

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.08.008

· 基础研究 ·

## 罗汉果醇通过激活 AMPK 信号通路调控肝细胞癌 HepG2 细胞的脂代谢

黄琰菁, 王琳, 李赛, 盛莉, 王海霞, 杨生辉(海南省人民医院 肿瘤内科, 海南 海口 570311)

**[摘要]** **目的:** 研究罗汉果醇(MO)对肝细胞癌 HepG2 细胞脂代谢的调控作用及其分子机制。**方法:** 采用油酸(OA)诱导肝细胞癌 HepG2 细胞脂肪累积, 建立脂肪变性细胞模型。运用 CCK-8 法检测 MO 对 HepG2 的细胞毒性, 筛选其无明显细胞毒性的实验工作浓度。不同工作浓度 MO 作用后运用油红 O 染色法观察模型细胞内脂质累积情况, 测定细胞内甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)含量。运用高通量转录组测序方法筛选参与脂代谢的关键基因, 运用 qPCR 检测模型及给药细胞 SREBP-1c、FASN mRNA 的表达、WB 法检测 p-AMPK $\alpha$ 、SREBP-1c、FASN 等蛋白的表达水平。**结果:** 运用 OA 诱导的模型 HepG2 细胞内脂质大量累积, TG、TC 含量显著升高。OA 诱导后参与肝癌细胞脂代谢的关键基因 SREBP-1c、FASN mRNA 表达升高; p-AMPK $\alpha$  蛋白表达降低, SREBP-1c、FASN 等蛋白的表达显著升高。工作浓度 MO 干预后, 细胞内脂质累积显著减少、TG 和 TC 含量降低, SREBP-1c、FASN mRNA 表达降低, p-AMPK $\alpha$  蛋白表达升高而 SREBP-1c、FASN 等蛋白的表达明显降低。**结论:** MO 能够通过激活 HepG2 细胞中 AMPK 信号通路相关因子 SREBP-1c、FASN 的表达抑制脂肪酸合成, 从而发挥调节脂代谢的作用。

**[关键词]** 罗汉果醇; AMPK; 油酸; 脂代谢; 肝癌; HepG2 细胞

**[中图分类号]** R735.7; R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)08-0876-06

## Effect of mogrol on lipid metabolism of hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating AMPK signaling pathway

HUANG Yanjing, WANG Lin, LI Sai, SHENG Li, WANG Haixia, YANG Shenghui (Department of Oncology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the regulatory effect of mogrol (MO) on lipid metabolism of hepatic cancer cells and its molecular mechanism. **Methods:** Oleic acid (OA) was used to induce fat accumulation in hepatocellular carcinoma HepG2 cells and to establish a steatosis cell model. CCK-8 method was used to detect the cytotoxicity of MO to HepG2 cells, and an experimental working concentration without obvious cytotoxicity of MO was chosen. After being treated with different concentrations of MO, lipid accumulation in the cells was observed by oil red O staining, and the contents of triglyceride (TG) and cholesterol (TC) in the cells were measured. Key genes involving in lipid metabolism were screened out by high-throughput transcriptome sequencing qPCR was used to detect the mRNA expressions of SREBP-1c and FASN, while Western Blot was used to detect the protein expressions of p-AMPK $\alpha$ , SREBP-1c and FASN in cells of model group and treatment group. **Results:** After OA induction, a large amount of lipids accumulated in HepG2 cells, the contents of TG and TC increased significantly. Three key genes (SREBP-1c, FASN and p-AMPK  $\alpha$ ) involving in lipid metabolism of hepatic cancer cells were screened out. After OA induction, the mRNA expressions of SREBP-1c and FASN increased, the protein expression of p-AMPK  $\alpha$  decreased while the protein expressions of SREBP-1c, FASN and other proteins increased significantly. After intervention with working concentration of MO, intracellular lipid accumulation, contents of TG and TC, mRNA expressions of SREBP-1c, FASN and protein expressions of SREBP-1c, FASN decreased significantly, while the expression of p-AMPK $\alpha$  increased. **Conclusion:** Mogrol can inhibit the synthesis of fatty acids by activating the expression level of AMPK signaling pathway related factors SREBP-1c and FASN, so as to play the role of regulating lipid metabolism.

**[Key words]** mogrol (MO); AMPK; oleic acid (OA); lipid metabolism; hepatocellular carcinoma; HepG2 cell

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(8): 876-881. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.08.008]

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤, 疾病谱包括非酒精性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC), 以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征<sup>[1-2]</sup>。目前“二次打击”学

**[基金项目]** 海南省自然科学基金资助项目 (No. 814315)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hainan Province (No. 814315)

**[作者简介]** 黄琰菁 (1980-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤靶向治疗的相关研究。E-mail: 3081217747@qq.com

**[通信作者]** 王琳 (WANG Lin, corresponding author) 博士, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤靶向治疗的相关研究。E-mail: wanglin7209@163.com

说作为 NAFLD 的发病机制已被广泛认可<sup>[3]</sup>,即肝内脂代谢紊乱引起大量脂质沉积,进而诱发炎症致使肝细胞氧化损伤,最终导致肝炎、肝纤维化、肝细胞癌等<sup>[4-5]</sup>。近年来随着人们生活习惯及饮食结构的改变,NAFLD 的发病率逐年升高,严重威胁人类生命健康。因此,改善肝细胞脂质沉积对于预防和治疗 NAFLD 具有重要作用。

罗汉果为葫芦科 (*Cucurbitaceae*) 植物罗汉果 (*Momordica grosvenorii*) 的干燥果实。临床上主要用于治疗糖尿病、高血压、哮喘、肺结核等<sup>[6-7]</sup>。药理学研究发现,罗汉果还具有保肝、调节免疫等作用<sup>[8]</sup>。罗汉果醇 (mogrol, MO) 是葫芦科植物罗汉果皂苷的苷元,具有调节糖代谢及抗肿瘤作用<sup>[9-10]</sup>。近年来研究<sup>[11]</sup>表明,MO 对 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP dependent protein kinase, AMPK $\alpha$ ) 有激动作用。AMPK 是生物能量代谢调节的关键分子,对于机体内糖代谢及脂代谢具有重要的调节作用<sup>[11-12]</sup>。AMPK 能够调控其下游胆固醇调节元件结合蛋白 (cholesterol regulatory element binding protein, SREBP-1c)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FASN) 等合成脂肪酸的关键蛋白的表达,从而发挥抑制脂肪酸从头合成改善脂代谢紊乱、调节脂质代谢和维持机体能量平衡的作用。近年来,关于中药活性成分治疗 NAFLD 的研究受到广泛关注。研究<sup>[13]</sup>发现,MO 能够通过激活 AMPK 信号通路调节脂肪细胞分化,但是关于罗汉果醇激活 AMPK 信号通路靶向调控脂代谢的作用研究较少。因此本实验运用油酸 (oleic acid, OA) 诱导建立脂质累积模型,探讨 MO 激活 AMPK 通路靶向调节 HCC 细胞 HepG2 脂代谢的作用,为 MO 在 HCC 治疗中的应用研究提供实验基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料与试剂

人 HCC 细胞株 HepG2 购自中国科学院生物化学与细胞生物学研究所,用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100  $\mu$ g/ml 链霉素的 DMEM 高糖培养基 (以下简称“培养基”),在 37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。MO (批号: B28255, 纯度 >98%) 购自上海源叶生物科技有限公司,OA (批号: 1120-80-1)、非诺贝特 (批号: F135135, 纯度 >98%) 等购自上海阿拉丁试剂有限公司, CCK-8 试剂盒购自日本同仁化学研究所批号,油红 O 染液购于北京索莱宝生物科技有限公司,甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 含量测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所, FASN、SREBP-1c、 $\beta$ -actin 上下游引物和探针由 Invitrogen™ 公司设计并合成, 荧光定量 PCR 试剂购于 DBI 公司, p-AMPK $\alpha$  (3180) 兔单克

隆抗体、 $\beta$ -actin (4970) 兔单克隆抗体、辣根过氧化物酶-羊抗兔 IgG 二抗 (7074) 等购自美国 CST 公司, SREBP-1c (ab138663) 兔单克隆抗体购自美国 Abcam 公司, BCA 蛋白定量试剂盒 (批号: 23227)、ECL 超敏化学发光液 (批号: 34580)、哺乳动物蛋白抽提试剂 (批号: 78501)、TRIzol RNA 提取试剂购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司, PAGE-SDS 凝胶快速制备试剂盒 (18D250) 购自美国 EpiZyme Scientific 公司, qPCR 仪 (CFX96) 购自美国伯乐公司。

### 1.2 药物配制

MO 溶液配制: 精密称取 MO 对照品 47.67 mg 溶于 1 ml 培养基中, 配成浓度为 100 mmol/L 的 MO 对照品母液, -20  $^{\circ}$ C 保存, 取适量 MO 对照品母液加培养基稀释至浓度为 10 mmol/L 的工作液, 过 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜。

OA 溶液配制: 吸取油酸对照品 10  $\mu$ l, 加入 0.1 mol/L NaOH 溶液 305  $\mu$ l, 于 70  $^{\circ}$ C 水浴中加热 30 min 溶解, 制成 100 mmol/L 油酸溶液, 以 10% BSA 稀释制成 10 mmol/L 的母液, 过 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜, -20  $^{\circ}$ C 条件下保存、备用。

### 1.3 MO 给药浓度筛选

取对数生长期 HepG2 细胞, 经胰酶消化后制成细胞悬液并用细胞计数器计数, 以 5 000 个/孔、每孔体积 100  $\mu$ l 铺于 96 孔板中, 设置空白组 (不接种细胞, 仅加入培养试剂)、对照组及不同浓度的药物组, 每组设置 6 个复孔。培养 24 h 后, 弃去完全培养基, 药物组分别加入含 MO (10、20、40、80、120  $\mu$ mol/L) 的培养基, 空白组及对照组加入同体积的 DMEM 培养基。处理 24、48 h 后, 每孔加入 10  $\mu$ l CCK-8 试剂后继续培养 2 h。酶标仪测定 450 nm 波长处光密度 ( $D$ ) 值, 计算细胞存活率。

细胞存活率 = (给药  $D$  - 空白  $D$ ) / (对照  $D$  - 空白  $D$ )  $\times$  100%。

### 1.4 OA 造模及给药

取对数生长期 HepG2 细胞, 以  $6 \times 10^4$  个/孔接种于 12 孔培养板中, 设对照组 (添加 AMPK 信号通路抑制剂 compound C, 终浓度为  $1 \times 10^9$  nmol/L)、模型组、罗汉果醇给药组 (20、40  $\mu$ mol/L) 及非诺贝特阳性药组 (10  $\mu$ mol/L), 每组 3 个复孔。培养 24 h 后, 模型组及 MO 给药组加入终浓度为 1 mmol/L 的 OA<sup>[14-15]</sup>, 同时 MO 给药组加入终浓度为 20、40  $\mu$ mol/L 的 MO, 对照组给予同体积的培养基, 置于 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h, 用于检测分析。

### 1.5 油红 O 染色法测定细胞内脂质含量

取 OA 造模及不同浓度 MO 处理后的细胞, 用 PBS 清洗 3 次; 75% 乙醇固定 20 min, PBS 清洗 3 次,

避光条件下油红O工作液染色30 min后PBS清洗,置于显微镜下拍照观察脂质累积情况。观察完后每孔加入0.5 ml 60%异丙醇,室温放置15 min,充分溶解细胞上附着的染液,酶标仪485 nm处测定各组D值,D值反映了脂质的含量。

### 1.6 TG、TC含量测定

将生长状态良好的HepG2细胞按1.4中方法进行分组给药,按照TG、TC含量测定试剂盒所述步骤测定TG、TC含量,BCA试剂盒测定蛋白含量。

### 1.7 高通量转录组检测表达基因的差异

提取对照组、模型组、MO给药组及非诺贝特阳性药组细胞RNA,利用Illumina HiSeq 2000 PE100进行转录测序,利用PCA对其中基因进行分型,并采用SCDE软件对差异基因进行分析,寻找表达量变化的基因。

### 1.8 qPCR检测HepG2细胞中SREBP-1c、FASN mRNA的表达

将生长状态良好的HepG2细胞按2.4中方法进行分组给药,运用TRIzol试剂抽提HepG2细胞RNA,逆转录酶将RNA逆转录成cDNA后运用qPCR检测SREBP-1c、FASN mRNA的表达水平。PCR扩增条件(反应体系为10 μl):95 °C预变性2 min;95 °C变性10 s,62 °C退火30 s;72 °C延伸15 s,共40个循环,以β-actin为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相关基因mRNA的相对表达量。引物序列如表1。

表1 引物序列  
Tab. 1 Primer sequences

Gene	Primer sequences	Gene length (bp)
β-actin	F: 5'-GTCCACCGCAAATGCTTCTA-3' R: 5'-TGCTGTCACCTTCACCGTTC-3'	190
FASN	F: 5'-TGGTCTTCTGTGCTTGGATT-3' R: 5'-GGAGTCTTGGCAGGGTGGA-3'	80
SRBBP-1c	F: 5'-GGCACGGGAGGATGGACT-3' R: 5'-GCTTCTTTGCTGTGAGATGACC-3'	130

### 1.9 WB检测p-AMPKα、SREBP-1c、FASN等蛋白的表达

将生长状态良好的HepG2细胞按2.4中方法进行分组给药后,提取细胞总蛋白,BCA试剂盒测定蛋白含量。取40 μg蛋白样品经过SDS-PAGE分离后,转至PVDF膜(0.45 μm)上,5%脱脂牛奶封闭1 h,加入p-AMPKα、SREBP-1c、FASN等一抗(1:1 000)在4 °C条件下摇床孵育过夜,TBST清洗3次,每次10 min,二抗(1:10 000)室温孵育1 h,用TBST清洗3次,每次10 min,ECL显色后运用GBOX成像分析系

统获得条带,以β-actin作为内参。采用Image J图像软件进行灰度值分析。

### 1.10 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验进行组间比较。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MO给药浓度筛选

CCK-8检测结果(图1)显示,随着MO浓度增大,作用时间增长,HepG2细胞存活率依次降低,当MO浓度为80 μmol/L时作用24、48 h,HepG2细胞存活率分别为72.8%、61.2%。当MO浓度为20、40 μmol/L时作用24 h对细胞存活率影响较小,因此选择20、40 μmol/L对HepG2细胞无明显细胞毒性的浓度,作用24 h作为MO给药条件。

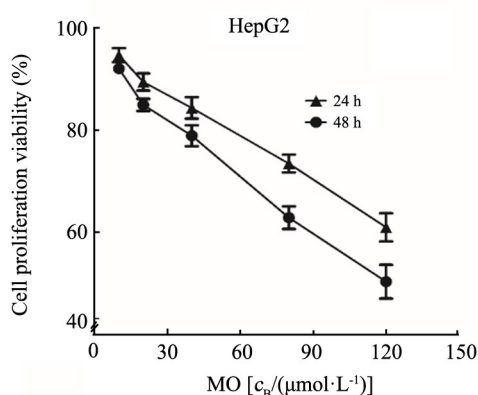


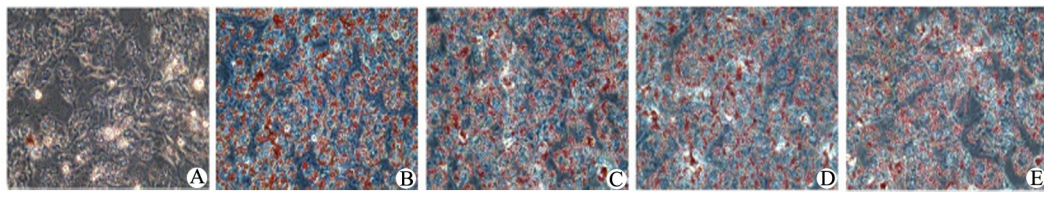
图1 MO对HepG2细胞存活率的影响  
Fig. 1 Effect of MO on the survival rate of HepG2 cells

### 2.2 MO抑制OA诱导的HepG2细胞脂质累积

通过光学显微镜(200倍)对HepG2细胞内脂质进行观察,结果如图2所示,与对照组比较,OA诱导的模型组细胞细胞膜周围出现大量脂肪累积;MO处理后脂肪累积明显减少,脂滴变小。从脂滴光密度值(表2)上看,与对照组比较,模型组脂质含量明显升高( $P<0.01$ );与模型组相比,MO处理后均能降低脂质含量( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

### 2.3 MO逆转OA诱导的HepG2细胞中TG、TC含量升高

运用OA诱导HepG2细胞脂质累积,MO给药作用后测定各组TG、TC含量。结果如图3所示,与对照组比较,模型组TG、TC含量显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,MO给药作用24 h后,TG、TC含量均显著下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。



A: Control group; B: Model group; C: MO low-dose administration group; D: MO high-dose administration group; E: Positive drug group

图2 MO对OA诱导HepG2脂质累积的影响(×100)

Fig. 2 Effect of MO on lipid accumulation induced by OA in HepG2(×100)

表2 HepG2细胞脂质累积的脂滴状况

Tab. 2 Lipid accumulation of lipid accumulation in HepG2 cells

Group	MO [ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ]	D
Control	0	0.73±0.07
Model	0	1.62±0.20**
MO low-dose	10	1.43±0.19 $\Delta\Delta$
MO high-dose	20	1.20±0.09 $\Delta\Delta$
Positive drug	10	1.14±0.12 $\Delta\Delta$

\*\* $P < 0.01$  vs Control group;  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs Model group

2.4 筛选出3个明显差异表达的AMPK $\alpha$ 通路相关基因

高通量转录组技术显示,4组不同模型组中鉴定出1 371个差异基因,其中AMPK路径相关的SREBP-1c、p-AMPK $\alpha$ 、FASN等基因表达量上调或下

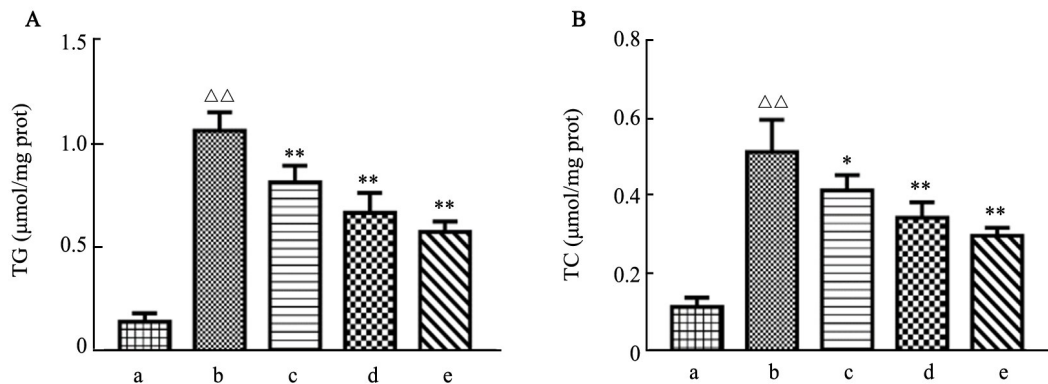
调明显,可能参与脂代谢过程,故选择基因表达差异较大的该3个基因作为靶分子进行研究。

2.5 MO对HepG2细胞SREBP-1c、FASN mRNA表达的影响

qPCR检测结果(图4)显示,与对照组比较,模型组的SREBP-1c、FASN的mRNA表达水平显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,给予20、40  $\mu\text{mol/L}$  MO作用24 h后均能降低SREBP-1c、FASN mRNA的表达( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

2.6 MO对p-AMPK $\alpha$ 、SREBP-1c、FASN等蛋白表达的影响

WB检测结果(图5)显示,运用OA造模后,模型组p-AMPK $\alpha$ 蛋白表达下调,SREBP-1c、FASN蛋白表达显著上调;MO给药作用24 h后,p-AMPK $\alpha$ 蛋白表达上调,SREBP-1c、FASN等蛋白表达下调。



$\Delta\Delta P < 0.01$  vs Control group; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs Model group

a: Control group; b: Model group; c: MO low-dose administration group; d: MO high-dose administration group; e: Positive drug group

图3 MO与OA对HepG2细胞中TG(A)、TC(B)含量的影响

Fig. 3 Effects of MO and OA on the contents of TG(A) and TC (B) in HepG2 cells

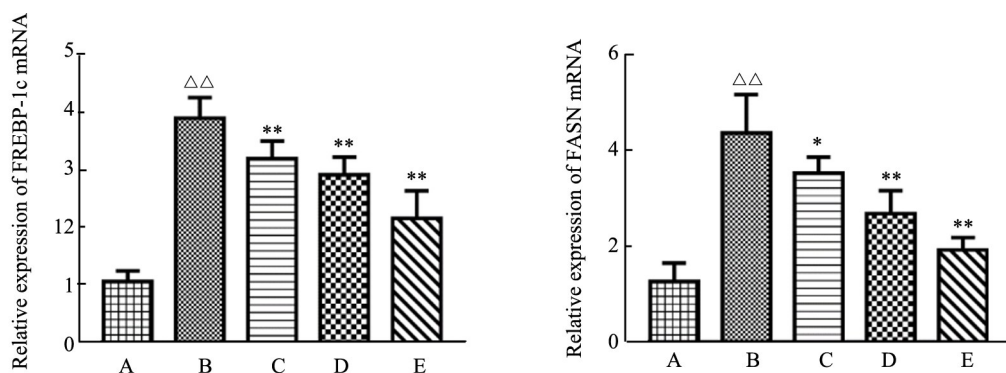
3 讨论

NAFLD是一种代谢性肝损伤,可以进一步导致肝炎、肝细胞癌等。机体脂肪酸从头合成代谢重编程对于NAFLD及肝细胞癌等代谢疾病的发生发展具有重要的调节作用<sup>[16-17]</sup>。FASN在脂肪酸从头合成

代谢重编程过程中发挥着重要作用。FASN能够催化脂肪酸从头合成,FASN异常表达能够促进脂肪酸大量合成进而产生肝内大量脂质堆积,诱导肝细胞氧化损伤<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>表明,FASN与AKT存在反馈调节,FASN异常表达能够激活AKT通路诱发肝细胞恶性转化,具有促进肝细胞癌发生发展的作用。研

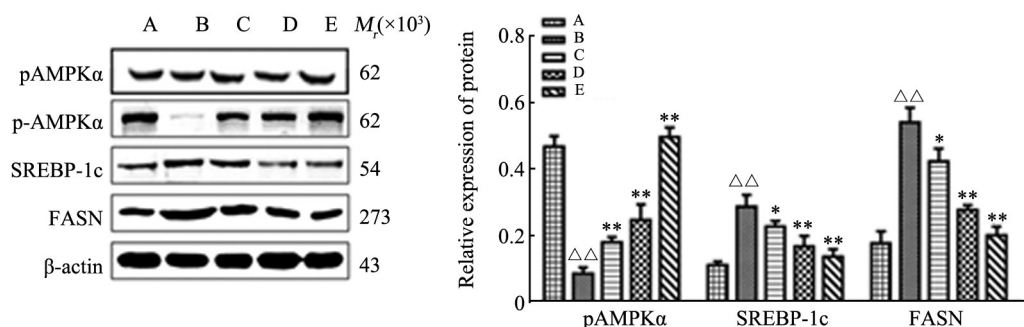
究<sup>[20]</sup>表明抑制 FASN 蛋白的表达能够抑制肝脂肪化延缓肝细胞癌的发展进程。SREBP-1c 是脂肪酸合成、转运过程中重要的转录调节因子,可调节编码脂质生物合成酶的基因表达,促进胆固醇和脂肪酸的生物合成<sup>[21]</sup>,对于机体胆固醇转录代谢调节过程中发挥重要作用。脂代谢紊乱对于 NAFLD 的发生发展具有重要作用。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路作为能量的调节代谢酶几乎参与了 NAFLD

整个过程的发生和发展<sup>[22]</sup>。AMPK 作为机体重要的能量调节分子,能够调控其下游 SREBP-1c 及 FASN 等脂代谢关键酶的表达调节机体脂代谢。肝癌细胞具有易于培养、稳定等特点,广泛用于体外脂代谢相关研究<sup>[23]</sup>。油酸诱导建立肝癌细胞脂质累积模型实验方法简单,可较好地模拟 NAFLD 状态下肝细胞损伤<sup>[24]</sup>,此方法以广泛用于 NAFLD 体外研究。



△△*P*<0.01 vs Control group; \**P*<0.05, \*\**P*<0.01 vs Model group  
A: Control group; B: Model group; C:MO low-dose administration group;  
D: MO high-dose administration group; E: Positive drug group

图4 MO对HepG2细胞中SREBP-1c和FASN mRNA表达的影响  
Fig. 4 Impact of MO on the SREBP-1c and FASN mRNA expression in HepG2 cells



△△*P*<0.01 vs control group; \**P*<0.05, \*\**P*<0.01 vs Model group  
A: Control group; B: Model group; C:MO low-dose administration group;  
D: MO high-dose administration group, E: Positive drug group

图5 MO对HepG2细胞中p-AMPKα、SREBP-1c、FASN等蛋白表达的影响  
Fig. 5 Effects of MO on expression of p-AMPKα, SREBP-1c and FASN protein in HepG2 cells

MO能够激活 AMPK 信号通路已为人们熟知,但对于脂代谢的调控作用研究较少。因此本实验运用 OA 诱导建立 HepG2 细胞脂质累积模型,探讨 MO 调节脂代谢的作用及分子机制。研究结果表明,MO 能够改善 OA 诱导的 HepG2 细胞脂质累积,降低 TG、TC 含量,对于 OA 诱导 HepG2 细胞脂质累积具有改善作用。同时 MO 能够激活 AMPK 信号通路,抑制高通量转录组结果确定参与肝癌细胞脂代谢的关键

基因 SREBP-1c、FASN 等与脂肪酸从头合成相关关键酶的 mRNA 及蛋白表达水平。结果表明,MO 能够通过激活 AMPK 信号通路改善 OA 诱导 HepG2 脂质累积的作用。

综上,MO 能够通过激活 AMPK 信号通路调控 SREBP-1c、FASN 的表达,抑制脂肪酸从头合成从而促进脂质代谢,具有调节脂代谢的作用,对于 NAFLD 相关肝细胞癌的预防和治疗具有一定的应用研究价值。

## [参考文献]

- [1] CHEN K, MA J B, JIA X Y, et al. Advancing the understanding of NAFLD to hepatocellular carcinoma development: From experimental models to humans[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(1): 117-125. DOI:10.1016/j.bbcan.2018.11.005.
- [2] SHI C J, XUE W J, HAN B W, et al. Acetaminophen aggravates fat accumulation in NAFLD by inhibiting autophagy via the AMPK/mTOR pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850(5): 15-22. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.02.005.
- [3] 周雨, 张智伟, 王京奇. 从“二次打击”学说探讨中药防治非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. *中医药导报*, 2017, 23(18): 109-111. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.18.034.
- [4] YOUNES R, BUGIANESI E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD?[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 326-334. DOI:10.1016/j.jhep.2017.10.006.
- [5] XU A, WANG B B, FU J, et al. Diet-induced hepatic steatosis activates Ras to promote hepatocarcinogenesis via CPT1 $\alpha$ [J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 40-52. DOI:10.1016/j.canlet.2018.10.024.
- [6] 唐敏怡, 黎勇, 吕承豪, 等. 罗汉果及其功能成分干预糖脂代谢异常的分子机理研究进展[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(12): 341-346, 353. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2019.12.055.
- [7] 李雨蒙, 张泽生, 秦程广, 等. 罗汉果甜苷的提取及活性研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2017, 38(8): 220-224. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6521.2017.08.051.
- [8] 肖刚, 王勤. 罗汉果甜苷保肝作用实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(2): 196-200. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.2013.02.062.
- [9] LIU C, ZENG Y, DAI L H, et al. Mogrol represents a novel leukemia therapeutic, via ERK and STAT3 inhibition[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(4): 1308-1318.
- [10] CHEN G L, LIU C H, MENG G L, et al. Neuroprotective effect of mogrol against A $\beta$  1-42 -induced memory impairment neuroinflammation and apoptosis in mice[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(5): 869-877. DOI:10.1111/jphp.13056.
- [11] TAO L J, CAO F Y, XU G H, et al. Mogroside III E attenuates LPS-induced acute lung injury in mice partly through regulation of the TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B axis via AMPK activation[J]. *Phyther Res*, 2017, 31(7): 1097-1106. DOI:10.1002/ptr.5833.
- [12] DAY E A, FORD R J, STEINBERG G R. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 545-560. DOI:10.1016/j.tem.2017.05.004.
- [13] HARADA N, ISHIHARA M, HORIUCHI H, et al. Mogrol derived from *Siraitia grosvenorii* mogrosides suppresses 3T3-L1 adipocyte differentiation by reducing cAMP-response element-binding protein phosphorylation and increasing AMP-activated protein kinase phosphorylation[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162252[2019-03-08]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162252>. DOI:10.1371/journal.pone.0162252.
- [14] 刘畅, 张海华, 柴洋洋, 等. 红树莓提取物降低油酸诱导 HepG2 细胞脂肪的积累[J]. *现代食品科技*, 2019, 35(2): 24-31, 178. DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.2.004.
- [15] 朱水兰, 黎宇, 严奉东, 等. 油酸诱导胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型优化及小檗碱、黄芩苷、葛根素和甘草苷的体外降糖作用研究[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(10): 1402-1407. DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.007.
- [16] SHIMADA M, ICHIGO Y, SHIROUCHI B, et al. Treatment with myo-inositol attenuates binding of the carbohydrate-responsive element-binding protein to the ChREBP- $\beta$  and FASN genes in rat non-alcoholic fatty liver induced by high-fructose diet[J/OL]. *Nutr Res*, 2019, 64: 49-55[2019-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30802722/>. DOI:10.1016/j.nutres.2019.01.002.
- [17] HEUER T S, VENTURA R, MORDEC K, et al. FASN inhibition and taxane treatment combine to enhance anti-tumor efficacy in diverse xenograft tumor models through disruption of tubulin palmitoylation and microtubule organization and FASN inhibition-mediated effects on oncogenic signaling and gene expression[J/OL]. *EBioMedicine*, 2017, 16: 51-62[2019-03-08]. [https://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(16\)30591-6/fulltext](https://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(16)30591-6/fulltext). DOI:10.1016/j.ebiom.2016.12.012.
- [18] DU X, CAI C, YAO J L, et al. Histone modifications in FASN modulated by sterol regulatory element-binding protein 1c and carbohydrate responsive-element binding protein under insulin stimulation are related to NAFLD[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 409-417. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.12.129.
- [19] QIU Z P, ZHANG C, ZHOU J X, et al. Celecoxib alleviates AKT/c-Met-triggered rapid hepatocarcinogenesis by suppressing a novel COX-2/AKT/FASN cascade[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(1): 31-41. DOI:10.1002/mc.22904.
- [20] LI L, PILO G M, LI X L, et al. Inactivation of fatty acid synthase impairs hepatocarcinogenesis driven by AKT in mice and humans [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 333-341. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.004.
- [21] JUNG S, JEON H, CHOI J, et al. Reduced expression of FASN through SREBP-1 down-regulation is responsible for hypoxic cell death in HepG2 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(12): 3730-3739. DOI:10.1002/jcb.24247.
- [22] ZADRA G, PHOTOPOULOS C, TYEKUCHEVA S, et al. A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(4): 519-538. DOI: 10.1002/emmm.201302734.
- [23] 李甜, 廖茂梁, 郑雅楠, 等. 泽泻汤对油酸诱导 HepG2 细胞脂肪堆积的抑制作用[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(5): 772-775. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.004.
- [24] 吕业春, 刘翼翔, 吴薇, 等. 蓝莓多酚对油酸诱导 HepG2 细胞脂肪累积的干预作用[J]. *食品科学*, 2011, 32(17): 308-312.

[收稿日期] 2019-05-20

[修回日期] 2019-07-08

[本文编辑] 黄静怡