

· 脂肪性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH240112

基于烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)探讨红景天苷在非酒精性脂肪性肝病小鼠模型中的保护作用

李荣军¹, 徐春霞¹, 张庭², 张志红², 王缕²

1 泸州市中医医院脾胃肝病科, 四川 泸州 646000

2 西南医科大学附属医院全科医学科, 四川 泸州 646000

通信作者: 王缕, wanglv0507@swmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0876-1029)

摘要: **目的** 研究红景天苷对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的保护作用,并探讨其作用机制。**方法** 将24只雄性KM小鼠随机分为正常组、高脂饮食(HFD)组、HFD+空白对照组、HFD+红景天苷组,每组6只,正常组小鼠予以普通饲料喂养,其余各组高脂饮食,造模14周开始给予100 mg·kg⁻¹·d⁻¹红景天苷灌胃给药,22周末取材。酶联免疫法测定血清ALT、AST、TG、TC、HDL-C、LDL-C等相关生化指标;HE染色和NAFLD活动评分(NAS)观察小鼠肝组织病理。Western Blot检测肝组织内烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)、Sirt1、AMPK α 、SREBP1的表达变化。多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。**结果** 与正常组比较,HFD组小鼠肝组织存在广泛较大的脂肪滴,脂肪变性明显,NAS评分升高($P<0.01$),外周血AST、ALT、TG、TC、LDL-C的含量明显增高(P 值均 <0.05),HDL-C含量降低($P<0.05$),肝组织内NAMPT、AMPK α 、Sirt1的表达降低(P 值均 <0.05),SREBP1的表达增加($P<0.01$)。而HFD+红景天苷组较HFD组、HFD+空白对照组肝组织空泡状脂肪滴分布、小叶内炎症减少,肝细胞气球样变减轻,NAS评分下降($P<0.01$),外周血AST、ALT、TG、LDL-C的含量明显降低(P 值均 <0.05),HDL-C含量升高($P<0.05$),NAMPT、AMPK α 、Sirt1的表达增加(P 值均 <0.05),SREBP1的表达减少($P<0.01$)。**结论** 红景天苷能明显改善高脂饮食诱导小鼠NAFLD的病理状态,并通过增加NAMPT、Sirt1、AMPK α 的表达,减少SREBP1的表达,发挥其对NAFLD的保护作用。

关键词: 烟酰胺磷酸核糖基转移酶; 红景天苷; 非酒精性脂肪性肝病; 小鼠**基金项目:** 西南医科大学-泸州市中医医院基地项目(2017-LH012)

Role of salidroside in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease: A study based on nicotinamide phosphoribosyltransferase

LI Rongjun¹, XU Chunxia¹, ZHANG Ting², ZHANG Zhihong², WANG Lyu². (1. Department of Spleen, Stomach and Liver Diseases, Luzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of General Practice, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Corresponding author: WANG Lv, wanglv0507@swmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-0876-1029)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of salidroside against nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its mechanism of action. **Methods** A total of 24 male KM mice were randomly divided into normal group, HFD group, HFD+blank control group, and HFD+salidroside group, with 6 mice in each group. The mice in the normal group were given normal diet, and those in the other groups were given high-fat diet. After 14 weeks of modeling, the mice were given salidroside 100 mg/kg/day by gavage, and related samples were collected at the end of week 22. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the serum levels of related biochemical parameters including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); HE staining and NAFLD activity score (NAS) were used to observe the liver histopathology of mice; Western blot was

used to measure the changes in the expression of NAMPT, Sirt1, AMPK α , and SREBP1 in liver tissue. A one-way analysis of variance was used for comparison between multiple groups, and the least significant difference *t*-test was used for further comparison between two groups. **Results** Compared with the normal group, the HFD group had obvious steatosis and extensive large lipid droplets in liver tissue, with significant increases in NAS score ($P<0.01$) and the content of AST, ALT, TG, TC, and LDL-C in peripheral blood (all $P<0.05$) and a significant reduction in the content of HDL-C ($P<0.05$), as well as significant reductions in the expression levels of NAMPT, AMPK α , and Sirt1 in liver tissue (all $P<0.05$) and a significant increase in the expression level of SERBP1 ($P<0.01$). Compared with the HFD group and the HFD+blank control group, the HFD+salidroside group had reductions in the distribution of vacuolar lipid droplets and intralobular inflammation in liver tissue, alleviation of the ballooning degeneration of hepatocytes, significant reductions in NAS score ($P<0.01$) and the content of AST, ALT, TG, and LDL-C in peripheral blood (all $P<0.05$), and a significant increase in the content of HDL-C ($P<0.05$), as well as significant increases in the expression levels of NAMPT, AMPK α , and Sirt1 in liver tissue (all $P<0.05$) and a significant reduction in the expression level of SERBP1 ($P<0.01$). **Conclusion** Salidroside can significantly improve the pathological state of mice with NAFLD induced by high-fat diet and exert a protective effect against NAFLD by increasing the expression of NAMPT, Sirt1, and AMPK α and reducing the expression of SERBP1.

Key words: Nicotinamide Phosphoribosyltransferase; Salidroside; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Mice

Research funding: Southwest Medical University-Luzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Base Project (2017-LH012)

不良的生活方式及饮食习惯导致非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率迅速增长,已成为我国第一大慢性肝病和健康体检肝脏生化指标异常的首要原因^[1]。最新的流行病学调查^[2-3]结果显示,包括中国在内的多数亚洲国家NAFLD患病率处于中上水平(>25%)。红景天苷在NAFLD中可通过改善胰岛素抵抗、抗氧化应激、抗纤维化等途径发挥保护作用^[4-7]。同时,研究^[8]表明,细胞内烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)具有调节肝脂质代谢的潜在作用。本研究通过建立NAFLD模型,并以NAMPT为切入点,探讨红景天苷在NAFLD中的调控作用及其可能机制,以期红景天苷的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 实验动物 SPF级6周龄雄性KM小鼠24只,体重(30 $\pm$ 5)g,由成都达硕实验动物有限公司提供,饲养于西南医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证编号:SCXK(川)2015-030,实验动物使用许可证编号:SYXK(川)2014-000。

1.1.2 药物制备 红景天苷(>98%,大连美仑生物技术有限公司),批号:J1206A。用时以蒸馏水配置成浓度为10 mg/mL的药液。

1.1.3 高脂饲料 配方:82.5%普通饲料、10%猪油、5%蔗糖、2%胆固醇、0.5%胆酸钠,购自成都达硕实验动物有限公司。

1.1.4 试剂 ALT、AST、TG、TC、HDL-C、LDL-C检测试剂盒(Mindray公司);NAMPT、AMPK α 、SERBP1抗体、Sirt1(Affinity公司); β -actin抗体(Abclonal公司);Western及IP细胞裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒(Beyotime公司);预染蛋白Marker(ABClone公司);ECL发光试剂盒(Affinity公司);Immobilon-PSQ PVDF膜(Sigmaaldrich公司);PAGE凝胶快速制备试剂盒(上海雅酶生物科技有限公司);Glycine(Biofroxx公司);Tris缓冲液、SDS(Biofroxx公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 分组及造模 将小鼠适应性喂养1周,随机分为正常组(普通饲料喂养)、高脂饮食(HFD)组、HFD+空白对照组、HFD+红景天苷组,每组6只。HFD组通过高脂饲料喂养14周建立NAFLD动物模型,14周末以HFD组小鼠肝脏病理切片中出现大小不一的脂滴和气球样变为造模成功标准。在14周末开始给予HFD+红景天苷组小鼠100 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹红景天苷灌胃处理8周,HFD+空白对照组小鼠以同等体积的生理盐水作为对照,给药期间各组小鼠喂养方式不变。

1.2.2 获取标本 22周末,禁食24 h后称重,处死小鼠,打开腹腔,腹主动脉采血,收集血液样品并分离血清;部分肝组织用多聚甲醛液(4%)固定,常规石蜡包埋、切片、HE染色在光学显微镜下观察肝细胞形态、脂质沉积等病理学变化,通过NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)评价各组小鼠肝组织脂肪变性、小叶炎症和气球样变程度^[9],评分越高表明脂肪变性、小叶炎症、气球样变程度越高(表1)。剩余肝组织置于-80℃保存,用于Western Blot检测。

表1 NAS评分标准

Table 1 NAS scoring criteria for liver tissue

组织学标志	评分(分)	评分标准
脂肪变性	0	<5%
	1	5%~33%
	2	33%~66%
	3	>66%
小叶炎症	0	无
	1	<2
	2	2~4
	3	>4
气球样变	0	无
	1	很少;不明显
	2	大量;显著

1.2.3 ELISA法测定血清生化指标 取小鼠血清样本,按照各指标ELISA试剂盒说明书进行ALT、AST、TG、TC、HDL-C、LDL-C等相关生化指标测量。

1.2.4 Western Blot法检测肝组织内NAMPT、Sirt1、AMPK α 、SREBP1表达 取小鼠肝脏样本,向每管加入RIPA裂解液,用灭菌剪刀将组织剪碎,置碎冰上裂解10 min;收集裂解液,4℃、12 000 r/min离心10 min;离心后取上清液,用BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。BCA定量后将蛋白浓度调至10 μ g/ μ L,上样40 μ g,经凝胶电泳分离后转至PVDF膜上,5% BSA室温下封闭2 h,分别加入兔抗NAMPT抗体(1:1 000);AMPK α 抗体(1:1 000);SREBP1抗体(1:1 000);Sirt1抗体(1:1 000);鼠抗 β -actin抗体(1:100 000),4℃过夜,第二天经过TBST充分漂洗后加入HRP标记的羊抗兔抗体(1:5 000),室温孵育2 h,经TBST充分漂洗后,ECL发光显影。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内进一步两两比较采用LSD- t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 红景天苷对KM小鼠血清生化指标的影响

Table 2 The effect of Salidroside on serum biochemical indicators in KM mice

项目	正常组 (n=6)	HFD组 (n=6)	HFD+空白对照组 (n=6)	HFD+红景天苷组 (n=6)	F值	P值
ALT(U/L)	60.48 $\pm$ 11.03	83.17 $\pm$ 9.61 ¹⁾	85.17 $\pm$ 9.29 ¹⁾	67.21 $\pm$ 7.20 ²⁾³⁾	9.940	<0.001
AST(U/L)	243.78 $\pm$ 60.49	532.7 $\pm$ 80.55 ¹⁾	575.25 $\pm$ 114.49 ¹⁾	403.91 $\pm$ 80.17 ¹⁾²⁾³⁾	17.970	<0.001
TG(mmol/L)	1.92 $\pm$ 0.17	3.51 $\pm$ 0.70 ¹⁾	3.90 $\pm$ 0.85 ¹⁾	2.64 $\pm$ 0.77 ²⁾³⁾	5.180	<0.010
TC(mmol/L)	0.42 $\pm$ 0.08	0.81 $\pm$ 0.30 ¹⁾	0.88 $\pm$ 0.27 ¹⁾	0.70 $\pm$ 0.16 ¹⁾	10.270	<0.001
HDL-C(mmol/L)	4.29 $\pm$ 0.95	2.39 $\pm$ 0.63 ¹⁾	2.64 $\pm$ 0.66 ¹⁾	3.63 $\pm$ 0.56 ²⁾³⁾	9.050	<0.05
LDL-C(mmol/L)	0.36 $\pm$ 0.12	0.65 $\pm$ 0.08 ¹⁾	0.67 $\pm$ 0.11 ¹⁾	0.45 $\pm$ 0.12 ²⁾³⁾	11.510	<0.001

注:与正常组比较,1) $P<0.05$;与HFD组比较,2) $P<0.05$;与HFD+空白对照比较,3) $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 NAFLD小鼠模型建立 正常组小鼠肝组织中央静脉周围肝细胞呈放射状分布,单行排列,形态一致,细胞核圆且居中,胞浆均匀分布;HFD组小鼠肝索排列紊乱,肝细胞体积明显增大且胞质染色变浅(部分呈现透明),出现“气球样”变,部分细胞核被挤压于一侧,汇管区周围有炎症细胞浸润,提示NAFLD模型建立成功(图1)。

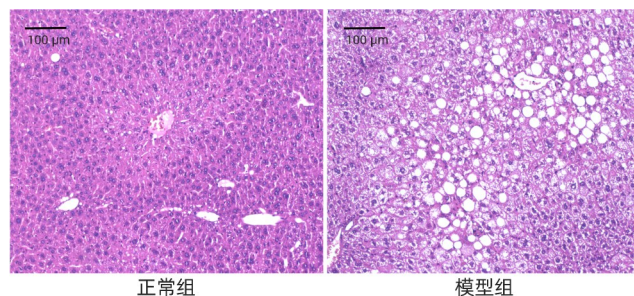


图1 各组小鼠肝组织病理形态学变化(HE染色,×100)

Figure 1 Pathological changes of liver tissue in mice of each group(HE staining,×100)

2.2 红景天苷对KM小鼠血清生化指标的影响 与正常组比较,HFD组及HFD+空白对照组的血清ALT、AST、TC、TG、LDL-C水平明显升高(P 值均 <0.05),而HDL-C明显降低($P<0.05$);HFD+红景天苷组血清AST、TC水平明显高于正常组(P 值均 <0.05)。与HFD组及HFD+空白对照组相比,HFD+红景天苷组小鼠血清ALT、AST、TG、LDL-C水平明显降低(P 值均 <0.05),而HDL-C明显升高($P<0.05$)(表2)。

2.3 各组小鼠肝组织病理变化比较 正常组小鼠肝组织结构完整,中央静脉周围的肝细胞形态一致、呈有序单行条索状排列、放射状分布,胞核圆且居中,胞浆分布均匀;与正常组比较,HFD组及HFD+空白对照组小鼠肝组织可观察到明显的脂肪变性、小叶炎症、气球样变等病理变化,NAS评分明显升高(P 值均 $<$

0.01);与HFD组及HFD+空白对照组比较,HFD+红景天苷组小鼠肝组织损伤程度明显减轻,肝细胞结构排列较为完整有序,肝组织脂肪蓄积及细胞空泡化得到明显改善,脂肪空泡数量明显减少,NAS评分降低(P 值均 <0.01)(图2,表3)。

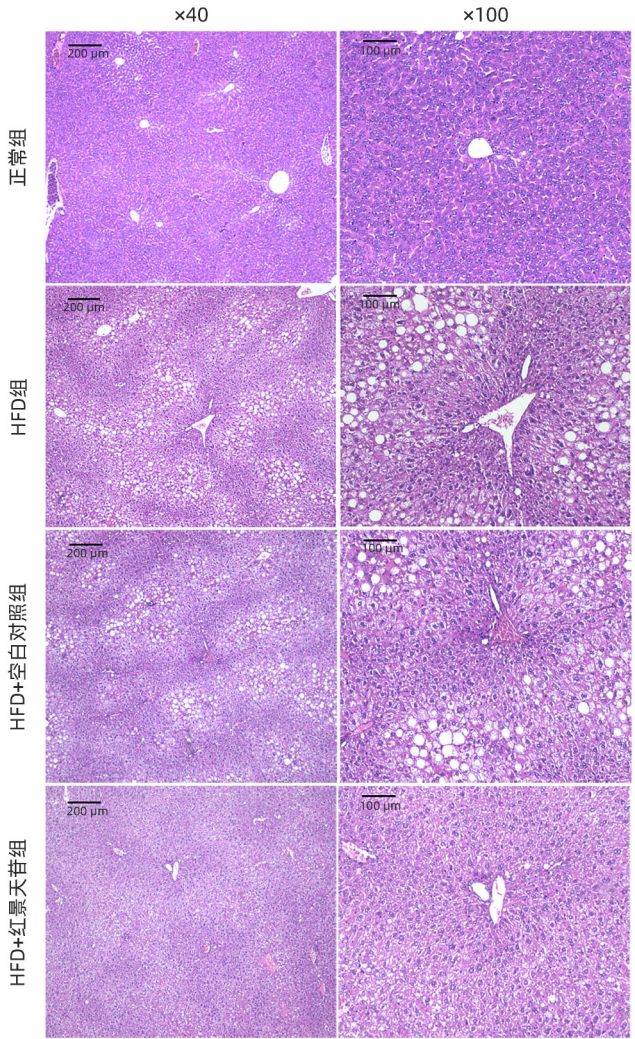


图2 各组小鼠肝脏组织HE染色

Figure 2 Pathological changes of liver tissue in mice of each group

表3 各组小鼠肝组织NAS评分

Table 3 The NAS score of liver tissue in mice of each group

组别	动物数(只)	评分(分)
正常组	6	0.33±0.52
HFD组	6	6.17±0.98 ¹⁾
HFD+空白对照组	6	5.5±1.05 ¹⁾
HFD+红景天苷组	6	2.5±0.55 ¹⁾²⁾³⁾
F 值		67.07
P 值		<0.001

注:与正常组比较,1) $P<0.01$;与HFD组比较,2) $P<0.01$;与HFD+空白对照组比较,3) $P<0.01$ 。

2.4 各组小鼠肝组织NAMPT、AMPK α 、Sirt1、SREBP1蛋白表达比较 与正常组相比,HDF组及HDF+空白对照组小鼠肝组织中NAMPT、AMPK α 、Sirt1蛋白表达显著降低(P 值均 <0.05),而经过红景天苷处理的小鼠肝脏NAMPT、AMPK α 、Sirt1蛋白表达明显高于HDF组、HDF+空白对照组(P 值均 <0.05),同时HDF+红景天苷组AMPK α 低于正常组($P<0.05$)。HDF组以及HDF+空白对照组可明显上调SREBP1的表达,与正常组比较差异具有统计学意义(P 值均 <0.01),经过红景天苷处理的小鼠肝脏SREBP1表达较HDF组以及HDF+空白对照组明显减少($P<0.01$)(图3,4)。

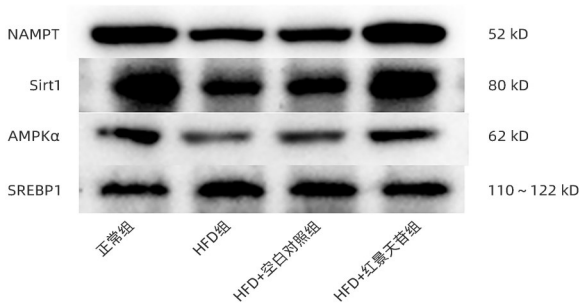


图3 各组小鼠肝组织NAMPT、Sirt1、AMPK α 、SREBP1蛋白表达

Figure 3 The hepatic protein expression of NAMPT, Sirt1, AMPK α , SREBP1 in mice of each group

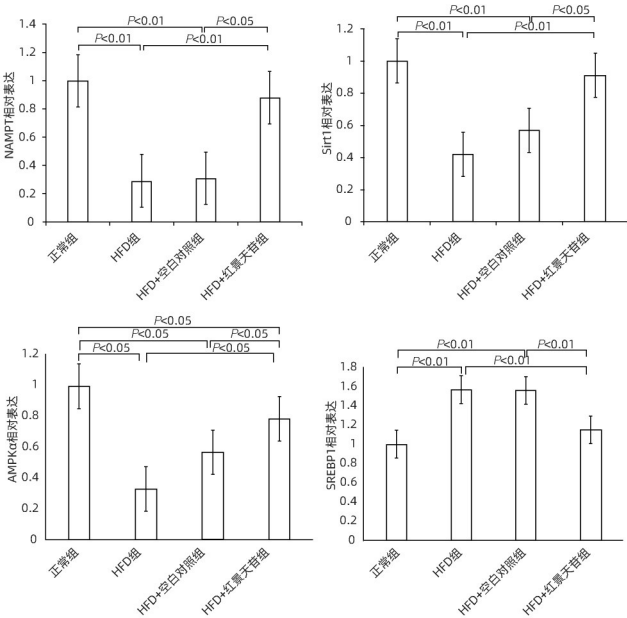


图4 红景天苷对NAFLD小鼠肝脏NAMPT、Sirt1、AMPK α 、SREBP1表达的影响

Figure 4 The effect of salidroside on the hepatic protein expression of NAMPT, Sirt1, AMPK α , SREBP1 in mice of each group

3 讨论

红景天苷为红景天提取物,是景天科红景天属的多年生草本植物,分子式: $C_{14}H_{20}O_7$,在《四部医典》和《本草纲目》均有记载。研究^[10-14]证明红景天苷有提高机体免疫力、增强体质、改善人体造血机能、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、抗疲劳、降血糖、抗病毒、抗辐射、预防高原反应等多种功能。此外,戴宁等^[15]研究显示红景天苷对高脂高胆固醇饮食诱导的NASH有较好的抑制效果,其机制可能与红景天苷的抗氧化作用有关;陈少东等^[4]研究发现,红景天苷能明显降低NAFLD血清TG水平及AST活性,改善肝组织脂肪变性的病理状态,具有显著减轻NASH病理损伤的药理效应。张新茹^[16]研究报道,红景天苷能显著降低高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的2型糖尿病小鼠的血脂、减少肝脏中的脂质沉积。本研究结果显示,高脂饲料诱导的NAFLD模型组血生化指标中ALT、AST、TG、TC、LDL-C均明显升高,且AST、TG升高明显,同时导致肝组织明显脂肪变性,提示存在明显的NASH表现,而经过红景天苷治疗后,ALT、AST、TG、LDL-C均明显下降,肝脂肪变程度明显改善,提示红景天苷具有改善NAFLD小鼠的脂代谢、肝功能、肝脂肪变性的作用,存在改善NAFLD的潜力,进一步证实了红景天苷防治NAFLD、高血脂等方面的疗效。

国内研究^[17]显示人群的NAFLD患病率为13%~43%,且NAFLD患病率呈逐年上升趋势,每年新发NAFLD的人数比例约为4%。其中非肥胖NAFLD也有一定的患病率,其主要的危险因素包括甘油三酯的蓄积、遗传因素、不良的生活方式、糖尿病、高尿酸血症、高雄激素血症、药物性脂肪肝等^[18],不仅最终可能进展为晚期肝病(包括失代偿性肝硬化和肝细胞癌),其与代谢综合征、2型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病以及结直肠癌等的高发密切相关^[19]。NAFLD最显著的特征是甘油三酯在肝脏中的积累。据报道^[15],脂质合成异常是肝脏异常脂质沉积的主要原因之一。NAMPT是一种高度保守的52 kD蛋白质,在哺乳动物中具有细胞内(iNAMPT)和细胞外形式(eNAMPT)。NAMPT是细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的重要调节因子,是调节来自哺乳动物NAM转变为 NAD^+ 补救途径中的限速步骤^[20]。研究^[8]表明,NAMPT在体内和体外肝脂肪变性模型中发挥了关键作用,NAMPT通过激活 NAD^+ 补救途径促进 NAD^+ 的产生,增加的 NAD^+ 作为底物激活Sirt1信号通路,一方面Sirt1的活化直接促进SREBP1的脱乙酰化,导致SREBP1活性抑制;另一方面,Sirt1通过激活AMPK α ,间接抑制SREBP1活性。SREBP1活性的抑制最终导致包括FASN和ACC在内的脂肪生成基因表达的抑制,从而减轻高脂饮食诱

导的小鼠肝脂肪变性^[21-22]。本研究结果显示,与正常组相比,高脂饮食诱导的NAFLD模型组,NAMPT、Sirt1、AMPK α 表达明显减少,且SREBP1表达增加,提示高脂饮食可通过NAMPT、Sirt1、AMPK α 、SREBP1信号通路,促进脂质合成且沉积于肝脏,从而导致NAFLD。经过红景天苷干预后NAFLD小鼠肝组织NAMPT、Sirt1、AMPK α 蛋白表达升高,SREBP1的表达减少,由此推断红景天苷可通过上调NAMPT、Sirt1、AMPK α ,抑制SREBP1活性,最终导致其下游脂肪生成受抑,减轻高脂饮食诱导的小鼠肝脂肪变性,发挥其对NAFLD的保护作用。

综上,红景天苷可明显改善NAFLD小鼠血液生化指标,保护肝脏功能,降低血液中血脂含量,并可通过促进NAMPT、Sirt1、AMPK的表达,减少SREBP1的表达,发挥其对NAFLD的保护作用。通过本研究进一步阐明红景天苷在NAFLD中的作用及其可能机制,为红景天苷相关产品的进一步开发以及找寻防治NAFLD药物新靶点具有重要的科学和社会意义。

伦理学声明: 本研究方案于2021年9月29日经由西南医科大学实验动物福利伦理委员会审批,批号:20210929-013,符合实验室动物管理与使用准则。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王缕、李荣军、张志红负责课题设计;王缕、张庭负责饲养动物,造模,处理动物获得标本;王缕负责Western Blot、ELISA、病理组织学相关试验;徐春霞负责资料分析;李荣军、张志红负责拟定写作思路;李荣军、王缕负责撰写论文,修改论文,最后定稿。

参考文献:

- [1] FAN JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(Suppl 1): 11-17. DOI: 10.1111/jgh.12036.
- [2] LAZARUS JV, MARK HE, VILLOTA-RIVAS M, et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge?[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 771-780. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.025.
- [3] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, 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. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [4] CHEN SD, ZHOU HH, ZHAO ZX, et al. Jiangzhi and Hepatoprotective effect of salidroside on nonalcoholic fatty liver disease[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(9): 2701-2703. 陈少东, 周海虹, 赵正晓, 等. 红景天苷对非酒精性脂肪性肝炎的降脂保肝作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2701-2703.
- [5] YANG ZR, WANG HF, ZUO TC, et al. Salidroside alleviates oxidative stress in the liver with non-alcoholic steatohepatitis in rats[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2016, 17: 16. DOI: 10.1186/s40360-016-0059-8.
- [6] SUN P, SONG SZ, JIANG S, et al. Salidroside regulates inflammatory

- response in raw 264.7 macrophages via TLR4/TAK1 and ameliorates inflammation in alcohol binge drinking-induced liver injury[J]. *Molecules*, 2016, 21(11): 1490. DOI: 10.3390/molecules21111490.
- [7] ZHANG Z, PING J, XU LM. Screening Chinese medicine components for inhibition of human hepatic stellate cell migration[J]. *J Clin Hepatol*, 2012, 28(3): 183-188, 191. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2012.03.007.
- 张展, 平键, 徐列明. 抑制人肝星状细胞迁移的中药组分筛选[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(3): 183-188, 191. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2012.03.007.
- [8] WANG LF, WANG XN, HUANG CC, et al. Inhibition of NAMPT aggravates high fat diet-induced hepatic steatosis in mice through regulating Sirt1/AMPK α /SREBP1 signaling pathway[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 82. DOI: 10.1186/s12944-017-0464-z.
- [9] KOBLYIAK N, ABENAVOLI L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2014, 9(3): 159-169. DOI: 10.2174/1574887109666141216102231.
- [10] ALAMEDDINE A, FAJLOUN Z, BOURREAU J, et al. The cardiovascular effects of salidroside in the Goto-Kakizaki diabetic rat model[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015, 66(2): 249-257.
- [11] WANG SY, ZHAO XX, YANG SX, et al. Salidroside alleviates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278: 48-53. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.10.012.
- [12] FAN XJ, WANG Y, WANG L, et al. Salidroside induces apoptosis and autophagy in human colorectal cancer cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3559-3567. DOI: 10.3892/or.2016.5138.
- [13] WANG MH, LUO L, YAO LL, et al. Salidroside improves glucose homeostasis in obese mice by repressing inflammation in white adipose tissues and improving leptin sensitivity in hypothalamus[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25399. DOI: 10.1038/srep25399.
- [14] GUO Y, WANG SY, YI JJ, et al. Effect of salidroside on apoptosis of CD71⁺ nucleated red blood cells in bone marrow in high altitude polycythemia model rats[J]. *J Jilin Univ(Med Ed)*, 2023, 49(5): 1174-1181. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230510.
- 郭勇, 王生艳, 易静静, 等. 红景天苷对高原红细胞增多症模型大鼠骨髓CD71⁺有核红细胞凋亡的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(5): 1174-1181. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230510.
- [15] DAI N, ZOU Y, WANG HF, et al. Inhibitory effect of salidroside on liver oxidative stress in rats with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2013, 29(9): 1704-1708. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2013.09.030.
- 戴宁, 邹原, 王慧芳, 等. 红景天苷对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织氧化应激的抑制作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(9): 1704-1708. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2013.09.030.
- [16] ZHANG XR. The mechanism of salidroside regulating glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mice through microRNA[D]. Changchun: Jilin University, 2016.
- 张新茹. 红景天苷在2型糖尿病小鼠中通过microRNA改善糖脂代谢的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [17] WU TF, LIAO XH, ZHONG BH. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in some regions of China[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(6): 1370-1373. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.039.
- 吴挺丰, 廖献花, 钟碧慧. 中国部分地区非酒精性脂肪性肝病的流行情况[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(6): 1370-1373. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.039.
- [18] LI YY, XIE ZY. Advances in the etiology and treatment of non-obese nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(2): 452-457. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.043.
- 李洋洋, 谢正元. 非肥胖型非酒精性脂肪性肝病的病因及治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 452-457. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.043.
- [19] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 947-957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.
- 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年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.
- [20] RONGVAUX A, SHEA RJ, MULKS MH, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis[J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(11): 3225-3234. DOI: 10.1002/1521-4141(200211)32:11<3225::AID-IMMU3225>3.0.CO;2-L.
- [21] KOHJIMA M, HIGUCHI N, KATO M, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 21(4): 507-511.
- [22] JEON TI, OSBORNE TF. SREBPs: Metabolic integrators in physiology and metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(2): 65-72. DOI: 10.1016/j.tem.2011.10.004.

收稿日期: 2023-04-09; 录用日期: 2023-05-26

本文编辑: 林姣

引证本文: LI RJ, XU CX, ZHANG T, et al. Role of salidroside in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease: A study based on nicotinamide phosphoribosyltransferase[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(1): 64-69.

李荣军, 徐春霞, 张庭, 等. 基于烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)探讨红景天苷在非酒精性脂肪性肝病小鼠模型中的保护作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1): 64-69.