

## 二氢杨梅素通过抑制脂质合成途径改善非酒精性脂肪性肝病

冷清阳 李畅 周建华 刘璐 李娜 龚飒 张浩 李晓华

上海中医药大学附属第七人民医院内分泌科 200137

通信作者:李晓华, Email:wendylee\_tcm@shutcm.edu.cn

**【摘要】 目的** 探讨二氢杨梅素对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的改善作用及其潜在作用机制。**方法** 高脂饮食诱导的 NAFLD 模型建造成功后,使用随机数字表法将小鼠分为两组,一组通过灌胃的方法给予二氢杨梅素 ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),另一组给予对应体积的生理盐水,持续给药 4 周。期间,每周测量体重、进食量。4 周后,行葡萄糖耐量实验、胰岛素释放实验和胰岛素耐量实验。小鼠处死后,检测肝脏脂质沉积情况,并对血脂、肝功能及肝脏中脂代谢相关基因的表达情况进行分析。**结果** 二氢杨梅素治疗后,高脂喂养小鼠体重明显降低,糖脂代谢、肝功能均有所改善,肝脏脂肪变性减轻、甘油三酯含量降低 ( $t = 2.161 \sim 7.315, P$  均  $< 0.05$ )。此外,肝脏固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c,  $t = 3.2, P < 0.05$ ) 和脂肪酸合酶 (FASN,  $t = 7.116, P < 0.01$ ) mRNA 及蛋白表达水平均明显下调。**结论** 二氢杨梅素通过降低 SREBP-1c/FASN 的表达进而抑制肝脏脂质从头合成途径而改善 NAFLD。

**【关键词】** 二氢杨梅素;非酒精性脂肪性肝病;脂质合成;固醇调节元件结合蛋白-1c;脂肪酸合酶

**基金项目:**国家自然科学基金青年项目 (81903690);上海市浦东新区中医高峰学科 (PDZY-2018-0602);上海市科学技术委员会科研计划项目 (18401903400);上海市浦东新区科技和经济委员会科研项目 (PKJ2018-Y18)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200205-02004

**Dihydromyricin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting lipid synthesis** Leng Qingyang, Li Chang, Zhou Jianhua, Liu Lu, Li Na, Gong Sa, Zhang Hao, Li Xiaohua. Department of Endocrinology, The Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

Corresponding author: Li Xiaohua, Email:wendylee\_tcm@shutcm.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of dihydromyricin on the improvement of non-alcoholic fatty liver disease and its potential mechanism. **Methods** The mice of non-alcoholic fatty liver disease model induced by high fat diet were randomly divided into two groups using a random number table, one group was given dihydromyricin ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) by gavage, and the other group was given the corresponding volume of normal saline. During this period, body weight and food intake were measured weekly. After treatment for 4 weeks, the glucose tolerance, insulin release and insulin tolerance tests were measured. The lipid accumulation in the liver was detected and the level of serum lipid, the expression of lipid metabolism-related genes and liver functions were analyzed. **Results** After treatment with dihydromyricin, the mice had significantly lower body weight, better metabolic profiles and liver function. In addition, the mice treated by dihydromyricin had less steatosis and triglyceride content in liver ( $t = 2.161 \sim 7.315$ , all  $P < 0.05$ ). The mRNA and protein expression levels of sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c,  $t = 3.2$ ,  $P < 0.05$ ) and fatty acid synthase (FASN,  $t = 7.116$ ,  $P < 0.01$ ) were significantly down-regulated. **Conclusion** Dihydromyricin can inhibit the de novo synthesis of liver lipids by reducing the expression of SREBP-1c/FASN and ameliorate non-alcoholic fatty liver disease.

**【Key words】** Dihydromyricin; Non-alcoholic fatty liver disease; Lipid synthesis; Sterol regulatory-element binding proteins 1c; Fatty acid synthase

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China Youth Program(81903690); High-level Discipline of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Pudong New Area (PDZY-2018-0602); Scientific Research Program of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (18401903400); Scientific Research Program of Shanghai Pudong New Area Science, Technology and Economics Commission (PKJ2018-Y18)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200205-02004

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种在无过量饮酒的前提下,以肝细胞内甘油三酯堆积过多为特征的肝脏疾病,可表现为单纯性脂肪性变、非酒精性脂肪性肝炎、纤维化以及肝硬化。目前尚无美国食品药品监督管理局批准的用于治疗 NAFLD 的药物,现在临床上主要采取运动和改变饮食方式的方法来对 NAFLD 进行干预,但大多数患者均表示难以长期坚持<sup>[1]</sup>。因此,迫切需要开发新型有效的治疗 NAFLD 的药物。

二氢杨梅素是中药藤茶中活性最高的黄酮类化合物。以往研究显示,其不仅具有黄酮类化合物抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤的作用,而且可以降糖、调脂、解酒护肝。但其对 NAFLD 的影响研究较少,作用尚不明确。本研究旨在通过高脂饮食喂养的 NAFLD 小鼠模型,初步探讨二氢杨梅素对 NAFLD 的改善作用及其可能的作用机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 60% 高脂饲料购于美国 Research Diets 公司;二氢杨梅素购于南京广润生物制品有限公司;甘油三酯测定试剂盒购于美国 BioVision 公司;RIPA (强)裂解液购于上海碧云天生物技术有限公司;蛋白酶抑制剂 (Protease Inhibitor Cocktail) 购于美国 Roche 公司;BCA<sup>TAM</sup> 蛋白浓度检测试剂盒购于美国 Thermo 公司;脂肪酸合酶 (FASN) 抗体及热休克蛋白 90 抗体 (HSP90) 购于美国 Cell Signaling Technology 公司;固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 抗体购于美国 Santa Cruz 公司;逆转录 PrimeScript<sup>®</sup> RT reagent Kit 及 SYBR Premix Ex Taq<sup>TM</sup> 购于日本 Takara 公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物分组及给药方案** 7 周龄的 C57BL/6J 雄性小鼠购于上海斯莱克实验动物公司,适应性喂养 1 周后,给予 60% 高脂饲料喂养 16 周,采用随机数字表法将小鼠分为实验组 [高脂加二氢杨梅素组 (HFD + DHM 组)] 和对照组 [高脂加溶剂组 (HFD + Vehicle 组)],每组各 15 只,HFD + DHM 组通过灌胃的方法给予二氢杨梅素 ( $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),HFD + Vehicle 组给予相应体积的生理盐水,给药期

间每周测量体重及进食量,给药至实验结束共 4 周。

**1.2.2 腹腔葡萄糖耐量实验** 小鼠禁食 12 h 后进行葡萄糖耐量实验,按照  $2 \text{ g/kg}$  体重的剂量腹腔注射葡萄糖,并在 0、15、30、60、120 min 取血测定血糖水平。

**1.2.3 胰岛素耐量实验** 小鼠禁食 6 h 后进行胰岛素耐量实验,按照  $0.75 \text{ IU/kg}$  体重的剂量腹腔注射胰岛素,并在 0、15、30、45、60 min 取血,测定血糖水平。

**1.2.4 胰岛素释放实验** 小鼠禁食 12 h 后进行胰岛素释放实验,按照  $2 \text{ g/kg}$  体重的剂量腹腔注射葡萄糖,并在 0、15、30 min 取血,测定胰岛素水平。

**1.2.5 血清生化指标检测** 采用全自动生化分析仪测定甘油三酯、总胆固醇、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)。

**1.2.6 肝组织病理学观察 (HE 染色)** 将黄豆大小的新鲜肝脏组织置于 4% 的多聚甲醛中固定,24 h 后依次进行梯度酒精脱水,二甲苯透明,石蜡包埋。包埋好的组织块进行切片,HE 染色,在显微镜下观察并拍照。

**1.2.7 肝脏甘油三酯抽提及测定** 称取 30 mg 肝脏组织放置于 1.5 ml 离心管中,加入 500  $\mu\text{l}$  的 5% NP40,在组织研磨仪上研磨 4 次 (65 Hz, 60 s) 制成匀浆,85℃ 水浴 5 min,室温放置 10 min,重复 1 次,14 000 r/min ( $r=8.48 \text{ cm}$ ) 离心 2 min。取上清 100  $\mu\text{l}$  置于新的 EP 管中。用甘油三酯试剂盒检测。

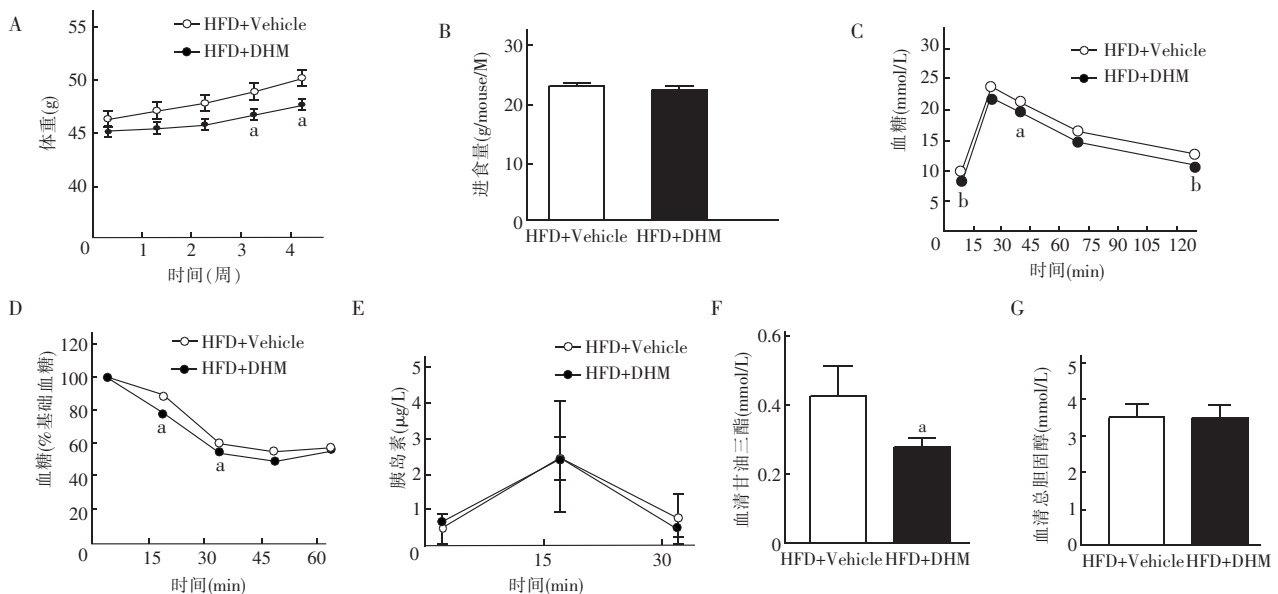
**1.2.8 实时荧光定量 PCR 实验** 用 Trizol 试剂提取肝脏总 RNA,逆转录成 cDNA,用 qPCR 的方法检测脂代谢相关基因表达情况,引物序列见表 1。

**1.2.9 蛋白免疫印迹法** 小鼠肝脏总蛋白采用 RIPA 裂解液提取,BCA 法测浓度,加热变性。取 30  $\mu\text{g}$  蛋白样本进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,湿转法将蛋白转移到硝酸纤维素薄膜上,5% 脱脂牛奶封闭 1 h,一抗 4℃ 摇床过夜。次日 TBST 洗膜 8 min/次,洗 3 次,随后用过氧化物酶标记的抗鼠/抗兔二抗室温孵育 1 h, TBST 洗 3 次,每次 10 min。最后使用 Image Quant 凝胶图像分析仪曝光成像。

表 1 引物序列

基因名	正向序列(5'→3')	反向序列(5'→3')
FASN	CTGACTCGGCTACTGACACG	TGAGCTGGGTTAGGTTAGGA
ACC1	GATGAACCATCTCCGTTGGC	GACCCAATTATGAATCGGGAGTG
SREBP-1c	GGAGCCATGGATTGCACATT	GGCCCGGGAAGTCACTGT
SCD1	CCTTCCCCTTCGACTACTCTG	GCCATGCAGTCGATGAAGAA
PPAR $\alpha$	CAGGAGAGCAGGATTTGCA	CCTACGCTCAGCCCTCTTCAT
MCAD	ATGACGGAGCAGCAATGAT	TCGTCACCCTTCTTCTCTGCTT
ACOX	CTTCAGGCCCAAGTGAGTCA	GCGAACAAGGTCGACAGAAGT
CPT1	ACCAACGGGCTCATCTTCTAA	CAAAATGACCTAGCCTTCTATCGA
36B4	AAGCGCTCCTGGCATTGCTT	CCGCAGGGCAGCACTGGT

注:FASN:脂肪酸合酶;ACC1:乙酰辅酶A羧化酶1;SCD1:硬脂酰辅酶A去饱和酶1;SREBP-1c:固醇调节元件结合蛋白-1c;PPAR $\alpha$ :过氧化物酶体增殖物活化受体 $\alpha$ ;MCAD:中链乙酰辅酶A脱氢酶;CPT1:肉毒碱棕榈酰转移酶1;ACOX:脂酰辅酶A氧化酶



注:HFD+Vehicle:高脂加溶剂组;HFD+DHM:高脂加二氢杨梅素组;与HFD+Vehicle组相比,\* $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

图 1 二氢杨梅素对高脂小鼠体重及糖脂代谢的影响

1.3 统计学处理 用 SPSS 20 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较用  $t$  检验, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

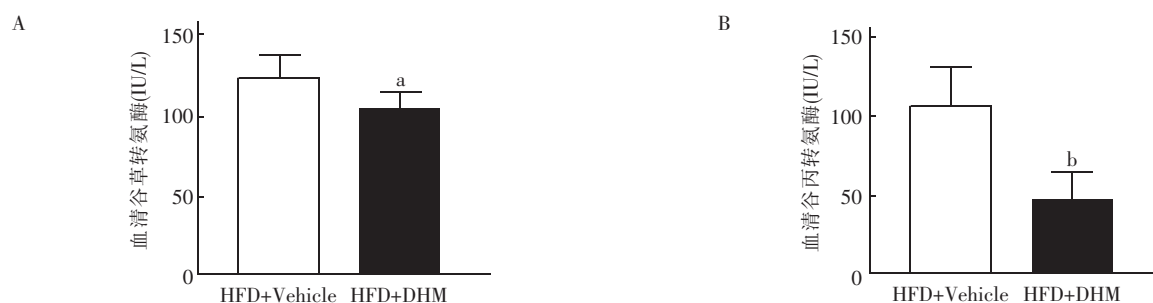
2.1 二氢杨梅素对高脂小鼠体重及糖脂代谢的影响 给药前两组体重无明显差异,给药 4 周后,HFD + DHM 组体重明显低于 HFD + Vehicle 组 ( $t = 2.161$ ,  $P < 0.05$ ,图 1A),给药过程中两组进食量无明显改变(图 1B)。给药 4 周后,行腹腔葡萄糖耐量实验、胰岛素释放实验和胰岛素耐量实验。结果显示,二氢杨梅素可明显改善高脂喂养小鼠的糖代谢水平(图 1C)和胰岛素敏感性(图 1D),但胰岛功能在两组间无明显变化(图 1E)。进一步检测给药后小鼠血清中甘油三酯和总胆固醇水平的变化,结果发现,给予二氢杨梅素喂养后小鼠血清甘油三酯含量较对照组明显降低( $t = 3.343$ ,  $P < 0.05$ ,图 1F)。血清总

胆固醇结果在两组间无明显变化(图 1G)。

2.2 二氢杨梅素对高脂小鼠肝功能的影响 HFD + DHM 组血清 AST 水平( $t = 2.562$ ,  $P < 0.05$ ,图 2A)和 ALT 水平( $t = 4.293$ ,  $P < 0.01$ ,图 2B)均明显低于 HFD + Vehicle 组。

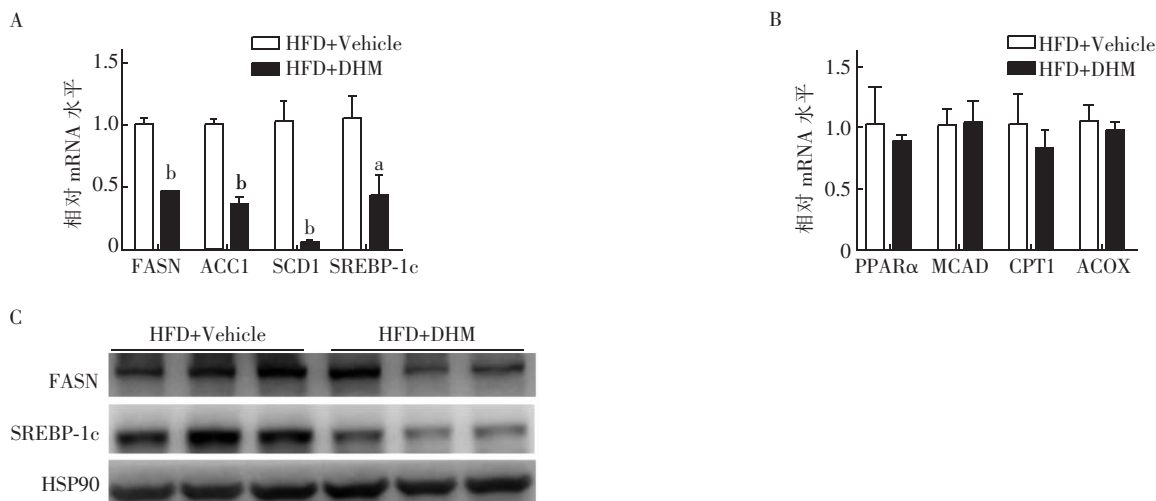
2.3 二氢杨梅素对高脂小鼠肝脏脂质沉积的影响 HFD + DHM 组肝重明显低于 HFD + Vehicle 组( $t = 2.803$ ,  $P < 0.05$ ,图 3A,封 3)。HE 染色结果显示,给予二氢杨梅素治疗后,小鼠肝细胞中的脂滴变小、变少(图 3B,封 3),肝脂肪变性减轻。HFD + DHM 组肝脏甘油三酯含量明显低于 HFD + Vehicle 组( $t = 7.315$ ,  $P < 0.01$ ,图 3C,封 3)。

2.4 二氢杨梅素对高脂小鼠肝脏脂代谢相关分子表达的影响 HFD + DHM 组肝脏脂质合成相关基因如 FASN( $t = 7.116$ ,  $P < 0.01$ )、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1, $t = 7.234$ ,  $P < 0.01$ )、硬脂酰辅酶 A 去



注: HFD+Vehicle: 高脂加溶剂组; HFD+DHM: 高脂加二氢杨梅素组; 与 HFD+Vehicle 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$

图2 二氢杨梅素对高脂小鼠肝功能的影响



注: HFD+Vehicle: 高脂加溶剂组; HFD+DHM: 高脂加二氢杨梅素组; 与 HFD+Vehicle 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; FASN: 脂肪酸合酶; ACC1: 乙酰辅酶 A 羧化酶 1; SCD1: 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1; SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白-1c; PPARα: 过氧化物酶体增殖物活化受体 α; MCAD: 中链乙酰辅酶 A 脱氢酶; CPT1: 肉毒碱棕榈酰转移酶 1; ACOX: 脂酰辅酶 A 氧化酶

图4 二氢杨梅素对高脂小鼠肝脏脂代谢相关标志物表达的影响

饱和酶 1 (SCD1,  $t = 5.846$ ,  $P < 0.01$ )、SREBP-1c ( $t = 3.2$ ,  $P < 0.05$ ) 表达均明显下调 (图 4A), 而脂肪酸线粒体氧化相关的基因, 如过氧化物酶体增殖物活化受体 α (PPARα)、中链乙酰辅酶 A 脱氢酶 (MCAD)、肉毒碱棕榈酰转移酶 (CPT) 1、脂酰辅酶 A 氧化酶 (ACOX) 表达则无明显变化 (图 4B)。进一步检测 FASN、SREBP-1c 蛋白的表达, 结果显示, 二氢杨梅素同样可以下调 FASN、SREBP-1c 的蛋白表达水平 (图 4C)。

### 3 讨论

NAFLD 的发生与不良的饮食习惯和不合理的饮食结构密切相关。大量研究已显示, 高脂饮食可导致 NAFLD 的发生<sup>[2]</sup>, 且高脂饮食诱导的 NAFLD 与人类 NAFLD 发生、发展过程十分相似, 故高脂饮食诱导的 NAFLD 模型被广泛用于 NAFLD 的研究<sup>[3]</sup>。本实验中肝脏 HE 染色显示, 采用高脂饮食喂养小鼠 16 周, 成功建立 NAFLD 小鼠模型。

研究表明, 二氢杨梅素具有改善 NAFLD 患者血糖、甘油三酯、胆固醇以及肝功能的作用, 但其作用

机制尚不明确<sup>[4]</sup>。本研究以高脂饮食诱导的肥胖小鼠作为 NAFLD 模型, 研究二氢杨梅素对 NAFLD 的改善作用及其潜在机制。结果显示, 二氢杨梅素可以降低高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠体重, 改善其糖脂代谢及肝功能, 肝脏 HE 及甘油三酯含量测定结果显示, 二氢杨梅素可以明显改善肝脏脂肪变性, 抑制肝脏脂质沉积。

本研究结果显示, 二氢杨梅素可显著降低小鼠体重, 改善糖代谢和降低血浆中甘油三酯水平。既往研究发现, 二氢杨梅素可通过以下两种途径改善糖代谢水平: (1) 激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK), 刺激葡萄糖转运蛋白 1 从细胞质转移到细胞膜, 促进葡萄糖摄取。(2) 激活胰岛素受体/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 增加葡萄糖 6 磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的表达, 减少葡萄糖生成<sup>[5]</sup>。在笔者的研究中显示 (未发表数据), 二氢杨梅素治疗后小鼠体脂含量减少, 同时棕色和腹股沟皮下脂肪中的解耦联蛋白 1 表达明显升高, 提示二氢杨梅素可激活棕色脂肪和米色脂肪。棕色脂肪和

米色脂肪由于富含线粒体以及解耦联蛋白 1, 在寒冷、交感神经系统兴奋以及药物刺激情况下, 可燃烧脂肪, 将能量以热能的形式释放出去, 而被称为产热脂肪。激活产热脂肪可增加能量消耗, 降低体重, 增加胰岛素敏感性, 改善糖代谢<sup>[6]</sup>。同时产热脂肪的激活也可促进甘油三酯的代谢, 降低血浆甘油三酯水平<sup>[7]</sup>。

肝细胞中甘油三酯的过度蓄积是 NAFLD 的显著特征和起始步骤<sup>[8]</sup>。肝脏甘油三酯代谢与肝脏脂质从头合成以及脂肪酸氧化分解密切相关<sup>[9]</sup>。SREBP-1c 是调节肝脏脂质从头合成途径最重要的转录因子, 可特异性调节脂质从头合成途径中很多关键酶的表达, 如 FASN、ACC1、SCD1 等。研究显示, 高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠肝脏中 SREBP-1c 表达明显上调, 短期抑制 SREBP-1c 表达可以逆转由饮食诱导的 NAFLD<sup>[10]</sup>。FASN 是脂肪酸合成的限速酶, 抑制 FASN 的表达可以减少脂肪酸的合成, 改善肥胖引起的 NAFLD<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 二氢杨梅素可下调 SREBP-1c 及其下游与脂质从头合成密切相关的 FASN 蛋白的表达水平, 提示二氢杨梅素可通过抑制脂质从头合成途径来减少脂肪酸的合成, 从而改善 NAFLD。SREBP-1c 的表达受胰岛素、AMPK、肝 X 受体 (LXR)、脂肪因子等多种因素的调控<sup>[12-15]</sup>。有文献报道, 二甲双胍等 AMPK 激活剂可通过抑制 SREBP-1c 表达, 改善脂肪肝<sup>[16]</sup>。既往研究显示, 二氢杨梅素具有激活骨骼肌中 AMPK 信号通路的作用, 提示二氢杨梅素可能通过激活肝脏中 AMPK 来抑制 SREBP-1c 表达<sup>[17]</sup>。此外, 也有研究证实, 棕色脂肪分泌的脂肪因子神经调节蛋白 4 (Nrg4) 可通过激活肝细胞中的表皮生长因子受体 3 (ErbB3) 和表皮生长因子受体 4 (ErbB4) 信号通路, 抑制 SREBP-1c 的表达, 改善脂肪肝<sup>[15]</sup>。而笔者研究发现二氢杨梅素可激活棕色脂肪, 提示二氢杨梅素也可能是通过作用于棕色脂肪, 促进 Nrg4 分泌并激活其下游信号通路来调控 SREBP-1c 表达的。当然, 二氢杨梅素究竟是通过何种途径调节 SREBP-1c 表达的, 目前还不清楚, 仍需要进一步的研究。NAFLD 的实质是甘油三酯在肝细胞内的过度沉积。肝脏甘油三酯的生成和分解都是影响其含量的主要因素。本研究还检测了与脂肪酸  $\beta$  氧化相关的基因如 PPAR $\alpha$ 、MCAD、ACOX、CPT1 等的表达, 结果发现, 二氢杨梅素处理之后上述基因表达无明显变化。但 Guo 等<sup>[18]</sup> 研究显示, NAFLD 大鼠经尾静脉注射二氢杨梅素 12 周后, 肝脏 PPAR $\alpha$  蛋白和 mRNA 水平表

达均明显上调, 提示二氢杨梅素治疗后大鼠肝脏组织脂肪酸氧化分解增强。此研究结果与笔者的结果不一致, 推测可能与实验动物物种不同有关, 或者是由于给药时间长短不同所致。

血清 AST 和 ALT 是肝细胞损伤的重要生化指标, 当肝功能发生损伤时, 血清中的 AST 和 ALT 水平升高。NAFLD 时, 肝脏中的脂质沉积、炎性反应和肝细胞凋亡均可引起肝细胞损伤。本研究结果显示, 二氢杨梅素可通过抑制肝脏脂质沉积, 减少肝细胞损伤。但也有研究发现, 二氢杨梅素可以通过抑制核因子- $\kappa$ B 的激活, 减少白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎性因子的释放, 减轻高脂饮食对小鼠肝脏造成的炎性损伤; 通过抑制核因子- $\kappa$ B/p53/Bax 信号通路, 减少肝细胞凋亡, 保护肝功能<sup>[18]</sup>。本研究所发现的小鼠血清 AST 和 ALT 水平降低, 可能是二氢杨梅素通过多个机制改善了肝功能的結果。

综上所述, 本研究表明二氢杨梅素不仅可以降低高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠体重, 改善其糖脂代谢, 而且可以改善肝功能, 降低肝脏中脂质沉积, 进而发挥对 NAFLD 的改善作用。此外, 二氢杨梅素通过降低 SREBP-1c/FASN 的表达, 抑制肝脏脂质从头合成途径, 减少肝脏脂质合成, 这可能是其改善 NAFLD 的重要机制之一。

## 参 考 文 献

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (1): 328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
- [2] Lau JK, Zhang X, Yu J. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances [J]. *J Pathol*, 2017, 241 (1): 36-44. DOI: 10.1002/path.4829.
- [3] Fan M, Choi YJ, Tang Y, et al. Efficacy and mechanism of polymerized anthocyanin from grape-skin extract on high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (11): 2586. DOI: 10.3390/nu1112586.
- [4] Chen S, Zhao X, Wan J, et al. Dihydromyricetin improves glucose and lipid metabolism and exerts anti-inflammatory effects in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99 (1): 74-81. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.05.009.
- [5] Le L, Jiang B, Wan W, et al. Metabolomics reveals the protective of dihydromyricetin on glucose homeostasis by enhancing insulin sensitivity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 (1): 36184. DOI: 10.1038/srep36184.

- [6] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans; thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2):478-486. DOI:10.1172/JCI78362.
- [7] Singh AK, Aryal B, Chaube B, et al. Brown adipose tissue derived ANGPTL4 controls glucose and lipid metabolism and regulates thermogenesis[J]. Mol Metab, 2018, 11:59-69. DOI:10.1016/j.molmet.2018.03.011.
- [8] Liu W, Cao H, Yan J, et al. 'Micro-managers' of hepatic lipid metabolism and NAFLD[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2015, 6(5):581-593. DOI:10.1002/wrna.1295.
- [9] Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(4):434-441. DOI:10.1007/s00535-013-0758-5.
- [10] Frederico MJ, Vitto MF, Cesconetto PA, et al. Short-term inhibition of SREBP-1c expression reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(11):1381-1388. DOI:10.3109/00365521.2011.613945.
- [11] Zhang M, Sun W, Zhou M, et al. MicroRNA-27a regulates hepatic lipid metabolism and alleviates NAFLD via repressing FAS and SCD1[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):14493. DOI:10.1038/s41598-017-15141-x.
- [12] Linden AG, Li S, Choi HY, et al. Interplay between ChREBP and SREBP-1c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice[J]. J Lipid Res, 2018, 59(3):475-487. DOI:10.1194/jlr.M081836.
- [13] Wang C, Yan L, Hao M, et al. Astragaloside IV inhibits triglyceride accumulation in insulin-resistant HepG2 cells via AMPK-induced SREBP-1c phosphorylation[J]. Front Pharmacol, 2018, 9(1):345. DOI:10.3389/fphar.2018.00345.
- [14] Jung YA, Kim HK, Bae KH, et al. Cilostazol inhibits insulin-stimulated expression of sterol regulatory binding protein-1c via inhibition of LXR and Sp1[J]. Exp Mol Med, 2014, 46(1):e73. DOI:10.1038/emmm.2013.143.
- [15] Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis[J]. Nat Med, 2014, 20(12):1436-1443. DOI:10.1038/nm.3713.
- [16] Jung EJ, Kwon SW, Jung BH, et al. Role of the AMPK/SREBP-1 pathway in the development of orotic acid-induced fatty liver[J]. J Lipid Res, 2011, 52(9):1617-1625. DOI:10.1194/jlr.M015263.
- [17] Shi LY, Zhang T, Liang XY, et al. Dihydromyricetin improves skeletal muscle insulin resistance by inducing autophagy via the AMPK signaling pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 409:92-102. DOI:10.1016/j.mce.2015.03.009.
- [18] Guo L, Zhang HF, Yan XP. Protective effect of dihydromyricetin reverts fatty liver through nuclear factor  $\kappa$ B/p53/B cell lymphoma 2 associated X protein signaling pathways in a rat model[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(3):1638-1644. DOI:10.3892/mmr.2018.9783.

(收稿日期:2020-02-05)

(本文编辑:饶颖)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

# 《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现 3 次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部