

DOI:10.13350/j.cjpb.250507

• 论著 •

茵陈总黄酮改善非酒精性脂肪肝病小鼠肝损伤的机制研究

刘扬,张中华,张喜华,周超雄,熊杰,何前进*

(黄冈市中心医院肝胆外科,湖北黄冈 438000)

【摘要】 目的 探讨茵陈总黄酮对非酒精性脂肪肝病小鼠的改善作用及机制。**方法** 对 C57BL/6J 小鼠采用高脂饮食 12 周的方法建立非酒精性脂肪肝小鼠模型,分为模型组、二甲双胍组[200 mg/(kg·d)]、茵陈总黄酮组[100 mg/(kg·d),200 mg/(kg·d)],每组 8 只,并选择 8 只野生型作空白对照。给药 12 周后,采集小鼠血清及肝组织,检测血脂指标总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及肝功能指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶;肝脏脂质指标总胆固醇、三酰甘油,脂质过氧化指标丙二醛及超氧化物歧化酶;测定血清炎症因子指标白介素 6、肿瘤坏死因子;H&E 染色法观察肝脏病理形态学变化;测定肝组织中 PI3K、AKT、FASN、ACC、SREBP-1C 的基因表达。**结果** 与模型组相比,茵陈总黄酮能显著降低 NAFLD 小鼠的体重、血脂水平;并能改善肝脏功能、肝脏脂质蓄积、炎症及氧化应激水平,减轻肝脏脂肪肝病样变及炎症浸润,并显著调控 PI3K/AKT 信号通路上关键因子的表达,其中以茵陈总黄酮高剂量的改善效果最佳。**结论** 茵陈总黄酮可能通过 PI3K/AKT 通路改善 NAFLD 小鼠的肝脏病变。

【关键词】 茵陈;黄酮;非酒精性脂肪肝;PI3K-AKT 信号通路

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)05-0582-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 May;20(05):582—586,596.]

Mechanism of Artemisia capillaris total flavonoids in ameliorating liver injury in non-alcoholic fatty liver disease mice

LIU Yang, ZHANG Zhonghua, ZHANG Xihua, ZHOU Chaoxiong, XIONG Jie, HE Qianjin
(Department of Hepatobiliary Surgery, Huanggang Center Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect and mechanism of total flavonoids of Yin-chen on mice with nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** C57BL/6J mice were fed a high-fat diet for 12 weeks to establish a nonalcoholic fatty liver model, which was divided into four group containing model group, metformin group [200 mg/(kg·d)], total flavonoids group [100 mg/(kg·d), 200 mg/(kg·d)], with 8 mice in each group. And 8 wild-type mice were selected as blank control. After 12 weeks of administration, serum and liver tissues of mice were collected. The serum total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C), and glutamic-pyruvic transaminase (ALT) and glutamic-oxalacetic transaminase (AST) were detected. Liver total cholesterol and triglyceride were detected, while lipid peroxidation index including malondialdehyde and superoxide dismutase were measured. Serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α) were tested. The pathological changes of liver were observed by H&E staining. The gene expression of PI3K, AKT, FASN, ACC and SREBP-1C in liver tissue was determined. **Results** Compared with the model group, total flavonoids of Yin-chen could significantly reduce the body weight and the levels of blood lipid, including TC, TG, LDL-C in NAFLD mice. Moreover, it can improve the indexes of liver function including ALT and AST, liver lipid accumulation, inflammation and oxidative stress levels, and significantly regulate the expression of key factors in PI3K/AKT signaling pathway, among which high dose of total flavonoids has the best effect. **Conclusion** The total flavonoids of Yin-chen may improve the liver lesions of NAFLD mice through PI3K/AKT pathway.

【Keywords】 Yin-chen; flavonoids; NAFLD; PI3K-AKT pathway

* 非酒精性脂肪肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 属于代谢性疾病,以肝细胞脂滴的过度沉积为主要特征^[1],与肥胖、2 型糖尿病、高脂血症、心血管疾病等密切相关^[2,3]。NAFLD 往往由单纯性脂肪肝开始发展,继而成为非酒精性脂肪肝炎,最终进

* **【通信作者】** 何前进, E-mail: heqianjin_11@163.com

【作者简介】 刘扬 (1984—), 男, 湖北黄冈人, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究肝胆胰外科基础和临床。E-mail: yangliu5278@163.com

展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌^[4]。全球范围内,NAFLD已成为最普遍的慢性肝脏疾病,成人患病率约 25%^[5],在我国,预计超过 2.4 亿人患有 NAFLD,占全球患者的五分之一以上^[6]。针对 NAFLD 的药物,目前有二甲双胍、利拉鲁肽等,尽管其在临床应用中能显著改善患者的肝脏脂肪蓄积等,但仍有一定的局限性^[7],国际卫生组织对预防、治疗 NAFLD 推崇的方式仍然是调整饮食结构、增加有氧运动等^[4]。大量研究表明,中药具有“多成分、多靶点”的特点,协同发挥作用,对于 NAFLD 这种病因复杂的疾病具有独特优势。

茵陈为菊科植物滨蒿 (*Artemisia scoparia*) 或茵陈蒿 (*Artemisia capillaris*) 的干燥地上部分,茵陈首载于《神农本草经》,被列为上品,载其“主风湿寒热邪气,热结,黄疸,久服轻身,益气,耐老”^[8],2020 年版《中国药典》记载其味苦、辛,微寒,归脾、胃、肝、胆经,具有清利湿热、利胆退黄的功效^[9]。现代研究表明,茵陈具有抗炎、保肝、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤等多种药理活性,其中茵陈的主要化学成分为黄酮类、酚酸类、香豆素类化合物等^[10]。目前临床上,汉代名医张仲景所著《伤寒杂病论》的茵陈蒿汤、茵陈五苓散已用于治疗 NAFLD,具有显著疗效^[11];最新研究显示,茵陈水提物能够通过激活肝脏中磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 通路、促进 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 磷酸化改善肥胖小鼠的 NAFLD 症状^[12]。然而,是何类成分在茵陈改善 NAFLD 中发挥关键作用尚属未知,茵陈发挥作用的物质基础尚未阐明。

本研究聚焦于茵陈总黄酮,采用高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型,考察茵陈总黄酮改善 NAFLD 的药效,探讨其基于 PI3K/AKT 信号通路的机制,为茵陈在防治 NAFLD 的应用提供理论依据,为其未来的研究开发提供参考。

材料与方法

1 药物制备

茵陈药材购买于安国药材市场,采用 70% 乙醇为溶剂,超声法 (60 Hz) 提取总黄酮,得率约 10%。

2 实验动物及处理

40 只雄性 8 周龄 C57BL/6J 小鼠,购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司 (批准文号: SYXK (京) 2024-0010), 饲养于长春中医药大学中药学院实验室,温度为 22±2℃,湿度为 55%~65%,12 h 明暗交替饲养。

40 只小鼠适应性喂养 1 周后,随机分为五组: (1) 正常组,饲喂普通维持饲料,等量生理盐水灌胃, n=

8; (2) 模型组,饲喂高脂饮食 (60% kcal 脂肪, 美国 Research Diets, D12492), 等量生理盐水灌胃, n=8; (3) 阳性药组: 饲喂高脂饮食, 二甲双胍 200 mg/(kg·d) 灌胃, n=8; (4) 茵陈总黄酮低剂量组: 饲喂高脂饮食, 茵陈总黄酮 100 mg/(kg·d) 灌胃, n=8; (5) 茵陈总黄酮高剂量组: 饲喂高脂饮食, 茵陈总黄酮 200 mg/(kg·d) 灌胃, n=8。给药均为每日一次,连续给药 12 周。每周检测小鼠体重、进食量等。12 周后,小鼠禁食不禁水,采用 1% 的戊巴比妥腹腔注射麻醉小鼠,取小鼠血清、肝脏组织等进行后续机制研究。

3 小鼠血清生化指标检测

根据试剂盒说明书 (北京索莱宝科技有限公司), 通过全自动生化分析仪检测血清中甘油三酯 (triglyceride, TG), 总胆固醇 (total cholesterol, TC), 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST), 谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 的含量或活性。采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清中白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6), 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 的含量。

4 小鼠肝脏生化指标检测

简要说来: 按照一定比例将剪碎的小鼠肝脏组织和生理盐水冰浴匀浆, 10 000 g 4℃ 离心 10 min, 取上清, 置冰上待测。根据试剂盒说明书 (北京索莱宝科技有限公司), 检测小鼠肝脏中 TG、TC 及丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 的含量。

5 小鼠肝脏病理切片分析

小鼠取出肝脏样品后, 立即将其固定于 4% 多聚甲醛。肝脏组织被切成 5 μm 厚的切片, 采用 H&E (hematoxylin-eosin staining, H&E) 染色观察肝脏组织的病理变化。

6 实时荧光定量 PCR (qPCR)

根据试剂盒说明书 (北京全式金生物技术股份有限公司), 小鼠肝组织 RNA 由 TransZol Up 试剂盒制备所得。以 NanoDrop 2000 紫外分光光度计测量样品中的 mRNA 浓度, 使用 all-in-one first-strand cDNA synthesis SuperMix 试剂盒进行反转录。qPCR 参照 perfect start green qPCR SuperMix 说明书, 在 BioRad CFX96™ Real-Time System 检测系统上进行实时 PCR。引物序列见表 1。

7 数据处理

所有数据以均数±标准差 (mean±SD) 表示, 采用

SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。数据符合正态分布且方差齐时采用单因素方差分析,否则用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,使用 GraphPad Prism 8 软件制图。

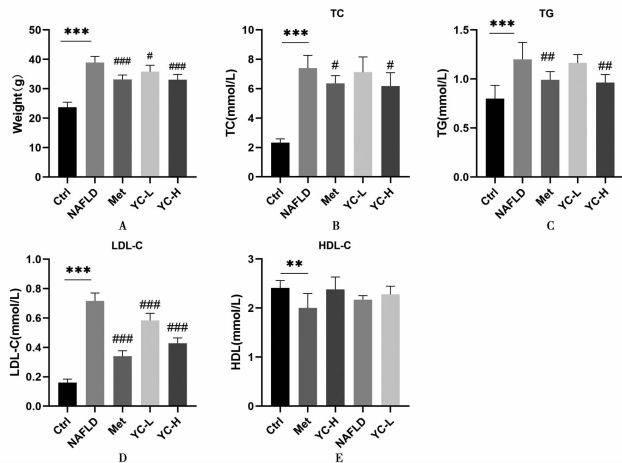
表 1 qPCR 引物序列
Table 1 The sequences of qPCR primer

引物	Forward	Reverse
PI3K	GCCAGGCTTACTACAGAC	AAGTAGGGAGGCATCTCG
AKT	CCGAGTCCTACAGAATACCAG	ACTCCATCACAAGCACAGG
FASN	TAAAGCATGACCTCGTGATGAA	GAAGTTCAGTGAGGCGTAGTAG
ACC	CCCAGAGATGTTTCGCGAGTCAC	GTCAGGATGTCGGAAGGCAAAGG
SREBP-1C	GCTACCGGTCTTCTATCAATGA	CGCAAGACAGCAGATTTATTCA
GADPH	GACATGCCGCTGGAGAAAC	AGCCCAGGATGCCCTTATGT

结 果

1 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠体重、血脂的影响

高脂饮食的建模方法被广泛用于诱导 NAFLD 小鼠模型,对小鼠的体重有直接的影响。如图 1A 所示,与对照组相比,第 12 周后,NAFLD 小鼠显著上升($P < 0.001$),阳性药及茵陈总黄酮各组体重均显著低于 NAFLD 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。如图 1B-E 所示,与对照组比,NAFLD 组的血清 TC、TG、LDL-C 显著上升($P < 0.001$);而与 NAFLD 组相比,阳性药二甲双胍组、茵陈总黄酮组均能显著降低($P < 0.05$)。与对照组比,NAFLD 组的血清 HDL-C 显著下降($P < 0.01$),但与 NAFLD 组相比,各给药组虽无统计学差异,但有明显升高趋势。以上结果表明,茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠的体重增加、血脂异常情况有较好的改善作用。



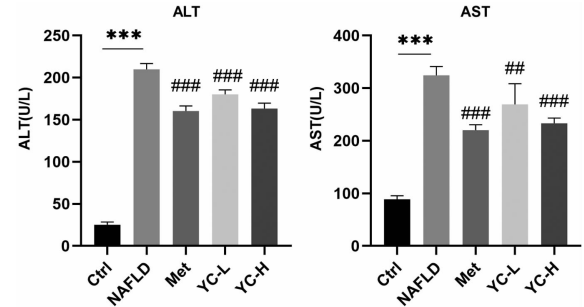
注:与空白组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$;与 NAFLD 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。Ctrl:对照组;NAFLD:模型组;Met:阳性药二甲双胍组;YC-L:茵陈总黄酮低剂量组;YC-H:茵陈总黄酮高剂量组。

图 1 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠体重、血脂的影响
(数据以 mean±SD 表示, n=8)

Fig. 1 Effects of total flavonoids in Yin-chen on body weight and serum lipid in NAFLD mice

2 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝功能的影响

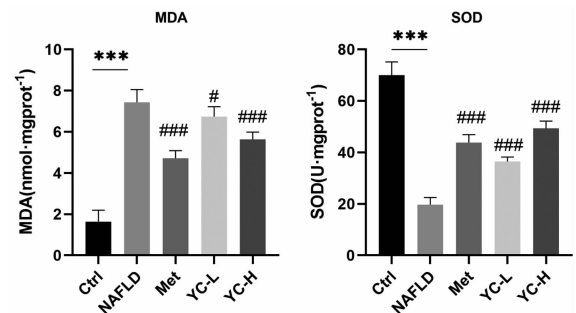
如图 2 所示,与对照组相比,NAFLD 组小鼠的血清 ALT、AST 水平显著升高($P < 0.001$),而阳性药二甲双胍和茵陈总黄酮治疗后,治疗后模型鼠的 ALT 及 AST 的水平显著降低($P < 0.001$),可见茵陈总黄酮能显著改善 NAFLD 小鼠的肝脏功能。



注:与空白组比较, *** $P < 0.001$;与 NAFLD 组比较, # $P < 0.01$, ## $P < 0.001$

图 2 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝功的影响
(数据以 mean±SD 表示, n=8)

Fig. 2 Effects of total flavonoids in Yin-chen on liver function in NAFLD mice



注:与空白组比较, *** $P < 0.001$;与 NAFLD 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.001$ 。

图 3 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝脏氧化应激指标的影响
(数据以 mean±SD 表示, n=8)

Fig. 3 Effects of total flavonoids in Yin-chen on hepatic oxidative stress index in NAFLD mice

3 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝脏炎症因子的影响

除血脂、肝功等指标,对血清中炎症因子的水平进行了检测,而炎症是 NAFLD 发生发展过程中重要的影响因素。如表 2 所示,相比于对照组小鼠,NAFLD 组小鼠血清中 IL-6、TNF- α 水平显著升高($P < 0.001$),表明 NAFLD 小鼠炎症普遍发生。而阳性药和茵陈总黄酮干预后,血清中 IL-6、TNF- α 水平显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。这表明,茵陈总黄酮有助于改善 NAFLD 小鼠的炎症程度。

4 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝脏脂质的影响

如表 3 所示,相比于对照组小鼠,NAFLD 组小鼠肝脏组织中 TC、TG 含量显著升高($P < 0.001$),表明 NAFLD 小鼠已形成脂肪肝。阳性药和茵陈总黄酮干预后,肝脏中脂质水平显著降低($P < 0.01$)。茵陈总

黄酮能够改善 NAFLD 病程过程中的肝脏脂质蓄积。

表 2 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝脏炎症因子的影响
Table 2 Effects of total flavonoids in Yin-chen on hepatic inflammatory factors in NAFLD mice

组别	剂量 (mg/kg)	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (pg/L)
对照组	-	12.48±1.74	14.51±2.85
NAFLD 组	-	20.13±2.77*	54.29±2.73*
二甲双胍组	200	17.37±1.23**	44.01±2.73***
茵陈总黄酮低剂量组	100	20.33±2.41	52.44±1.57
茵陈总黄酮高剂量组	200	17.79±0.73**	47.88±2.66***

注:数据以 mean±SD 表示,n=8,与空白组比较,*P<0.001;与 NAFLD 组比较,**P<0.05,***P<0.001。

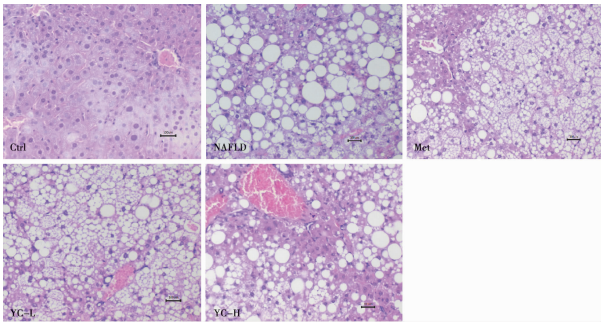
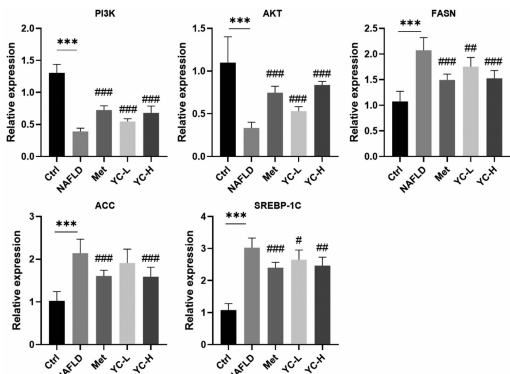


图 4 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝脏的影响(200×)
Fig. 4 Effects of total flavonoids in Yin-chen on liver in NAFLD mice

表 3 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝脏脂质的影响
Table 3 Effects of total flavonoids in Yin-chen on hepatic lipid in NAFLD mice

组别	剂量 (mg/kg)	TC (mmol/g)	TG (mmol/g)
对照组	-	3.372±0.642	15.86±1.84
NAFLD 组	-	6.785±1.707*	21.32±2.26*
二甲双胍组	200	4.594±0.773**	18.45±1.63*
茵陈总黄酮低剂量组	100	4.832±0.938*	19.53±2.67
茵陈总黄酮高剂量组	200	4.694±1.307*	17.91±2.09**

注:数据以 mean±SD 表示,n=8,与空白组比较,*P<0.001;与 NAFLD 组比较,*P<0.05,**P<0.01。



注:与空白组比较,***P<0.001;与 NAFLD 组比较,#P<0.05,##P<0.01,###P<0.001。

图 5 茵陈总黄酮对 PI3K、AKT、FASN、ACC、SREBP-1C 的 mRNA 水平的影响(数据以 mean±SD 表示,n=8)

Fig. 5 Effects of total flavonoids in Yin-chen on hepatic lipid in NAFLD mice

5 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝脏氧化应激指标的影响

NAFLD 与肝脏中的氧化应激密切相关。相比于对照组小鼠,NAFLD 组小鼠肝脏组织中 MDA 含量显著升高($P<0.001$),SOD 含量显著下降($P<0.001$),阳性药和茵陈总黄酮干预后能逆转 NAFLD 小鼠的氧化应激状态($P<0.05$ 或 $P<0.001$)。

6 茵陈总黄酮对 NAFLD 小鼠肝组织病理改变的影响

H&E 染色结果显示,正常组小鼠肝脏细胞排列紧致,形态清晰,细胞形态大小无异常,未见脂肪变性现象;而 NAFLD 小鼠肝脏出现显著的脂滴和空泡,有明显的炎性细胞浸润。而经过阳性药二甲双胍及茵陈总黄酮干预后,明显可见,小鼠的肝脏脂肪变性情况有所改善。结合上述的肝功及肝脏脂质的结果,茵陈总黄酮能显著保护肝脏功能。

7 茵陈总黄酮对 PI3K、AKT、FASN、ACC、SREBP-1C 的 mRNA 水平的影响

结合生化指标的研究结果,采用 qPCR 技术对茵陈总黄酮改善 NAFLD 的机制进行研究,检测了 AKT 信号通路中部分基因的表达水平,包括 PI3K,AKT,以及脂肪酸合酶(fatty acid synthase,FASN)乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase,ACC)、固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding proteins-1c,SREBP-1C)。如图 5 所示,与对照组相比,NAFLD 组的 PI3K、AKT 的 mRNA 表达水平显著下降($P<0.001$);FASN、ACC、SREBP-1C 的 mRNA 表达水平显著上调($P<0.001$),阳性药及茵陈总黄酮的治疗均能逆转上述变化。

讨论

茵陈作为传统清热利湿的常用中药,具有多种药理活性,尤其针对慢性肝脏疾病的疗效获得广泛的关注,以其香豆素类、黄酮类、酚酸类等为主要成分^[10]。本文聚焦的疾病 NAFLD 是以肝细胞脂滴过度沉积为主要特征的临床病理综合征,已经成为严重的公共卫生问题。前期,已有茵陈组方及茵陈水提物改善 NAFLD 的相关报道,但茵陈中发挥药效的物质基础尚未阐明。因此,本文以茵陈总黄酮为研究对象,对其改善 NAFLD 的作用及机制进行深入研究,为其未来的开发利用提供数据支撑。

NAFLD 病程复杂,发病因素众多,目前比较经典的发病理论有“二次打击”学说^[13],即第一次打击为肝脏脂质沉积和胰岛素抵抗,第二次打击为氧化应激,肝脏中抗氧化物和过氧化物之间的失衡状态最终会使肝细胞凋亡,进而往肝纤维化、肝硬化方向发展^[14];“多

重打击”学说也逐渐得到认可,遗传易感性、表观遗传、炎症介质等多种因素亦发挥着重要的作用^[15]。因此,在本研究中,对茵陈总黄酮改善 NAFLD 的药效指标进行了检测。茵陈总黄酮除了能够显著降低 NAFLD 小鼠的体重外,脂质蓄积也是 NAFLD 的表现之一^[16],而茵陈总黄酮能显著降低 NAFLD 小鼠血清的 TC、TG、LDL-C 的水平及肝脏中 TC、TG 的含量,表现出调节肝脏脂质蓄积的作用。与此同时,肝脂肪变性通常导致肝脏转氨酶升高^[17],对肝功指标及病理切片的分析表明,茵陈总黄酮能够显著保护肝脏,改善肝脏脂肪变性及炎性浸润。氧化应激是 NAFLD 肝损伤和疾病进展的重要调节因素,会导致脂肪性肝炎^[18],结果表明,茵陈总黄酮能够调节氧化应激指标 SOD、MDA 的水平,以及炎症因子 IL-6、TNF- α 的水平,显著改善 NAFLD 小鼠的肝脏氧化应激情况及肝脏炎症。

为探讨茵陈总黄酮改善 NAFLD 的作用机制,重点关注了 PI3K/AKT 信号通路及其下游相关因子。PI3K/AKT 通路是胰岛素信息进行传导的主要通路,在 NAFLD 的发生发展发挥关键作用,AKT 蛋白是胰岛素信号传导途径中的关键蛋白^[19],激活后参与机体细胞代谢过程中的多种生物学过程。SREBP-1C、FASN、ACC 蛋白作为 AKT 信号通路的下游蛋白,是肝脏脂质稳态的主要调节因子^[20-21]。在啮齿动物和人类中,肝脏脂质从头合成增加是诱发 NAFLD 的关键因素,而 ACC 是其中的关键酶,ACC 抑制剂也能够减少人类肝脏脂肪变性和纤维化^[22];SREBP-1C 蛋白的过表达与肝脏脂肪酸合成增加和肝脂肪变性密切相关^[23];Fasn 蛋白能直接调节脂肪酸的合成,在合成代谢中,SREBP-1C 刺激脂肪生成基因 FASN 的表达^[24]。结果表明,茵陈总黄酮能够调节 PI3K/AKT 信号通路及其下游 SREBP-1C、FASN、ACC 等关键因子,发挥改善 NAFLD 的作用,初步探索茵陈总黄酮改善 NAFLD 的机制。

综上所述,茵陈作为清热利湿的代表性中药,兼具疗效性和安全性,研究表明茵陈总黄酮具有减轻炎症反应、保肝、改善肝脏脂质蓄积等功效。因此,未来使用含有茵陈的天然药品或保健食品有助于减缓 NAFLD 的进程,具有广阔的开发前景。此外,本研究除了确定茵陈总黄酮改善 NAFLD 的药效外,确定了可能作用的部分信号通路,但研究尚不完全深入,未来将其通路中的关键基因或蛋白进行实验验证。本研究为茵陈相关的药品、保健品等开发应用或临床防治 NAFLD 提供科学依据。

【参考文献】

- [1] 赵祥运,梁慧洁,陆诗发,等. 鼠李糖乳杆菌对非酒精性脂肪肝病小鼠肠道菌群及血清因子的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2024,19(11):1283-1289,1294.
- [2] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics [J]. Metabolism: Clin Exper, 2019, 92: 82-97.
- [3] Younossi ZM, Golabi P, De Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. J Hepatol, 2019, 71(4): 793-801.
- [4] Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: Basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH [J]. Transplantation, 2019, 103(1): e1-e13.
- [5] Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2016, 64(4): 1388-1389.
- [6] Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol hepatol, 2019, 4(5): 389-398.
- [7] Sodum N, Kumar G, Bojja SL, et al. Epigenetics in NAFLD/ NASH: Targets and therapy [J]. Pharmacol Res, 2021, 167: 105484.
- [8] 马继兴. 神农本草经辑注 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [10] Cai Y, Zheng Q, Sun R, et al. Recent progress in the study of Artemisiae Scopariae Herba (Yin Chen), a promising medicinal herb for liver diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110513.
- [11] 朱丹, 孙婷婷, 陈兰羽. 《金匱要略》诸方治疗非酒精性脂肪肝病进展[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2): 423-425, 429.
- [12] Liang M, Huo M, Guo Y, et al. Aqueous extract of Artemisia capillaris improves non-alcoholic fatty liver and obesity in mice induced by high-fat diet [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1084435.
- [13] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845.
- [14] Serviddio G, Sastre J, Bellanti F, et al. Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis [J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(1-2): 22-35.
- [15] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Cell, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [16] Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(18): 3313-3327.
- [17] Ma X, Liu S, Zhang J, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 10.
- [18] Chen Z, Tian R, She Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 116-141.

(下转 596 页)

1256-1258,1280.

- [4] 吕明闯,曹睿,丁旭青,等. 食管癌术后并发肺部感染危险因素和预测模型构建[J]. 中华医院感染学杂志,2024,34(10):1507-1511.
- [5] 郭芳芳,张晓霞,杨长青,等. 食管癌根治术后病原菌分布情况及发生肺部感染的影响因素分析[J]. 中华消化外科杂志,2023,22(S1):7-12.
- [6] Lorenzen S, Gotze TO, Thuss-Patience P, et al. Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric cancer: Interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial[J]. J Clin Oncol. 2024,42(4):410-420.
- [7] 张雅琪,彭程程,万鸿,等. 食管癌放化疗期间并发肺部感染病原菌和 miRNAs 表达及危险因素模型构建[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(21):3265-3269.
- [8] 时佩君,延佩,营利华. 基于 Lasso-Nomogram 构建食管癌术后感染的风险预测模型[J]. 广西医科大学学报,2023,40(11):1850-1856.
- [9] 牛玲娟,王玲玲,吕东霞,等. 食管癌术后肺部感染病原学及风险预测模型的构建[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(10):1504-1507.
- [10] 樊一听,徐硕男,刘悦,等. 老年食管癌术后发生肺部感染的危险因素分析[J]. 老年医学与保健,2023,29(1):49-53.
- [11] 刘静,刘芹,黄梅. 基于 SMOTE 算法的食管癌放化疗患者肺部感染的预后模型构建[J]. 国际肿瘤学杂志,2024,51(5):267-273.

- [12] 李颖璐,黄国胜,时沛,等. 放化疗食管癌患者肺部感染危险因素及其预测模型构建[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(17):2585-2589.
- [13] Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. Lancet Oncol. 2024,25(2):212-224.
- [14] 刘渊杰,王帅奇. 肠道菌群特征与食管癌患者术后肺部感染的关系[J]. 中国微生态学杂志,2023,35(10):1178-1181,1186.
- [15] 李春霖,刘迪,朱德奇,等. 新辅助化疗后行胸腹腔镜联合食管癌根治术后肺部感染的危险因素分析[J]. 中国实验诊断学,2023,27(10):1181-1184.
- [16] Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023,8(11):1015-1027.
- [17] 冯贵生,艾正友,付林. 胃癌根治术后合并肺部感染的风险模型构建及奥曲肽预防作用[J]. 安徽医药,2023,27(2):350-353.
- [18] Wang W, Xie JB, Yang TB, et al. Outcomes of early fiberoptic bronchoscopic sputum aspiration and lavage after thoracoscopic and laparoscopic esophageal cancer surgery: a randomized clinical trial[J]. J Cardiothorac Surg. 2023,18(1):268.

【收稿日期】 2024-12-26 【修回日期】 2025-03-15

(上接 586 页)

- [19] Shearer AM, Wang Y, Fletcher EK, et al. PAR2 promotes impaired glucose uptake and insulin resistance in NAFLD through GLUT2 and Akt interference [J]. Hepatology,2022,76(6):1778-1793.
- [20] Zhu L, Du W, Liu Y, et al. Prolonged high-glucose exposure decreased SREBP-1/FASN/ACC in Schwann cells of diabetic mice via blocking PI3K/Akt pathway [J]. J Cell Biochem, 2019,120(4):5777-5789.
- [21] Zhang C, Hu J, Sheng L, et al. Ellagic acid ameliorates AKT-driven hepatic steatosis in mice by suppressing de novo

lipogenesis via the AKT/SREBP-1/FASN pathway [J]. Food Funct,2019,10(6):3410-3420.

- [22] Morrow MR, Batchuluun B, Wu J, et al. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia [J]. Cell Metab,2022,34(6):919-936,e8.
- [23] Ferre P, Phan F, Foufelle F. SREBP-1c and lipogenesis in the liver: an update [J]. Biochem J,2021,478(20):3723-3739.
- [24] Fhu CW, Ali A. Fatty acid synthase: An emerging target in cancer [J]. Molecules,2020,25(17):3935.

【收稿日期】 2024-12-15 【修回日期】 2025-03-01

(上接 591 页)

- [33] Li T, Yang Z, Dong Z, et al. Meteorological factors and risk of scrub typhus in Guangzhou, southern China, 2006-2012[J]. BMC Infect Dis,2014,14:139. [34] Wei Y, Guan X, Zhou S, et al. Epidemiological and clinical features of patients with scrub typhus - Guangzhou City, Guangdong Province, China, 2012-2018 [J]. China CDC Wkly,2021,3(51):1079-1083.
- [35] Yu H, Sun C, Liu W, et al. Scrub typhus in Jiangsu Province, China: epidemiologic features and spatial risk analysis[J]. BMC Infect Dis,2018,18(1):372.
- [36] 孙烨,方立群,曹务春. 山东、安徽、江苏省 2006-2013 年秋冬型恙虫病流行特征及影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(8):1112-1116.
- [37] Elliott I, Pearson I, Dahal P, et al. Scrub typhus ecology: a systematic review of Orientia in vectors and hosts[J]. Parasit

Vectors,2019,12(1):513.

- [38] Yao H, Wang Y, Mi X, et al. The scrub typhus in mainland China: spatiotemporal expansion and risk prediction underpinned by complex factors[J]. Emerg Microb Infect, 2019,8(1):909-919.
- [39] Liu L, Xiao Y, Wei X, et al. Spatiotemporal epidemiology and risk factors of scrub typhus in Hainan Province, China, 2011-2020[J]. One Health (Amsterdam, Netherlands),2023,17:100645.
- [40] Qian J, Wu Y, Zhu C, et al. Spatiotemporal heterogeneity and long-term impact of meteorological, environmental, and socio-economic factors on scrub typhus in China from 2006 to 2018[J]. BMC Public Health,2024,24(1):538.

【收稿日期】 2024-12-08 【修回日期】 2025-02-20