

· 实验研究 ·

玄参中 6-O-甲基梓醇对果糖诱导的非酒精性脂肪性肝病的作用与机制初探

李 静,尚平平,田 雪,何 姣,乔博灵,孙文基,房敏峰
(西北大学生命科学学院,陕西省生物医药重点实验室,西安 710016)

[摘要] **目的:**探讨 6-O-甲基梓醇对果糖诱导小鼠非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的治疗作用及其机制。**方法:**昆明种小鼠随机分为正常组 (正常饮用水) 和果糖组 (30% 果糖水), 4 周后果糖组随机分为模型组、水飞蓟宾组 (35 mg·kg⁻¹)、6-O-甲基梓醇低剂量组 (30 mg·kg⁻¹) 和 6-O-甲基梓醇高剂量组 (60 mg·kg⁻¹), 继续饮用果糖, 给药组灌胃 *qd*, 持续 4 周后收集小鼠血清和肝组织标本。测定血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、葡萄糖 (GLU)、胰岛素 (insulin) 和瘦素 (leptin) 水平, HE 染色观察肝组织病理变化, Western blot 法检测肝组织乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 和脂肪酸合成酶 (FAS) 蛋白表达。**结果:**与模型组相比, 6-O-甲基梓醇可显著降低小鼠血清 ALT, AST, TC, TG 和胰岛素、瘦素水平 ($P < 0.01$), 显著降低小鼠胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR, $P < 0.01$), 减轻肝脏组织脂质沉积。6-O-甲基梓醇高剂量组能下调小鼠肝脏中 ACC 和 FAS 蛋白表达 ($P < 0.01$)。**结论:**6-O-甲基梓醇可通过减轻胰岛素抵抗和调节脂质代谢, 对果糖诱导小鼠 NAFLD 有一定的保护作用。

[关键词] 玄参; 6-O-甲基梓醇; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 乙酰辅酶 A 羧化酶; 脂肪酸合成酶
[中图分类号] R965.1; R975.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0941-06

The effect of 6-O-methyl-catalpol from *Scrophulariae Radix* on fructose-induced NAFLD and its mechanism

LI Jing, SHANG Ping-ping, TIAN Xue, HE Jiao, QIAO Bo-ling, SUN Wen-ji, FANG Min-feng
(Biomedicine Key Laboratory of Shaanxi Province, College of Life Science,
Northwest University, Xi'an 710069, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the protective effect of 6-O-methyl-catalpol on fructose-induced NAFLD in mice and its mechanism. **Methods:** The mice were randomly divided into the control group and fructose-fed groups. After 4 weeks, the fructose-fed mice were further divided to 4 subgroups: model group, silybin group (35 mg·kg⁻¹), 6-O-methyl-catalpol (30 mg·kg⁻¹) group, and 6-O-methyl-catalpol (60 mg·kg⁻¹) group. The drugs were administered by gavage *qd* for a period of 4 weeks. At the end of the treatment, the levels of ALT, AST, TC, TG, GLU, insulin and leptin were determined. The histopathological changes of liver were evaluated using HE staining. The fatty acid synthetase (FAS) and acetyl CoA carboxylase (ACC) protein expression in liver were measured using Western blot. **Results:** Compare with the model group, the elevated levels of AST, ALT, TC, TG, insulin, leptin and HOMA-IR significantly decreased in 6-O-methyl-catalpol groups ($P < 0.01$). HE staining

[基金项目] 陕西省自然科学基金资助项目(2021JM-318)

[作者简介] 李静,女,讲师,主要从事中药化学和药理学研究。E-mail:lijing_0221@nwu.edu.cn。

[通讯作者] 房敏峰,女,教授,主要从事中药化学和药理学研究。E-mail:fangmf@nwu.edu.cn。

showed that the degree of hepatic steatosis was obviously ameliorated in 6-*O*-methyl-catalpol treatment groups. The protein expression levels of ACC and FAS were also significantly down-regulated in high 6-*O*-methyl-catalpol group ($P < 0.01$). **Conclusion:** 6-*O*-methyl-catalpol exerts protective effect against NAFLD, which may be related to the improvement of insulin sensitivity and lipid metabolism.

[Key words] Scrophulariae Radix; 6-*O*-methyl-catalpol; nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance; acetyl CoA carboxylase; fatty acid synthetase

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗 (IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 其病理学改变与酒精性肝病相似, 但患者无过量饮酒史, 包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌等病理过程^[1]。流行病学调查表明, NAFLD 是西方国家最常见的肝脏疾病, 30% 的普通人、60% 以上的肥胖人群患有 NAFLD^[2]。在亚洲, 随着人们生活水平的提高, NAFLD 的发病率亦逐年升高, 与西方发达国家发病率基本一致^[3]。如果未经干预, 10% ~ 20% 的非酒精性单纯性脂肪肝患者会发展为非酒精性脂肪性肝炎, 并有约 38% 的非酒精性脂肪性肝炎患者会发展为肝硬化或肝癌^[2]。虽然依靠生活方式的改变, 包括减肥和锻炼对 NAFLD 是有益的, 但对于 NAFLD, 目前缺乏疗效理想的治疗药物, 从中药及天然药物中发现有效的 NAFLD 治疗药物具有重要的意义。

玄参为玄参科植物玄参 (*Scrophularia ningpoensis* Hemsl.) 的干燥根, 主要活性成分为环烯醚萜苷类^[4], 其中含量较高的有哈帕昔、哈帕俄昔、桃叶珊瑚苷和 6-*O*-甲基梓醇^[5]。6-*O*-甲基梓醇属于梓醇衍生物, 化学结构式如图 1 所示。据报道, 梓醇及其衍生物具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗糖尿病和神经保护等多种生物活性^[6-7], 可通过抑制 JNK 改善高脂肪饮食诱导的胰岛素抵抗^[8]。目前尚未见有关 6-*O*-甲基梓醇活性研究的相关报道, 本研究主要探讨玄参中的 6-*O*-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 的治疗作用, 为 NAFLD 药物研发提供实验依据。

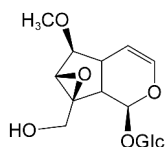


图 1 6-*O*-甲基梓醇的化学结构式

材料与方法

1 药物与试剂

6-*O*-甲基梓醇从玄参中分离制备, 参考课题组前期方法^[9], 取新鲜玄参根, 烘干, 粉碎, 用 95% 乙醇渗漉提取, 合并滤液浓缩, 依次用乙醚、乙酸乙酯和正丁醇萃取。正丁醇部分上 D101 大孔树脂, 依次用水、20% 乙醇洗脱, 20% 乙醇部分再经硅胶柱层析分离, 以乙酸乙酯-乙醇-水 (6:1:0.2) 洗脱得白色结晶, 经波谱解析为 6-*O*-甲基梓醇, 得率为 0.0067%, 高效液相峰面积归一法计算纯度 $\geq 98\%$; 水飞蓟宾胶囊 (天津天士力圣特制药有限公司, 规格: 35 mg·粒⁻¹, 批号: 750602002); 果糖 (德国 MP 公司, 批号: 20190118)。

谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 和谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 检测试剂盒 (上海源叶生物科技有限公司, 批号: R21819 和 R21814); 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 和葡萄糖 (GLU) 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号: A111-1, A110-1 和 A154-1-1); 胰岛素 (insulin) 和瘦素 (leptin) Elisa 检测试剂盒 (北京优博生物技术有限公司, 批号: DRE30417 和 DRE30217); 蛋白提取试剂盒和 BCA 蛋白定量试剂盒 (上海贝博生物科技有限公司, 批号: BB-3101 和 BB-3401); 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC, 批号: AF5342) 和脂肪酸合成酶抗体 (fatty acid synthetase, FAS, 批号: AF6421) 购自 Affinity Biosciences 公司; GAPDH 抗体 (Proteintech 公司, 批号: 60004-1-Ig)。

2 仪器

AU5800 全自动生化检测仪 (美国 beckman coulter 公司); BX43 显微镜 (日本 Olympus 公司); 电泳仪 mini protean 3 cell (美国伯乐公司); MK3 酶标仪 (德国 Thermo 公司); PS-9 电转仪 (大连竞迈科技有限公司); ChemiScope 5300 化学发光成像仪

(北京精信达生物科技有限公司)。

3 动物

健康清洁级雄性昆明种小鼠 60 只,体重(20 ± 3) g,西安交通大学实验动物中心,动物合格证号:SCXK(陕)2017-003。在整个研究过程中,所有小鼠饲养于西北大学生命科学学院 SPF 级动物房,均在 12 h 光照-黑暗周期、温度(22 ± 2) °C 和相对湿度(55 ± 5)% 的条件下饲养,自由饮水。动物饲养和实验操作均符合西北大学动物福利和伦理原则,审查批准编号:NWU-AWC-20190509M。

4 分组及造模给药

小鼠适应性喂养 1 周后,随机分为正常组($n = 15$)和果糖组($n = 45$)。给予正常组小鼠纯净水和小鼠标准饲料(5 g·只⁻¹·d⁻¹);给予果糖组小鼠 30% (w/v)果糖饮用水和小鼠标准饲料(5 g·只⁻¹·d⁻¹)^[10-11]。果糖喂养 4 周后,从正常组和模型组各抽取 5 只小鼠,收集肝脏做病理学切片,HE 结果显示小鼠肝脏已有大小不等的脂肪空泡。将果糖组小鼠进一步分为模型组、阳性药水飞蓟宾(Silybin)组(35 mg·kg⁻¹)^[12]、6-*O*-甲基梓醇低剂量组(30 mg·kg⁻¹)和 6-*O*-甲基梓醇高剂量组(60 mg·kg⁻¹)^[8,13],每组 10 只。除正常组外,其余各组继续果糖喂养,记录各组每日摄食量。各给药组动物每天上午 9:00 ~ 11:00 之间测量体重,按体重灌胃给药,正常组和模型组灌服等体积溶剂,持续 4 周。

5 标本采集

给药干预 4 周后,末次给药后禁食、禁水 4 h 后麻醉小鼠,眼球取血,离心得血清待做生化分析,摘取新鲜肝组织、称取肝脏湿重、计算肝脏指数(liver index),肝脏指数/% = 肝脏湿重/体重 × 100%。取一块肝脏用 4% 多聚甲醛固定,用于 HE 染色,剩余肝组织放入 -80 °C 冰箱用于 Western blot 检测。

6 血清生化指标测定

取分离得到的血清,于全自动生化分析仪检测血清 ALT,AST,TC,TG 和 GLU 水平。

7 肝组织病理学检查

小鼠肝组织于 4% 多聚甲醛固定液中固定 48 h 后,常规脱水、石蜡包埋、切片。进行 HE 染色,中性树脂封片,显微镜下进行观察、拍照。

8 胰岛素、瘦素及胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance,HOMA-IR)

取分离得到的血清,按照 Elisa 试剂盒检测胰岛素和瘦素水平。小鼠 HOMA-IR 计算公式:HOMA-IR = 空腹胰岛素(mU·L⁻¹) × 空腹血糖(mmol·L⁻¹)/22.5。

9 Western blot 检测

取小鼠肝脏组织研磨匀浆后,加入裂解液提取组织蛋白,按 BCA 蛋白定量试剂盒说明书测定蛋白浓度,调至等蛋白总量后上样,恒压 80 V 电泳,30 min 后改为恒压 120 V 至电泳结束;将蛋白电转至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温封闭后洗膜,加入相应一抗,4 °C 孵育过夜后洗膜,加入相应二抗室温孵育 2 h,洗膜后显色,使用凝胶成像系统拍照分析。利用 Image J 软件分析各组灰度值,以 GAPDH 为内参,计算 ACC 和 FAS 蛋白的变化。

10 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。通过 GraphPad Prism software 5.0 软件,使用单因素方差分析法对不同组的数据进行分析,多样本均数间两两比较采用 LSD 法进行分析。

结 果

1 6-*O*-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 小鼠摄食量、体重、肝脏湿重和肝脏指数的影响

与正常组比较,模型组小鼠摄食量显著降低($P < 0.01$),小鼠体重、肝脏湿重、肝脏指数均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,6-*O*-甲基梓醇(30,60 mg·kg⁻¹)给药 4 周后,小鼠摄食量无明显变化,体重有下降趋势,无显著差异,但小鼠肝脏湿重和肝脏指数显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 1。

表 1 6-*O*-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 小鼠进食量、体重和肝指数的影响 $n = 10, \bar{x} \pm s$

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	进食量/g·只 ⁻¹ ·d ⁻¹	体重/g	肝脏湿重/g	肝脏指数/%
正常组	—	5.0	42.42 ± 4.11	1.73 ± 0.19	4.14 ± 0.36
模型组	—	3.0 ± 0.1 ^b	48.73 ± 3.72 ^b	2.53 ± 0.18 ^b	5.20 ± 0.33 ^b
水飞蓟宾	35	2.9 ± 0.2	45.72 ± 2.45	2.07 ± 0.20 ^d	4.54 ± 0.40 ^d
6- <i>O</i> -甲基梓醇	30	3.1 ± 0.1	45.05 ± 4.69	2.10 ± 0.19 ^c	4.63 ± 0.31 ^c
6- <i>O</i> -甲基梓醇	60	3.1 ± 0.3	44.56 ± 5.67	2.02 ± 0.23 ^d	4.55 ± 0.26 ^d

与正常组比较,a: $P < 0.05$,b: $P < 0.01$;与模型组比较,c: $P < 0.05$,d: $P < 0.01$

2 6-O-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 小鼠血清 ALT,AST,TC 和 TG 的影响

与正常组相比,模型组小鼠 ALT,AST,TC 和 TG 水平均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,各给

药组小鼠 ALT,AST,TC 和 TG 水平均显著下降($P < 0.01$),说明 6-O-甲基梓醇具有保护肝脏和降低血脂的功能,见表 2。

表 2 6-O-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 小鼠血清 ALT,AST,TC 和 TG 的影响 $n = 10, \bar{x} \pm s$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	ALT/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常组	—	31.88 ± 8.521	131.2 ± 11.21	1.65 ± 0.32	0.79 ± 0.12
模型组	—	59.60 ± 11.35^b	192.3 ± 8.75^b	2.75 ± 0.59^b	1.30 ± 0.24^b
水飞蓟宾	35	34.22 ± 8.88^d	146.3 ± 29.07^d	1.84 ± 0.41^d	0.93 ± 0.15^d
6-O-甲基梓醇	30	30.11 ± 7.50^d	142.1 ± 22.97^d	1.97 ± 0.54^d	0.85 ± 0.09^d
6-O-甲基梓醇	60	33.63 ± 8.45^d	141.6 ± 19.17^d	1.88 ± 0.57^d	0.84 ± 0.15^d

与正常组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与模型组比较, c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$

3 6-O-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 小鼠肝组织病理学的影响

小鼠肝脏组织经 HE 染色后,镜下观察,正常组肝细胞结构完整,排列整齐,肝小叶清晰可见。模型组小鼠肝脏组织结构紊乱,肝小叶分界不清、肝细胞

体积增大、肿胀,胞质内可见大小不等的空泡。水飞蓟宾和 6-O-甲基梓醇给药组小鼠肝脏仍然可见一定程度的肝细胞脂肪变,但小鼠肝脏组织病变程度明显减轻,小鼠肝细胞数量增加,排列趋向整齐,脂肪变性改善,肝小叶结构趋向正常,见图 2。

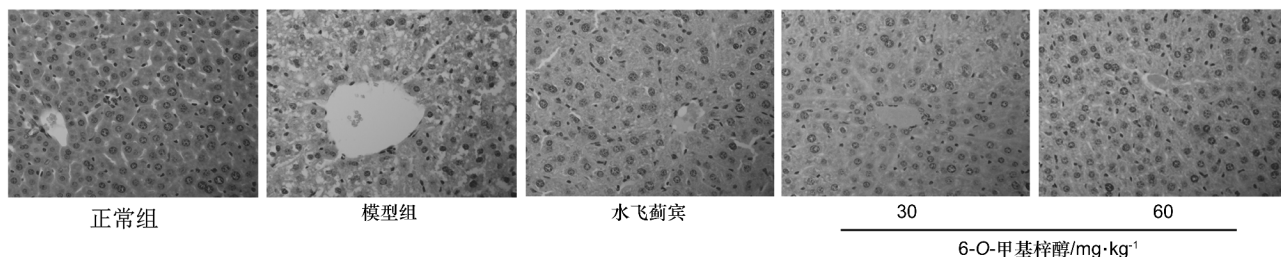
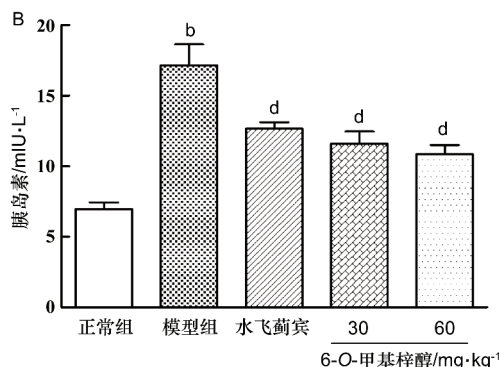
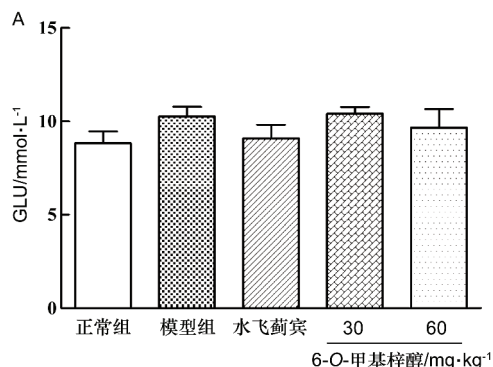


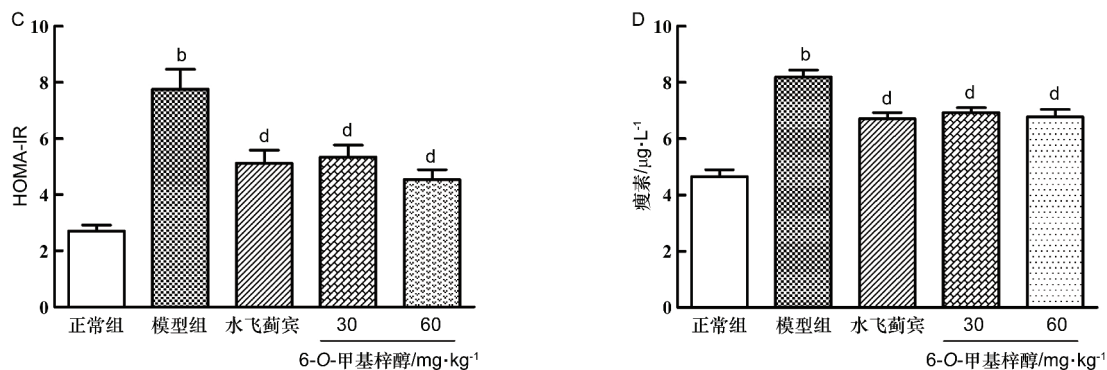
图 2 6-O-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 小鼠肝组织病理学的影响 ($\times 400$)

4 6-O-甲基梓醇对果糖诱导 NAFLD 小鼠 GLU、胰岛素、HOMA-IR 和瘦素水平的影响

与正常组比较,模型组小鼠 GLU 水平无显著差异,但胰岛素、HOMA-IR 水平显著上升($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组小鼠血清 GLU 无显著差

异,见图 3A;水飞蓟宾组小鼠胰岛素水平和 HOMA-IR 显著降低,6-O-甲基梓醇低、高剂量组胰岛素水平和 HOMA-IR 也显著降低,见图 3B 和图 3C;同时,经果糖喂养后,小鼠瘦素水平显著升高($P < 0.01$),各给药组瘦素水平均显著降低,见图 3D。





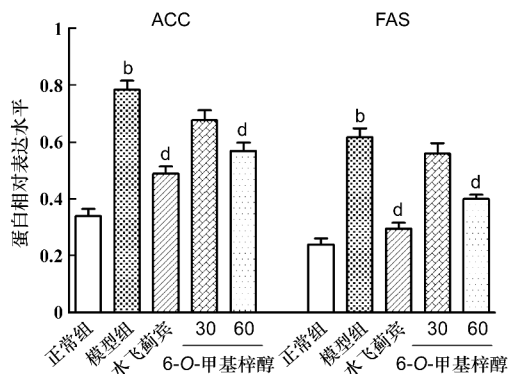
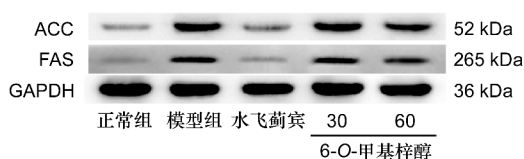
与正常组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与模型组比较, c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$

图3 6-O-甲基梓醇对果糖诱导NAFLD小鼠GLU、胰岛素、HOMA-IR和瘦素水平的影响

5 6-O-甲基梓醇对果糖诱导NAFLD小鼠肝组织ACC和FAS蛋白表达的影响

与正常组比较,模型组小鼠肝脏FAS和ACC蛋

白水平显著上升($P < 0.01$)。与模型组相比,给药4周后,6-O-甲基梓醇高剂量组小鼠肝脏ACC和FAS蛋白表达水平显著下降($P < 0.01$),见图4。



与正常组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与模型组比较, c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$

图4 6-O-甲基梓醇对果糖诱导NAFLD小鼠肝脏FAS和ACC蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

讨 论

果糖是葡萄糖的同分异构体,它以游离状态大量存在于水果的浆汁和蜂蜜中,在现代社会,许多加工食品和饮料制造商大量使用高果糖玉米糖浆提取物作为甜味剂,导致果糖被人们过量摄入。实验和流行病学研究表明高果糖消费量的上升与肥胖和代谢综合征的患病率上升平行,并与NAFLD的产生有关^[14],果糖可导致IR, TG升高和肝脏脂肪变性,果糖喂养已成为公认的NAFLD动物模型的造模方法之一^[15-16]。本研究中30%果糖连续喂养导致血清肝损伤敏感指标ALT和AST显著升高,血清TC和TG水平均显著升高,肝组织HE染色显示模型组小鼠肝细胞数量减少、脂肪蓄积。6-O-甲基梓醇给药

4周后,虽然不能显著阻止果糖引起的体重增加,但小鼠肝脏湿重、肝脏指数较模型组均显著降低,血清中ALT, AST, TC和TG水平均显著下降,肝组织病理学改变明显减轻。结果表明,6-O-甲基梓醇具有较好的保肝降酶作用,可以减轻果糖导致的肝损伤,缓解肝细胞脂肪变性,并呈现剂量依赖性。

NAFLD的经典发病机制是“二次打击”学说,其中“第一次打击”是指IR引起的脂质代谢紊乱导致肝细胞脂肪变性,即肝脏TG的积累,形成单纯性脂肪肝^[17]。在本研究中,各组小鼠血糖水平无显著差异,但模型组小鼠胰岛素水平较正常组显著升高、HOMA-IR显著升高,表明模型组小鼠出现明显的IR,胰岛素敏感性降低。与模型组相比,6-O-甲基梓醇低、高剂量组小鼠胰岛素水平显著降低,说明其可

通过改善胰岛素敏感性,减轻 IR 水平,降低 TG 在肝脏的聚集。

瘦素是脂肪物质产生的一种激素,通过作用于其特异性受体而发挥调节摄食和机体脂肪代谢的作用^[18-19]。研究发现其具有抗脂肪变性的作用,在 NAFLD 实验模型中小鼠瘦素水平与肝脏脂肪成正比^[20]。对于饮食诱导的肥胖症,瘦素水平的增加无法防止体重增加,内源性或外源性瘦素的这种无反应性被称为“瘦素抵抗”^[21]。在本研究中,模型组小鼠血清瘦素水平显著升高,证明果糖能够刺激小鼠体内瘦素的释放,但并没有改善模型组小鼠的肥胖和肝脂肪变性,提示模型组可能存在瘦素抵抗,6-*O*-甲基梓醇可降低果糖诱导的瘦素水平升高,改善瘦素抵抗。

ACC 和 FAS 是参与肝脏脂肪酸合成代谢及 TG 合成的关键生物酶,ACC 催化脂肪酸合成的第一步反应,即乙酰辅酶 A 羧合成丙二酰辅酶 A。FAS 参与催化脂肪酸生物合成的最后一步,有助于新合成的脂质,如 TG 等在肝脏沉积。研究表明 FAS 和 ACC 蛋白表达升高,细胞内脂质代谢发生异常从而诱导脂肪变性^[22]。本研究中,果糖造模后,小鼠肝脏 FAS 和 ACC 表达均升高,与文献报道一致^[23],与模型组相比,6-*O*-甲基梓醇可下调 ACC 和 FAS 蛋白表达水平,显著改善肝脏中脂质沉积水平。

本研究结果表明,6-*O*-甲基梓醇对果糖诱导的 NAFLD 具有较好的作用,可减轻肝损伤和脂肪变性,其机制与改善 IR 和瘦素抵抗,改善脂质代谢有关,提示 6-*O*-甲基梓醇可以作为潜在用于预防和治疗 NAFLD 的药物,其具体作用机制仍需进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] BROWN GT, KLEINER DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1080-1086.

[2] LI ML, REYNOLDS CM, SEGOVIA SA, et al. Developmental programming of nonalcoholic fatty liver disease: the effect of early life nutrition on susceptibility and disease severity in later life [J]. *Biomed Res Int*, 2015; 437107.

[3] FAN JG, KIM SU, WONG VWS. New trends on obesity and NAFLD in Asia [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 862-873.

[4] 李翎熙, 陈迪路, 周小江. 玄参化学成分、药理活性研究进展及其质量标志物分析预测 [J]. *中成药*, 2020, 42(9): 2417-2426.

[5] LI J, HUANG XY, LAI DW, et al. Simultaneous determination of four major iridoid glycosides in *Scrophularia ningpoensis* by CE [J]. *Chromatographia*, 2008, 67: 989-993.

[6] LE MQ, KIM MS, SONG YS, et al. 6-*O*-Veratroyl catalpol suppresses pro-inflammatory cytokines via regulation of extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor- κ B in human monocytic cells [J]. *Biochimie*, 2015, 119: 52-59.

[7] 高丽娜, 周利润, 李曼曼, 等. 硫酸化修饰对玄参多糖抗炎活性的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(12): 1431-1435.

[8] ZHOU J, XU G, MA S, et al. Catalpol ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by suppressing the JNK and NF- κ B pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 853-858.

[9] LI J, HUANG XY, DU XJ, et al. Study of chemical composition and antimicrobial activity of leaves and roots of *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(8): 775-780.

[10] ZHANG C, CHEN X, ZHU RM, et al. Endoplasmic Reticulum stress is involved in hepatic SREBP-1c activation and lipid accumulation in fructose-fed mice [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 212(3): 229-240.

[11] 张程亮, 贺雯茜, 徐艳娇, 等. 果糖诱导非酒精性脂肪性肝病小鼠动物模型的构建和评价 [J]. *肝脏*, 2017, 22(8): 700-704.

[12] 李秀侠, 文雪花, 王燕平, 等. 果寡糖对水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝的增效作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(11): 1535-1541.

[13] WANG ZH, HU ZS. Catalpol inhibits migration and induces apoptosis in gastric cancer cells and in athymic nude mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1708-1719.

[14] JENSEN T, ABDELMALEK MF, SULLIVAN S, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5): 1063-1075.

[15] CASTRO MC, MASSA ML, ARBELÁEZ LG, et al. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: a liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid [J]. *Life Sci*, 2015, 137: 1-6.

[16] DENK H, ABUJA PM, ZATLOUKAL K. Animal models of NAFLD from the pathologist's point of view [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(5): 929-942.

[17] DAY CP, JAMES OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.

[18] LLOYD RV, JIN L, TSUMANUMA I, et al. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function [J]. *Pituitary*, 2001, 4(1-2): 33-47.

[19] HYNES GR, JONES PJ. Leptin and its role in lipid metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12(3): 321-327.

[20] POLYZOS SA, KOUNTOURAS J, MANTZOROS CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review [J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 60-78.

[21] SCARPACE PJ, ZHANG Y. Elevated leptin: consequence or cause of obesity? [J]. *Front Biosci*, 2007, 12: 3531-3544.

[22] TIAN SC, LI BL, LEI P, et al. Sulforaphane improves abnormal lipid metabolism via both ERS-dependent XBP1/ACC & SCD1 and ERS-independent SREBP/FAS pathways [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(6): e1700737.

[23] ZHANG C, CHEN X, ZHU RM, et al. Endoplasmic Reticulum stress is involved in hepatic SREBP-1c activation and lipid accumulation in fructose-fed mice [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 212(3): 229-240.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-08-16