

# 芹菜素对肥胖型小鼠脂肪组织 AMPK 信号通路的作用机制

黄铤莎<sup>1</sup>, 刘铜华<sup>2\*</sup>, 孙文<sup>2</sup>, 郭璇<sup>2</sup>, 李迎真<sup>1</sup>, 陈淑惠<sup>1</sup>, 周鹏<sup>1</sup>

(1. 深圳市宝安区中医院, 广东 深圳 518133;

2. 北京中医药大学教育部中医养生学重点实验室, 北京 100029)

**[摘要]** **目的:**研究芹菜素对肥胖型 db/db 小鼠脂肪紊乱的作用及机制。**方法:**8 周龄雄性 db/db 小鼠随机分为模型组、芹菜素组 (50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 雄性 C57BL/6J 小鼠为正常组, 药物干预 4 周后, 检测小鼠体质量、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG), 总胆固醇 (total cholesterol, CHO), 甘油三酯 (total triglyceride, TG), 游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA), 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST), 血肌酐 (serum creatinine, SCr), 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN); 脂肪组织苏木素-伊红染色 (hematoxylin-eosin staining, HE) 观察脂肪细胞病理变化; 实时荧光定量 PCR (Real-time PCR) 检测胆固醇应答元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c), 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FAS), 过氧化物增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 基因表达; 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测腺苷酸活化蛋白激酶 (phosphorylated adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 和乙酰 CoA 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 磷酸化水平。**结果:**与模型组比较, 芹菜素组小鼠体质量, FBG, CHO, TG, FFA 明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); HE 染色脂肪细胞变小, 脂质沉积减低; 脂肪组织 SREBP1c, FAS mRNA 表达降低 ( $P < 0.01$ ), p-AMPK $\alpha$ , p-ACC 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论:**芹菜素可以改善 db/db 小鼠脂肪代谢紊乱, 可能是通过上调脂肪组织 AMPK, ACC 磷酸化水平, 下调 SREBP1c, FAS mRNA 表达实现。

**[关键词]** 芹菜素; 脂肪代谢; 腺苷酸活化蛋白激酶 K/乙酰 CoA 羧化酶; 胆固醇应答元件结合蛋白 1c (SREBP1c); 脂肪酸合成酶 (FAS); 过氧化物增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2018) 10-0107-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180816

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180123.1531.017.html>

**[网络出版时间]** 2018-01-25 9:43

## Effect and Mechanism of Apigenin on Fat Metabolism Disorder AMPK Signaling Way in Obese Mice

HUANG Lian-sha<sup>1</sup>, LIU Tong-hua<sup>2\*</sup>, SUN Wen<sup>2</sup>, GUO Xuan<sup>2</sup>, LI Ying-zhen<sup>1</sup>,  
CHEN Shu-hui<sup>1</sup>, ZHOU Peng<sup>1</sup>

(1. Baoan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518133, China;

2. Key Laboratory of Health Cultivation of the Ministry of Education,  
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect and mechanism of apigenin on fat metabolism disorder in Obese mice. **Method:** Eight-week-old male db/db mice were randomly divided into two groups, namely control group and apigenin group (50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), and 8 mice were used in each group. Another 8 male C57BL/6J mice were used as normal group. Body weight, serum glucose, lipid, histopathology and mRNA and protein expressions after a 4-week treatment were measured. **Result:** Compared with control group, apigenin group show

**[收稿日期]** 20170817(010)

**[基金项目]** 广东省自然科学基金项目(2015A030310222)

**[第一作者]** 黄铤莎, 博士, 主治医师, 从事中医治未病研究, Tel:0755-27806231, E-mail: lianshahuang@qq.com

**[通信作者]** \* 刘铜华, 博士, 教授, 从事中医药防治糖尿病的基础和临床研究, Tel:010-64286727, E-mail: thliu@vip.163.com

significant decreases in body weight, fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (CHO), total triglyceride (TG), free fatty acids (FFA), liver weight of mice ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and increases in fat deposition of adipose tissue according to the histological examination. The expressions of peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), fatty acid synthetase (FAS) mRNA in adipose tissue of apigenin group decreased ( $P < 0.01$ ), and the protein expressions of p-phosphorylated adenosine monophosphate activated protein kinase $\alpha$  (AMPK $\alpha$ ) and p-acetyl-CoA carboxylase (ACC) were significantly increased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The effect of apigenin in improving fatty metabolism of db/db mice may be realized by up-regulating the phosphorylation of AMPK and ACC and down-regulating the expressions of SREBP1c, FAS mRNA in adipose tissue.

**[Key words]** apigenin; fatty metabolism; phosphorylated adenosine monophosphate activated protein kinase $\alpha$  (AMPK $\alpha$ ) /acetyl-CoA carboxylase (ACC); sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP1c); fatty acid synthetase (FAS); peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )

据统计,代谢综合征全球发病率高达20%~30%,并处于不断地上升中,它已代替营养不良、传染病等成为人类最重要的健康危害之一;除此之外,它还与胰岛素抵抗,2型糖尿病,冠心病,动脉粥样硬化等多种慢性疾病相关<sup>[1-2]</sup>。脂肪组织是机体脂肪沉积的主要部位,同时也调节机体的脂肪代谢。以往关于代谢综合征的发病机制研究发现,腺苷酸活化蛋白激酶K(AMPK)活化带动下乙酰CoA羧化酶(ACC)活化;同时也抑制胆固醇应答元件结合蛋白1c(SREBP1c),脂肪酸合成酶(FAS)转录表达,从而抑制脂肪酸、胆固醇的合成<sup>[3]</sup>,因此,AMPK及其下游信号通路成为治疗肥胖的新靶点。

芹菜素(apigenin)是一种广泛存在于天然药物中的黄酮类化合物<sup>[4]</sup>,其化学结构式为C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>,相对分子质量为270.225。研究发现,芹菜素具有多种生物活性,如抗肿瘤(干扰肿瘤细胞的信号传导以及癌细胞增殖)<sup>[5-8]</sup>,抗炎抗氧化<sup>[9-10]</sup>,降压扩血管<sup>[11-12]</sup>,抗动脉粥样硬化<sup>[13]</sup>以及神经保护作用<sup>[14]</sup>等,另研究发现芹菜素具有降糖、降脂、抗代谢综合征的作用<sup>[15-17]</sup>,但是并没有整体动物实验证明其具体作用机制,因此,本研究通过观察芹菜素对肥胖型db/db小鼠脂肪AMPK信号通路的影响,探讨其作用机制。

## 1 材料

**1.1 药物及试剂** 芹菜素(成都普瑞法科技开发有限公司,批号14013103,纯度99%);葡萄糖试剂盒(葡萄糖氧化酶法),总胆固醇(CHO)测定试剂盒(COD-PAP法),甘油三酯(TG),血肌酐(SCr),尿素氮(BUN),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)测定试剂盒(GOP-PAP法)(中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为YZB/京0111-2013, YZB/京0698-2010, YZB/京06997-2010, YZB/国2100-2003, YZB/国2102-2003, YZB/国2080-2003);游离脂肪酸

(FFA)试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号HY-N0057);苏木素、伊红染液(北京索莱宝科技有限公司,批号分别为20160225, 20140916);GoScript<sup>TM</sup> Reverse Transcription System(美国Promega公司,批号0000076581);SREBP1c, FAS mRNA引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成;p-AMPK $\alpha$ , p-ACC, $\beta$ -actin抗体,抗兔免疫球蛋白(Ig)G二抗(美国Cell Signaling Technology公司,批号分别为0012, 0003, 0008, 0026)。

**1.2 仪器** E9032型酶标仪(美国Promega公司);Prism7500型PCR扩增仪(美国ABI公司);BX53型光学显微镜(日本Olympus公司);Mini-PROTEAN Tera System型垂直电泳仪、转移槽,ChemiDoc<sup>TM</sup> XRS+with Image Lab<sup>TM</sup> Software凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司)。

**1.3 动物及分组** 8周龄SPF级雄性db/db小鼠16只,同周龄雄性C57BL/6J小鼠8只,购自南京大学生物医药研究院,合格证号SCXK(苏)2010-0001;饲养于北京动物实验中心SPF级动物实验室,温度(23±2)℃,湿度(55±10)%,光照-黑暗12h/12h循环,自由摄食饮水。db/db小鼠喂养全价高脂饲料(基础饲料78.8%,蛋黄粉10%,猪油10%,胆固醇1%,胆盐0.2%);C57BL/6J小鼠喂养普通全价营养颗粒鼠饲料。经中国中医科学院中医基础理论研究所动物实验伦理审查通过,编号2016-006。

适应性喂养1周后,测空腹体质量,按体质量值随机分层分为模型组、芹菜素组,每组8只;另8只健康雄性C57BL/6J小鼠为正常组,共24只;芹菜素组灌服芹菜素水溶液50 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[18-19]</sup>;给药按0.01 mL·g<sup>-1</sup>体质量,其余组灌胃等体积的生理盐水,1次/d,连续给药4周。

**1.4 生化指标检测** 连续给药4周后,禁食不禁水

12 h, 麻醉后眼眶静脉取血, 4 °C, 3 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min 抽取血清备用; 摘取小鼠腹部脂肪分别固定和 -80 °C 冻存待用; 根据试剂盒说明步骤检测小鼠空腹血糖 (FBG), CHO, TG, FFA, AST, SCr, BUN 等。

**1.5 苏木素-伊红 (HE) 染色** 取材, 将脂肪组织放入 10% 中性甲醛固定 48 h 后, 常规石蜡包埋, 5 μm 切片, 采用苏木素-伊红 (HE) 方法染色, 石蜡切片常规脱蜡至水, 苏木精染液 5 s, 1% 盐酸-乙醇分色 30 s, 返蓝 10 min, 双蒸水洗 1 min, 伊红染液 5 s, 梯度乙醇、二甲苯脱水, 中性树脂胶封片。光镜下观察肝脏病理变化。

**1.6 实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 测定相关 mRNA 表达** 取液氮冻存的小鼠肝组织, trizol 法提取组织总 RNA。GoScript® Reverse Transcription System 试剂盒进行反转录, 退火 25 °C 5 min, 延伸 42 °C 1 h, 灭活 70 °C 15 min, 得到 cDNA。20 μL 反应体系, cDNA 稀释液 2 μL 加入 GoTaq 反应液 10 μL, Nuclease-Free Water 7.2 μL 和引物混合物 0.8 μL, 置于 Applied Biosystems 7500 Real-time PCR System 进行反应, 反应条件: 95 °C 10 min, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min (共 40 次循环); 95 °C 15 s, 60 °C 15 s 溶解。结果采用 2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup> 相对定量法比较各组目标 mRNA 表达差异。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	序列	长度/bp
GAPDH	上游 5'-TGAAGCAGGCATCTGAGGG-3'	19
	下游 5'-CGAAGCTGGAAGAGTGGGAG-3'	20
FAS	上游 5'-CTGCGGAAACTTCAGGAAATG-3'	21
	下游 5'-GGTTCGGAATGCTATCCAGG-3'	20
SREBP1c	上游 5'-CCATCGACTACATCCGCTTCTT-3'	22
	下游 5'-ACTTCGCAGGGTCAGGTTCTC-3'	21

表 2 芹菜素对 db/db 小鼠体质量, FBP, 血脂的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effect of apigenin on body weight, FBP, blood lipid in db/db mice ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	体质量/g	FBG/mmol·L <sup>-1</sup>	CHO/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	FFA/mmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	23.40 ± 0.70	4.10 ± 0.40	1.67 ± 0.26	0.53 ± 0.16	0.37 ± 0.01
模型	-	38.70 ± 1.20 <sup>2)</sup>	20.37 ± 1.69 <sup>2)</sup>	2.45 ± 0.36 <sup>1)</sup>	1.42 ± 0.11 <sup>2)</sup>	0.63 ± 0.05 <sup>1)</sup>
芹菜素	50	28.60 ± 0.60 <sup>3)</sup>	10.26 ± 1.12 <sup>4)</sup>	1.93 ± 0.27 <sup>3)</sup>	0.86 ± 0.13 <sup>3)</sup>	0.40 ± 0.08 <sup>3)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 与模型组比较<sup>3)</sup> P < 0.05, <sup>4)</sup> P < 0.01 (表 4, 5 同)。

**2.5 芹菜素对 db/db 小鼠脂肪组织 SREBP1c, FAS mRNA 表达的影响** 与正常组比较, 模型组小鼠脂肪组织 SREBP1c, FAS mRNA 表达明显上调 (P < 0.05); 与模型组相比, 芹菜素组小鼠脂肪组织

**1.7 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测相关蛋白表达** 取冻存脂肪组织, 按试剂盒步骤提取总蛋白; 上样, 12.5% SDS-PAGE 胶 100 V 电泳 2 h, 半干法凝胶转膜 100 A 2 h, TBS 溶液洗膜 15 min; Blocking one/Blocking one-P 封闭 30 min, 一抗 (1:1 000) 4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜后二抗 (1:1 万) 室温孵育 1 h, 洗膜, ECL 发光液室温反应 1 min, 凝胶成像系统成像, Image J 7.0 分析蛋白条带。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 两组间比较, 满足方差齐性时用 LSD 检验, 不满足方差齐性时用非参数检验; P < 0.05 表示有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 芹菜素对 db/db 小鼠体质量、血脂的影响** 与正常组比较, 模型组小鼠体质量, FBG, CHO, TG, FFA 水平明显升高 (P < 0.05, P < 0.01); 与模型组比较, 芹菜素组小鼠体质量, FBG, CHO, TG, FFA 水平明显降低 (P < 0.05, P < 0.01)。见表 2。

**2.2 芹菜素对 db/db 小鼠肝、肾功能的影响** 干预 4 周后, 各组小鼠比较肝肾功能无显著性差异, 提示芹菜素对 db/db 小鼠无肝肾毒性。见表 3。

**2.3 芹菜素对 db/db 小鼠腹部脂肪形态学改变的影响** 与正常组比较, 模型组小鼠脂肪细胞形态膨大, 脂肪含量增多, 细胞核紧贴细胞膜; 与模型组比较, 芹菜素组脂肪细胞形态较小, 脂肪含量降低, 细胞核紧贴细胞膜。见图 1。

**2.4 芹菜素对 db/db 小鼠脂肪组织 AMPK 信号通路的影响** 与正常组比较, 模型组小鼠脂肪组织 p-AMPKα, p-ACC 水平明显降低 (P < 0.05); 与模型组比较, 芹菜素组小鼠脂肪组织 p-AMPKα, p-ACC 水平显著升高 (P < 0.01)。见图 2, 表 4。

SREBP1c, FAS mRNA 表达水平显著下调 (P < 0.01)。见表 5。

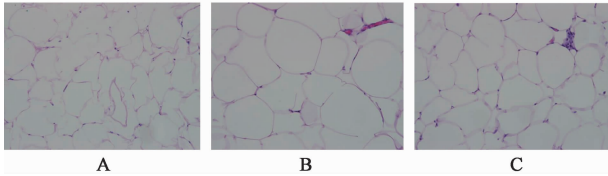
## 3 讨论

代谢综合征是一种以糖、脂肪、蛋白质等物质

表 3 芹菜素对 db/db 小鼠肝肾功能 AST, SCr, BUN 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

Table 3 Effect of apigenin on AST, SCr, BUN in db/db mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	AST /U·L <sup>-1</sup>	SCr /μmol·L <sup>-1</sup>	BUN /mmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	65.45 ± 3.21	42.10 ± 3.43	4.86 ± 0.63
模型	-	68.36 ± 2.47	45.73 ± 4.75	5.05 ± 0.72
芹菜素	50	64.74 ± 1.36	42.64 ± 2.23	4.91 ± 0.25



A. 正常组; B. 模型组; C. 芹菜素组(图 2 同)

图 1 芹菜素对小鼠腹部脂肪沉积的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of apigenin on fat accumulation in abdominal adipose tissue(HE, ×200)

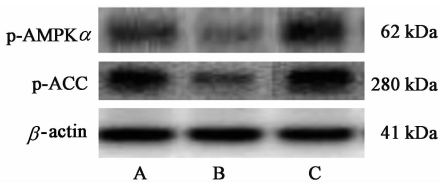


图 2 小鼠脂肪组织蛋白表达电泳

Fig. 2 Electrophoresis of protein strip of adipose tissue in db/db mice

表 4 芹菜素对 db/db 小鼠脂肪组织 AMPK 信号通路蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

Table 4 Effect of apigenin on AMPK signaling way in adipose tissue of db/db mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	p-AMPKα/β-actin	p-ACC/β-actin
正常	-	0.67 ± 0.02	1.13 ± 0.16
模型	-	0.17 ± 0.09 <sup>1)</sup>	0.68 ± 0.21 <sup>1)</sup>
芹菜素	50	0.83 ± 0.04 <sup>4)</sup>	1.21 ± 0.13 <sup>4)</sup>

表 5 芹菜素对 db/db 小鼠脂肪酸代谢相关 SREBP1c, FAS mRNA 表达影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

Table 5 Effect of isoquercitrin on fatty acid metabolism-related SREBP1c, FAS mRNA expression in db/db mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	SREBP1c	FAS
正常	-	0.56 ± 0.13	0.94 ± 0.17
模型	-	1.75 ± 0.21 <sup>1)</sup>	1.64 ± 0.25 <sup>1)</sup>
芹菜素	50	0.84 ± 0.26 <sup>4)</sup>	0.52 ± 0.23 <sup>4)</sup>

代谢紊乱为特征的慢性代谢性疾病,其中脂肪代谢紊乱是代谢综合征的重要部分<sup>[20]</sup>。脂肪组织是机

体调节脂肪代谢的重要器官,维持能量代谢平衡<sup>[21]</sup>。本研究中发现芹菜素显著降低肥胖型 db/db 小鼠体质量,血清 FBG, TG, CHO, FFA 水平,并且改善脂肪细胞中脂质的蓄积,与既往研究中芹菜素调节脂肪代谢紊乱作用相一致。

AMPK 是一个异源三聚体蛋白,包括  $\alpha, \beta, \gamma$  3 个亚单位,  $\alpha$  亚单位上包括不同的位点,均可被磷酸化,其中苏氨酸 172 位点的磷酸化对 AMPK 活性起重要调节作用。AMPK 广泛分布于能量代谢旺盛的组织,如肝、脂肪、骨骼肌等,被称为“细胞能量平衡的感受器”,是细胞内调节脂肪代谢的关键分子<sup>[22]</sup>。研究表明,AMPK 磷酸化后被活化,增强小鼠肝脏脂质分解,抑制脂质合成<sup>[23]</sup>。ACC 是受 AMPK 调节的下游分子,调控脂肪酸的合成,其催化乙酰 CoA 生成丙二酰 CoA (Malonyl-CoA),合成长链脂肪酸前体<sup>[24]</sup>。AMPK 磷酸化后促进 ACC 发生磷酸化导致 ACC 失活,从而减低 FFA 生成。本研究发现,芹菜素可以显著上调脂肪组织中 AMPK, ACC 磷酸化水平,抑制脂肪酸合成。SREBP1c 是在脂肪酸代谢旺盛组织调节脂肪酸合成的重要转录因子,其调控 ACC, FAS 等脂肪酸合成过程中的关键酶<sup>[25]</sup>; FAS 则是催化乙酰 CoA 和丙二酰 CoA,参与长链脂肪酸生成的内源性蛋白酶<sup>[26]</sup>, SREBP1 敲除的小鼠比正常小鼠有更低的脏脂肪含量和脂肪酸水平<sup>[27]</sup>。本研究中发现模型组小鼠脂肪 p-AMPK $\alpha$ , p-ACC 蛋白水平低于正常组, SREBP1c, FAS mRNA 表达高于正常组;芹菜素组小鼠 p-AMPK $\alpha$ , p-ACC 蛋白水平高于正常组, SREBP1c, FAS mRNA 表达较模型组降低,说明芹菜素通过调控 AMPK 通路关键分子表达来抑制脂肪酸代谢。

综上所述,芹菜素改善肥胖型 db/db 小鼠体质量、脂肪代谢紊乱,可能与其调控脂肪组织 AMPK 信号通路关键分子表达相关,为进一步研究其作用机制提供实验基础。

[参考文献]

[1] WANG B, XIAO T, RUAN J, et al. Beneficial effects of corn silk on metabolic syndrome [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, doi: 10.2174/1381612823666170926152425.

[2] Diaz A, Espeche W, March C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Argentina in the last 25 years: systematic review of population observational studies [J]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 2017, doi: 10.1016/j.hipert.2017.08.003.

[3] Bullon P, Marin-Aguilar F, Roman-Malo L. AMPK/

- mitochondria in metabolic diseases [J]. *EXS*, 2016, 107:129-152.
- [4] 程新燕,符翠莉. 芹菜素对大鼠骨肉瘤细胞凋亡及相关蛋白 Bax, Bcl-2, Caspase-3, Caspase-9, 细胞色素 C 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (15): 139-142.
- [5] 朱意. 芹菜素对人膀胱癌和前列腺癌的作用及其机制的研究 [D]. 杭州:浙江大学, 2016.
- [6] 吴定国. 芹菜素调控 IKK- $\beta$  介导的 NF- $\kappa$ B 活化并抑制胰腺癌细胞生长 [D]. 重庆:第三军医大学, 2016.
- [7] ZHOU Z, TANG M, LIU Y, et al. Apigenin inhibits cell proliferation, migration, and invasion by targeting Akt in the A549 human lung cancer cell line [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28 (4): 446-456.
- [8] Sung B, Chung H Y, Kim N D. Role of apigenin in cancer prevention *via* the induction of apoptosis and autophagy [J]. *J Cancer Prev*, 2016, 21 (4): 216-226.
- [9] Park S, Lim W, Bazer F W, et al. Apigenin induces ROS dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells [J]. *J Cell Physiol*, 2017, doi: 10.1002/jcp.26054.
- [10] HU W, WANG X, WU L, et al. Apigenin-7-O- $\beta$ -D-glucuronide inhibits LPS-induced inflammation through the inactivation of AP-1 and MAPK signaling pathways in RAW 264.7 macrophages and protects mice against endotoxin shock [J]. *Food Funct*, 2016, 7 (2): 1002-1013.
- [11] WEI X, GAO P, PU Y, et al. Activation of TRPV4 by dietary apigenin antagonizes renal fibrosis in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertension [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131 (7): 567-581.
- [12] ZHU Z Y, GAO T, HUANG Y, et al. Apigenin ameliorates hypertension-induced cardiac hypertrophy and down-regulates cardiac hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in rats [J]. *Food Funct*, 2016, 7 (4): 1992-1998.
- [13] ZHANG K, SONG W, LI D, et al. Apigenin in the regulation of cholesterol metabolism and protection of blood vessels [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13 (5): 1719-1724.
- [14] Anusha C, Sumathi T, Joseph L D. Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease; suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, doi: 10.1016/j.cbi.2017.03.016.
- [15] ZENG L, ZHANG G, LIN S, et al. Inhibitory mechanism of apigenin on  $\alpha$ -glucosidase and synergy analysis of flavonoids [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64 (37): 6939-6949.
- [16] Escande C, Nin V, Price N L, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD<sup>+</sup> ase CD38; implications for cellular NAD<sup>+</sup> metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (4): 1084-1093.
- [17] FENG X, YU W, LI X, et al. Apigenin, a modulator of PPAR $\gamma$ , attenuates HFD-induced NAFLD by regulating hepatocyte lipid metabolism and oxidative stress *via* Nrf2 activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.bcp.2017.04.014.
- [18] LI R, ZHAO D, QU R, et al. The effects of apigenin on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2015, doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.040.
- [19] Lee J A, Ha S K, Kim Y C, et al. Effects of friedelin on the intestinal permeability and bioavailability of apigenin [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69 (5): 1044-1048.
- [20] Nizar J M, Bhalla V. Molecular mechanisms of sodium-sensitive hypertension in the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19 (8): 60.
- [21] Kruse V, Neess D, Færgeman N J. The significance of epidermal lipid metabolism in whole-body physiology [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28 (9): 669-683.
- [22] Woods A, Vertommen D, Neumann D, et al. Identification of phosphorylation sites in AMP-activated protein kinase (AMPK) for upstream AMPK kinases and study of their roles by site-directed mutagenesis [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (31): 28434-28442.
- [23] Stein S C, Woods A, Jones N A, et al. The regulation on AMP-activated protein kinase by phosphorylation [J]. *Biochem J*, 2000, 345: 437-443.
- [24] Mottillo E P, Desjardins E M, Fritzen A M, et al. FGF21 does not require adipocyte AMP-activated protein kinase (AMPK) or the phosphorylation of acetyl-CoA carboxylase (ACC) to mediate improvements in whole-body glucose homeostasis [J]. *Mol Metab*, 2017, 6 (6): 471-481.
- [25] CHEN H, YUAN R, ZHANG Y, et al. ATF4 regulates SREBP1c expression to control fatty acids synthesis in 3T3-L1 adipocytes differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859 (11): 1459-1469.
- [26] Angeles T S, Hudkins R L. Recent advances in targeting the fatty acid biosynthetic pathway using fatty acid synthase inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2016, 11 (12): 1187-1199.
- [27] Fachouri Y, Hegarty B D, Allanic D, et al. Long chain fatty acyl-Co A synthetase 5 expression is induced by insulin and glucose; involvement of sterol regulatory element-binding protein-1c [J]. *Biochimie*, 2005, 87 (12): 1149-1155.

[责任编辑 张丰丰]