

孙红爽,李鹏霖,刘永双,等. 姜黄素对非酒精性脂肪肝大鼠肝 11 β -HSD1 表达及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5): 664-669.

Sun HS, Li PL, Liu YS, et al. Effect of curcumin on hepatic 11 β -HSD1 expression and insulin resistance in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(5): 664-669.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.05.014

姜黄素对非酒精性脂肪肝大鼠肝 11 β -HSD1 表达及胰岛素抵抗的影响

孙红爽,李鹏霖,刘永双,乜春城*,高玲娜

(哈励逊国际和平医院药学部,河北 衡水 053000)

【摘要】 目的 观察姜黄素对非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 大鼠肝 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11 β -HSD1) 表达及胰岛素抵抗的影响。**方法** 大鼠随机分为 4 组:对照组、模型组、姜黄素低剂量组 (C1 组)、姜黄素高剂量组 (C2 组),高热量饲料喂养 8 周建立大鼠 NAFLD 模型,C1、C2 组 (姜黄素 200、400 mg/(kg·d)) 治疗 8 周。实验结束后进行相关指标检测。**结果** 姜黄素治疗可以降低肝指数,改善肝功能,降低血脂及肝脂质沉积,减轻肝组织病理改变,同时显著改善胰岛素抵抗状态且以上治疗作用呈剂量依赖性。肝组织 11 β -HSD1 mRNA 及蛋白表达显示,C1 组 (0.157 $\pm$ 0.013、0.264 $\pm$ 0.062) 和 C2 组 (0.091 $\pm$ 0.009、0.191 $\pm$ 0.021) 较模型组 (0.264 $\pm$ 0.015、0.477 $\pm$ 0.074) 均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且 C2 组更明显。**结论** 姜黄素对高热量饲料所致大鼠 NAFLD 有较好治疗作用,可能与其抑制 11 β -HSD1 表达,进而改善胰岛素抵抗有关。

【关键词】 姜黄素;非酒精性脂肪肝;高热量饲料;11 β -羟基类固醇脱氢酶 1;胰岛素抵抗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 05-0664-06

Effect of curcumin on hepatic 11 β -HSD1 expression and insulin resistance in rats with nonalcoholic fatty liver disease

SUN Hongshuang, LI Penglin, LIU Yongshuang, NIE Chuncheng*, GAO Lingna

(Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China)

Corresponding author: NIE Chuncheng. E-mail: hyshs1239@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of curcumin on hepatic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) expression and insulin resistance in rats with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Thirty-two male Wistar rats were randomly divided into four groups: control, NAFLD model, low-dosage curcumin treatment (C1) and high-dosage curcumin treatment (C2) groups. The NAFLD model was established by a high-fat/high-sugar diet. After 8 weeks of the diet, the C1 and C2 groups were given 200 and 400 mg/(kg·d) curcumin, respectively, by intragastric administration for 8 weeks. **Results** Compared with the model group, the NAFLD was significantly improved in the C1 and C2 groups, expressed as the reduction of the fatty liver index, serum lipids, liver lipid deposition, improvement of liver function and pathological changes. Insulin resistance was also significantly improved. The relative expression levels of 11 β -HSD1 mRNA and protein in liver tissue were significantly lower in the C1 (0.157 $\pm$ 0.013 and 0.264 $\pm$ 0.062, respectively) and C2 groups (0.091 $\pm$ 0.009 and 0.191 $\pm$ 0.021, respectively) than those in the model group (0.264 $\pm$

【基金项目】衡水市人民医院研究生科研基金项目 (2018-06),河北省 2021 年度医学科学研究课题 (20211184)。

Funded by the Graduate Research Foundation of the People's Hospital of Hengshui (2018-06), Hebei Provincial Medical Science Research Planning Project (20211184).

【作者简介】孙红爽 (1985—),女,硕士,副主任药师,研究方向:药理学及临床药学。Email: 282962760@qq.com

【通信作者】乜春城 (1984—),男,硕士,副主任检验师,研究方向:临床检验医学。Email: hyshs1239@163.com

0.015 and 0.477 ± 0.074 , respectively) ($P < 0.05$, $P < 0.01$). All curcumin treatment effects were dose-dependent.

Conclusions Curcumin significantly improved NAFLD in rats, and this effect may be related to the inhibition of 11β -HSD1 expression and the improvement of insulin resistance.

【 Keywords 】 curcumin; nonalcoholic fatty liver disease; high-fat/high-sugar diet; 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1; insulin resistance

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是临床上常见的慢性肝病之一, 与 2 型糖尿病、肥胖、高血压、高脂血症等疾病密切相关^[1]。NAFLD 的发病机制尚不完全明确, 但“二次打击”理论已被普遍认同, 胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应和脂质代谢紊乱在其疾病进展过程中发挥了重要作用^[2]。姜黄素 (curcumin) 是中药材姜黄的主要有效单体组分, 具有抗炎、抗氧化、调节血脂、保护肝细胞、抗肿瘤等多种药理作用^[3]。本研究自 2019 年 3 月至 2020 年 3 月, 通过高热量饲料喂养建立非酒精性脂肪肝大鼠模型, 观察姜黄素对非酒精性脂肪肝大鼠肝 11β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11β -HSD1) 表达及胰岛素抵抗的影响, 为姜黄素治疗 NAFLD 提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

36 只 8 周龄清洁级雄性 Wistar 大鼠, 体重 180 ~ 220 g, 由河南实验动物中心提供【SCXK(豫)2017-0001】, 饲养于中国药科大学药理教研室【SYXK(苏)2018-0018】。饲养条件: 温度 21 ~ 25℃, 湿度 50% ~ 60%, 光照控制保证 12 h 明、暗条件, 自由饮水摄食。适应性喂养 1 周后开始实验。本研究经哈励逊国际和平医院伦理委员会审核批准 (批件号: 2018-3-015)。

1.1.2 主要试剂与仪器

姜黄素 (Sigma 公司, 美国); 全自动生化分析仪 (7600-020, 日立公司, 日本); 两步法 RT-PCR 试剂盒 (TaKaRa 公司, 日本); 11β -HSD1 抗体 (Santa Cruz 公司, 美国); 实时定量 PCR 仪 (MJ Research 公司, 美国); Mini-Protean 3 电泳槽、半干式转膜槽、Power PacTM Basic 电源 (Bio-Rad 公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与给药

36 只大鼠随机分为 4 组: 对照组 8 只、模型

组 12 只、姜黄素低剂量组 (C1 组) 8 只姜黄素高剂量组 (C2 组) 8 只。对照组喂给普通饲料, 其他 3 组喂给自制高热量饲料 (配方: 22% 猪油 + 8% 糖 + 2% 胆固醇 + 2% 食盐 + 66% 基础饲料), 饮用自来水。8 周后, 模型组处死 4 只, 确定造模是否成功。造模成功后, C1 组、C2 组分别灌胃给以姜黄素 200 mg/(kg·d) 和 400 mg/(kg·d)。连续给药 8 周。

1.2.2 胰岛素耐量试验

末次给药后, 进行胰岛素耐量试验, 试验方法参考文献^[4]。

1.2.3 样本采集及处理

实验结束时, 大鼠禁食 12 h, 称体重, 麻醉后颈动脉插管取血, 3500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 于 -20℃ 保存待测。取大鼠肝, 称重, 计算肝指数 (hepatic index, HI): $HI (mg/g) = \text{肝重量} (g) / \text{体重} (g) \times 1000$ 。制作肝石蜡切片, 苏木精-伊红染色法 (HE) 染色, 光学显微镜下观察, 参照非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 临床研究评分系统^[5]评分, 评分标准参考文献^[6]。

1.2.4 血液指标测定

采用全自动生化分析仪检测各组血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 及血糖。采用 DFM-96 型 16 管放射 γ 免疫计数器检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和胰岛素。并计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR): $HOMA-IR = (\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖}) / 22.5$ 。

1.2.5 肝组织生化指标测定

取新鲜肝组织 200 mg, 制成 10% 的组织匀浆, 3000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 测定肝组织 TC、TG、FFA 及 TNF- α 含量, 检测方法同血液指标测定。

1.2.6 肝组织 11 β -HSD1 基因表达

11 β -HSD1 引物上游 5'-GCAGAGCGATTGTTGTT-3', 引物下游 5'-TGTCTATGAAGCCGAGGA-3'; β -actin 上游 5'-CATCACCATGGCAATGAGCGG-3', 下游 5'-TGCGGTCCACGATGGAGGGGCC-3'。PCR 反应条件为 94℃ 预变性 30 s, 然后 94℃ 变性 4 min, 48℃ 退火 1.5 min, 72℃ 延伸 2 min, 运行 30 个循环, 最后 72℃ 延伸 10 min。PCR 产物于 2% 琼脂糖凝胶电泳, 全自动凝胶成像分析系统进行灰度扫描, 计算各组相对灰度。

1.2.7 肝组织 11 β -HSD1 蛋白表达

提取肝组织蛋白进行 Western Blot 检测。14.7% 分离胶、5% 浓缩胶, 60 V 电泳后转膜 2 h, 室温封闭 2 h, 以免抗小鼠 11 β -HSD1 多克隆抗体为一抗 (1:200 稀释) 4℃ 过夜, 以羊抗兔 IgG-HRP 抗体为二抗 (1:800 稀释) 室温作用 2 h, ECL 检测。Bandscan 软件对结果进行定量分析, 并用自身 β -actin 灰度值校正。

1.3 统计学分析

结果以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计学处理采用 SPSS 13.0 软件。多组间比较采用单因素方差分析 (Oneway ANOVA) 及 LSD 检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 胰岛素耐量试验

与对照组 (4.28 ± 0.28) mmol/L 比较, 模型组基础血糖值 (5.18 ± 0.39) mmol/L 显著升高。腹腔注射胰岛素 30 min 后, 对照组、模型组、C1 组和 C2 组血糖分别下降了 44.15%、13.53%、28.14%、32.58%。与对照组 (11.76 ± 0.70) mmol * h/L 比

较, 模型组 AUC 值 (16.89 ± 1.36) mmol * h/L 显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, C1 组 (14.98 ± 0.88) mmol * h/L 和 C2 组 (12.96 ± 0.51) mmol * h/L AUC 值均显著下降 ($P < 0.01$), 且 C2 组下降更明显 (见图 1)。

2.2 血液生化指标

与对照组比较, 模型组大鼠 AST、ALT、血糖、血脂、胰岛素及炎症因子 TNF- α 水平均显著性升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, C1 组和 C2 组以上各项指标均有不同程度的好转, 且 C2 组变化更为明显; 其中 TG 只有下降趋势, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 其余各项指标均有显著性差异 ($P < 0.05$) (见表 1)。

2.3 肝指数和肝生化指标

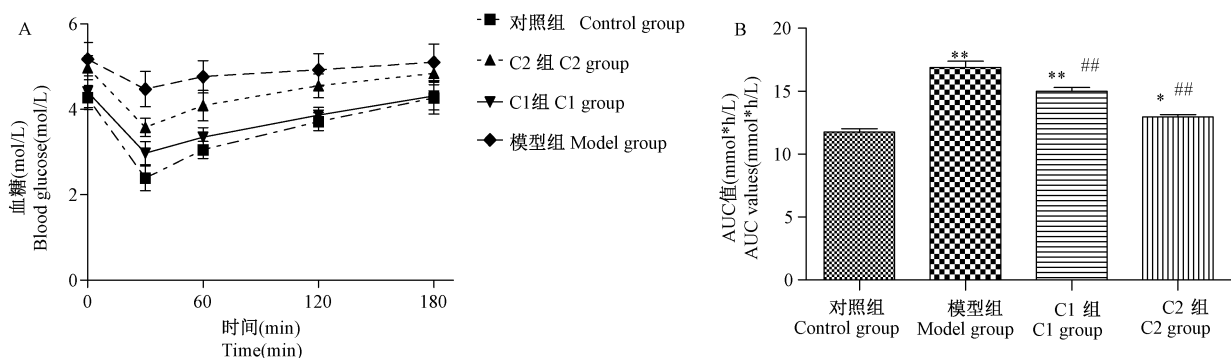
与对照组比较, 模型组大鼠肝指数明显增大, 出现明显的肝脂质沉积, 且肝 TNF- α 含量明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, C1 组和 C2 组以上各项指标均显著下降 ($P < 0.05$), 且 C2 组下降更为明显 (见表 2)。

2.4 肝组织 11 β -HSD1 基因及蛋白表达

与对照组 0.052 ± 0.008 、 0.102 ± 0.024 比较, 模型组 0.264 ± 0.015 、 0.477 ± 0.074 肝组织 11 β -HSD1 mRNA 及蛋白表达明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, C1 组 0.157 ± 0.013 、 0.264 ± 0.062 和 C2 组 0.091 ± 0.009 、 0.191 ± 0.021 肝组织 11 β -HSD1 mRNA 及蛋白表达均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且 C2 组变化更为明显 (见图 2)。

2.5 肝组织病理学观察与评分

对照组大鼠肝细胞结构完整, 肝小叶清晰, 所有动物均未显示有肝组织病变迹象; 模型组 8 只动物均存不同程度的脂肪变性, 7 只存在汇管区炎症, 6 只存在轻度或中度肝细胞气球样变, 4 只出现肝纤



注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ## $P < 0.01$ 。

图 1 胰岛素耐量试验中不同时间点的血糖值和 AUC 值 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the model group, ## $P < 0.01$.

Figure 1 Blood glucose values at different time points and AUC values in Wistar rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

纤维化;C1 组 6 只存在轻度脂肪变性,4 只出现汇管区炎症,5 只存在轻度肝细胞气球样变,2 只出现肝纤维化;C2 组 3 只存在轻度脂肪变,2 只出现汇管区炎症,2 只存在轻度肝细胞气球样变(图 3,表 3)。

表 1 各组大鼠血液生化指标($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 1 Serum parameters of Wistar rats($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

血液指标 Serum parameters	对照组 Control group	模型组 Model group	C1 组 C1 group	C2 组 C2 group
血糖 (mmol/L) Blood glucose (mmol/L)	4.60 ± 0.21	5.70 ± 0.23 **	5.09 ± 0.19 ** #	4.91 ± 0.26 ** #
胰岛素 (mIU/L) Insulin (mIU/L)	14.30 ± 1.38	37.93 ± 3.58 **	28.17 ± 3.50 ** #	20.35 ± 2.52 ** #
HOMA-IR	2.92 ± 0.32	9.63 ± 1.16 **	6.37 ± 0.84 ** #	4.43 ± 0.51 ** #
ALT (U/L)	41.38 ± 9.33	70.25 ± 13.04 **	63.00 ± 5.71 **	48.38 ± 13.32 #
AST (U/L)	99.88 ± 14.27	189.63 ± 20.50 **	167.00 ± 17.07 ** #	140.38 ± 16.24 ** #
TC (mmol/L)	1.53 ± 0.18	2.10 ± 0.15 **	1.87 ± 0.20 ** #	1.66 ± 0.24 #
TG (mmol/L)	0.59 ± 0.06	0.68 ± 0.07 *	0.65 ± 0.06	0.63 ± 0.05
HDL (mmol/L)	1.04 ± 0.11	0.81 ± 0.11 **	0.87 ± 0.07 **	0.92 ± 0.10 *
FFA (μmol/L)	649.34 ± 57.24	1082.96 ± 55.51 **	879.42 ± 62.67 ** #	767.15 ± 77.98 ** #
TNF-α (fmol/ml)	5.63 ± 1.48	13.16 ± 1.12 **	10.92 ± 0.96 ** #	9.54 ± 1.18 ** #

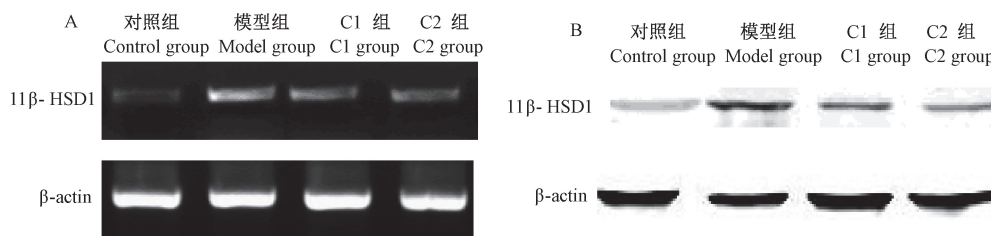
注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。(下表同)

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. (The same in the following table)

表 2 各组大鼠肝生化指标($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 2 Hepatic tissue biochemical parameters of Wistar rats($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

肝组织指标 Hepatic tissue biochemical parameters	对照组 Control group	模型组 Model group	C1 组 C1 group	C2 组 C2 group
HI (mg/g)	23.12 ± 1.13	25.71 ± 1.08 **	24.87 ± 1.26 *	23.83 ± 1.95 #
TC (mmol/gprot)	1.43 ± 0.12	2.11 ± 0.27 **	1.89 ± 0.25 **	1.56 ± 0.21 ##
TG (mmol/gprot)	4.47 ± 0.31	5.70 ± 0.40 **	5.22 ± 0.69 **	4.89 ± 0.34 * ##
FFA (μmol/gprot)	586.68 ± 52.18	1485.68 ± 141.57 **	1047.63 ± 115.82 ** #	785.53 ± 157.38 ** #
TNF-α (fmol/mgprot)	9.34 ± 1.78	22.54 ± 1.80 **	19.13 ± 2.34 ** #	16.79 ± 2.01 ** #



注:A:肝组织 11β-HSD1 基因表达;B:肝组织 11β-HSD1 蛋白表达。

图 2 各组大鼠肝组织 11β-HSD1 基因及蛋白表达

Note. A. The expression of 11β-HSD1 mRNA in liver. B. Western Blot analysis of 11β-HSD1 in liver.

Figure 2 Expression of 11β-HSD1 mRNA and protein in liver of Wistar rats

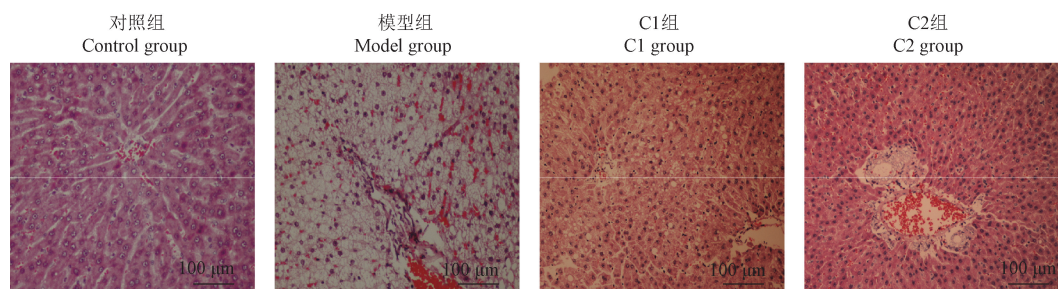


图 3 大鼠肝病理切片

Figure 3 Representative histopathological findings in the liver of Wistar rats

表 3 肝组织切片评分结果

Table 3 Histopathological assessment of steatosis, lobular inflammation, hepatocyte ballooning, portal inflammation and fibrosis

组别 Groups	编号 No.	脂肪变性 Steatosis	脂肪变性类型 Type of steatosis	炎症 Inflammation		气球样变 Hepatocyteballooning	纤维化 Fibrosis
				小叶 Lobular	汇管区 Portal		
对照组 Control group	1	0	—	0	0	0	0
	2	0	—	0	0	0	0
	3	0	—	0	0	0	0
	4	0	—	0	0	0	0
	5	0	—	0	0	0	0
	6	0	—	0	0	0	0
	7	0	—	0	0	0	0
	8	0	—	0	0	0	0
	9	2	m	0	1	1	1
模型组 Model group	10	3	m=M	0	1	2	0
	11	2	m	0	1	2	0
	12	2	m	0	1	2	1
	13	3	m>M	0	1	1	0
	14	1	m	0	1	0	0
	15	1	—	0	0	0	1
	16	2	m	0	1	1	1
	17	1	m	0	0	1	0
	18	2	m=M	0	1	1	1
C1 组 C1 group	19	1	m	0	0	2	0
	20	2	m>M	0	1	0	0
	21	0	—	0	0	0	0
	22	1	m	0	1	2	0
	23	0	—	0	0	0	0
	24	1	m	0	1	1	1
	25	1	m	0	1	1	0
	26	0	—	0	0	0	0
	27	1	m	0	0	0	0
C2 组 C2 group	28	0	—	0	0	0	0
	29	0	—	0	0	0	0
	30	0	—	0	0	0	0
	31	1	m	0	1	1	0
	32	0	—	0	0	0	0

注:m;微泡脂肪变性;m=M;微泡性脂肪变性与大泡性脂肪变性同时存在;m>M;微泡性脂肪变性较多。
Note. m. Microvesicular steatosis. m=M. Macro- and microvesicular steatosis. m>M. Microvesicular rather than macrovesicular steatosis.

3 讨论

NAFLD 是代谢综合征疾病谱中的重要一员,其发病机制尚未完全阐明,但现已证实其发病过程与胰岛素抵抗密切相关^[5]。本研究通过高热量饲料喂养的方式成功复制了大鼠 NAFLD 模型,表现为:肝指数增大、肝功能损伤、血脂紊乱、肝脂质沉积等病理改变,同时胰岛素耐量试验结果及 HOMA-IR 显示大鼠处于胰岛素抵抗状态,这也进一步证实了胰岛素抵抗在 NAFLD 发病机制中的重要作用。截至目前,并没有针对 NAFLD 的特效治疗药物,多采用改善饮食结构、运动等行为方式改变,结合降脂药物、胰岛素增敏剂、抗氧化剂、保肝药物等对症治疗^[7-8]。

姜黄素是从中药姜黄根茎中提取的活性成分,具有广泛的药理活性,可用于治疗炎症、糖尿病、心

血管疾病、代谢综合征、肿瘤等^[9]。近年来,文献报道了关于姜黄素治疗非酒精性脂肪肝的实验研究,但治疗效果及作用机制尚不明确。舒泳翔等^[10]研究发现,姜黄素干预可改善氧化应激水平,抑制炎症因子释放,同时降低肝细胞凋亡水平,从而有效治疗高脂饮食所致的大鼠 NAFLD。吴鹏波等^[11]认为姜黄素可通过上调自噬相关蛋白表达水平,减轻 NAFLD 大鼠肝组织脂质沉积和炎症反应。另外,也有学者认为姜黄素是一种天然的 11β-HSD1 抑制剂,可通过选择性的抑制 11β-HSD1 活性,从而有效改善胰岛素抵抗和肝脂肪性病变^[12-13]。11β-HSD1 是一种低亲和力、NADPH 依赖的微粒体酶,主要在肝、脂肪、骨骼肌和胰腺中表达,在体内可以催化无活性的 17-羟-11 脱氢皮质酮转化为有活性的皮质醇,从而调节内循环中糖皮质激素水平来发挥生理

效应^[14]。11 β -HSDI 与代谢综合征、2 型糖尿病等密切相关,11 β -HSDI 基因敲除后可改善动物胰岛素抵抗,11 β -HSDI 抑制剂有类似效果^[15-16]。本次研究结果显示,姜黄素治疗对高热量饲料引起的大鼠 NAFLD 有显著改善作用,可以降低肝指数,改善肝功能,降低血脂及肝脂质沉积,减少炎症因子的释放,肝组织切片观察结果与指标检测结果吻合。模型组大鼠肝组织 11 β -HSD1 基因及蛋白表达量均显著升高,姜黄素治疗可有效抑制肝组织内的 11 β -HSD1 基因和蛋白表达,改善胰岛素抵抗,且姜黄素高剂量组以上改善作用更为明显。

综上所述,推测姜黄素作为一种选择性 11 β -HSD1 抑制剂,可有效抑制肝组织内的 11 β -HSD1 基因和蛋白表达,增加胰岛素敏感性,进而发挥对 NAFLD 的治疗作用。

参 考 文 献(References)

- [1] 蔡江帆, 陈民利. 非酒精性脂肪肝炎动物模型的研究概况 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 128-136.
Cai JF, Chen ML. Research progress on animal models of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 128-136.
- [2] Jha P, McDevitt MT, Gupta R, et al. Systems analyses reveal physiological roles and genetic regulators of liver lipid species [J]. Cell Syst, 2018, 6(6): 722-733.
- [3] 刘晓晨, 张社峰, 王改凤. 姜黄素联合有氧运动对糖尿病肝病变和肝中脂肪酸 β 氧化的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(1): 29-35.
Liu XC, Zhang SF, Wang GF. Effects of aerobic exercise combined with curcumin on diabetic liver lesions and fatty acid β -oxidation in liver [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(1): 29-35.
- [4] 孙红爽, 郑文卿, 刘雯, 等. 急性或慢性应激对高热量饲料喂养大鼠 HPA 轴的影响 [J]. 安徽医药, 2010, 14(1): 17-19.
Sun HS, Zheng WQ, Liu W, et al. Effect of acute or chronic stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in high calorie diet fed rats [J]. Anhui Med Pharm J, 2010, 14(1): 17-19.
- [5] 楼琦, 石巧娟, 郭红刚, 等. 非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及病理变化的动态观察 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(3): 5-11.
Lou Q, Shi QJ, Guo HG. The dynamic observation of lipid metabolism and pathological changes in non-alcoholic fatty liver rats [J]. Chin J Comp Med, 2012, 22(3): 5-11.
- [6] 孙红爽, 卮春城, 马红芳, 等. 高热量饲料结合慢性应激致大鼠非酒精性脂肪肝病变化过程的研究 [J]. 安徽农业大学学报, 2015, 42(2): 201-208.
Sun HS, Nie CC, Ma HF, et al. The aggravated process of nonalcoholic fatty liver disease induced by the combination of high-fat-sugar diet and chronic stress in rats [J]. J Anhui Agr Univ, 2015, 42(2): 201-208.
- [7] 周宗涛, 邓利明, 胡丽君, 等. 非酒精性脂肪肝药物治疗靶点及药物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(2): 1363-1374.
Zhou ZT, Deng LM, Hu LJ, et al. Recent advances in research on targets and drugs for treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(2): 1363-1374.
- [8] 王梦瑶, 黄志军. 非酒精性脂肪肝治疗新药研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(20): 2452-2455.
Wang MY, Huang ZJ. Recent advance in novel drug development for non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(20): 2452-2455.
- [9] 严颖, 谭睿陟, 赵长英, 等. 姜黄素对 5/6 肾结扎诱导的慢性肾病小鼠模型肾纤维化的保护作用 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 52-58.
Yan Y, Tan RZ, Zhao CY, et al. Protective effect of curcumin on renal fibrosis induced by 5/6 kidney ligation in the mouse model of chronic renal disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 52-58.
- [10] 舒泳翔, 吴鹏波, 柳健, 等. 姜黄素对实验性大鼠非酒精性脂肪肝病氧化应激、炎症因子及细胞凋亡水平的影响 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(3): 126-130.
Shu YX, Wu PB, Liu J, et al. Curcumin's effect on the level of oxidative stress, inflammation factors and apoptosis in experimental non-alcoholic fatty liver disease rats [J]. J Med Res, 2016, 45(3): 126-130.
- [11] 吴鹏波, 宋琪, 俞媛洁, 等. 姜黄素激活自噬干预非酒精性脂肪肝病模型大鼠氧化应激及炎症反应 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(11): 1720-1725.
Wu PB, Song Q, Yu YJ, et al. Curcumin ameliorates inflammatory reaction and oxidative stress through activation of autophagy in experimental non-alcoholic fatty liver disease rats [J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res, 2020, 24(11): 1720-1725.
- [12] Hu GX, Lin H, Lian QQ, et al. Curcumin as a potent and selective inhibitor of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1: improving lipid profiles in high-fat-diet-treated rats [J]. PLoS One, 2012, 8(3): e49976.
- [13] Yuan X, Li H, Bai H, et al. The 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor protects against the insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 788: 140-151.
- [14] 孙红爽, 卮春城, 马红芳, 等. 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 与胰岛素抵抗及其抑制剂的研究进展 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(8): 1275-1277.
Sun HS, Nie CC, Ma HF, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1), insulin resistance and 11 β -HSD1 inhibitors [J]. J Chin Phys, 2015, 17(8): 1275-1277.
- [15] 邹显彤, 纪立农. 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型在代谢综合征中的作用 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(4): 378-380.
Zou XT, Ji LN. The role of 11 β -HSD1 in metabolic syndrome [J]. Chin J Diabetes, 2015, 23(4): 378-380.
- [16] 张晶晶, 蔡金艳, 郭皎. 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 在 2 型糖尿病中的研究进展 [J]. 食品与药品, 2017, 19(2): 142-147.
Zhang JJ, Cai JY, Guo J. Progress on 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase type 1 in type 2 diabetes mellitus [J]. Food Drug, 2017, 19(2): 142-147.

[收稿日期] 2021-03-26