

槲皮素对镉致小鼠肝脏脂质代谢紊乱模型的保护效应

李自发¹, 张浩¹, 任萌¹, 徐凯勇¹, 胡明会¹, 周苗苗¹, 王可洲²

[1. 山东中医药大学实验动物中心, 济南 250355; 2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)实验动物学院/山东省实验动物中心, 济南 250002]

[摘要] 目的 探究槲皮素对镉致小鼠肝损伤的保护效应及机制。方法 C57BL/6J小鼠分为对照组、镉组(灌胃氯化镉)、槲皮素组(灌胃槲皮素)、镉与槲皮素共处理组(灌胃氯化镉+槲皮素)。给药结束后,测定小鼠体质量、血清中谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)活性及血清与肝组织中总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)含量;HE染色观察肝组织病理学变化,油红O染色观察肝组织脂滴变化;免疫印迹法检测脂质合成关键酶脂肪酸合成酶(FAS)与分解关键酶脂蛋白脂酶(LPL)变化。结果 与对照组相比,镉染毒小鼠体质量显著下降($P<0.01$),血清ALT与AST活性显著升高($P<0.01$),肝组织发生明显肝损伤病理学变化,血清与肝脏中TC和TG含量明显上升($P<0.01$),且肝组织内脂肪滴大量沉积($P<0.01$),肝脏中FAS蛋白水平显著上调($P<0.01$),而LPL蛋白水平显著下调($P<0.01$)。槲皮素干预可显著改善以上各项指标的异常变化($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 槲皮素可通过调节肝脏脂质代谢紊乱,对镉导致的小鼠肝损伤起到保护效应。

[关键词] 槲皮素; 镉; 肝脏损伤; 脂质代谢; C57BL/6J小鼠

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)04-0305-08

Protective Effect of Quercetin on Lipid Metabolism Disorder in Mice Livers Caused by Cadmium

LI Zifa¹, ZHANG Hao¹, REN Meng¹, XU Kaiyong¹, HU Minghui¹, ZHOU Miaomiao¹, WANG Kezhou²

[1. Laboratory Animal Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355 China; 2. College of Laboratory Animal (Shandong Laboratory Animal Center), Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan 250002, China]

Correspondence to: WANG Kezhou, E-mail: wangkezhou_cn@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of quercetin on cadmium-mediated lipid metabolism disorder in livers of mice. **Methods** C57BL/6J mice were divided into four groups: a control group, a quercetin-treated group (quercetin by intragastrical administration), a cadmium-treated group (cadmium chloride by intragastrical administration), and a cadmium plus quercetin co-treated group (cadmium chloride plus quercetin by intragastrical administration). After the administration, mice weight was measured; the activities of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in serum, and the contents of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in both serum and liver were determined; the pathological changes in liver tissues and liver droplets were observed by HE and Oil Red O staining; the expression levels of proteins related to lipogenesis, fatty acid synthase (FAS), and related to lipolysis,

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81974553); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2019MH053); 山东省高等学校"青创科技计划"立项支持团队(2019KJK002)

[作者简介] 李自发(1977—), 男, 高级实验师, 研究方向: 中医药实验动物模型。E-mail: zifa_0611@163.com

[通信作者] 王可洲(1974—), 男, 研究员, 研究方向: 实验动物药理毒理学。E-mail: wangkezhou_cn@163.com

lipoprotein lipase (LPL), in liver were detected by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the mice treated with cadmium showed that the weight was significantly decreased ($P<0.01$), the ALT and AST activities were remarkably increased in serum ($P<0.01$), the pathological changes of liver injury were seen obviously, the TC and TG contents were remarkably elevated in both serum and liver ($P<0.01$), lipid droplets were greatly accumulated ($P<0.01$), the FAS expression in liver was up-regulated ($P<0.01$), while the LPL expression was down-regulated ($P<0.01$). Quercetin intervention significantly alleviated the abnormal changes of the above indicators. **Conclusion** Quercetin can protect mice from cadmium-induced liver injury by regulating lipid metabolism disorder in liver.

[Key words] Quercetin; Cadmium; Liver damage; Lipid metabolism; C57BL/6J mice

随着现代工业的快速发展,金属冶炼和工业废弃物等不断增加,镉已经成为一种广泛存在的环境污染物^[1],且因其半衰期可长达10~25年,一旦进入机体将产生蓄积并持续发挥毒性作用。研究表明,环境中的镉主要通过职业性暴露、香烟、食物链和水等途径进入机体,可对肝脏、肾脏、心脏、骨骼、大脑等多器官以及生殖和免疫系统造成严重损害^[2]。其中,肝脏作为以代谢功能为主的重要器官,在镉等有毒金属的外界刺激下均可引起脂质代谢紊乱而导致肝功能障碍^[3-4]。

近年来,天然药物成分的解毒作用逐渐被发现,其对于有毒金属肝损伤的保护作用效果及机制引起了人们的关注^[5]。槲皮素是一种存在于蔬菜、水果及草本植物中的天然类黄酮,在抗氧化、抗炎、促进脂质代谢方面表现出良好的效果^[6]。据报告,槲皮素可保护肝脏免受铅和其他重金属的毒性影响^[7]。而且,槲皮素能调控脂质稳态,改善肠道菌群结构,调节肝脏脂质代谢蛋白表达,促进肝脏脂质代谢,减少脂质积累^[8-9]。但槲皮素是否对镉暴露所致的肝脂肪代谢紊乱具有保护效应,尚未见报告。因此,本研究采用槲皮素干预镉暴露C57BL/6J小鼠的方法,从血清肝功能指标、肝组织病理变化和肝脂肪代谢3个方面,探索槲皮素对镉致肝损伤的保护效应及机制,为槲皮素临床应用提供理论支撑。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性C57BL/6J小鼠32只,7周龄,体质量为 (20 ± 2) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0006],实

验动物质量合格证编号为1100112011023332。小鼠饲养于山东中医药大学实验动物中心屏障设施[SYXK(鲁)2017-0022],室温 $(22\pm 1)^{\circ}\text{C}$,相对湿度50%~60%,自由进食、饮水,12 h/12 h明暗节律(8:00~20:00光照),适应性饲养1周^[10-11]。动物实验经山东中医药大学实验动物福利伦理审查委员会审批通过(LLSH2019000017),严格按照实验动物使用规范进行。

1.2 实验药品及试剂

槲皮素(美国Sigma公司,批号Q4951,规格10 g/瓶);谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号20190111、20190112);总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)检测试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号182041、197971);BCA蛋白浓度测定试剂盒及标准蛋白(上海碧云天生物技术有限公司,货号P0009);羧甲基纤维素钠(索莱宝科技有限公司,批号20180702);苏木素-伊红染液购自武汉赛维尔生物科技有限公司;氯化镉、无水乙醇、二甲苯、盐酸、氨水和中性树胶购自国药集团化学试剂有限公司。

1.3 动物分组与处理

实验前根据小鼠体质量基线值,分为4组,每组8只,即:对照组、槲皮素组、镉组、镉+槲皮素组。各组小鼠按以下方式进行处理:(1)8:00~9:00槲皮素组和镉+槲皮素组小鼠按100 mg/kg体质量剂量^[12-13]灌胃槲皮素(0.5%羧甲基纤维素钠溶解),灌胃体积为0.1 mL/10 g;对照组和镉组小鼠按相同剂量灌胃羧甲基纤维素钠(纯净水溶解)。(2)15:00~16:00镉组和

镉+槲皮素组小鼠按 2.5 mg/kg 体质量剂量^[14]灌胃氯化镉（纯净水溶解）；对照组和槲皮素组灌胃同等剂量纯水。每日 1 次，持续 8 周。自由饮食饮水，于第 4、8 周称其体质量。待实验结束后，戊巴比妥钠（浓度 1%，50 mg/kg）麻醉小鼠，腹主动脉取血，静置离心后取血清。剥离肝脏，一半肝脏组织置于质量分数为 4% 的多聚甲醛溶液内用于制作石蜡切片，其余部分置于 -80 °C 保存备用。

1.4 肝脏病理分析

肝组织在质量分数为 4% 的多聚甲醛溶液中固定 24 h，随即脱水、透明、石蜡包埋，切成 5 μm 薄片后进行 HE 染色，详细步骤参考文献[15]。同时，将冷冻肝脏组织切成 8 μm 的薄片，置于 37 °C 恒温培养箱中完全干燥后，油红 O 染色，详细步骤参考文献[16]。

1.5 血清与肝脏中生化指标的测定

按照试剂盒说明书测定小鼠血清中 ALT、AST、TC 和 TG 以及肝脏组织中 TC 和 TG 的含量。

1.6 肝组织中脂质代谢关键蛋白表达测定

按照组织蛋白提取试剂盒说明提取各组肝组织中蛋白，采用 BCA 法测定蛋白浓度。制备上样样品，沸水中变性 5 min。按 20 μL/孔上样，

进行电泳。随后采用蛋白质转移、膜封闭、一抗孵育、二抗孵育和显色等标准步骤进行免疫印迹实验。以 β-actin 或 tubulin 蛋白作为参考，用目的蛋白与 β-actin 或 tubulin 蛋白灰度值之比表示组织中目的蛋白脂肪酸合成酶（FAS）与脂蛋白脂酶（LPL）的表达水平。

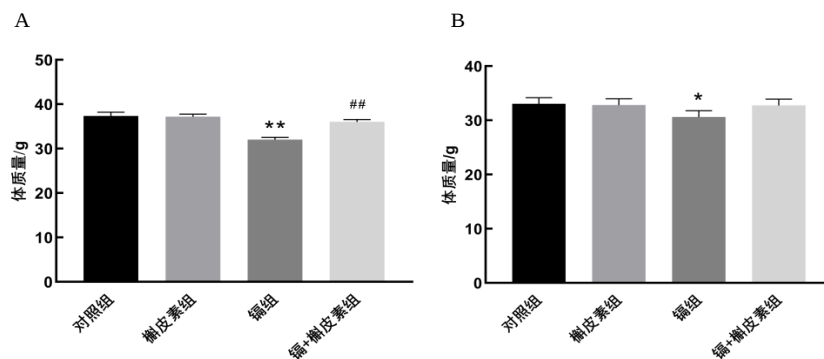
1.7 数据分析

数据采用 GraphPad Prism 8.01 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，参数检验前数据进行正态性和方差齐性检验，两样本均数比较用单尾非配对 *t* 检验；计数资料及率的比较用卡方检验，检验水准设定为 $P < 0.05$ ；偏离平均值两倍及以上标准差的数据被视为异常值^[17]，统计时将其剔除，行为异常的小鼠亦被剔除。

2 结果

2.1 镉暴露对小鼠体质量的影响及槲皮素的保护作用

如图 1 所示，与对照组相比，镉组小鼠体质量于第 4 周（图 1A）、第 8 周（图 1B）出现明显降低（ $P < 0.01$ ， $P < 0.05$ ）。与镉组相比，第 4 周镉+槲皮素组小鼠体质量显著升高（ $P < 0.01$ ），对照组、槲皮素组、镉+槲皮素组之间小鼠体质量无明显变化（ $P > 0.05$ ）。



注：A 为第 4 周，B 为第 8 周；与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与镉组比较，## $P < 0.01$ 。

图 1 镉对小鼠体质量的影响及槲皮素的保护作用

Figure 1 Effect of cadmium on body weight of mice and protective effect of quercetin

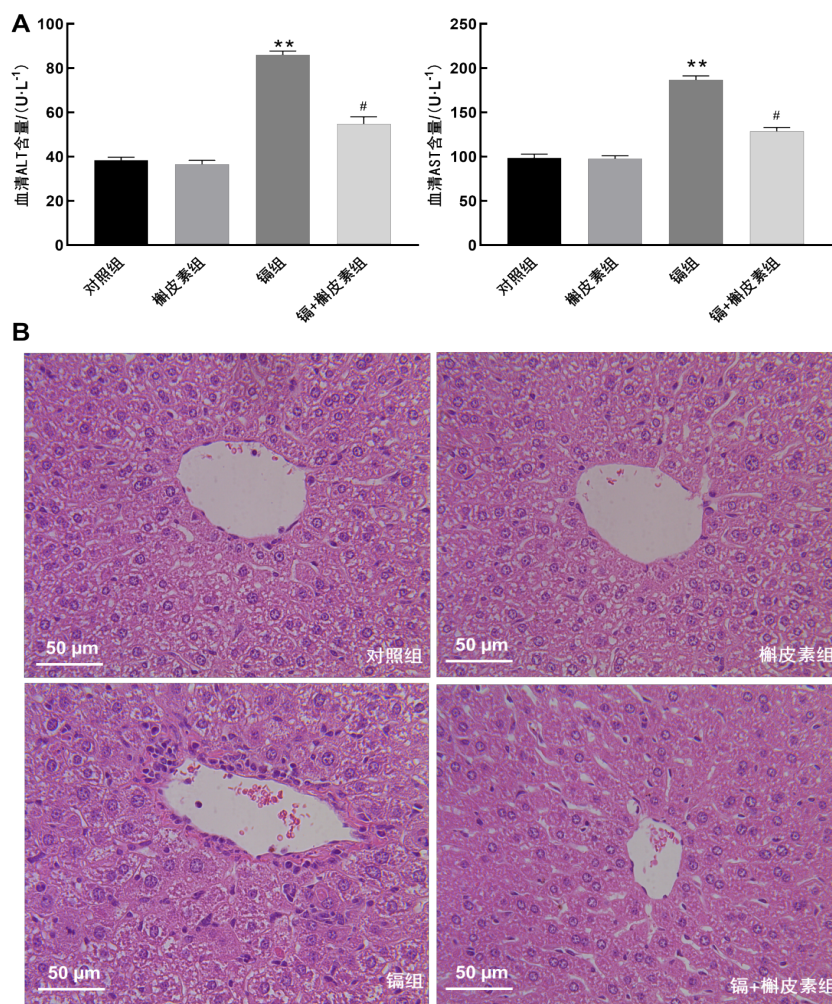
2.2 镉暴露对小鼠肝脏损伤的影响及槲皮素的保护作用

如图 2 所示，与对照组相比，镉组小鼠血清

中 ALT 和 AST 含量显著升高（ $P < 0.01$ ）；与镉组相比，镉+槲皮素组小鼠血清中 ALT 和 AST 含量显著降低（ $P < 0.05$ ）；对照组、槲皮素组、镉+

槲皮素组之间小鼠血清中ALT和AST含量无明显变化 ($P>0.05$) (图2A)。HE染色结果显示, 对照组和槲皮素组小鼠肝脏组织小叶结构清晰, 未见异常; 镉组小鼠肝脏组织局部较大范围的肝

窦扩张, 肝细胞索排列凌乱, 肝细胞胞质中可见少量脂肪空泡; 与镉组相比, 镉+槲皮素组病变有所减轻, 肝小叶结构较清晰, 少量肝窦扩张 (图2B)。



注: ALT为谷丙转氨酶, AST为谷草转氨酶; 与正常对照组比较, ** $P<0.01$; 与镉组比较, # $P<0.05$ 。

图2 镉对小鼠血清ALT和AST含量(A)、肝组织病理学(B)(HE, ×200)的影响及槲皮素的保护作用

Figure 2 Effects of cadmium on serum ALT and AST levels (A), liver histopathology (B) (HE, ×200) in mice and protective effect of quercetin

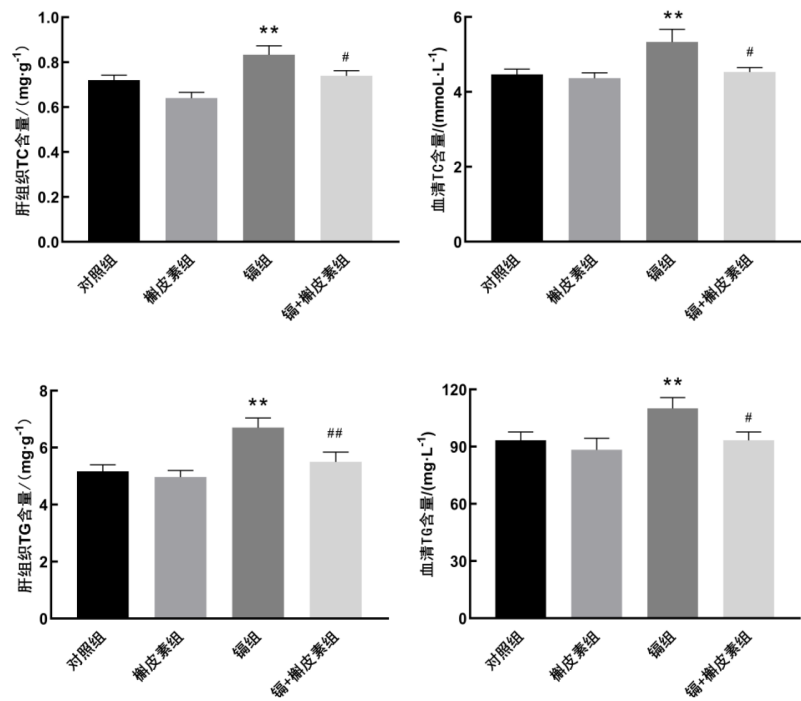
2.3 镉暴露对小鼠血清及肝脏中TC和TG含量的影响及槲皮素的保护作用

如图3所示, 与对照组相比, 镉组小鼠血清及肝脏中TG和TC含量极显著升高 ($P<0.01$); 与镉组相比, 镉+槲皮素组小鼠血清及肝脏中TG和TC含量显著降低 ($P<0.05$); 对照组、槲皮素组、镉+槲皮素组之间小鼠血清及肝脏中TG和

TC含量无明显差异 ($P>0.05$)。

2.4 镉暴露对小鼠肝组织中脂质积累的影响及槲皮素的保护作用

油红O染色结果 (图4) 显示: 与对照组相比, 镉组小鼠肝脏脂滴显著增多; 与镉组相比, 镉+槲皮素组小鼠肝脏脂滴明显减少; 镉+槲皮素组和对照组相比, 小鼠肝脏组织脂滴变化不明显。



注：TG为三酰甘油，TC为总胆固醇；与对照组比较，** $P<0.01$ ；与镉组比较，# $P<0.05$ 。

图3 镉对小鼠血清及肝组织中脂质的影响及槲皮素的保护作用

Figure 3 Effect of cadmium on lipid in serum and liver of mice and protective effect of quercetin

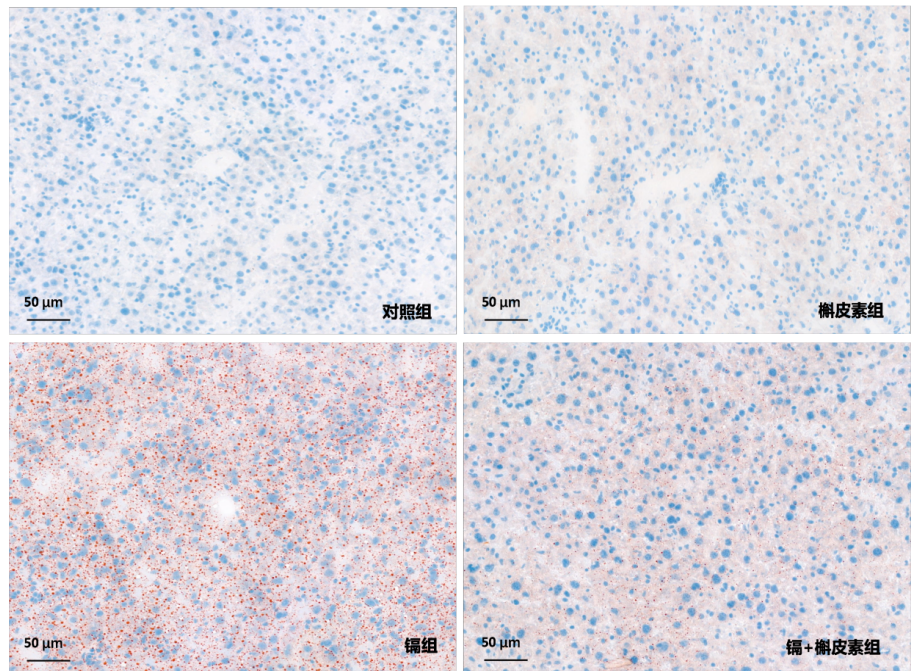


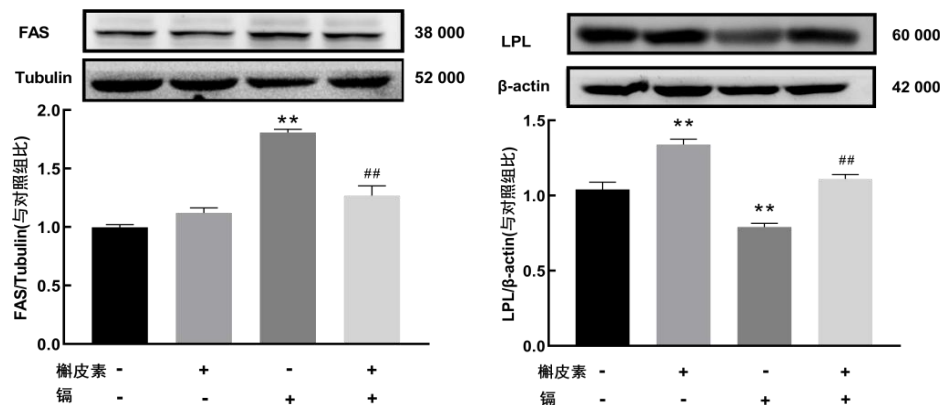
图4 镉对小鼠肝组织中脂质沉积的影响及槲皮素的保护作用(油红O, ×200)

Figure 4 Effect of cadmium on lipid deposition in mice liver and protective effect of quercetin(Oil red O, ×200)

2.5 镉暴露对小鼠肝脏中脂质代谢相关蛋白表达的影响及槲皮素的保护作用

蛋白质印迹检测肝脏脂质代谢相关蛋白表达的变化,结果如图5所示。与对照组相比,镉组的FAS表达量极显著上升 ($P<0.01$),LPL表达

量极显著下降 ($P<0.01$),槲皮素组的LPL表达量极显著上升 ($P<0.01$);与镉组相比,镉+槲皮素组的FAS表达量极显著下降 ($P<0.01$),LPL表达量极显著上升 ($P<0.01$)。结果表明槲皮素可有效缓解镉引起的肝脏脂质代谢紊乱。



注: FAS为脂肪酸合成酶, Tubulin为微管蛋白, LPL为脂蛋白脂酶, β -actin为肌动蛋白; 与正常对照组比较, ** $P<0.01$; 与镉组比较, ## $P<0.01$ 。

图5 镉对小鼠肝组织中FAS和LPL蛋白的影响及槲皮素的保护作用

Figure 5 Effects of cadmium on FAS and LPL proteins in mice liver and the protective effect of quercetin

3 讨论

随着现代工业的发展,镉已经成为一种分布广泛的重金属环境污染物质,主要通过食物链被人和动物吸收并在体内蓄积,可损伤机体内多个组织器官。肝脏作为脂质代谢最活跃的器官之一,也是镉毒性的重要靶器官。研究表明,镉暴露可抑制肝细胞增殖能力,改变肝细胞形态,破坏肝细胞超微结构,最终引起细胞死亡^[18]。体质量变化是反映机体功能正常与否最为直观指标,也是毒理学检测中常用指标之一。动物体质量增长过缓,说明机体的代谢受到威胁,影响正常的生命活动。本研究结果显示,镉暴露小鼠相较于正常小鼠体质量显著降低;进一步结合肝脏病理切片结果发现,镉组小鼠肝脏发生了明显的组织病理学损伤,而槲皮素可以逆转或缓解这种现象,降低镉损伤。

脂质作为一种基本的代谢产物,对于维持细胞功能具有不可替代的作用,而肝脏作为脂质代

谢中心,脂质稳态的变化可导致脂肪变性,长期的脂肪变性将演变为肝硬化^[19]。肝脏脂质代谢由一系列与脂肪生成和分解相关的基因控制。作为肝脏脂质合成的重要激活因子,固醇调节元件结合蛋白-1 (SREBP1)通过上调其下游脂肪合成酶(FAS)和乙酰辅酶A羧化酶(ACC)基因表达来调控脂质生成过程^[20]。同样,PPAR- γ 活化也可引起肝组织脂肪生成增加^[21]。此外,LPL、CPT和HSL是3种关键的脂类酶,分别负责水解血浆脂蛋白中的三酰甘油、在细胞内降解三酰甘油,以及将二酰甘油降解为单酰甘油^[22]。PPAR- α 通过参与线粒体 β 氧化和过氧化物酶体的氧化,在肝脂质降解中发挥关键作用^[23]。前期的研究发现,镉暴露可通过增强胆甾醇酯转移蛋白(CETP)活性,加重斑马鱼的高脂血症和脂肪肝变化^[24]。慢性镉暴露可对蜚蠊幼虫造成肝脏组织病理学损伤、基因表达改变和脂肪酸代谢紊乱^[25]。本研究结果显示,小鼠暴露于镉环境中可引起血清和肝脏中TC和TG含量上升,肝

脏脂质合成关键酶FAS的表达增加,以及脂质分解代谢酶LPL合成下降,进而导致脂滴在肝脏中不断沉积。本研究与上述文献结果一致,表明镉可引起肝脏脂质代谢紊乱和肝脏损伤。

槲皮素广泛存在于植物的各个部位,如蔬菜、水果、蜂蜜、红茶、葡萄酒及橄榄油中,具有抗氧化、降脂减肥、降血糖、抗肿瘤、抗炎症等多种生理活性作用,对动物机体的脂肪沉积和代谢具有重要的调节作用^[26-27]。研究发现,10、20、40 mg/L 槲皮素可降低脂肪细胞中PPAR- γ mRNA及蛋白表达,进而降低FATP1、FAS mRNA表达及蛋白含量。LPL基因多态性与猪、肉鸡等脂肪沉积相关^[28-29],而日粮脂肪酸、能量水平和一些天然植物也能调控LPL基因表达^[30-31],槲皮素可显著降低鸡脂肪细胞中LPL基因表达,减少脂蛋白水解,达到抑制脂肪沉积的效果。同时,黄酮类物质可通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、二酰甘油酰基转移酶(DGAT)以及微粒体TG转移蛋白(MTP)途径抑制细胞TG聚积^[32]。本研究发现,与镉组相比,添加槲皮素共处理的小鼠血清和肝脏中TC和TG含量都显著下降,同时FAS蛋白的表达也降低,LPL蛋白的表达升高,这表明槲皮素可以缓解镉导致的脂质代谢紊乱。

综上所述,本研究结果表明镉暴露可使小鼠体质量下降,肝脏组织结构发生病变,肝脏TC和TG水平上升,肝脏脂质合成增加而分解降低,致肝脏脂质代谢紊乱。槲皮素对镉所致的肝脏脂质代谢紊乱有一定保护作用,这可能是通过调节ALT、AST、TC、TG含量以及FAS和LPL蛋白水平的途径来实现,可为临床应用槲皮素预防镉中毒提供依据。

参考文献:

- [1] LIU X J, TIAN G J, JIANG D, et al. Cadmium (Cd) distribution and contamination in Chinese paddy soils on national scale[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2016, 23(18):17941-17952. DOI:10.1007/s11356-016-6968-7.
- [2] CHEN S, LIU G, LONG M, et al. Alpha lipoic acid attenuates cadmium-induced nephrotoxicity via the mitochondrial apoptotic pathways in rat[J]. J Inorg Biochem, 2018, 184: 19-26. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.04.001.
- [3] ZHOU Z, LU Y H, PI H F, et al. Cadmium exposure is associated with the prevalence of dyslipidemia[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(3-4):633-643. DOI:10.1159/000452576.
- [4] GO Y M, SUTLIFF R L, CHANDLER J D, et al. Low-dose cadmium causes metabolic and genetic dysregulation associated with fatty liver disease in mice[J]. Toxicol Sci, 2015, 147(2): 524-534. DOI: 10.1093/toxsci/kfv149.
- [5] UNSAL V, DALKIRAN T, ÇIÇEK M, et al. The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: a review[J]. Adv Pharm Bull, 2020, 10(2):184-202. DOI:10.34172/apb.2020.023.
- [6] BATIHA G E, BESHBIHY A M, IKRAM M, et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin[J]. Foods, 2020, 9(3): E374. DOI: 10.3390/foods9030374.
- [7] MOHAMMED G M, SEDKY A, ELSAWY H. A study of the modulating action of quercetin on biochemical and histological alterations induced by lead exposure in the liver and kidney of rats[J]. Chin J Physiol, 2017, 60(3):183-190. DOI:10.4077/CJP.2017.BAF439.
- [8] PENG L, ZHANG Q, ZHANG Y, et al. Effect of Tartary buckwheat, rutin, and quercetin on lipid metabolism in rats during high dietary fat intake[J]. Food Sci Nutr, 2020, 8(1): 199-213. DOI: 10.1002/fsn3.1291.
- [9] PORRAS D, NISTAL E, MARTÍNEZ-FLÓREZ S, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 102: 188-202. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037.
- [10] 蓝田丰, 艾纯旭, 衣帅, 等. C57BL/6J小鼠亚慢性镉中毒模型的建立[J]. 中国兽医学报, 2013, 33(5): 730-733. DOI:10.16303/j.cnki.1005-4545.2013.05.006.
- [11] FUJIWARA Y, LEE J Y, BANNO H, et al. Cadmium induces iron deficiency Anemia through the suppression of iron transport in the duodenum[J]. Toxicol Lett, 2020, 332: 130-139. DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.07.005.
- [12] HALDER S, KAR R, CHAKRABORTY S, et al. Cadmium level in brain correlates with memory impairment in F1 and F2 generation mice: improvement with quercetin[J]. Environ Sci Pollut Res Int,

- 2019, 26(10): 9632-9639. DOI: 10.1007/s11356-019-04283-2.
- [13] 李敏. 槲皮素对氧化损伤小鼠视网膜的保护作用研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [14] ABDALLA F H, SCHMATZ R, CARDOSO A M, et al. Quercetin protects the impairment of memory and anxiogenic-like behavior in rats exposed to cadmium: Possible involvement of the acetylcholinesterase and Na^+ , K^+ -ATPase activities[J]. *Physiol Behav*, 2014, 135: 152-167. DOI:10.1016/j.physbeh.2014.06.008.
- [15] LV C, LI R, LIU X P, et al. Pathogenicity comparison of duck Tembusu virus in different aged Cherry Valley breeding ducks[J]. *BMC Vet Res*, 2019, 15(1): 282. DOI:10.1186/s12917-019-2020-8.
- [16] LIU L, LI C Y, FU C Y, et al. Dietary niacin supplementation suppressed hepatic lipid accumulation in rabbits[J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2016, 29(12): 1748-1755. DOI:10.5713/ajas.15.0824.
- [17] ZAIDAN H, GAISLER-SALOMON I. Prereproductive stress in adolescent female rats affects behavior and corticosterone levels in second-generation offspring[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 58: 120-129. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.013.
- [18] 努扎艾提·艾比布, 张艳慧, 阿斯娅·克里木, 等. 不同 Zn、Cu 水平对香根草 (*Vetiveria zizanioides*) 体内 Cd 积累及生理指标的影响[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2012, 43(5): 543-550.
- [19] BRADBURY M W. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(2): G194-G198. DOI: 10.1152/ajpgi.00413.2005.
- [20] SHIMANO H, SATO R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(12): 710-730. DOI:10.1038/nrendo.2017.91.
- [21] YOU M, ARTEEL G E. Effect of ethanol on lipid metabolism[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2): 237-248. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.037.
- [22] ZHENG J L, LUO Z, HU W, et al. Dietary fenofibrate reduces hepatic lipid deposition by regulating lipid metabolism in yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco* exposed to waterborne Zn[J]. *Lipids*, 2015, 50(4): 417-426. DOI:10.1007/s11745-015-3999-7.
- [23] MONTAGNER A, POLIZZI A, FOUCHÉ E, et al. Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD[J]. *Gut*, 2016, 65(7): 1202-1214. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310798.
- [24] KIM J Y, KIM S J, BAE M A, et al. Cadmium exposure exacerbates severe hyperlipidemia and fatty liver changes in zebrafish via impairment of high-density lipoproteins functionality[J]. *Toxicol In Vitro*, 2018, 47: 249-258. DOI:10.1016/j.tiv.2017.11.007.
- [25] JU Z Q, YA J, LI X Y, et al. The effects of chronic cadmium exposure on *Bufo gargarizans* larvae: Histopathological impairment, gene expression alteration and fatty acid metabolism disorder in the liver[J]. *Aquat Toxicol*, 2020, 222: 105470. DOI: 10.1016/j.aquatox.2020.105470.
- [26] VIDYASHANKAR S, SANDEEP VARMA R, PATKI P S. Quercetin ameliorate insulin resistance and up-regulates cellular antioxidants during oleic acid induced hepatic steatosis in HepG2 cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(2): 945-953. DOI:10.1016/j.tiv.2013.01.014.
- [27] ANGST E, PARK J L, MORO A, et al. The flavonoid quercetin inhibits pancreatic cancer growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Pancreas*, 2013, 42(2): 223-229. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318264ccae.
- [28] 李垚, 赵伟, 欧阳文文, 等. 槲皮素对肉鸡脂肪细胞脂质代谢作用[J]. *东北农业大学学报*, 2013, 44(3): 58-65. DOI:10.19720/j.cnki.issn.1005-9369.2013.03.012.
- [29] 蒋瑞瑞, 赵桂苹, 陈继兰, 等. 爱拔益加肉鸡和北京油鸡脂肪代谢及其相关基因表达的比较研究[J]. *动物营养学报*, 2010, 22(5): 1334-1341. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2010.05.031.
- [30] JINNO Y, NAKAKUKI M, KAWANO H, et al. Eicosapentaenoic acid administration attenuates the pro-inflammatory properties of VLDL by decreasing its susceptibility to lipoprotein lipase in macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 566-572. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.046.
- [31] BOURAOUI L, CRUZ-GARCIA L, GUTIÉRREZ J, et al. Regulation of lipoprotein lipase gene expression by insulin and troglitazone in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) adipocyte cells in culture[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2012, 161(1): 83-88. DOI:10.1016/j.cbpa.2011.09.008.
- [32] CASASCHI A, RUBIO B K, MAIYOH G K, et al. Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase (DGAT) and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) by the flavonoid, taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 176(2): 247-253. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2004.05.020.
- (收稿日期: 2020-12-28 修回日期: 2021-05-20)