

膳食混合谷物改善高糖饮食诱导的C57BL/6J小鼠肝脏脂肪代谢紊乱的效果及机制初探

刘俊阳¹, 李高恩^{2,3}, 李贞淑^{2,3}, 王可盈¹, 黄春想¹, 张明雨¹, 朴健荣^{3*}, 宋家乐^{1,3,4*}

(1. 桂林医学院公共卫生学院, 广西桂林 541101) (2. 国立釜山大学附属医院营养科, 韩国釜山 49241) (3. 国立釜山大学营养学系, 韩国釜山 46241) (4. 广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室, 广西桂林 541101)

摘要: 探究混合谷物对高糖饮食(HSD)诱导的C57BL/6J小鼠肝脏脂肪代谢紊乱的改善作用。HE染色观察肝脏病理变化, 试剂盒检测血清脂质水平、肝功能与炎症水平, qRT-PCR检测肝内脂质代谢与炎症调控相关因子mRNA表达水平。对比Model组小鼠发现, 糖尿病改善效能混合谷物(MCG-Dm)干预显著降低HSD小鼠体重与肝脏指数, 减少肝脏脂肪堆积; 并显著改善糖脂水平和肝功能水平(至TG 1.11 mmol/L, TC 4.25 mmol/L, LDL-C 0.36 mmol/L, HDL-C 0.97 mmol/L, FBG 7.72 mmol/L, AST 1452.5 μ g/mL, ALT 654.5 μ g/mL); 同时降低肝内 *Srebp1* (67.88%)、*Acc* (34.38%)、*Fas* (50.99%)、*Scd1* (59.88%)、*Ppar γ* (72.57%)、*Cd36* (75.46%) 和 *ApoB* (41.18%) 的 mRNA 表达减少脂肪酸合成, 升高 *Ppara* (2.32倍)、*Cpt1* (2.20倍)、*Aco* (3.95倍) 的 mRNA 表达促进脂肪酸分解, 缓解HSD小鼠肝脏脂质堆积。此外, MCG-Dm通过抑制 *Nfkb* (46.74%) 和 *Ikk2* (46.48%), 升高 *Ikb* (2.21倍) 的 mRNA 表达, 减少了TNF- α 和 IL-6 的释放, 改善肝脏损伤。综上, 该研究结果提示MCG-Dm有助于改善长期高糖饮食造成的肝脏炎症与脂质代谢异常, 可为科学制定混合谷物膳食模式提供理论支持。

关键词: 混合谷物; 高糖饮食; 炎症; 脂质代谢

文章编号: 1673-9078(2024)11-48-58

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.11.1249

Effects and Mechanisms of Mixed Grains in Ameliorating High-sucrose Diet-induced Hepatic Lipid Metabolism Disorders in C57BL/6J Mice

LIU Junyang¹, LEE Koeun^{2,3}, LEE Jungsook^{2,3}, WANG Keying¹, HUANG Chunxiang¹, ZHANG Mingyu¹, PARK Kunyoung^{3*}, SONG Jiale^{1,3,4*}

引文格式:

刘俊阳, 李高恩, 李贞淑, 等. 膳食混合谷物改善高糖饮食诱导的C57BL/6J小鼠肝脏脂肪代谢紊乱的效果及机制初探[J]. 现代食品科技, 2024, 40(11): 48-58.

LIU Junyang, LEE Koeun, LEE Jungsook, et al. Effects and mechanisms of mixed grains in ameliorating high-sucrose diet-induced hepatic lipid metabolism disorders in C57BL/6J mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(11): 48-58.

收稿日期: 2023-10-18

基金项目: 中央引导地方科技发展专项资金(桂科ZY22096025); 2023年中组部“西部之光”访问学者计划; 2023年广西八桂青年拔尖人才计划; 人社部“高层次留学人才回国资助计划”(人社厅函[2019]160号); 韩国国立消化系统疾病医疗产品有效性评价服务中心课题(NCEED-2014)

作者简介: 刘俊阳(2000-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 营养与食品卫生学, E-mail: liujunyang@stu.glmc.edu.cn

通讯作者: 朴健荣(1950-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养学, E-mail: kunypark@pusan.ac.kr; 共同通讯作者: 宋家乐(1983-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 临床营养与免疫代谢性疾病, E-mail: songjiale@glmc.edu.cn

(1.School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541101, China) (2.Department of Nutrition, Pusan National University Hospital, Busan 49241, Korea) (3.Department of Nutrition, Pusan National University, Busan 46241, Korea) (4.Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, Guilin 541101, China)

Abstract: The restorative effect of mixed grains on hepatic lipid metabolism disorders induced by a high-sucrose diet (HSD) in C57BL/6J mice was investigated. Hematoxylin and eosin staining was used to observe pathological alterations in the liver. Assay kits were used to measure serum lipid levels, liver function, and inflammatory cytokines. The mRNA expression levels of factors related to hepatic lipid metabolism and inflammation regulation were determined using qRT-PCR. Comparison of treated and model groups revealed that diabetes-modifying mixed cereal grains (MCG-Dm) significantly reduced the body weight and liver index of HSD mice and decreased hepatic fat accumulation. MCG-Dm intervention significantly improved glycolipid levels and liver functions (triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol, fasting blood glucose, aspartate aminotransferase 1, and alanine aminotransferase levels to 1.11 mmol/L, 4.25 mmol/L, 0.36 mmol/L, 0.97 mmol/L, 7.72 mmol/L, 452.5 μ g/mL, and 654.5 μ g/mL, respectively). Additionally, intervention with MCG-Dm led to a reduction in the hepatic mRNA expression levels of *Srebp1* (67.88%), *Acc* (34.38%), *Fas* (50.99%), *Scd1* (59.88%), *Ppar γ* (72.57%), *Cd36* (75.46%), and *Apob* (41.18%) and increases in the expression levels of *Ppara* (2.32-fold), *Cpt1* (2.20-fold), and *Aco* (3.95-fold), thereby promoting lipolysis and reducing lipid accumulation in the liver of HSD mice. Furthermore, MCG-Dm mitigated liver damage and decreased the levels of TNF- α and IL-6 in the serum by suppressing the mRNA expression levels of *Nf κ b* (46.74%) and *Ikk2* (46.48%) and increasing that of *Ikb* (2.21-fold). These findings indicate that MCG-Dm ameliorates hepatic inflammation and lipid metabolic disorder induced by a long-term high-sucrose diet, potentially contributing to the development of mixed-grain diet formulations.

Key words: mixed grains; high-sucrose diet; inflammation; lipid metabolism

长期高糖饮食 (High Sucrose Diet, HSD) 会诱发一系列代谢性疾病, 其中包括肥胖、非酒精性脂肪性肝病与糖尿病等^[1]。过量糖的摄入会导致机体出现脂质代谢异常与加剧机体氧化应激的发生, 进而导致慢性炎症的产生, 加剧肝脏组织的炎性损伤^[2,3]。研究表明, 长期高糖饮食会导致肝脏出现中度脂肪肝变性, 并伴随胰岛素抵抗的发生^[4]。胰岛素抵抗、脂肪过度合成与堆积、肝脏细胞内较高水平的炎症环境和氧化应激是慢性肝病的主要发病原因^[5]。

全谷物因富含膳食纤维、多酚类物质、植酸、维生素等物质, 具有调节血糖、血脂和促进肠道健康等功能^[6]。Zhao 等^[7]通过代谢组学发现全谷物燕麦能够调节高脂饮食 (High Fat Diet, HFD) 大鼠的过度炎症反应, 并抑制 HFD 所诱发的胰岛素抵抗, 从而发挥调节血糖和血脂的作用。糙米可通过降低炎症因子和氧化应激水平, 提高脂联素水平来改善大鼠因高脂高糖饮食所造成的糖脂代谢异常与胰岛素抵抗症状^[8]。王勇等^[9]采用高通量测序发现, 分别饲喂含 22% 燕麦或荞麦的饲料均可降低大鼠肠道中拟杆菌属 (*Bacteroides*) 丰度, 特别是燕麦饲喂可提高大鼠结肠中乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 和阿

克曼氏菌属 (*Akkermansia*) 丰度, 增加其肠道菌群多样性, 且燕麦还能显著提高大鼠结肠内乙酸和总短链脂肪酸含量。而饲喂含 22% 糙米的高脂饲料除可显著降低 HFD 大鼠体重增加之外, 还能降低血清总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 并通过显著增加布劳特氏菌属 (*Blautia*) 和 *Lactobacillus* 相对丰度改善肠道菌群结构, 促进肠道健康^[10]。此外, 饲喂含 22% 燕麦或苦荞的 HFD 显著降低大鼠血清氧化应激和炎症反应水平, 下调脂代谢相关 SREBP-2 与 PPAR- γ 的表达改善脂质代谢异常, 并通过增加大鼠结肠中 *Lactobacillus* 和罗姆布茨菌属 (*Romboutsia*) 的相对丰度促进肠道菌群构成向有益方向的发展^[11]。小米、玉米、燕麦、大豆等混合杂粮干预可减少 HFD 诱导的肥胖小鼠的体内脂肪积累, 提高血糖耐量, 调控其血脂异常水平, 减少全身炎症, 下调肝脏中脂肪生成关联因子乙酰辅酶 a 羧化酶 1 (ACC1)、脂肪酸合酶 (FAS) 和固醇调节元件结合蛋白 -1c (SREBP-1c) 的表达^[12]。周思宇等^[13]的研究提示, 单一的大米、面粉膳食干预对 HFD 饲喂的大鼠脂代谢紊乱无明显改善效果, 但复合全谷豆粗杂粮 (小麦、玉米、高粱、小米等) 膳食干预可以明显改善 HFD 饲喂的大鼠

脂代谢紊乱状况。刘洋等^[14]研究也提示,由小麦、玉米、高粱、大麦和大豆制成的谷豆复合物能有效抑制 HFD 饲喂造成的大鼠肝细胞内脂肪酸合成,减轻肝脏脂肪堆积,且调控效果明显优于单一谷物的干预。研究混合谷物对长期高糖饮食造成的肝脏脂肪代谢紊乱的改善作用具有重要意义。本研究通过观察富含高纤维和酚类物质的具有糖尿病预防效果的混合谷物对 HSD 饲喂的小鼠在调控血清脂质水平及脂质相关代谢基因表达等方面的影响,并探讨其对 HSD 小鼠肝脏脂肪代谢紊乱预防效果与相关机理。

1 材料与方 法

1.1 材料与试剂

精白米和混合谷物样品由韩国 Doobo 食品有限公司提供,其中普通混合谷物(MCG)按照不同质量分数添加相应谷物成分,如糙米(30%),糯大麦(15%),糯糙米(8%),高 γ -氨基丁酸糙米(7%),高 γ -氨基丁酸糯糙米(6%),糯黑米(6%)及高粱、黑豆、红豆和玉米等小杂粮;糖尿病改善效能混合谷物(MCG-Dm)由发芽糙米(40%),糯大麦(20%),燕麦(10%),糯高粱(10%)及黑豆、红豆等小杂粮构成;HSD 饲料(TD.98090),韩国 DooYeol Biotech 公司;苏木素-伊红(Hematoxylin-Eosin, HE)染色试剂盒(C01055),上海碧云天生物技术有限公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α , MM-0132M2)、白介素-6(IL-6, MM-1011M2)、丙氨酸转氨酶(ALT, MM-0260M2)、天冬氨酸转氨酶(AST, MM-44115M2) ELISA 试剂盒,江苏酶免实业有限公司;甘油三酯(TG, A110-1-1)、总胆固醇(TC, A111-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C, A112-1-1)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C, A113-1-1)试剂盒,南京建成生物研究所;总 RNA 提取试剂盒(R1200-50T),索莱宝生命科学有限公司;FastKing gDNA Dispelling RT SuperMix、SuperReal PreMix Plus (SYBR Green),北京天根生化科技有限公司。

1.2 仪器与设备

FA2004 电子天平,上海舜宇恒平科学仪器有限公司;Eppendorf 5424R 型冷冻离心机,德国 Eppendorf 公司;蔡司 Axioskop 2Plus 显微镜,德国 Carl Zeiss 公司;Allegra 64R 高速冷冻离心机,美国 Beckman Coulter 公司;Biotek Elx 808 全自动酶标仪,

美国 BioTek 公司;ProFlex 梯度 PCR 扩增仪,美国 Applied Biosystems 公司;KZ-II 高速组织研磨仪,武汉塞维尔生物科技有限公司;ProFlex 梯度 PCR 仪和 Quant StudioTM 6 Flex PCR 仪,美国 Thermo Fisher 科技公司。

1.3 混合谷物样品的制备

按照比例(谷物:水=1:1.5)分别将精白米和各混合谷物与水混匀后,装入 WPA-C1045F 型自动压力电饭锅中加热煮熟制备谷物样品。随后,将煮熟的样品摊放在干燥灭菌不锈钢托盘冷却至室温,冷冻干燥后粉碎成粉末,过筛备用。

1.4 实验动物

SPF 级 C57BL/6J 小鼠(雄性,4 周龄,21~23 g),购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号:SCXK(湘)2019-0004。饲养于桂林医学院公共卫生学院 SPF 级动物房,许可证号:SYXK(桂)2020-0005。

1.5 实验方法

1.5.1 动物分组及干预

所有实验动物(共 50 只小鼠)饲养于标准光照/黑暗[12 h/12 h, (25 \pm 1) $^{\circ}$ C]循环环境中,自由饮食饮水。经适应性饲养一周后,称重并随机分为正常组(Normal)、模型组(Model)、精白米组(Model+WR)、混合谷物干预组(Model+MCG)与糖尿病改善效能混合谷物组(Model+MCG-Dm)。正常组小鼠饲喂 AIN-93G 饲料。模型组及各谷物干预组分别饲喂 HSD 饲料和实验性 HSD 饲料(表 1)至 56 d。本动物实验方案已通过桂林医学院动物伦理委员会审批(GLMC-IACUC-2023014)。

1.5.2 血清样品制备与检测

实验干预 56 d 结束后,禁食 12 h 后,尾尖取血,使用血糖仪测量空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)水平^[11]。随后所有动物经腹腔注射舒泰(Zoletil, 0.2 mL/10 g)麻醉,用真空采血管从下腔静脉采集血液样本。在 3 000 r/min, 4 $^{\circ}$ C 条件下离心 10 min,收集血清备用。按照试剂盒说明测定血清中 AST、ALT、TNF- α 和 IL-6,及血清 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平。

1.5.3 肝脏组织病理学观察

ρ =10% 甲醛固定肝脏样本后,乙醇脱水,石蜡包埋。将组织样品切成切片(4 μ m),进行 HE 染色。

使用蔡司 Axioskop 2Plus 显微镜（适配 Axio Cam MRc5 CCD 相机）观察组织切片并采集病理图像。

表 1 实验用饲料配方表

Table 1 Composition of experimental diet

组分/ (g/1 000 g diet)	组别				
	Normal	Model	Model +WR	Model +MCG	Model +MCG-Dm
玉米淀粉	397.5	20.0	12.0	12.0	12.0
酪蛋白	200.0	200.0	120.0	120.0	120.0
麦芽糊精	132.0	20.0	12.0	12.0	12.0
蔗糖	100.0	645.6	381.4	381.4	381.4
大豆油	70.0	50.0	60.0	60.0	60.0
α -葡萄糖	50.0	9.9	5.93	5.93	5.93
混合矿物质	35.0	35.0	21.0	21.0	21.0
混合维生素	10.0	10.0	6.0	6.0	6.0
DL-蛋氨酸	—	3.0	1.8	1.8	1.8
L-胱氨酸	3.0	—	—	—	—
磷酸二氢钙	—	4.0	2.4	2.4	2.4
酒石酸胆碱	2.5	2.5	1.5	1.5	1.5
叔丁基对苯二酚 (TBHQ)	0.014	0.014	0.006	0.006	0.006
1% 乳清酸	—	6.0	6.0	6.0	6.0
白米饭 (WR)	—	—	400	—	—
混合谷物 (MCG)	—	—	—	400	—
抗糖尿病混合谷 物 (MCG-Dm)	—	—	—	—	400

注: Normal: AIN-93G 饲料; Model: HSD 饲料; WR: 含 40% 精白米的 HSD 饲料; MCG: 含 40% 混合谷物的 HSD 饲料; MCG-Dm: 含 40% 具有改善糖尿病症状效果的混合谷物的 HSD 饲料。

1.5.4 qRT-PCR法检测肝组织中相关因子mRNA表达水平

采用 qRT-PCR 法分析谷物样品干预后各组小鼠肝脏中 *Srebp1*、*Acc*、*Fas*、*Scd1*、*Ppara*、*Cpt1*、*Aco*、*Ppar γ* 、*Cd36*、*Apob*、*Nfkb*、*Ikb* 和 *Ikk2* 的 mRNA 水平。准确称取肝组织 (20 mg)，加入 Trizol 试剂 (1 mL) 提取肝脏组织总 RNA，并检测其纯度。使用 Fast Quant RT cDNA 试剂盒逆转录后，参考 SuperReal 试剂盒要求建立 PCR 反应体系 (95 °C 预变性 15 min, 95 °C 变性 10 s, 60 °C 退火 30 s, 共 40 个循环)。每个反应设置 3 个重复，以 β -actin 为内参进行归一化，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算样品中各基

因的相对表达量^[15]。

1.6 数据收集和统计分析

本研究中所有的测定重复三次，并以均数 ± 标准差 (SD) 表示。采用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 和 Duncan 多重极差检验评估各组平均值之间的差异。当 $P < 0.05$ 时，认为差异显著。使用 SAS 9.1 统计软件包 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) 进行分析。

2 结果与讨论

2.1 混合谷物对HSD小鼠体质量变化、肝脏重量和相对肝脏指数的影响

由表 2 可知，各组小鼠的初始体质量无明显差异 ($P > 0.05$)。喂养 56 d 后，Model 组最终体质量平均为 29.00 mg，较 Normal 组增加 1.26 倍 ($P < 0.05$)。WR 组、MCG 组和 MCG-Dm 组小鼠体质量则较 Model 组分别下降 7.93%、7.59% 及 12.41% ($P < 0.05$)。高糖饮食容易使肝脏脂质积累，从而导致肝质量增加^[4]。本研究中，与 Normal 组相比，Model 组小鼠肝脏质量和肝脏指数显著增加 ($P < 0.05$)。而 WR 组、MCG 组和 MCG-Dm 组小鼠的肝脏质量与 Model 组相比则分别下降了 8.69%、11.59% 和 16.67% ($P < 0.05$)，但对其肝脏指数水平降低则不显著 ($P > 0.05$)。研究提示，黑苦荞联合发芽糙米喂养能够降低高脂血症小鼠体质量和肝脏指数^[16]。Ji 等^[12]的研究结果也提示，小米、玉米、燕麦、大豆等混合杂粮干预可显著降低肥胖小鼠的体质量与肝脏质量。

表 2 谷物样品对HSD小鼠体质量变化、肝脏质量和相对肝脏指数的影响

Table 2 Effect of body changes, liver weight and relative liver index in cereal samples treated HSD mice

组别	体质量		肝脏质量 (mg)	肝脏指数 (g/100 g 体质量)
	第 0 天	第 56 天		
Normal	22.3 ± 1.1 [*]	25.7 ± 1.1	1.09 ± 0.06 ^{d*}	4.24 ± 0.28 ^b
Model	23.0 ± 0.9	29.0 ± 1.8	1.38 ± 0.11 ^a	4.77 ± 0.50 ^a
Model +WR	22.1 ± 1.0	26.7 ± 0.8	1.26 ± 0.09 ^b	4.74 ± 0.38 ^a
Model+ MCG	21.7 ± 0.8	26.8 ± 1.6	1.22 ± 0.06 ^{bc}	4.57 ± 0.36 ^{ab}
Model+ MCG-Dm	20.3 ± 0.6	25.4 ± 1.5	1.15 ± 0.12 ^c	4.53 ± 0.56 ^{ab}

注: * 表示数据为平均值 ± SD, 不同字母表示差异显著 ($P < 0.05$)。

表 3 谷物干预后HSD小鼠的血清脂质与空腹血糖水平

Table 3 Serumlipid and FBG levels in HSD mice after intervention with various cereals

组别	指标水平/(mmol/L)				
	TG	TC	HDL-C	LDL-C	FBG
Normal	0.82 ± 0.08 ^{d*}	3.51 ± 0.36 ^{d*}	1.21 ± 0.11 ^{a*}	0.26 ± 0.08 ^{c*}	5.73 ± 1.12 ^{d*}
Model	1.63 ± 0.12 ^a	5.93 ± 0.31 ^a	0.74 ± 0.13 ^d	0.54 ± 0.14 ^a	9.17 ± 1.32 ^a
Model+WR	1.56 ± 0.19 ^a	5.58 ± 0.28 ^a	0.79 ± 0.16 ^{cd}	0.51 ± 0.11 ^a	8.85 ± 1.42 ^b
Model+MCG	1.31 ± 0.05 ^b	4.70 ± 0.17 ^b	0.85 ± 0.19 ^c	0.42 ± 0.12 ^b	8.28 ± 0.97 ^{bc}
Model+MCG-Dm	1.11 ± 0.07 ^c	4.25 ± 0.14 ^c	0.97 ± 0.09 ^b	0.36 ± 0.07 ^b	7.72 ± 0.83 ^c

注: *表示数据为平均值 ± SD, 不同字母表示差异显著 ($P < 0.05$)。

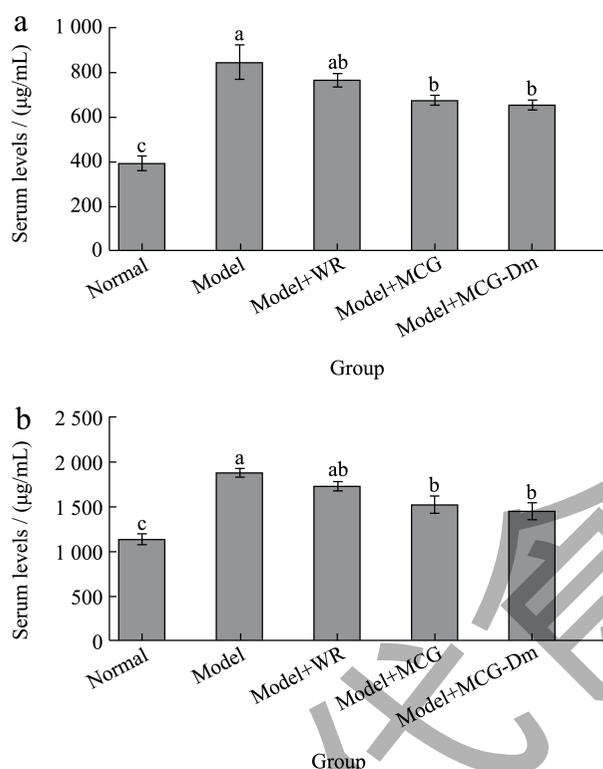


图 1 混合谷物对 HSD 小鼠血清 ALT (a) 和 AST (b) 水平的影响

Fig.1 Effect of mixed cereals on the serum levels of ALT (a) and AST (b) in HSD mice

注: 不同字母表示差异显著 ($P < 0.05$)。下同。

2.2 混合谷物对HSD小鼠血清TG、TC、HDL-C、LDL-C和FBG的影响

如表 3 所示, 与 Model 组相比, MCG 组和 MCG-Dm 组小鼠血清中 TG、TC、LDL-C、Glucose 水平分别降低至 1.31 和 1.11、4.70 和 4.25、0.42 和 0.36 以及 8.28 和 7.72 mmol/L ($P < 0.05$), 但 WR 组无明显差异 ($P > 0.05$)。MCG 和 MCG-Dm 分别干预后, 小鼠血清中 TG、TC、LDL-C 和 FBG 水平分别降低 20.10% 和 32.02%、20.66% 和 28.30%、22.32% 和 31.69% 以及 9.69% 和 15.80%, 而 HDL-C 水平

则分别升高至 0.85 和 0.97 mmol/L, 增加了 1.17 倍和 1.27 倍 ($P < 0.05$)。Ji 等^[12]的研究提示, 小米、玉米、燕麦、大豆等混合杂粮干预可明显降低 HFD 诱导的肥胖小鼠的体内 TG、TC、LDL-C 水平, 提高 HDL-C 水平和血糖耐量, 调控其血脂异常水平。饲喂 25% 富硒发芽糙米能够逆转 HFD 饲料造成的小鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 水平升高, 并降低血清 HDL-C 水平 ($P < 0.05$)^[17]。Wang 等^[11]研究也提示, 燕麦和苦荞饲喂可显著降低 HFD 大鼠血清中 TC 和 LDL-C 水平, 改善其异常的脂质水平。课题组前期研究发现, 发酵糙米提取物能明显降低胰岛素抵抗模型 3T3-L1 脂肪细胞中 TG 含量, 促进细胞对葡萄糖利用, 有效调控细胞糖脂代谢^[18]。上述结果表明, 补充 MCG 和 MCG-Dm 可以明显改善 HSD 小鼠肝脏脂质代谢情况。

2.3 混合谷物对HSD小鼠血清ALT和AST水平的影响

如图 1 所示, Model 组小鼠血清中 AST 和 ALT 水平上升至 1 834.7 和 846.7 µg/mL, 较 Normal 组显著升高 2.16 和 1.65 倍 ($P < 0.05$)。与 Model 组相比, MCG 组和 MCG-Dm 组小鼠血清 AST 水平分别降低 19.10% 和 22.53% ($P < 0.05$), ALT 水平分别降低 19.93% 和 22.65% ($P < 0.05$)。WR 干预虽然对 HSD 小鼠血清的 AST 和 ALT 水平有一定的改善作用, 但无统计学差异意义 ($P > 0.05$)。Matsumoto 等^[19]的研究发现, 糙米混合饲料喂养肥胖大鼠 10 周后, 可明显降低大鼠肝脏 AST 和 ALT 水平, 改善肥胖大鼠肝功能水平。发酵黑大麦也能显著降低 HFD 诱导的 NAFLD 大鼠血清中 ALT 和 AST 水平, 改善其肝功能^[20]。而长期饲喂富含燕麦葡聚糖的燕麦及大麦也可明显降低肥胖大鼠血清中 ALT 和 AST 水平^[21]。这提示富含糙米、燕麦和大麦等的混合谷物膳食可以降低 AST 和 ALT 水平, 缓解长期 HSD 饮食造成的肝细胞损伤。

2.4 混合谷物对高糖饮食小鼠肝脏组织病理学变化的影响

如图2所示, Normal组小鼠肝组织形态结构正常, 无脂肪变性、炎症细胞浸润与气球样变。Model组小鼠肝脏切片较Normal组出现明显的病理改变, 肝细胞形态不规则, 肝细胞肿胀且发生气球样变, 胞质内可见脂肪空泡, 并伴有炎症细胞浸润。这与长期饲喂高脂高糖饲料所诱导的NASH小鼠肝组织病理变化相近, 都呈现肝细胞肿胀变大, 排列紊乱, 形态不规则, 并有大量脂肪空泡出现等现象^[4]。与Model组相比, WR组、MCG组和MCG-Dm组小鼠肝脏切片中脂肪变性和炎症明显减轻, 肝细胞形态趋于正常。饲喂7周含1%黑米提取物能够显著改善HFD饮食所致肥胖小鼠肝脏组织中的脂肪空泡化和炎性细胞浸润情况^[22]。以上结果显示混合谷物干预具有减少肝脂质堆积和缓解肝脂肪变性的能力。

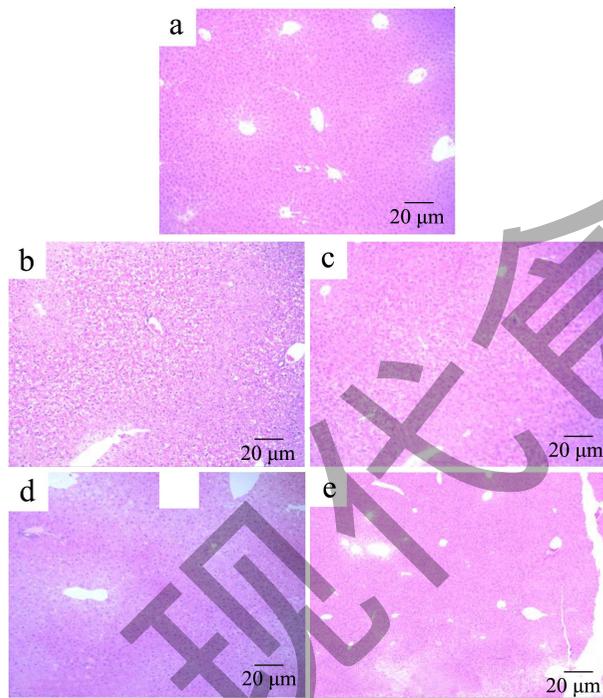


图2 混合谷物对HSD小鼠肝脏组织病理学变化的影响 (HE染色, ×40)

Fig.2 Effect of mixed cereals on histopathologic changes in the liver of HSD mice

注: a为Normal, b为Model, c为Model+WR, d为Model+MCG, e为Model+MCG-Dm。

2.5 混合谷物对HSD小鼠血清TNF-α和IL-6水平的影响

炎性因子是诱导肝脏炎症、肝细胞凋亡和肝脏纤维化发生的主要因子之一^[5]。如图3所示,

Model组小鼠血清中促炎因子TNF-α和IL-6为151.30 pg/mL和52.6 pg/mL, 均较Normal组小鼠显著升高。与Model组比, WR组和MCG组血清中IL-6水平显著下降至39.02 pg/mL和33.2 pg/mL ($P < 0.05$), 但TNF-α水平差异无统计学意义。MCG-Dm组小鼠血清中TNF-α和IL-6水平均较Model组显著下降至97.95 pg/mL和21.28 pg/mL ($P < 0.05$)。Wang等^[11]研究提示, 燕麦与苦荞分别干预均可显著降低HFD大鼠血清中TNF-α和IL-6的表达水平, 降低炎症反应。而Ji等^[12]的研究结果也提示, 小米、玉米、燕麦、大豆等混合杂粮干预可显著减少HFD诱导的肥胖小鼠肝脏组织中IL-1β、TNF-α和IL-6的mRNA表达水平, 降低其炎症水平。课题组前期研究也发现, 发酵糙米提取物能明显降低胰岛素抵抗模型3T3-L1脂肪细胞中TNF-α和IL-6的分泌^[18]。

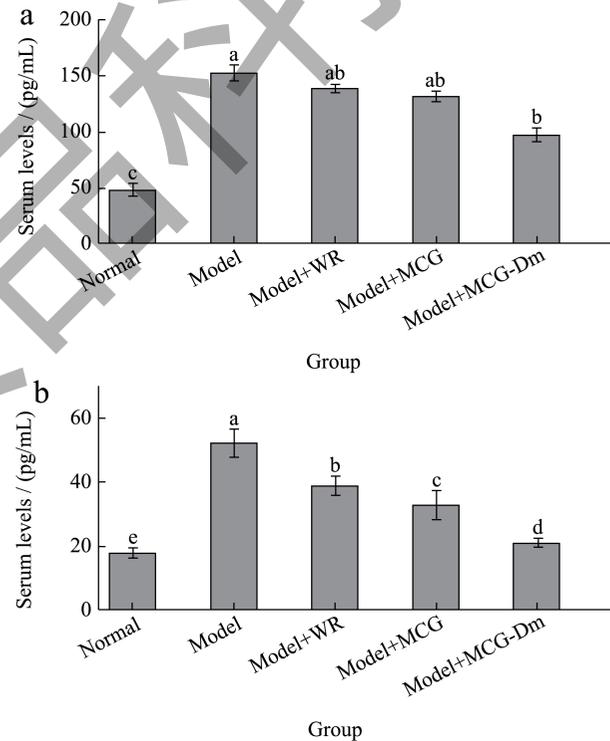


图3 混合谷物对HSD小鼠血清TNF-α (a) 和IL-6 (b) 水平的影响

Fig.3 Effects of the mixed cereals on serum levels of TNF-α (a) and IL-6 (b) in HSD mice

2.6 混合谷物对高糖饮食小鼠Srebp1、Acc、Fas和Scd1的mRNA表达水平影响

肝脏脂肪合成受SREBPs及其下游ACC、FAS、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(SCD1)等因子的调节^[23]。SREBPs是控制脂质生物合成基因表达的膜结合转录因子, SREBP1负责脂肪酸合成和能量储存^[24], ACC负责肝脏中脂肪酸的合成和氧化, 受

SREBP1a 和 SREBP1c 的调控^[25]。FAS 和 SCD1 参与脂肪酸的从头合成,受 SREBP1 的调控,肝脏中高表达的 FAS 与 SCD1 促进非酒精性脂肪性肝炎的进展^[26]。我们发现 Model 组小鼠肝脏中 *Srebp1*、*Acc*、*Fas* 和 *Scd1* 的 mRNA 表达水平较 Normal 组相比分别升高 27.96、1.66、1.50 和 2.43 倍 ($P < 0.05$, 图 4)。与 Model 组相比,WR 组 *Srebp1* 和 *Scd1* 的水平分别降低 58.57% 和 4.73% ($P < 0.05$),但对 *Acc* 和 *Fas* 的水平影响不明显 ($P > 0.05$);MCG 组中 *Srebp1*、*Acc* 和 *Fas* 的 mRNA 水平分别降低 51.09%、25.31%、29.14% ($P < 0.05$),但对 *Scd1* 的水平影响不明显 ($P > 0.05$);MCG-Dm 组 *Srebp1*、*Acc*、*Fas* 和 *Scd1* 的表达水平显著降低了 67.88%、34.38%、50.99% 和 59.88% ($P < 0.05$)。Lee 等^[27]发现抗肥胖混合谷物可以显著降低 HSD 诱导的 NASH 小鼠肝脏组织中 *Srebp1c*、*Acc*、*Fas* 和 *Scd1* 的 mRNA 表达从而减少肝脏脂肪的合成与堆积。富含小米、玉米、燕麦、大豆等混合杂粮也能够显著下调 HFD 诱导的肥胖小鼠肝脏脂肪生成关联因子 *Acc1*、*Fas* 和 *Srebp-1c* 的 mRNA 表达^[12]。此外,饲喂 4 周含发芽糙米的饲料能够显著降低 HFD 诱导的代谢综合征小鼠肝脏中 SREBP-1、SCD-1 和 FAS 的蛋白表达^[28]。以上结果有力的佐证了富含发芽糙米、玉米、燕麦等杂粮的混合谷物膳食干预可通过调控脂肪合成相关基因的表达来抑制肝脏脂肪积累。

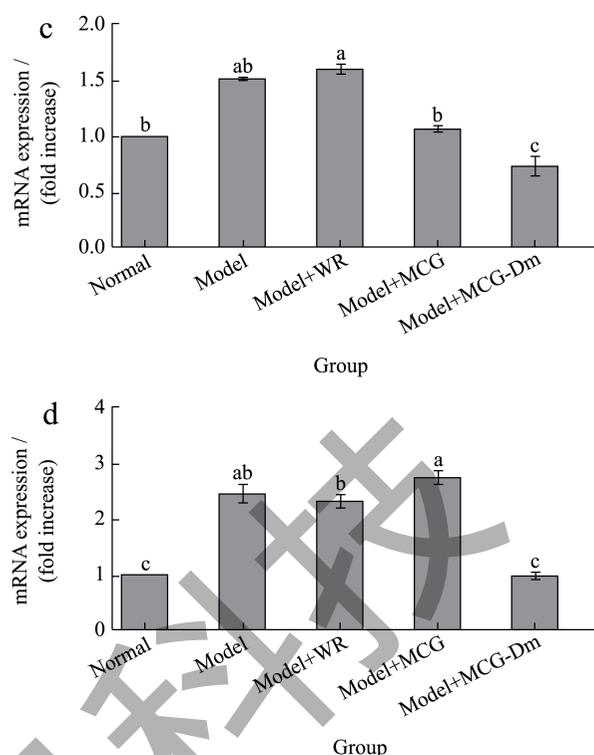
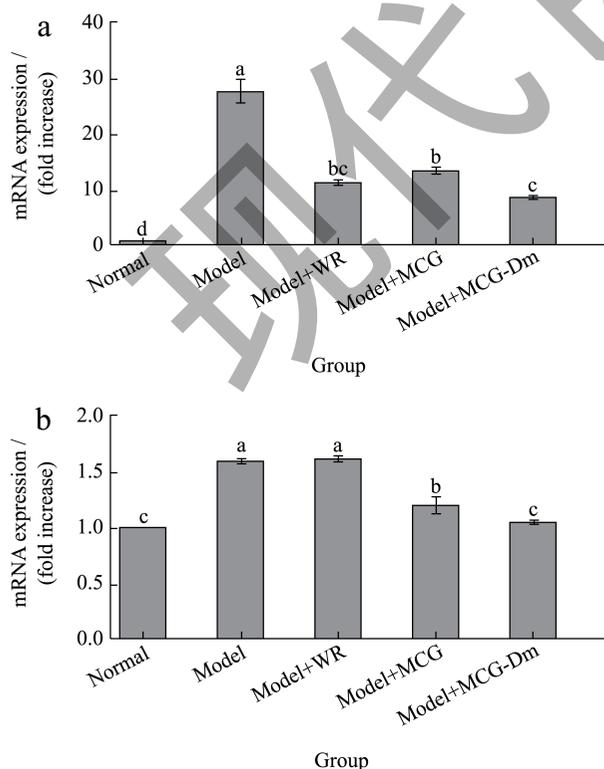


图4 混合谷物对HSD小鼠 *Srebp1* (a)、*Acc* (b)、*Fas* (c)、*Scd1* (d) 的 mRNA 表达水平影响

Fig.4 Effect of mixed cereals on the mRNA levels of *Srebp1* (a)、*Acc* (b)、*Fas* (c)、*Scd1* (d) in HSD mice

2.7 混合谷物对高糖饮食小鼠肝脏中 *Ppara*、*Cpt1* 和 *Aco* 的 mRNA 表达水平影响

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (Peroxisome Proliferator-activated Receptor, PPAR α) 在肝脏中负责调控脂肪酸的分解和代谢并参与脂肪细胞的分化。激活 PPAR α 可以促进脂肪酸的氧化分解,抑制脂肪合成,从而降低脂肪在肝脏中的积累^[29]。肉碱棕榈酰转移酶 1 (CPT1) 是脂肪酸进入线粒体基质的通道,控制肝细胞线粒体中 80% 脂肪酸 β 氧化。CPT1 和脂肪酰基-CoA 氧化酶 1 (ACOX1) 是脂肪酸 β 氧化重要的限速酶,受 PPAR α 的调控。而当 CPT1 与 ACOX1 表达受到抑制,会造成线粒体脂肪酸 β 氧化减少,导致肝脏脂肪堆积^[30]。Model 组小鼠肝脏中 *Ppara*、*Cpt1* 和 *Aco* 的表达水平较 Normal 组小鼠降低了 80.50%、53.00% 和 79.00% ($P < 0.05$, 图 5)。与 Model 组相比,WR 组、MCG 组和 MCG-Dm 组小鼠肝脏中的 *Ppara* 水平分别升高 1.65、2.20 和 2.32 倍 ($P < 0.05$); *Cpt1* 水平分别升高 1.18、1.27 和 2.20 倍 ($P < 0.05$); *Aco* 水平分别升高 1.86、2.71 和 3.95 倍 ($P < 0.05$)。饲喂糙米 10 周可提高 Zucker 大鼠肝脏中 *Ppara*、*Cpt1*

和 *Aco* 的 mRNA 水平, 通过减少肝脏脂肪沉积来改善大鼠 NAFLD^[22]。黑米提取物能够通过提高 HFD 饮食诱发肥胖小鼠肝组织中 *Ppara*、*Cpt1* 和 *Aco* 的表达水平来改善其脂质代谢异常^[26]。综上所述, 富含糙米和黑米的混合谷物可能通过促进肝脏 *Ppara* 的表达, 进而上调 *Cpt1*、*Aco* 的表达, 促进脂肪酸代谢。

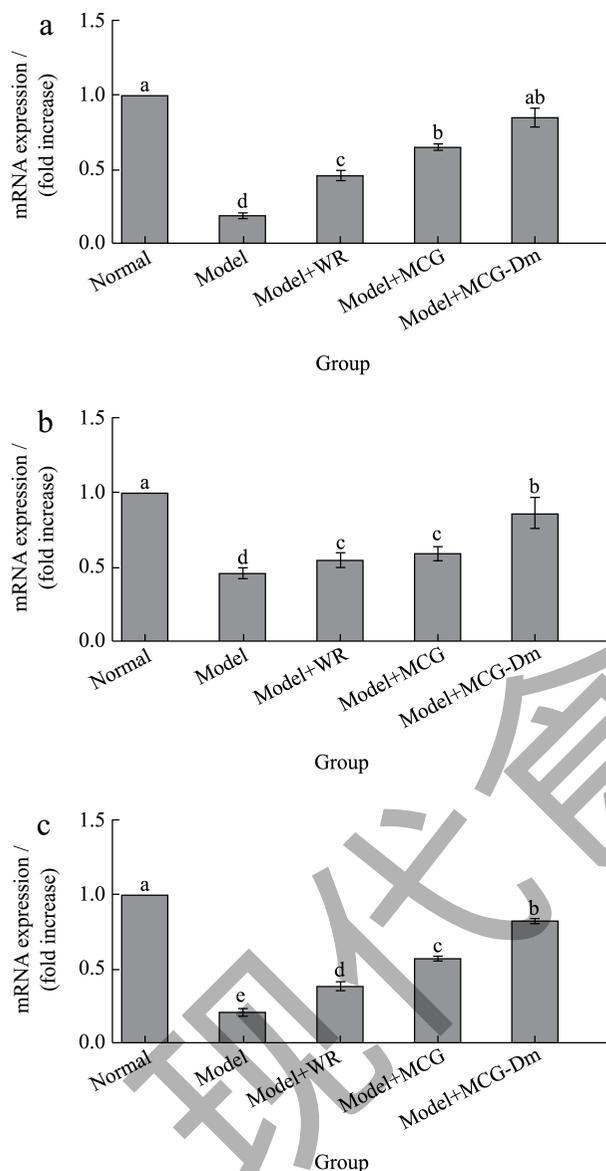


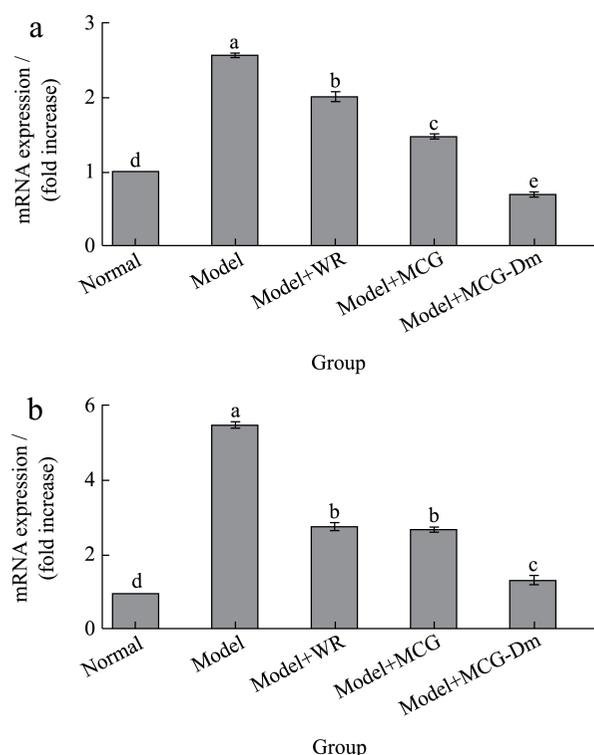
图5 混合谷物对HSD小鼠肝脏中 *Ppara* (a)、*Cpt1* (b) 和 *Aco* (c) 的 mRNA 表达水平影响

Fig.5 Effects of the mixed cereals on mRNA expression of *Ppara* (a), *Cpt1* (b) and *Aco* (c) in the liver of HSD mice

2.8 混合谷物对HSD小鼠肝脏中 *Ppar γ* 、*Cd36* 和 *Apob* 的 mRNA 表达水平影响

PPAR γ 在脂肪组织中参与脂肪生成, 并对胰岛素的生理作用敏感^[31]。脂肪酸转运酶 (Fatty Acid Translocase, FAT)/CD36 是一种广泛表达于不同组织

细胞膜上的具有免疫-代谢功能的膜糖蛋白受体, 能够介导长链脂肪酸的跨膜转运, 参与脂肪摄取与代谢^[32]。作为 PPAR γ 的下游靶基因, CD36 可促进 PPAR γ 的激活^[31]。载脂蛋白 B (APOB) 是 HDL 的主要成分, 在血液中运输 TG 和 TC 的过程中发挥作用, CD36 与 APOB 可以促进脂肪在肝脏中的沉积和诱导氧化应激的发生^[33]。Model 组小鼠肝脏中 *Ppar γ* 、*Cd36* 和 *Apob* 的表达水平分别较 Normal 组增加 2.57、5.46 和 2.04 倍 ($P < 0.05$, 图 6)。WR 组、MCG 组和 MCG-Dm 组小鼠肝脏的 *Ppar γ* 和 *Cd36* 水平则较 Model 组分别下降 21.59% 和 49.54%、42.8% 和 51.28%, 以及 72.57% 和 75.46% ($P < 0.05$)。与 Model 组相比, WR 组的 *Apob* 水平升高 1.03 倍 ($P > 0.05$), 而 MCG 组和 MCG-Dm 的 *Apob* 水平则分别下降了 10.54%、41.18% ($P < 0.05$)。Wan 等^[11] 研究发现, 含 22% 燕麦或苦荞的高脂饲料饲喂大鼠, 均可显著降低 HFD 大鼠肝脏组织中 SREBP-2 和 PPAR γ 的蛋白表达水平。相关研究也发现, 0.15% 发芽糙米甲醇提取物干预可显著降低 HFD 诱导的肥胖小鼠肝脏中 *Ppar γ* 的 mRNA 表达^[34]。Kwon 等^[33] 也发现, 经 10 周含大豆提取物的高脂饲料干预也能抑制肝脏中 *Ppar γ* 、*Cd36* 和 *Apob* 的表达水平, 显著降低 HFD 小鼠肝脏脂肪积累。以上结果提示, 富含发芽糙米和大豆的混合谷物干预可能通过降低肝脏中 *Ppar γ* 、*Cd36* 和 *Apob* 的基因表达, 减少肝细胞的脂肪酸摄取, 缓解肝脏脂肪堆积。



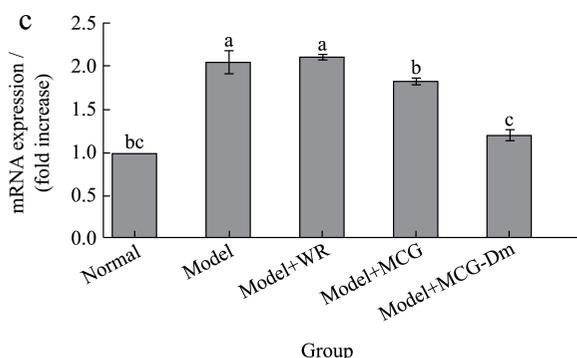


图6 混合谷物对HSD小鼠肝脏中 *Ppar* γ (a)、*Cd36* (b) 和 *Apob* (c) 的 mRNA 表达水平影响

Fig.6 Effects of the mixed cereals on mRNA expression of *Ppar* γ (a), *Cd36* (b) and *Apob* (c) in the liver of HSD mice

2.9 混合谷物对HSD小鼠肝脏中 *Nfkb*、*Ikb* 和 *Ikk2* 的 mRNA 表达水平影响

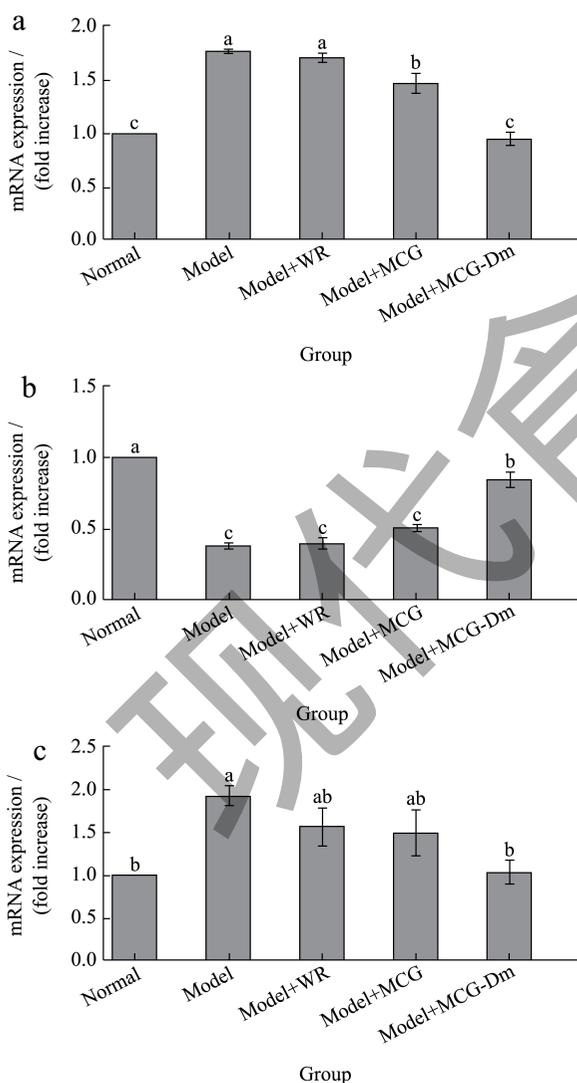


图7 混合谷物对HSD小鼠肝脏中 *Nfkb* (a)、*Ikb* (b) 和 *Ikk2* (c) 的 mRNA 表达影响

Fig.7 Effects of the mixed cereals on mRNA expression of *Nfkb* (a), *Ikb* (b) and *Ikk2* (c) in the liver of HSD mice

核因子 κ B (Nuclear Factor kappa-B, NF- κ B) 是一种与细胞凋亡、炎症和各种自身免疫性疾病有关的转录因子^[35]。长期高糖饮食使得大量脂肪酸聚集于肝脏中, 导致肝脏细胞线粒体及内质网代谢压力增大, 引起 ROS 的大量释放, 激活 IKK/IKB/NF- κ B 通路, 引起下游 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的大量产生, 加剧肝脏炎性损伤^[36]。Model 组小鼠肝脏中 *Nfkb* 和 *Ikk2* 的表达水平较 Normal 组提高 1.77 倍和 1.92 倍 ($P < 0.05$), *Ikb* 的表达水平下降 61.5% (图 7)。而 WR 组、MCG 组和 MCG-Dm 组小鼠肝脏中 *Nfkb* 的表达水平较 Model 组下降 3.28% ($P > 0.05$)、16.47% 和 46.74% ($P < 0.05$); *Ikk2* 的水平下降 18.28%、21.67% ($P > 0.05$) 和 46.48% ($P < 0.05$); *Ikb* 水平则升高 1.04、1.31 倍 ($P > 0.05$) 和 2.21 倍 ($P < 0.05$)。Park 等^[37]研究提示, 发芽糙米提取物干预可以显著降低脂多糖刺激的 3T3-L1 脂肪细胞中 NF- κ B 的表达来降炎症反应。Lee 等^[35]也观察到 5 周的混合谷物膳食 (白米、高粱、小米等) 干预可明显降低 8 周高脂饮食所造成的肥胖小鼠肝脏中 NF- κ B 和 IKB- α 的蛋白表达。以上结果有力的佐证了富含发芽糙米、高粱和小米等杂粮的混合谷物干预可能介导 NF- κ B 的调控, 减少炎症因子的过度生成与释放, 缓解肝脏炎性损伤。

3 结论

本研究结果表明混合谷物膳食干预有助于改善长期高糖饮食造成的肝脏脂肪代谢紊乱。连续 8 周 MCG-Dm 干预能有效抑制 HSD 造成的小鼠体质量增加、降低肝脏质量与肝脏指数; 下调 TG、TC、LDL-C 和 Glucose 水平, 上调 HDL-C 水平, 同时下调 ALT 和 AST, 改善 HSD 小鼠肝功能水平。混合谷物干预可以通过降低 HSD 小鼠肝脏中脂肪合成与转运相关因子 *Srebp1*、*Acc*、*Fas*、*Scd1* 和 *Ppar* γ 、*Cd36*、*Apob* 的表达, 同时增强 *Ppara*、*Cpt1*、*Aco* 的表达, 促进肝脏组织中脂质代谢, 减少肝脏脂肪堆积。MCG-Dm 还能通过抑制 *Nfkb* 和 *Ikk2* 的活性和激活 *Ikb*, 减少炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的释放, 减轻肝脏炎症水平。综上所述, MCG-Dm 对 HSD 小鼠体质量增加、肝脏炎症和脂质代谢异常具有明显改善作用, 该作用可能与减少脂肪合成、促进脂肪酸氧化和介导 NF- κ B 的调控, 减少炎症因子释放有关。然而 MCG-Dm 对其脂质代谢途径的影响机制尚不明确, 未来可从转录组、代谢组学等角度展开深入研究。

参考文献

- [1] 祁少俊,逢博,吕实波,等.均衡补充微量元素对高糖饮食大鼠的影响[J].预防医学论坛,2023,29(4):301-306.
- [2] GANZ M, BUKONG TN, CSAK T, et al. Progression of non-alcoholic steatosis to steatohepatitis and fibrosis parallels cumulative accumulation of danger signals that promote inflammation and liver tumors in a high fat-cholesterol-sugar diet model in mice [J]. *J Transl Med*, 2015, 16(13): 193.
- [3] 高振宇,刘竞天.果糖饮食导致肥胖的原因及对肝损伤的影响[J].现代食品,2016,9:3-4.
- [4] 韩然,于燕妮,杨丹.高糖饮食致大鼠非酒精性脂肪肝模型的建立[J].胃肠病学和肝病杂志,2015,24(11):1354-1356,1360.
- [5] 梁玉琴,付佳琪,石云鹤,等.中药单体调控AMPK通路防治非酒精性脂肪肝肝病研究进展[J].中药药理与临床,2023,39(8):107-114.
- [6] 刘颖,张云亮,窦博鑫,等.全谷物在疾病调控中的作用和分子机制研究进展[J].食品科学,2022,43(9):317-325.
- [7] ZHAO M, ZHANG H, WANG J, et al. Serum metabolomics analysis of the intervention effect of whole cereals oats on insulin resistance induced by high-fat diet in rats [J]. *Food Research International*, 2020, 135: 109297.
- [8] 梁润平.糙米制品对饲用高脂高糖大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响研究[D].太原:山西医科大学,2018.
- [9] 王勇,宋歌,庞邵杰,等.应用Illumina NovaSeq测序技术比较3种杂粮对大鼠肠道菌群的影响[J].食品科学,2021,42(9):100-106.
- [10] 王勇,宋歌,庞邵杰,等.糙米和全麦对高脂饮食大鼠肠道菌群及脂代谢的影响[J].粮油食品科技,2023,31(5):133-141.
- [11] WANG Y, QI W, GUO X, et al. Effects of oats, tartary buckwheat, and foxtail millet supplementation on lipid metabolism, oxido-inflammatory responses, gut microbiota, and colonic SCFA composition in high-fat diet fed rats [J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2760.
- [12] JI Y, MA N, ZHANG J, et al. Dietary intake of mixture coarse cereals prevents obesity by altering the gut microbiota in high-fat diet fed mice [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2021, 147: 111901.
- [13] 周思宇,翟成凯,姜明霞,等.复合全谷豆粗杂粮对脂代谢紊乱大鼠体内外抗氧化作用的影响[J].卫生研究,2013,42(1):1-5,9.
- [14] 刘洋,翟成凯,孙桂菊,等.谷豆复合物、谷豆复合膳食纤维及单一谷物膳食纤维对脂代谢紊乱的影响[J].卫生研究,2014,43(3):372-377.
- [15] CAO W, WANG K, LIANG C, et al. Dietary tea seed saponin combined with aerobic exercise attenuated lipid metabolism and oxidative stress in mice fed a high-fat diet (HFD) [J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2022, 46(12): e14461.
- [16] 刘应,唐子惟,陶鹏,等.黄精与黑苦荞、发芽糙米配伍对高脂血症小鼠的辅助降血脂研究[J].中药药理与临床,2023,39(9):66-69.
- [17] 胡玲玲,李春阳,曾晓雄,等.富硒发芽糙米调节小鼠血脂和保护肝组织作用的研究[J].中国粮油学报,2017,32(4):6-10.
- [18] 宋家乐,曾榛,钱波,等.发酵糙米乙醇提取物改善3T3-L1脂肪细胞糖脂代谢[J].现代食品科技,2020,36(7):1-10.
- [19] MATSUMOTO Y, FUJITA S, YAMAGISHI A, et al. Brown rice inhibits development of nonalcoholic fatty liver disease in obese Zucker (fa/fa) rats by increasing lipid oxidation via activation of retinoic acid synthesis [J]. *Journal of Nutrition*, 2021, 151(9): 2705-2713.
- [20] 管玘.发酵黑大麦对高脂饮食诱导的NAFLD预防作用研究[D].上海:上海交通大学,2022.
- [21] 孟娟娟,宁鸿珍,齐宝宁,等.燕麦葡聚糖对高脂型大鼠肝功能及血脂水平的干预研究[J].解放军预防医学杂志,2017,35(11):1358-1360.
- [22] JANG HH, PARK MY, KIM HW, et al. Black rice (*Oryza sativa* L.) extract attenuates hepatic steatosis in C57BL/6 J mice fed a high-fat diet via fatty acid oxidation [J]. *Nutrition & Metabolism*, 2012, 9(1): 27.
- [23] ENGELKING L J, CANTORIA M J, XU Y, et al. Developmental and extrahepatic physiological functions of SREBP pathway genes in mice [J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2018, 81: 98-109.
- [24] XU Y, TAO J, YU X, et al. Hypomorphic ASGR1 modulates lipid homeostasis via INSIG1-mediated SREBP signaling suppression [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(19): e147038.
- [25] CHEN L, DUAN Y, WEI H, et al. Acetyl-CoA carboxylase (ACC) as a therapeutic target for metabolic syndrome and recent developments in ACC1/2 inhibitors [J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2019, 28(10): 917-930.
- [26] ZHU X, BIAN H, WANG L, et al. Berberine attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, 141: 192-204.
- [27] LEE K, SONG J, JEONG B, et al. Anti-Lipogenic effect of functional cereal samples on high sucrose diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2016, 45(6): 789-796.
- [28] YEN HW, LIN HL, HAO CL, et al. Effects of pre-germinated brown rice treatment high-fat diet-induced metabolic syndrome in C57BL/6J mice [J]. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2017, 81(5): 979-986.

- [29] PAWLAK M, LEFEBVRE P, STAELS B, et al. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of Hepatology*, 2015, 62(3): 720-733.
- [30] LI J, QI J, TANG Y, et al. A nanodrug system overexpressed circRNA_0001805 alleviates nonalcoholic fatty liver disease via miR-106a-5p/miR-320a and ABCA1/CPT1 axis [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 363.
- [31] ZHAO Z, DENG ZT, HUANG S, et al. Alisol alleviates hepatocyte lipid accumulation and lipotoxicity via regulating RAR α -PPAR γ -CD36 cascade and attenuates non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2411.
- [32] LI Y, HUANG X, YANG G, et al. CD36 favours fat sensing and transport to govern lipid metabolism [J]. *Progress in Lipid Research*, 2022, 88: 101193.
- [33] KWON D, KIM SH, SON SW, et al. Germinated soybean embryo extract ameliorates fatty liver injury in high-fat diet-fed obese mice [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(11): 380.
- [34] HO J, SON M, LIM W, et al. Anti-obesity effects of germinated brown rice extract through down-regulation of lipogenic genes in high fat diet-induced obese mice [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2012, 76(6): 1068-1074.
- [35] LEE SH, CHUNG IM, CHA YS, et al. Millet consumption decreased serum concentration of triglyceride and C-reactive protein but not oxidative status in hyperlipidemic rats [J]. *Nutrition Research*, 2010, 30(4): 290-296.
- [36] 周晓玲,唐农,吴腾,等.基于IKK/IKB/NF- κ B信号通路背俞穴埋线治疗非酒精性脂肪性肝炎的机制研究[J].*中国针灸*,2020,40(1):59-66.
- [37] PARK M, LEE M Y. Effect of germinated brown rice on the LPS-induced inflammation in adipocytes [J]. *The FASEB Journal*, 2018, 32(1): 92514.