

文章编号 1006-8147(2023)02-0126-05

论著

短链脂肪酸对肝细胞糖脂代谢调节的作用机制研究

孙亚朝,邓邦利,牛文彦

(天津医科大学基础医学院免疫学系,天津 300070)

摘要 目的:探究肠道菌群代谢产物短链脂肪酸对小鼠肝细胞 AML12 糖脂代谢的影响。方法:将 AML12 小鼠肝细胞分别在 1、2、4、8 和 16 mmol/L 浓度的乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠中孵育 24 h,Western 印迹检测糖脂代谢信号通路中关键蛋白蛋白激酶 B (Akt)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)的磷酸化水平以及 AMPK 总蛋白的表达量。结果:16 mmol/L 丙酸钠显著升高 Akt 磷酸化水平,为对照组的(1.56 \pm 0.09)倍($F=3.251, P<0.05$),丁酸钠在 8 mmol/L 时即可显著增加 Akt 的磷酸化,为对照组的(1.66 \pm 0.18)倍($F=8.249, P<0.05$),而乙酸钠不影响 Akt 的磷酸化。8 mmol/L 丁酸钠即可显著上调 GSK-3 β 的磷酸化水平,为对照组的(1.61 \pm 0.14)倍($F=4.690, P<0.05$),而乙酸钠和丙酸钠不影响 GSK-3 β 的磷酸化。乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠在不影响 AMPK 总蛋白表达的情况下,分别在 2、1、2 mmol/L 时即可显著升高 AMPK 磷酸化水平,分别为对照组的(1.40 \pm 0.13)倍($F=4.720, P<0.05$)、(1.66 \pm 0.18)倍($F=16.54, P<0.05$)和(1.70 \pm 0.13)倍($F=23.50, P<0.05$)。乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠分别在 16、4、1 mmol/L 即可显著升高 ACC 磷酸化水平,分别为对照组的(2.01 \pm 0.30)倍($F=4.807, P<0.01$)、(1.66 \pm 0.18)倍($F=7.507, P<0.05$)和(1.79 \pm 0.06)倍($F=7.028, P<0.01$)。结论:短链脂肪酸可能通过调节肝细胞 Akt/GSK-3 β 和 AMPK/ACC 通路减少肝脏脂质积聚并降低血糖。

关键词 肝细胞;短链脂肪酸;Akt;GSK-3 β ;AMPK;ACC

中图分类号 [R34]

文献标志码 A

Study of the mechanism of short chain fatty acids-regulated glucose and lipid metabolism in hepatocytes

SUN Ya-zhao, DENG Bang-li, NIU Wen-yan

(Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To investigate the role of short chain fatty acids produced by intestinal flora on glucose and lipid metabolism in mouse AML12 hepatocytes. **Methods:** AML12 mouse hepatocytes were incubated in 1, 2, 4, 8 and 16 mmol/L concentrations of sodium acetate, sodium propionate and sodium butyrate for 24 hours, respectively. The level of p-protein kinase B (Akt), p-glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), p-AMP activated protein kinase (AMPK), p-acetyl-CoA carboxylase (ACC) and expression of AMPK were determined by Western blotting. **Results:** 16 mmol/L sodium propionate significantly increased the phosphorylation of Akt [(1.56 \pm 0.09)-fold *vs.* control group] ($F=3.251, P<0.05$), 8 mmol/L sodium butyrate significantly phosphorylated Akt [(1.66 \pm 0.18)-fold *vs.* control group] ($F=8.249, P<0.05$), while sodium acetate did not affect the level of p-Akt. 8 mmol/L sodium butyrate significantly increased the level of p-GSK-3 β [(1.61 \pm 0.14)-fold *vs.* control group] ($F=4.690, P<0.05$), while sodium acetate and sodium propionate did not affect p-GSK-3 β . 2 mmol/L sodium acetate, 1 mmol/L sodium propionate and 2 mmol/L sodium butyrate significantly increased the phosphorylation of AMPK [(1.40 \pm 0.13)-fold, (1.66 \pm 0.18)-fold, (1.70 \pm 0.13)-fold *vs.* control group, respectively] (all $P<0.05; F=4.720, 16.54, 23.50$) without affecting the expression of AMPK. 16 mmol/L sodium acetate, 4 mmol/L sodium propionate and 1 mmol/L sodium butyrate significantly increased p-ACC [(2.01 \pm 0.30)-fold, (1.66 \pm 0.18)-fold, (1.79 \pm 0.06)-fold *vs.* control group, respectively] ($P<0.01, P<0.05, P<0.01; F=4.807, 7.507, 7.028$). **Conclusion:** Short chain fatty acids have the potential role of regulation glucose and lipid metabolism and blood glucose via Akt/GSK-3 β and AMPK / ACC signal pathway.

Key words AML12; Short chain fatty acids; Akt; GSK-3 β ; AMPK; ACC

近年来,随着人们生活方式和饮食习惯的改变,糖尿病在全球的流行趋势越来越严峻。据相关组织预测,全球约有 5.37 亿成年人患有糖尿病,预计到 2030 年,这一数字将增至 6.43 亿,到 2045 年将达到 7.83 亿^[1]。其中 2 型糖尿病患者约占所有糖

尿病病例的 90%,胰岛素抵抗是其重要诱因。胰岛素抵抗时,主要的胰岛素靶组织对胰岛素的敏感性降低,胰岛素信号转导减弱和生物作用受损^[2]。肝脏是胰岛素的重要靶组织,其代谢异常与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生、发展密切相关。餐后血糖升高促进胰岛素分泌,胰岛素通过血液循环到达肝脏,与肝细胞表面受体结合激活胰岛素信号通路,促进肝细胞摄取葡萄糖并转换为肝糖原储存,达到

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81670731,81870547)

作者简介 孙亚朝(1989-),男,主管技师,硕士在读,研究方向:免疫学;通信作者:牛文彦, E-mail:wniu@tmu.edu.cn。

降低血糖的作用。肥胖时脂质在肝脏积聚诱发胰岛素抵抗,胰岛素调节肝脏糖脂代谢能力减弱^[3]。因此,靶向调节肝脏糖脂代谢,改善胰岛素抵抗,是预防和控制2型糖尿病发生、发展的关键治疗策略。

肠道菌群由多种微生物组成,并且是一个较复杂的生态系统,包含250多种细菌、真菌、病毒等,他们可与宿主共生^[4-5]。这些微生物在肠道中产生的大量小分子可调节机体代谢,维持机体代谢平衡^[6]。生理状态下,潜在致病和非致病微生物之间存在平衡,这有助于维持肠道功能和宿主健康。然而,不利的外部刺激可改变参与疾病发病机制的肠道菌群的组成^[7-8],引起肠道菌群代谢物产生的异常,导致代谢异常,涉及胰岛素抵抗。肠道菌群代谢产物,包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)和氨基酸衍生物等,其中SCFAs,主要包括乙酸、丙酸和丁酸^[9]。SCFAs如何影响肝脏糖脂代谢的机制还未完全阐明。本研究用不同的SCFA孵育小鼠肝细胞,检测对糖脂代谢的影响及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料 AML12小鼠肝细胞株(厦门大学林圣彩院士惠赠)、胎牛血清、DMEM/F12培养基、Hank's平衡盐溶液(Hank's Balanced Salt Solution, HBSS)(美国GIBCO公司),蛋白酶抑制剂、乙酸钠、丙酸钠、丁酸钠(美国Sigma公司),抗Actinin-1抗体(中国Absin公司),牛血清白蛋白(中国鼎国生物技术公司),抗 β -actin抗体、抗磷酸化Akt、AMPK、GSK-3 β 和ACC抗体以及AMPK总蛋白抗体(美国CST公司),Tannon-5200化学发光成像系统(北京原平皓生物技术有限公司),增强化学发光底物检测试剂盒、0.45 μ m孔径的聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜、二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白浓度测定试剂盒和RIPA细胞裂解液(美国Millipore公司)。山羊抗小鼠抗体、耦联辣根过氧化物酶的山羊抗兔抗体(美国Jackson Immuno Research公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 在37℃、5%CO₂条件下用含10%胎牛血清的DMEM/F12培养基培养AML12小鼠肝细胞,接种于75 cm的细胞培养瓶中,隔天传代后,将细胞接种于12孔培养板中。待细胞培养板中的细胞密度达到70%时将1、2、4、8和16 mmol/L浓度的乙酸、丙酸和丁酸的钠盐分别作用于细胞24 h。

1.2.2 Western印迹检测 将配置好的含1 mmol/L Na₃VO₄、0.5 mmol/L NaF、1 μ mol/L PIC和200 mmol/L

PMSF的RIPA细胞裂解液4℃预冷。弃去已处理好的12孔板中细胞的上清液,4℃预冷的HBSS缓冲液快速洗清细胞两次,弃去上清液,细头吸管吸去残留液,接着将培养板置于冰上。将预冷的RIPA细胞裂解液按每孔200 μ L的量加入培养板中,冰上静止20 min,并收集。将收集的裂解液在4℃环境下以13 000 r/min的转速离心20 min,取上清,BCA法检测蛋白浓度。加入LSB,100℃金属浴温度下5 min备用。配置10%的聚丙烯酰胺凝胶,待凝胶凝固后装置在电泳槽中,加入蛋白样品,先80 V电压电泳0.5 h,再以110 V的电压电泳1 h后,将载有蛋白的聚丙烯酰胺凝胶等组成“三明治”,并放置于转膜夹中,在恒电压下转膜2 h,小刀切取已转移到PVDF膜上的目的蛋白的相应条带,接着用3%牛血清白蛋白室温封闭目的条带2 h后,分别用不同的一抗4℃在摇床上孵育目的条带过夜后,洗膜液洗膜4次,每次15 min。接下来将目的条带置于相应二抗中室温下摇床上孵育2 h,洗去膜上未结合的二抗。曝光机下检测各条带信号,Image J软件定量分析。

1.3 统计学处理 采用GraphPad Prism6统计软件。用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验,符合正态性分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$,用独立样本 t 检验比较组间差异;非正态性分布资料采用非参数Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCFAs对Akt磷酸化的影响 本部分分别用1、2、4、8和16 mmol/L的乙酸、丙酸和丁酸的钠盐作用于AML12细胞24 h,Western印迹检测Akt的磷酸化水平。结果如图1,乙酸钠不影响Akt的磷酸化(图1A),而16 mmol/L丙酸钠显著升高Akt磷酸化水平,为对照组的(1.56 \pm 0.09)倍($F=3.251, P<0.05$)(图1B),8 mmol/L和16 mmol/L的丁酸钠显著增加Akt的磷酸化,分别为对照组的(1.66 \pm 0.18)倍($F=8.249, P<0.05$)和(2.00 \pm 0.16)倍($P<0.01$,图1C)。

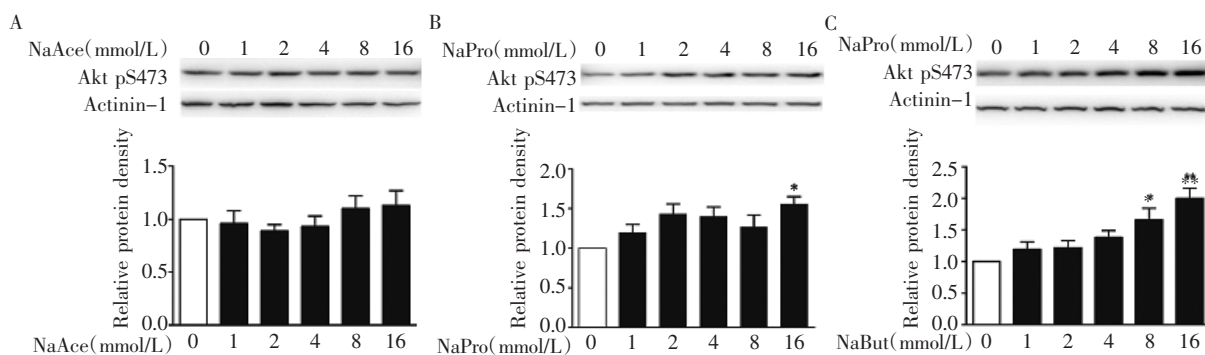
2.2 SCFAs对GSK-3 β 磷酸化的影响 本部分同2.1处理细胞,检测磷酸化的GSK-3 β 。结果显示,GSK-3 β 的磷酸化水平不受乙酸钠的影响(图2A),丙酸钠作用下,GSK-3 β 磷酸化水平呈无显著性升高(图2B),而8 mmol/L的丁酸钠显著升高GSK-3 β 磷酸化水平,为对照组的(1.61 \pm 0.14)倍($F=4.690, P<0.05$,图2C)。

2.3 SCFAs对AMPK磷酸化的影响 同2.1处理细胞,Western印迹检测AMPK的磷酸化水平和总蛋白表达。结果显示,乙酸钠、丙酸钠、丁酸钠在不影响AMPK总蛋白表达的情况下,不同程度的上

调 AMPK 的磷酸化水平。当乙酸钠浓度在 2 mmol/L 时即可显著升高 AMPK 磷酸化水平,为对照组的(1.40 ± 0.13)倍($F=4.720, P<0.05$),4 mmol/L 时达最高水平(1.71 ± 0.14)倍($P<0.01$,图 3A)。丙酸钠在浓度为 1 mmol/L 时即显著增加 AMPK 的磷酸化水平,为对照组的(1.66 ± 0.18)倍($F=16.54, P<0.05$),8 mmol/L 时达最高水平(2.45 ± 0.09)倍($P<0.001$,图 3B)。浓度为 2 mmol/L 的丁酸钠即可显

著磷酸化 AMPK,为对照组的(1.70 ± 0.13)倍($F=23.50, P<0.05$),8 mmol/L 时达最高水平(2.40 ± 0.16)倍($P<0.001$,图 3C)。

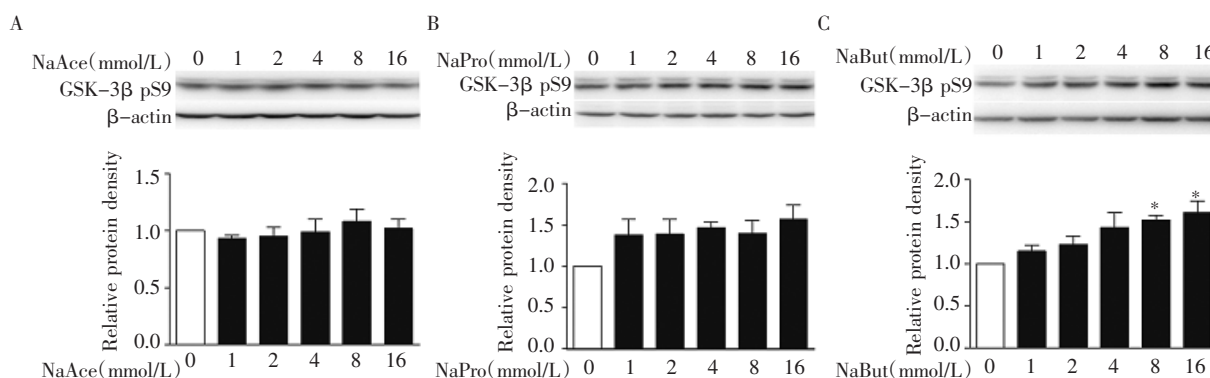
2.4 SCFAs 对 ACC 磷酸化的影响 同 2.1 处理细胞,Western 印迹检测 ACC 的磷酸化水平。结果发现乙酸钠在浓度为 16 mmol/L 时可显著磷酸化 ACC,此时其磷酸化水平为对照组的(2.01 ± 0.30)倍($F=4.807, P<0.01$,图 4A)。4 mmol/L 丙酸钠显著



注: NaAce: 乙酸钠; NaPro: 丙酸钠; NaBut: 丁酸钠; Actinin1: 内参蛋白; * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图1 AML12 细胞中 Akt pS473 磷酸化水平

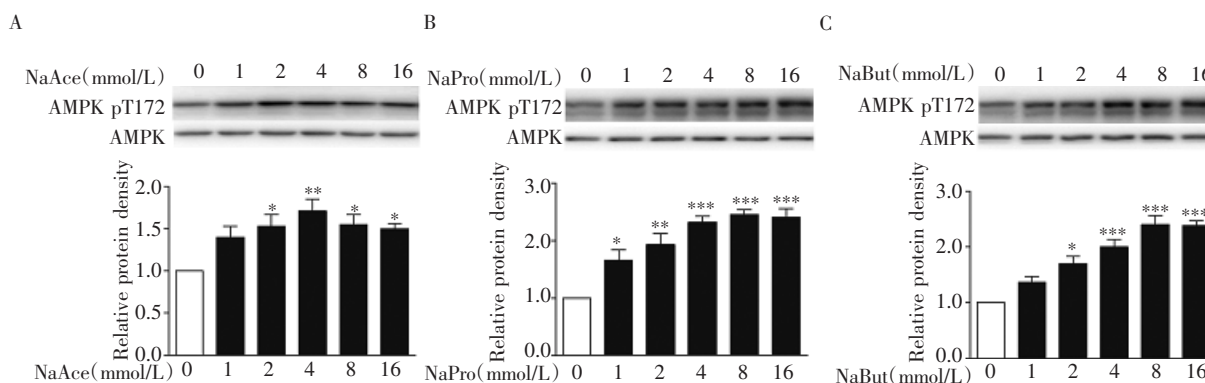
Fig 1 The levels of Akt pS473 in AML12 cells



注: NaAce: 乙酸钠; NaPro: 丙酸钠; NaBut: 丁酸钠; β-actin: 内参蛋白; * $P<0.05$

图2 AML12 细胞中 GSK-3β pS9 磷酸化水平

Fig 2 The levels of GSK-3β pS9 in AML12 cells



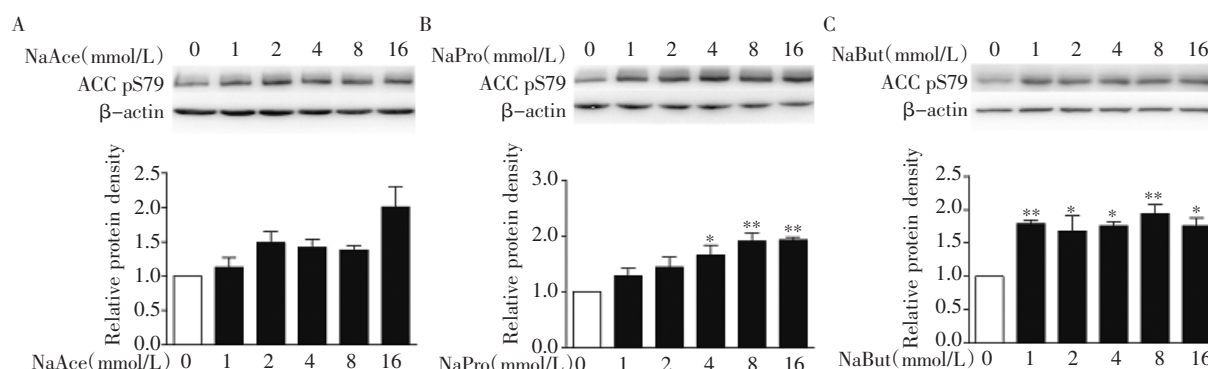
注: NaAce: 乙酸钠; NaPro: 丙酸钠; NaBut: 丁酸钠; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

图3 AML12 细胞中 AMPK pT172 磷酸化水平

Fig 3 The levels of AMPK pT172 in AML12 cells

升高 ACC 的磷酸化,为对照组的(1.66 ± 0.18)倍($F=7.507, P<0.05$),16 mmol/L 时达最高水平(1.93 ± 0.05)倍($P<0.01$,图 4B)。丁酸钠在浓度 1 mmol/L

时即可显著升高 ACC 磷酸化水平,为对照组的(1.79 ± 0.06)倍($F=7.028, P<0.01$),8 mmol/L 时达最高水平(1.94 ± 0.14)倍($P<0.01$,图 4C)。



注:NaAce:乙酸钠;NaPro:丙酸钠;NaBut:丁酸钠; β -actin:内参蛋白; * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图4 AML12 细胞中 ACC pS79 磷酸化水平

Fig 4 The levels of ACC pS79 in AML12 cells

3 讨论

机体胰岛素抵抗时通常伴随着 2 型糖尿病的发生、发展,此时机体糖脂代谢紊乱,胰岛素调节靶组织信号分子的效应减弱。肠道菌群失调与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病相关,与肠道菌群中的产丁酸菌产生的 SCFA 有关,SCFA 由丁酸菌在肠道中通过发酵膳食纤维产生^[7, 10-12]。2 型糖尿病患者体内产 SCFA 的丁酸梭菌菌群数量有所下降,在接受正常个体移植的粪便后,肠道内产生 SCFA 的细菌成分增加,外周胰岛素抵抗显著改善^[13],提示 SCFA 可能参与了机体糖脂代谢调节。

肝脏是机体葡萄糖和脂质代谢的主要场所,对维持全身血糖和血脂稳态起重要作用。肝细胞既能消耗葡萄糖,又能产生葡萄糖,血糖浓度决定了肝脏代谢葡萄糖的方式。餐后血糖升高,胰腺分泌胰岛素,肝细胞在胰岛素刺激下通过葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 摄取葡萄糖。肝细胞中葡萄糖的摄取主要依赖肝细胞膜表面的 GLUT2,其介导的肝脏葡萄糖摄取效率较高,当肝细胞内葡萄糖浓度高于 30 mmol/L 时达到饱和状态从而开始限制葡萄糖的摄取^[14]。随后在糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 作用下,进入肝细胞的葡萄糖通过一系列生化反应生成肝糖原,这有助于肝脏继续摄取葡萄糖,从而降低血糖。在哺乳动物中, GSK-3 有 GSK-3 α 和 GSK-3 β 两种亚型,其中 GSK-3 β 在肝细胞中作用于糖原合酶 (glycogen synthetase, GS),使其被激活,进而促进葡萄糖转化为糖原^[15]。GSK-3 在未磷酸化时处于激活状态,磷酸化后失活^[16]。基础状态下,GS 的

S657 磷酸化位点被酪蛋白激酶 II 磷酸化,接着在 GSK-3 调节下磷酸化 GS 的 S653、S649、S645 和 S641 位点,从而使 GS 失活^[17-18]。GSK-3 参与胰岛素作用下的肝糖原合成,此条件下其受上游分子 Akt 的调节。Akt 是重要的胰岛素信号分子,介导胰岛素调节肝脏糖代谢的作用,胰岛素抵抗时其磷酸化水平降低^[19]。胰岛素通过胰岛素信号通路 IRS-1/PI3K 的信号转导磷酸化 Akt,接着 GSK-3 β S9 和 GSK-3 α S21 在 Akt 的调节下被磷酸化进而使 GSK-3 瞬时失活,失活的 GSK-3 促进糖原合成酶累积,导致肝细胞内过量的葡萄糖转化为肝糖原,这就完成了胰岛素调节下肝细胞内葡萄糖转化为糖原的过程^[17, 20-21]。本研究发现丁酸显著上调 Akt 和 GSK-3 β 的磷酸化水平,提示丁酸具有缓解胰岛素抵抗的作用,同时丁酸还可能通过 Akt/GSK-3 β 途径促进肝细胞糖原合成,具有降血糖作用。有文献报道,SCFA 通过作用于内分泌细胞增加肠激素 PYY 和胰岛素分泌而抑制胰高血糖素的分泌,进而增强肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取^[22]。此外 SCFA 促进脂肪组织分泌瘦素,而瘦素可增加棕色脂肪组织和肌肉葡萄糖摄取,以及肝糖原合成,进而达到降血糖的作用^[22-23]。以上研究表明 SCFA 可通过促进或者抑制激素的分泌间接调节血糖,本研究结果提示,在肝脏中,SCFA 具有直接作用于肝细胞而调节血糖的潜能。

肝脏同时也是脂代谢的场所。肝脏可通过三羧酸循环将过量的碳水化合物转化为脂质,ACC 是 AMPK 的下游靶分子,调节脂代谢^[16]。其为脂质合成的限速酶,在 AMPK 的调节下通过磷酸化和去磷酸化的作用影响脂代谢^[24-25]。哺乳动物中 ACC 分为

ACC1 和 ACC2 两种亚型, 而受两种亚型调节所产生的丙二酰辅酶 A 具有不同的生理作用, 两者产生的丙二酰辅酶 A 分别调节脂肪酸合成和脂肪酸氧化^[26]。ACC 在未磷酸化时处于激活状态, 激活 AMPK 可使两种 ACC 同时磷酸化而失活, 进而导致脂肪酸的合成受抑制, 而脂肪酸的氧化水平增加, 达到降低脂质水平的作用^[25]。本研究发现乙酸、丙酸和丁酸磷酸化 AMPK 和 ACC1, 提示 SCFA 可能通过 AMPK/ACC 途径抑制肝细胞脂肪酸合成, 进而减少肝脏脂质积聚, 缓解胰岛素抵抗。

综上, SCFA 可能分别通过 Akt/GSK-3 β 和 AMPK/ACC 途径调节糖脂代谢, 减少肝脏脂质积聚、降低血糖, 进而预防和改善胰岛素抵抗。

参考文献:

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas ninth edition [EB/OL]. 2021; Available from: www.diabetesatlas.org.
- [2] CARBONE S, DEL BUONO M G, OZEMEK C, et al. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2019, 62(4): 327-333.
- [3] FRANCISCO V, SANZ M J, REAL J T, et al. Adipokines in non-alcoholic fatty liver disease: are we on the road toward new biomarkers and therapeutic targets? [J]. Biology (Basel), 2022, 11(8): 1237.
- [4] MALESZA I J, MALESZA M, WALKOWIAK J, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review [J]. Cells, 2021, 10(11): 3164.
- [5] FROST F. Introduction to the microbiome [J]. Inn Med (Heidelb), 2022, 63(10): 1015-1021.
- [6] ABDUL RAHIM M B H, CHILLOUX J, MARTINEZ-GILI L, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles [J]. Acta Diabetol, 2019, 56(5): 493-500.
- [7] BIELKA W, PRZEZAK A, PAWLIK A. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 480.
- [8] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease [J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [9] LIU L, ZHANG J, CHENG Y, et al. Gut microbiota: a new target for T2DM prevention and treatment [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 958218.
- [10] DOUMATEY A P, ADEYEMO A, ZHOU J, et al. Gut microbiome profiles are associated with type 2 diabetes in urban africans [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 63.
- [11] LARROSA M, MARTINEZ-LEPEZ S, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ L G, et al. Microbiota-diet interactions: towards personalized nutrition [J]. Nutr Hosp, 2022, 39(Spec No3): 39-43.
- [12] CRONIN P, JOYCE S A, O'TOOLE P W, et al. Dietary fibre modulates the gut microbiota [J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1655.
- [13] UDAYAPPAN S D, HARTSTRA A V, DALLINGA-THIE G M, et al. Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 177(1): 24-29.
- [14] CHADT A, AL-HASANI H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease [J]. Pflugers Arch, 2020, 472(9): 1273-1298.
- [15] SRIVANI G, SHARVIRALA R, VEERAREDDY P R, et al. GSK-3 inhibitors as new leads to treat type-2 diabetes [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(13): 1555-1567.
- [16] ZHANG J, FENG Q. Pharmacological effects and molecular protective mechanisms of astragalus polysaccharides on nonalcoholic fatty liver disease [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 854674.
- [17] ULLAH A, ALI N, AHMAD S, et al. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) a magic enzyme: its role in diabetes mellitus and glucose homeostasis, interactions with fluroquionlones. A mini-review [J]. Braz J Biol, 2021, 83: e250179.
- [18] WANG L, LI J, DI L J. Glycogen synthesis and beyond, a comprehensive review of GSK3 as a key regulator of metabolic pathways and a therapeutic target for treating metabolic diseases [J]. Med Res Rev, 2022, 42(2): 946-982.
- [19] 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): 1483-1496.
- [20] ZHOU Y J, XU N, ZHANG X C, et al. Chrysin improves glucose and lipid metabolism disorders by regulating the AMPK/PI3K/AKT signaling pathway in insulin-resistant HepG2 cells and HFD/STZ-induced C57BL/6J Mice [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(20): 5618-5627.
- [21] REN Z, XIE Z, CAO D, et al. C-Phycocyanin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via activating Akt and AMPK in insulin resistance hepatocytes [J]. Food Funct, 2018, 9(5): 2829-2839.
- [22] HE J, ZHANG P, SHEN L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6356.
- [23] SAKAKIBARA S, YAMAUCHI T, OSHIMA Y, et al. Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-A(y) mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 344(2): 597-604.
- [24] FANG K, WU F, CHEN G, et al. Diosgenin ameliorates palmitic acid-induced lipid accumulation via AMPK/ACC/CPT-1A and SREBP-1c/FAS signaling pathways in LO2 cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 255.
- [25] LALLY J S V, GHOSH S, DEPERALTA D K, et al. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by phosphorylation or the inhibitor ND-654 suppresses lipogenesis and hepatocellular carcinoma [J]. Cell Metab, 2019, 29(1): 174-182.e175.
- [26] PANG Y, XU X, XIANG X, et al. High fat activates O-GlcNAcylation and affects AMPK/ACC pathway to regulate lipid metabolism [J]. Nutrients, 2021, 13(6): 1740.

(2022-09-01 收稿)