

赶黄草总黄酮对酒精性脂肪肝小鼠肝保护作用的代谢组学研究

程建安¹, 袁媛², 俞圆², 董宇^{1*} (1.浙江省立同德医院, 杭州 310007; 2.杭州市胡庆余堂药业有限公司, 杭州 311100)

摘要: 目的 利用代谢组学技术寻找赶黄草总黄酮对酒精性脂肪肝小鼠保护作用的生物标志物。方法 采用 5%酒精的 Lieber-Decarli 液体饲料建立酒精性脂肪肝小鼠模型, 观察其肝组织病理形态, 测定小鼠血清中 ALT、AST、GSH 等生化指标水平, 并采用 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学技术, 结合偏最小二乘法和正交校正的偏最小二乘法筛选赶黄草总黄酮治疗酒精性脂肪肝的相关生物标志物, 揭示赶黄草的保肝作用及其主要代谢途径。结果 赶黄草能显著降低酒精性脂肪肝小鼠血清中 ALT、AST 水平, 升高 GSH 的含量, 改善其脂肪肝变性和炎症。代谢组学分析表明, 赶黄草可逆转酒精性肝损伤小鼠血清中 4-乙酰氨基丁酸酯、9-顺-视黄醇、油酰胺、taxa-4(20),11(12)-dien-5alpha-yl acetate、3alpha,12alpha-dihydroxy-5beta-chol-6-enoate 和鞘氨醇的水平异常; 代谢通路分析表明, 赶黄草对酒精性脂肪肝的保护作用主要与调控鞘脂代谢通路有关。结论 本研究初步揭示赶黄草可能通过调控鞘脂代谢而起到治疗酒精性脂肪肝的作用。

关键词: 赶黄草; 酒精性脂肪肝; 代谢组学; UPLC-Q/TOF-MS

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)24-3160-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.24.018

引用本文: 程建安, 袁媛, 俞圆, 等. 赶黄草总黄酮对酒精性脂肪肝小鼠肝保护作用的代谢组学研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3160-3166.

Metabolomics Study on the Liver Protection Effect of Total Flavone Extract from *Penthorum Chinense* Pursh on Alcoholic Fatty Liver in Mice

CHENG Jian'an¹, YUAN Yuan², YU Yuan², DONG Yu^{1*} (1. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310007, China; 2. Hangzhou Hu Qing Yu Tang Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 311100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the biomarkers for the protective effect of total flavones of *Penthorum chinense* Pursh (PCP) on alcoholic fatty liver in mice by using metabolomics technology. **METHODS** Alcoholic fatty liver mouse model was established by using 5% alcohol of Lieber-Decarli liquid feed. Observing the pathological slices liver tissue in mice, and determining biochemical index levels of mice serum including ALT, AST and GSH, and using the UPLC-Q/TOF-MS metabolomics technology, combined with partial least squares discrimination analysis (PLS-DA) and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) methods to screening biomarkers related to alcoholic liver injury that treated by PCP, reveal out the function of PCP protecting liver and its metabolic pathways. **RESULTS** PCP could significantly reduce the levels of ALT, AST and increase the content of GSH in the serum of alcoholic fatty liver mice, and improve fatty liver degeneration and inflammation. Metabolomics analysis showed that PCP could regulate the abnormal level of 4-acetamidobutanoate, 9-cis-retinol, oleamide, Taxa-4(20),11(12)-dien-5alpha-yl acetate, 3alpha,12alpha-dihydroxy-5beta-chol-6-enoate and sphinganine in the serum of alcoholic fatty liver mice. Through the analysis of metabolic pathway, the protective effect of PCP on alcoholic fatty liver was mainly related to the regulation of sphingolipid metabolism pathway. **CONCLUSION** This study preliminarily reveals that PCP may play a role in the treatment of alcoholic fatty liver by regulating sphingolipid metabolism.

KEYWORDS: *Penthorum chinense* Pursh; alcoholic fatty liver; metabolomics; UPLC-Q/TOF-MS

酒精性脂肪肝是酒精性肝病的初期表现^[1], 而酒精性肝病是肝硬化的主要病因, 目前在中国肝硬化病因中居第二位^[2]。

赶黄草为虎耳草科扯根菜属植物扯根菜 *Penthorum chinense* Pursh 的干燥地上部分, 具有退黄祛湿、清热解毒的作用。研究发现赶黄草能

降低血清中 TC、TG 及 LDL-C 等物质的含量, 从而改善大鼠的酒精性脂肪肝^[3], 然而目前对酒精性脂肪肝的作用机制并不明确。代谢组学是研究药物作用机制的有效工具之一, 它提供了一种更有效的途径来显示生物体中发生的全面代谢变化, 并识别潜在的生物标志物, 这些标志物对于诊断疾

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2018ZA027); 全国中药特色技术传承人才培养项目[国中医药人教函(2018)204号]

作者简介: 程建安, 男, 硕士, 主管中药师 Tel: (0571)88849123 E-mail: chw1233210@163.com *通信作者: 董宇, 男, 博士, 副研究员 Tel: (0571)88849089 E-mail: dongyu04428@163.com

病、预测进展和确定治疗干预的有效性非常重要^[4]。

本研究通过复制酒精性脂肪肝动物模型,利用 UPLC-Q/TOF-MS 研究赶黄草对小鼠酒精性脂肪肝体内代谢产物的变化,探讨赶黄草治疗酒精性脂肪肝的代谢通路。

1 仪器与试剂

SCIEX X-500R 四级杆飞行时间质谱仪、TurboIonSpray 离子源、ExionLCAD 高效液相色谱仪(美国 AB SCIEX 公司); Beckman 20R 低温高速离心机(美国 Beckman 公司); IKA 微型涡旋混合仪(德国艾卡公司); AUW220D 电子天平(日本岛津公司); 真空离心浓缩仪(Labconco CentriVap)。

甲醇、乙腈(色谱纯, Merck 公司); 甲酸(质谱纯, Fisher 公司); 超纯水(屈臣氏)。Lieber-DeCarli 配方饲料购自 Trophic Animal Feed High-Tech Co., Ltd.(中国南通特洛菲)。赶黄草样品(杭州华东饮片有限公司,批号:0170807),经浙江省中医药研究院李洪玉研究员鉴定为虎耳草科植物扯根菜 *Penthorum chinense* Pursh 的地上部分。

健康 C57BL/6 小鼠(清洁级),♂,体质量 18~22 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司,合格证编号:2015000501449;生产许可证编号:SCXK(沪)2012-0002,饲养于清洁级动物房,共 18 只,饲养于标准条件下[湿度(50±10)%,12 h 白昼/12 h 黑夜轮换]。

2 方法

2.1 赶黄草总黄酮的制备

赶黄草药材 500 g,打粉过 40 目筛,石油醚脱脂处理后加入 10 倍量 60%的乙醇溶液 5 L,水浴 50 °C 超声波 100 W 处理 60 min,重复 2 次,合并赶黄草提取液,然后乙醇回收并减压干燥,得总黄酮粗提物。装填 AB-8 型大孔树脂,药液制备成 6.0~8.0 g·L⁻¹,pH 4~5,流速 2 BV·h⁻¹,依次用 4 BV 水、30%乙醇、50%乙醇以 2 BV·h⁻¹ 的流速依次洗脱;收集 50%乙醇溶液第 0.5~2.0 BV 洗脱液,回收乙醇,在 50 °C 下减压干燥,得赶黄草总黄酮提取物,经 HPLC 检测,赶黄草总黄酮中主要黄酮类成分芦丁、槲皮素和乔松素的总含量百分比为 16%。

2.2 动物及分组

选取健康♂ C57 小鼠 18 只,随机分为 3 组:正常组、模型组和赶黄草组(赶黄草总黄酮 300 mg·kg⁻¹),每组 6 只。正常组给予不含酒精的

对照饲料(18%蛋白质,35%来自脂肪,47%碳水化合物),其余组给予同体积 5%酒精 Lieber-DeCarli 液体饲料(18%蛋白质,35%来自脂肪,11%碳水化合物,36%酒精)。治疗组每日给予相应药物进行干预,其余组给予同体积的蒸馏水。小鼠每笼 2~3 只饲养,使用 Richter 饲养瓶(负压饲料瓶)自主采食液体饲料,并记录体质量变化和进食量。

2.3 动物处理及样本采集

第 6 周末禁食 12 h,眼眶取血分装,3 500 r·min⁻¹ 离血清,测血清酶 ALT、AST、GSH 指标。迅速取出肝脏称重,在左肝叶同一部位,取一小块肝组织用 4 °C 生理盐水冲洗,滤纸吸干后,以 10%中性甲醛溶液固定,剩余部分分装后-80 °C 保存备用。

2.4 肝样本的制备

待测样本:共 3 组 18 个小鼠肝脏组织样本,见表 1。质控(quality control, QC)样本:样品等量混合制备 QC 样本,用于平衡色谱-质谱系统,评价系统稳定性。

表 1 小鼠肝脏组织样本信息

Tab. 1 Sample information of mice's liver tissue

样品分组	数量	样品状态
正常组	6	固态
模型组	6	固态
赶黄草组	6	固态

切下每个 10 mg 固体样品并在离心管中精确称重。加入大约 20 μL 预冷的超纯水和 180 μL 乙腈/甲醇(8:2)溶液,使用匀浆机或者球型碾磨器混合匀浆,匀浆后在 14 000 r·min⁻¹ 和 4 °C 下离心 20 min,去除蛋白质。离心后,将上清液转移到离心管中,冻干。将干燥的样品粉末用 1:1 的乙腈-甲醇(80:20)和超纯水重构,并在 4 °C 下 14 000 r·min⁻¹ 离心 20 min。将上清液转移至进样瓶用于 LC-MS 分析,注射体积为 4 μL。

2.5 色谱与质谱条件

2.5.1 色谱条件 待测样品采用 ExionLC AD UPLC ACQUITY UPLC HSS T3(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) 分离;柱温为 40 °C;进样量为 4 μL;流动相 A 为乙腈(含 0.1%甲酸),B 为水(含 0.1%甲酸);以 0.3 mL·min⁻¹ 的流速进行洗脱,洗脱梯度:0~1 min, 95%B;1~20 min, 95%→1%B;20~23 min, 1%B。

2.5.2 Q-TOF 质谱条件 电喷雾离子源(ESI)为正离子和负离子模式。ESI 源条件:电喷雾离子源条

件：离子源气体 1 流速：55 psi；离子源气体 2 流速：55 psi；帘气流速：35 psi；离子源温度：600 °C；离子源电压：+5 500 V/-4 500 V；母离子扫描范围：50~1 000 Da；子离子扫描范围：25~1 000 Da，母离子扫描累积时间 0.20 s，子离子扫描累积时间 0.15 s；二级质谱采用信息依赖采集(设置排除 4 Da 以内的同位素，每个循环扫描 6 个候选离子)，采用高灵敏度模式，去簇电压±60 V，碰撞能量(35±15)eV。

2.6 色谱分析与统计检验

采用 Metaboanalyst 4.0 进行单因素分析，包括 Student's *t*-test 和变异倍数分析，绘制火山图；采用 SIMCA-P 13.0 进行多维分析，包括偏最小二乘法判别分析(partial least squares discrimination analysis, PLS-DA)和正交偏最小二乘法判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)。通过分析筛选得到具有显著性差异的离子 [$P < 0.05$ 且变量权重值(VIP) > 1.0]，作为潜在生物标记物。差异离子采用 MetDNA 网站分析鉴定 (<http://metdna.zhulab.cn>)，OSI/SMMS 分析鉴定 (<http://www.5omics.com>)及数据库：HMDB、METLIN 等鉴定表征(ppm < 5)，然后导入 Metabo Analyst 4.0 进行代谢通路分析。

其他数据用 SPSS 19.0 中的单因素方差分析，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，*t* 检验以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠主要生化指标

喂养 6 周后，赶黄草总黄酮提取物能降低慢性酒精诱导的小鼠血清 ALT、AST 水平，升高 GSH 含量，结果见图 1。

3.2 小鼠肝组织 HE 染色

采用 HE 染色法观察赶黄草总黄酮干预后小鼠肝脏组织病理学改变。结果显示赶黄草总黄酮提取物可改善慢性酒精诱导的肝脏脂肪变和炎症反应，结果见图 2。

3.3 实验控制

采用 QC 样本总离子流图(TIC)对本项目的系统稳定性进行分析。结果表明各色谱峰的响应强度和保留时间基本重叠，系统稳定性较好，试验数据稳定可靠，结果见图 3。

3.4 单变量统计分析

利用火山图(Volcano Plot)进行分析，结果显示，正常组和模型组之间代谢物变化具有明显的差异性(以差异倍数 > 1.5 且 $P < 0.05$ 作为筛选标准)，结果见图 4。

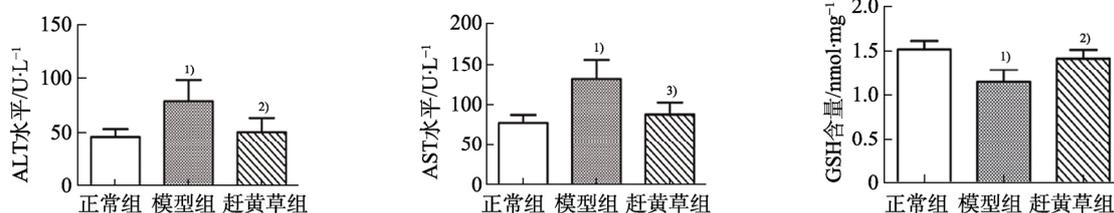


图 1 血清中 ALT、AST、GSH 的含量测定结果与正常组相比，¹⁾ $P < 0.01$ ；与模型组相比，²⁾ $P < 0.05$ ，³⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Content determination results of ALT, AST and GSH in serum Compared with the normal group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$.

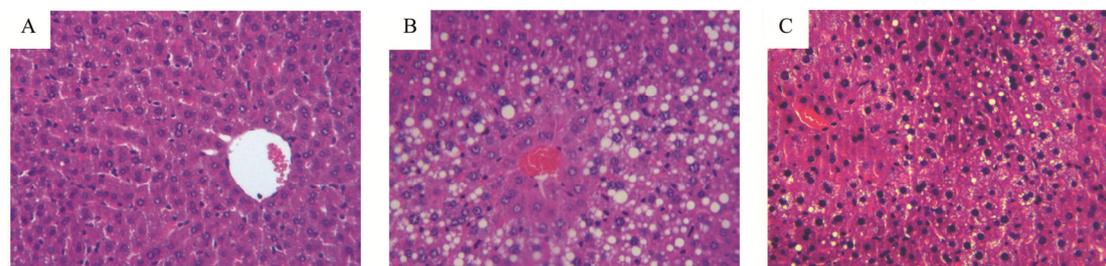


图 2 各组小鼠肝组织 HE 染色(100×) A-正常组；B-模型组；C-赶黄草组。

Fig. 2 HE stained sections of liver tissue of mice in each group(100×) A-normal group; B-model group; C-Penthorum chinense Pursh group.

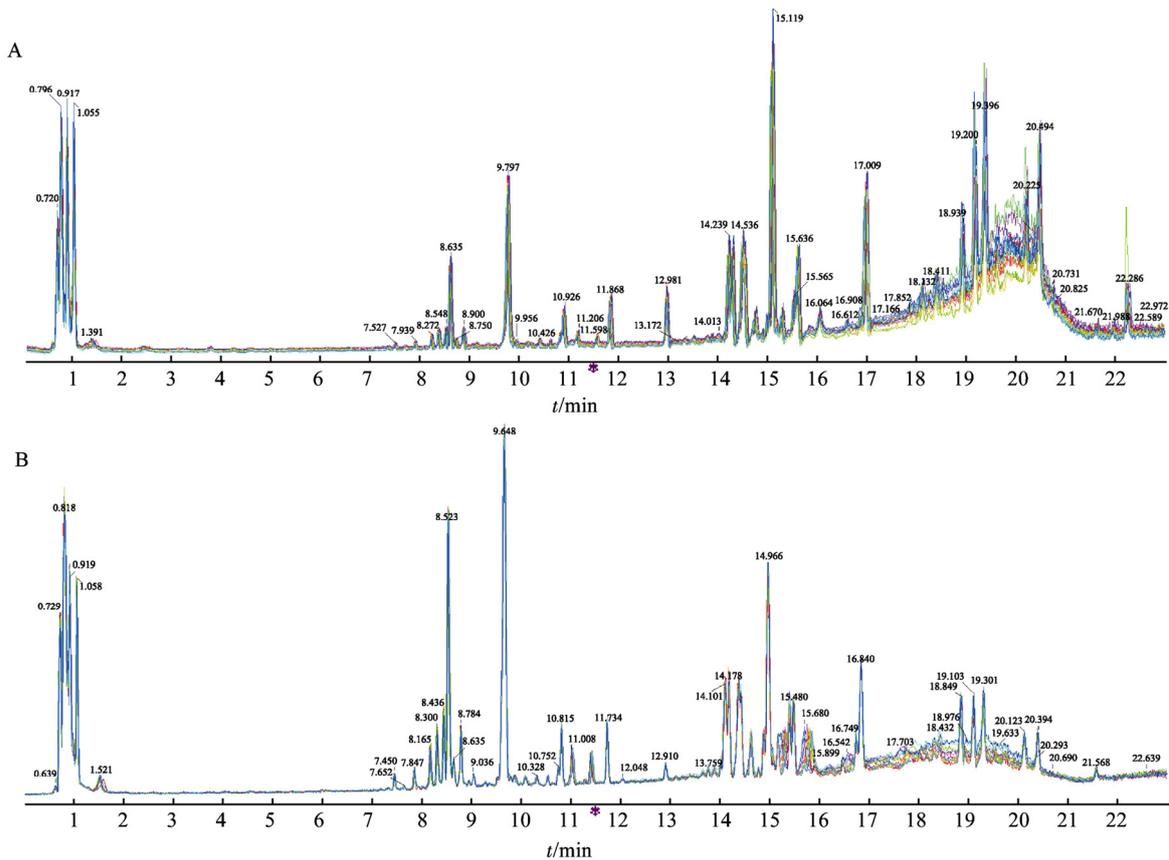


图 3 TIC 重叠图谱

A-正离子模式; B-负离子模式。

Fig. 3 TIC overlap map

A-positive ion mode; B-negative ion mode.

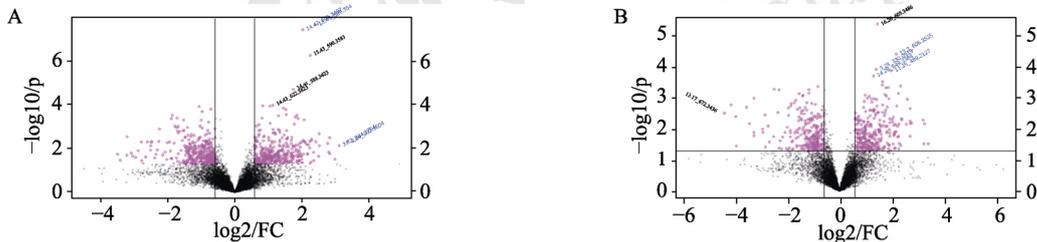


图 4 数据火山图

A-正离子模式; B-负离子模式。

Fig. 4 Data volcano plot

A-positive ion mode; B-negative ion mode.

3.5 多变量统计分析

3.5.1 PLS-DA PLS-DA 可以衡量各代谢物的表达模式对组样本分类判别的影响强度和解释能力, 辅助代谢标志物的筛选, 建立 PLS-DA 模型, 结果发现在正负离子模式下, 正常组、模型组和赶黄草组均可以被显著地区分, 见图 5。

3.5.2 OPLS-DA 用 OPLS-DA 回归建立代谢物表达量与样品类别之间的关系模型, 来实现对样品类别的预测(以 $VIP > 1.0$ 作为筛选标准)。结果显示在正、负离子模式下, 正常组、模型组具有较好的区分度, 代谢产物之间具有明显的差异性, 见图 6。

3.5.3 差异代谢物的鉴定 根据 OPLS-DA 模型得到的 VIP 来挖掘具有生物学意义的差异代谢。本实验以 $VIP > 1$ 为筛选标准, 初步筛选出各组间的差异代谢物, 进一步采用单变量 $P < 0.05$ 为标准, 在正常组与模型组之间共鉴定得到差异代谢物 17 个, 见表 2。经统计赶黄草可回调其中的 6 个差异代谢物, 分别是 4-乙酰氨基丁酸酯(4-acetamidobutanoate)、9-顺-视黄醇(9-cis-retinol)、油酰胺(oleamide)、Taxa-4(20),11(12)-dien-5alpha-yl acetate、3alpha,12alpha-dihydroxy-5beta-chol-6-enoate 和鞘氨醇(sphinganine), 结果见图 7。

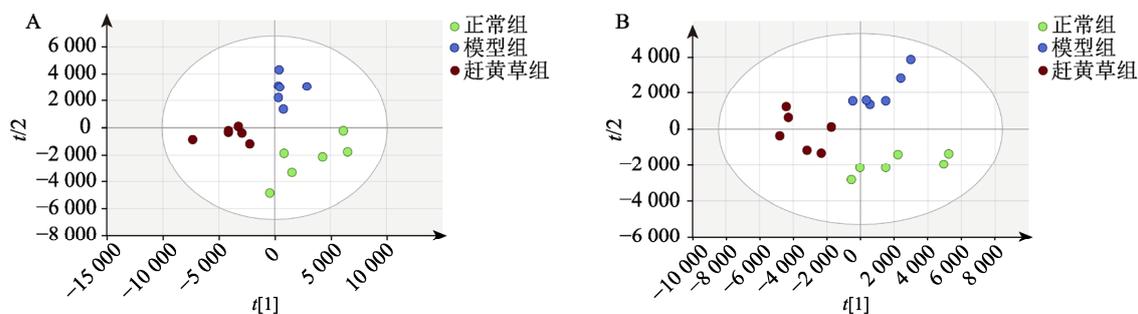


图5 PLS-DA 得分散点图

A-正离子模式; B-负离子模式。

Fig. 5 Scatter plot of PLS-DA

A-positive ion mode; B-negative ion mode.

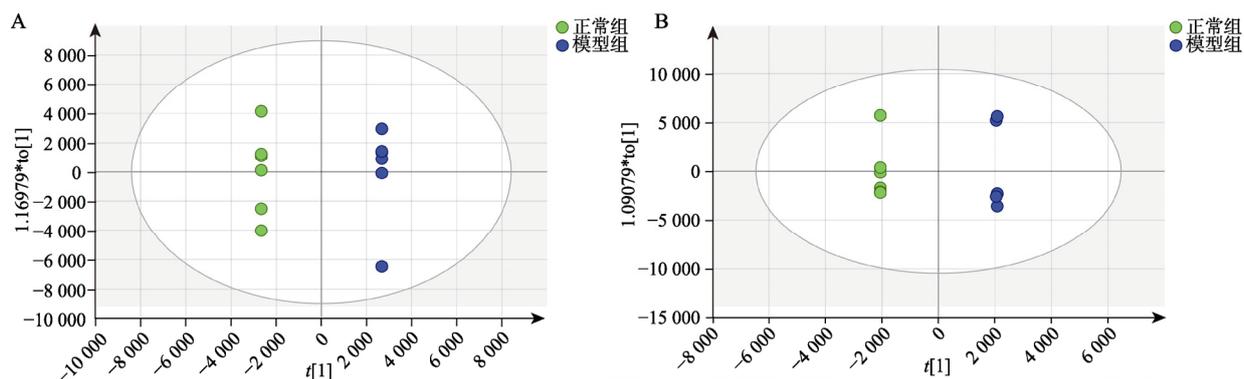


图6 OPLS-DA 得分散点图

A-正离子模式; B-负离子模式。

Fig. 6 Scatter plot of OPLS-DA

A-positive ion mode; B-negative ion mode.

表2 化合物鉴定结果(正常组 vs 模型组)

Tab. 2 Identification result of compound (normal group vs model group)

化合物名称	保留时间/min	<i>m/z</i>	<i>P</i> 值	差异倍数	VIP	分子式
油酰胺	19.19	282.278 2	0.045 530	2.330 30	25.666 90	C ₁₈ H ₃₅ NO
taxa-4(20),11(12)-dien-5 α -yl acetate	19.81	331.263 1	0.022 217	2.176 20	5.291 63	C ₂₂ H ₃₄ O ₂
Plaunotol	19.86	307.263 0	0.028 378	0.538 55	5.027 47	C ₂₀ H ₃₄ O ₂
3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -chol-6-enoate	19.38	781.557 5	0.011 504	0.565 73	3.944 15	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
鞘氨醇	12.32	302.305 4	0.028 794	0.401 04	3.588 31	C ₁₈ H ₃₉ NO ₂
黄嘌呤核苷	1.92	285.083 2	0.000 319	2.454 90	3.243 27	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₆
9-顺-视黄醇	18.28	287.237 3	0.006 583	3.652 20	2.562 63	C ₂₀ H ₃₀ O
棕榈酰乙醇酰胺	17.95	300.289 9	0.007 393	1.533 10	2.303 80	C ₁₈ H ₃₇ NO ₂
十六烷二酸酯	18.09	287.222 2	0.021 737	2.417 50	2.211 44	C ₁₆ H ₃₀ O ₄
L-亮氨酸	1.51	132.101 4	0.049 818	1.220 70	2.084 88	C ₆ H ₁₃ NO ₂
全反式 13,14-二氢视黄醇	19.86	289.253 2	0.034 803	0.592 64	1.292 67	C ₂₀ H ₃₂ O
白三烯 D4	10.34	495.259 9	0.002 276	6.465 60	4.237 20	C ₂₅ H ₄₀ N ₂ O ₆ S
9,10-环氧硬脂酸	15.75	297.243 1	0.046 251	0.638 16	2.246 87	C ₁₈ H ₃₄ O ₃
15-Deoxy-delta-12,14-PGJ2	12.52	315.196 8	0.015 219	2.400 8	1.517 96	C ₂₀ H ₂₈ O ₃
4-乙酰氨基丁酸酯	2.86	144.066 4	0.026 658	0.698 1	1.249 33	C ₆ H ₁₁ NO ₃
前列腺素 J2	9.07	333.207 4	0.013 272	1.973 6	1.149 88	C ₂₀ H ₃₀ O ₄
前列腺素 A2	11.66	333.207 5	0.014 084	1.855 7	1.010 74	C ₂₀ H ₃₀ O ₄

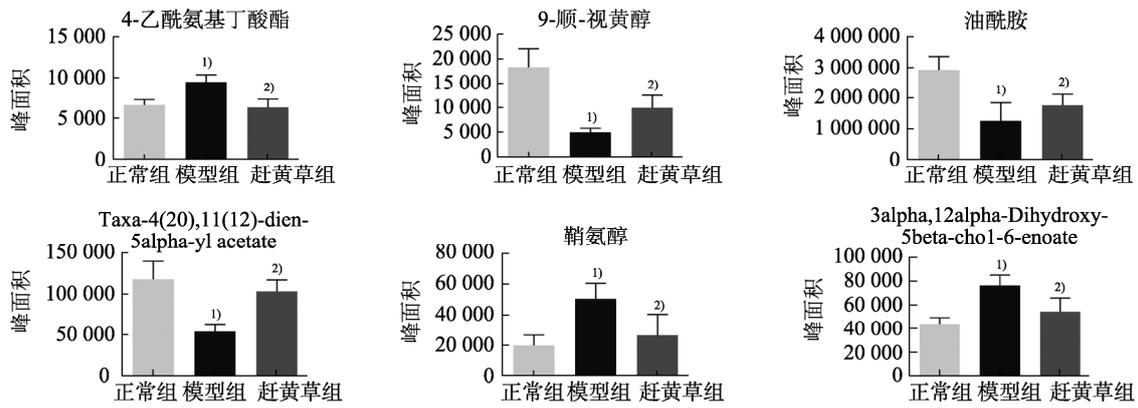


图7 赶黄草醇提物显著性下调小鼠肝脏组织中的代谢物与正常组相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组相比, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Fig. 7 Alcohol extract of *Penthorum chinense* Pursh significantly down-regulated metabolites in liver tissues of mice Compared with the normal group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the model group, ²⁾ $P < 0.05$.

3.5.4 差异代谢物 KEGG 通路分析 将赶黄草可回调的6个代谢物提交到 Metaboanalyst 4.0 网站, 进行代谢通路分析, 结果显示赶黄草主要回调鞘脂代谢通路, 赶黄草可能通过调控鞘脂代谢而起到治疗酒精性肝病的作用, 结果见图8。

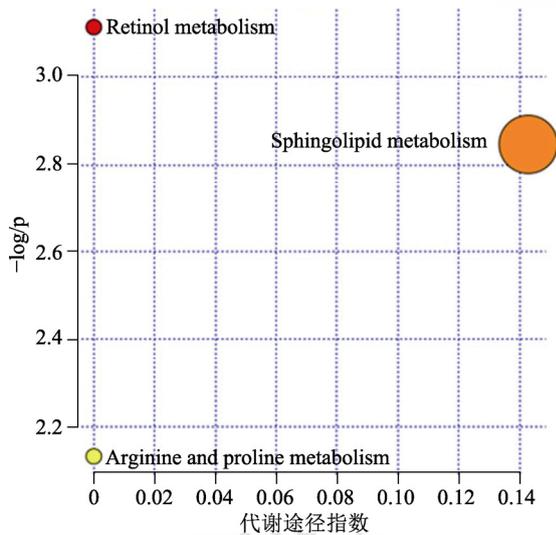


图8 信号通路分析

Fig. 8 Analysis of pathway impact

4 讨论

酒精性脂肪肝从中医机制上来说, 主要是由于过量饮酒, 湿热内蕴, 从而导致肝细胞损伤, 脂肪堆积而致^[5]。赶黄草具有利湿退黄清热的作用, 因此临床广泛用于酒精性脂肪肝的治疗。虽然赶黄草对酒精性脂肪肝的保护作用得到了大量的实验验证, 有研究表明赶黄草总黄酮比赶黄草水提物对肝细胞更具有保护作用^[6], 然而机制仍未清楚。代谢组学可以反映机体整体的代谢产物的变化, 从而

探索出相关的分子机制。本实验采用赶黄草总黄酮治疗酒精性脂肪肝小鼠, 发现能显著降低酒精性脂肪肝小鼠血清 ALT 和 AST 水平。HE 染色显示, 光镜下可见, 正常组结构完整, 细胞清晰, 呈多边形, 界限清楚, 胞浆丰富, 核质对比明显。而模型组大鼠肝细胞肿胀, 脂滴弥漫, 炎细胞浸润, 表现为肝细胞内有大小不等呈索状排列, 可见数量不一的圆形或类圆形脂滴空泡融合现象, 尤以中央静脉区较为严重, 重者细胞肿大呈气球样变。赶黄草干预后, 各组脂肪变性程度有所减轻, 表明赶黄草可改善酒精诱导的肝脏脂肪病变和炎症反应, 对肝功能和病理形态都具有一定的保护作用, 与文献报道一致^[7]。

本研究采用 UPLC-Q-TOF/MS 的代谢组学方法对样本进行了代谢产物的分析, 在全程实验 QC 方面, 使用总离子流图对系统稳定性进行分析, 仪器的稳定性较好, 表明所得数据较可靠, 因此所获得的差异代谢产物能客观地反映样本之间的差异。本实验筛选出正常组和模型组之间有 17 个显著性差异代谢物, 赶黄草对其中 6 个生物标记物具有显著的调节作用, 使其趋于正常水平。

研究表明, 视黄醇代谢与肝脏功能密切相关^[8]。视黄醇可通过脂肪分化相关蛋白抑制肝脂肪变性^[9], 在本研究中, 酒精性脂肪肝小鼠血清中 9-顺-视黄醇含量明显降低, 赶黄草干预后含量显著升高, 提示赶黄草可能通过调控视黄醇代谢抑制肝脏脂肪的变性反应。同时, 视黄醇的代谢产物视黄酸也与肝脏疾病的发生、发展密切相关。视黄酸可改善脂代谢紊乱, 通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 以及类视黄酸受体 α 促进脂肪酸氧化, 并通过

SREBP-1c 和脂肪酸合成酶抑制脂肪酸合成^[10]。

鞘脂是一类以鞘氨醇为骨架的复杂化合物，是细胞膜的主要结构成分，具有调控细胞重要生理功能的作用，其代谢异常与多种疾病密切相关。有研究指出高脂饮食喂养小鼠，可引起鞘脂代谢相关的产物在肝中积累，从而形成脂肪肝^[11]。本研究发现鞘脂代谢参与肝脏样本代谢，与前人研究相似^[12]。鞘氨醇是鞘脂代谢的无活性前体物质，也是细胞信号转导过程中的效应分子，在研究中发现给予赶黄草总黄酮后鞘氨醇含量降至正常水平。鞘脂会参与调节细胞的生长、分化、衰老和细胞程序性死亡等许多重要的信号转导过程，使细胞产生各种不同的生物学功能^[13]。

此外，本研究还首次发现了 4-乙酰氨基丁酸酯、油酰胺、Taxa-4(20), 11(12)-dien-5alpha-yl acetate 和 3alpha,12alpha-dihydroxy-5beta-chol-6-enoate 这 4 个血清代谢物与赶黄草干预酒精性脂肪肝密切相关，可为赶黄草干预酒精性脂肪肝的机制研究提供新的思路。

随后对差异代谢物进行代谢途径分析，结果表明赶黄草总黄酮可通过调控鞘脂代谢发挥治疗酒精性肝病的作用，为深入探讨赶黄草药效物质基础和作用机制奠定了一定的实验基础。

REFERENCES

[1] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: A 2018 update[J]. Chin J Hepatol(中华肝脏病杂志), 2018, 26(3): 188-194.

[2] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2098-2101.

[3] LI G C, HUANG X W, YIN J Z, et al. Effects of ethanol extract from *Phethorum chinense* Pursh on the alcoholic fatty liver in rats[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2016, 32(2): 163-165.

[4] RAN S, SUN F F, SONG Y, et al. Research progress of three major substances metabolism of asthma based on metabolomics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(20): 2612-2617.

[5] 冯志强, 沈志祥, 谭诗云. 酒精性脂肪肝的发病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(3): 346-348.

[6] 雷斯瑀, 肖霜艳, 叶芮伶, 等. 赶黄草总黄酮的提取及其对小鼠酒精性肝损伤的治疗作用[J]. 吉林畜牧兽医, 2018, 39(6): 5-8, 11.

[7] XIAO L P, XIE X F, SONG Y Y, et al. Experiment research about resistant effects of *Penthorum chinense* Pursh on alcoholic fatty liver[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2014, 30(3): 92-95.

[8] MAGUIRE M, LARSEN M C, FOONG Y H, et al. Cyp11b1 deletion and retinol deficiency coordinately suppress mouse liver lipogenic genes and hepcidin expression during post-natal development[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017(454): 50-68.

[9] LEE T F, MAK K M, RACKOVSKY O, et al. Downregulation of hepatic stellate cell activation by retinol and palmitate mediated by adipose differentiation-related protein (ADRP)[J]. J Cell Physiol, 2010, 223(3): 648-657.

[10] SENOO H, MEZAKI Y, FUJIWARA M. The stellate cell system (vitamin A-storing cell system)[J]. Anat Sci Int, 2017, 92(4): 387-455.

[11] CHOCIAN G, CHABOWSKI A, ŻENDZIAN-PIOTROWSKA M, et al. High fat diet induces ceramide and sphingomyelin formation in rat's liver nuclei[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 340(1/2): 125-131.

[12] 魏佳迪. 基于代谢组学的滇黄精抗脂代谢紊乱作用机制研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.

[13] SUN J L, LIN H Z, GOU P. Research progress of sphingolipid metabolism and related diseases[J]. Biotechnology(生物技术), 2011, 21(5): 93-97.

收稿日期: 2020-11-06
(本文责编: 李艳芳)