DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.010

苓桂术甘汤干预 miR－125a/ERRα/CPT1C 途径影响脂肪酸分解减缓小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究

张援[1],杨卓[1],曹媛[2],王群[2]
(1.中国人民解放军北部战区总医院,辽宁 沈阳 110000;2.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:目的 探讨苓桂术甘汤对非酒精性脂肪肝(non－alcoholic fatty liver disease,NAFLD)小鼠脂质代谢的影响,为临床治疗 NAFLD 提供新的治疗策略和实验依据。方法 C57BL/6J 小鼠作为空白对照组,将 $ApoE^{-/-}$ 小鼠分为模型组、苓桂术甘汤低中高剂量组。利用全自动生化分析仪检测小鼠的血脂水平;苏木精－伊红(hematoxylin and eosin staining,HE)染色与油红 O 染色判断 NAFLD 小鼠肝脏脂肪变性程度;游离脂肪酸(free fatty acids,FFA)、甘油三酯(triglyceride,TG)试剂盒检测各组小鼠肝脏 FFA、TG 水平变化;RT－qPCR 方法检测 miR－125a、雌激素受体相关受体(estrogen receptor－related receptors α,ERRα)、肉毒棕榈酰基转移酶 1C(carnitine palmitoyltransferase1C,CPT1C)、乙酰辅酶 a 羧化酶(acetyl－coa carboxylase,ACC) mRNA 的表达情况;蛋白质印迹法(western blot,WB)方法检测 ERRα、CPT1C、ACC 蛋白表达情况。结果 经苓桂术甘汤治疗后,下调了小鼠血清的总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG 及低密度脂蛋白胆固醇(low－density lipoprotein cholesterol,LDL－C)水平($P<0.05$);下调了各组小鼠肝脏 FFA、TG 水平($P<0.05$);miR－125a mRNA 表达升高($P<0.01$),ERRα、CPT1C、ACC mRNA 表达降低($P<0.01$);ERRα、CPT1C、ACC 蛋白表达降低($P<0.05$)。结论 苓桂术甘汤可能通过干预 miR－125a/ERRa/CPT1C 途径影响脂肪酸分解进而防治 NAFLD 发展。

关键词:非酒精性脂肪肝;苓桂术甘汤;脂肪酸分解
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0043-06

Mechanism of Linggui Zhugan Decoction(苓桂术甘汤) Interfering with miR－125a/ERRα/CPT1C Pathway to Affect Fatty Acid Breakdown and Slow Down NAFLD in Mice

ZHANG Yuan[1],YANG Zhuo[1],CAO Yuan[2],WANG Qun[2]
(1. General Hospital of Northern Theater Command,Shenyang 110000,Liaoning,China;
2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China)

Abstract:*Objective* To investigate the effect of Linggui Zhugan Decoction(苓桂术甘汤) on lipid metabolism in mice with non－alcoholic fatty liver disease(NAFLD),and to provide a new therapeutic strategy and experimental basis for clinical treatment of NAFLD. *Methods* C57BL/6J mice were used as blank control group. $ApoE^{-/-}$ mice were divided into model group and Linggui Zhugan Decoction low,middle and high dose groups. The blood lipid levels of mice were detected by automatic biochemical analyzer. HE staining and oil red O staining were used to determine the degree of liver steatosis in NAFLD mice. Free fatty acids(FFA) and triglyceride(TG) kits were used to detect the changes of liver FFA and TG levels in each group. RT－qPCR was used to detect the expressions of miR－125a－5p,estrogen receptor－related receptors α(ERRα),carnitine palmitoyltransferase1C(CPT1C) and ACC mRNA. Western Blot was used to detect the protein expressions of ERRα,CPT1C and ACC. *Results* After treatment with Linggui Zhugan Decoction,the serum levels of total cholesterol(TC),TG and low density lipoprotein cholesterol(LDL－C) were down－regulated($P<0.05$). The levels of FFA and TG in liver of each group were down－regulated($P<0.05$). The expression of miR－125a－5p mRNA was increased($P<0.01$),and the expression of ERRα,CPT1C and ACC mRNA were decreased($P<0.01$). The protein expressions of ERRα,CPT1C and ACC were decreased($P<0.05$). *Conclusion* Linggui Zhugan Decoction may prevent and treat NAFLD by interfering with miR－125a/ERRa/CPT1C pathway to affect fatty acid decomposition.

Keywords:non－alcoholic fatty liver;Linggui Zhugan Decoction(苓桂术甘汤);fatty acid decomposition

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC112303)
作者简介:张援(1984－),女,辽宁海城人,副主任医师,硕士,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。
通讯作者:杨卓(1976－),男,辽宁沈阳人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。E-mail:yangzhuocy@163.com。

非酒精性脂肪肝(non - alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种慢性肝病,常伴随高血压、肥胖、高脂血症、糖尿病发生,主要为高脂肪和/或高果糖摄入等因素导致过多的脂肪储存所致,其全球发病率可达 25.2%,并呈逐年递增趋势,该疾病的种类涵盖了肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝癌,这些疾病在临床上的预防和治疗具有深远的意义[1-2]。中医药强调“未病先防,既变防变”,对 NAFLD 及其疾病谱的防治已成为研究热点。在中医理论中,NAFLD 并没有明确的病名,但根据其医学特性,它被归类为胁痛、积聚和肝癖等疾病,属于本虚标实的范畴,脾虚夹杂痰、湿、浊、瘀、热等病理产物。苓桂术甘汤最早出现在《金匮要略》一书中,是由茯苓、桂枝、白术和甘草这四种草药组合而成的,其主要作用是温暖阳气、强健脾脏以促进化饮,以及淡渗和利湿以平衡冲逆,临床研究证实苓桂术甘汤改善血脂异常防治 NAFLD 疗效确定[3-4],但其防治 NAFLD 分子机制尚需深入研究。

MicroRNA(miRNA)是一种具有极短长度的非编码调控单链小分子 RNA,它通过与其目标 mRNA 分子的 3′端非编码区域(3′- untranslatedregion,3′UTR)进行互补匹配,从而导致该 mRNA 分子的翻译能力受到限制[5-6]。MiR - 125 家族成员(包括 miR - 125a 和 miR - 125b)从线虫到人类的物种均高度保守,在细胞分化、增殖及凋亡中发挥重要作用[7-8]。雌激素受体相关受体(estrogen receptor - related receptors α,ERRα)在身体的多种组织中都有广泛的表达,它们可以通过转录来调节与能量代谢有关的基因,从而影响身体的能量代谢活动,例如脂肪酸的氧化和葡萄糖的代谢[9]。研究证实 miR - 125a 通过靶向成脂促进因子 ERRα 发挥负调控作用,影响脂肪细胞分化[10],ERRα 调控肉毒棕榈酰基转移酶 1C(carnitine palmitoyltransferase1C,CPT1C)影响脂质分解代谢[11]。由此,本文旨在以 miR - 125a/ERRα/CPT1C 途径影响脂肪酸分解为切入点,探讨苓桂术甘汤干预小鼠非酒精性脂肪肝的分子机制,为中西医结合防治 NAFLD 提供研究策略及实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物饲养、造模及给药 实验小鼠购自辽宁沈阳格润斯特(长生生物科技股份有限公司子公司):6 ~ 8 周,雄性,体质量(20 ± 5)g,C57BL/6J 小鼠 8 只,ApoE$^{-/-}$小鼠 32 只,实验动物许可证号:SCXK(辽)2020 - 0001,饲养于辽宁中医药大学实验动物中心。小鼠予以高脂饲料饲喂以此构建 NAFLD 小鼠模型。造模成功后,NAFLD 模型小鼠随机分为模型组、苓桂术甘汤低、中、高剂量组。在苓桂术甘汤中,中剂量组是基于人与小鼠体表面积比转换的等效给药剂量;而苓桂术甘汤的低剂量组为等效剂量的 1/2;苓桂术甘汤的高剂量组为等效剂量的 2 倍。苓桂术甘汤各剂量组小鼠每日灌胃相应剂量苓桂术甘汤 1 次,持续灌胃 30 d;空白对照组和模型组小鼠灌胃等量生理盐水。本研究已取得辽宁中医药大学实验动物伦理委员会的批准。

1.2 药物制备 苓桂术甘汤是由茯苓、桂枝、白术和甘草几种药材组合而成的。根据《伤寒论》的原始配方,茯苓、桂枝、白术和甘草的比例是 4∶3∶2∶2。茯苓 40 g,桂枝 30 g,白术 20 g,甘草 20 g。饮片在辽宁中医药大学附属医院购买,使用纯水进行回流提取,每 2 h 进行 3 次提取,然后将提取液冷冻干燥,制成粉末以备后用。在溶解过程中,使用超纯水来溶解粉末,然后使用浓度为 200 mg/mL 的 0.22 μm 的滤膜进行过滤,过滤完成后以 -20 ℃的温度保存以备后用。

1.3 实验试剂及相关仪器 ERRα、CPT1C、乙酰辅酶 a 羧化酶(Acetyl - coa carboxylase,ACC)、GAPDH 抗体(武汉三鹰,14017 - 1 - AP、66072 - 1 - Ig、21923 - 1 - AP、60004 - 1 - Ig);HiFi - Script gDNA Removal cDNA Synthesis Kit、UltraSYBR Mixture(Low ROX)、BCA Protein Assay Kit(康为世纪生物科技有限公司,CW2582M、CW0957M、CW0014S);全自动生化分析仪(东芝);组织破碎机(IKA);普通光学显微镜(Leica);冷冻高速离心机、酶标仪、Nanodrop 2000 紫外分光光度计(Thermo);梯度 PCR 仪、实时荧光定量 PCR 仪(Applied Biosystems)、电泳槽和转膜槽(BioRad)。

1.4 各组小鼠血清生化指标检测 取材时,在对小鼠进行麻醉之后,从其腹主动脉提取血液,经过静置和离心处理后,取出 -80 ℃的血清进行保存以备后用。实验过程中采集不同时间点动物血液样品进行分析研究。根据仪器和试剂的使用说明,使用全自动生化分析仪来测定小鼠血清中的甘油三酯(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)含量。

1.5 苏木精 - 伊红染色(hematoxylin and eosin staining,HE)和油红 O 染色观察小鼠肝脏病理形态学变化 HE 染色:通过逐级梯度酒精脱水和二甲苯透明后的浸蜡、石蜡包埋,再进行切片和脱蜡处理,然后用苏木精 - 伊红染液进行染色,脱水后进行中性树脂封片,最后使用光学显微镜来观察小鼠肝脏的病理形态学变化。油红 O 染色:首先将石蜡包裹好的组织进行冰冻切片,然后用油红 O 染色 10 min,接着用蒸馏水冲洗苏木素,再复染 5 min,最后用 1% 的盐酸酒精进行分色和水洗,最后封片并用显微镜观察小鼠肝脏的脂质沉积情况。

1.6 RT - qPCR 法检测各组小鼠肝脏 miR - 125a、ERRα、CPT1C、ACC mRNA 表达 使用 Animal Total RNA Isolation 试剂盒来提取大鼠肝脏的总 RNA,并采用 HiFi - Script gDNA Removal cDNA Synthesis Kit 方法去除 RNA 的基因组 DNA,然后逆转录为 cDNA。接着,使用 UltraSYBR Mixture(Low ROX)试剂盒来检测待测基因和内参基因的 CT 值,并根据公式相对含量 $=2^{-\Delta\Delta CT}$,计算目的基因 mRNA 相对表达量。见表 1。

1.7 蛋白质印迹法(western blot,WB)检测各组小鼠肝脏 ERRα、CPT1C、ACC 蛋白相对表达 称取 0.1 g 小鼠肝脏,加入预冷的装有 2 mL 蛋白裂解液的 EP 管中,冰上剪碎并应用组织破碎机研磨充分,静置后离心取上清,BCA 法测样品蛋白浓度,随后在 100 ℃条件下热处理 5 min 引发蛋白质变性。每个电泳槽加入 60 μg 混合液,使用 SDS - PAGE 技术进行分离。随后,用 110 V 电压进行湿式电转 70 min,将分离的蛋白质转至 PVDF 膜上。完成染色及脱色后,用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h。根据 marker 的定位,将目标蛋白剪切,并放在含有一抗的环境

中，在 4 ℃的摇床上进行过夜。然后，用 TBST 洗涤 3 次，每次约 10 min，接着加入二抗，孵化 1 h。再次使用 TBST 进行 3 次清洗，每次大约 10 min，之后准备 ECL 发光液进行曝光及保存。最终，运用灰度值分析法，以 GAPDH 为内部参照物，对蛋白质条带进行了相对定量分析。

表 1 miR－125a、CPT1C、ERRα、ACC、GAPDH 引物序列

引物名称		引物序列（5'→3'）
miR－125a	F	CCACAGTTCCCTGAGACCCT
	R	TATGGTTGTTCTGCTCACTGTCTC
CPT1C	F	AACTACGTCAGCGACTGGTG
	R	CTCTGCACTGTCATGGGTCG
ERRα	F	GACGGCAGAAGTACAAACGG
	R	ATGGCGTACAGCTTCTCAGG
ACC	F	TTCACTGTGGCTTCTCCAGC
	R	GACCACCGACGGATAGATCG
GAPDH	F	CAAGGCTGAGAATGGGAAGC
	R	GAAGACGCCAGTAGACTCCA

1.8 统计学方法 采用 Prism 6 统计软件进行分析，计量资料以均值 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，当 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清 TG、TC、LDL－C、HDL－C 水平 与空白对照组相比，模型组 NAFLD 小鼠血清 HDL－C 水平变化差异无统计学意义（$P>0.05$），TG、TC、LDL－C 水平显著升高（$P<0.01$）。与模型组相比，不同剂量苓桂术甘汤干预后，HDL－C 水平变化差异无统计学意义（$P>0.05$），不同剂量苓桂术甘汤组血清 TG、TC、LDL－C 水平有所降低，尤其以高剂量为最佳（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 各组小鼠血清 TG、TC、LDL－C、HDL－C 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

单位：mmol · L^{-1}

组别	n	TG	TC	HDL－C	LDL－C
空白对照组	3	1.46 ± 0.11	1.91 ± 0.52	0.99 ± 0.36	0.22 ± 0.36
模型组	3	3.47 ± 0.17**	35.18 ± 0.46**	1.11 ± 0.03	7.78 ± 0.18**
苓桂术甘汤低剂量组	3	3.05 ± 0.21^^	31.27 ± 1.15^^	0.89 ± 0.13	7.41 ± 0.12
苓桂术甘汤中剂量组	3	2.82 ± 0.06^	28.63 ± 1.41^^	0.88 ± 0.05	6.84 ± 0.24^^
苓桂术甘汤高剂量组	3	2.45 ± 0.19^^	24.67 ± 0.93^^	0.98 ± 0.06	6.63 ± 0.10^^

注：** 与空白对照组相比，$P<0.01$；^ 与模型组相比，$P<0.05$，^^ 与模型组相比，$P<0.01$。

2.2 各组小鼠肝脏病理形态及脂质沉积变化 空白对照组小鼠肝细胞排列整齐，细胞核居中，肝窦结构规则，模型组小鼠肝细胞质结构疏松，肝细胞排列紊乱，细胞肿大，细胞核分布不居中，且脂肪空泡和脂质沉积明显；给予苓桂术甘汤干预后，上述病理变化及脂质沉积情况有所改善，表现为肝细胞肿胀减轻，脂肪空泡及脂质沉积减少，肝细胞排列紊乱明显改善，尤以中剂量与高剂量苓桂术甘汤组为显著。见插页Ⅵ图 1、插页Ⅵ图 2。

2.3 各组小鼠肝脏游离脂肪酸（Free fatty acids，FFA）、TG 含量变化 与空白对照组相比，模型组小鼠肝脏 FFA、TG 水平显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，不同剂量苓桂术甘汤干预后，结果显示不同剂量苓桂术甘汤组 FFA、TG 水平有所降低，尤其以高剂量为最佳（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。见表 3。

表 3 各组小鼠肝脏 FFA、TG 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

单位：mmol · $gprot^{-1}$

组别	n	FFA	TG
空白对照组	3	0.180 ± 0.007	1.74 ± 0.09
模型组	3	0.657 ± 0.020**	3.11 ± 0.04**
苓桂术甘汤低剂量组	3	0.570 ± 0.016^	2.94 ± 0.18^
苓桂术甘汤中剂量组	3	0.468 ± 0.019^^	2.68 ± 0.17^^
苓桂术甘糖高剂量组	3	0.365 ± 0.017^^	2.49 ± 0.04^^

注：** 与空白对照组相比，$P<0.01$；^ 与模型组相比，$P<0.05$，^^ 与模型组相比，$P<0.01$。

2.4 各组小鼠肝脏 miR－125a、ERRa、CPT1C 和 ACC mRNA 表达水平 与空白对照组比较，模型组小鼠肝脏 miR－125a 水平显著下降，ERRα、CPT1C 与 ACC mRNA 表达水平显著升高（$P<0.01$），不同剂量苓桂术甘汤干预后，中剂量于高剂量苓桂术甘汤小鼠肝脏 miR－125a 水平不同程度有所上调，ERRα、CPT1C 与 ACC mRNA 表达水平不同程度有所下调（$P<0.01$），尤其以高剂量为最佳，低剂量苓桂术甘汤对以上指标影响均不显著（$P>0.05$）。见插页Ⅶ图 3。

2.5 各组小鼠肝脏 ERRa、CPT1C 和 ACC 蛋白表达水平 与空白对照组比较，模型组小鼠肝脏 ERRa、CPT1C 与 ACC 蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$），不同剂量苓桂术甘汤干预后，小鼠肝脏 ERRα、CPT1C 与 ACC 蛋白表达水平不同程度有所下调（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），尤其以高剂量为最佳。见插页Ⅶ图 4。

3 讨论

随着经济的发展，生活方式的改变，肥胖和糖尿病等代谢性疾病越来越多，这对全球公共卫生产生了巨大影响。NAFLD 是以脂质代谢紊乱为直接原因的慢性肝病之一，具有高发病率及高病死率。目前研究发现，NAFLD 的发生和胰岛素抵抗、甘油三酯等蓄积、氧化应激、炎性反应等密切相关[12－14]，中医药防治 NAFLD 越来越成为临床重点。苓桂术甘汤以茯苓为君，健脾渗湿，祛痰化饮；以桂枝为臣，温阳化气；佐以白术健脾燥湿，助脾化运；使以甘草益气和中[4]，本文选取苓桂术甘汤低中高 3 种剂量观察不同剂量对 NAFLD 的治疗效果。miRNA 在众多疾病研究中都可以被视为预后的指标或可能的治疗目标[15]。在脂质代谢过程中，miRNA 也扮演了关键角色。脂类物质通过不同途径影响着机体内细胞和组织功能，而这些改变又会反过来导致相应靶器官或系统发生病理生理变化。在一项针对 NAFLD 与单纯肥胖参照者的血清外泌体 miRNA 表达差异的研究中，观察到 miRNA 表达差异的功能性分析，其主要涉及脂质代谢和肝脏发育等方面，miRNA 被视为 NAFLD 早期检测的关键指标之一[16]。MiRNA－125 家族 miR－125a 和 miR－125b，在线虫到人类的物种中高度保守，而 miR－125a 位于人体的 19 号染色体上，经过转录及切割等步骤形成 miR－125a－5p[17]。最新研究表明，miR－125a 有能力通过针对高密度脂蛋白受体 B 类清道夫受体 1（scavenger receptor class B type I，SR－B1）参与胆固醇的吸收和类固醇的

形成。此外,在肥胖的受试者脂肪组织中 miR－125a 的表达也呈现下降趋势[18]。本研究结果也表明,模型组小鼠肝脏miR－125a 水平显著下降。ERRα 作为一种孤儿核受体,其缺失可延缓 NAFLD 发展[19－20]。也有研究明确肝脏 ERRα 缺失可引起 VLDL 分泌紊乱,导致 NAFLD/NASH 发生[21]。研究证实 miR－125a 通过靶向成脂促进因子 ERRα 发挥负调控作用,CPTs 参与了脂肪酸氧化分解(fatty acid oxidation,FAO)的第一步,即酰基辅酶 a 酯和肉碱的可逆酯交换,在线粒体膜[22]中形成酰基肉碱酯。AMPK－ACC－CPTC1 信号通路被认为是 FAO 的关键调控因子,CPT1C 的表达可以通过 AMPK 激活以 p53 依赖的方式来诱导[23－24]。乙酰辅酶 a 羧化酶(Acetyl－coa carboxylase,ACC)是脂肪酸合成的关键酶,它的主要功能是促进乙酰辅酶 A 的羧化,从而产生丙二酰辅酶 A[25],ACC 羧化生成的丙二酰辅酶 A 能够有效抑制 CPT1C,相应地影响 FAO,而 FAO 的增强有利于降低 TG 水平,从而改善 NAFLD[26]。

综上所述,苓桂术甘汤可改善 NAFLD 小鼠血脂异常与肝脏脂质沉积,下调 miR－125a 表达,上调 ERRα、CPT1C 与 ACC 表达,减缓 NAFLD 进展,提示苓桂术甘汤防治 NAFLD 可能与 miR－125a/ERRα/CPT1C 途径相关,为中西医防治 NAFLD 提供更多的研究策略和实验依据。

参考文献

[1] EL－KASSAS M,CABEZAS J,COZ P I,et al. non－alcoholic fatty liver disease: current global burden[J]. Semin Liver Dis,2022,42(3): 401－412.

[2] 韩洁. 非酒精性脂肪肝患病率调查、危险因素分析及与动脉硬化关系的临床研究[D]. 济南: 山东大学,2019.

[3] 董璐,曹雪艳,成路平,等. 苓桂术甘汤联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察[J]. 海南医学,2022,33(1): 36－38.

[4] 喻晓,王雯婕,金嘉悦,等. 苓桂术甘汤联合益生菌治疗非酒精性脂肪肝[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(5): 891－894.

[5] ROY R,YANG J,MOSES M A. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer[J]. J Clin Oncol,2009,27(31): 5287－5297.

[6] KESSENBROCK K,PLAKS V,WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. Cell,2010,141(1): 52－67.

[7] ZHAO X,TANG Y J,QU B,et al. microRNA－125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum,2010,62(11): 3425－3435.

[8] GUO S Q,LU J,SCHLANGER R,et al. microRNA miR－125a controls hematopoietic stem cell number[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2010,107(32): 14229－14234.

[9] LUO J M,SLADEK R,CARRIER J,et al. Reduced fat mass in mice lacking orphan nuclear receptor estrogen－related receptor alpha[J]. Mol Cell Biol,2003,23(22): 7947－7956.

[10] 纪洪雷. miR－125a 在脂肪细胞分化中的作用研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学,2014.

[11] 钟丽红. 雌激素相关受体 alpha 调控脂质分解代谢促进间充质干细胞成骨分化的机制研究[D]. 深圳: 中国科学院大学(中国科学院深圳先进技术研究院),2022.

[12] JAMES O F,DAY C P. Non－alcoholic steatohepatitis(NASH): a disease of emerging identity and importance[J]. J Hepatol,1998,29(3): 495－501.

[13] YAMAGUCHI K,YANG L,MCCALL S,et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology,2007,45(6): 1366－1374.

[14] MONETTI M,LEVIN M C,WATT M J,et al. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver[J]. Cell Metab,2007,6(1): 69－78.

[15] 余湘南,黄晓曦. microRNA 在肝细胞癌中的临床意义[J]. 国际消化病杂志,2016,36(2): 101－104.

[16] 章建伟,吴若雅,潘海滔. 青少年肥胖非酒精性脂肪肝患者血清外泌体源性 miRNA 表达谱的初步研究[J]. 检验医学与临床,2021,18(1): 87－90.

[17] POTENZA N,RUSSO A. Biogenesis,evolution and functional targets of microRNA－125a[J]. Mol Genet Genomics,2013,288(9): 381－389.

[18] 刘蕊. microRNA－125a 表达失调在肥胖相关胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱中的作用及机制研究[D]. 南京: 南京师范大学,2020.

[19] B'CHIR W,DUFOUR C R,OUELLET C,et al. Divergent role of estrogen－related receptor α in lipid－ and fasting－induced hepatic steatosis in mice[J]. Endocrinology,2018,159(5): 2153－2164.

[20] CHEN C Y,LI Y,ZENG N,et al. Inhibition of estrogen－related receptor α blocks liver steatosis and steatohepatitis and attenuates triglyceride biosynthesis[J]. Am J Pathol,2021,191(7): 1240－1254.

[21] 管敏团队在非酒精性脂肪肝疾病机制的研究取得进展[J]. 集成技术,2021,10(2): 123.

[22] DU Q Q,TAN Z Q,SHI F,et al. PGC1α/CEBPB/CPT1A axis promotes radiation resistance of nasopharyngeal carcinoma through activating fatty acid oxidation[J]. Cancer Sci,2019,110(6): 2050－2062.

[23] SANCHEZ－MACEDO N,FENG J,FAUBERT B,et al. Depletion of the novel p53－target gene carnitine palmitoyltransferase 1C delays tumor growth in the neurofibromatosis type I tumor model[J]. Cell Death Differ,2013,20(4): 659－668.

[24] WANG R,CHENG Y J,SU D W,et al. Cpt1c regulated by AMPK promotes papillary thyroid carcinomas cells survival under metabolic stress conditions[J]. J Cancer,2017,8(18): 3675－3681.

[25] 李俐莎. 基于 AMPK－ACC－CPT1 的温阳益气方药促心肌脂肪酸氧化代谢作用[D]. 郑州: 河南中医药大学,2019.

[26] 吕丹,金迪,隋国媛,等. 基于 AMPK 调控 ACC/CPT1 信号通路介导脂肪酸代谢探究化瘀祛痰方含药血清对 HepG2 细胞脂质沉积的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3): 194－197,286.

苓桂术甘汤干预 miR－125a/ERRα/CPT1C 途径影响脂肪酸分解减缓小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究

（正文见 43－46 页）

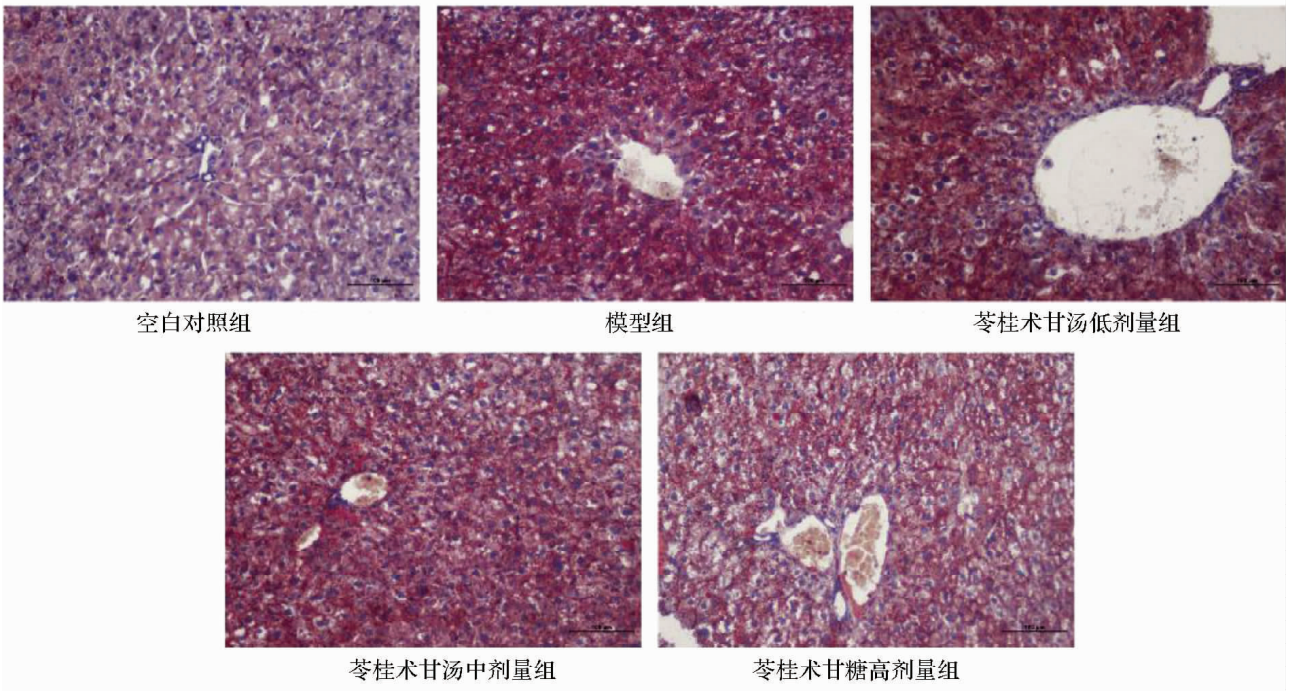


图 1　各组小鼠肝脏油红 O 染色（200 倍，$n=3$）

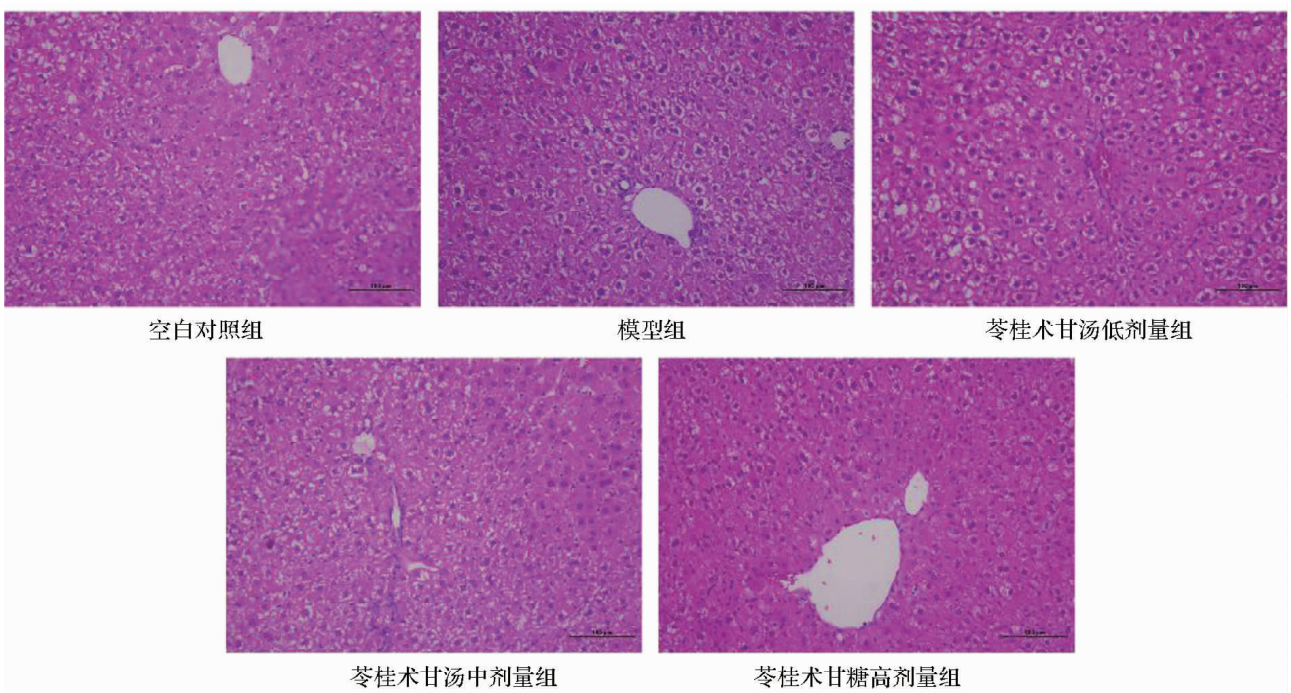
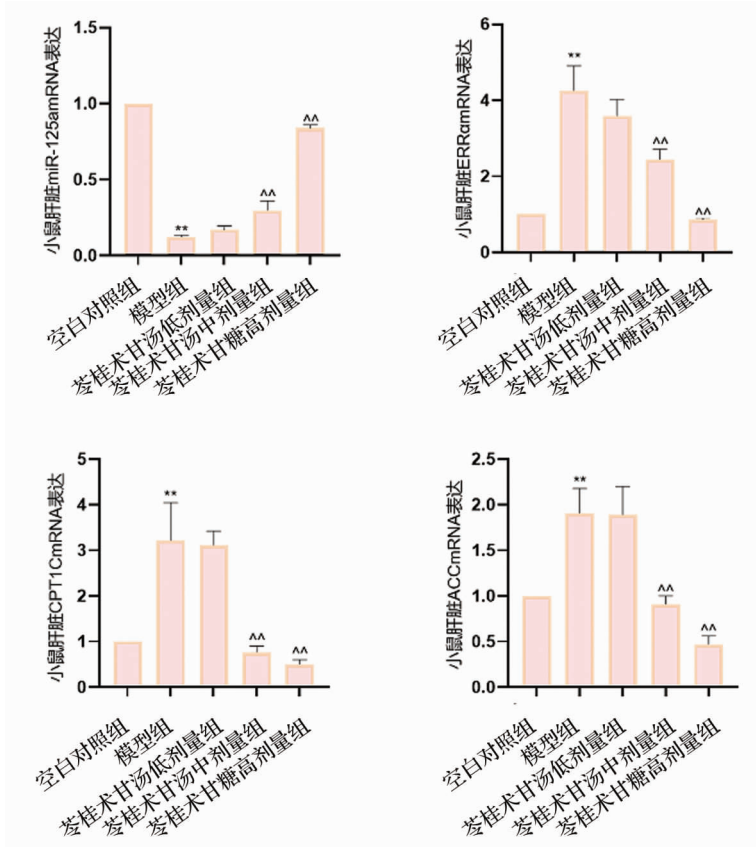
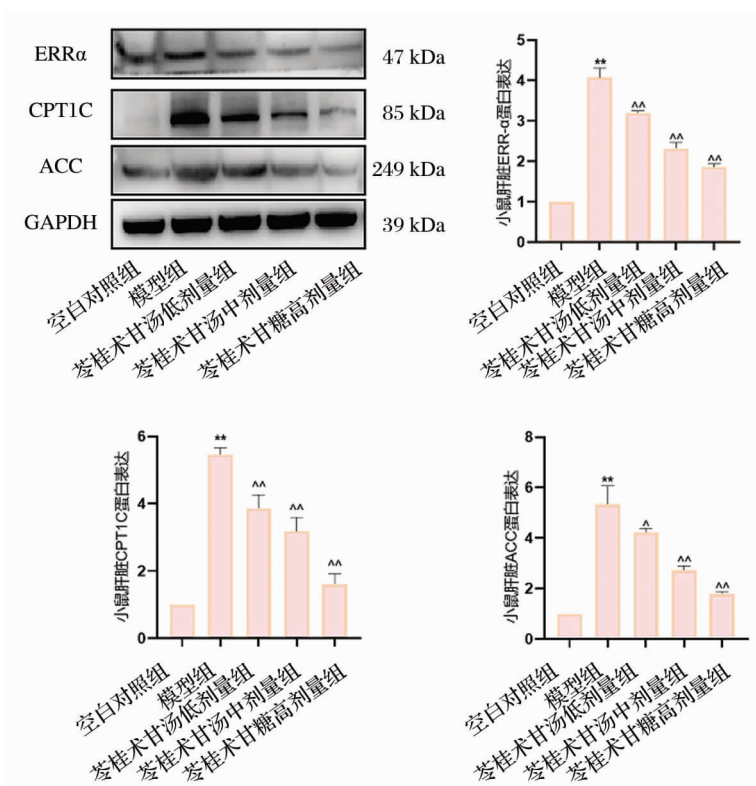


图 2　各组小鼠肝脏 HE 染色（200 倍，$n=3$）



注：＊＊与空白对照组相比，$P<0.01$；∧∧与模型组相比，$P<0.01$。

图 3　各组小鼠肝脏 miR－125a、ERRα、CPT1C 和 ACC mRNA 表达水平



注：＊＊与空白对照组相比，$P<0.01$；∧与模型组相比，$P<0.05$，∧∧与模型组相比，$P<0.01$。

图 4　各组小鼠肝脏 ERRα、CPT1C 和 ACC 蛋白表达水平