

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research芡苳酰胺改善睡眠剥夺诱发的小鼠肝脂肪
变性的作用

Effects of piperlongumine on liver steatosis induced by sleep deprivation in mice

刘 滢¹, 黄燕花², 程 创¹,
熊 伟¹, 侯良娟¹(1. 重庆三峡医药高等专科学校 解剖学教研室,
重庆 404120; 2. 重庆大学 附属三峡医院 感染
科, 重庆 404100)LIU Ying¹, HUANG Yan-hua²,
CHENG Chuang¹, XIONG Wei¹,
HOU Liang-juan¹(1. *Anatomy Teaching and Research
Section, Chongqing Three Gorges Medical
College, Chongqing 404120, China; 2.
Department of Infection, Three Gorges
Hospital Affiliated to Chongqing
University, Chongqing 404100, China*)基金项目: 重庆市教育委员会科学技术研究基
金资助项目 (KJQN202002711)作者简介: 刘滢 (1989 -), 女, 硕士, 助教, 主要
从事神经生物学、中药抗肿瘤方面的工作

通信作者: 侯良娟, 副教授

MP: 18716469651

E-mail: houliangjuan@cqtcgmc.edu.cn

摘要:目的 探究芡苳酰胺对睡眠剥夺诱发的肝脂肪变性的影响及其作用机制。
方法 将小鼠随机分为对照组 (正常饲养)、模型组 (睡眠剥夺处理) 和低、中、高
剂量组 (睡眠剥夺的基础上分别给予 2.5、5.0 和 10.0 mg · kg⁻¹ 芡苳酰胺), 连
续灌胃 14 d。治疗后, 检测小鼠肝指数, 用蛋白质印迹实验检测肝组织中蛋白表
达, 用试剂盒检测组织中脂质水平, 用超氧化物阴离子荧光探针 (DHE) 法检测
肝组织活性氧 (ROS) 水平。**结果** 对照组、模型组、高剂量组肝指数分别为
(2.99 ± 0.40)%、(4.32 ± 0.17)% 和 (3.30 ± 0.37)%, 三酰甘油 (TG) 水平分别
为 (0.16 ± 0.01)、(0.29 ± 0.02) 和 (0.17 ± 0.02) mmol · mgprot⁻¹, 脂肪酸合成酶
(FAS) 蛋白水平分别为 0.31 ± 0.03、0.69 ± 0.08 和 0.35 ± 0.03, 缺氧诱导因子
-1α (HIF-1α) 蛋白水平分别为 0.38 ± 0.04、0.94 ± 0.08 和 0.44 ± 0.04, 衔接
蛋白 p66Shc (p66Shc) 蛋白水平分别为 0.21 ± 0.03、0.82 ± 0.07 和 0.37 ± 0.04,
ROS 水平分别为 1.00 ± 0.09、4.72 ± 0.44 和 1.30 ± 0.07。模型组的上述指标与
对照组比较, 高剂量组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意
义 (均 $P < 0.05$)。**结论** 芡苳酰胺可改善睡眠剥夺诱导的小鼠肝脂肪变性, 这
可能与调节 HIF-1α/p66Shc 信号通路有关。

关键词: 芡苳酰胺; 睡眠剥夺; 肝脂肪变性; 缺氧诱导因子-1α/衔接蛋白 p66Shc
信号; 线粒体功能

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.018

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)05-0691-05

Abstract: Objective To explore the effect and mechanism of
piperlongumine on hepatic steatosis induced by sleep deprivation.

Methods Mice were randomly divided into control group (normal
feeding), model group (sleep deprivation treatment), low-, middle-
and high dose groups (2.5, 5.0 and 10.0 mg · kg⁻¹ piperlongumine was
given on the basis of sleep deprivation), and the mice were given
continuous gavage for 14 days. Liver index was detected after 14 days of
continuous gavage. Western blot assay was used to detect protein
expression in hepatic tissue, lipid levels in hepatic tissue were detected
by kit, and reactive oxygen species (ROS) levels in hepatic tissue were
detected by dihydroethidium (DHE). **Results** The liver index of control
group, model group, and high-dose group were (2.99 ± 0.40)%,
(4.32 ± 0.17)% and (3.30 ± 0.37)%, respectively; triglyceride
(TG) levels were (0.16 ± 0.01), (0.29 ± 0.02) and (0.17 ± 0.02)
mmol · mgprot⁻¹, respectively; fatty acid synthase (FAS) protein levels
were 0.31 ± 0.03, 0.69 ± 0.08 and 0.35 ± 0.03, respectively; hypoxia-

inducing factor - 1 α (HIF - 1 α) protein levels were 0.38 ± 0.04 , 0.94 ± 0.08 and 0.44 ± 0.04 , respectively; the protein levels of adaptor p66Shc (p66Shc) were 0.21 ± 0.03 , 0.82 ± 0.07 and 0.37 ± 0.04 , respectively; ROS levels were 1.00 ± 0.09 , 4.72 ± 0.44 and 1.30 ± 0.07 , respectively. The above indexes in the model group were significantly different from those in the control group, and the above indexes in the high - dose groups were significantly different from those in the model group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Piperlongumine can improve liver steatosis induced by sleep deprivation in mice, which may be related to the regulation of HIF - 1 α /p66Shc signaling pathway.

Key words: piperlongumine; sleep deprivation; hepatic steatosis; hypoxia - inducible factor - 1 α /adaptor protein p66shc signal; mitochondrial function

充足的睡眠和平衡的昼夜节律影响着人体的代谢控制,是人体生理的基础,睡眠剥夺在现代社会中很常见,其与高血压、糖尿病和肥胖等流行疾病有关。研究已经证实,睡眠剥夺可导致肝脂肪变性,睡眠时长过短是肝脂肪变性的独立危险因素,且与身体质量指数无关^[1-2]。苳苳属胡椒科,作为一种传统的民族药材其具有下气止痛、温中散寒的功效,苳苳酰胺是苳苳的有效成分之一,研究已经证实,苳苳酰胺在治疗肝损伤中具有积极作用^[3]。本研究通过构建睡眠剥夺诱导的肝脂肪变性小鼠模型,探讨苳苳酰胺对睡眠剥夺诱发的脂肪变性小鼠的治疗作用及其潜在作用机制。

材料与方法

1 材料

动物 雄性昆明小鼠,鼠龄8周,体质量22~24 g,购自中国人民解放军陆军特色医学中心。动物生产许可证号:SCXK(渝)2022-0004。本实验经重庆三峡医药高等专科学校动物伦理委员会批准(伦理批号:SYYZ-A-2303-0013)。

药物与试剂 苳苳酰胺,规格:20 mg,纯度:98%,批号:240116,成都普思生物科技有限公司产品。脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl-coa carboxylase 1, ACC1)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor - γ , PPAR - γ)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia - inducible factor - 1 α , HIF - 1 α)、衔接蛋白 p66Shc (adaptor protein p66Shc, p66Shc)、p66Shc Pser36残基(pser36 residue, Pser36)磷酸化抗体、线粒体分裂蛋白1(mitoprotein 1, Fis1)、线粒体融合蛋白1(mitochondrial fusion protein 1, Mfn1)一抗及对应种属的二抗,均购自美国 Abcam 公司;胆固醇调节元件结合蛋白-1c(cholesterol regulatory element binding protein - 1c, SREBP - 1c)一抗,购自北京中杉金桥生

物公司;游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)检测试剂盒,均购自南京建成生物工程所;组织活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒、超氧化物阴离子荧光探针(dihydroethidium, DHE),均购自北京百奥莱博科技有限公司。

仪器 xMark 酶标仪,美国伯乐公司产品;SMZ18 显微镜,日本尼康公司产品;IX73 倒置荧光显微镜,日本 Olympus 公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建

根据参考文献[4-5],用多平台水环境法对小鼠进行睡眠剥夺,准备一个圆形的水箱,水箱中包含14个平台,水箱水平面离平台距离1 cm,将小鼠置于平台上,小鼠可在各平台中活动,睡眠剥夺过程中,由于睡眠中肌肉张力下降,动物接触平台周围的水时会立即醒来,以此到达睡眠剥夺。在造模期间,通过水箱上方的格栅提供水和食物,每日的15:00至次日9:00对小鼠睡眠剥夺18 h,连续14 d。

2.2 动物分组与处置方法

将小鼠随机分为对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组10只小鼠。对照组不做处理,其余组小鼠均按照“2.1”中方法进行造模,低、中、高剂量组小鼠在造模期间分别灌胃给予2.5、5.0和10.0 mg·kg⁻¹的苳苳酰胺,每天1次,连续灌胃14 d,末次给药后称量体质量,然后处死小鼠收集肝组织称重后计算肝指数=肝质量(g)/体质量(g)×100%,并保存肝组织进行后续实验。

2.3 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色检测肝组织病理学改变^[6]

收集小鼠肝组织,多聚甲醛固定,依次用不同浓度的乙醇进行脱水后再用二甲苯透明,然后浸蜡后制备石蜡切片,切片经二甲苯透明、乙醇水化后,用苏木精染色5 min,流水冲洗10 min,盐酸乙醇分化,再用伊红染色5 min,冲洗干净后干燥封片。显微镜下观察。

2.4 蛋白质印迹 (Western blot) 实验检测肝组织中蛋白表达^[6]

加入蛋白裂解液研磨组织,充分裂解后离心吸取上清液,按照二喹啉甲酸定量试剂盒对蛋白进行定量后制备分离胶和浓缩胶进行电泳分离蛋白,转至聚偏二氟乙烯膜后室温封闭 2 h,然后进行孵育一抗,4 ℃摇床过夜,次日清洗后进行二抗孵育 1 h,显影后进行结果分析。

2.5 试剂盒检测组织中脂质水平^[7]

取出肝组织,用 0.9% NaCl 匀浆后研磨,离心收集上清液,然后用试剂盒根据其操作步骤检测 FFA、TC、TG 水平。

2.6 DHE 法检测肝组织 ROS 水平^[8]

取固定好的各组肝组织,进行常规石蜡包埋切片,然后用 10 μmol · L⁻¹ DHE 试剂对组织进行孵育,20 min 后清洗干净,用 4',6-联脒-2'-苯基吡啶进行复染,荧光显微镜观察各组肝组织红色荧光水平并进行定量(Image J 软件)。

3 统计学处理

用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析。

结 果

1 萆茛酰胺对睡眠剥夺小鼠肝指数的影响

对照组小鼠不做处理,低、中、高剂量组小鼠在睡眠剥夺期间分别灌胃给予 2.5、5.0 和 10.0 mg · kg⁻¹ 的萆茛酰胺,每天 1 次,连续灌胃 14 d。

由图 1 可见,对照组小鼠肝组织无病理学改变,模型组小鼠肝组织中脂肪空泡大,且脂肪空泡数量明显增多,相比模型组,高剂量组小鼠肝组织的脂肪空泡数量明显减少。模型组小鼠肝质量和肝指数较对照组均显著升高(均 *P* < 0.001);低、中、高剂量组小

鼠肝质量、肝指数较模型组均显著降低(均 *P* < 0.01),见表 1。

2 萆茛酰胺对睡眠剥夺小鼠肝脂质水平的影响

模型组小鼠肝组织中 FFA、TC、TG 水平相比对照组均显著升高(均 *P* < 0.001);低、中、高剂量组小鼠 FFA、TC、TG 水平相比模型组均显著下降(*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.001),见表 2。

3 萆茛酰胺对睡眠剥夺小鼠肝脂质合成蛋白表达的影响

模型组小鼠肝组织中脂质合成相关蛋白 FAS、SREBP-1c、ACC1、PPAR-γ 蛋白相对表达水平相比对照组均显著升高(均 *P* < 0.001);低、中、高剂量组小鼠 FAS、SREBP-1c、ACC1、PPAR-γ 蛋白相对表达水平相比模型组均显著下降(*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.001),见表 3。

4 萆茛酰胺对睡眠剥夺小鼠肝 HIF-1α/p66Shc 信号的影响

由表 4 可见,模型组小鼠肝组织中 HIF-1α、p66Shc、Pser36 蛋白相对表达水平均相比对照组显著升高(均 *P* < 0.001);低、中、高剂量组小鼠 HIF-1α、p66Shc、Pser36 蛋白相对表达水平相比模型组均显著下降(均 *P* < 0.001)。

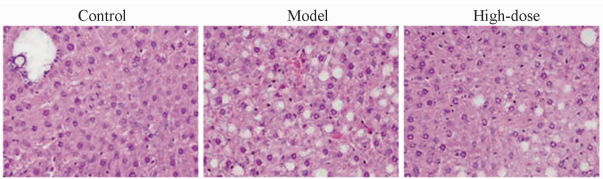


图 1 各组小鼠肝组织苏木精-伊红(HE)病理染色结果(×200)

Figure 1 Hematoxylin-eosin (HE) pathological staining results of liver tissue of mice in each group(×200)

Control group: Conventional feeding; Model group: Construct sleep deprivation model; High-dose group: After modeling, 10.0 mg · kg⁻¹ piperlongumine was intragastric.

表 1 各组小鼠肝质量、肝指数和体质量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of liver weight, liver index and body weight of mice in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	<i>n</i>	Liver weight (g)	liver index (%)	Body weight (g)
Control	—	10	0.83 ± 0.09	2.99 ± 0.40	28.03 ± 1.98
Model	—	10	1.27 ± 0.10***	4.32 ± 0.17***	29.50 ± 2.71
Low-dose	2.50	10	1.11 ± 0.09##	3.98 ± 0.11###	28.01 ± 2.55
Middle-dose	5.00	10	1.08 ± 0.08###	3.76 ± 0.16###ΔΔ	28.76 ± 2.56
High-dose	10.00	10	0.93 ± 0.09###ΔΔ@@	3.30 ± 0.37###ΔΔΔ@@	28.36 ± 1.07

Compared with control group, *** *P* < 0.001; Compared with model group, ## *P* < 0.01, ### *P* < 0.001; Compared with low-dose group, ΔΔ *P* < 0.01, ΔΔΔ *P* < 0.001; Compared with middle-dose group, @@ *P* < 0.01.

表2 各组小鼠肝组织脂质代谢指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of lipid metabolism indexes in liver tissues of mice in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	FFA (mmol · mgprot ⁻¹)	TC (μmol · mgprot ⁻¹)	TG (mmol · mgprot ⁻¹)
Control	0.15 ± 0.01	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.01
Model	0.25 ± 0.02 ^{***}	0.24 ± 0.02 ^{***}	0.29 ± 0.02 ^{***}
Low – dose	0.23 ± 0.02 [#]	0.19 ± 0.01 ^{###}	0.22 ± 0.02 ^{###}
Middle – dose	0.21 ± 0.02 ^{####}	0.18 ± 0.02 ^{###}	0.20 ± 0.02 ^{####}
High – dose	0.17 ± 0.01 ^{####ΔΔ@ @}	0.15 ± 0.02 ^{####ΔΔ@ @}	0.17 ± 0.02 ^{####ΔΔ@ @}

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, ^{***}*P* < 0.001; Compared with model group, [#]*P* < 0.05, ^{##}*P* < 0.01, ^{###}*P* < 0.001; Compared with low – dose group, ^Δ*P* < 0.05, ^{ΔΔ}*P* < 0.001; Compared with middle – dose group, [@]*P* < 0.01, ^{@@}*P* < 0.001; FFA: Free fatty acid; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol.

表3 各组小鼠肝组织肝脂质合成蛋白表达的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of liver lipid synthesis protein expression in liver tissues of mice in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	FAS	SREBP – 1c	ACC1	PPAR – γ
Control	0.31 ± 0.03	0.43 ± 0.03	0.33 ± 0.04	0.40 ± 0.04
Model	0.69 ± 0.08 ^{***}	0.75 ± 0.08 ^{***}	0.59 ± 0.06 ^{***}	0.89 ± 0.10 ^{***}
Low – dose	0.59 ± 0.06 ^{##}	0.62 ± 0.04 ^{###}	0.52 ± 0.06 [#]	0.80 ± 0.06 [#]
Middle – dose	0.42 ± 0.05 ^{####}	0.53 ± 0.04 ^{####}	0.46 ± 0.06 ^{####}	0.58 ± 0.06 ^{####}
High – dose	0.35 ± 0.03 ^{####ΔΔ@ @}	0.45 ± 0.05 ^{####ΔΔ@ @}	0.36 ± 0.03 ^{####ΔΔ@ @}	0.51 ± 0.07 ^{####ΔΔ@ @}

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, ^{***}*P* < 0.001; Compared with model group, [#]*P* < 0.05, ^{##}*P* < 0.01, ^{###}*P* < 0.001; Compared with low – dose group, ^Δ*P* < 0.05, ^{ΔΔ}*P* < 0.001; Compared with middle – dose group, [@]*P* < 0.05, ^{@@}*P* < 0.01, ^{@@@}*P* < 0.001; FAS: Fatty acid synthetase; SREBP – 1c: Cholesterol regulatory element binding protein – 1c; ACC1: Acetyl – coa carboxylase 1; PPAR – γ: Peroxisome proliferator activated receptor – γ.

表4 各组小鼠肝组织 HIF – 1α/p66Shc 信号蛋白表达的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of HIF – 1α/p66Shc signaling protein expression in liver tissues of mice in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	HIF – 1α	p66Shc	Pser36
Control	0.38 ± 0.04	0.21 ± 0.03	0.27 ± 0.03
Model	0.94 ± 0.08 ^{***}	0.82 ± 0.07 ^{***}	0.85 ± 0.09 ^{***}
Low – dose	0.74 ± 0.07 ^{###}	0.63 ± 0.06 ^{###}	0.72 ± 0.06 ^{##}
Middle – dose	0.58 ± 0.05 ^{####}	0.49 ± 0.07 ^{####}	0.52 ± 0.05 ^{####}
High – dose	0.44 ± 0.04 ^{####ΔΔ@ @}	0.37 ± 0.04 ^{####ΔΔ@ @}	0.37 ± 0.04 ^{####ΔΔ@ @}

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, ^{***}*P* < 0.001; Compared with model group, ^{##}*P* < 0.01, ^{###}*P* < 0.001; Compared with low – dose group, ^{ΔΔ}*P* < 0.001; Compared with middle – dose group, ^{@@@}*P* < 0.001; HIF – 1α: Hypoxia – inducible factor – 1α; p66Shc: Adaptor protein p66Shc; Pser36: Pser36 residue.

表5 各组小鼠肝组织线粒体损伤蛋白表达及 ROS 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of mitochondrial damage protein expression and ROS levels in liver tissue of mice in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	Fis1	Mfn1	ROS
Control	0.34 ± 0.04	0.84 ± 0.08	1.00 ± 0.09
Model	0.77 ± 0.04 ^{***}	0.40 ± 0.04 ^{***}	4.72 ± 0.44 ^{***}
Low – dose	0.61 ± 0.05 ^{###}	0.49 ± 0.06 ^{##}	4.00 ± 0.39 ^{##}
Middle – dose	0.50 ± 0.03 ^{####}	0.61 ± 0.06 ^{####}	3.58 ± 0.29 ^{####}
High – dose	0.42 ± 0.02 ^{####ΔΔ@ @}	0.73 ± 0.07 ^{####ΔΔ@ @}	1.30 ± 0.07 ^{####ΔΔ@ @}

Dose and *n* refer to table 1; Compared with control group, ^{***}*P* < 0.001; Compared with model group, ^{##}*P* < 0.01, ^{###}*P* < 0.001; Compared with low – dose group, ^{ΔΔ}*P* < 0.001; Compared with middle – dose group, [@]*P* < 0.01; ^{@@@}*P* < 0.001; Fis1: Mitoprotein 1; Mfn1: Mitochondrial fusion protein 1; ROS: Reactive oxygen.

5 苳茛酰胺对睡眠剥夺小鼠肝线粒体功能障碍的影响

由表 5 可见,模型组小鼠肝组织中 Fis1 蛋白及 ROS 水平相比对照组均显著升高,Mfn1 蛋白表达明显降低(均 $P < 0.001$);低、中、高剂量组小鼠 Fis1 蛋白及 ROS 水平相比模型组均显著下降,Mfn1 蛋白表达明显升高($P < 0.01$, $P < 0.01$)。

讨 论

睡眠不足和昼夜失调是代谢健康的压力源,并与不良健康后果相关,如脂质代谢紊乱等,近年来中药在治疗睡眠剥夺诱发的肝损伤中具有显著的治疗效果^[9]。苳茛酰胺属生物碱类化合物,最初是从胡椒科植物苳茛的根中分离而来,又名苳茛明碱,随着对苳茛酰胺的深入研究,学者们发现苳茛酰胺具有显著的抗肿瘤功效,同时也具有降血脂、抗炎等作用^[10]。在本研究中,用多平台水环境法构建睡眠剥夺诱发肝脂肪变性模型,结果发现建模 14 d 后,模型组小鼠肝指数显著增加,且肝脂质代谢相关指标 FFA、TC、TG 水平显著升高,同时病理学检测结果显示模型组小鼠肝组织有大量脂肪空泡出现,这些结果均提示睡眠剥夺诱发肝脂肪变性小鼠模型构建成功。本研究用苳茛酰胺对小鼠进行治疗,发现苳茛酰胺可显著提高小鼠肝质量和肝指数,并明显下调 FFA、TC、TG 水平;此外本研究还观察到,苳茛酰胺可显著降低小鼠肝组织中 FAS、SREBP-1c、ACC1、PPAR- γ 蛋白表达;研究表明,肝脂肪酸合成酶转录因子 SREBP-1c 可直接影响 ACC、FAS 等脂质合酶的表达,肝中 PPAR- γ 的表达可促进 SREBP-1c 表达诱导脂肪肝的形成^[7,11];以上数据均提示苳茛酰胺可通过抑制脂质合成相关基因表达调节 FFA、TC、TG 水平改善睡眠剥夺诱发的小鼠肝脂肪变性。

研究表明,HIF-1 α 在脂肪性肝病中异常高表达,且其水平随着肝损伤严重程度的增加不断升高^[12]。有研究表明,HIF-1 α /p66shc 信号通路与肝损伤的发生密切相关^[13]。本研究中观察到,模型小鼠肝组织中 HIF-1 α 、p66shc、Pser36 及线粒体损伤蛋白 Fis1 水平、ROS 水平均显著上调,Mfn1 蛋白表达降低,以往的研究也已经证实,氧化应激是睡眠不足的相关损伤,且与脂质代谢障碍相关^[14],本研究结果提示,睡眠剥夺可激活小鼠肝组织 HIF-1 α /p66shc 信

号并诱导氧化损伤;苳茛酰胺治疗后,小鼠肝组织中 HIF-1 α 、p66shc、Pser36、Fis1 水平及 ROS 水平均显著降低,Mfn1 蛋白表达升高,这表明苳茛酰胺可通过抑制 HIF-1 α /p66shc 信号通路的激活改善氧化应激损伤。

参考文献:

- [1] 崔月萌. 睡眠障碍与代谢相关脂肪性肝病的相关性研究[D]. 云南 昆明:昆明医科大学,2022.
- [2] SHIGIYAMA F, KUMASHIRO N, TSUNEOKA Y, et al. Mechanisms of sleep deprivation-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice[J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(5): E848—E858. 2018-07-10 [2024-07-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29989853/>.
- [3] 王如梦. 苳茛有效成分对肝细胞损伤的保护及防治肝纤维化的机理探究[D]. 内蒙古 呼和浩特:内蒙古医科大学,2022.
- [4] DA SILVA B R D, NUNES P I G, SANTOS F A, et al. Exercise modifies lipid and glucose metabolism alterations induced by sleep deprivation in mice[J]. *Sleep Sci*, 2022, 15(3): 347—350.
- [5] 陈娟平, 彭圆, 洪学敏, 等. 基于 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路探讨天王补心丹加减对睡眠剥夺小鼠皮肤影响的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 120—128.
- [6] 李佳佳. 美氟尼酮对 IRL/FA 诱导的急性肾损伤的疗效和机制研究[D]. 湖南 长沙:中南大学,2023.
- [7] 严贝. 苹果多酚通过调节内质网应激改善高脂饮食小鼠肝脂肪变性的研究[D]. 山东 青岛:青岛大学,2023.
- [8] 王卓怡, 陆筱波. 基于 ROS-NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡探究利拉鲁肽对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2126—2132.
- [9] 任晓宇, 李廷利. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺小鼠肝功能和特定肠道菌的影响[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 226—231.
- [10] 龙雪莎, 王钦, 汪从雨, 等. 天然苳茛酰胺衍生物合成及生物活性研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(22): 1865—1872.
- [11] 钟亮. 动物脂肪组织相关调节转录因子 SREBP-1c、PPAR γ 、LXR α 和 UCP1 的研究进展[J]. 中国畜禽种业, 2021, 17(8): 35—36.
- [12] 蔡欣, 辛春红, 牛洪凯, 等. 代谢相关脂肪性肝病患者血清 HIF-1 α 、Chemerin 和脂联素水平变化及临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(5): 654—657.
- [13] 王静. 缺血再灌注损伤通过 HIF-1 α /p66Shc 通路介导急性肾损伤不良修复的机制研究[D]. 重庆:中国人民解放军医学院, 2021.
- [14] HEMANDEZ SANTIAGO K, LOPEZ-LOPEZ A L, SANCHEZ-MUNOZ F, et al. Sleep deprivation induces oxidative stress in the liver and pancreas in young and aging rats[J/OL]. *Heliyon*, 2021, 7(3): e06466. 2018-03-11 [2024-07-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33748503/>.

(收稿日期 2024-10-24)