论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201412125

SREBP-1c在白藜芦醇预防大鼠非酒精性脂肪肝发生中的作用

高燕翔,张 勇,刘 裕,张乾勇,糜漫天 (400038 重庆,第三军医大学军事预防医学院营养与食品安全研究中心,重庆市营养与食品安全重点实验室,重庆市医学营养研究中心)

[摘要] **目的** 探讨固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)在白藜芦醇(resveratrol,RSV)预防大鼠通过高脂膳食形成非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)过程中的作用。**方法** 40只8周龄雄性SD大鼠按随机数字表法分为4组:对照组(基础饲料,Con组)、高脂膳食组(基础饲料+猪油,HF组),高脂膳食+50 mg/kg RSV组(每天50 mg/kg RSV,HFR50组)和高脂膳食+100 mg/kg RSV组(每天100 mg/kg RSV,HFR100组)。干预8周,每周称量动物体质量和食物消耗量,干预后检测血清和肝脏中脂质含量,肝脏组织HE染色观察脂肪变性情况,Western blot检测pAMPK、SIRT1、SREBP-1c、FAS的蛋白表达以及实时定量PCR分析SREBP-1c和FAS mRNA表达,染色质免疫共沉淀法分析FAS启动子序列SRE与SREBP-1c的结合程度。**结果** 白藜芦醇在不影响日常能量摄入的情况下能减少高脂喂养大鼠的体质量($P<0.05$);白藜芦醇显著降低高脂喂养大鼠血清和肝脏中TG含量($P<0.05$);高脂喂养诱导大鼠肝脂肪变性,导致大鼠的肝内SIRT1和pAMPK蛋白表达降低($P<0.05$)、SREBP-1c和FAS mRNA及蛋白表达升高($P<0.05$)、FAS启动子SRE与SREBP-1c的结合程度增加($P<0.05$),而白藜芦醇的干预能显著抑制上述效应($P<0.05$)。**结论** 白藜芦醇通过上调高脂喂养大鼠肝内pAMPK与SIRT1蛋白表达和下调SREBP-1c表达与转录活性,预防NAFLD的发生。

[关键词] 白藜芦醇;非酒精性脂肪肝;固醇调节元件结合蛋白-1c
[中图法分类号] R151.3; R394.2; R575.5 [文献标志码] A

SREBP-1c is involved in preventive effect of resveratrol on pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in rats

Gao Yanxiang, Zhang Yong, Liu Yu, Zhang Qianyong, Mi Mantian (Research Center for Nutrition and Food Safety, Chongqing Key Laboratory of Nutrition and Food Safety, Chongqing Center of Medical Nutrition, College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the role of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) in preventive effect of resveratrol (RSV) on the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats treated with high-fat diet. **Methods** Forty eight-week-old male SD rats were randomly divided into 4 groups: control group treated with normal diet, high-fat diet group treated with normal diet and lard, high-fat diet + 50 mg/kg RSV group, and high-fat diet + 100 mg/kg RSV group. During 8-week intervention, the body mass and food consumption were weighed weekly for each rat. After the intervention, the concentrations of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in the serum and liver were measured. The hepatic steatosis was observed by histological staining with hematoxylin and eosin. The protein levels of pAMPK, SIRT1, SREBP-1c and FAS were determined by Western blotting, and the mRNA levels of SREBP-1c and FAS were measured by quantitative real-time PCR. Meanwhile, the binding degree of FAS promoter sequence SRE and SREBP-1c was analyzed by chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay. **Results** RSV reduced the body mass of the high-fat fed rats ($P<0.05$), but their daily energy intake had no obvious

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81273059)
[通信作者] 张乾勇,E-mail: zqianyong@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150324.1318.012.html(2015-03-24)

change. RSV significantly lowered TG levels in the serum and liver of the high-fat fed rats($P<0.05$). High-fat diet induced hepatic steatosis, and resulted in low protein expression of pAMPK and SIRT1 in the liver of the rats ($P<0.05$), high mRNA and protein expression of SREBP-1c and FAS ($P<0.05$), and high binding degree of SRE and SREBP-1c ($P<0.05$), while RSV significantly inhibited these effects ($P<0.05$). **Conclusion** RSV can prevent the occurrence of NAFLD in the high-fat fed rats through up-regulating pAMPK and SIRT1 and down-regulating SREBP-1c and transcriptional activity.

[**Key words**] resveratrol; nonalcoholic fatty liver disease; sterol-regulatory element binding protein-1c

Supported by the General Program of National Nature Science Foundation of China (81273059). Corresponding author: Zhang Qianyong, E-mail: zqianyong@sina.com

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率近年来逐渐升高,已经成为威胁人类健康的主要公共卫生问题之一[1-3]。我国发达城市部分人群NAFLD发生率已经超过20%,而目前关于NAFLD的治疗尚无明确的方法[1-2]。白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种天然的多酚类植物化合物,研究发现RSV具有很多健康生物学效应,包括抗氧化、抗衰老、抗癌症、诱导自噬以及改善脂质代谢等[4-5]。最近的动物研究表明,RSV能够明显改善高脂饮食诱导的大鼠肝脏脂肪变性和炎症的发生、发展[6-9]。固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol-regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)是肝脏脂质代谢的关键调控者,激活SREBP-1c不仅促进肝脏脂肪酸和甘油三酯的合成,还抑制甘油三酯的转运。本研究通过给予大鼠高脂饲料建立体内NAFLD模型,以探讨SREBP-1c在白藜芦醇预防NAFLD发生中的作用,旨在为RSV防治NAFLD提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

白藜芦醇购自上海辞源生物科技有限公司;总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)检测试剂盒为中生北控生物科技有限公司产品;TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司;SYBR Green实时定量RT-PCR试剂盒购自重庆波尔生物科技有限公司;多克隆兔抗鼠抗体磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK, BS-4002R)、沉默调节蛋白1抗体(SIRT1, BS-0921R)、脂肪酸合成酶抗体(FAS, BS-1498R)和SREBP-1c(BS-1402R)购自北京博奥生物集团有限公司;染色质免疫沉淀试剂盒购自美国Millipore公司;RIPA裂解缓冲液购自北京碧云天生物技术研究所。

1.2 动物与实验设计

成年健康清洁级雄性SD大鼠($n=40$),体质量160~190 g,购自第三军医大学实验动物中心。40只大鼠按随机数字表法分为4组:对照组(基础饲料, Con组)、高脂膳食组(基础饲料+猪油, HF组),高脂膳食+50 mg/kg RSV组(每天50 mg/kg RSV, HFR50组)和高脂膳食+100 mg/kg RSV组(每天100 mg/kg RSV, HFR100组),基础饲料含能量16.1 kJ/g,蛋白质、碳水化合物和脂肪的供能比分别为20%、70%和10%,高脂膳食含能量19.5 kJ/g,蛋白质、碳水化合物和脂肪的供能比分别为20%、35%和45%,脂肪的主要来源是猪油。在整个实验期间,大鼠自由采食水和饲料。RSV干预采用灌胃方式。干预8周,每周称量动物体质量和食物消耗量。干预结束时,大鼠禁食过夜,实施安乐死并取出肝脏与血液备用。

1.3 HE染色进行NAS评分

肝组织石蜡切片,HE染色,在光学显微镜(尼康,日本)下用NAS评分对病理组织进行分析[10-11]。NAS评分由4个半定量分的成绩汇总:脂肪变性(0~3)、小叶内炎症(0~2)、肝细胞气球(0~2)以及间质纤维化(0~4)。

1.4 肝脏TC和TG含量检测

按试剂盒说明书检测肝脏TC和TG[12]。

1.5 血脂检测

采用自动分析仪(Olympus AU5400,日本)分析血清TC、TG的浓度。

1.6 RNA提取和实时定量PCR分析SREBP-1c和FAS mRNA的表达

使用TRIzol试剂提取大鼠肝脏总RNA,用分光光度计定量后,SuperScript™第1链合成系统进行反转录。以GAPDH和β-actin用作内参,实时定量PCR分析SREBP-1c和FAS mRNA的表达水平。引物序列如下:SREBP-1c正义链5′-GTACAGAAAGTTGCAGGGGAAG-3′和反义链5′-ACATAGCACCAACATGGGATTC-3′; FAS正义链5′-GATGAAGAGGGACCATAAAGA-3′和反义链5′-GAACTGGCGTCAATGTTGTA-3′; GAPDH正义链5′-TGTGAACGGATTTGGCCGTA-3′和反义链5′-GATGGTGATGGGTTTCCCGT-3′; β-actin正义链5′-CCACCATGTACCCAGGCATT-3′和反义链5′-CGGACTCATCGTACTCCTGC-3′。含有4 μL的cDNA模板,19 μL的SYBR及酶的混合物,2 μL的各引物体

系进行扩增:94 ℃变性5 min,然后35个循环的扩增步骤(变性94 ℃ 15 s,在60 ℃下进行1 min退火和延伸)。所有定量PCR的方法,包括引物的设计,进行PCR环境验证和定量方法是根据MIQE准则执行[13]。

1.7 Western blot检测pAMPK、SIRT1、SREBP-1c和FAS的蛋白表达

肝脏用RIPA裂解液提取总蛋白。由Bradford方法定量后,将80 μg蛋白重悬于5×SDS缓冲液中,分离于12%的SDS-PAGE,转膜于PVDF膜,封闭于5%奶粉中2 h,探测印迹放在1∶1 000稀释的一抗(多克隆抗体特异性磷酸化的AMPK、SIRT1、FAS和SREBP-1c)中4 ℃过夜,然后用相应的二抗孵育1 h,然后用化学发光法曝光。最后,将印迹灰度值扫描进行光密度分析。

1.8 染色质免疫共沉淀法分析FAS启动子序列固醇调节元件(SRE)与SREBP-1c的结合程度

用手术刀把0.03 g组织切碎成小块,37%甲醛固定后用甘氨酸终止反应。在冰上用75 W超声1 s后停歇5 s,总共90次,共9 min。1 μg SREBP-1c和正常兔IgG(Millipore公司)抗体用于交联蛋白质/DNA的免疫沉淀,然后进行蛋白质/DNA复合物的洗脱,反转交联的蛋白质/DNA复合物以游离DNA,用离心柱纯化DNA等步骤,最后进行实时定量PCR扩增SREBP-1c结合于FAS启动子位点的DNA片段。引物序列为:正义链5′-GGCATCACCCCACCGACG-3′和反义链5′-GCTCCCTCTAGGCCGCGC-3′。

1.9 统计学分析

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,应用SPSS 17.0统计软件对数据进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 RSV干预对大鼠摄食量和体质量的影响

通过8周的干预,HF组大鼠体质量显著高于Con组($P<0.05$),而RSV干预在不影响大鼠每日能量摄入的情况下能使高脂饲养大鼠体质量下降($P<0.05$)。但50 mg和100 mg RSV干预未观察到剂量效应关系(表1)。

表1 白藜芦醇对大鼠体质量和每日能量摄入的影响
($n=10,\bar{x}\pm s$)

组别	初始体质量(g)	终末体质量(g)	第8周每天食物摄入量(g)	第8周每天能量摄入量(kJ)
Con组	172±12	230±16	17.8±2.1	286±33
HF组	173±10	296±21[a]	15.9±1.5[a]	309±28
HFR50组	173±10	257±18[ab]	16.0±1.7[a]	312±34
HFR100组	174±10	271±18[ab]	16.0±1.4[a]	313±28

a:$P<0.05$,与Con组比较;b:$P<0.05$,与HF组比较

2.2 RSV对大鼠脂代谢影响

HF组大鼠血清和肝脏中TC和TG的浓度显著增加($P<0.05$),而RSV干预能显著削弱高脂膳食所引起的TG含量的升高($P<0.05$),但RSV对TC的影响较小(表2)。

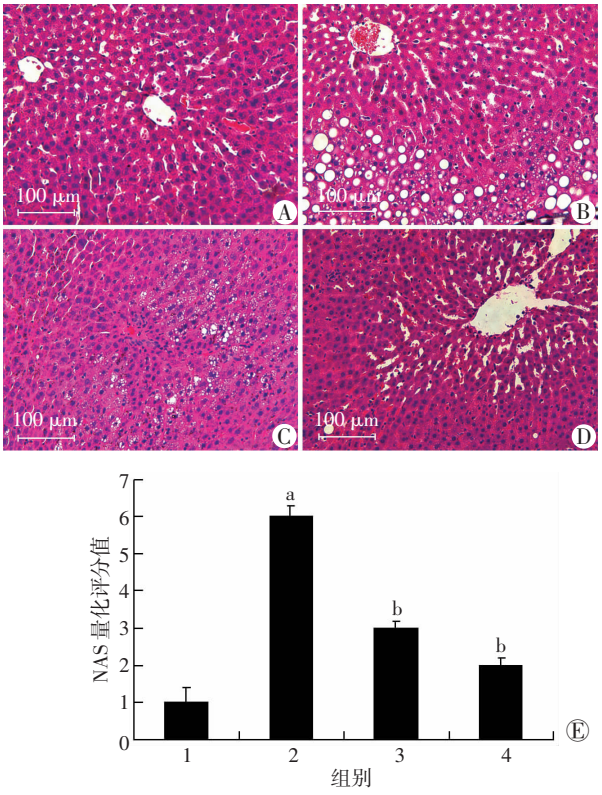
表2 白藜芦醇对NAFLD大鼠血脂浓度的影响
($n=10,\bar{x}\pm s$)

组别	血清TC(mmol/L)	血清TG(mmol/L)	肝脏TC(μmol/g)	肝脏TG(μmol/g)
Con组	1.25±0.26	0.57±0.15	4.7±0.5	7.2±0.8
HF组	2.38±0.58[a]	0.91±0.14[a]	6.8±1.2[a]	11.0±1.8[a]
HFR50组	2.47±0.58[a]	0.69±0.13[b]	6.1±1.5[a]	8.1±2.1[b]
HFR100组	2.24±0.49[a]	0.66±0.17[b]	6.7±1.2[a]	8.9±1.1[ab]

a:$P<0.05$,与Con组比较;b:$P<0.05$,与HF组比较

2.3 RSV对高脂膳食诱导大鼠NAFLD的影响

高脂饮食饲养8周后,大鼠肝脏出现了大量的脂肪沉积,部分小叶内出现炎性浸润和肝细胞气球样变,而RSV干预能显著降低肝内脂肪沉积和炎性浸润;NAS量化评分结果表明,RSV可有效地改善由高脂饮食诱导的肝脂肪变性($P<0.05$,图1)。

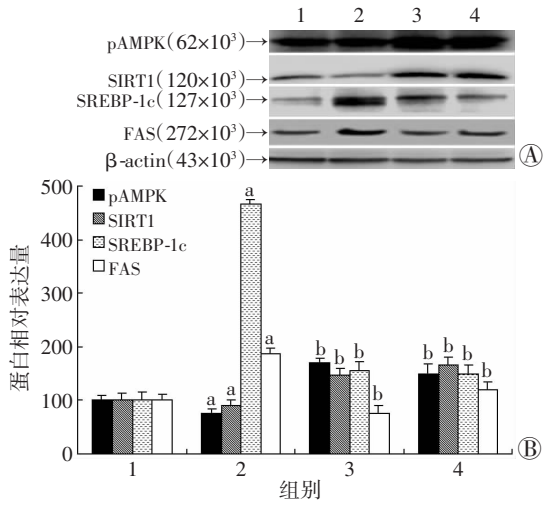


A~D:分别为Con组、HF组、HFR50组、HFR100组HE染色结果;E:NAS量化评分结果 1:Con组;2:HF组;3:HFR50组;4:HFR100组;a:$P<0.05$,与Con组比较;b:$P<0.05$,与HF组比较

图1 RSV干预后各组大鼠肝脏组织HE染色结果和NAS量化评分

2.4　RSV 对高脂膳食大鼠肝脏 pAMPK、SIRT1、SREBP-1c 与 FAS 蛋白表达的影响

与 Con 组比较，HF 组 pAMPK 和 SIRT1 蛋白表达显著下调（$P<0.05$）；与 HF 组比较，HFR50 组与 HFR100 组 pAMPK、SIRT1 表达显著增加（$P<0.05$）；与 Con 组比较，HF 组 SREBP-1c 与 FAS 蛋白表达显著上调（$P<0.05$）；与 HF 组比较，HFR50 组与 HFR100 组 SREBP-1c 与 FAS 蛋白表达显著下调（$P<0.05$，图 2）。

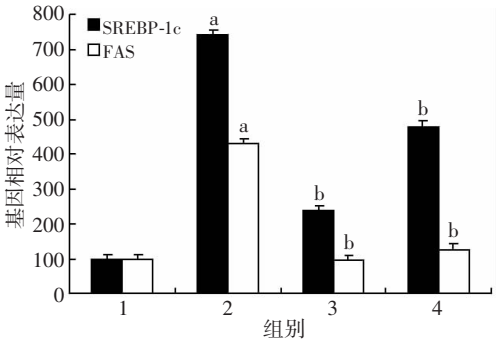


A：Western blot 检测结果；B：pAMPK、SIRT1、SREBP-1c 和 FAS 蛋白半定量分析结果　1：Con 组；2：HF 组；3：HFR50 组；4：HFR100 组；a：$P<0.05$，与 Con 组比较；b：$P<0.05$，与 HF 组比较

图 2　RSV 对各组大鼠肝脏 pAMPK、SIRT1、SREBP-1c 和 FAS 蛋白表达的影响

2.5　RSV 对高脂膳食大鼠肝脏 SREBP-1c 与 FAS mRNA 表达的影响

与 Con 组比较，HF 组 SREBP-1c 和 FAS mRNA 表达显著增加（$P<0.05$）；与 HF 组比较，HFR50 组与 HFR100 组显著下调 SREBP-1c 和 FAS mRNA 表达（$P<0.05$，图 3）。

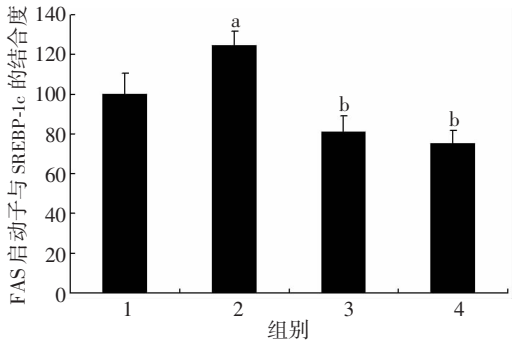


1：Con 组；2：HF 组；3：HFR50 组；4：HFR100 组　a：$P<0.05$，与 Con 组比较；b：$P<0.05$，与 HF 组比较

图 3　RT-PCR 检测各组大鼠 SREBP-1c 和 FAS 的基因表达

2.6　RSV 对 SREBP-1c 与 FAS 的启动子 SRE 结合情况的影响

ChIP 实验结果表明，与 Con 组比较，HF 组大鼠肝脏中结合到 FAS 基因启动子 SRE 序列的 SREBP-1c 转录因子显著增加（$P<0.05$），而 HFR50 组与 HFR100 组显著抑制 SREBP-1c 与 FAS 的启动子 SRE 的结合（$P<0.05$，图 4）。



1：Con 组；2：HF 组；3：HFR50 组；4：HFR100 组　a：$P<0.05$，与 Con 组比较；b：$P<0.05$，与 HF 组比较

图 4　RSV 对各组 SREBP-1c 与 FAS 的启动子 SRE 结合的影响

3　讨论

NAFLD 的特点是脂肪堆积在肝细胞中，在光镜下细胞质内有很多小脂滴[14]。NAFLD 的发病机制目前尚未很好地阐释，且 NAFLD 的治疗仍存在争议。有研究表明，白藜芦醇可显著改善脂质代谢，动物实验结果显示，通过每天 50 mg/kg 白藜芦醇干预，脂肪组织和肝脏脂肪积累明显减少，提高了脂肪酸在骨骼肌的氧化和降低血脂[15-16]。本研究发现喂食高脂肪饮食 8 周的大鼠，肝脏具有典型的脂肪变性，细胞内有较多的脂滴，部分肝细胞表现为气球样变性，而 RSV 干预组大鼠肝脏脂肪变性程度减轻。NAS 评分可作为脂肪肝半定量的“分级”评价[10-11]，而分析肝脏甘油三酯的含量可以更客观和准确地判断肝脏脂肪变性程度。上述两种方法都表明 RSV 可有效改善高脂膳食导致的肝脏脂肪变性。

本研究发现高脂膳食显著促进 SREBP-1c 的表达，而 RSV 干预显著抑制上述效应。SREBP-1c 在肝脏脂肪合成调节中是最重要的转录因子，在 NAFLD 的发生、发展过程中发挥重要作用[17-18]。SREBP-1c 在内质网的膜中合成，在细胞核中发挥作用，在细胞质中以未成熟的形式表达，而水解之后的成熟片段进入细胞核，与它自己的或靶基因的启动子区域的 SRE 结合，从而激活 SREBP-1c 应答基因的转录，促进肝脏内脂肪生成。本研究还发现 RSV 显著抑制 SREBP-1c 与 FAS 的启动子 SRE 的结合，其下游靶基因 FAS mRNA 和蛋白的表达量与 SREBP-1c 的改变是一致的。这表

明 RSV 抑制 SREBP-1c 的表达与活性,下调 FAS 等脂肪合成基因的表达,减少肝脏脂肪合成,从而改善肝脏的脂肪蓄积和脂肪变性。

SREBP-1c 的转录活性还与其磷酸化以及乙酰化水平有关[19]。RSV 不仅是 SIRT1 的天然激活剂,也能激活 AMPK[5]。SIRT1 降低 SREBP-1c 的乙酰化水平,改变脂质代谢的基因表达模式;AMPK 能促进胰岛素的敏感性,并调节脂质代谢,一旦 AMPK 的 Thr172 位点磷酸化,AMPK 被活化,就会磷酸化 SREBP-1c。本研究表明,高脂膳食喂养导致大鼠肝脏磷酸化 AMPK 水平和 SIRT1 蛋白水平显著下降,而 RSV 干预后其蛋白表达增加。这与其他研究结果基本一致[20]。

本研究只观察了动物现象和一些潜在的分子通路,接下来将通过软脂酸建立体外肝细胞脂肪变性模型,深入探讨白藜芦醇通过 SREBP-1c 影响 NAFLD 发生的分子机制,同时采用随机对照试验(RCT)研究白藜芦醇对 NAFLD 患者的人群干预效应;围绕 SREBP-1c 这一条主干线,从体外肝细胞脂肪变性模型、实验动物模型和人群干预 3 个不同层面研究白藜芦醇对 NAFLD 的影响及其分子机制。

综上所述,本研究表明,高脂饮食导致大鼠的血清和肝脏中 TG 浓度增加,诱导 NAFLD 的形成,RSV 干预可显著预防高脂膳食诱导 NAFLD 的发生,RSV 可能通过上调 pAMPK 和 SIRT1 蛋白表达,下调 SREBP-1c 的表达和转录活性,抑制 FAS 等脂肪合成基因的表达,减少肝脏 TG 含量,从而发挥其预防高脂膳食诱导大鼠 NAFLD 发生、发展的作用。这为 RSV 在预防 NAFLD 的药理学靶点上提供了新的见解。

参考文献:

[1] Smith B W, Adams L A. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2011, 48(3): 97 – 113.

[2] Fan J G, Farrell G C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204 – 210.

[3] Williams C D, Stengel J, Asike M I, *et al*. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 124 – 131.

[4] Tome-Carneiro J, Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, *et al*. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from *in vitro* studies to human evidence[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(34): 6064 – 6093.

[5] Chen M L, Yi L, Jin X, *et al*. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway[J]. Autophagy, 2013, 9(12): 2033 – 2045.

[6] Li L, Hai J, Li Z, *et al*. Resveratrol modulates autophagy and NF-kappaB activity in a murine model for treating non-alcoholic fatty liver disease[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 63: 166 – 173.

[7] Xin P, Han H, Gao D, *et al*. Alleviative effects of resveratrol on nonalcoholic fatty liver disease are associated with up regulation of hepatic low density lipoprotein receptor and scavenger receptor class B type Ⅰ gene expressions in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 52: 12 – 18.

[8] Shang J, Chen L L, Xiao F X, *et al*. Resveratrol improves nonalcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase[J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(6): 698 – 706.

[9] Poulsen M M, Larsen J O, Hamilton-Dutoit S, *et al*. Resveratrol up-regulates hepatic uncoupling protein 2 and prevents development of nonalcoholic fatty liver disease in rats fed a high-fat diet[J]. Nutr Res, 2012, 32(9): 701 – 708.

[10] Brunt E M, Kleiner D E, Wilson L A, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 810 – 820.

[11] Kleiner D E, Brunt E M, Van-Natta M, *et al*. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1313 – 1321.

[12] Salmon D M, Flatt J P. Effect of dietary fat content on the incidence of obesity among ad libitum fed mice[J]. Int J Obes, 1985, 9(6): 443 – 449.

[13] Chen C Y, Yi L, Jin X, *et al*. Inhibitory effect of delphinidin on monocyte-endothelial cell adhesion induced by oxidized low-density lipoprotein *via* ROS/p38MAPK/NF-kappaB pathway[J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 61(2): 337 – 348.

[14] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2002, 346(16): 1221 – 1231.

[15] Gomez-Zorita S, Fernandez-Quintela A, Macarulla M T, *et al*. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress [J]. Br J Nutr, 2012, 107(2): 202 – 210.

[16] Wang G L, Fu Y C, Xu W C, *et al*. Resveratrol inhibits the expression of SREBP1 in cell model of steatosis *via* Sirt1-FOXO1 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(3): 644 – 649.

[17] Quan H Y, Kim-do 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.

[18] Xiao X, Song B L. SREBP: a novel therapeutic target[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45(1): 2 – 10.

[19] Seo M S, Hong S W, Yeon S H, *et al*. Magnolia officinalis attenuates free fatty acid-induced lipogenesis *via* AMPK phosphorylation in hepatocytes [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 157: 140 – 148.

[20] Zhu W, Chen S, Li Z, *et al*. Effects and mechanisms of resveratrol on the amelioration of oxidative stress and hepatic steatosis in KKAy mice[J]. Nutr Metab, 2014, 11: 35.

(收稿:2014-12-11;修回:2015-01-29)

(编辑 吴培红)