

白藜芦醇对小鼠酒精性脂肪肝的防治作用及机制研究

陈毅¹, 胡成穆¹, 唐丽英¹, 李浩², 李俊¹

摘要 目的 观察白藜芦醇(RSV)对Lieber-DeCarli酒精液体饲料诱导的小鼠酒精性脂肪肝的作用,并初步探讨其可能的相关分子机制。方法 6~8周龄雄性C57BL/6J小鼠随机分为6组:正常对照组、模型组、RSV(10、30、100 mg/kg)组和谷胱甘肽(GSH, 200 mg/kg)阳性对照组。造模的同时给予药物干预共10 d,实验结束后称取体重,处死小鼠,收集血液和肝脏,分离血清测定相关指标,病理切片观察肝脏的脂肪蓄积,免疫组化法检测脂肪分化相关蛋白(ADRP)的表达,Western blot法检测肝脏腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)及脂素(lipin1)的表达。结果 与模型组比较,RSV组血清中谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平显著降低($P < 0.01$),但血清三酰甘油(TG)水平降低不明显;肝脏TG(低剂量: $P < 0.05$,中、高剂量: $P < 0.01$)和丙二醛(MDA)含量显著降低($P < 0.01$),超氧化物歧化酶(SOD)活性显著升高($P < 0.01$)。病理组织学结果显示RSV明显减轻肝脏脂肪变性,免疫组化法结果显示RSV能够抑制ADRP的表达,Western blot法结果表明RSV能激活AMPK活性,增加其磷酸化水平,并能抑制lipin1蛋白的表达。结论 RSV对小鼠酒精性脂肪肝具有一定的保护作用,其机制可能与激活AMPK-lipin1通路有关。

关键词 白藜芦醇;酒精性脂肪肝;腺苷酸激活蛋白激酶;脂素

中图分类号 R 966; R 737.3; R 285.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)08-1119-06

酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)为长期大量饮酒所致的一种慢性肝病,在酒精性肝病中最为常见。常伴随有肝细胞脂肪变性、肝细胞损伤及炎症细胞浸润,若继续饮酒,可进一步发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[1]。目前尚无有效的治疗药物,因此寻找一个防治酒精性脂肪肝发生发展的药物尤为重要。

白藜芦醇(resveratrol, RSV)是一种广泛存在于

红酒、葡萄、花生等一些植物中的膳食多酚。其具有广泛的药理作用,包括抗癌、抗氧化、抗炎、抗血管新生、保肝等作用。研究^[2]表明,RSV通过去乙酰化酶1(sirtuin 1, SIRT1)-腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)途径对酒精性肝脂肪变性有一定治疗效果。在摄入酒精的小鼠肝脏,RSV通过提高SIRT1基因表达水平,激活AMPK活性,从而减少肝脏脂质积累。

脂素(lipin)是脂质代谢的关键调控因子。2001年Peterfy et al^[3]利用定位克隆技术在肝脏脂质营养不良(fld)小鼠中发现了该突变基因,命名为lipin基因。lipin1在脂质代谢调节中具有双向调控作用。一方面,lipin1作为三酰甘油合成所必须的一种磷脂酸磷酸酶(phosphatidic acid phosphatase, PAP),催化磷脂酸的去磷酸化,促进脂质的合成^[4];另一方面,lipin1作为一种转录协同刺激因子,与过氧化物酶体增生激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR γ)协同激活因子和PPAR α 共同促进脂肪酸的氧化^[5]。近年来,对lipin1在肝脏脂质代谢的研究逐渐增加,有研究^[6]表明,长期乙醇摄入会激活固醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element-binding proteins, SREBP-1),抑制AMPK活性,从而上调lipin1的表达,导致肝脏过多的脂质积累。该研究旨在观察RSV对Lieber-DeCarli酒精液体饲料诱导的小鼠AFL的作用并探讨相关的分子机制。

1 材料与方法

1.1 动物和饲料 普通级雄性C57BL/6J小鼠共96只,购自安徽医科大学实验动物中心,6~8周龄,20~22 g,室温22~25℃,相对湿度55%~60%。Lieber-DeCarli酒精液体饲料购自南通特洛菲饲料科技有限公司,RSV购自上海沃凯化学试剂有限公司。

1.2 小鼠AFL模型的建立及分组给药 造模过程包括Lieber-DeCarli液体饲料适应期(5 d)、造模期(10 d)、灌胃(1次)和取标本(1 d),总计16 d。小鼠随机分为6组:①正常对照组:每天给予对照液体饲料(不含酒精);②模型组:给予Lieber-DeCarli

2015-04-14 接收

基金项目:安徽医科大学博士科研经费资助计划项目(编号: XJ201209);安徽医科大学校科学研究基金资助项目(编号: 2012xkj092)

作者单位: ¹安徽医科大学药学院,合肥 230032

²安徽医科大学第四附属医院药剂科,合肥 230032

作者简介: 陈毅,男,硕士研究生;

李俊,男,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: lijun@ahmu.edu.cn

酒精液体饲料; ③ RSV 10 mg/kg 组; ④ RSV 30 mg/kg 组; ⑤ RSV 100 mg/kg 组; ⑥ 阳性对照组: 还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH, 200 mg/kg)。RSV 灌胃给药, GSH 腹腔注射给药, 连续给药 10 d。各组小鼠造模期间每天观察精神活动、反应能力、毛色等一般状态。造模结束, 第 16 天上午 7~9 时模型组酒精灌胃 1 次, 对照组糊精灌胃, 9 h 后称重麻醉采血, 离心取血清, 肝脏称重后, 分装, 计算肝指数 (肝重/体重 $\times 100\%$)。部分肝脏用 4% 多聚甲醛固定, 剩余保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

1.3 血清和肝组织相关指标检测 取血清按试剂盒说明书方法测定血清谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和三酰甘油 (triglyceride, TG) 活性。用 0.9% 的生理盐水制备 10% 肝匀浆, 按试剂盒说明书方法测定肝匀浆上清液中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活力及丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、TG 含量。

1.4 肝组织 HE 染色 取肝脏相同部分用 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋切片, HE 染色, 显微镜下观察其病理变化。

1.5 免疫组化法检测 ADRP 的表达 将小鼠肝组织切片经 3% H_2O_2 溶液封闭及微波修复后, 用 ADRP 抗体 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 再经生物素标记的二抗处理后, 滴加 HRP, 然后 DAB 染色, 苏木素复染, 脱水、透明、封片。

1.6 Western blot 法检测肝脏 AMPK、p-AMPK、Lipin1 相关蛋白的表达 用 RIPA 裂解液于冰上提取组织蛋白, BCA 试剂盒测定各样本蛋白浓度, 蛋白煮沸变性后上样, 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 用湿性转膜法将蛋白转移至 PVDF 膜上。含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭 2 h 后分别用一抗稀释液稀释的 lipin1、p-AMPK α 、AMPK α 抗体 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 洗膜 3 次, 加入二抗稀释液稀释的辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育 2 h, 洗膜 3 次后加入化学发光液, 采用 Image Quant LAS 4000 mini 成像系统自动曝光。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,

多组资料间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 RSV 对 AFL 小鼠体重和肝指数的影响 造模前各组小鼠体重差异无统计学意义, 造模结束后正常对照组小鼠体重自然增加, 其它各组小鼠体重均有所减轻。模型组小鼠肝脏重量明显高于对照组。与正常对照组比较, 模型组肝指数明显增加, 肝指数在一定程度上可反映肝脏受损程度; RSV 各用药小鼠肝脏指数较模型组有所降低, 但差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 RSV 对 AFL 小鼠肝组织外观及病理改变的影响 正常对照组小鼠肝脏无明显脂滴形成, 肝小叶结构正常; 模型组小鼠肝脏内弥漫大量脂肪变性, 细胞中可见大小不等, 分布不均的脂滴空泡, 有轻微的炎性细胞浸润。RSV (尤其是 100 mg/kg) 用药后明显减轻肝脏脂肪变性和炎性细胞浸润, 脂滴空泡明显减少。见图 1。

2.3 RSV 对 AFL 小鼠肝组织 SOD、MDA 和 TG 的影响 与正常对照组比较, 模型组 AFL 小鼠肝脏 SOD 的活性明显降低, 而 MDA 和 TG 的含量明显升高; 与模型组比较, RSV 显著降低 AFL 小鼠肝脏的 MDA ($F = 15.319$, $P < 0.01$) 和 TG ($F = 67.546$, $P < 0.01$) 水平, 升高 AFL 小鼠肝脏 SOD 的活性 ($F = 8.351$, $P < 0.01$), 见图 2。

2.4 RSV 对 AFL 小鼠血清 ALT、AST 和 TG 的影响 模型组小鼠血清 ALT、AST 和 TG 水平明显升高, RSV (30, 100 mg/kg) 降低 AFL 小鼠血清过高的 ALT ($F = 12.279$, $P < 0.01$)、AST ($F = 10.870$, $P < 0.01$) 水平。然而, 与肝组织的 TG 水平有所不同, RSV 对血清 TG 含量没有显著影响 ($F = 5.880$, $P > 0.05$), 见图 3。

2.5 RSV 对 AFL 小鼠肝组织 ADRP 表达水平的影响 ADRP 主要定位于成熟脂肪细胞胞膜上, 对照组只有少数肝细胞 ADRP 表达阳性, AFL 模型组小鼠肝脏 ADRP 有较强表达, RSV 各给药组 ADRP 表达相对 AFL 模型组明显减轻, 见图 4。

表 1 RSV 对小鼠体重、肝重及肝指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组	模型组	RSV 给药组 (mg/kg)			阳性对照组	F 值
			10	30	100		
体重 (g)	23.90 $\pm$ 1.92	21.06 $\pm$ 1.70	18.88 $\pm$ 1.68	18.56 $\pm$ 1.45	18.95 $\pm$ 1.77	18.55 $\pm$ 2.08	16.122
肝重 (g)	0.984 $\pm$ 0.168	1.154 $\pm$ 0.137	1.015 $\pm$ 0.126	1.001 $\pm$ 0.132	1.012 $\pm$ 0.121	0.989 $\pm$ 0.131	1.922
肝指数 (%)	4.101 $\pm$ 0.510	5.485 $\pm$ 0.526 **	5.404 $\pm$ 0.762	5.392 $\pm$ 0.585	5.349 $\pm$ 0.568	5.361 $\pm$ 0.710	12.167

与正常对照组比较: ** $P < 0.01$

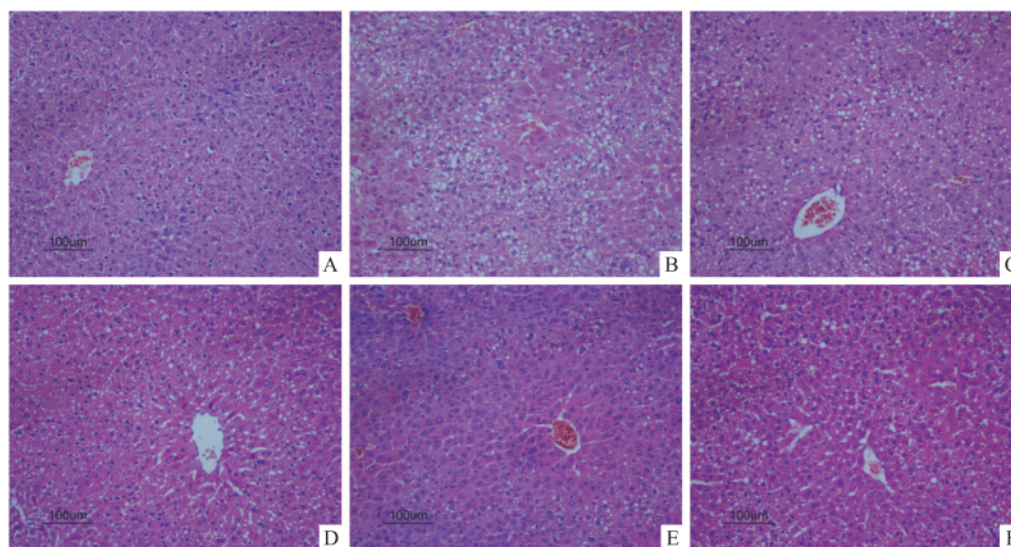
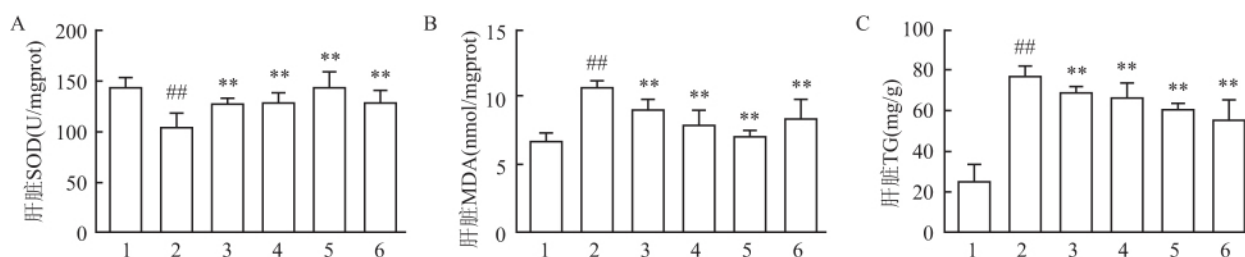
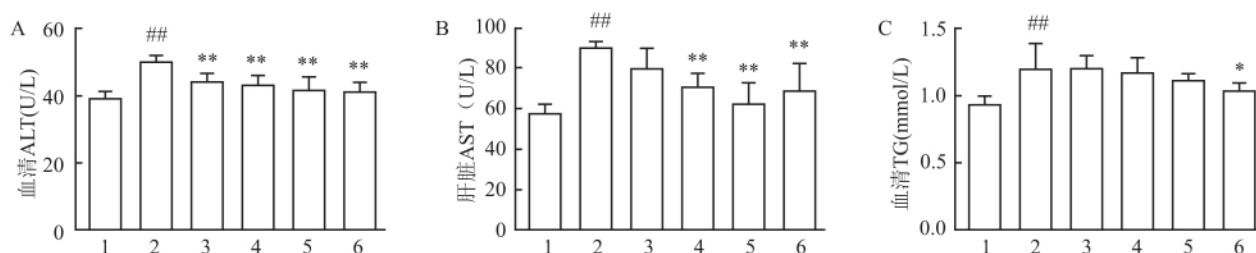


图1 各组小鼠肝脏病理组织学变化 HE×200

A: 正常对照组; B: 模型组; C: RSV 10 mg/kg 组; D: RSV 30 mg/kg 组; E: RSV 100 mg/kg 组; F: 阳性对照组

图2 RSV对AFL小鼠肝脏指标的影响($\bar{x} \pm s$)A: SOD的活性; B: MDA的水平; C: 肝脏TG的水平; 1: 正常对照组; 2: 模型组; 3: RSV 10 mg/kg 组; 4: RSV 30 mg/kg 组; 5: RSV 100 mg/kg 组; 6: GSH 200 mg/kg 组; 与正常对照组比较: $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ 图3 RSV对AFL小鼠血清指标的影响($\bar{x} \pm s$)A: ALT的水平; B: AST的水平; C: 血清TG的水平; 1: 对照组; 2: 模型组; 3: RSV 10 mg/kg 组; 4: RSV 30 mg/kg 组; 5: RSV 100 mg/kg 组; 6: GSH 200 mg/kg 组; 与正常对照组比较: $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$

2.6 RSV对AFL小鼠肝脏AMPK、p-AMPK、lipin1蛋白表达的影响 结果显示模型组小鼠肝脏p-AMPK的水平显著降低,而RSV用药后p-AMPK蛋白的表达明显增加($F = 34.236$, $P < 0.01$),见图5。

模型组小鼠肝脏lipin1蛋白表达增加,RSV用药后其表达下调($F = 190.507$, $P < 0.01$)。这些结果均表明,RSV对小鼠酒精性脂肪肝的保护作用,可能与其激活AMPK活性,抑制lipin1蛋白的表达

有关,见图6。

3 讨论

长期大量乙醇摄入会导致肝细胞脂肪合成增加和脂质在肝细胞沉积,从而形成AFL。本实验结果表明,乙醇促使小鼠肝指数增加,肝脏TG含量积聚,血清TG、ALT和AST的水平升高,肝细胞中过量脂滴形成和轻微的炎症产生,从而导致肝细胞脂

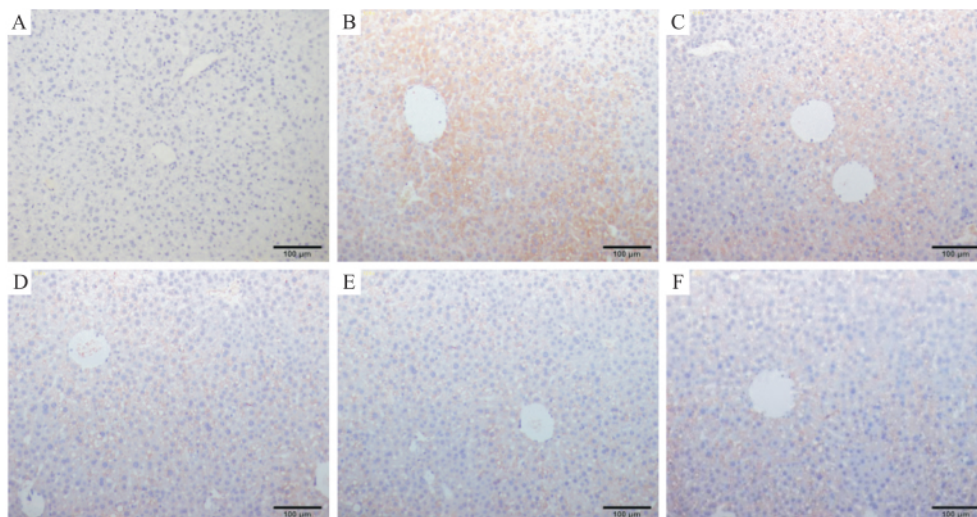


图4 各组小鼠肝脏 ADRP 表达的免疫组化结果 SP × 200

A: 正常对照组; B: 模型组; C: RSV 10 mg/kg 组; D: RSV 30 mg/kg 组; E: RSV 100 mg/kg 组; F: 阳性对照组

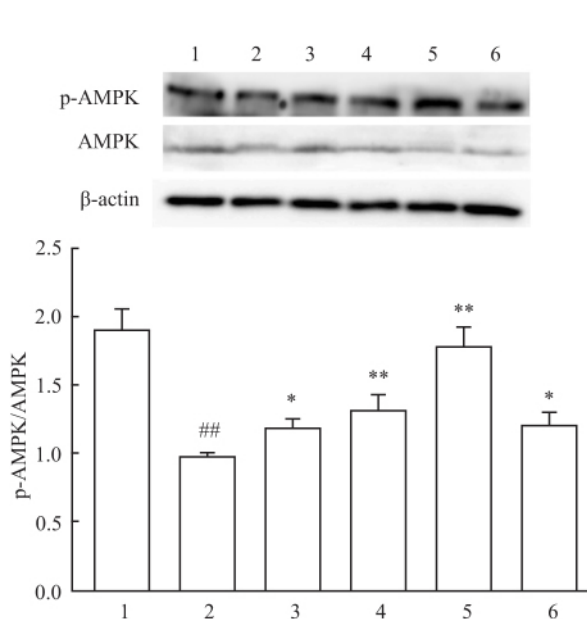


图5 RSV 对 AFL 小鼠肝脏 AMPK 表达的影响

1: 正常对照组; 2: 模型组; 3: RSV 10 mg/kg 组; 4: RSV 30 mg/kg 组; 5: RSV 100 mg/kg 组; 6: 阳性对照组; 与正常对照组比较: $^{##} P < 0.01$; 与模型组比较: $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$

肪变性。研究^[7]表明, RSV 能够减少小鼠肝脏中胆固醇和 TG 的积累, 减少肝脏 TG 的合成。本实验结果显示, RSV 通过降低血清 ALT、AST 的水平, 减少肝脏脂质沉积, 从而改善酒精性脂肪肝。然而, 值得一提的是, 本研究显示 RSV 对血清 TG 含量无显著影响。RSV 对肝脏和血清 TG 含量影响差异的原因有待进一步研究。

脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation-related protein, ADRP)在脂滴的合成和储存中具有重要

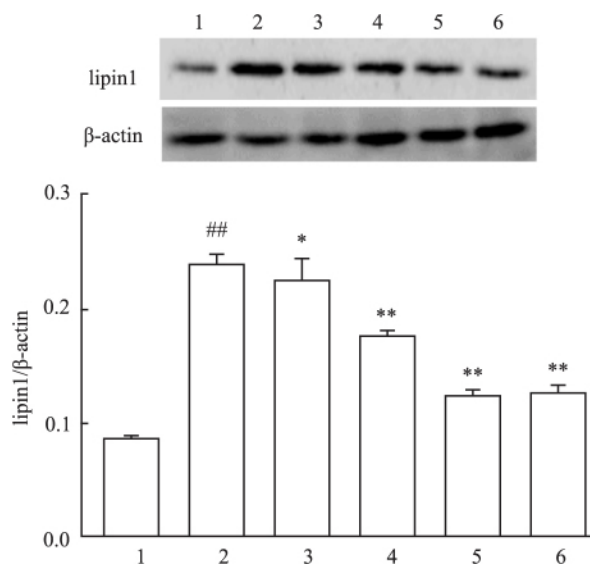


图6 RSV 对 AFL 小鼠肝脏 lipin1 表达的影响

1: 正常对照组; 2: 模型组; 3: RSV 10 mg/kg 组; 4: RSV 30 mg/kg 组; 5: RSV 100 mg/kg 组; 6: 阳性对照组; 与正常对照组比较: $^{##} P < 0.01$; 与模型组比较: $^* P < 0.05$, $^{**} P < 0.01$

作用。因 ADRP 比 HE 染色更易发现肝细胞微小脂滴, 可作为酒精性脂肪肝形成的标志^[8]。免疫组化结果表明, 模型组小鼠肝脏 ADRP 表达显著增高, 而 RSV 用药后, 可明显降低表达过高的 ADRP 水平。表明 RSV 能够抑制脂滴的形成, 缓解肝脏脂质沉积。

氧化应激和脂质过氧化对 AFL 的发生和发展同样起着重要作用。发生脂肪肝时, 肝细胞内生成过多的活性氧(reactive oxygen, ROS), SOD 的活性减弱, SOD 反映了细胞清除 ROS 的能力。过多的

ROS 导致脂质过氧化,过量的自由基也使肝脏脂质过氧化增加,MDA 生成增多,MDA 能损伤细胞膜,影响细胞膜功能^[9-10]。本研究表明,RSV 显著提升 SOD 活性,降低肝脏过高的 MDA。因此,RSV 对 AFL 的保护作用可能部分与其抗氧化作用有关。

AMPK 作为能量代谢的关键调节因子,被喻为“细胞能量调节器”,其活化形式为 Thr-172 位磷酸化,AMPK 也是 AFL 发病的关键信号分子。AMPK 的活化能增加脂肪酸氧化,减少脂肪合成^[11-12]。如前所述,lipin1 是脂质合成中的 PAP,不论在动物还是人的酒精性脂肪肝中,肝脏的 PAP 活性都显著增加^[13-14]。小鼠肝脏 lipin1 的缺失会加重酒精诱导的肝脏脂肪变性^[15]。lipin1 是 AMPK 介导的脂质代谢中一个重要的下游调节因子,AMPK-lipin1 通路是 AFL 中的重要信号通路。乙醇抑制 AMPK 的活性,阻断 lipin1 信号通路,导致 AFL 的发生和发展^[6,16]。本实验结果表明,乙醇显著抑制 AMPK 的活性,促进 AFL 小鼠肝脏 lipin1 的表达。RSV 可显著提高 AFL 小鼠 AMPK 的磷酸化水平,下调 lipin1 的表达,改善 AFL 小鼠肝脏病变。这些结果表明 RSV 可能通过 AMPK-lipin1 信号通路发挥对 AFL 的保护作用。

参考文献

- [1] Purohit V, Gao B, Song B. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(2): 191-205.
- [2] Ajmo J M, Liang X, Rogers C Q, et al. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(4): G833-42.
- [3] Peterfy M, Phan J, Xu P, et al. Lipodystrophy in the fld mouse RSVults from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 121-4.
- [4] Han G S, Wu W I, Carman G M. The *Saccharomyces cerevisiae* Lipin homolog is a Mg^{2+} -dependent phosphatidate phosphatase enzyme[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(14): 9210-8.
- [5] Finck B N, Gropler M C, Chen Z, et al. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway[J]. *Cell Metab*, 2006, 4(3): 199-210.
- [6] Hu M, Wang F, Li X, et al. Regulation of hepatic lipin-1 by ethanol: role of AMP-activated protein kinase/sterol regulatory element-binding protein 1 signaling in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 437-46.
- [7] Kim S, Jin Y, Choi Y, et al. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(11): 1343-51.
- [8] Mak K M, Ren C, Ponomarenko A, et al. Adipose differentiation-related protein is a reliable lipid droplet marker in alcoholic fatty liver of rats[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32(4): 683-9.
- [9] Arteel G E. Oxidants and antioxidants in alcohol-induced liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(3): 778-90.
- [10] Tsedensodnom O, Vacaru A M, Howarth D L, et al. Ethanol metabolism and oxidative stress are required for unfolded protein response activation and steatosis in zebrafish with alcoholic liver disease[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(5): 1213-26.
- [11] Li W, Li Y, Wang Q, et al. Crude extracts from *Lycium barbarum* suppress SREBP-1c expression and prevent diet-induced fatty liver through AMPK activation[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 196198.
- [12] Viollet B, Foretz M, Guigas B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders[J]. *J Physiol*, 2006, 574(Pt 1): 41-53.
- [13] Savolainen M J, Baraona E, Pikkariainen P, et al. Hepatic triacylglycerol synthesizing activity during progression of alcoholic liver injury in the baboon[J]. *J Lipid Res*, 1984, 25(8): 813-20.
- [14] Brindley D N, Cooling J, Burditt S L, et al. The involvement of glucocorticoids in regulating the activity of phosphatidate phosphohydrolase and the synthesis of triacylglycerols in the liver. Effects of feeding rats with glucose, sorbitol, fructose, glycerol and ethanol[J]. *Biochem J*, 1979, 180(1): 195-9.
- [15] Hu M, Yin H, Mitra M S, et al. Hepatic-specific lipin-1 deficiency exacerbates experimental alcohol-induced steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 58(6): 1953-63.
- [16] Everitt H, Hu M, Ajmo J M, et al. Ethanol administration exacerbates the abnormalities in hepatic lipid oxidation in genetically obese mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(1): G38-47.

Protective effects and the potential mechanism of resveratrol on alcoholic fatty liver in mice

Chen Yi¹, Hu Chengmu¹, Tang Liying¹, et al

(¹*School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032;* ²*Dept of Pharmacy, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230011)*

Abstract Objective To evaluate the protective effects of resveratrol (RSV) on alcoholic fatty liver (AFL) mice,

◇ 临床医学研究 ◇

结直肠癌中 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达和临床意义

吴 勇, 刘 弋

摘要 目的 检测细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 在结直肠癌 (CRC) 组织和外周血中的表达, 探讨 ICAM-1 和 VCAM-1 在 CRC 发生、转移中的作用和临床意义。方法 应用免疫组织化学法 (SP 法) 测定 78 例 CRC 原发病灶及癌旁正常组织、42 例结直肠腺瘤组织中 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达, 用 ELISA 法检测 78 例 CRC 患者和 40 例健康者血清 ICAM-1 和 VCAM-1 的含量。结果 CRC 原发病灶组织中 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达明显高于结直肠腺瘤组织和癌旁正常组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); CRC 组血清 ICAM-1 和 VCAM-1 含量明显高于正常对照组 ($P < 0.01$); 组织中 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达与性别、年龄、肿瘤部位及组织学分型无关 ($P > 0.05$), 但与淋巴结转移及 Dukes 分期有相关性 ($P < 0.01$)。结论 ICAM-1 和 VCAM-1 在 CRC 原发病灶组织和外周血中均呈高表达, 且随着肿瘤浸润转移的发展而增加, 其可能对肿瘤的进展、恶性程度的判断及发生机制具有重要意义。

关键词 结直肠癌; 细胞间黏附分子-1; 血管细胞黏附分子-1; 免疫组织化学法; ELISA

中图分类号 R 735.3

2015-03-31 接收

基金项目: 安徽省国际科技合作计划 (编号: 1303063016)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院普通外科二病区, 合肥 230022

作者简介: 吴 勇, 男, 硕士研究生;

刘 弋, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: yiliu@medmail.com.cn

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)08-1124-04

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 其发病率呈逐年增高的趋势, 虽已进行广泛的研究, 但其发生与发展的机制尚不明确, 且行手术时多已存在转移灶, 因此行根治性手术之后, 部分患者出现复发, 很多学者正在寻找一些客观的生物指标, 用于 CRC 的早期诊断及预测患者侵袭转移情况。黏附分子 (cell adhesion molecules, CAMs) 是介导细胞与细胞或细胞与基质之间相互接触和结合的一类大分子, 其中, 细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 是属于免疫球蛋白超家族的黏附分子, 这两种分子不仅在细胞免疫介导机制尤其是抗原提呈和识别、淋巴细胞细胞毒作用中起重要作用, 而且与肿瘤的一些生物学行为如侵袭转移等均有一定联系^[1]。该研究应用免疫组化和 ELISA 法对 CRC 患者组织和血清中 ICAM-1 和 VCAM-1 进行测定, 探讨 ICAM-1 和 VCAM-1 在 CRC 发生、发展的不同阶段的作用, 为 CRC 的诊断、治疗及预后判断提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集安徽医科大学第一附属医院

and investigate the potential molecular mechanism. **Methods** We conducted vivo studies in C57BL/6J mice fed with ethanol Lieber-DeCarli liquid diet and treated with RSV (10, 30, 100 mg/kg) and GSH (200 mg/kg). **Results** The results showed that RSV (30 or 100 mg/kg) treatment significantly attenuated hepatic steatosis with lowering activities of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and levels of hepatic triglyceride (TG), increasing superoxide dismutase (SOD) activities, decreasing malondialdehyde (MDA) content, although the levels of serum TG were not changed significantly. Immunohistochemistry analysis and HE staining showed that RSV suppressed the expression of adipose differentiation-related protein (ADRP) and reduced hepatic lipid accumulation. Western blot analysis showed that RSV stimulated AMP-activated protein kinase (AMPK) activity and inhibited lipin1 expression. **Conclusion** RSV has protective effects on alcoholic fatty liver, and the potential mechanism might be involved in activation of AMPK-lipin1 signaling and its antioxidant roles.

Key words resveratrol; alcoholic fatty liver; AMPK; lipin1