

Progress in Research on Metabolism and Pharmacology of Danning Tablets and Its Main Pharmacodynamics

Jie Huang, Shengfu You, Ming Yang, Peiyong Zheng, Guang Ji*

Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
Email: jiliver@vip.sina.com

Received: Jun. 28th, 2017; accepted: Jul. 5th, 2017; published: Jul. 13th, 2017

Abstract

Danning Tablets which could promote choleresis, reduce inflammation and prevent gallstone, have good therapeutic effects on chronic biliary tract infection and cholelithiasis in clinical practice. In recent years, the treatment of Danning Tablets on nonalcoholic fatty liver disease has gradually been recognized. This passage provides a summary on the regulation mechanism of Danning Tablets and its main components in glucose metabolism, lipid metabolism and bile acid metabolism, and provides the basis for further research and application of Danning Tablets in metabolic related diseases.

Keywords

Danning Tablets, Medicinal Composition, Metabolism, Pharmacology

胆宁片及其主要药效成分代谢药理学研究进展

黄杰, 尤圣富, 杨铭, 郑培永, 季光*

上海中医药大学附属龙华医院, 上海
Email: jiliver@vip.sina.com

收稿日期: 2017年6月28日; 录用日期: 2017年7月5日; 发布日期: 2017年7月13日

摘要

胆宁片具有利胆、消炎、防结石等作用, 临床上对于慢性胆道感染、胆石症有较好的治疗效果, 近年来,

*通讯作者。

胆宁片对非酒精性脂肪肝的疗效和作用逐步被认识,本文对胆宁片及其主要药效成分在糖代谢、脂代谢、胆汁酸代谢方面的调控机制做一概述,以期待其在代谢性疾病领域的研究和应用。

关键词

胆宁片, 药效成分, 代谢, 药理学

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆宁片由大黄、虎杖、青皮、陈皮、郁金、山楂、白茅根 7 味药材组成,具有利胆、消炎、防结石等作用,临床上对于慢性胆道感染、胆石症有较好的治疗效果[1],2016 年底获加拿大卫生部天然药品和非处方药局批准的上市许可证。近年来,胆宁片对非酒精性脂肪肝的疗效和作用逐步被认识[2]-[9],本文对胆宁片及其主要药效成分的代谢药理学作用进行概述,以期待其在代谢性疾病领域的研究和应用。

2. 胆宁片的药物组成及其主要药效成分

2.1. 胆宁片的药物组成

胆宁片由大黄、虎杖、青皮、陈皮、郁金、山楂、白茅根 7 味中药材组成。

2.2. 胆宁片的主要药效成分

2.2.1. 主要药效成分获取方法

通过检索数据库获得。检索的靶标数据库:

HIT(<http://lifecenter.sgst.cn/hit/>),

TCMID(<http://www.megabionet.org/tcmid/>),

TCMSP(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>),

STITCH(<http://stitch.embl.de>)。

设定的化合物类药性指数阈值: 0.2。

2.2.2. 主要药效成分检索结果

检索获得主要药效成分活性化合物结果显示: 郁金含有 25 个活性化合物, 陈皮含有 20 个活性化合物, 大黄含有 16 个活性化合物, 虎杖含有 17 个活性化合物, 白茅根含有 9 个活性化合物, 青皮含有 8 个活性化合物, 山楂含有 3 个活性化合物。不同中药存在部分相同化合物编码, 剔除重复部分, 共计 70 个活性化合物。详见表 1。

3. 代谢药理学研究进展

3.1. 胆宁片中成药的代谢药理学研究进展

3.1.1. 胆汁酸代谢的调控机制

胆宁片上调 NTCP、MRP3、GSTA1、UGT1A1 和 MDR2 的表达, 减少胆汁酸在肝脏中的蓄积, 有

Table 1. Summary of retrieval results for bioactive compounds from seven kinds of Chinese herbs contained in Danning Tablets**表 1.** 胆宁片 7 味中药的药效成分活性化合物检索结果汇总

序号(No)	中药名(Herb)	化合物编码(CID)	化合物英文名称(ChemName)	化合物中文名称(ChemName in Chinese)
1	郁金	c196	vanillic acid	香草酸
2	郁金	c27	CAM	右旋樟脑
3	郁金	c14	L-Limonen	1-苎烯
4	郁金	c30	farnesol	金合欢醇
5	郁金	c174	eugenol	丁子香酚
6	郁金	c31	o-Thymol	香芹酚
7	郁金	c122	beta-sitosterol	β -谷甾醇
8	郁金	c536	Caffeate	咖啡酸酯
9	郁金	c132	DBP	邻苯二甲酸二丁酯
10	郁金	c534	Nerol	橙花醇
11	郁金	c467	p-coumaric acid	对香豆酸
12	郁金	c177	beta-elemene	β -榄香烯
13	郁金	c681	Germacron	大根香叶酮
14	郁金	c48	cinnamaldehyde	肉桂醛
15	郁金	c391	m-xylene	间二甲苯
16	郁金	c789	Cedar acid	雪松酸
17	郁金	c2876	MBP	邻苯二甲酸单丁酯
18	郁金	c4209	Zerumbone	球姜酮
19	郁金	c1031	naringenin	柚皮素
20	郁金	c3218	ar-turmerone	AR-姜黄酮
21	郁金	c1453	tetramethylpyrazine	川芎嗪
22	郁金	c2763	demethoxycurcumin	去甲氧基姜黄素
23	郁金	c2766	aniline	苯胺
24	郁金	c2767	curcumin	姜黄素
25	郁金	c2768	curcumine	姜黄素
1	陈皮	c628	DIBP	邻苯二甲酸二异丁酯
2	陈皮	c31	o-Thymol	邻麝香草酚
3	陈皮	c199	vanillin	香兰素
4	陈皮	c305	OYA	辛醛
5	陈皮	c537	HMF	5-羟甲基糠醛
6	陈皮	c467	p-coumaric acid	对香豆酸
7	陈皮	c1349	Antioxidant No. 33	抗氧化剂 No.33
8	陈皮	c1250	DEP	邻苯二甲酸二乙酯
9	陈皮	c1031	naringenin	柚皮素

Continued

10	陈皮	c1373	tangeretin	桔皮素
11	陈皮	c1378	nobiletin	川陈皮素
12	陈皮	c983	citral	柠檬醛
13	陈皮	c171	elemene	榄香烯
14	陈皮	c101	linalool	芳樟醇
15	陈皮	c310	octanol	辛醇
16	陈皮	c14	limonene	柠檬烯
17	陈皮	c534	nerol	橙花醇
18	陈皮	c23	thymol	麝香草酚
19	陈皮	c1382	perillaldehyde	紫苏醛
20	陈皮	c108	benzyl alcohol	苯甲醇
1	大黄	c298	succinic acid	琥珀酸
2	大黄	c122	beta-sitosterol	β -谷甾醇
3	大黄	c1018	aloe-emodin	芦荟大黄素
4	大黄	c771	emodin	大黄素
5	大黄	c258	Physcion	大黄素甲醚
6	大黄	c5	3,4,5-trihydroxybenzoic acid	3,4,5-三羟基苯甲酸
7	大黄	c313	citric acid	柠檬酸
8	大黄	c777	Crysophanol	大黄酸
9	大黄	c901	MAE	马来酸
10	大黄	c1559	rhein	大黄酸
11	大黄	c1560	serotonine	羟色胺
12	大黄	c1562	PIT	白皮杉醇
13	大黄	c205	cinnamic acid	肉桂酸
14	大黄	c826	DMR	苹果酸
15	大黄	c1565	DLA	D-乳酸
16	大黄	c1568	rhapontigenin	丹叶大黄素
1	虎杖	c231	luteolin	木犀草素
2	虎杖	c849	apigenin	芹菜素
3	虎杖	c26	quercetin	槲皮素
4	虎杖	c363	protocatechuic acid	原儿茶酸
5	虎杖	c32	oleanolic acid	齐墩果酸
6	虎杖	c122	beta-sitosterol	β -谷甾醇
7	虎杖	c125	coumarin	香豆素
8	虎杖	c771	emodin	大黄素
9	虎杖	c258	Physcion	大黄素甲醚

Continued

10	虎杖	c5	3,4,5-trihydroxybenzoic acid	3,4,5-三羟基苯甲酸
11	虎杖	c313	citric acid	柠檬酸
12	虎杖	c538	MLT	L-苹果酸
13	虎杖	c777	Crysophanol	大黄酸
14	虎杖	c547	Tar	焦油
15	虎杖	c1559	rhein	大黄酸
16	虎杖	c2582	resveratrol	白藜芦醇
17	虎杖	c2584	polydatin	虎杖苷
1	白茅根	c196	vanillic acid	香草酸
2	白茅根	c122	beta-sitosterol	β -谷甾醇
3	白茅根	c536	Caffeate	咖啡酸酯
4	白茅根	c127	Stigmasterol	豆甾醇
5	白茅根	c537	HMF	5-羟甲基糠醛
6	白茅根	c467	p-coumaric acid	对香豆酸
7	白茅根	c538	MLT	L-苹果酸
8	白茅根	c508	Sobrol A	羟苯乙酯
9	白茅根	c547	Tar	酒石酸
1	青皮	c14	limonene	柠檬烯
2	青皮	c903	Sinensetin	甜橙素
3	青皮	c1031	naringenin	柚皮素
4	青皮	c1373	tangeretin	桔皮素
5	青皮	c1378	nobiletin	川陈皮素
6	青皮	c171	elemene	榄香烯
7	青皮	c310	octanol	辛醇
8	青皮	c23	thymol	麝香草酚
1	山楂	c1765	butyl-cyclohexane	丁基环己烷
2	山楂	c3828	gamma-decanolactone	丙位癸内酯
3	山楂	c536	caffeic acid	咖啡酸酯

效改善胆管结扎小鼠的胆汁瘀积、肝功能及减轻病理损害[10]。

胆宁片显著减弱易位多药耐药相关蛋白 2(MRP2)从细胞膜进入细胞内,上调肝脏代谢酶 mRNA 和蛋白的表达,包括细胞色素 P450 2B1(CYP2B1)和尿苷 diphosphate-5 分-葡萄糖醛酸基转移酶(UGT1A1))和转运蛋白包括胆盐输出泵(BSEP)和多药耐药相关蛋白 2(mdr2))以及肾有机溶质转运蛋白 β (ostbeta),使尿和胆道胆汁酸和胆红素的排泄增加[11]。

胆宁片的一种主要化合物姜黄素通过法尼醇 X 受体(FXR)调节胆汁酸和炎症的信号通路,保护 α -萘基异硫氰酸酯(ANIT)诱发的胆汁郁积[12]。

3.1.2. 脂质代谢的调控机制

胆宁片上调肝细胞 CYP7A1mRNA 的表达, 促进肝脏内胆固醇合成为胆汁酸, 防止胆固醇的过度累积, 并且下调肝细胞 CYP2E1mRNA 的表达, 从而减轻脂肪变性并增强肝细胞抗氧化能力[13]。

3.2. 胆宁片药效成分的代谢药理学研究进展

3.2.1. 对糖代谢的调控机制

1) 调控糖原合成

姜黄素[14]通过 cAMP/PKA 途径减轻内质网应激, 降低脂肪组织分解, 阻断游离脂肪酸转运减少游离脂肪酸流入到肝脏, 从而提高胰岛素敏感性, 抑制肝葡萄糖生产。

2) 调控糖原代谢

白藜芦醇[15]激活 SIRT1 机制, 诱导关键转录因子 PDX-1 和 HNF-1 的上调, 从而促进 GLUT2 和代谢酶的表达, 增强 INS-1E 细胞和人胰岛中葡萄糖刺激的胰岛素分泌、葡萄糖代谢和胰岛素分泌细胞线粒体活性。白藜芦醇[16]显着上调肝脏 Sirt1 水平, 并抑制肝脏中的 InsR 和 Glut2 表达, 此外还激活磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶(PI3K)和 AKT 的磷酸化, 减轻大鼠间歇性缺氧诱导的胰岛素抵抗。白藜芦醇[17]升高肝脏中雷帕霉素、胰岛素受体底物 1 和磷酸化 AKT 水平, 增加骨骼肌中 Glut4, 对肝脏和骨骼肌中的葡萄糖代谢途径产生积极影响。白藜芦醇[18]通过激活 AMPK 来缓解小鼠妊娠期糖尿病症状, 从而降低妊娠小鼠及其后代中葡萄糖-6-磷酸酶的产生和活性。

5-羟色胺[19]以胰岛素协同方式调节肝脏 6-磷酸果糖-1-激酶, 控制肝糖酵解的能力。

大黄酸[20]通过阻断高血糖诱导的 Drp1 表达来保护胰腺 β 细胞免于细胞凋亡。

大黄素[21]选择性地抑制 1 型 11β -羟类固醇脱氢酶, 降低血糖和肝酶以及葡萄糖-6-磷酸酶 mRNA, 改善饮食诱导的肥胖小鼠的代谢紊乱。

槲皮素[22] [23]通过 Akt 和 AMPK 的两个独立的信号通路, 显示出改善骨骼肌细胞葡萄糖摄取和胰岛素敏感性的作用。

香草酸[24]可以通过改善肝胰岛素信号途径来改善胰岛素抵抗。

3.2.2. 对脂代谢的调控机制

1) 调控脂质合成

姜黄素[25]抑制 3T3-L1 脂肪细胞分化, 引起细胞凋亡, 抑制脂肪组织中血管生成, 从而减少脂肪合成。

木犀草素[26]通过降低 SREBP-2 的表达和核移位来调节 HMGCR 转录, 从而降低血液中的胆固醇合成。

柚皮素[27]激活 PPARalpha 和 PPARgamma 脂肪酸氧化基因, 同时抑制 lxralpha 脂肪生成基因, 致在原代大鼠肝细胞中的脂肪酸氧化增加, 而胆固醇和胆汁酸产量减少。

β -谷甾醇[28]干扰胆固醇的摄取, 导致较少的血浆膜胆固醇进入和较少的胆固醇酯被分泌, 降低了 HMG-CoA 还原酶基因表达水平的胆固醇合成。

白藜芦醇[29]提高了 SIRT1 的表达水平, 明显增加循环脂联素水平和肝脂联素受体(AdipoR1/R2)的 mRNA 表达, 导致脂质合成减少。白藜芦醇[30]提高 SIRT1 的表达, 抑制 ACC, PPAR- γ 和 SREBP-1 mRNA 表达, 减少脂肪生成。

槲皮素[31]在血清中的浓度范围内能抑制脂肪的生成, 但需要更高的剂量(至少 $10 \mu\text{m}$ 每天)以减少成熟脂肪细胞中的脂肪积累。1 μm 每天的槲皮素降低 C/EBPbeta 基因表达、SREBP1 成熟蛋白水平和

PPAR γ 基因表达, 10 μm 每天的槲皮素降低 LPL 基因表达和 PPAR γ 和 SREBP1c 表达。在成熟脂肪细胞中, 只有 10 μm 每天的槲皮素使脂质 FAS 表达和活性减少, 降低甘油三酯含量。

2) 调控脂质转运

姜黄素[14]抑制脂肪组织的内质网应激所需肌醇酶 1 α 和真核起始因子 2 α 磷酸化, 并通过保留磷酸二酯酶 3B 诱导来减少 cAMP 积聚, 由于 cAMP 的下调阻断蛋白激酶(PK)A/激素敏感性脂肪酶脂肪分解信号, 从而降低脂肪组织中的甘油和游离脂肪酸释放。姜黄素[32]通过 Nrf2/FXR 激活依赖性机制调节肝细胞脂质沉积来减弱酒精性肝病。

白藜芦醇[33]在肌肉中激活 AMPK, 增加 SIRT1 和 PGC-1 α 蛋白水平, 增加柠檬酸合酶活性而线粒体含量没有变化, 并改善脂肪酸衍生底物上的肌肉线粒体呼吸。从而升高肌肉细胞脂质水平, 降低肝内脂质含量、循环葡萄糖、甘油三酯、丙氨酸氨基转移酶和炎症标志物。

槲皮素[34]显著抑制 TXNIP 表达、NLRP3 炎症细胞活化, 下调 PPAR α 和上调固醇调节元件结合蛋白-1c 调节(SREBP-1c)、SREBP-2、脂肪酸合酶和肝 X 受体 α , 以及糖尿病大鼠肝脏 ROS 和 IL-1 β 的升高, 有助于抑制肝脏炎症和高血糖条件下脂质积累的减少, 对 1 型糖尿病相关的非酒精性脂肪肝有预防和治疗作用。

3) 调控脂质代谢

姜黄素[35]通过 TCA 循环、糖酵解和糖异生、酮体和胆固醇合成、支链氨基酸、胆碱代谢酮体生成和脂肪酸代谢通路, 恢复高脂饮食诱导的小鼠高脂血症。姜黄素[36]通过 AMPK 活化调节肝脏脂质代谢来减弱高脂肪/胆固醇饮食诱导的肝脂肪变性。

对香豆酸[37]通过 AMPK 激活途径调节 HepG2 细胞中的脂质代谢。

白藜芦醇[29]提高了 SIRT1 的表达水平, 并刺激了乙醇饲喂小鼠肝脏的 AMPK 活性, 明显增加循环脂联素水平和肝脂联素受体(AdipoR1/R2)的 mRNA 表达, 导致脂质合成减少, 脂肪酸氧化速率增加, 并阻止酒精性肝脂肪变性。

3.2.3. 对胆汁酸代谢的调控机制

柚皮素[27]激活 PPAR α 和 PPAR γ 脂肪酸氧化基因, 同时抑制 Ixralpha 脂肪生成基因, 致在原代大鼠肝细胞中的脂肪酸氧化增加, 而胆固醇和胆汁酸产量减少。

4. 小结与展望

综上所述, 胆宁片除治疗慢性胆道感染、胆石症外, 对代谢性疾病的作用也逐渐被认识, 胆宁片的应用前景非常广阔。目前而言, 随着胆宁片的澳洲上市, 其治疗非酒精性脂肪肝的作用对于西方高脂饮食人群而言其市场极其广阔, 然而对于复方的作用机制研究并不是很清楚, 很多工作知识停留在药效学方面, 其改善代谢紊乱有可能是通过多个靶点来发挥作用的, 下一步的工作有必要加以阐明。

基金项目

上海卫生三年行动计划(No. ZY3-CCCX-2-1002, ZY3-CCCX-3-4001)。

参考文献 (References)

- [1] 曹晖. 胆宁片临床研究进展[J]. 上海医药, 2007, 28(5): 222-223.
- [2] 高鹰, 周颖. 胆宁片联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 464-467.
- [3] 盛潇磊, 袁睿, 蔺汝云. 胆宁片预防性治疗复发性高甘油三脂血症性胰腺炎合并脂肪肝 22 例临床分析[J]. 云南

中医中药杂志, 2016, 37(4): 85-87.

- [4] 彭丽瑞, 马利平. 胆宁片联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2015, 15(16): 110.
- [5] 王志凌. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(23): 158-159.
- [6] 冯艳. 胆宁片联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(9): 640-641.
- [7] 阙一平, 周瑞芳. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝 32 例疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(8): 121.
- [8] 吕清国. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝安全性和有效性临床研究(肝气郁滞、湿热内蕴证研究) [D]: [硕士学位论文]. 2009: 1-36.
- [9] 芮铭安, 王曹锋, 方晶, 等. 还原型谷胱甘肽和胆宁片治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效对比[J]. 中国全科医学, 2001(4): 269-270.
- [10] 王莉, 丁丽丽, 杨帆, 等. 胆宁片对胆汁淤积小鼠肝脏转运体及代谢酶基因表达的影响[J]. 中成药, 2013(7): 1385-1389.
- [11] Ding, L., Zhang, B., Zhan, C., *et al.* (2014) Danning Tablets Attenuates α -Naphthylisothiocyanate-Induced Cholestasis by Modulating the Expression of Transporters and Metabolic Enzymes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, 249. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-249>
- [12] Yang, F., Tang, X., Ding, L., *et al.* (2016) Curcumin Protects ANIT-Induced Cholestasis through Signaling Pathway of FXR-Regulated Bile Acid and Inflammation. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 33052. <https://doi.org/10.1038/srep33052>
- [13] 陈鹏. 胆宁片对非酒精性脂肪肝新西兰兔脂代谢影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2014: 17-29.
- [14] Wang, L., Zhang, B., Huang, F., *et al.* (2016) Curcumin Inhibits Lipolysis via Suppression of ER Stress in Adipose Tissue and Prevents Hepatic Insulin Resistance. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1243-1255. <https://doi.org/10.1194/jlr.M067397>
- [15] Vetterli, L., Brun, T., Giovannoni, L., *et al.* (2011) Resveratrol Potentiates Glucose-Stimulated Insulin Secretion in INS-1E Beta-Cells and Human Islets through a SIRT1-Dependent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 6049-6060. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.176842>
- [16] Wang, Q., Sun, X., Li, X., *et al.* (2015) Resveratrol Attenuates Intermittent Hypoxia-Induced Insulin Resistance in Rats: Involvement of Sirtuin 1 and the Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase/AKT Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 151-158.
- [17] Burgess, T.A., Robich, M.P., Chu, L.M., *et al.* (2011) Improving Glucose Metabolism with Resveratrol in a Swine Model of Metabolic Syndrome through Alteration of Signaling Pathways in the Liver and Skeletal Muscle. *Archives of Surgery*, **146**, 556-564. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.100>
- [18] Yao, L., Wan, J., Li, H., *et al.* (2015) Resveratrol Relieves Gestational Diabetes Mellitus in Mice through Activating AMPK. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **13**, 118. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0114-0>
- [19] Coelho, W.S., Da Silva, D., Marinho-Carvalho, M.M. and Sola-Penna, M. (2012) Serotonin Modulates Hepatic 6-Phosphofructo-1-Kinase in an Insulin Synergistic Manner. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 150-157.
- [20] Liu, J., *et al.* (2013) Rhein Protects Pancreatic β -Cells From Dynamin-Related Protein-1-Mediated Mitochondrial Fission and Cell Apoptosis under Hyperglycemia. *Diabetes*, **62**, 3927-3935. <https://doi.org/10.2337/db13-0251>
- [21] Feng, Y., *et al.* (2010) Emodin, a Natural Product, Selectively Inhibits 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Ameliorates Metabolic Disorder in Diet-Induced Obese Mice. *British Journal of Pharmacology*, **161**, 113-126. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00826.x>
- [22] Dai, X., Ding, Y., Zhang, Z., *et al.* (2013) Quercetin but Not Quercitrin Ameliorates Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced Insulin Resistance in C2C12 Skeletal Muscle Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **36**, 788-795. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-00947>
- [23] Eid, H.M., Nachar, A., Thong, F., *et al.* (2015) The Molecular Basis of the Antidiabetic Action of Quercetin in Cultured Skeletal Muscle Cells and Hepatocytes. *Pharmacognosy Magazine*, **11**, 74-81. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.149708>
- [24] Chang, W.-C., *et al.* (2015) Protective Effect of Vanillic Acid against Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and Hyperlipidemia via Alleviating Hepatic Insulin Resistance and Inflammation in High-Fat Diet (HFD)-Fed Rats. *Nutrients*, **7**, 9946-9959. <https://doi.org/10.3390/nu7125514>
- [25] Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P. and Meydani, M. (2009) Curcumin Inhibits Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and An-

- giogenesis and Obesity in C57/BL Mice. *Journal of Nutrition*, **139**, 919-925. <https://doi.org/10.3945/jn.108.100966>
- [26] Wong, T.Y., Lin, S.-M. and Leung, L.K. (2015) The Flavone Luteolin Suppresses SREBP-2 Expression and Post-Translational Activation in Hepatic Cells. *PLoS ONE*, **10**, e135637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135637>
- [27] Goldwasser, J., Cohen, P.Y., Yang, E., *et al.* (2010) Transcriptional Regulation of Human and Rat Hepatic Lipid Metabolism by the Grapefruit Flavonoid Naringenin: Role of PPAR α , PPAR γ and LXR α . *PLoS ONE*, **5**, e12399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012399>
- [28] Field, F.J., Born, E. and Mathur, S.N. (1997) Effect of Micellar β -Sitosterol on Cholesterol Metabolism in CaCo-2 Cells. *Journal of Lipid Research*, **38**, 348-360.
- [29] Ajmo, J.M., Liang, X., Rogers, C.Q., *et al.* (2008) Resveratrol Alleviates Alcoholic Fatty Liver in Mice. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **295**, G833-G842. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90358.2008>
- [30] Andrade, J.M., Paraiso, A.F., de Oliveira, M.V., *et al.* (2014) Resveratrol Attenuates Hepatic Steatosis in High-Fat Fed Mice by Decreasing Lipogenesis and Inflammation. *Nutrition*, **30**, 915-919. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.016>
- [31] Eseberri, I., Miranda, J., Lasa, A., *et al.* (2015) Doses of Quercetin in the Range of Serum Concentrations Exert Delipidating Effects in 3T3-L1 Preadipocytes by Acting on Different Stages of Adipogenesis, but Not in Mature Adipocytes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, Article ID: 480943. <https://doi.org/10.1155/2015/480943>
- [32] Lu, C., Zhang, F., Xu, W., *et al.* (2015) Curcumin Attenuates Ethanol-Induced Hepatic Steatosis through Modulating Nrf2/FXR Signaling in Hepatocytes. *IUBMB Life*, **67**, 645-658. <https://doi.org/10.1002/iub.1409>
- [33] Timmers, S., Konings, E., Bilet, L., *et al.* (2011) Calorie Restriction-Like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. *Cell Metabolism*, **14**, 612-622. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.002>
- [34] Wang, W., Wang, C., Ding, X.Q., *et al.* (2013) Quercetin and Allopurinol Reduce Liver Thioredoxin-Interacting Protein to Alleviate Inflammation and Lipid Accumulation in Diabetic Rats. *British Journal of Pharmacology*, **169**, 1352-1371. <https://doi.org/10.1111/bph.12226>
- [35] Li, Z.Y., Ding, L.L., Li, J.M., *et al.* (2015) ¹H-NMR and MS Based Metabolomics Study of the Intervention Effect of Curcumin on Hyperlipidemia Mice Induced by High-Fat Diet. *PLoS ONE*, **10**, e120950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120950>
- [36] Um, M.Y., Hwang, K.H., Ahn, J. and Ha, T.Y. (2013) Curcumin Attenuates Diet-Induced Hepatic Steatosis by Activating AMP-Activated Protein Kinase. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **113**, 152-157. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12076>
- [37] Kim, J.H., Kang, S.I., Shin, H.S., *et al.* (2013) *Sasa quepaertensis* and *p*-Coumaric Acid Attenuate Oleic Acid-Induced Lipid Accumulation in HepG2 Cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **77**, 1595-1598. <https://doi.org/10.1271/bbb.130167>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网覆盖推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>期刊邮箱: tcm@hanspub.org