.66 ± 0.61), (29.25 ± 1.64), (23.31 ± 3.02) and (19.31 ± 5.13) mmol · L⁻¹, respectively; the TG content were (957.00 ± 113.73), (1345.00 ± 246.44), (958.00 ± 96.53) and (964.00 ± 130.22) μmol · L⁻¹, respectively; the TC content were (161.65 ± 4.53), (302.19 ± 5.35), (236.09 ± 5.14) and (165.58 ± 2.58) μmol · L⁻¹, respectively; the expression of FXR relative mRNA expression level were 1.00 ± 0.06, 0.48 ± 0.02, 0.67 ± 0.04 and 0.92 ± 0.04, respectively; the expression of FGFR4 relative mRNA expression level were 1.00 ± 0.04, 0.17 ± 0.01, 0.48 ± 0.04 and 0.41 ± 0.03; respectively. The above indexes of the model group were compared with the control group, and the above indexes of the control group and the experimental-H group were compared with the model group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.01$). **Conclusion** HPS improves blood sugar, lowers blood lipids, and protects liver and intestinal tissues, possibly by regulating the FXR-FGF19 signaling pathway in intestinal tissue, and regulating bile acid synthesis.

Key words: Hedysarum polybotrys polysacchaeide; diabetes mellitus; farnesoid X receptor; bile acid; hepatocentric circulation

法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是胆汁酸的内源性配体, 在糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝病等代谢病发生进展中具有重要作用^[1-2]; 研究表明, 肠道 FXR-成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor-19, FGF19) 信号通路激活可以负向调控肝内胆汁酸合成, 从而参与机体糖脂代谢^[3]。前期研究表明, 红芪多糖 (Hedysarum polybotrys polysacchaeide, HPS) 可以改善糖尿病模型鼠的血糖 (glucose, Glu)^[4]、血脂^[5-6]。本研究旨在探讨 HPS 对糖尿病大鼠小肠 FXR-FGF19 信号通路及肝组织胆汁酸合成酶的影响。

材料与方法

1 材料

动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠, 鼠龄 6 周, 体质量 (180 ± 20) g, 购买自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司。动物生产许可证号: SCXK (京) 2019-0010。本实验经甘肃中医药大学实验动物中心动物伦理委员会审批 (伦理批号: 2021-804)。

药品与试剂 红芪多糖, 纯度: 72.4%, 批号: 20200315, 陕西省宝鸡市方晟生物开发公司生产; 链脉佐菌素, 规格: 每瓶 100 mg, 批号: WXBD0304V, 德国 VETEC 公司生产; 双歧杆菌四联活菌片, 规格: 每片 0.5 g, 批号: 202101065, 批准文号: 国药准字 S20060010, 杭州远大生物制药有限公司生产。大鼠

总胆固醇 (total cholesterol, TC) 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒、大鼠三酰甘油 (total glyceride, TG) ELISA 试剂盒, 均为江苏菲亚生物科技有限公司生产; β 肌动蛋白 (beta actin, β-actin) 抗体、FXR 抗兔单克隆抗体、FGF19 抗兔单克隆抗体、成纤维细胞生长因子受体 4 (fibroblast growth factor receptors 4, FGFR4) 抗兔单克隆抗体, 均为美国 ImmunoWay 公司生产; 胆固醇 7α-羟化酶 (cholesterol 7α-hydroxylase, CYP7A1) 抗兔单克隆抗体, 北京博奥森生物技术有限公司生产。引物, 由博迈德生物科技公司合成。

仪器 WD-9423C 全自动化学发光成像系统, 北京六一生物技术有限公司产品; 电泳转印系统全套, 美国 Bio-Rad 公司产品; ABI-9700 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction method, PCR) 扩增仪, 美国 Applied biosystems 公司产品; HBS-1096A 酶标仪, 南京德铁实验设备有限公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建^[7]

造模前所有大鼠禁食不禁水 12 h, 造模组大鼠一次性腹腔注射 50 mg · kg⁻¹ STZ (溶于 0.1 mol · L⁻¹ 柠檬酸钠缓冲液中, pH 4.2 ~ 4.5, 缓冲液浓度 1%), 空白组注射等体积柠檬酸钠缓冲液。72 h 后尾静脉采血, 随机血糖 ≥ 16.7 mmol · L⁻¹, 且能维持 1 周以上者, 给予高糖高脂饲料 (普通饲料: 熟猪油: 蔗

糖:奶粉:鸡蛋之比为58:15:20:5:2)喂养4周,大鼠随机血糖 $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,不符合者剔除实验。

2.2 动物分组与给药方法

成模大鼠随机分为模型组,阳性对照组(给予双歧杆菌四联活菌片混悬液 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃),低、中、高剂量实验组(分别给予HPS混悬液50、100、 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量灌胃),空白组和模型组给予等体积纯净水灌胃,每日1次,连续8周。灌胃结束后用血糖仪检测Glu。

2.3 样品取材

取材前24 h禁食不禁水,10%水合氯醛腹腔注射麻醉,快速完整分离小肠、肝组织。小肠、肝组织部分用10%多聚甲醛固定,送病理检测。

2.4 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色法检测肝组织病理形态学变化^[8]

取各组大鼠小肠、肝组织标本,经4%多聚甲醛固定24 h,乙醇梯度脱水后石蜡包埋、切片、HE染色,光镜下观察各组大鼠组织病理形态学变化。

2.5 ELISA法检测各组大鼠肝组织TG和TC含量^[9]

大鼠全血在4℃下,以 $5\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,收集血清,用ELISA试剂盒,按说明书按步骤分别检测大鼠血清TG及TC含量。

2.6 蛋白质印迹法检测小肠组织中FXR、FGF19、FGFR4和肝组织中CYP7A1蛋白的表达水平^[10]

取冻存组织0.1 g置于离心管中,常规提取组织总蛋白,用BCA蛋白定量测定蛋白浓度,常规聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、封闭、4℃孵育一抗、TBST洗膜3次、室温孵育二抗、TBST洗膜3次,用化学发光底物进行化学发光,显影后用Image J分析软件对各组条带进行分析。

2.7 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)法检测小肠组织中FXR、FGF19、FGFR4和肝组织中CYP7A1 mRNA的相对表达水平^[11]

取冻存组织0.1 g置于离心管中,常规提取总RNA,用超微分光光度计测定RNA纯度和浓度,进行cDNA反转录程序,PCR扩增FXR、FGF19、FGFR4和CYP7A1基因片段。PCR扩增条件:95℃预变性5 min,95℃变性10 s,60℃退20 s,72℃延伸20 s,共40个循环。连续检测荧光并记录扩增曲线,用样点拟合法分析结果得到目的基因和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,

GAPDH)的Ct值,以GAPDH为内参,用比较Ct值法计算相对表达水平。

3 统计学处理

用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用ANOVA单因素方差分析,多组间比较用LSD法。

结 果

1 各组大鼠小肠、肝组织HE染色

阳性对照组大鼠给予双歧杆菌四联活菌片混悬液 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃,高、中、低剂量实验组大鼠分别给予200、100、 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ HPS混悬液灌胃,空白组和模型组大鼠给予等体积纯净水灌胃。

空白组大鼠小肠组织形态结构正常,肠黏膜上皮染色均匀,结构清晰,腺体完整,少见炎性细胞浸润,肝组织结构完整,肝细胞排列整齐,细胞核大小均匀,无明显脂肪变性;模型组大鼠小肠绒毛断裂严重,腺体结构被破坏,黏膜层出现大面积糜烂、缺失、炎性细胞浸润,肝组织结构排列疏松、不规则,部分细胞细胞核偏移,存在脂肪变性表现;对照组和高、中、低剂量实验组与模型组比较,小肠组织损伤减轻,肠绒毛排列较模型组紧密,炎性细胞浸润减少,低剂量实验组肠绒毛排列紧密,炎性细胞浸润明显,对照组和高、中、低剂量实验组与模型组比较,肝组织细胞结构清晰,细胞核偏移改善,脂肪变性细胞减少,见图1。

2 HPS对糖尿病大鼠Glu、肝组织TG和TC的影响

模型组大鼠的Glu及肝组织的TG、TC与空白组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);低、中、高剂量实验组和阳性对照组与模型组比较,TC均显著下降,其中阳性对照组及高剂量实验组的Glu、TG、TC均较模型组显著降低(均 $P < 0.01$),见表1。

3 HPS对糖尿病大鼠小肠组织FXR、FGF19、FGFR4和肝组织CYP7A1 mRNA相对表达水平的影响

模型组与空白组比较,大鼠小肠组织中FXR、FGF19和肝组织中FGFR4 mRNA相对表达水平均显著降低(均 $P < 0.01$),肝组织中CYP7A1 mRNA相对表达水平显著上升($P < 0.01$);中、高剂量实验组和阳性对照组与模型组比较,小肠组织中的FXR、FGF19和肝组织中的FGFR4 mRNA相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.01$),肝组织中的CYP7A1 mRNA相对表达水平均显著降低(均 $P < 0.01$),见表2。

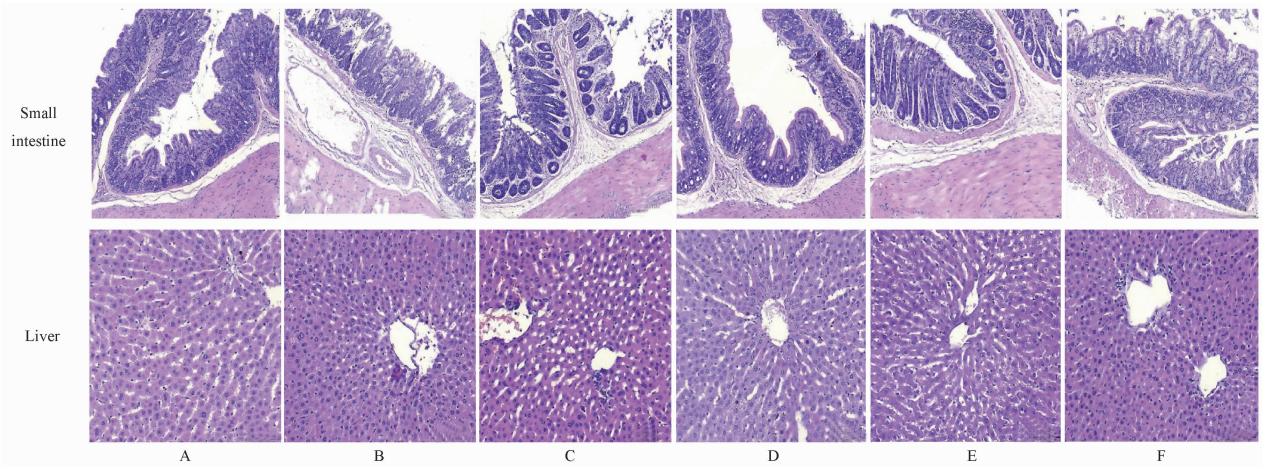


图1 光学显微镜下苏木精-伊红(HE)染色小肠(×100)及肝组织(×200)病理学形态

Figure 1 Small intestine (×100) and liver (×200) histopathology hematoxylin-eosin (HE) staining under optical microscope
A: Normal group, intragastric with 0.9% NaCl; B: Model group, intragastric with 50 mg·kg⁻¹ STZ; C: Positive control group, after modeling, suspension of *Bifidobacterium quadruplex* live bacterial tablets 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹ was given; D-F: Experimental-H, -M, -L groups, after modeling, 200, 100, 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ HPS were given.

表1 HPS 对各组大鼠血糖(Glu)、三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)含量的影响(̄x±s)

Group	n	Dose (mg·kg ⁻¹)	Glu	TG	TC
			(mmol·L ⁻¹)	(μmol·L ⁻¹)	(μmol·L ⁻¹)
Normal	10	–	7.66±0.61	957.00±113.73	161.65±4.53
Model	8	–	29.25±1.64 ^{##}	1345.00±246.44 ^{##}	302.19±5.35 ^{##}
Positive control	9	400	23.31±3.02 ^{**}	958.00±96.53 [*]	236.09±5.14 [*]
Experimental-H	8	200	19.31±5.13 ^{**}	964.00±130.22 ^{**}	165.58±2.58 ^{**}
Experimental-M	9	100	25.03±4.03	1170.50±141.36	253.31±4.74 [*]
Experimental-L	9	50	26.66±2.54	1164.00±113.92	280.47±1.58 [*]

Compared with control group, ^{##}*P*<0.01; Compared with model group, ^{*}*P*<0.05, ^{**}*P*<0.01.

表2 HPS 对各组大鼠法尼醇X受体(FXR)、成纤维细胞生长因子19(FGF19)、成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)和胆固醇7α-羟化酶(CYP7A1)mRNA和蛋白相对表达水平的影响(̄x±s)

Table 2 Effect of HPS on the expression of farnesoid X receptor(FXR), fibroblast growth factor-19(FGF19), fibroblast growth factor receptors 4(FGFR4) and cholesterol 7α-hydroxylase(CYP7A1) relative mRNA and protein expression level of rats in each group(̄x±s)

Group	mRNA				Protein			
	FXR	FGF19	FGFR4	CYP7A1	FXR	FGF19	FGFR4	CYP7A1
Normal	1.00±0.06	1.00±0.06	1.00±0.04	1.00±0.01	1.48±0.02	1.18±0.01	1.14±0.01	0.34±0.03
Model	0.48±0.02 ^{##}	0.20±0.02 ^{##}	0.17±0.01 ^{##}	1.67±0.01 ^{##}	0.31±0.03 ^{##}	0.49±0.04 ^{##}	0.41±0.03 ^{##}	1.11±0.01 ^{##}
Positive control	0.67±0.04 ^{**}	0.65±0.05 ^{**}	0.48±0.04 ^{**}	1.13±0.01 ^{**}	0.97±0.01 ^{**}	0.90±0.01 ^{**}	0.88±0.02 ^{**}	0.69±0.02 ^{**}
Experimental-H	0.92±0.04 ^{**}	0.83±0.05 ^{**}	0.41±0.03 ^{**}	1.33±0.01 ^{**}	1.19±0.01 ^{**}	1.11±0.01 ^{**}	0.79±0.02 ^{**}	0.40±0.03 ^{**}
Experimental-M	0.75±0.05 ^{**}	0.54±0.04 ^{**}	0.82±0.05 ^{**}	1.42±0.01 ^{**}	1.10±0.00 ^{**}	0.83±0.01 ^{**}	0.99±0.02 ^{**}	0.73±0.01 ^{**}
Experimental-L	0.62±0.03 ^{**}	0.30±0.02	0.26±0.04	1.54±0.02 ^{**}	0.62±0.03 ^{**}	0.58±0.03 ^{**}	0.64±0.03 ^{**}	0.88±0.01 ^{**}

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, ^{##}*P*<0.01; Compared with model group, ^{**}*P*<0.01

4 HPS 对糖尿病大鼠小肠组织中 FXR、FGF19、FGFR4和肝组织中 CYP7A1 蛋白表达的影响

模型组与空白组比较,大鼠小肠组织中 FXR、FGF19和肝 FGFR4 蛋白相对表达水平均显著降低(均

P<0.01),肝组织中 CYP7A1 蛋白相对表达水平显著升高(*P*<0.01);各治疗组与模型组比较,小肠组织 FXR、FGF19 和肝 FGFR4 蛋白表达均显著升高(均*P*<0.01),肝 CYP7A1 蛋白表达均显著降低(均*P*<0.01),见表2。

讨 论

在生理状态下,胆汁酸合成分为经典途径和替代途径2种,肝是胆汁酸合成的主要场所,肝中经典途径是胆汁酸合成的主要途径。CYP7A1是经典途径的主要调节酶,能够决定肝内初级胆汁酸产生量的多少与合成的速率,在胆汁酸合成的经典途径中发挥重要作用。研究发现,胆汁酸代谢与糖尿病发病关系密切,2型糖尿病患者胰岛素抵抗指数、体质量指数、三酰甘油与血压均与胆汁酸水平呈正相关^[12],葡萄糖水平升高会刺激CYP7A1基因的表达,进而刺激胆汁酸的合成^[13],提示抑制CYP7A1表达,可能对稳定血糖具有重要作用。

FXR-FGF19信号通路是胆汁酸参与机体代谢过程的主要调节通路^[14]。在生理状态下,胆囊分泌入肠道的胆汁酸约有95%被重新吸收,经由门静脉进入肝,再经肝合成结合胆汁酸再次分泌入肠道,此即胆汁酸的肠-肝循环。在病理状态下,肝与肠道中的FXR可被高浓度胆汁酸激活,肠道FXR激活会诱导FGF19表达,经门静脉进入肝与其受体FGFR4结合,进而通过级联反应抑制CYP7A1基因的表达^[13],减少肝内胆汁酸的合成,减轻肝内胆汁淤积引起的肝毒性作用,从而保护肝,同时,胆汁酸介导的肠道FXR激活FGF19与肝FGFR4结合,有助于肝糖原合成和降低血糖,全身FGFR4缺乏小鼠糖耐量受损,胰岛素敏感性降低,用FGF19治疗有助于恢复葡萄糖耐量,提示FGF19在葡萄糖稳态中的重要作用^[15-16]。另一方面,当肠道屏障功能发生障碍时可导致肠道FXR表达下调,减弱FGF19-FGFR4信号转导,进而阻碍肠道内胆汁酸进入门静脉,破坏胆汁酸的肠-肝循环,而FGF19表达抑制,又会促进CYP7A1表达增加^[17],进而加重上述病理过程。

本研究提示,HPS能够改善糖尿病模型大鼠小肠和肝损伤表现,降低血糖、血脂,其作用机制可能与肠道FXR-FGF19信号通路激活,负反馈CYP7A1,调节胆汁酸合成有关。

参考文献:

- [1] CHAVEZ-TALAVERA O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2

- diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7):1679—1694.
- [2] SHAPIRO H, KOLODZIEJCZYK A A, HALSTUCH D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2):383—396.
- [3] 夏恩蕊,田格格,张素妍,等. 去脂软肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠FXR-FGF19通路的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5):1069—1074.
- [4] 何流,金智生,张磊,等. 红芪多糖对糖尿病周围神经病变ob/ob小鼠高迁移率蛋白1-Toll样受体4信号通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(7):657—660.
- [5] 张磊,金智生,金彩云,等. 红芪多糖对ob/ob小鼠肝脂质氧化的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(9):1078—1082.
- [6] 张磊,金智生,郇鹏飞,等. 红芪多糖对ob/ob小鼠肝脂质合成影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2):145—149.
- [7] 黄举凯,程淑莉,杨晓晖. 糖尿病胃轻瘫大鼠模型的建立[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(11):641—643.
- [8] 王栋,金智生,何流,等. 红芪多糖对糖尿病心肌病db/db小鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(11):1330—1333.
- [9] 巩子汉,王强,段永强,等. 白芪多糖对胃溃疡大鼠的干预作用及其机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1):32—35.
- [10] 吉福玲,金智生,何流,等. 红芪多糖对糖尿病周围神经病小鼠的神经组织纤维化的改善作用及其机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(7):661—663.
- [11] KERSTEN S, STIENSTRI R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver[J]. *Biochimie*, 2017, 5(136):75—84.
- [12] WU Y, ZHOU A, TANG L, et al. Bile acids: Key regulators and novel treatment targets for type 2 diabetes[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 6138438. 2020-07-17[2024-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32733968/>.
- [13] LEE SG, LEE Y, CHOI E, et al. Fasting serum bile acids concentration is associated with insulin resistance independently of diabetes status[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(8):1218—1228.
- [14] ZHENG X, CHEN T, JIANG R, et al. Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4):791—803.
- [15] HUANG X, YANG C, LUO Y, et al. FGFR4 prevents hyperlipidemia and insulin resistance but underlies high-fat diet induced fatty liver[J]. *Diabetes*, 2007, 56(10):2501—2510.
- [16] POTTHOFF M J, KLEWER S A, MANGELSDORF D J. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: From feast to famine[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(4):312—324.
- [17] MOLINARO A, WAHLSTROM A, MARSCHALL H U. Role of bile acids in metabolic control[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1):31—41.

(收稿日期 2024-06-12; 本文编辑 吴焕贤)