

# 罗汉果水提物对小鼠非酒精性脂肪肝炎的干预作用

田荣荣<sup>1</sup>, 李美锋<sup>2</sup>, 刘泽平<sup>1</sup>, 朱子冬<sup>1</sup>, 尉捷<sup>1\*</sup>, 王辉<sup>1\*</sup>

(1. 北京城市学院生物医药学部, 北京 100094) (2. 广东药科大学生命科学与生物制药学院, 广东广州 510006)

**摘要:** 该研究以蛋氨酸胆碱缺乏 (MCD) 饲料诱导小鼠非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 模型, 通过小鼠血清谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、肝脏甘油三酯 (TG) 和总胆固醇 (CHO) 含量检测, 肝组织 HE 染色观察, 脂肪合成基因 *ACC*、*FAS* 及炎症基因 *TNF- $\alpha$*  的表达检测, 研究罗汉果水提物对 NASH 的影响。结果显示与 MCD 模型组相比, 罗汉果水提物组肝系数无明显改变, 对肝组织损伤较小。肝组织病理证实罗汉果水提物明显减轻肝脂肪变性和炎症浸润。中、高剂量罗汉果水提物灌胃后, 小鼠血清 ALT 含量降低为 2.37 U/L 和 2.07 U/L ( $P<0.01$ ); AST 含量降低为 3.70 U/L 和 3.59 U/L ( $P<0.05$ )。低、中、高剂量罗汉果水提物组均下调肝组织 TG 含量, 分别为 52.45、45.94 和 41.14  $\mu\text{g}/\text{mg prot}$  ( $P<0.01$ ), 但对 CHO 含量无影响。同时罗汉果水提物作用后 *ACC*、*FAS* 和 *TNF- $\alpha$*  基因的表达均下调。该研究证实罗汉果水提物可抑制 MCD 诱导的肝脂肪变性和炎症浸润、降低脂肪酸合成及炎症相关基因表达, 从而为开发 NASH 防治产品奠定基础。

**关键词:** 罗汉果; 非酒精性脂肪肝炎; 肝脂肪变性; 炎症

文章编号: 1673-9078(2023)04-1-6

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.4.0654

## Intervention Effect of LuoHanGuo Aqueous Extracts on Non-alcoholic Steatohepatitis in Mice

TIAN Rongrong<sup>1</sup>, LI Meifeng<sup>2</sup>, LIU Zeping<sup>1</sup>, ZHU Zidong<sup>1</sup>, YU Jie<sup>1\*</sup>, WANG Hui<sup>1\*</sup>

(1.School of Biomedicine, Beijing City University, Beijing 100094, China)

(2.School of Biosciences and Biopharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was induced in a mouse model using a methionine-choline-deficient (MCD) diet to investigate the effectiveness of LuoHanGuo aqueous extract. Levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in mouse serum, and liver triglyceride (TG) and total cholesterol (CHO) content were analyzed, HE-stained liver tissue was observed, and the expression of fat synthesis genes (*ACC* and *FAS*) and inflammatory gene (*TNF- $\alpha$* ) was monitored. No significant difference was observed in the liver coefficient of the LuoHanGuo aqueous-extract group and the MCD-model group, although less damage to liver tissue was evident. Liver histopathology confirmed that the LuoHanGuo aqueous extract significantly reduced hepatic steatosis and inflammatory infiltration. After oral administration with medium and high doses of LuoHanGuo aqueous extract, the ALT content in mouse serum decreased to 2.37 and 2.07 U/L, respectively ( $P<0.01$ ), whereas the AST content decreased to 3.70 and 3.59 U/L, respectively ( $P<0.05$ ). The low, medium, and high doses of LuoHanGuo aqueous extract all down regulated the TG content of liver tissue to 52.45, 45.94, and 41.14  $\mu\text{g}/\text{mg prot}$ , respectively ( $P<0.01$ ), but had no effect on the CHO content. Furthermore, the expression of *ACC*, *FAS*, and *TNF- $\alpha$*  genes was down regulated after the LuoHanGuo treatment. This study confirmed that LuoHanGuo aqueous extract could inhibit MCD-induced hepatic steatosis and inflammatory infiltration, and reduce the expression of fatty acid synthesis and inflammation-related genes, thereby providing an experimental basis for the development

引文格式:

田荣荣,李美锋,刘泽平,等.罗汉果水提物对小鼠非酒精性脂肪肝炎的干预作用[J].现代食品科技,2023,39(4):1-6.

TIAN Rongrong, LI Meifeng, LIU Zeping, et al. Intervention effect of LuoHanGuo aqueous extracts on non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(4): 1-6.

收稿日期: 2022-05-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81303292)

作者简介: 田荣荣 (1982-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 药食同源产品开发, E-mail: rongx2tian@bcu.edu.cn

通讯作者: 尉捷 (1980-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 中药药理学, E-mail: jasna@bcu.edu.cn; 共同通讯作者: 王辉 (1976-), 女, 博士, 教授, 研究方向:

脂肪肝机制及药物筛选, E-mail: wanghui2015@bcu.edu.cn

of products for the prevention and treatment of NASH.

**Key words:** LuoHanGuo; non-alcoholic steatohepatitis; hepatic steatosis; inflammation

非酒精性脂肪肝病(Nonalcoholic Fatty Liverdisease, NAFLD)是一种以肝细胞脂肪变性和脂质贮积为特征的病理综合征,包括单纯性脂肪肝(Non-Alcoholic Fatty Liver, NAFL)、脂肪性肝炎(Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH)、脂肪性纤维化和脂肪性肝硬化4个病理过程<sup>[1]</sup>。据报道NAFLD的发病率为17%~33%,其中1/3到1/2的病例是NASH<sup>[2]</sup>。NASH的治疗除生活方式干预,目前临床主要治疗方法是手术治疗和药物治疗。尽管研究者对NASH治疗进行了广泛的探索,但手术治疗损伤大、费用高,难以被患者接受。NASH的药物治疗研究主要围绕减轻或逆转脂肪变性及炎症,改善纤维化来展开。目前药物研究多处于临床前阶段,部分进入临床II期或III期试验,但最终都因效果不佳或不良反应大等原因被淘汰,仍然缺乏有效的药物上市<sup>[3,4]</sup>。

罗汉果是葫芦科(Cucurbitaceae)罗汉果(*Siraitia grosvenorii*)植物的果实,是一种传统的药食两用植物,在我国广西省使用了300多年,具有止咳祛痰以及调节消化道运动等功效<sup>[5]</sup>,还可用于肿瘤、肺纤维化、过敏性哮喘和糖尿病的治疗<sup>[5-8]</sup>。罗汉果富含维生素C、维生素E、果糖、必需氨基酸、微量元素等多种营养素,并含有黄酮、多糖、甜甙和多酚等多种活性成分,其中罗汉果苷V含量最多(约为1%),甜度约是蔗糖的400倍<sup>[9]</sup>,广泛用于保健食品的开发和食品加工过程中<sup>[10]</sup>。尽管有研究发现罗汉果皂苷和罗汉果醇对肥胖小鼠或肝癌细胞的脂代谢具有改善作用<sup>[11,12]</sup>,罗汉果和罗汉果苷V可缓解高脂饮食导致的肝脂肪变性<sup>[13,14]</sup>,但国内外罗汉果防治非酒精性脂肪肝炎的研究尚未见报道。

常用的NASH动物模型包括营养失调模型、药物中毒性模型、基因模型和基因营养复合性模型等<sup>[15]</sup>。目前,研究者普遍采用是营养失调性模型,其中MCD(Methionine-Choline-Deficient, 蛋氨酸胆碱缺乏)是NASH动物模型中最常用的饮食之一<sup>[16]</sup>。MCD饮食诱导NASH模型诱导时间短,重复性好,肝脏脂肪沉积、脂质变性和炎症反应症状与人类非肥胖患者的NASH发病过程很相似<sup>[17]</sup>。在NASH发病过程中,大量游离脂肪酸在肝细胞内堆积引起脂质过氧化,继而导致炎症。因此,本研究探讨罗汉果水提物对MCD饮食诱导的NASH模型鼠的作用,从而为研发防治NASH的产品提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

八周龄SPF级C57BL/6小鼠60只,雄性,体重25g左右,购买于北京华阜康生物科技股份有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2014-0004。动物实验均符合广东药科大学动物伦理委员会标准(伦理号gdpulacspf2012077)。

罗汉果水提物购自桂林益天成生物科技有限公司,罗汉果苷V含量经HPLC测定为22.64%。蛋氨酸/胆碱缺乏模型饲料(MCD, TP3005GS)和等热量对照组饲料(MCS, TP3005G)购自南通特洛非饲料科技有限公司。非诺贝特阳性药物购于法国利博福尼制药有限公司。谷丙转氨酶ALT测定试剂盒(C009)和谷草转氨酶AST测定试剂盒(C0010-2)购于南京建成生物工程研究所。组织细胞甘油三酯酶法测定试剂盒购于北京普利莱基因技术有限公司,总胆固醇检测试剂盒购于中生北控生物科技股份有限公司,BCA法蛋白质定量检测试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。Trizol试剂购于美国Invitrogen公司,逆转录试剂盒购于美国Promega公司,其他化学试剂购于Sigma-Aldrich公司。

### 1.2 仪器与设备

QL-906旋涡混合仪,其林贝尔仪器制造有限公司;MDF-32V超低温冰箱,日本SANYO公司;FC多功能酶标仪,美国Thermo公司;IX51倒置显微镜,日本OLYMPUS公司;D-37520高速冷冻离心机,美国Thermo公司;BSA224S电子天平,德国Sartorius公司;3500全自动数码凝胶图像分析系统,上海天能科技有限公司;T100PCR仪,美国Bio-Rad公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 动物分组及给药

八周龄C57BL/6小鼠适应性喂养3d后随机分为6组MCS组、MCD组、低浓度罗汉果水提物处理组、中浓度罗汉果水提物处理组、高浓度罗汉果水提物处理组以及阳性对照非诺贝特组,每组10只。MCS组给予MCS饲料,其余各组喂养MCD饲料。低浓度罗汉果水提物处理组、中浓度罗汉果水提物处理组和高

浓度罗汉果水提取物处理组分别按剂量 50、100 及 500 mg/kg 给小鼠灌胃。阳性对照非诺贝特组每日按剂量 100 mg/kg 灌胃, MCS 组、MCD 组灌胃生理盐水, 每日一次, 连续 12 d。12 d 后禁食 12 h, 称重、麻醉小鼠后通过眶静脉丛采血, 处死小鼠并切除肝脏用于后续实验。

### 1.3.2 肝脏组织的病理学检测

每组取一小块肝脏组织, 立即放入到  $m=4\%$  的多聚甲醛固定液中。石蜡包埋, 切片厚度为 4  $\mu\text{m}$ , 使用分级乙醇系列脱水并用苏木精和伊红 (H&E) 染色。

### 1.3.3 血清转氨酶检测

血液静置 20 min, 4 000 r/min 离心 15 min, 留取上清。使用谷草转氨酶测定试剂盒和谷丙转氨酶试剂盒, 参照说明书方法检测各组小鼠血清 AST 和 ALT 含量。

### 1.3.4 肝甘油三酯和胆固醇测定

取各组肝脏组织, 按生理盐水以 1/9 ( $m/V$ ) 的比例用玻璃匀浆管制成匀浆。使用甘油三酯 (TG) 和胆

固醇 (CHO) 检测试剂盒, 参照说明书方法检测肝组织 TG 和 CHO 含量。BCA 法蛋白定量检测试剂盒测定细胞蛋白浓度, TG 含量结果表示为  $\mu\text{g}/\text{mg prot.}$

### 1.3.5 RNA 提取和逆转录 PCR

按照 Trizol 试剂说明书提取小鼠肝脏总 RNA, 使用 Promega 逆转录试剂盒将 5  $\mu\text{g}$  总 RNA 逆转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板, 用 ACC、FAS、TNF- $\alpha$  和  $\beta$ -actin 特异性引物进行 PCR 扩增反应。95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min 后, PCR 进行 30 个循环, 每个循环设置如下: 95  $^{\circ}\text{C}$  变性 30 s, 55  $^{\circ}\text{C}$  (ACC) /61  $^{\circ}\text{C}$  (FAS) /60  $^{\circ}\text{C}$  (TNF- $\alpha$ ) /47  $^{\circ}\text{C}$  ( $\beta$ -actin) 退火 30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 30 s。72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min 后 4  $^{\circ}\text{C}$  终止反应。配制 1% 的琼脂糖凝胶, 电泳检测 PCR 产物, 在凝胶成像仪下观察结果并拍摄条带。通过 imageJ 软件进行电泳目标条带的强度灰度值分析, 通过内参基因  $\beta$ -actin 校正后计算 mRNA 的相对水平。

小鼠 ACC、FAS、TNF- $\alpha$  和  $\beta$ -actin 特异性引物序列见表 1, 由上海英杰生物技术公司合成。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 The sequences of primers used in PCR

Gene	Sequence (5'-3')	Product length/bp	Accession No.
FAS	AGGGGTTCGACCTGGTCCTCA	132	NM_001322469.1
	GCCATGCCAGAGGGTGGTT		
ACC	GATGGCAGCTTCCACTTCCT	328	NM_133904.2
	CCCACACGTTCTTGTGCTG		
TNF- $\alpha$	CTGTGAAGGGAATGGGTGTT	384	NM_001278601.1
	CAGGGAAGAATCTGGAAAGGTC		
$\beta$ -actin	GACTACCTCATGAAGATC	513	NM_0011101.3
	GATCCACATCTGCTGGAA		

## 1.4 统计学分析

采用 GraphPad Prism 6 软件进行分析, 实验数据以表示,  $\bar{x} \pm S$  组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 罗汉果水提取物对 MCD 诱导 NASH 小鼠的

#### 肝系数影响

MCD 饮食 12 d 后, 由于饮食中缺乏蛋氨酸胆碱, 导致小鼠机体营养不良, MCD 饮食的各组小鼠体重降低。肝系数统计结果如图 1 显示, 与 MCD 模型组小鼠肝系数 (0.04) 比较, 阳性药非诺贝特处理组肝

系数 (0.06) 显著增高, 罗汉果水提取物各给药组无显著性差异, 说明罗汉果水提取物的药物毒性较小。

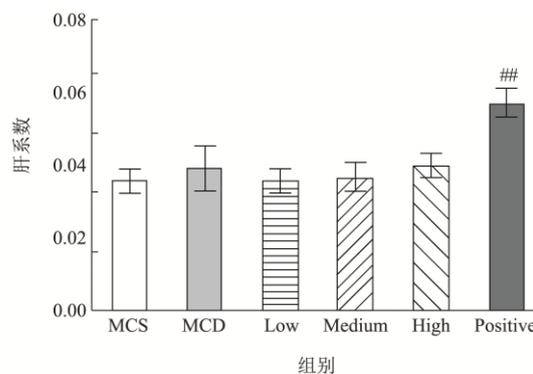


图 1 罗汉果水提取物对 MCD 饮食诱导的 NASH 小鼠肝指数的影响

Fig.1 The effect of aqueous extract of *Siroitia grosvenorii* on hepatic index of NASH mice induced by the MCD diet

注: 与模型组相比, ## $P < 0.01$ 。

## 2.2 罗汉果水提取物对 MCD 诱导 NASH 小鼠的

### 肝组织病理影响

NASH 的主要组织学特征是肝细胞脂肪变性,并伴随着肝细胞损伤和炎症<sup>[18]</sup>。对各组小鼠肝脏病理切片 HE 染色观察发现,对照组小鼠肝细胞形态完整,排列紧密,无肝脂肪变性及炎性浸润(图 2a)。MCD 模型组小鼠肝小叶失去正常结构,可见明显脂肪变性、脂肪空泡及炎症细胞浸润(图 2b),而阳性对照药非诺贝特干预可使肝组织形态更接近对照组(图 2c)。相对于 MCD 模型组,低浓度罗汉果水提取物(50 mg/kg)减少脂肪空泡面积和炎症细胞浸润(图 2d),中、高浓度罗汉果水提取物(100 mg/kg 和 500 mg/kg)明显减轻肝脂肪变性和炎性浸润(图 2e、2f),证实罗汉果水提取物对小鼠 NASH 模型的肝组织病理损伤具有明显的治疗效果。

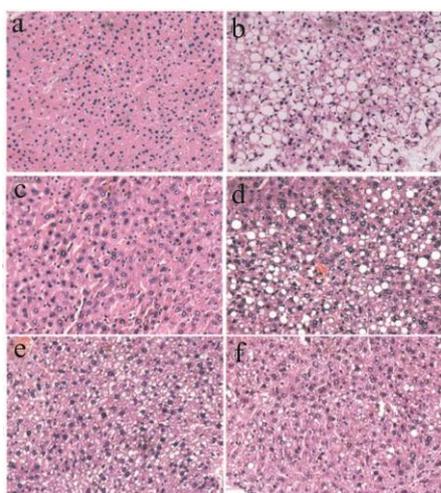


图 2 小鼠肝脏组织病理学观察

Fig.2 Histological analysis of mice livers

注: a 为 MCS 对照组, b 为 MCD 模型组, c 为非诺贝特阳性对照组[100 mg/(kg d)], d 为罗汉果水提取物低浓度组[50 mg/(kg d)], e 为罗汉果水提取物中浓度组[100 mg/(kg d)], f 为罗汉果水提取物高浓度组[500 mg/(kg d)]。肝组织进行 HE 染色后在光学显微镜下观察(100×)。

## 2.3 罗汉果水提取物对 MCD 诱导 NASH 小鼠的

### 血清转氨酶影响

谷丙转氨酶 ALT 和谷草转氨酶 AST 是衡量肝损伤的常用指标<sup>[19]</sup>。如图 3a 和 3b 所示,与对照组血清 ALT (1.53 U/L) 和 AST 含量 (2.35 U/L) 相比, MCD 组的小鼠体内血清 ALT (3.14 U/L) 和 AST 含量 (5.03 U/L) 显著增加 ( $P<0.01$ ), 说明 MCD 饮食会

引起小鼠肝损伤。罗汉果水提取物灌胃后,中剂量罗汉果水提取物组 ALT 和 AST 含量分别为 2.37 U/L ( $P<0.01$ ) 和 3.70 U/L ( $P<0.05$ ),高剂量罗汉果水提取物组 ALT 和 AST 含量分别为 2.07 U/L ( $P<0.01$ ) 和 3.59 U/L ( $P<0.05$ ),说明其可剂量依赖性降低血清 ALT 和 AST 水平,证实罗汉果水提取物可预防 NASH 模型鼠的肝损伤。

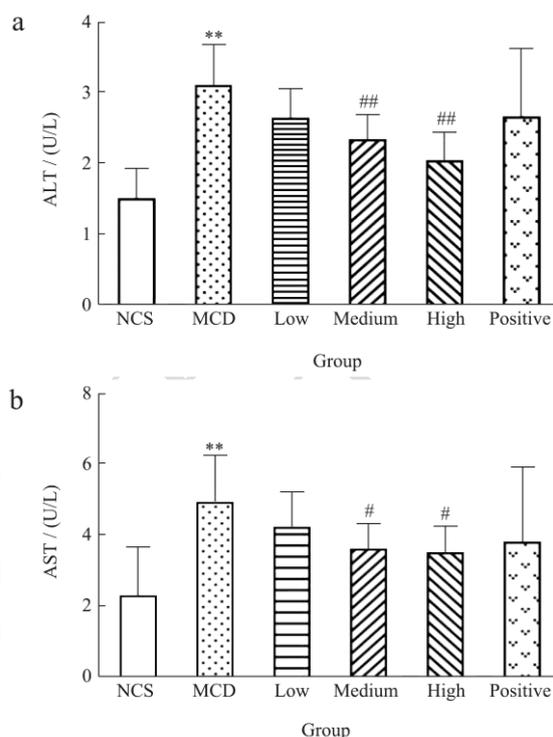


图 3 罗汉果水提取物对 MCD 饮食诱导的 NASH 小鼠血清转氨酶检测

Fig.3 The effect of the Grosvenor momordica fruit extract on ALT level and AST level in NASH mice induced by the MCD diet

注: a 为血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 含量, b 为血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 含量。与对照组相比, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ,  $n=10$ ; 与模型组相比, # $P<0.05$ , ## $P<0.01$ ,  $n=10$ 。

## 2.4 罗汉果水提取物对 MCD 诱导 NASH 小鼠肝

### 脂质影响

在 MCD 诱导建立的 NASH 小鼠中, TG 或 CHO 的增加表明肝脏脂质积累。如图 4 所示,与对照组喂食 MCS 饲料的小鼠肝匀浆 TG (38.06  $\mu\text{g}/\text{mg prot}$ ) 和 CHO (3.43 mg/dL) 相比,喂食 MCD 组的小鼠肝匀浆 TG (67.33  $\mu\text{g}/\text{mg prot}$ ) 和 CHO (4.42 mg/dL) 显著增加,说明 MCD 饮食可诱发小鼠体内脂质代谢紊乱。罗汉果水提取物干预 NASH 模型小鼠 12 d 后,低、中、高剂量罗汉果水提取物组肝匀浆 TG 含量分别下降为 52.45、45.94 和 41.14  $\mu\text{g}/\text{mg prot}$  ( $P<0.01$ )。阳性给药

组与罗汉果水提取物干预组 CHO 变化与 MCD 组比较均无显著差异,表明罗汉果提取物主要影响 TG 含量,对 CHO 无明显作用。

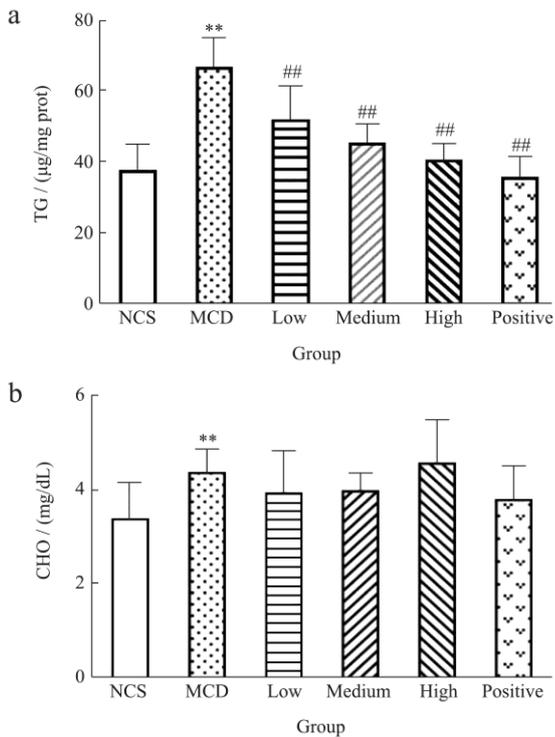


图4 罗汉果水提取物对MCD饮食诱导的NASH小鼠肝脏甘油三酯和胆固醇影响

Fig.4 Effects of the Grosvenor momordica fruit extract on hepatic triglyceride and cholesterol in NASH mice induced by the MCD diet

注: a 为肝匀浆甘油三酯 (TG) 含量, b 为肝匀浆胆固醇 (CHO) 含量。与对照组相比, \*\* $P < 0.01$ ,  $n = 10$ ; 与模型组相比, ## $P < 0.01$ ,  $n = 10$ 。

### 2.5 罗汉果水提取物对 NASH 小鼠肝脂肪酸合成及炎症相关基因表达的影响

有研究者发现罗汉果苷V可抑制肺和神经系统炎症因子  $TNF-\alpha$  的产生<sup>[20-22]</sup>,但罗汉果对非酒精性脂肪肝的作用未见报道。为进一步探讨罗汉果水提取物对NASH的影响,本研究测定了肝脂肪酸合成及炎症相关基因表达情况。乙酰辅酶A羧化酶 (Acetyl-CoA Carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶 (Fatty acid synthase, FAS) 是脂肪酸合成限速酶,研究表明脂代谢相关基因的活化增加肝细胞中脂质合成,导致非酒精性脂肪肝和脂肪性肝炎<sup>[23]</sup>。如图5a和5b所示,与对照组小鼠相比,MCD饮食饲养小鼠肝脏中脂肪合成相关基因ACC、FAS和炎症相关基因  $TNF-\alpha$  表达上调。而罗汉果水提取物干预后,与MCD模型组相比,高剂量罗

汉果水提取物可显著降低ACC和  $TNF-\alpha$  基因表达,低、中、高剂量罗汉果水提取物均可显著下调FAS基因表达水平,从基因水平验证了罗汉果水提取物的降低肝脏脂肪堆积和抑制炎症的作用。

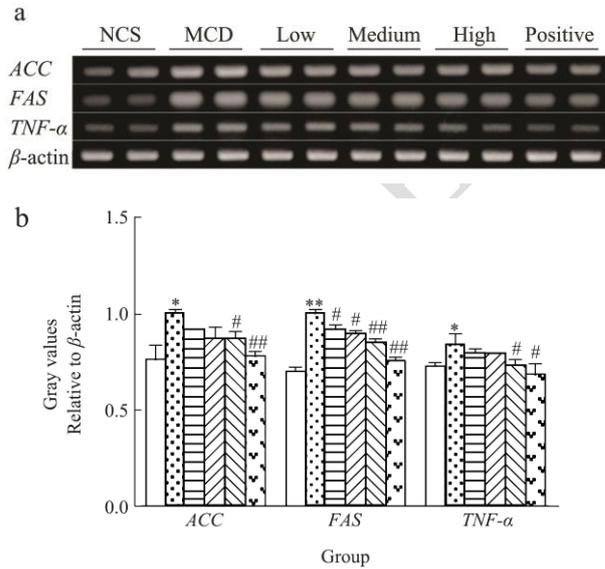


图5 罗汉果水提取物对MCD饮食诱导的NASH小鼠肝脏脂肪合成和炎症因子基因的影响

Fig.5 Effect of the Grosvenor momordica fruit extract on the expression of genes regulating fatty acid synthesis and inflammation in hepatic tissue of NASH mice induced by the MCD diet

注: a 代表性基因表达结果, b 基因变化数据分析。与对照组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ,  $n = 3$ ; 与模型组相比, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ,  $n = 3$ 。

### 3 结论

NASH 发病率逐年上升,为更深入研究其发病机制,寻找有效预防和治疗方法,建立稳定简便且符合NASH病理改变的动物模型极为重要。本研究使用MCD诱导肝脏脂肪变性和炎症的早期NASH动物模型,并证明罗汉果水提取物可以抑制肝脏脂质积累和炎症,可用于后续的产品开发。但罗汉果治疗NASH的分子机制及药用价值尚需进一步研究。

### 参考文献

[1] 王俊杰,方会龙,李纯伟,等.非酒精性脂肪肝模型小鼠的建立[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(24):4395-4399.

[2] 池肇春.非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状[J].世界华人消化杂志,2017,25(8):670-683.

[3] Cassidy S, Syed B A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) drugs market [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2016,

- 15(11): 745-746.
- [4] 金虎,江克清,钟伏弟,等.非酒精性脂肪性肝炎治疗研究进展[J].中华实验外科杂志,2021,38(10):2055-2060.
- [5] Tao L, Yang J, Cao F, Xie H, et al. Mogroside III E, a novel anti-fibrotic compound, reduces pulmonary fibrosis through toll-like receptor 4 pathways [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2017, 361(2): 268-279.
- [6] Zhang Y, Zhou G, Peng Y, et al. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of a special fraction of Luohanguo extract on obese T2DM rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 247: 112273.
- [7] Song J L, Qian B, Pan C, et al. Protective activity of mogroside V against ovalbumin-induced experimental allergic asthma in Kunming mice [J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2019, 43(9): e12973.
- [8] Takasaki M, Konoshima T, Murata Y, et al. Anticarcinogenic activity of natural sweeteners, cucurbitane glycosides, from *Momordica grosvenori* [J]. *Cancer Letters*, 2003, 198(1): 37-42.
- [9] Jia Z, Yang X A Minor. Sweet cucurbitane glycoside from *Siraitia grosvenorii* [J]. *Natural Product Communications*, 2009, 4(6): 769-772.
- [10] 何伟平,朱晓韵,何超文.罗汉果的应用研究进展及产品开发中存在的问题[J].食品工业科技,2012,33(11):400-402.
- [11] 梁业飞,黄盼玲,李叔惠,等.罗汉果皂苷对肥胖小鼠脂代谢的改善作用研究[J].中国畜牧兽医,2022,49(6):2129-2136.
- [12] 黄琰菁,王琳,李赛,等.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[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(8):876-881.
- [13] Li L H, Zheng W F, Wang C, et al. Mogroside V protects against hepatic steatosis in mice on a high-fat diet and LO2 cells treated with free fatty acids via AMPK activation [J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 7826874.
- [14] Zhang X, Song Y, Ding Y, et al. Effects of mogrosides on high-fat-diet-induced obesity and nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 1894.
- [15] Takahashi Y, Soejima Y, Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(19): 2300-2308.
- [16] Parlati L, Régnier M, Guillou H, et al. New targets for NAFLD [J]. *JHEP Reports*, 2021, 3(6): 100346.
- [17] 刘俊平,范竹萍.从新视角评价非酒精性脂肪性肝炎动物模型[J].胃肠病学,2008,13(8):502-504.
- [18] Bedoss P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver International*, 2017, 37(Suppl 1): 85-89.
- [19] Zhang S, Lu B, Han X, et al. Protection of the flavonoid fraction from *Rosa laevigata* Michx fruit against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 55: 60-69.
- [20] Shen J, Shen D, Tang Q, et al. Mogroside V exerts anti-inflammatory effects on fine particulate matter-induced inflammation in porcine alveolar macrophages [J]. *Toxicology in Vitro*, 2022, 80: 105326.
- [21] Shi D F, Zheng M Z, Wang Y M, et al. Protective effects and mechanisms of mogroside V on LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2014, 52(6): 729-734.
- [22] Liu Y Y, Zhang B X, Liu J H, et al. Mogroside V alleviates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation via inhibition of TLR4-MyD88 and activation of AKT/AMPK-Nrf2 signaling pathway [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 5521519.
- [23] Bobrovnikova-Marjon E, Hatzivassiliou G, Grigoriadou C, et al. PERK-dependent regulation of lipogenesis during mouse mammary gland development and adipocyte differentiation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(42): 16314-16319.