

榆干离褶伞溶栓酶对高脂血症大鼠肝损伤的保护作用

Protective effect of *Lyophyllum ulmarium* fibrolytic enzyme on liver injury induced in hyperlipidemia rats

李 钰 苏 新 张俊慧 张蕊萌 沈明花

LI Yu SU Xin ZHANG Jun-hui ZHANG Rui-meng SHEN Ming-hua

(延边大学医学院, 吉林 延吉 133000)

(Medical College of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China)

摘要:目的:探讨榆干离褶伞溶栓酶(LUFE)对高脂血症大鼠肝损伤的保护作用及其机制。方法:以高脂饮食建立高脂血症模型,用不同剂量的 LUFE 灌胃模型大鼠。HE 染色观察肝脏病理形态学变化;比色法检测大鼠血浆生化指标;蛋白免疫印迹法观察炎症相关蛋白的表达水平。结果:LUFE 可以缓解高脂血症大鼠的肝组织损伤,降低血浆血脂水平、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,下调 TLR4、MyD88 和磷酸化的 PI3K、Akt、NF- κ B 水平。结论:LUFE 通过调控 PI3K/Akt/NF- κ B 和 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,可以保护高脂血症所致的大鼠肝损伤。

关键词:榆干离褶伞;溶栓酶;高脂血症;肝损伤;炎症

Abstract: Objective: To investigate the protective effect and mechanism of *Lyophyllum ulmarium* fibrinolytic enzyme (LUFE) on rats with hyperlipidemia. **Methods:** Hyperlipidemia models were established by feeding with a high-fat diet, and the model rats were gavaged with different doses of LUFE. HE stain was used to analyze the morphological changes of liver. The biochemical indexes of rat plasma were detected by colorimetric method. WB analyses the expression level of related proteins.

Results: LUFE could alleviate the liver tissue injury of hyperlipidemia rats and reduce the plasma lipid level and IL-6, TNF- α , MCP-1, ALT, AST. LUFE can down regulate TLR4, MyD88, phosphorylated PI3K, phosphorylated Akt and

phosphorylated NF- κ B protein level. **Conclusion:** LUFE protects against hyperlipidemia-induced liver injury in rats by regulating PI3K/Akt/NF- κ B and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathways.

Keywords: *Lyophyllum ulmarium*; fibrinolytic enzyme; hyperlipidemia; liver injury; inflammation

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指在不过量饮酒的情况下肝脏脂肪过度累积导致的一种代谢综合征^[1]。据估计,2016—2030年,全世界 NAFLD 患病率将增加 0~30%,而中国可能成为 NAFLD 患病率增长最高的国家^[2]。

高脂血症是导致 NAFLD 的主要风险因素之一^[3-4]。关于 NAFLD 的“二次打击”和“多重打击”假说指出炎症反应和脂代谢紊乱在 NAFLD 发病过程中具有重要作用^[5-6]。因此,抑制炎症反应、调节脂代谢紊乱在预防或治疗 NAFLD 中具有重要意义。

榆干离褶伞(*Lyophyllum ulmarium*)别名大榆蘑,主要生长在东北吉林和黑龙江等地。其发酵液具有溶栓、降脂、抗氧化等作用^[7-8]。前期研究中通过分离纯化技术从榆干离褶伞菌丝体中得到了榆干离褶伞溶栓酶(*Lyophyllum ulmarium* fibrinolytic enzyme, LUFE)^[9],其分子量为 50 kDa,具有溶栓、抗氧化、保护血管内皮细胞的作用^[10-11]。研究^[12]表明,LUFE 通过抗炎作用保护酒精诱导的大鼠肝损伤。研究将通过建立 4 周和 8 周的大鼠高脂血症模型,研究 LUFE 对高脂血症大鼠的肝损伤的保护作用并初步探讨其保肝机制,为 LUFE 在功能性食品的研发提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

雄性 SD 大鼠;SCXK(吉)2017-0003,SYXK(吉)

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(编号:81760031);吉林省自然科学基金项目(编号:YDZJ202201ZYTS212)

作者简介:李钰,女,延边大学在读硕士研究生。

通信作者:沈明花(1970—),女,延边大学教授,博士。

E-mail: sbjch@ybu.edu.cn

收稿日期:2022-08-10 **改回日期:**2023-02-17

2020-0010, 体重 150 g 左右, 延边大学动物实验中心;

榆干离褶伞溶栓酶(LUFE); 延边大学基础医学院生物化学与分子生物学研究室;

阿托伐他汀钙片: 齐鲁制药有限公司;

TC、TG、LDL-C、AST、ALT、TNF- α 、IL-6、MCP-1 试剂盒: 南京建成生物有限公司;

HDL-C 试剂盒: 上海酶联生物科技有限公司;

抗体: 美国 Cell Signaling 公司;

酶标仪: RT-2100 型, 深圳雷杜生命科学股份有限公司;

荧光倒置显微镜: BX53F 型, 日本 OLYMPUS 株式会社;

凝胶成像仪: Azure c280 型, 美国 Azure 公司。

1.2 试验方法

1.2.1 试验动物分组及处理 分别建立高脂饮食喂养 4 周和 8 周的高脂血症模型, 高脂饮食喂养 4 周组分别为正常对照组、模型组、LUFE 组(400 mg/kg); 高脂饮食喂养 8 周组分别为正常对照组、模型组、阳性对照组(阿托伐他汀钙片 5 mg/kg)、LUFE 低剂量(LUFE-L)组(200 mg/kg)和 LUFE 高剂量(LUFE-H)组(400 mg/kg), 每组 10 只。根据文献[13]略修改。除正常对照组的其余组按 75 g/(kg·d) 喂高脂饲料(高脂饲料配方为 1% 胆固醇、0.5% 胆酸钠、5% 白糖、10% 猪油、5% 蛋白粉、0.2% 丙基硫氧嘧啶, 其余为基础饲料)4 周或 8 周。正常对照组以等量标准饲料代替。LUFE 组按 400 mg/(kg·d) 标准灌胃 LUFE 4 周, 阳性对照组从第 5 周起按 5 mg/(kg·d) 灌胃阿托伐他汀钙片连续 4 周。LUFE-L、LUFE-H 组分别按 200, 400 mg/(kg·d) 灌胃 8 周, 正常对照组和模型组给予等体积生理盐水。建模结束后禁食过夜, 次日腹腔注射乌拉坦(7 mL/kg), 麻醉后腹主动脉取血及摘取肝脏用于后续试验。

1.2.2 血浆学指标 比色法检测血浆血脂水平及 ALT、AST、IL-6、TNF- α 、MCP-1, 按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 肝组织苏木素—伊红染色 采用苏木素—伊红染色法^[12]。

1.2.4 肝组织相关炎症蛋白表达水平测定 根据文献[12]。

1.2.5 统计学分析 应用 GraphPad Prism 6.07 软件进行分析。

2 结果与分析

2.1 肝组织形态学

2.1.1 肝组织外观 由图 1 可知, 正常对照组肝脏外观呈红褐色, 边角锐利清晰, 而 4 周模型组肝脏外观呈橙红色, 边缘圆钝, 外表光滑油腻, 8 周模型组肝脏外观变浅呈淡红色, 说明高脂饮食可引起肝脏颜色及形态改变。阳性对照组与 LUFE 处理组大鼠肝脏颜色逐渐恢复红润, 其中 LUFE 干预 8 周的效果明显优于 4 周。



图 1 高脂饮食 4, 8 周的大鼠肝组织外观

Figure 1 Appearance of liver tissue with high-fat diet for 4 weeks and 8 weeks

2.1.2 肝组织 HE 染色 由图 2 可知, 正常对照组大鼠肝组织细胞排列整齐, 肝索结构清晰, 4 周模型组大鼠肝细胞出现大量小泡性脂肪空泡, 8 周模型组大鼠肝小叶结构破坏严重, 肝细胞出现大量大泡性脂肪空泡并伴有炎细胞浸润, 说明高脂饮食引起脂质代谢紊乱, 导致脂肪在肝细胞中过度蓄积并诱发炎症反应。阳性对照组肝细胞内脂肪空泡减少, 但肝索结构未恢复, LUFE 处理 4, 8 周后可见肝细胞内脂肪空泡明显减少, 未见明显炎细胞浸

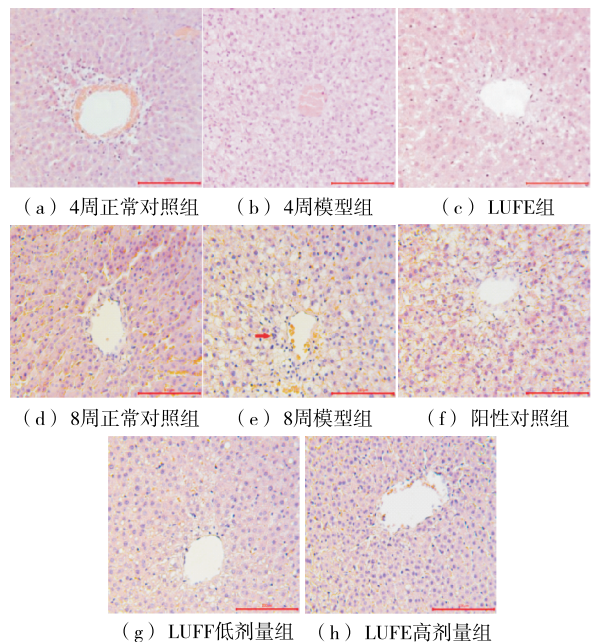


图 2 高脂饮食 4, 8 周的大鼠肝组织 HE 染色

Figure 2 HE staining of rat liver tissue with high-fat diet for 4 weeks and 8 weeks

润,肝索结构趋于正常,说明 LUF E 对高脂饮食诱导的脂肪肝有一定的保护作用。

2.2 大鼠血脂水平

由表 1、表 2 可知,与正常对照组相比,4 周和 8 周的模型组大鼠的 TC、TG、LDL-C 水平均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比,阳性对照组大鼠 TC、TG 水平均显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$),经 LUF E 分别处理 4、8 周

的大鼠 TC、TG、LDL-C 水平均不同程度降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与阳性对照组相比,LUF E 干预组大鼠 TC、TG 水平无显著差异,LDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$)。肝脏是脂类代谢进行的主要脏器,因此血脂水平可反映肝脏脂质代谢水平^[14]。试验中模型组大鼠大量高脂饮食后血脂显著升高,与图 1 的结果相符;而经 LUF E 干预后血脂水平明显降低,提示 LUF E 具有一定的降血脂作用。

表 1 高脂饮食 4 周的大鼠血脂水平[†]

Table 1 Blood lipid level in rats with high-fat diet for 4 weeks mmol/L

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常对照组	1.80±0.40	0.24±0.02	0.60±0.25	0.95±0.21
模型组	8.41±2.33**	1.89±0.85**	4.43±1.11**	0.73±0.24
LUF E 组	5.11±2.20 [#]	0.65±0.22 [#]	2.38±1.22 [#]	1.15±0.64

† * 表示与正常对照组相比;# 表示与模型组相比;* 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$;# 表示 $P < 0.05$;## 表示 $P < 0.01$ 。

表 2 高脂饮食 8 周的大鼠血脂水平[†]

Table 2 Blood lipid level in rats with high-fat diet for 8 weeks mmol/L

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常对照组	1.50±0.52	0.99±0.36	1.03±0.15	1.86±0.19
模型组	24.71±5.60**	3.69±1.30**	8.29±0.70**	1.69±0.14
阳性对照组	14.50±2.80 [#]	2.31±0.93 [#]	8.29±0.73	1.78±0.19
LUF E-L 组	10.70±5.07 [#]	1.60±0.43 [#]	5.66±2.11 [#] ▲▲	1.73±0.17
LUF E-H 组	13.25±5.57 [#]	1.48±0.61 [#]	4.34±0.81 [#] ▲▲	1.75±0.15

† * 表示与正常对照组相比;# 表示与模型组相比;▲ 表示与阳性对照组相比;* 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$;# 表示 $P < 0.05$;## 表示 $P < 0.01$;▲ 表示 $P < 0.05$;▲▲ 表示 $P < 0.01$ 。

2.3 肝功能水平

由表 3、表 4 可知,与正常对照组相比,4 周和 8 周的模型组大鼠血浆中 AST、ALT 活性均明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与模型组相比,阳性对照组与 LUF E 干预组其活性均显著下降 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与阳性对照组相比,LUF E 干预组其活性均无显著差异。AST 和 ALT 是反映肝损伤的敏感指标^[15]。喂养高脂饮食的模型组大鼠因肝细胞大量脂质沉积引起肝组织损伤,导致细胞膜通透性增加,因此血浆 ALT、AST 水平显著升高。经 LUF E 干预后降低其活性,说明 LUF E 对肝细胞损伤

具有保护作用,与图 1 结果相一致。

2.4 炎症相关指标水平

由表 5、表 6 可知,与正常对照组相比,4 周和 8 周的模型组大鼠的 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 水平均明显增加 ($P < 0.01$)。与模型组相比,阳性对照组与 LUF E 干预 4、8 周大鼠 IL-6、TNF- α 、MCP-1 水平显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与阳性对照组相比,LUF E 干预组的炎

表 3 高脂饮食 4 周的大鼠 AST、ALT 水平[†]

Table 3 AST, ALT level in rats with high-fat diet for 4 weeks U/L

组别	AST 酶活力	ALT 酶活力
正常对照组	3.40±1.32	3.57±1.29
模型组	26.17±5.86**	11.00±7.34*
LUF E 组	3.02±0.96 [#]	0.79±0.51 [#]

† * 表示与正常对照组相比;# 表示与模型组相比;* 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$;# 表示 $P < 0.05$;## 表示 $P < 0.01$ 。

表 4 高脂饮食 8 周的大鼠 AST、ALT 水平[†]

Table 4 AST, ALT level in rats with high-fat diet for 8 weeks U/L

组别	AST 酶活 x	ALT 酶活力
正常对照组	6.47±2.10	3.84±1.30
模型组	54.76±34.21**	39.77±5.31**
阳性对照组	3.96±0.63**	6.61±1.81 [#]
LUF E-L 组	4.28±0.92 [#]	21.00±12.96
LUF E-H 组	3.82±1.30 [#]	6.96±2.21 [#]

† * 表示与正常对照组相比;# 表示与模型组相比;* 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$;# 表示 $P < 0.05$;## 表示 $P < 0.01$ 。

症指标均无显著差异。TNF- α 和 IL-6 主要是由单核-巨噬细胞分泌的促炎性因子, TNF- α 可协同 IL-6 诱导肝组织合成急性期蛋白, 引起炎症反应^[16]。MCP-1 是一种炎症趋化因子, 刺激各种炎性细胞向病变部位聚集^[17]。刘睿等^[18]研究表明高脂饮食引起高脂血症并同时提高炎症因子水平, 与试验结果相一致。LUFЕ 干预后降低其炎症因子水平, 说明 LUFЕ 具有一定的抗炎作用, 从而对高脂饮食诱导的肝损伤起到保护作用。

2.5 大鼠肝组织相关蛋白表达水平

2.5.1 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达水平 PI3K/Akt 信号转导途径对调节细胞周期、细胞生长和增殖、物质代谢等起重要作用^[19]。由图 3 可知, 模型组大鼠肝组织中 PI3K、Akt 的磷酸化水平明显升高 ($P < 0.01$), 说明高脂饮食可激活 PI3K, 催化 PIP2 转变为 PIP3, 后者激活 Akt, 磷酸化的 Akt 可上调固醇调节元件结合蛋白-1c

表 6 高脂饮食 8 周的大鼠 IL-6、TNF- α 、MCP-1 水平[†]

Table 6 IL-6, TNF- α and MCP-1 level in rats with high-fat diet for 8 weeks

组别	IL-6	TNF- α	MCP-1
正常对照组	25.48 \pm 3.32	272.20 \pm 191.56	29.50 \pm 3.80
模型组	108.11 \pm 15.49**	830.94 \pm 210.62**	50.86 \pm 17.60**
阳性对照组	47.00 \pm 8.37##	550.15 \pm 192.63	31.95 \pm 5.10#
LUFЕ-L 组	61.78 \pm 5.04##	321.47 \pm 140.95##	29.99 \pm 5.97#
LUFЕ-H 组	47.36 \pm 8.36#	317.63 \pm 117.14##	30.23 \pm 4.63#

† * 表示与正常对照组相比; # 表示与模型组相比; * 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$; # 表示 $P < 0.05$; ## 表示 $P < 0.01$ 。

(SREBP1c) 的表达^[20], 而 SREBP1c 是脂肪酸合成酶 (FAS)、硬脂酰辅酶 a 去饱和酶 (SCD1) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 等脂肪生成酶的上游因子^[21-22], 表明磷酸化的 Akt 可促进脂肪合成。模型组大鼠血脂显著高于正常对照组 ($P < 0.05$), 可能与 PI3K/Akt 信号通路的激活有关。与模型组相比, 阳性对照组和 LUFЕ 干预组大鼠肝组织 PI3K 和 Akt 的磷酸化水平显著降低 ($P < 0.01$), 其中阳性对照组效果尤为显著, 说明 LUFЕ 可能通过调控 PI3K/Akt 通路来调节脂质代谢, 从而保护高脂饮食诱导的肝损伤。

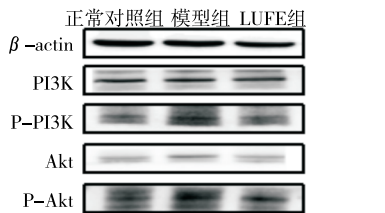
2.5.2 TLR4/MyD88 通路相关蛋白表达水平 TLR4 是细胞表面识别病原体的一种受体, 在各种肝脏细胞膜上表达, 如肝星状细胞、Kupffer 细胞、肝窦内皮细胞^[23]。长期摄入高脂饮食会导致肠道菌群失调, 影响肠上皮功能,

表 5 高脂饮食 4 周的大鼠 IL-6、TNF- α 、MCP-1 水平[†]

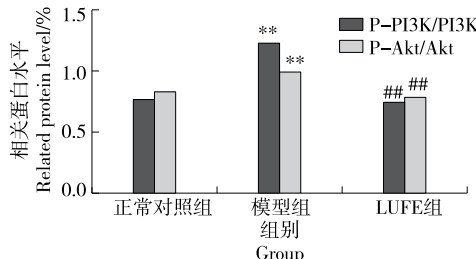
Table 5 IL-6, TNF- α and MCP-1 level in rats with high-fat diet for 4 weeks ng/L

组别	IL-6	TNF- α	MCP-1
正常对照组	66.43 \pm 0.59	83.07 \pm 30.33	50.48 \pm 17.70
模型组	105.32 \pm 4.00**	261.67 \pm 50.78**	159.57 \pm 79.20**
LUFЕ 组	63.81 \pm 10.66##	133.06 \pm 38.32##	50.31 \pm 17.54##

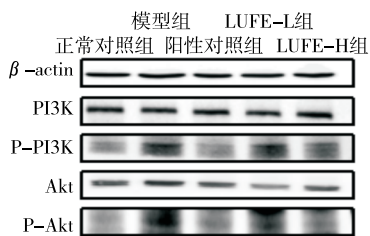
† * 表示与正常对照组相比; # 表示与模型组相比; * 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$; # 表示 $P < 0.05$; ## 表示 $P < 0.01$ 。



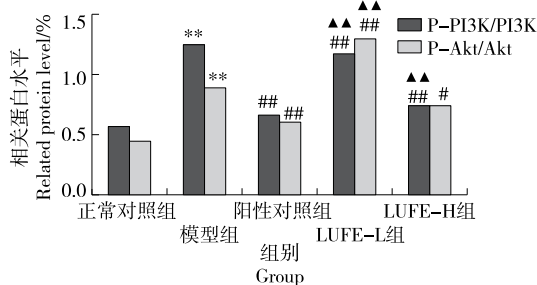
(a) 高脂饮食 4 周大鼠肝组织相关蛋白条带



(b) 高脂饮食 4 周大鼠肝组织相关蛋白定量分析



(c) 高脂饮食 8 周大鼠肝组织相关蛋白条带



(d) 高脂饮食 8 周大鼠肝组织相关蛋白定量分析

* 表示与正常对照组相比; # 表示与模型组相比; ▲ 表示与阳性对照组相比; * 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$; # 表示 $P < 0.05$; ## 表示 $P < 0.01$; ▲ 表示 $P < 0.05$; ▲▲ 表示 $P < 0.01$

图 3 高脂饮食 4, 8 周的大鼠肝组织中 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达水平

Figure 3 Expression level of PI3K/Akt pathway related proteins in liver tissues of 4 weeks and 8 weeks rats fed with high-fat diet

导致肠道屏障通透性增加,使得肠源性内毒素如 LPS 通过肠上皮细胞进入血液循环,并可激活 TLR4 信号通路^[24]。由图 4 可知,与正常对照组相比,模型组大鼠肝组织中 TLR4、MyD88 水平显著上升($P < 0.01$),可能与肠源性 LPS 升高有关。与模型组相比,阳性对照组与 LUF E 干预组大鼠肝组织这些蛋白的表达水平显著降低($P < 0.01$),其中阳性对照组效果尤为显著。前期研究^[11]表明,LUF E 通过调控 TLR4/MyD88 信号通路保护 LPS 诱导的血管内皮细胞,与试验结果相符。这就提示 LUF E

可能通过下调 TLR4/MyD88 信号通路来保护高脂饮食诱导的肝损伤。

2.5.3 NF- κ B 和 P-NF- κ B 蛋白表达水平 NF- κ B 是具有多向转录调节功能的核蛋白因子,在机体的免疫应答、炎症反应等方面发挥重要作用^[25]。研究^[19,26-27]表明,PI3K/Akt 通路和 TLR4/MyD88 通路均可激活 NF- κ B,活化的 NF- κ B 转移入核与靶基因的特定位置结合,启动靶基因的转录,如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 MCP-1 等。由图 5 可知,与正常对照组相比,模型组大鼠肝组织中的

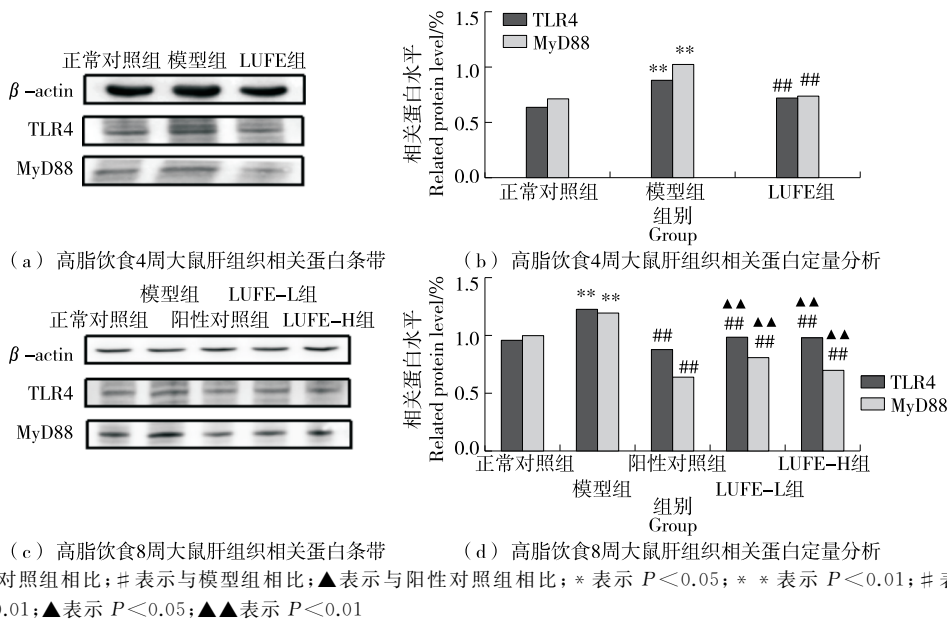


图 4 高脂饮食 4,8 周的大鼠肝组织中 TLR4/MyD88 通路相关蛋白表达水平

Figure 4 Expression level of TLR4/MyD88 pathway related proteins in liver tissues of 4 weeks and 8 weeks rats fed with high-fat diet

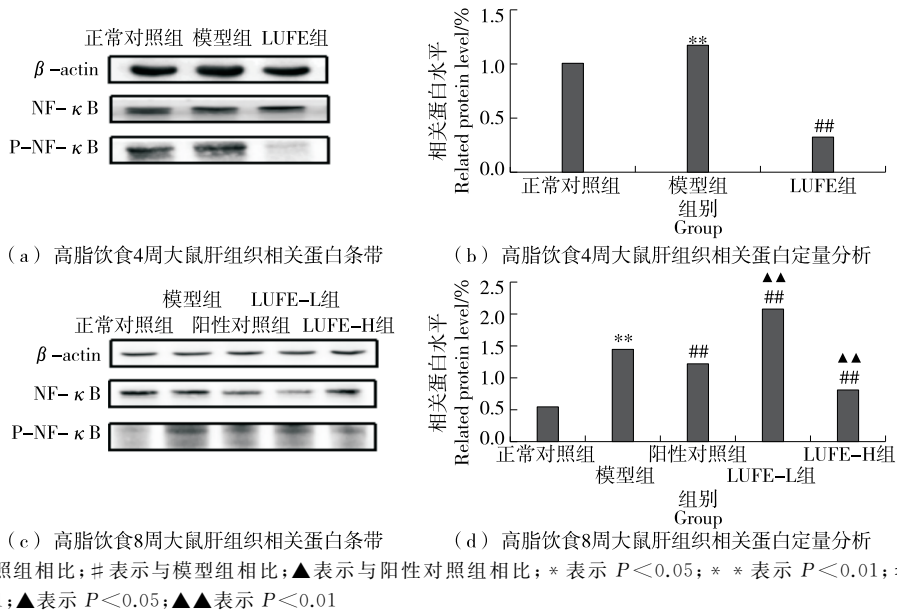


图 5 高脂饮食 4,8 周的大鼠肝组织中 NF- κ B 和 P-NF- κ B 表达水平

Figure 5 Expression level of NF- κ B and P-NF- κ B in liver tissues of 4 weeks and 8 weeks rats fed with high-fat diet

NF- κ B 及其磷酸化水平明显升高($P < 0.01$),与模型组相比,经 LUF E 干预后同阳性对照组均使 NF- κ B 及其磷酸化水平显著降低($P < 0.01$),与阳性对照组相比,LUF E-L 组 NF- κ B 及其磷酸化水平显著升高($P < 0.01$),而 LUF E-H 组 NF- κ B 及其磷酸化水平显著降低($P < 0.01$)。说明 LUF E 可能通过调控 PI3K/Akt/NF- κ B 通路和 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路来调节脂质代谢和减少炎症因子的表达,从而保护高脂饮食诱导的肝组织损伤。

3 结论

基于 PI3K/Akt 和 TLR4/MyD88 信号通路探讨了高脂血症所致的肝损伤中榆干离褶伞溶栓酶的保肝作用。结果表明,榆干离褶伞溶栓酶可通过调控 PI3K/Akt/NF- κ B 和 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制炎症反应,从而减轻高脂血症所致的肝损伤。而有关榆干离褶伞溶栓酶的降脂机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1 038-1 048.
- [2] ESTES C, ANSTEE Q M, ARIAS-LOSTE M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016—2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904.
- [3] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease: A global public health perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 531-544.
- [4] XU R, PAN J, ZHOU W, et al. Recent advances in lean NAFLD[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113331.
- [5] MANSOURI A, GATTOLLIAT C H, ASSELAH T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 629-647.
- [6] 林泉. 西洋参丹参配伍调控 PI3K/Akt/NF- κ B 通路稳定动脉粥样硬化易损斑块的作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021: 16-20.
LIN Q. Study on the mechanism of the compatibility of American ginseng and *Salvia miltiorrhiza* in regulating PI3K/Akt/NF- κ B pathway to stabilize atherosclerotic vulnerable plaques[D]. Beijing: Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, 2021: 16-20.
- [7] 沈明花, 彭瀛, 宋晓琳. 榆干离褶伞发酵液的溶栓与降血脂作用[J]. *食品与发酵工业*, 2011, 37(10): 28-30.
SHEN M H, PENG Y, SONG X L. Studies on fibrinolytic and hypolipidemic function of *Lyophyllum ulmarium* fermentation broth[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2011, 37(10): 28-30.
- [8] 孙权, 沈玉秀, 沈明花. 榆干离褶伞发酵液体外抗氧化性能研究[J]. *食品科技*, 2010, 35(1): 223-225.
SUN Q, SHEN Y X, SHEN M H. Study on the antioxidant activity of *Lyophyllum ulmarium* medea in vitro [J]. *Food Science and Technology*, 2010, 35(1): 223-225.
- [9] 沈明花, 金在城, 朴世恩, 等. 榆干离褶伞菌丝体中溶栓酶的分离纯化[J]. *食品研究与开发*, 2007(8): 41-43.
SHEN M H, JIN Z C, PIAO S N, et al. Purification of fibrinolytic enzyme from cultured mycelia of *Lyophyllum ulmarium* [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2007(8): 41-43.
- [10] 周广亮, 丛贺, 全吉淑, 等. 榆干离褶伞溶栓酶对氧化应激损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. *食品科学*, 2016, 37(1): 171-175.
ZHOU G L, CONG H, QUAN J S, et al. Protective effect of fibrinolytic enzyme from *Lyophyllum ulmarium* on vascular endothelial cells Injury Induced by oxidative stress [J]. *Food Science*, 2016, 37(1): 171-175.
- [11] 耿超, 卫莹, 沈明花. 榆干离褶伞溶栓酶对脂多糖诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. *食品科学*, 2021, 42(5): 129-136.
GENG C, WEI Y, SHEN M H. Protective effect of *Lyophyllum ulmarium* fibrinolytic enzyme on endothelial cells from injury induced by lipopolysaccharide [J]. *Food Science*, 2021, 42(5): 129-136.
- [12] 李芳芳, 张蕊萌, 丛贺, 等. 榆干离褶伞溶栓酶对酒精诱导大鼠肝损伤的保护作用[J]. *食品科学*, 2021, 42(17): 121-126.
LI F F, ZHANG R M, CONG H, et al. Protective effects of fibrinolytic enzyme from *Lyophyllum ulmarium* on alcohol-induced liver injury in rats [J]. *Food Science*, 2021, 42(17): 121-126.
- [13] 王燕萍, 彭丹虹, 刘晓琪, 等. 高脂饮食喂养建立高脂血症模型的验证及规律探讨[J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(1): 5-10.
WANG Y P, PENG D H, LIU X Q, et al. Validation research and regulation exploration of high fat-introduced hyperlipidemia model in rat [J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2017, 27(1): 5-10.
- [14] 陈诗奇. 亚慢性氯乙烯染毒联合高脂饮食对小鼠肝脂肪变性的作用及机制研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2019: 12-15.
CHEN S Q. Effect and mechanism of subchronic vinyl chloride exposure combined with high-fat diet on hepatic steatosis in mice [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2019: 12-15.
- [15] 房凯. 有氧运动干预对睡眠剥夺束缚应激大鼠肝脏氧化应激及 ALT、AST 的影响[D]. 广州: 华南师范大学, 2015: 3-10.
FANG K. Effects of aerobic exercise pre-intervention on hepatic oxidative stress and ALT and AST in sleep deprived end-bound stress rats [D]. Guangzhou: South China Normal University, 2015: 3-10.
- [16] 张超贤, 郭李柯, 秦咏梅, 等. MCP-1 基因-2518A/G 与 GPx-1 基因 Pro198Leu 多态性的交互作用与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2015, 36(5): 739-744, 752.

- ZHANG C Q, GUO L K, QIN Y M, et al. Interaction of polymorphisms of MCP-1 Gene-2518A/G and GPx-1 gene Pro198Leu in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Sciences), 2015, 36(5): 739-744, 752.
- [17] 池肇春, 周长宏. 非酒精性脂肪性肝病[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2009: 9.
- CHI Z C, ZHOU C H. Non-alcoholic fatty liver disease [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2009: 9.
- [18] 刘睿, 杨戈, 尚坤, 等. 泽明降脂方对高脂血症大鼠血脂水平及相关炎症趋化因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4 348-4 350.
- LIU R, YANG Y, SHANG K, et al. Effects of Zemin lipid lowering formula on blood lipid levels and related inflammatory chemokines in hyperlipidemic rats [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(19): 4 348-4 350.
- [19] 吕丽. 基于 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路槲皮素抗动脉粥样硬化作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017: 52-58.
- LU L. Protective effects of Quercetion on atherosclerosis via PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [D]. Changchun: Jilin University, 2017: 52-58.
- [20] HUANG S J, CHEN S Q, LIN Y, et al. Maternal nicotine exposure aggravates metabolic associated fatty liver disease via PI3K/Akt signaling in adult offspring mice[J]. Liver Int, 2021, 41(8): 1 867-1 878.
- [21] 金传阳. 麦粒灸通过 PI3k/Akt 信号通路下调 SREBP1c 改善高脂血症大鼠肝脏脂质代谢[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019: 5-17.
- JIN C Y. Wheatgrain Moxibustion down-regulates SREBP1c through PI3K/Akt signaling pathway to ameliorate liver lipid metabolism in hyperlipidemia rats[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019: 5-17.
- [22] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(11): 1 483-1 496.
- [23] 张志辉. TLR4/MyD88 介导的 PI3K/Akt 信号在调节小鼠肝脏糖脂代谢中的作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2013: 39-47.
- ZHANG Z H. The role of TLR4/MyD88-mediated PI3K/Akt signaling on the regulation of hepatic glucose and lipid metabolism in mice[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2013: 39-47.
- [24] DUAN R, HUANG K, GUAN X, et al. Tectorigenin ameliorated high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease through anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice[J]. Food Chem Toxicol, 2022, 164: 112948.
- [25] 李佳. 原儿茶酸改善高脂诱导肝脏炎症及作用机制研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2021: 22-30.
- LI J. Effect ofprotocatechuic acid on liver inflammation induced by high fat and its mechanism [D]. Xianyang: Northwest A&F University, 2021: 22-30.
- [26] 伍振辉, 孟娟, 胡佳伟, 等. TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路及肝炎—肝纤维化—肝癌轴相关性研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(5): 396-401.
- WU Z H, MENG X, HU J W, et al. Research progress on the correlation between TLR4-MyD88-NF- κ B signalling pathways and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis [J]. Journal of International Pharmaceutical Research, 2017, 44(5): 396-401.
- [27] SUN S, ARAKI Y, HANZAWA F, et al. High sucrose diet-induceddysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats[J]. J Nutr Biochem, 2021, 93: 108621.
-
- (上接第 82 页)
- [15] 吴旭清, 黄家才, 周磊, 等. 并联机器人智能分拣系统设计[J]. 机电工程, 2019, 36(2): 224-228.
- WU X Q, HUANG J C, ZHOU Lei, et al. Design of intelligent sorting system for parallel robot [J]. Electromechanical Engineering, 2019, 36(2): 224-228.
- [16] 倪鹤鹏, 刘亚男, 张承瑞, 等. 基于机器视觉的 Delta 机器人分拣系统算法[J]. 机器人, 2016, 38(1): 49-55.
- NI H P, LIU Y N, ZHANG C R, et al. Algorithm of delta robot sorting system based on machine vision[J]. Robot, 2016, 38(1): 49-55.
- [17] 郝琳, 张坤平. 基于并联机器人的食品分拣控制系统设计[J]. 食品工业, 2020, 41(4): 209-212.
- HAO L, ZHANG K P. Design of food sorting control system based on parallel robot[J]. Food Industry, 2020, 41(4): 209-212.
- [18] 朱向楠, 韦源源. 基于位置姿势控制的并联机械手运动误差仿真分析[J]. 组合机床与自动化加工技术, 2021, 12(3): 49-52, 56.
- ZHU X N, WEI Y Y. Simulation analysis of motion error of parallel manipulator based on position and posture control [J]. Modular Machine Tool and Automatic Machining Technology, 2021, 12(3): 49-52, 56.
- [19] 张皓宇, 刘晓伟, 任川, 等. 并联机器人正运动学与 NURBS 轨迹规划[J]. 机械设计与制造, 2021, 12(4): 282-292.
- ZHANG H Y, LIU X W, REN C, et al. Forward kinematics and NURBS trajectory planning of parallel robot [J]. Mechanical Design and Manufacturing, 2021, 12(4): 282-292.
- [20] 董腾, 秦腾飞, 张如如, 等. 基于机器视觉的水果分拣系统[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2017, 30(1): 93-96.
- DONG T, QIN T F, ZHANG R R, et al. Fruit sorting system based on machine vision[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2017, 30(1): 93-96.
- [21] 张千, 高国琴. 并联机器人串类水果抓取模型及抓取位姿计算[J]. 农业工程学报, 2019, 35(23): 37-47.
- ZHANG Q, GAO G Q. Parallel robot string fruit grasping model and grasping posture calculation[J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering, 2019, 35(23): 37-47.