

基于 AMPK 信号通路的大黄素治疗非酒精性 脂肪肝病研究进展

余琳媛, 龚莉虹, 汤韵秋, 郑立, 胡乃华, 王成, 代旭阳, 李芸霞*
(成都中医药大学 药学院, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室
——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 大黄素是一种常见的中药化合物单体,具有抗炎、抑菌、抗氧化和降脂等功效。现代研究发现,大黄素可激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号分子,调节相关通路转录因子和生物功能。非酒精性脂肪肝病在我国作为一种发病率极高的慢性肝脏疾病,随着肥胖症和代谢综合征在全球的流行,非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的发生发展与代谢相关信号分子 AMPK 的表达息息相关。AMPK 是一种糖脂代谢的关键酶,可通过调节体内的能量代谢参与到 NAFLD 向非酒精性脂肪性肝炎(NASH)发展的不同阶段进行治疗。近年来诸多研究认为 AMPK 信号分子的激活与大黄素的功能实现有关,AMPK 下游信号分子影响的脂质合成、脂肪酸氧化、胰岛素敏感性和线粒体功能修复相关转录因子等生物效应间可相互作用,这些与 AMPK 激活有关的详细作用机制可为大黄素对 NAFLD 的治疗提供新思路。本文主要通过采用文献检索、综合分析的方法总结大量相关研究成果综述大黄素通过 AMPK 相关信号传导通路参与 NAFLD 各个阶段治疗机制的研究进展,为大黄素对 NAFLD 治疗作用及机制的进一步研究奠定基础探索方向。

[关键词] 大黄素; 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK); 脂联素; 非酒精性脂肪肝病

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)02-0203-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192305

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190821.1534.002.html>

[网络出版时间] 2019-08-22 08:54

Nonalcoholic Fatty Liver Disease Effect of Emodin Based on AMPK Signaling Pathway

YU Lin-yuan, GONG Li-hong, TANG Yun-qiu, ZHENG Li, HU Nai-hua,
WANG Cheng, DAI Xu-yang, LI Yun-xia*

(Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province,
Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology,
Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Emodin is a common Chinese medicine compound with anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant and lipid-lowering effects. Modern studies have found that emodin activates adenylyate-activated protein kinase (AMPK) signaling molecules and regulates transcriptional factors and biological functions of relevant pathways. Nonalcoholic fatty liver disease is a chronic liver disease with a high incidence in China. With the global prevalence of obesity and metabolic syndrome, the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is closely related to the expression of the metabolism-related signal molecule AMPK. AMPK is a key enzyme in glycolipid metabolism that can involve different stages of NAFLD development to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by regulating energy metabolism in the body. In recent years, many studies have suggested that the

[收稿日期] 20190520(007)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373943,81573583);四川省科技厅省青年科技创新研究团队专项(2017TD0001,2016TD007)

[第一作者] 余琳媛,在读硕士,从事中药毒效物质基础及其作用机制研究,E-mail:369546013@qq.com

[通信作者] *李芸霞,博士,研究员,从事中药安全性及有效性研究,E-mail:lyxcdutem@126.com

activation of AMPK signaling molecules is related to the function realization of emodin, and lipid synthesis, fatty acid oxidation, insulin sensitivity and mitochondrial function-related transcription factors affected by AMPK downstream signaling molecules and other biological effects can be interacted with each other. The detailed mechanism of action associated with AMPK activation provides new thought about the treatment of NAFLD by emodin. This paper mainly summarizes the research progress of emodin by participating in the various stages of NAFLD by AMPK-related signaling pathways through literature retrieval and comprehensive analysis. It lays a foundation for further research on the therapeutic effect and mechanism of emodin on NAFLD.

[Key words] emodin; adenylate-activated protein kinase (AMPK); adiponectin; nonalcoholic fatty liver disease

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是一种无过量饮酒史,以肝细胞脂肪变性和脂质贮积为特征的临床病理综合征。病理学上表现为以肝细胞脂肪变性为主要特征的系列性病谱^[1],其病变是从单纯的肝脏脂质沉积到脂肪变性继发为脂肪性肝炎,最后导致肝纤维化和肝硬化^[2]。NAFLD 对人体的危害性不仅限于肝脏病变,NAFLD 本身是 2 型糖尿病和心血管疾病等的独立危险因素,大部分患者的死因来源于心脑血管疾病,而不是肝病^[3]。随着生活水平的提高,该病在全球呈流行趋势,分布广泛,截至 2018 年,全球 NAFLD 的患病率为 25.24%,而我国 NAFLD 的患病率为 20.09%^[4]。我国的 NAFLD 已成为继病毒性肝炎后第 2 位常见肝病,严重威胁人类的健康,但 NAFLD 的治疗却不容乐观,目前,临床上治疗 NAFLD 的常用药物为他汀类降脂药物,但这类药物具有加重肝脏负担的危害,由于 NAFLD 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的病理学机制尚不清楚,因此,市场缺乏治疗该病的特异性药物,研发有效安全治疗该病的药物迫在眉睫。

大黄素是中药大黄中主要提取物,也属于何首乌、虎杖、番泻叶等中药的主要单体成分。大黄素属游离蒽醌类化合物,化学名称为 1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌,分子式为 C₁₅H₁₀O₅,大黄素在临床中常见的药理作用有抑菌、抗炎、保护肝肾、抑制血小板聚集、改善微循环、抗癌等^[5]。近年来,越来越多的研究表明,大黄素具有降脂、抗氧化应激和修复线粒体功能等作用,并且不少研究已经证实大黄素可作为治疗 NAFLD 的有效物质基础,但是,由于研究不足,大黄素对 NAFLD 治疗机制的阐述仍未明了。

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 是体内不可缺少的蛋白激酶,参与多种代谢过程,尤其是糖脂代谢^[6]。AMPK 广泛分布于能量代谢旺盛的组织,如肝、脂肪、骨骼肌等,被称为“细胞能量平衡的感受器”,是细胞内调节脂肪代谢的关键分子^[7]。有研

究表示,AMPK 参与 NAFLD 的发生过程,AMPK 活化减轻 NAFLD 主要通过 3 种途径,抑制肝脏中的脂肪生成、增加肝脏中脂肪酸氧化和促进脂肪组织中线粒体功能完整性^[8]。基于 AMPK 在代谢疾病中发挥的相关作用,临床上一直致力于寻找有效的 AMPK 激活剂。目前市场上某些治疗 NAFLD 的药物均为 AMPK 激活剂,如胰岛素增敏剂二甲双胍,降低血脂的贝特类、他汀类药物^[9],但二甲双胍会引起维生素缺乏、肠胃问题、乳酸中毒等副作用^[10],贝特类、他汀类有引起肌病和加重肝损伤等副作用^[11]。因此,寻找新型 AMPK 激活剂具有重要意义。根据所查资料,大黄素可作为 AMPK 信号分子的激动剂使用^[12],在一定程度上可对 AMPK 下游相关转录因子进行调节,并经以上 3 种途径减轻 NAFLD 及 NASH。笔者认为 AMPK 信号传导分子可能作为主要靶点蛋白参与大黄素对 NAFLD 的治疗,而大黄素可作为非酒精性脂肪肝、肝脏炎症、肝脏纤维化的潜在开发治疗药物。综述就近年来大黄素通过激活 AMPK 信号分子发挥肝脏保护作用方面研究进展进行系统的归纳整理,以期对 NAFLD 的研究治疗及大黄素的开发利用提供一定的参考价值。

1 大黄素通过 AMPK 减少肝脏脂质蓄积

1.1 减少脂质的合成

固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c) 作为 AMPK 信号分子的下游蛋白^[13],直接参与调控有关脂肪酸、甘油三酯 (TG) 合成和葡萄糖代谢相关酶基因的表达^[14]。SREBP1c 过表达会导致肝脏脂质蓄积,进而发展为脂肪肝。AMPK 通过磷酸化 SREBP-1c 丝氨酸 (Ser) 372 位点而调节其活性,活化的 AMPK 可抑制 SREBP-1c 的入核^[15],因此,AMPK/SREBP1 通路可改善肝脏脂质紊乱,发挥其降低肝脂的作用。AMPK 调节 SREBP-1c 治疗 NAFLD 主要经过 2 条途径:一是通过 AMPK-肝 X 受体 α (LXR)-SREBP1 途径,AMPK 激活可抑制 LXR

配体的产生并阻断机体对 SREBP-1c 的加工,从而抑制肝脏 TG 的合成^[16]。二是通过 AMPK-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)-SREBP1 自噬途径,当肝脏中有脂质沉积时,自噬作用受到抑制,降脂能力减弱,导致肝脏脂质沉积进一步加重,诱发 NAFLD^[17]。研究发现细胞可以通过 AMPK/mTOR 信号通路对生长因子、营养素水平、应激以及胞内能量状态等信息进行整合,参与细胞自噬活性的调节^[18],从而调节 SREBP1 的表达。有研究称,mTOR 抑制剂雷帕霉素能够阻止肝细胞中胰岛素对 SREBP1-c 表达的诱导^[19]。

大黄素可上调 AMPK 抑制 SREBP-1c 及其下游脂肪酸合成相关蛋白的表达,减少肝脏脂质生成和蓄积,并产生抗氧化应激损伤的作用,从而对肝细胞具有一定的保护作用,发挥对 NAFLD 早期病变的作用^[20]。大黄素作为磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/mTOR (PI3K/Akt/mTOR) 信号转导通路活化分子,是磷酸化(p)-Akt 和 p-mTOR 的抑制剂^[21],抑制作用可能由 AMPK 介导。据文献报道,大黄素是通过钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶(CaMKK)激活 AMPK 并抑制 mTOR 介导的 SREBP1 活化,从而阻止 HepG2 细胞脂肪变性^[22]。而激活 AMPK/mTOR 信号通路还可抑制白细胞介素-17/白细胞介素-23(IL-17/IL-23)调控轴介导的炎症反应,防止 NAFLD 往 NASH 方向发展^[23]。大黄素通过 AMPK/mTOR/SREBP-1c 减少肝脏脂质合成这种途径多发生在已有肝脏脂质沉积的状态。

糖异生会导致血糖升高,高血糖可刺激胰岛素分泌增加,促进肝脏合成大量的 TG 和极低密度脂蛋白,引起血中 TG 升高,使其在肝内聚积,形成脂肪肝^[24]。因此糖异生也是引起肝脏脂质蓄积的重要因素之一。已有报道证实大黄素通过抑制肝细胞中关键的糖异生基因表达来抑制葡萄糖的产生^[25]。如 CAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α)和葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)。C/EBP α 是脂肪细胞中调控脂肪细胞分化的关键转录分子,与肝脏脂质合成密切相关,AMPK 可通过磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制 C/EBP 转录因子表达,参与由内质网应激引起的肝脏糖异生^[26]。GLUT4 是葡萄糖转运至细胞内的重要膜蛋白,AMPK 的激活同样能增强葡萄糖的转运,并使 GLUT4 从细胞内转移至膜上,从而增加葡萄糖的摄取能力,并调节细胞因子 GLUT4 表达水平,可作为其对糖代谢调节的重要依据^[27]。

大黄素可通过抑制 C/EBP α 的表达调节前体脂肪的分化^[28]。有研究分析得出,大黄素激活 AMPK 直接影响 GLUT4 的转位,从而促进细胞对葡萄糖的吸收^[29],影响糖异生过程^[30],减少 TG 的产生和肝脏脂肪的合成。

1.2 促进脂肪酸氧化 当脂肪组织中的 TG 水解为游离脂肪酸,过多的脂肪酸进入肝脏尤其伴有肝内脂肪酸氧化代谢障碍时,会造成脂质以 TG 的形式沉积于肝细胞内,容易发生或加重脂肪肝^[31],因此,加强脂肪酸的氧化对 NAFLD 的治疗有很大的意义。AMPK 作为体内一种重要的代谢蛋白激酶,已被证实可通过脂肪酸氧化调节能量代谢。AMPK 调控脂肪酸氧化可通过 AMPK-过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)/限速酶肉碱棕榈酰转移酶(CPT-1 α)途径,PPAR α 是与肝脏脂质氧化相关的核转录因子,上调的 PPAR α 可调控肝细胞内脂肪酸氧化过程中的 CPT-1 α 及过氧化物酶酰基辅酶 A 氧化酶 1(ACOX1)的蛋白及基因表达,而上调的 CPT-1 α 可控制进入线粒体进行 β -氧化的长链脂肪酸的转运^[32],从而调控肝脏脂肪酸的氧化。

有文献表示大黄素可以促进 AMPK 激活增加脂肪酸氧化代谢来改善胰岛素抵抗的脂质沉积^[33],大黄素通过 AMPK 调控的脂肪酸代谢途径主要是通过 AMPK 的激活上调脂联素受体 2 及 PPAR α 蛋白及基因的表达。

2 大黄素通过 AMPK 对线粒体功能的改善

氧化应激与脂质过氧化是 NAFLD 受到第 2 次打击进一步发展的重要因素,线粒体功能的损伤是导致氧化应激的主要因素。线粒体发生功能障碍时,细胞活力下降、线粒体细胞色素 C 释放及细胞凋亡率增加、细胞内活性氧产生和游离钙离子浓度增加^[34],导致氧化应激的产生。而氧化应激又会进一步损伤线粒体功能^[35]。脂肪酸氧化可减少活性氧(ROS)的产生,PPAR α 和 CPT-1 α 作为脂肪酸氧化的主要受体,在调节线粒体的氧化应激方面起着重要作用;解偶联蛋白 2(UCP2)位于线粒体内膜上,具有消散线粒体内膜的质子梯度调节线粒体功能,现代研究表明 UCP2 与代谢类疾病相关^[36]。AMPK 与线粒体功能的调节息息相关,激活 AMPK 不仅可以刺激线粒体的再生,还可促进衰老线粒体进入自噬状态,维持细胞内线粒体数量的平衡^[37]。AMPK 可增加降糖引起的细胞内钙离子升高幅度^[38],还可通过 AMPK-PPAR α /CPT-1 α 途径改善线粒体 β -氧化和 AMPK-UCP2 途径调整线粒体内膜电

位,ATP 合成,呼吸链 ROS 产生、线粒体钙库的存储和释放等^[39]。

大黄素可使细胞内钙增高后促进琥珀酸脱氢酶、单氨氧化酶等酶促反应,使线粒体等肝细胞微观结构功能得以改善,恢复其功能^[40]。大黄素还可上调 PPAR α ,CPT-1 α 和 UCP2 的表达^[41],促进线粒体呼吸,改善线粒体 β -氧化,增加脂质氧化,抑制 ROS 和过氧化脂质(LPO)的生成,从而影响脂质代谢,对肝脏产生一定的保护作用。

3 大黄素通过 AMPK 改善 IR

目前认为,胰岛素抵抗(IR)为 NAFLD 的首次打击,IR 在 NAFLD 的发病过程中扮演着重要的角色。但是 IR 与 NAFLD 的关系,尚不完全清楚。IR 几乎贯穿了 NAFLD 的整个过程,AMPK 可通过上述的肝脏脂质合成,脂肪酸氧化, GLUT4 转运^[42],线粒体功能修复等改善 IR。但是,很多研究表明,脂肪细胞因子分泌或脂肪细胞特异性基因表达的调节,被认为是改善胰岛素敏感性最重要的方法之一,而脂联素作为脂肪细胞分泌的细胞因子,可刺激脂肪酸氧化并抑制脂质的合成,具有调节肝脏细胞脂质代谢的作用,被认为是脂肪细胞因子中与胰岛素抵抗关系最紧密的一个特异性细胞因子,在 IR 相关疾病的发病过程中,脂联素所起的重要作用已得到证实^[43]。因此,脂联素作为主要因素参与了 IR 的发生。当脂联素与脂联素受体结合后,可增强胰岛素的敏感性。脂联素可通过激活 AMPK 作用 PI3K,从而增强脂肪细胞的胰岛素信号转导^[44],还可激活肝脏 AMPK 抑制 PEPCK 的表达,从而抑制肝糖生成^[45],而激活 AMPK 又可促进脂联素高聚体的组装^[46]。因此,脂联素与 AMPK 的调控具有双向性,在 NAFLD 的治疗中有着重大意义和研究价值。

大黄素有降低餐后血糖、改善糖耐量的作用,作用近似二甲双胍,其机制可能与大黄素具有提高胰岛素敏感性有关^[47],大黄素作为 AMPK 活化剂和过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (PPAR γ)激动剂,具有增加胰岛素受体 2 的表达的功能,对脂联素的调控主要由 AMPK 和 PPAR γ 的激活影响^[48]。有报道称,大黄素还可通过脂联素受体(AdipoR),PPAR γ 和 PEPCK 在一定程度上治疗肝脏 IR,AdipoR2,PPAR γ ,PEPCK 是 IR 重要的致病因素^[49],三者与脂联素有关,AdipoR2 是脂联素信号级联中的关键组分^[50];PPAR γ 是脂联素的配体^[51],且 PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类已被临床上用作胰岛素增敏剂;PEPCK 是脂联素下游调控基因^[52]。由此可见,脂

联素与 AMPK 的相互调节参与了大黄素对 IR 的改善,这种改善作用影响着 NAFLD 的发生发展。

4 其他

NAFLD 包括单纯性脂肪肝以及由其演变的 NASH 和肝硬化^[53]。单纯性脂肪肝在体内经 IR,氧化应激等造成的“二次打击”后,会发展为 NASH 这一必要阶段。基于 AMPK 信号分子研究大黄素对 NAFLD 炎性反应病理的治疗机制还未见报道。目前,与 NASH 发展最主要的相关通路有核转录因子- κ B(NF- κ B)信号转导通路,NF- κ B 作为一种重要的前炎症基因的转录调控子,NF- κ B 活化后,启动炎症因子的基因转录,通过调控炎症因子和抗炎因子表达增加或减少来影响肝脏炎症反应的损伤修复,参与肝脏炎症等病理生理过程,在肝组织的炎性反应、氧化应激、肝细胞凋亡和再生中发挥着重要作用。NF- κ B 亚基不是 AMPK 的直接磷酸化靶标,但其信号传导的抑制由 AMPK 的下游靶标介导^[54]。Toll 样受体 4(TLR4)可抑制下游髓样分化因子 88(MyD88),分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)及 NF- κ B 的合成及活化,从而抑制炎症的产生、缓解肝脏的损伤^[55],是肝脏脂肪沉积和 NASH 进展的必要条件^[56]。有研究表明,AMPK 活化可通过下调 TLR4/MAPK/NF- κ B 信号传导途径发挥抗炎作用^[57]。

大黄素在很多研究中被报道可以通过 NF- κ B 途径和 TLR4 途径治疗 NAFLD 炎性反应。大黄素可能通过治疗肠道菌群失衡和抑制免疫和炎症反应的主要调节因子 NF- κ B 的激活,下调肝脏白细胞介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,从而改善 NASH 的炎症病变程度^[58]。现代研究显示肠道菌群失调在 NAFLD 发病机制中起着重要作用^[59],大黄素抑制 TLR4 信号有效抑制肝脏脂质沉积与平衡肠道菌群^[60],降低肠源性内毒素血症作用有关^[61]。此外,大黄素还可通过抑制细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 和 p38 信号通路抑制细菌脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞中促炎细胞因子的表达^[62]。

虽然 AMPK 信号分子对上述的 NF- κ B 和 TLR4 有调控作用(图 1),但是关于大黄素介导 AMPK 发挥对肝脏炎症相关信号通路的研究并未见报道,值得深入探讨。

5 讨论

从上述研究结果中可以看出,NAFLD 发病机制错综复杂,众多的致病因素产生的生物效应又互为因果关系,形成恶性循环,一步步加重 NAFLD 的发

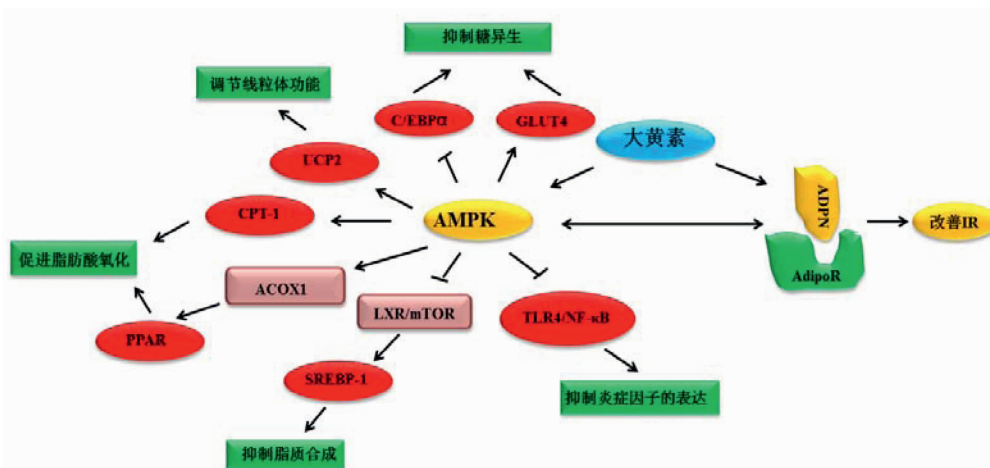


图 1 大黄素对 AMPK 信号通路的影响

Fig.1 Effect of emodin on AMPK signaling pathway

展,而激活 AMPK 对大部分的致病因素均有一定的影响,可见 AMPK 信号分子对 NAFLD 的治疗意义重大。大黄素作为 AMPK 的激活剂,实验室前期用计算机分子模拟方法研究了大黄素与 AMPK 通路潜在相关靶点蛋白的对接,发现 AMPK, CPT-1, SREBP-1, ADPN 等靶蛋白与大黄素均有较好的结合,从分子层面阐述了大黄素作用 AMPK 及其相关蛋白治疗 NAFLD 的物质基础。

AMPK 与体内多种代谢途径密切相关,参与许多代谢紊乱引起的疾病,如 NAFLD,糖尿病,高血脂。大黄素治疗肝脏脂质沉积及脂质变性主要通过 AMPK 信号通路激活作用相关因子发挥降低脂质沉积、减少脂肪酸氧化、恢复线粒体功能、改善 IR 和抑制炎症通路的活化,防止 NAFLD 往 NASH 方向发展。且鉴于大黄素对代谢性疾病有着较好的调节作用,因此,可将大黄素作为一种新型的 AMPK 激动剂投入相关临床药物的研发。

目前普遍认为 IR 是 NAFLD 的主要发病机制,NAFLD 患者脂联素的表达减少。通过很多研究结果发现脂联素是 AMPK 通路中一个很重要的角色,脂联素是脂肪组织产生的抗炎细胞因子,可以增强胰岛素的敏感性,脂联素降低与胰岛素敏感性下降相平行,与 IR 呈负相关^[63]。脂联素或通过与脂联素受体结合介导脂联素发挥对胰岛素增敏的作用。大黄素不仅可以激活 AMPK 增加脂联素的表达^[64],还可以增加脂联素受体的表达,脂联素表达的增加又会激活 AMPK^[65],从而提高胰岛素的敏感性^[66]。脂联素发挥生物学调节功能的主要途径就是 AMPK 信号传导通路^[67]。大黄素激活 AMPK 后,激活的 AMPK 调控的脂联素可使 AMPK α 的磷酸化和酶活

性表现出上升趋势,从而激活 AMPK α 下游的 PPAR α ,SREBP-1c 和 ChREBP 和他们靶基因,增强肝细胞脂氧化作用,抑制脂肪酸合成和转运,降低 TG 和极低密度脂蛋白(VLDL)水平,减少肝脂聚积^[68],并改善线粒体 β 氧化,修复线粒体功能,减少活性氧及自由基的产生,从而发挥一系列对 IR 的改善及对 NAFLD 往 NASH 发展的抑制的作用。由此可见,脂联素参与了以大黄素为物质基础通过 AMPK 信号通路治疗 NAFLD 的以上所有途径。根据前期分子对接得出的结论,大黄素很有可能是通过两种途径改善 IR,一是直接作用于脂联素引起其增强胰岛素的敏感性,这与洪海棉等^[69]的实验结果一致;二是大黄素可能通过激活 AMPK 影响糖脂代谢,产生的生物效应间接增加胰岛素敏感性,脂联素的表达的增加又可促进糖脂代谢。有研究表示脂联素受体的表达与生长激素,胰岛素,PPAR α ,PPAR γ 和肝 X 受体激动剂有关^[70]。大黄素对脂联素受体表达促进的机制可能与 AMPK 和 PPAR γ 有关,但是,关于脂联素受体的存在只是协助脂联素发挥治疗 NAFLD 的作用,还是像脂联素一样与 AMPK 信号分子有着复杂的相互关联还未见报道,具体机制可待进一步的研究。

综上所述,大黄素治疗 NAFLD 主要是通过激活 AMPK 信号分子和增强脂联素及其受体的表达,并协同增强调节一系列相关因子的转录,达到保肝的作用。

[参考文献]

[1] 余心如.非酒精性脂肪性肝病的病理[J].胃肠病学,2003,8(6):365-366.
[2] 郭一,李军祥,毛堂友,等.苓桂术甘汤与茵陈蒿汤合

- 方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 116-121.
- [3] 黄春明, 李瑜元. 非酒精性脂肪肝的流行病学[J]. 现代消化及介入诊疗, 2009, 14(4): 233-237.
- [4] 刘灿雪, 李静. 非酒精性脂肪肝的研究现状[J]. 锦州医科大学学报, 2018, 39(1): 108-112.
- [5] 张喜平, 李宗芳. 大黄素的药理作用研究概况[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(8): 15-18.
- [6] 崔小萌, 刘欣, 史海涛, 等. 甘草酸二铵脂质配位体对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织 AMPK 信号通路的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 55-59.
- [7] 黄链莎, 刘铜华, 孙文, 等. 芹菜素对肥胖型小鼠脂肪组织 AMPK 信号通路的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 107-111.
- [8] Smith B K, Marcinko K, Desjardins E M, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(4): E730-E740.
- [9] 谢赞, 王绵. AMPK 与心脏缺血再灌注损伤[J]. 临床与病理杂志, 2007, 27(6): 516-520.
- [10] 张林, 胡茂清. 二甲双胍引起乳酸性酸中毒的风险与糖尿病患者的肾功能[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(s1): 58-60.
- [11] 刘治军, 王滢, 杨莉萍. 他汀类和贝特类降脂药临床联合应用研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(1): 59-61.
- [12] CHEN Z, ZHANG L, YI J, et al. Promotion of adiponectin multimerization by emodin: a novel AMPK activator with PPAR γ -agonist activity [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3547-3558.
- [13] Yap F, Craddock L, YANG J. Mechanism of AMPK Suppression of LXR-dependent Srebp-1c transcription [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(5): 645-650.
- [14] 童国玉. 固醇调节元件结合蛋白 1c 的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2002, 22(5): 328-331.
- [15] 王琦. 促甲状腺激素通过 AMPK 介导的 SREBP-1c 的磷酸化调节肝脏甘油三酯聚集[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [16] QUAN H Y, Kim D Y, Kim S J, et al. Betulinic acid alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting SREBP1 activity via the AMPK-mTOR-SREBP signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1330-1340.
- [17] 钟娟, 青姚, 吴曙粤, 等. 厄贝沙坦通过诱导自噬减轻 db/db 小鼠肝脏脂肪变[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(3): 521-527.
- [18] 刘效磊. AMPK/mTOR 介导有氧运动提高骨骼肌胰岛素敏感性的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [19] 刘华桢. 基于 mTOR/SREBP 信号通路介导根皮苷调控 NAFLD 的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [20] 徐轶玲, 王国栋, 刘波, 等. 大黄素激活 AMPK/SREBP-1 通路减少脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂肪变性[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(4): 506.
- [21] 胡建达, 陈英玉, 郑志宏, 等. 大黄素作为 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路活化分子 p-Akt 和 p-mTOR 的抑制剂及其应用: 福建 CN101843605A [P]. 2010-09-29.
- [22] WANG S, LI X, GUO H, et al. Emodin alleviates hepatic steatosis by inhibiting SREBP1 activity via the CaMKK-AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway [J]. *Hepatology Res*, 2016, 47(7): 683-701.
- [23] 孟子愉, 孙蓓, 陈莉明. 恩格列净通过 mTOR 自噬信号通路改善 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝炎炎症反应的机制研究[C]//第十三届全国免疫学学术大会摘要汇编, 上海, 2018: 327.
- [24] 魏苏宁, 苏雪莹, 徐国恒. 肝细胞甘油三酯代谢途径异常与脂肪肝[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(2): 123-132.
- [25] Song P, Kim J H, Ghim J, et al. Emodin regulates glucose utilization by activating AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(8): 5732-5742.
- [26] Choudhury M, Qadri I, Rahman S M, et al. C/EBP β is AMP kinase sensitive and up-regulates PEPCK in response to ER stress in hepatoma cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 331(1): 102-108.
- [27] 杨于. PIP 对细胞糖代谢 AMPK 信号通路 GLUT4 的干预研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [28] 杨永青. EMO 和 RH 对大鼠前体脂肪细胞增殖与分化的影响[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2005.
- [29] 赵娟, 叶丽芳, 张颖, 等. 大黄素调节 Sirt1 表达改善脂肪细胞糖代谢的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(6): 546-549.
- [30] 陈鹭颖, 史道华. 药物干预 PKB 靶点改善糖代谢的研究进展[J]. 福州总医院学报, 2006, 13(4): 252-253.
- [31] 聂青和, 王全楚. 过氧化酶体 β 氧化与脂肪性肝炎[J]. 肝脏, 2001, 6(3): 190-192.
- [32] 梁鑫, 王鸿度. 核受体共激活因子 SRC1 与胰岛素抵抗/糖脂代谢的关系[J]. 西南军医, 2014, 16(1): 52-55.
- [33] 张征波. 大黄素对非酒精性脂肪肝单纯肝脂肪变性改善作用及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [34] 原相丽. PINK1 基因突变与氧化应激、线粒体功能障碍在帕金森病发病机制中的作用研究[D]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [35] 秦双立, 官志忠. 线粒体损伤和氧化应激的关系[J]. 国外医学: 医学地理分册, 2013, 34(3): 197-201.

- [36] 周辉,张旭家. 线粒体解偶联蛋白 UCP2 的研究进展[J]. 生命科学,2008,20(4):549-559.
- [37] 王艳,黄德强,罗志军. AMPK 对线粒体功能的调节[J]. 中国细胞生物学学报,2013,35(10):1434-1443.
- [38] 陈雨. 降糖对大鼠下丘脑弓状核 NPY 神经元胞内钙水平的影响及其机制[D]. 武汉:华中科技大学,2011.
- [39] 刘晨曦. 津力达改善棕榈酸诱导的肌细胞胰岛素抵抗的机制[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
- [40] 察雪湘,万莉红,朱玲,等. 大黄素对大鼠重症急性胰腺炎全身炎症反应肺损伤的作用研究[J]. 四川生理科学杂志,2005,27(3):134.
- [41] 魏婷,张永煜,张庆华. 肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A 的研究进展[J]. 生命科学,2013,25(6):614-620.
- [42] 黄鸣清,许文,褚克丹,等. 基于 GLUT4 转位的中药及活性成分改善胰岛素抵抗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(16):343-346.
- [43] 曹黎,马静. 脂联素在胰岛素抵抗中的作用[J]. 环境卫生学杂志,2007,34(5):301-304.
- [44] 郭晓红,吴立玲,李丽. 脂联素调节糖脂代谢相关信号通路的研究进展[J]. 生理科学进展,2010,41(6):471-474.
- [45] 韩向晖,季光. 肝脏糖异生的分子机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(32):3659-3665.
- [46] 郭文文,张志杰,李珍. 女贞苷通过激活 AMPK 促进脂联素的组装[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):18-21.
- [47] 张亚辉,周伏喜,卢放根. 大黄素对大鼠非酒精性脂肪肝及其糖脂代谢紊乱的防治作用[J]. 海南医学,2013,24(5):636-638.
- [48] 孙晓琦. 大黄素对非酒精性脂肪肝小鼠脂质沉积的影响及机理研究[D]. 南京:南京中医药大学,2011.
- [49] 王慧莲. 大黄素和小檗碱对胰岛素抵抗 HepG2 细胞的实验研究[D]. 太原:山西医科大学,2009.
- [50] 张慧,胡义扬. 肿瘤坏死因子 α -脂联素与非酒精性脂肪性肝病[J]. 肝脏,2006,11(2):137-139.
- [51] Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein [J]. Diabetes, 2001,50(9):2094-2099.
- [52] 张明军. 运动对 RBP4 诱导的胰岛素抵抗鼠肝脏 PTP1B、PEPCK 表达的影响[J]. 天津体育学院学报,2013,28(2):176-179.
- [53] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2007,19(1):1-3.
- [54] Salminen A, Hyttinen J M T, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase inhibits NF- κ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan[J]. J Mol Med; Berl,2011,89(7):667-676.
- [55] 郭雨雅,孙晓琦,方晶. 加味泽泻汤对 NAFLD 大鼠肝脏炎症信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(5):90-94.
- [56] 池肇春. 肠道微生态失衡与非酒精性脂肪性肝病[J]. 临床普外科电子杂志,2017,5(2):1-6.
- [57] TAO L, CAO F, XU G, et al. Mogroside IIIH attenuates LPS-induced acute lung injury in mice partly through regulation of the TLR4/MAPK/NF- κ B Axis via AMPK activation[J]. Phytother Res,2017,31(7):1097-1106.
- [58] 周伏喜. 大黄素对非酒精性脂肪肝大鼠的干预作用及可能机制研究[D]. 长沙:中南大学,2011.
- [59] 邱邦东,臧月,王生,等. 鳖甲煎丸改善肠道菌群失调治疗大鼠非酒精性脂肪肝的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):153-159.
- [60] 刘涛,徐秋玲,赵岩. 大黄素抑制 NAFLD 大鼠肝脏 TLR4 信号表达的研究[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(2):201-205.
- [61] 范建高,徐正婕,王国良,等. 大鼠非酒精性脂肪性肝炎形成过程中血清内毒素含量的变化[J]. 中华肝脏病杂志,2003,11(2):73-76.
- [62] JIA X, Iwanowycz S, WANG J, et al. Emodin attenuates systemic and liver inflammation in hyperlipidemic mice administrated with lipopolysaccharides [J]. Exp Biol Med; Maywood,2014,239(8):1025-1035.
- [63] 焦东方,刘爱华,孙晓泽,等. 健脾舒胆降浊方治疗胆郁脾虚兼浊瘀型糖调节受损疗效评价及对脂联素、TNF- α 、IL-6 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(21):197-201.
- [64] 李新,孙家忠,孙苏欣,等. AMPK 信号通路介导了 CTRP3 增加 3T3-L1 脂肪细胞脂联素表达的研究[J]. 国际内分泌代谢杂志,2014,34(1):15-17.
- [65] 万春平,魏雅改,李晓雪. 胡椒碱对 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型糖代谢 AMPK 信号通路上游靶点干预机制的研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(3):542-547.
- [66] 蔡志福,邓露,王毛毛,等. 脂联素对子宫内腺癌细胞 AMPK/mTOR/S6K1 信号通路及胰岛素增敏的影响[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(8):554-560.
- [67] 刘畅,康湘萍,金国琴,等. 脂联素与胰岛素抵抗的关系及中药对其影响的研究进展[J]. 上海中医药杂志,2014,28(10):103-106.
- [68] 陈灰. 脂联素激活 AMPK 信号通路调控奶牛肝细胞脂代谢的相关机制[D]. 长春:吉林大学,2013.
- [69] 洪海棉,谢秀丽,洪桂祝,等. 大黄素激活 AMPK、PPAR γ 对 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖摄取的影响[J]. 中国药理学通报,2015,31(11):1569-1575.
- [70] 武艳丽,赵宝珍. 脂联素受体的表达与调节[J]. 国际内分泌代谢杂志,2007,27(s1):6-8.

[责任编辑 周冰冰]