

# 基于肠道菌群和代谢组学研究金刚藤胶囊治疗非酒精性脂肪肝的作用及机制<sup>△</sup>

程世源<sup>1\*</sup>,熊悦<sup>1</sup>,张丹丹<sup>2</sup>,李晶<sup>1</sup>,孙志滢<sup>1</sup>,田家瑛<sup>1</sup>,沈丽<sup>1</sup>,沈月<sup>1</sup>,刘丹<sup>1,3</sup>,魏琼<sup>1</sup>,叶晓川<sup>1,3#</sup>(1.湖北中医药大学药学院中药资源与中药化学湖北省重点实验室,武汉 430065;2.湖北科技学院医学部药学院糖尿病心脑血管病变省级重点实验室,湖北咸宁 437099;3.湖北时珍实验室,武汉 430065)

中图分类号 R965;R285.5;R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)11-1340-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.11.09



**摘要** 目的 探究金刚藤胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的作用及机制。方法 将32只SD大鼠随机分为正常组和造模组,造模组以高脂饲料喂养构建NAFLD大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、阿托伐他汀组[阳性对照,2 mg/(kg·d)]和金刚藤胶囊低、高剂量组[0.63、2.52 mg/(kg·d)],每组6只。采用苏木素-伊红染色、油红O染色观察肝脏病理变化;酶联免疫吸附试验测定大鼠血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、IL-6、IL-18水平。应用16S rDNA测序和非靶向代谢组学技术分析金刚藤胶囊对NAFLD大鼠肠道菌群和代谢的调控作用;基于代谢组学结果,采用Western blot法对NAFLD大鼠肝脏中核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/NOD样受体家族蛋白3(NLRP3)信号通路相关蛋白进行检测。结果 金刚藤胶囊可以显著降低NAFLD大鼠TG、TC、LDL-C、AST、ALT、TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 、IL-6、IL-18水平,提高HDL-C水平( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),减轻肝脏细胞脂肪变性及炎症浸润;能调节NAFLD大鼠的肠道菌群紊乱,显著增加*Oscillospira*、*Romboutsia*两种菌属的相对丰度,显著降低*Blautia*的相对丰度( $P < 0.05$ );主要通过影响次级胆汁酸生物合成、脂肪酸降解、O-抗原核苷酸糖生物合成等途径调节代谢紊乱。Western blot法检测结果显示,该药可以显著降低NF- $\kappa$ B p65、NF- $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ 的磷酸化水平和NLRP3、胱天蛋白酶1、抗体分泌细胞蛋白表达水平( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。结论 金刚藤胶囊可改善NAFLD大鼠的炎症反应、脂质积累和肝脏损伤,调节肠道微生物及代谢紊乱,通过抑制NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路发挥治疗NAFLD的作用。

**关键词** 金刚藤胶囊;非酒精性脂肪肝;肠道菌群;代谢组学;NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路

## Effect and mechanism of Jingangteng capsules in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease based on gut microbiota and metabolomics

CHENG Shiyuan<sup>1</sup>, XIONG Yue<sup>1</sup>, ZHANG Dandan<sup>2</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, SUN Zhiying<sup>1</sup>, TIAN Jiaying<sup>1</sup>, SHEN Li<sup>1</sup>, SHEN Yue<sup>1</sup>, LIU Dan<sup>1,3</sup>, WEI Qiong<sup>1</sup>, YE Xiaochuan<sup>1,3</sup> (1. Hubei Provincial Key Laboratory of Chinese Medicinal Material Resources and Chinese Medicine Chemistry, School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Provincial Key Laboratory for Cardio-Cerebrovascular Diseases in Diabetes Mellitus, School of Pharmacy, Faculty of Medicine, Hubei University of Science and Technology, Hubei Xianning 437099, China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the effect and mechanism of Jingangteng capsules in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **METHODS** Thirty-two SD rats were randomly divided into normal group and modeling group. The modeling group was fed a high-fat diet to establish a NAFLD model. The successfully modeled rats were then randomly divided into model group, atorvastatin group [positive control, 2 mg/(kg·d)], and Jingangteng capsules low- and high-dose groups [0.63 and 2.52 mg/(kg·d)], with 6 rats in each group. The pathological changes of the liver were observed by hematoxylin-eosin staining and oil red O staining. Enzyme-linked immunosorbent assay was performed to determine the serum levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), IL-6, IL-18. 16S

<sup>△</sup>基金项目 湖北省自然科学基金项目(No.2023AFB513);湖北省科技重大专项(No.2020ACA007)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药物质基础及作用机制。  
E-mail:591146765@qq.com

# 通信作者 教授,博士生导师。研究方向:中药药效物质及作用机制。E-mail:yxxcc1965@163.com

rDNA amplicon sequencing and metabolomics techniques were applied to explore the effects of Jingangteng capsules on gut microbiota and metabolisms in NAFLD rats. Based on the metabolomics results, Western blot analysis was performed to detect proteins related to the nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B)/NOD-like receptor family protein 3 (NLRP3) signaling

pathway in the livers of NAFLD rats. **RESULTS** The experimental results showed that Jingangteng capsules could significantly reduce the serum levels of TG, TC, LDL-C, AST, ALT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, while increased the level of HDL-C, and alleviated the hepatic cellular steatosis and inflammatory infiltration in NAFLD rats. They could regulate the gut microbiota disorders in NAFLD rats, significantly increased the relative abundance of *Romboutsia* and *Oscillospira*, and significantly decreased the relative abundance of *Blautia* ( $P < 0.05$ ). They also regulated metabolic disorders primarily by affecting secondary bile acid biosynthesis, fatty acid degradation, O-antigen nucleotide sugar biosynthesis, etc. Results of Western blot assay showed that they significantly reduced the phosphorylation levels of NF- $\kappa$ B p65 and NF- $\kappa$ B inhibitor  $\alpha$ , and the protein expression levels of NLRP3, caspase-1 and ASC ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **CONCLUSIONS** Jingangteng capsules could improve inflammation, lipid accumulation and liver injury in NAFLD rats, regulate the disorders of gut microbiota and metabolisms, and inhibit NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway. Their therapeutic effects against NAFLD are mediated through the inhibition of the NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway.

**KEYWORDS** Jingangteng capsules; non-alcoholic fatty liver disease; gut microbiota; metabolomics; NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为世界上大部分地区最常见的慢性肝病<sup>[1]</sup>,全球患病率较高(25%~30%),严重危害人类的身体健康,并增加患者的经济负担<sup>[2]</sup>。NAFLD的发病机制复杂,与脂质过度积累、炎症反应、胰岛素抵抗、肠道微生物紊乱等多因素相关,且随着NAFLD的发展,其也会导致心血管疾病、糖尿病及其他代谢性疾病的病情加重<sup>[3-4]</sup>。NAFLD发病率高、发病机制复杂,但临床上用于治疗NAFLD的药物有限,因此,迫切需要基于NAFLD治疗靶点开发安全、有效的药物。

中药菝葜为百合科植物菝葜 *Smilax china* L. 的干燥根茎,又名金刚藤,归肝、肾经,具有利湿去浊、祛风除痹、解毒散瘀的功效<sup>[5]</sup>。本课题组前期研究表明,菝葜具有良好的抗炎效果<sup>[6]</sup>。以菝葜为原料的中成药“金刚藤胶囊”临床用于妇科炎症疾病,疗效显著<sup>[7]</sup>。2017年中华中医药学会脾胃病分会发布的《非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)》将NAFLD分为湿浊内停、肝郁脾虚、湿热蕴结、痰瘀互结、脾肾两虚5种证型,其中湿浊内停证的治法是祛湿化浊<sup>[8]</sup>。基于中医对NAFLD的认知及菝葜具有的功效,笔者推测金刚藤胶囊可能具有治疗NAFLD的作用。近年来越来越多的研究表明,肠道菌群紊乱与NAFLD的发展密切相关,NAFLD患者的肠道菌群相较于健康个体发生了明显改变<sup>[9-10]</sup>。肠道菌群失衡可通过调控能量代谢、干扰胆汁酸代谢、破坏肠道屏障功能以及引发慢性炎症等多种机制导致NAFLD<sup>[11]</sup>。因此,本研究从肠道菌群和代谢组学角度,探讨金刚藤胶囊改善高脂饮食模型大鼠NAFLD的作用及机制,以期为金刚藤胶囊增加功能主治提供科学依据。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF级雄性SD大鼠32只,6周龄,体重(180 $\pm$ 20)g,由湖北省疾病预防控制中心提供,生产许可证号:SCXK

(鄂)2021-0027,动物质量合格证号:422023100004606。大鼠饲养于湖北中医药大学SPF实验动物中心,饲养条件:温度23~25 $^{\circ}$ C,湿度(50 $\pm$ 10)%,光照12h,自由饮水。本实验获得湖北中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号:HUCMS00303455)。

### 1.2 主要药品与试剂

金刚藤胶囊(货号20221226)购自湖北福人药业股份有限公司;L-2-氯苯丙氨酸对照品(批号J29IB218395,纯度 $\geq$ 98%)购自上海源叶生物科技有限公司;甲醇、乙腈(货号分别为67-56-1、75-05-8)均购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司,均为高效液相色谱级;阿托伐他汀片(货号202211229C)购自美国Pfizer公司;高脂饲料(配方占比:胆固醇1.0%、胆酸钠0.5%、白糖5.0%、猪油10.0%、蛋黄粉5.0%、普通饲料78.5%)购自武汉春玉红实验动物饲料有限公司;大鼠甘油三酯(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)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号均为202306)均购自上海抚生实业有限公司;肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-18试剂盒(批号分别为FU088RPR0855、FU05XR8N4134、FU064LX27417、FU04N8001009)均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;核因子 $\kappa$ B p65(nuclear factor kappa-B p65, NF- $\kappa$ B p65)、磷酸化(phosphorylation, p)-NF- $\kappa$ B p65、NF- $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (NF- $\kappa$ B inhibitor  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ )、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 抗体(批号分别为8242P、3033P、4814S、2859P)均购自美国CST公司;NOD样受体家族蛋白3(NOD-like receptor family protein 3, NLRP3)、抗体分泌细胞抗体(antibody secreting cells, ASC)(批号分别为A24833、A22046)均购

自武汉爱博泰克生物科技有限公司;胱天蛋白酶1抗体(caspase-1,批号22915-11AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司。

### 1.3 主要仪器

5810R型高速冷冻离心机购自德国Eppendorf公司;Milli-Q型纯水仪购自德国默克密理博公司;Spark 10M型酶标仪购自瑞士Tecan公司;Vanquish™ Horizon型超高效液相色谱系统、Q-Exactive HF-X型质谱仪、Nano-Drop型微量分光光度计、Qubit4.0荧光计均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;JXDC-20型氮气吹扫仪购自上海净信实业发展有限公司;LNG-T88型台式快速离心浓缩干燥器购自太仓市华美生化仪器厂;Wonbio-96C型多样品冷冻研磨仪购自上海万柏生物科技有限公司;MS105DU型电子天平购自瑞士Mettler Toledo公司。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模与给药

所有大鼠适应性喂养7 d后,随机取7只大鼠为正常组,喂食普通饲料;其余25只大鼠为造模组,喂食高脂饲料构建NAFLD大鼠模型。造模6周后,与正常组比较,造模组大鼠体重显著升高( $P < 0.01$ );取1只正常组大鼠肝脏观察其表面呈红褐色,同时取1只造模大鼠观察其肝脏外观呈弥漫性肿大,表面呈明显灰黄色色泽,有油腻感,表明NAFLD大鼠模型构建成功<sup>[12]</sup>。将造模成功的大鼠随机分为模型组、阿托伐他汀组(阳性对照,给药剂量2 mg/kg)、金刚藤胶囊低剂量组(给药剂量0.63 mg/kg,相当于金刚藤胶囊临床剂量)、金刚藤胶囊高剂量组(给药剂量2.52 mg/kg)组,剂量根据金刚藤胶囊和阿托伐他汀的临床给药剂量结合大鼠体表面积折算。每组6只大鼠,采用灌胃给药的方法给予相应的药物,每日1次,正常组和模型组大鼠每日灌胃生理盐水(10 mL/kg),连续灌胃6周。给药期间模型组及各给药组大鼠继续喂食高脂饲料。

### 2.2 样本采集

于末次给药后1 h,收集正常组、模型组、金刚藤胶囊高剂量组(仅选择药效最好的高剂量组)大鼠粪便,置于2 mL干燥灭菌的离心管中,于-80 °C冰箱中保存,进行16S rDNA测序和代谢组学研究。末次给药后各组大鼠禁食不禁水12 h,次日腹腔注射2%戊巴比妥麻醉后,腹主动脉取血,以3 000 r/min离心10 min,分离上层血清。取血后于冰盘上取出肝脏组织,将部分左侧肝小叶固定于4%多聚甲醛溶液中,其余大鼠肝脏组织及血清保存于-80 °C冰箱中,用于后续检测。

### 2.3 大鼠肝脏病理组织形态观察

取“2.2”项下固定的大鼠肝脏组织,采用HE染色、油红O染色,置于显微镜下观察大鼠肝脏组织的病理形态变化,并拍照。

### 2.4 大鼠血脂、肝功能和炎症指标检测

采用ELISA法检测大鼠血清中的TG、TC、LDL-C、HDL-C、ALT、AST、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18水平,所有试剂盒均严格按照试剂盒说明书操作。

### 2.5 大鼠肠道菌群16S rDNA测序及分析

使用DNA抽提试剂盒从“2.2”项下大鼠粪便样本中提取肠道微生物DNA,通过1%琼脂糖凝胶电泳分析DNA提取质量,并运用微量分光光度计检测DNA的浓度与纯度。对16S rDNA基因的V1~V9区进行PCR扩增,使用2%琼脂糖凝胶电泳分析扩增产物,随后通过磁珠法进行纯化处理。纯化后的样品采用Qubit 4.0荧光计进行浓度测定和定量分析。使用PICRUSt2(2.2.0版本)软件进行测序。高通量测序由上海美吉生物医药科技有限公司完成。随后,利用Majorbio云平台(<https://cloud.majorbio.com>)进行物种注释 $\alpha$ 多样性分析(包括Simpson指数、Shannon指数和Chao1指数)、 $\beta$ 多样性分析[主成分分析(principal component analysis, PCA)]、物种组成(门、属水平)差异分析等生物信息学分析。以相对丰度作为生物多样性检测的检测指标。

### 2.6 大鼠粪便代谢组学分析

#### 2.6.1 粪便样本处理

取“2.2”项下粪便样本,将50 mg粪便样本置于2 mL离心管中,加入研磨珠。400  $\mu$ L提取液(甲醇、水体积比为4:1)含0.02 mg/mL的内标(L-2-氯苯丙氨酸)进行代谢产物提取。样本溶液于冷冻组织研磨仪研磨6 min(-10 °C, 50 Hz),后低温超声提取30 min(5 °C, 40 kHz)。将样品静置于-20 °C 30 min,以13 000 $\times$ g在4 °C离心15 min,移取上清液至带内插管的进样小瓶上机分析。

#### 2.6.2 色谱与质谱条件

色谱条件:色谱柱为ACQUITY UPLC HSS T<sub>3</sub>(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8  $\mu$ m);流动相A为95%水+5%乙腈(含0.1%甲酸),流动相B为47.5%乙腈+47.5%异丙醇+5%水(含0.1%甲酸),梯度洗脱(正离子:0~3 min, 100%A $\rightarrow$ 20%B; 3~4.5 min, 20%B $\rightarrow$ 35%B; 4.5~5 min, 35%B $\rightarrow$ 100%B; 5~6.3 min, 100%B; 6.3~6.4 min, 100%B $\rightarrow$ 0B; 6.4~8 min, 100%A。负离子:0~1.5 min, 100%A $\rightarrow$ 5%B; 1.5~2 min, 5%B $\rightarrow$ 10%B; 2~4.5 min, 10%B $\rightarrow$ 30%B; 4.5~5 min, 30%B $\rightarrow$ 100%B; 5~6.3 min, 100%B; 6.3~6.4 min, 100%B $\rightarrow$ 100%A; 6.4~8 min, 100%A);进样量为3  $\mu$ L;柱温为40 °C。质谱条件:样品经电喷雾电离,分别采用正、负离子扫描模式采集质谱信号;详细参数为鞘气流量50 arb,辅助气体流量13 arb,毛细管温度325 °C,一级质谱分辨率60 000 Da,二级质谱分辨率7 500 Da,碰撞能量20/40/60 eV,正离子模式喷雾电压3 500 V,负离子模式喷雾电压-3 500 V。

### 2.6.3 代谢组学分析

“2.6.1”项下粪便样本上机后,将液相色谱-质谱联用仪的原始数据导入代谢组学处理软件 Progenesis Q1 进行基线过滤、峰识别、积分、保留时间校正、峰对齐等,最终得到含保留时间、质荷比和峰强度等信息的数据矩阵。再采用该软件进行特征峰搜库鉴定,将质谱和串联质谱信息与代谢数据库进行匹配,质谱质量误差设置为 $<10$  ppm,同时根据二级质谱匹配得分鉴定代谢物。利用R语言环境下的 ropls 包(1.6.2 版本)对预处理后的数据集进行多元统计分析。采用 PCA 和正交偏最小二乘法判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)进行数据挖掘。为验证模型可靠性,通过7折交叉验证法评估模型稳定性。筛选出潜在生物标志物,以变量投影重要性(variable importance in projection, VIP) $>1$ 、差异倍数 $>2$ 、 $P<0.05$  筛选差异代谢物,联合人类代谢组学数据库(<https://hmdb.ca>)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) (<https://www.genome.jp>)、Python 软件包 scipy.stats 进行相关代谢通路富集分析。为进一步探讨肠道菌群与代谢组学是否有相关关系,本实验对筛选的肠道菌群中金刚藤胶囊调节的5种主要菌属与差异代谢物进行 Spearman 相关性分析。

### 2.7 大鼠肝脏中 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路相关蛋白检测

基于 16S rDNA 测序和代谢组学研究结果,采用 Western blot 法对正常组、模型组、金刚藤胶囊低剂量组、金刚藤胶囊高剂量组大鼠肝脏中 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路相关蛋白进行检测。用蛋白裂解液提取肝脏组织蛋白,使用 BCA 蛋白定量试剂盒进行定量后加入  $5\times$  上样缓冲液,  $80^\circ\text{C}$  水浴 10 min 备用。取  $30\ \mu\text{g}$  蛋白加到十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶上,并在 PVDF 膜上印迹,使用快速封闭液封闭、TBST 漂洗后,孵育不同一抗(NF- $\kappa$ B p65、p-NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$  稀释度均为 1:1 000, NLRP3、ASC、caspase-1 稀释度均为 1:2 000,

GAPDH 稀释度为 1:10 000)于  $4^\circ\text{C}$  过夜;再次漂洗后加入二抗(稀释度为 1:2 000),室温摇床 1 h;TBST 洗膜后加入 ECL 显影液,检测蛋白条带。使用 Image J 软件分析条带灰度值,以目的蛋白与内参蛋白(GAPDH)的灰度值比值表示目的蛋白的相对表达量,以磷酸化蛋白与原型蛋白的灰度值比值表示该蛋白的磷酸化水平。

### 2.8 统计学方法

使用 SPSS 22.0 和 GraphPad 9.0 软件对数据进行统计分析并作图。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验;不符合正态分布者以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis  $H$  检验,进一步两两比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。肠道菌群相关分析中,采用 Wilcoxon 秩和检验比较组间  $\alpha$ 、 $\beta$  多样性指数的统计学差异,并进行 Spearman 相关性分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 金刚藤胶囊对 NAFLD 大鼠肝脏病理组织形态变化的影响

HE 染色结果显示,正常组大鼠肝结构清晰,肝细胞排列整齐,无脂肪空泡;与正常组比较,模型组大鼠肝脏可见单位面积超 1/2 的肝细胞发生脂肪变性、肝索排列紊乱、炎症细胞浸润等明显病理损伤;与模型组比较,各给药组大鼠肝细胞脂肪变性呈不同程度减轻,炎症细胞减少。结果见图 1。

油红 O 染色结果显示,正常组肝细胞无明显脂质沉积;与正常组比较,模型组大鼠可见肝细胞内富含脂滴空泡;与模型组比较,各给药组大鼠肝细胞脂滴均有不同程度的减少,肝脏结构得到一定的修复。结果见图 2。

### 3.2 金刚藤胶囊对 NAFLD 大鼠血脂和肝功能指标的影响

与正常组比较,模型组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、ALT、AST 水平均显著升高( $P<0.01$ ),HDL-C 水平显著

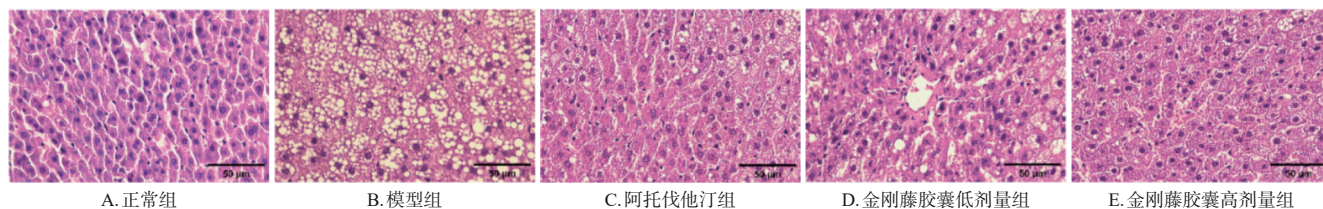


图1 各组大鼠肝脏组织病理 HE 染色显微图( $\times 400$ )

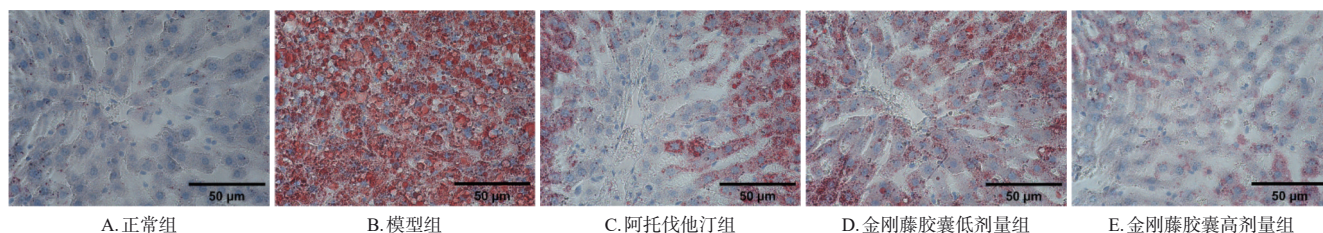


图2 各组大鼠肝脏组织病理油红 O 染色显微图( $\times 400$ )

降低( $P<0.01$ );与模型组比较,阿托伐他汀组、金刚藤胶囊低剂量组和金刚藤胶囊高剂量组大鼠血清TC、TG、LDL-C、ALT、AST水平均显著降低( $P<0.01$ ),HDL-C水平均显著升高( $P<0.01$ )。结果见表1。

表1 各组大鼠血脂、肝功能指标水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ ( $\mu\text{g/mL}$ )	HDL-C/ (ng/mL)	ALT/ (pg/mL)	AST/ (pg/mL)
正常组	5.23 $\pm$ 0.76	2.32 $\pm$ 0.29	6.50 $\pm$ 0.94	208.63 $\pm$ 8.02	26.78 $\pm$ 1.70	31.82 $\pm$ 4.22
模型组	13.96 $\pm$ 0.66 <sup>a</sup>	6.18 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	16.33 $\pm$ 0.70 <sup>a</sup>	87.03 $\pm$ 8.31 <sup>a</sup>	72.85 $\pm$ 4.47 <sup>a</sup>	68.48 $\pm$ 3.27 <sup>a</sup>
阿托伐他汀组	7.28 $\pm$ 0.42 <sup>b</sup>	2.74 $\pm$ 0.34 <sup>b</sup>	7.78 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>	179.87 $\pm$ 11.32 <sup>b</sup>	33.79 $\pm$ 4.03 <sup>b</sup>	37.80 $\pm$ 3.35 <sup>b</sup>
金刚藤胶囊低剂量组	11.82 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	4.91 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	12.65 $\pm$ 0.72 <sup>a</sup>	129.25 $\pm$ 11.69 <sup>a</sup>	55.41 $\pm$ 2.96 <sup>a</sup>	58.32 $\pm$ 3.83 <sup>a</sup>
金刚藤胶囊高剂量组	8.60 $\pm$ 0.73 <sup>b</sup>	3.48 $\pm$ 0.35 <sup>b</sup>	9.78 $\pm$ 0.61 <sup>b</sup>	161.40 $\pm$ 10.80 <sup>b</sup>	43.50 $\pm$ 3.60 <sup>b</sup>	43.87 $\pm$ 2.90 <sup>b</sup>

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

### 3.3 金刚藤胶囊对NAFLD大鼠炎症指标的影响

与正常组比较,模型组大鼠的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18水平均显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与模型组比较,阿托伐他汀组、金刚藤胶囊低剂量组和金刚藤胶囊高剂量组大鼠IL-1 $\beta$ (除外阿托伐他汀组)、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-18水平均显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结果见表2。

表2 各组大鼠炎症指标水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6, \text{pg/mL}$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	IL-18
正常组	35.85 $\pm$ 2.05	115.26 $\pm$ 24.54	18.98 $\pm$ 1.90	13.69 $\pm$ 5.53
模型组	47.27 $\pm$ 3.84 <sup>a</sup>	166.03 $\pm$ 27.62 <sup>a</sup>	29.44 $\pm$ 8.85 <sup>a</sup>	35.96 $\pm$ 10.46 <sup>a</sup>
阿托伐他汀组	37.08 $\pm$ 4.43 <sup>b</sup>	141.25 $\pm$ 21.70	16.92 $\pm$ 3.03 <sup>b</sup>	12.63 $\pm$ 4.69 <sup>b</sup>
金刚藤胶囊低剂量组	40.34 $\pm$ 2.73 <sup>a</sup>	121.33 $\pm$ 11.63 <sup>a</sup>	16.86 $\pm$ 3.53 <sup>a</sup>	19.08 $\pm$ 3.62 <sup>a</sup>
金刚藤胶囊高剂量组	36.39 $\pm$ 1.13 <sup>b</sup>	127.24 $\pm$ 11.29 <sup>a</sup>	19.57 $\pm$ 4.65 <sup>a</sup>	17.08 $\pm$ 5.22 <sup>a</sup>

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

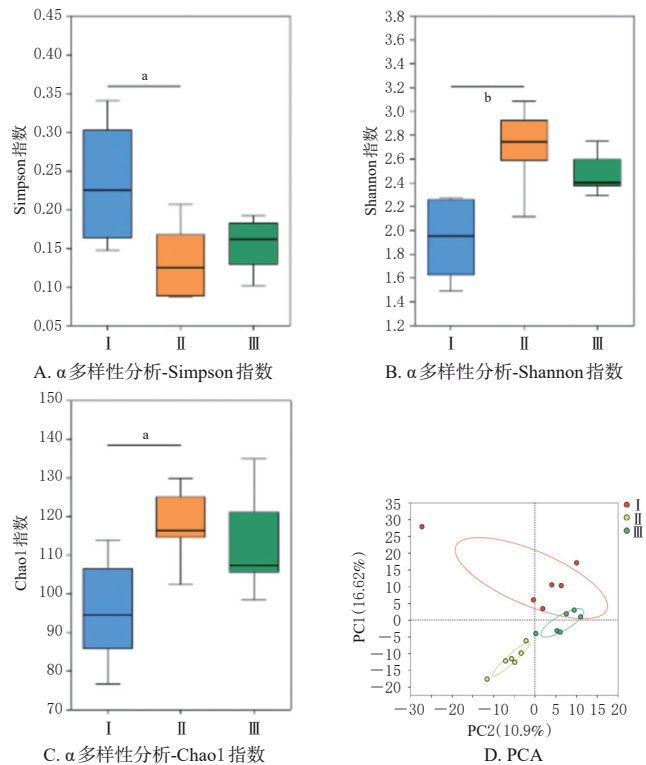
### 3.4 金刚藤胶囊对NAFLD大鼠肠道菌群的影响

#### 3.4.1 大鼠肠道菌群差异性分析

在菌群多样性组间差异性检验中,与正常组比较,模型组大鼠Simpson指数显著降低( $P<0.05$ ),金刚藤胶囊高剂量组则呈上升趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与正常组比较,模型组大鼠Shannon指数和Chao1指数均显著升高( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),而金刚藤胶囊高剂量组均呈回调趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。PCA结果显示,模型组大鼠离正常组大鼠距离较远、物种差异较大,而金刚藤胶囊高剂量组大鼠距模型组较远、物种差异较大,距正常组较近,说明给药后NAFLD大鼠肠道菌群丰度向正常组回调。结果见图3。

#### 3.4.2 大鼠肠道菌群门、属分析

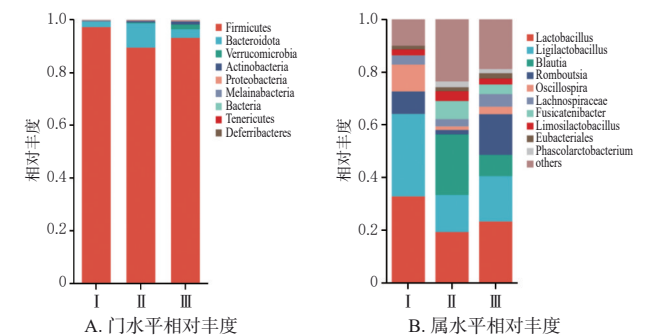
由图4可知,在门水平上,各组大鼠粪便微生物主要以Firmicutes、Bacteroidota为主;模型组的Firmicutes、Bacteroidota与正常组、金刚藤胶囊高剂量组之间的差异并无统计学意义( $P>0.05$ )。在属水平上,相对丰度较高的5种菌群Blautia、Lactobacillus、Ligilactobacillus、Oscillospira、Romboutsia与NAFLD的发生密切相关。



I:正常组;II:模型组;III:金刚藤胶囊高剂量组;a:与正常组比较, $P<0.05$ ;b:与正常组比较, $P<0.01$ 。

图3 金刚藤胶囊对大鼠肠道菌群多样性的影响

由表3可知,与正常组比较,模型组Ligilactobacillus、Oscillospira、Romboutsia的相对丰度显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),Blautia的相对丰度显著上升( $P<0.01$ ),Lactobacillus相对丰度呈下降趋势;与模型组比较,金刚藤胶囊高剂量组Oscillospira、Romboutsia的相对丰度显著升高( $P<0.05$ ),Blautia的相对丰度显著降低( $P<0.05$ ),Lactobacillus、Ligilactobacillus的相对丰度呈上升趋势。



I:正常组;II:模型组;III:金刚藤胶囊高剂量组。

图4 金刚藤胶囊对大鼠肠道菌群门、属水平的影响

### 3.5 金刚藤胶囊对NAFLD大鼠肠道代谢组学的影响

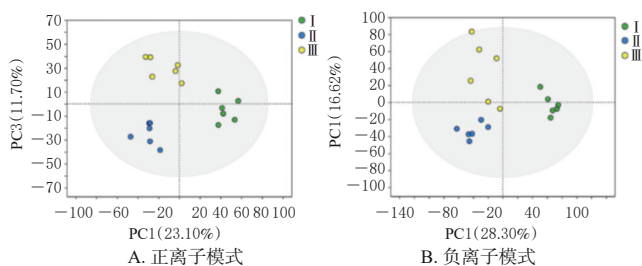
#### 3.5.1 PCA结果

各组在正、负离子模式下的PCA得分图(图5)显示,正常组、模型组、金刚藤胶囊高剂量组之间显著区分,且金刚藤胶囊高剂量组更靠近正常组,表明各组大鼠粪便代谢产物存在显著性差异。

表3 金刚藤胶囊对大鼠肠道菌群属水平相对丰度的影响 [ $M(P_{25}, P_{75}), n=6$ ]

组别	<i>Blautia</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Ligilactobacillus</i>	<i>Oscillospira</i>	<i>Romboutsia</i>
正常组	0.02(0, 0.04)	32.82(25.06, 40.17)	30.04(23.61, 40.09)	9.95(5.75, 14.00)	8.65(4.69, 12.45)
模型组	20.78(15.08, 30.42) <sup>a</sup>	21.40(9.72, 25.44)	7.26(5.64, 26.29) <sup>b</sup>	1.59(0.53, 1.93) <sup>a</sup>	1.10(0.86, 2.94) <sup>a</sup>
金刚藤胶囊	4.52(0.20, 13.78) <sup>c</sup>	22.93(13.83, 33.55)	16.14(11.36, 24.78)	2.97(1.87, 4.10) <sup>c</sup>	14.35(8.39, 24.65) <sup>c</sup>
高剂量组					

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



I: 正常组; II: 模型组; III: 金刚藤胶囊高剂量组。

图5 正、负离子模式下的PCA得分图

### 3.5.2 OPLS-DA 结果

OPLS-DA 结果显示, 共有 57 种代谢物发生显著性改变。与正常组比较, 模型组大鼠有 41 个代谢物被显著上调 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 有 16 种代谢物被显著下调 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 金刚藤胶囊给药后有 54 种代谢物被显著回调, 其中包括脂质和类脂分子、有机酸及其衍生物和有机氧化合物(限于篇幅, 57 种差异代谢物信息可扫描本文二维码链接页面中“增强出版”板块查看附表)。

### 3.5.3 差异代谢物 KEGG 通路富集分析结果

KEGG 通路富集分析结果显示, 相关代谢通路主要有次级胆汁酸生物合成(secondary bile acid biosynthesis)、脂肪酸降解(fatty acid degradation)、O-抗原核苷酸糖生物合成(O-antigen nucleotide sugar biosynthesis)等(图6)。

### 3.5.4 差异菌属与差异代谢物的相关性分析

由图 7 可知, *Romboutsia* 与 Gamma-aminobutyric

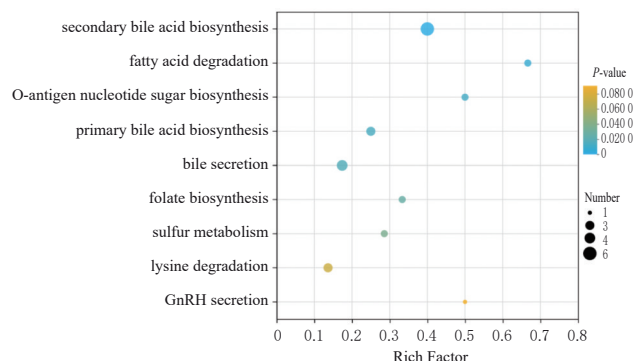
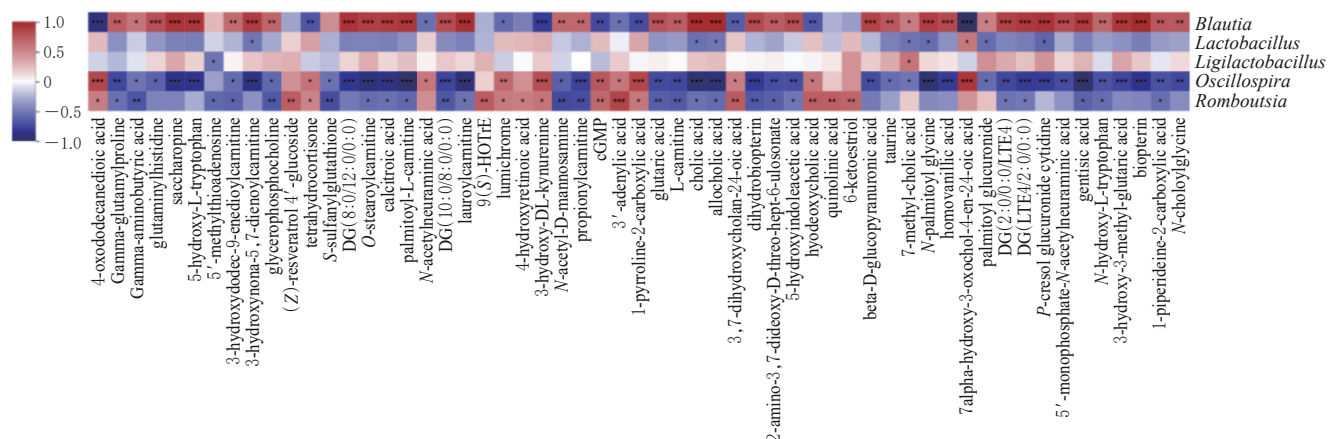


图6 差异代谢物 KEGG 通路富集图(按 P 值由大到小排名前靠前的 9 条代谢通路)

acid、DG(10:0/8:0/0:0)等 9 种代谢物的相对丰度呈显著负相关关系, 与(Z)-resveratrol 4'-glucoside、3'-adenylic acid 等 7 种代谢物的相对丰度呈显著正相关关系 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.001$ )。 *Oscillospira* 与 saccharopine、5-hydroxy-L-tryptophan、DG(8:0/12:0/0:0)、DG(10:0/8:0/0:0) 等 20 种代谢物呈显著负相关关系, 与 4-oxododecanedioic acid 等 4 种代谢物的相对丰度呈显著正相关关系 ( $P < 0.001$ )。 *Blautia* 与 saccharopine、5-hydroxy-L-tryptophan、DG(10:0/8:0/0:0)、DG(8:0/12:0/0:0) 等 25 种代谢物的相对丰度呈显著正相关关系, 与 4-oxododecanedioic acid 等 3 种代谢物的相对丰度呈显著负相关关系 ( $P < 0.001$ )。 5 种差异菌属与差异代谢物的相关性程度与金刚藤胶囊对这些菌属的调节趋势相一致, 表明金刚藤胶囊可能通过调节 NAFLD 大鼠肠道菌群改善代谢紊乱。

### 3.6 金刚藤胶囊对 NAFLD 大鼠 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路的调节作用

与正常组比较, 模型组大鼠的 NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化水平和 NLRP3、caspase-1、ASC 蛋白表达水平均显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 金刚藤胶囊低剂量组、金刚藤胶囊高剂量组大鼠以上指标水平均显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。 结果见图 8、表 4。



注: 红色代表正相关; 蓝色代表负相关; DG: 二酰甘油; \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.01$ ; \*\*\*,  $P < 0.001$ 。

图7 肠道菌群与差异代谢物的相关性分析热图

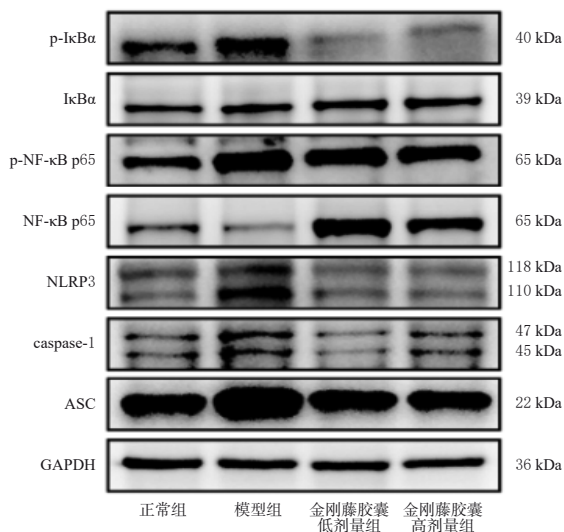


图8 各组大鼠肝脏中NF-κB/NLRP3信号通路相关蛋白表达电泳

表4 各组大鼠肝脏中NF-κB/NLRP3信号通路相关蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	p-IκBα/ IκBα	p-NF-κB p65/ NF-κB p65	NLRP3/ GAPDH	caspase-1/ GAPDH	ASC/ GAPDH
正常组	0.71 ± 0.21	1.62 ± 0.71	0.63 ± 0.05	0.54 ± 0.04	0.74 ± 0.11
模型组	1.58 ± 0.38 <sup>a</sup>	3.43 ± 1.11 <sup>a</sup>	1.07 ± 0.17 <sup>b</sup>	0.92 ± 0.10 <sup>b</sup>	1.10 ± 0.10 <sup>b</sup>
金刚藤胶囊低剂量组	0.75 ± 0.10 <sup>c</sup>	0.89 ± 0.10 <sup>c</sup>	0.58 ± 0.07 <sup>d</sup>	0.43 ± 0.01 <sup>d</sup>	0.74 ± 0.12 <sup>d</sup>
金刚藤胶囊高剂量组	0.84 ± 0.20 <sup>c</sup>	1.05 ± 0.18 <sup>c</sup>	0.51 ± 0.17 <sup>d</sup>	0.57 ± 0.19 <sup>d</sup>	0.67 ± 0.11 <sup>d</sup>

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

## 4 讨论

随着研究的深入,NAFLD发病机制从开始的“二次打击”学说逐步变成“多重打击”学说,包括但不限于肝脏的脂质积累、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症因子、肠道菌群紊乱等<sup>[13-14]</sup>。

### 4.1 金刚藤胶囊可降低NAFLD大鼠肝脏脂肪量

血清中TG、TC、LDL-C水平过高和HDL-C水平降低是NAFLD的主要特征之一,并且TC水平升高反映了整体脂质代谢的紊乱。ALT主要用于衡量肝细胞损伤的严重程度,AST反映肝细胞的坏死程度,两者在临床上常被联合使用,以全面评估肝功能状态。本研究结果显示,给予金刚藤胶囊干预可逆转NAFLD大鼠的肝脏细胞脂肪变性,减少脂滴面积,显著降低NAFLD大鼠血清TC、TG、LDL-C、ALT、AST水平,提高HDL-C水平。本实验首次探讨了治疗妇科炎症疗效确切的中成药金刚藤胶囊在改善脂质积累方面的新用途,显示金刚藤胶囊对肝功能具有改善作用,并且能够调节NAFLD大鼠的脂质代谢紊乱。

### 4.2 金刚藤胶囊可调控大鼠肠道菌群结构

肠道微生物群在缓解NAFLD上起着至关重要的作用<sup>[15]</sup>。有研究表明,与对照组比较,NAFLD患者的*Oscillospira*减少,而*Blautia*增加<sup>[16]</sup>。值得注意的是,*Oscillospira*

的丰度与肝脏脂肪呈负相关,目前*Oscillospira*丰度的减少已被确定为NAFLD发病的肠道微生物群特征<sup>[17]</sup>。*Romboutsia*也被证实能够显著上调TG代谢、胆固醇代谢、胰岛素抵抗等几种代谢相关途径<sup>[18]</sup>,并且有研究报道,肠道微生物如*Oscillospira*、*Romboutsia*的丰度增加会下调NF-κB信号通路<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,金刚藤胶囊明显降低了*Blautia*的相对丰度,同时增加了*Oscillospira*、*Romboutsia*的相对丰度;Spearman相关性分析结果表明,*Oscillospira*与NF-κB信号通路有关代谢物DG(10:0/8:0/0:0)、DG(8:0/12:0/0:0)呈显著负相关关系,*Romboutsia*与DG(10:0/8:0/0:0)呈显著负相关关系,*Blautia*与DG(10:0/8:0/0:0)、DG(8:0/12:0/0:0)呈显著正相关关系。

### 4.3 金刚藤胶囊可调控大鼠粪便代谢物并抑制炎症因子

DG和炎症的积累是导致NAFLD疾病进展的关键因素之一<sup>[21]</sup>。研究表明,DG可以通过激活蛋白激酶Cε进而激活NF-κB信号通路<sup>[22]</sup>。NF-κB的激活可以促进炎症因子的表达<sup>[23]</sup>,而TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18等多个细胞因子均可诱导NF-κB的活化<sup>[24]</sup>。此前有研究表明,菝葜多酚能够通过NF-κB信号通路改善高脂饮食诱导小鼠的胰岛素抵抗和肥胖<sup>[25]</sup>。NLRP3炎症小体在NAFLD发生、发展过程中起着非常关键的作用,已成为NAFLD的重要治疗靶点<sup>[26]</sup>。NLRP3选择性地与ASC相互作用形成复合物,当NLRP3受到上游NF-κB信号刺激时,可分泌炎症因子介导炎症反应<sup>[27]</sup>;NLRP3炎症小体激活,会先诱导caspase-1激活,将IL-1β前体、IL-18前体转化为IL-1β、IL-18活性形式。本实验代谢组学结果显示,高脂饲料喂养后DG(10:0/8:0/0:0)和DG(8:0/12:0/0:0)水平显著上升,在给药后回调;而Western blot法实验结果显示,NAFLD大鼠肝脏的NF-κB p65、IκBα磷酸化水平和NLRP3、caspase-1、ASC蛋白表达上调,在给药后其表达重新下调;同时研究结果还显示,金刚藤胶囊显著降低了NAFLD大鼠血清TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18水平。以上表明金刚藤胶囊可调节NAFLD大鼠代谢紊乱,通过抑制NF-κB/NLRP3信号通路发挥治疗作用。

综上,金刚藤胶囊可改善NAFLD大鼠的炎症反应、脂质积累和肝脏损伤,调节肠道微生态及代谢紊乱,通过抑制NF-κB/NLRP3信号通路发挥治疗NAFLD的作用。本研究揭示了“肠道菌群-代谢物-炎症通路”在NAFLD中的作用。尽管本研究揭示了金刚藤胶囊通过调节肠道菌群改善NAFLD,但还需后续采用粪菌移植技术对其进行验证并对差异功能菌种进行深入探讨。

## 参考文献

[1] SANYAL A J. Past, present and future perspectives in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol

- Hepatol, 2019, 16(6):377-386.
- [2] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1):73-84.
- [3] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7):908-922.
- [4] TARGHER G, BYRNE C D, TILG H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications[J]. Gut, 2020, 69(9):1691-1705.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020:321.
- [6] 蒋思怡, 宋小英, 张丹丹, 等. 菝葜 UPLC 指纹图谱与其抗大鼠盆腔炎作用的谱效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15):3323-3329.
- [7] 沈慧敏, 杨越波, 方莉, 等. 金刚藤胶囊治疗慢性盆腔炎临床疗效观察[J]. 中药材, 2007, 30(10):1340-1343.
- [8] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见:2017[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12):2270-2274.
- [9] ARON-WISNEWSKY J, VIGLIOTTI C, WITJES J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(5):279-297.
- [10] DEL CHIERICO F, NOBILI V, VERNOCCHI P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach[J]. Hepatology, 2017, 65(2):451-464.
- [11] COLLINS S L, STINE J G, BISANZ J E, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(4):236-247.
- [12] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南:2018 更新版[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5):947-957.
- [13] LIM J S, MIETUS-SNYDER M, VALENTE A, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(5):251-264.
- [14] SUN P H, WANG M L, LIU Y X, et al. High-fat diet-disturbed gut microbiota-colonocyte interactions contribute to dysregulating peripheral tryptophan-kynurenine metabolism[J]. Microbiome, 2023, 11(1):154.
- [15] LEUNG C, RIVERA L, FURNESS J B, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(7):412-425.
- [16] ZHAO H, GAO X, LIU Z Z, et al. Sodium alginate prevents non-alcoholic fatty liver disease by modulating the gut-liver axis in high-fat diet-fed rats[J]. Nutrients, 2022, 14(22):4846.
- [17] RODRIGUEZ-DIAZ C, TAMINIAU B, GARCÍA-GARCÍA A, et al. Microbiota diversity in nonalcoholic fatty liver disease and in drug-induced liver injury[J]. Pharmacol Res, 2022, 182:106348.
- [18] YIN H G, HUANG J H, GUO X Z, et al. *Romboutsia lituseburensis* JCM1404 supplementation ameliorated endothelial function via gut microbiota modulation and lipid metabolisms alterations in obese rats[J]. FEMS Microbiol Lett, 2023, 370:fnad016.
- [19] TENG S S, ZHANG Y F, JIN X H, et al. Structure and hepatoprotective activity of Usp10/NF- $\kappa$ B/Nrf2 pathway-related *Morchella esculenta* polysaccharide[J]. Carbohydr Polym, 2023, 303:120453.
- [20] CHEN Y Y, CHEN S Y, CHANG H Y, et al. *Phyllanthus emblica* L. polysaccharides ameliorate colitis via microbiota modulation and dual inhibition of the RAGE/NF- $\kappa$ B and MAPKs signaling pathways in rats[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 258(Pt 2):129043.
- [21] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases[J]. Cell Metab, 2018, 27(1):22-41.
- [22] JANI S, DA EIRA D, STEFANOVIC M, et al. The ketogenic diet prevents steatosis and insulin resistance by reducing lipogenesis, diacylglycerol accumulation and protein kinase C activity in male rat liver[J]. J Physiol, 2022, 600(18):4137-4151.
- [23] ZHANG T, MA C, ZHANG Z Q, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation and cancer[J]. MedComm, 2021, 2(4):618-653.
- [24] NAPETSCHNIG J, WU H. Molecular basis of NF- $\kappa$ B signaling[J]. Annu Rev Biophys, 2013, 42:443-468.
- [25] XU M, XUE H, KONG L, et al. *Smilax china* L. polyphenols improves insulin resistance and obesity in high-fat diet-induced mice through IRS/AKT-AMPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. Plant Foods Hum Nutr, 2023, 78(2):299-306.
- [26] 朱韦. 利拉鲁肽抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻小鼠非酒精性脂肪性肝病的实验研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2019.
- [27] BOARU S G, BORKHAM-KAMPHORST E, TIHAA L, et al. Expression analysis of inflammasomes in experimental models of inflammatory and fibrotic liver disease[J]. J Inflamm(Lond), 2012, 9(1):49.

(收稿日期:2025-02-27 修回日期:2025-04-09)

(编辑:舒安琴)