

枸杞多糖基于IRE1- α /JNK/AP-1信号通路对肥胖小鼠慢性炎症的影响

田 甜¹, 马 媛¹, 常益铭², 魏 静³, 常 越^{1*}

¹宁夏医科大学基础医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学中医学院, 宁夏 银川

³宁夏医科大学口腔医学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘 要

目的: 肥胖作为能量代谢失衡引发的慢性低度炎症, 其发生与内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)之间存在密切关联。本研究旨在探讨枸杞多糖(*Lycium barbarum* Polysaccharide, LBP)通过调控IRE1 α /JNK/AP-1信号通路改善高脂饮食诱导肥胖小鼠炎症反应的分子机制。方法: 实验采用C57BL/6J雄性小鼠建立12周高脂饮食肥胖模型, 随机分为普通饮食组(N)、假手术组(J)、模型对照组(G)及LBP高(GH)、中(GM)、低(GL)剂量干预组。经4周灌胃干预后, 检测脂肪组织形态变化, 结合Western blot、ELISA和免疫组化技术分析内质网应激关键蛋白(IRE1 α , JNK, AP-1)及炎症因子(TNF- α , CRP, IL-6)的表达水平。结果: LBP可以有效抑制IRE1 α /JNK/AP-1信号通路的异常激活, 以及下调脂肪组织炎症因子表达。结论: 本研究证实LBP能够通过调控内质网应激IRE1 α /JNK/AP-1信号轴缓解肥胖相关炎症反应, 且中低剂量干预效果优于高剂量, 为开发基于内质网应激调控的肥胖治疗策略提供了实验依据。

关键词

枸杞多糖, 肥胖, 内质网应激, 慢性炎症

Effect of *Lycium barbarum* Polysaccharide on Chronic Inflammation in Obese Mice via the IRE1- α /JNK/AP-1 Signaling Pathway

Tian Tian¹, Yuan Ma¹, Yiming Chang², Jing Wei³, Yue Chang^{1*}

¹School of Basic Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

³School of Stomatology, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

*通讯作者。

文章引用: 田甜, 马媛, 常益铭, 魏静, 常越. 枸杞多糖基于 IRE1- α /JNK/AP-1 信号通路对肥胖小鼠慢性炎症的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1985-1994. DOI: 10.12677/acm.2025.1561939

Abstract

Objective: Obesity, characterized by chronic low-grade inflammation resulting from energy metabolism dysregulation, is closely associated with endoplasmic reticulum stress (ERS). This study aimed to elucidate the molecular mechanism by which *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) ameliorates high-fat diet (HFD)-induced inflammatory responses in obese mice through modulation of the IRE1 α /JNK/AP-1 signaling pathway. **Methods:** Male C57BL/6J mice were fed an HFD for 12 weeks to establish an obesity model, followed by randomization into six groups: normal diet (ND), sham-operated (SO), HFD model control (MC), and LBP high- (LBP-H), medium- (LBP-M), and low-dose (LBP-L) intervention groups. After 4 weeks of intragastric administration, adipose tissue morphology was assessed, and key ERS-related proteins (IRE1 α , JNK, AP-1) and inflammatory cytokines (TNF- α , CRP, IL-6) were quantified via Western blot, ELISA, and immunohistochemistry. **Results:** LBP significantly suppressed aberrant activation of the IRE1 α /JNK/AP-1 pathway and downregulated pro-inflammatory cytokine expression in adipose tissue. Notably, medium- and low-dose LBP interventions demonstrated superior efficacy compared to the high-dose group. **Conclusion:** These findings demonstrate that LBP alleviates obesity-associated inflammation by targeting the ERS-mediated IRE1 α /JNK/AP-1 signaling axis, with optimal therapeutic effects achieved at moderate doses. This study provides experimental evidence for developing ERS-targeted therapeutic strategies against obesity-related metabolic disorders.

Keywords

Lycium barbarum Polysaccharide, Obesity, Endoplasmic Reticulum Stress, Chronic Inflammation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖目前已成为全球性公共卫生危机，其本质已从单纯脂肪蓄积演变为以慢性低度炎症为特征的代谢综合征[1]。在肥胖状态下，内质网功能失衡引发的 ERS 被证实是慢性低度炎症的关键始动因素[2]。脂肪细胞过度扩张，会导致内质网功能受损，进而引发 ERS，并通过转录调控、外泌体介导及免疫细胞极化等途径激活局部炎症[3]-[5]。ERS 能够激活未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)的三条核心通路：PERK/eIF2 α 、IRE1/XBP1 及 ATF6，还可通过多重机制驱动慢性炎症发生[6]。LBP 是从枸杞子中提取的一种水溶性多糖，是枸杞品质的重要评价指标之一，能够对脑、心脏、肝脏、肠道、肾脏等不同器官内的炎症产生抗炎作用[7] [8]。目前对 LBP 的抗炎作用研究仍停留在急性、局部炎症阶段，对于机体所处的慢性炎症状态研究较少，本研究旨在探究 LBP 对肥胖小鼠的慢性炎症状态以及 ERS 的影响。

2. 材料与方法

实验所用试剂及器材

1) 材料

枸杞多糖购自上海市源叶生物科技有限公司，批号为 B20460。

2) 仪器

SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠(4 周龄)均由宁夏医科大学动物中心提供[动物许可证号: SYXK(宁)2020-0001]。经宁夏医科大学伦理审查委员会批准(伦理编号: IACUC-NYLAC-2022-062), 饲养和干预均于宁夏医科大学实验动物中心 SPF 环境中进行。实验设备全自动生化分析仪, 恒温低速离心机, 液体快速混合器, 蛋白 Western blot 检测仪器由宁夏医科大学基础医学院实验平台提供。

3. 实验方法

3.1. 分组及建立小鼠肥胖模型

实验动物为 C57BL/6J 雄性小鼠 44 只, 按体重随机分为正常组 6 只, 普通饲料喂养; 假手术组 6 只, 常规饲料喂养, 与干预组同时进行生理盐水灌胃; 模型组 8 只, 按照高脂饲料(60%普通饲料、12%猪油、5%花生、10%鸡蛋、5%奶粉、5%蔗糖、2%食盐、1%麻油配比)喂养; 三个干预组共 24 只, 各 8 只, 前 12 周和模型组相同处理, 肥胖模型制成后, 分别用高、中、低三种剂量 LBP 进行干预 4 周。依照动物与人体体表面积换算法, 结合《中国药典》中枸杞的人体推荐剂量 6~12 g/d, 确定枸杞多糖低(75 mg/kg)、中(150 mg/kg)、高(300 mg/kg)剂量组。实验期间定期观察小鼠摄食量, 体长, 体重, 并计算 Lee's 指数来评估造模是否成功, $\text{Lee's 指数} = \text{体重(g)} / [\text{体长(cm)}]^2$ 。

3.2. 实验动物标本收集和保存

对小鼠进行称重, 麻醉后眼球取血, 室温静置 2 h, 4℃ (3000 rpm, 20 min)离心, 取上清液保存于 -80℃。收集脂肪、肝脏等组织后一部分立即放入液氮冷冻, 2 h 后移入 -80℃冰箱冷藏保存, 另一部分置于 4%多聚甲醛中固定。

3.3. ELISA 检测 CRP、IL-6、TNF- α

设立标准品孔(加入梯度浓度标准品 50 μL /孔)、样本孔(加待测样本 10 μL 及稀释液 40 μL , 按 1:5 稀释)及空白孔。除空白孔外, 各孔加入 HRP 标记检测抗体 100 μL /孔, 封板后 37℃孵育。用含 0.05% Tween-20 的 PBS 洗涤液洗板 5 次。依次加入 TMB 底物 A、B 各 50 μL /孔, 37℃避光显色, 加入终止液 50 μL /孔, 于 450 nm (参比 630 nm)测定 OD 值, 依据标准曲线定量目标蛋白浓度。

3.4. 脂肪组织形态学检测

组织样本处理: 将组织置于包埋盒中, 经梯度酒精脱水、二甲苯透明、60℃浸蜡处理后, 石蜡包埋、切片至防脱片后保存。

HE 染色: 组织切片经二甲苯脱蜡, 无水乙醇、梯度酒精至水化后, 苏木素染色, 1%盐酸酒精分化, 流水返蓝, 伊红染色, 脱水透明, 中性树胶封片。

免疫组化染色: 切片脱蜡水化后, 柠檬酸钠抗原修复液高温修复, 自然冷却。3% H_2O_2 避光灭活, 山羊血清封闭, 一抗 4℃孵育过夜。复温后滴加二抗, DAB 显色, 苏木素复染, 脱水透明, 中性树胶封片。全程 PBS 洗涤 3 次/步骤, 关键步骤避光操作(注: DAB 显色时间需显微镜下实时监控)。

3.5. 脂肪组织 Western Blot 检测

组织样本经 RIPA 裂解液(含 1% PMSF)冰上裂解, 12,000 $\times$ g 离心 15 min 取上清, BCA 法定量蛋白浓度。制备 SDS-PAGE 凝胶(分离胶/浓缩胶), 每孔上样 20~50 μg 蛋白, 80 V 恒压电泳至溴酚蓝抵达分离胶底端。

电泳后凝胶与 PVDF 膜经转印夹装配, 200 mA 恒流转膜(冰浴控温)。转印后膜用 5%脱脂牛奶 - TBST

封闭液室温摇荡封闭。

TBST 洗涤 3 次(5 min/次), 加入稀释一抗(1:1000, 4℃孵育过夜)。复温后洗涤, 加入 HRP 标记二抗(1:5000, 室温孵育 1 h)。TBST 充分洗涤, ECL 显影液(A:B = 1:1)覆盖膜表面, 化学发光仪采集信号, ImageJ 分析目标条带灰度值。

3.6. 统计学分析

用 Image J 1.8.0, Graph Pad Prism 10.1.2 软件进行统计作图, 计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

4. 结果

4.1. 小鼠体重及 Lee's 指数的结果

实验具体实施方案如图 1 所示, 为了观察枸杞多糖干预前后对肥胖小鼠内质网应激及炎性水平的影响, 实验过程中严格进行高脂饲料喂养造模。

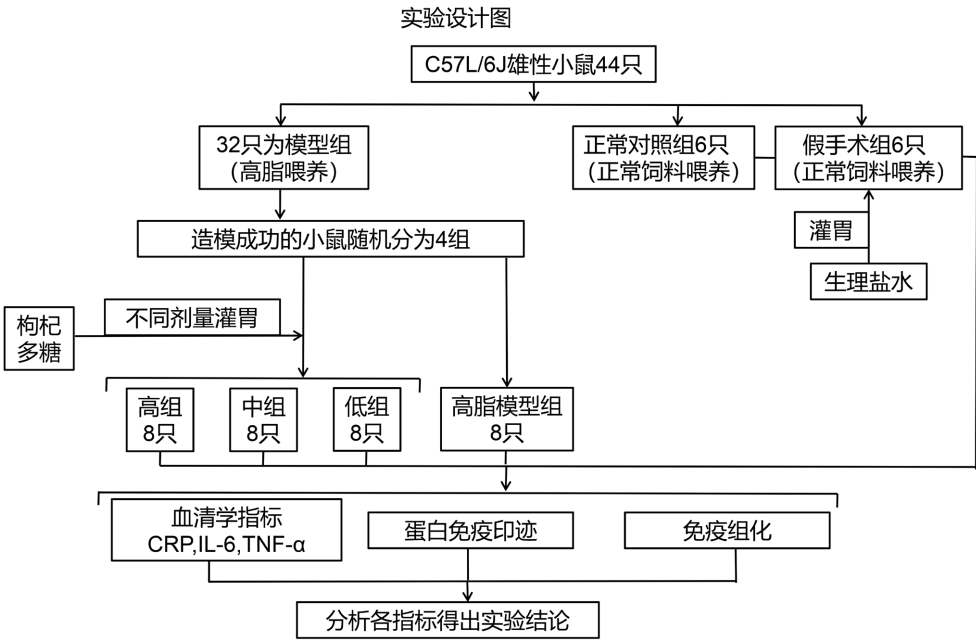


Figure 1. Experimental protocol
图 1. 实验方案

Table 1. Body weight changes in each group of mice ($\bar{x} \pm s$), compared with the G group, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

表 1. 各组小鼠体重变化情况($\bar{x} \pm s$), 与 G 组比较, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

	N	J	G	GL	GM	GH
0 周	18.30 ± 0.67	19.08 ± 1.67	19.11 ± 0.93	17.65 ± 1.86	18.91 ± 1.43	18.59 ± 1.13
16 周	28.50 ± 2.43***	32.50 ± 2.88**	39.71 ± 2.43	31.85 ± 4.43**	30.14 ± 2.79***	33.12 ± 5.94*

实验过程中详细记录不同实验组小鼠的体重变化, 如表 1 结果显示: 在饲养过程中 G 组以及干预组在高脂饲料喂养后体重增长幅度明显高于 N 组和 J 组, 开始干预后, 干预组体重增长幅度仍高于 N 组和

J 组, 但是明显减缓, 其中 GM 组增长幅度减缓较为明显。

表 2 结果显示: 小鼠 16 周末的 Lee's 指数, 与体重数据结果相似, G 组 Lee's 指数比 N 组高, 经过 LBP 干预后下降, 其中 GM 组下降最为明显。

Table 2. Lee's index of mice ($\bar{x} \pm s$), Compared with the G group, ***P < 0.001

表 2. 小鼠 Lee's 指数 ($\bar{x} \pm s$), 与 G 组相比, ***P < 0.001

N	J	G	GL	GM	GH
0.41 ± 0.04***	0.40 ± 0.04***	0.55 ± 0.04	0.47 ± 0.01***	0.47 ± 0.02***	0.48 ± 0.01***

4.2. ELISA 法检测炎症因子的结果

为了观察 LBP 干预对肥胖小鼠炎症因子分泌的影响, 对小鼠新鲜血清进行 TNF- α 、CRP、IL-6 三个指标的检测, 表 3 结果显示: G 组较 N 组炎症因子的分泌明显增多, 但在 LBP 干预后, 分泌量均减少。

Table 3. Serum inflammatory factors (TNF- α , CRP, IL-6) in mice ($\bar{x} \pm s$), Compared with the G group, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05

表 3. 小鼠血清炎症因子 TNF- α 、CRP、IL-6 指标分析结果($\bar{x} \pm s$), 与 G 组相比, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05

组别	n	CRP (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
N	6	143.45 ± 29.67***	30.21 ± 4.21***	267.77 ± 15.02***
J	6	177.88 ± 9.70***	35.41 ± 5.12***	376.95 ± 61.62***
G	6	258.02 ± 22.40	59.35 ± 4.60	619.92 ± 50.97
GL	6	222.70 ± 34.73	52.62 ± 3.44***	564.87 ± 58.35
GM	6	179.70 ± 28.11***	42.96 ± 5.03***	449.45 ± 39.88***
GH	6	182.62 ± 13.30***	38.74 ± 3.60***	420.77 ± 54.63***

4.3. HE 染色脂肪组织的结果

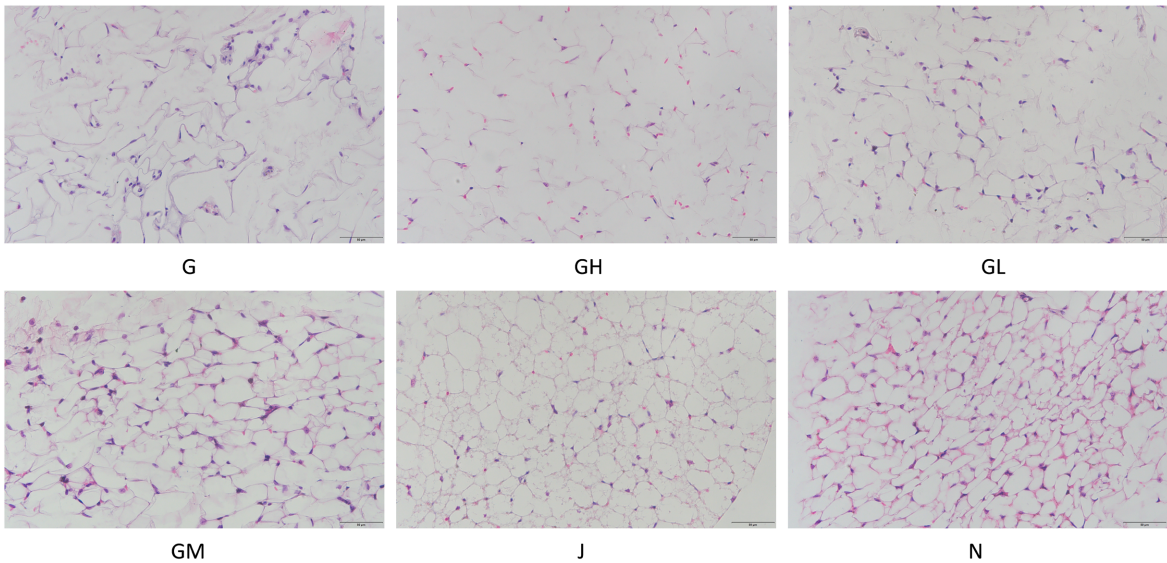


Figure 2. HE staining of adipose tissue in mice (400 $\times$)

图 2. 小鼠脂肪组织 HE 染色图(400 $\times$)

将各组小鼠脂肪组织进行石蜡切片后染 HE 染色，图 2 可见 N 组及 J 组脂肪细胞形态规整，可见小泡型脂肪细胞；G 组大泡型脂肪细胞数量增多，间质内可见巨噬细胞增多。干预组小泡型脂肪细胞数量较 G 组增加，间质内巨噬细胞数量减少。

通过观察脂肪组织的大泡型脂肪细胞和小泡型脂肪细胞的数量以及面积来确定脂肪组织的形态变化，图 3 显示对各组组织切片下的大泡型脂肪细胞的面积进行计算，显示高脂模型组较正常组明显增多，经过干预后，明显下降。

4.4. 免疫组织化学法检测脂肪组织 ERS 相关因子的结果

为探究 LBP 是否能够改善肥胖小鼠脂肪组织中内质网应激状况，对各组小鼠脂肪组织进行免疫组化染色，图 4、图 5 为脂肪组织 JNK、JUN 的表达情况，结果显示 G 组染色部分明显多于 N 与 J 组，各干预组着色情况均低于 G 组。表 4 为 LBP 影响下不同因子 20×视野下阳性面积，结果显示脂肪组织中，G 组阳性面积明显多于 N 与 J 组，与 G 组相比，各干预组在 JNK、JUN 表达量明显下降。

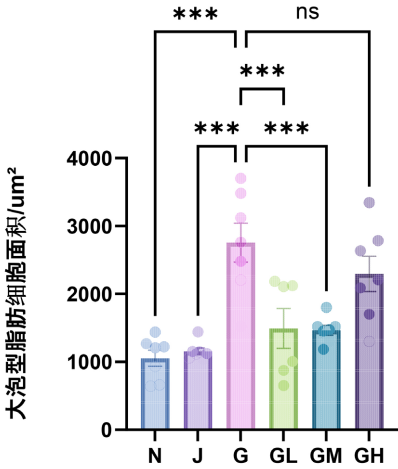


Figure 3. Area of unilocular adipocytes in murine adipose tissue, compared with the G group, *** $P < 0.001$
图 3. 小鼠脂肪组织大泡型脂肪细胞面积，与 G 组相比，*** $P < 0.001$

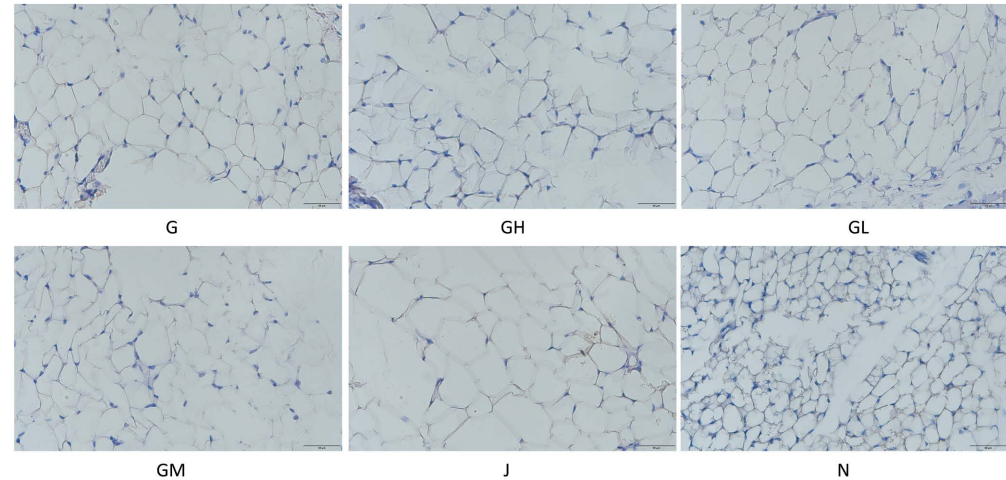


Figure 4. Immunohistochemical staining of JNK expression in adipose tissue (400×)
图 4. 免疫组织化学染色 JNK 在脂肪组织的表达情况(400×)

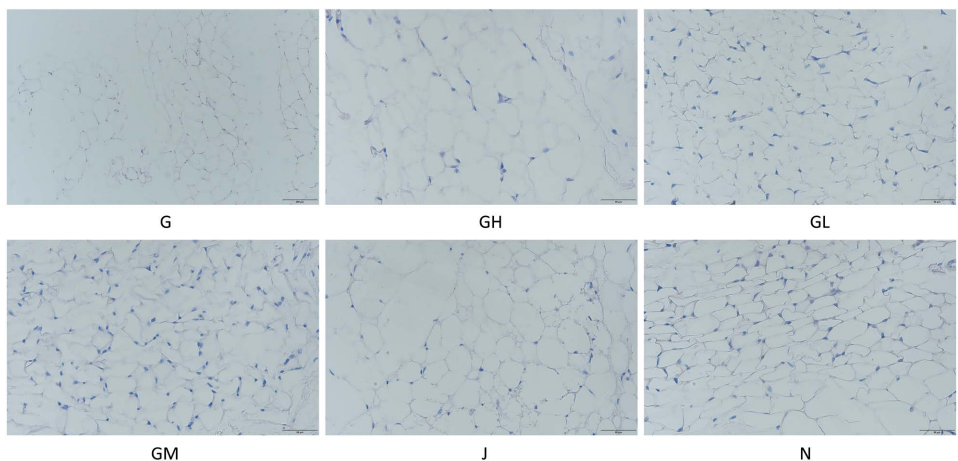


Figure 5. Immunohistochemical staining of JUN expression in adipose tissue (400×)
图 5. 免疫组织化学染色 JUN 在脂肪组织的表达情况(400×)

Table 4. Immunohistochemical analysis of adipose tissue in mice ($\bar{x} \pm s$), compared with the G group, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05

表 4. 小鼠脂肪组织免疫组化指标分析结果($\bar{x} \pm s$), 与 G 组相比, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05

	N	J	G	GL	GM	GH
JNK	0.04 ± 0.01**	0.12 ± 0.06*	0.26 ± 0.14	0.11 ± 0.07*	0.11 ± 0.07*	0.10 ± 0.08*
JUN	0.03 ± 0.01***	0.03 ± 0.01***	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.01***	0.03 ± 0.01***	0.03 ± 0.01***

4.5. Western Blotting 法测定脂肪组织 ERS 相关因子、炎症因子蛋白表达的结果

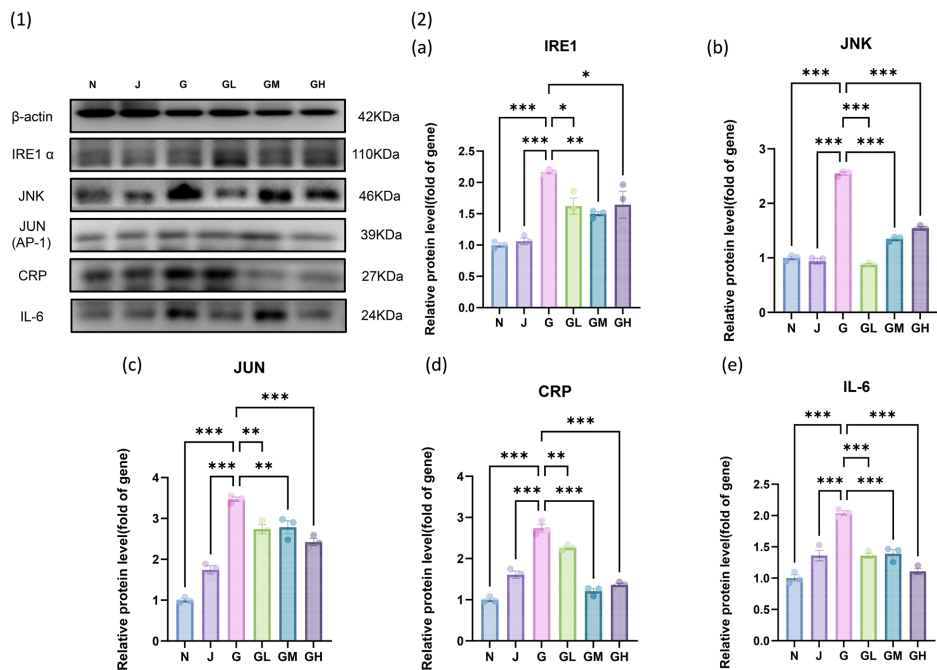


Figure 6. Analysis of protein markers in adipose tissue: (1): Band images; (2): Quantitative analysis. Compared with the G group, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05

图 6. 小鼠脂肪组织相关蛋白指标分析, (1): 条带图; (2): 统计图。与 G 组相比, ***P < 0.001, **P < 0.01, *P < 0.05

对小鼠脂肪组织中内质网应激相关因子(IRE1 α , JNK, JUN)以及炎症因子(CRP, IL-6)的表达情况进行检测, 图 6 结果显示: G 组较 N 组和 J 组各因子表达量均显著增加, 干预后表达均有所下降, 其中 GL、GM 组较 GH 组下降明显。

5. 讨论

5.1. 肥胖与慢性炎症及内质网应激的关联

肥胖本质上是一种体内脂肪组织过度蓄积的病理状态。近年来的大量研究表明, 肥胖与脂肪组织中的慢性炎症密切相关, 被视为一种全身性的低度炎症状态。白细胞作为机体防御反应的核心细胞群体, 是反映机体炎症状态最为直观的指标。其中, 巨噬细胞在免疫应答和炎症异物吞噬过程中发挥着关键作用, 主要可分为 M1 型和 M2 型。M1 型巨噬细胞能够分泌微囊泡, 这些微囊泡会触发促炎反应, 进而导致人脂肪细胞中 NF- κ B 核转位增加、Akt 磷酸化以及 GLUT4 膜转运减少, 最终引发胰岛素抵抗, 使内脏脂肪含量升高[9] [10]。此外, 有学者研究发现, 肥胖者外周血中 IL-6、TNF- α 等多种炎症反应标志物的浓度显著上升[11] [12]。

本实验对各组小鼠的炎症因子进行检测后发现, 相较于正常组, 模型组小鼠体内细胞间质中出现大量巨噬细胞浸润, 炎症因子的分泌量显著增多, 炎症相关因子的蛋白表达水平也明显上升。这一结果表明肥胖机体处于明显的炎症状态, 与以往的相关研究结果高度一致。与正常组一样未经过高脂饲料喂养的假手术组虽然体内炎症因子分泌量及表达量也有上升趋势, 但推测是由于日常灌胃(生理盐水)操作刺激小鼠使其处于焦虑状态, 从而产生炎症因子。

在生理状态下, 内质网未折叠蛋白反应(UPR)通过精细调控蛋白质的合成、折叠及降解过程, 维持内质网的稳态。然而, 肥胖状态下[13], 营养过载、脂毒性以及氧化应激等因素会导致 UPR 从适应性反应转变为病理性激活。研究表明, 内质网应激标志物 GRP78 和 CHOP 在肥胖患者内脏脂肪组织中的表达分别升高 2.5 倍和 3.1 倍($P < 0.01$), 并且与血清 MCP-1 水平呈显著正相关($r = 0.68$) [14]。IRE1 α 通路可通过 TRAF2-JNK 轴促进 M1 型巨噬细胞极化。在高脂饮食(HFD)喂养的肥胖小鼠附睾白色脂肪组织(ATM)中, IRE1 α 磷酸化水平较对照组升高 4.2 倍, 同时伴随 TNF- α 和 IL-1 β 分泌量分别增加 3.8 倍和 2.9 倍[15]。多项实验均证实肥胖机体中存在内质网应激(ERS)。本实验在对正常组及模型组脂肪组织进行检测后发现, 模型组体内 ERS 通路被激活, 相关蛋白表达显著增多, 这与相关研究结果相符。

5.2. 内质网应激与慢性炎症的相互作用机制

肥胖机体同时存在 ERS 和慢性低度炎症, 且已有研究证实二者之间存在紧密的关联。ERS 可通过多种信号通路激活炎症信号。核因子 κ B (NF- κ B) 作为一类高度保守的核转录因子家族, 在炎症相关基因的转录激活过程中具有核心调控功能, 是介导炎症信号转导的关键分子枢纽。当细胞接受外源性刺激信号时, I κ B 激酶复合物(IKK)通过级联活化机制被激活, 其催化亚基随后介导 I κ B 蛋白的磷酸化修饰。该翻译后修饰导致 I κ B/NF- κ B 异源二聚体的构象变化, 促使 NF- κ B 从复合物中解离并发生核转位, 最终在细胞核内与特定 DNA 调控元件结合, 启动下游炎症介导基因的转录程序[16]。

在 ERS 病理状态下, 激活的 IRE1 α 能够与肿瘤坏死因子受体相关因子-2 (TNF-Receptor Associated Factor 2, TRAF2)形成特异性蛋白互作, 触发 IKK 激酶复合物的空间招募, 从而使 I κ B 磷酸化, 激活涉及炎症应答的靶基因转录调控网络[16]-[18]。有实验发现, 在 IRE1 α 基因敲除的小鼠胚胎成纤维细胞中, 内质网应激诱导的 NF- κ B 激活和炎症因子 TNF- α 的产生明显减少[19] [20], 这直接证明了 IRE1 能够激活 NF- κ B, 进一步揭示了 ERS 与炎症反应之间的分子机制联系。

5.3. 枸杞多糖对肥胖相关炎症和内质网应激的干预作用

本实验在小鼠饲养以及干预过程中进行了实时的体重和体长记录。结果显示,与正常饲料喂养的小鼠相比,高脂饲养的小鼠体重增长幅度显著加快。在达到肥胖标准后,对小鼠进行不同剂量的枸杞多糖(LBP)干预,干预组的体重增长幅度明显低于模型组,其中GM组增长幅度减缓较为明显。

肥胖机体处于内质网应激和慢性炎症叠加的状态,表现为血清中炎症因子分泌增多、脂肪细胞数量增多且形态发生改变、巨噬细胞浸润增加,同时ERS相关蛋白IRE1- α 、JNK、AP-1和炎症相关因子CRP、IL-6、TNF- α 的表达显著上调。而经过枸杞多糖干预后,各项指标均有所改善。进一步研究发现,LBP对炎症的改善作用能够通过ERS通路IRE1 α /JNK/AP-1来实现的。

值得注意的是,本研究发现在不同剂量的干预下,低剂量和中剂量的LBP干预效果优于高剂量,这表明LBP干预呈现非剂量依赖性的抗炎效应。这一现象提示LBP可能通过多靶点协同作用实现疗效优化,而非单纯依赖剂量累积效应。对此本研究仍存在若干需深入探讨的问题:如继续评估其他UPR分支的响应情况,高剂量LBP的抑制机制等[21][22]。后续研究中,我们将致力于检测PERK/eIF2 α -ATF4及ATF6/XBP1s通路的激活程度及基于LBP的多糖结构特性,探讨其作用发挥的剂量效应调控机制[23]。

6. 结论

肥胖与脂肪组织慢性炎症及内质网应激密切相关,ERS可通过IRE1 α -TRAF2-JNK轴等通路激活炎症信号。LBP能通过调控IRE1 α /JNK/AP-1信号通路减缓肥胖慢性炎症,降低炎症因子分泌,减少相关细胞数量及蛋白表达。LBP对肥胖相关炎症的改善作用并非剂量依赖性,低、中剂量干预效果优于高剂量,为肥胖治疗策略开发提供了依据。

基金项目

2023年大学生创新创业训练计划项目(S202310752021)。

参考文献

- [1] Schleh, M.W., Caslin, H.L., Garcia, J.N., Mashayekhi, M., Srivastava, G., Bradley, A.B., *et al.* (2023) Metaflammation in Obesity and Its Therapeutic Targeting. *Science Translational Medicine*, **15**, eadf9382. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf9382>
- [2] 李岫滢, 雷娜, 宋虹霏, 等. 内质网应激在非酒精性脂肪性肝病中的作用及相关靶向治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(11): 2300-2305.
- [3] Fang, J., Li, L., Cao, X., Yue, H., Fu, W., Chen, Y., *et al.* (2022) Transmissible Endoplasmic Reticulum Stress Mediated by Extracellular Vesicles from Adipocyte Promoting the Senescence of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Hypertrophic Obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article 7175027. <https://doi.org/10.1155/2022/7175027>
- [4] Han, D., Lerner, A.G., Vande Walle, L., Upton, J., Xu, W., Hagen, A., *et al.* (2009) Ire1 α Kinase Activation Modes Control Alternate Endoribonuclease Outputs to Determine Divergent Cell Fates. *Cell*, **138**, 562-575. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.07.017>
- [5] Ma, K., Zhang, Y., Zhao, J., Zhou, L. and Li, M. (2024) Endoplasmic Reticulum Stress: Bridging Inflammation and Obesity-Associated Adipose Tissue. *Frontiers in Immunology*, **15**. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1381227>.
- [6] Deniaud, A., Sharaf el dein, O., Maillier, E., Poncet, D., Kroemer, G., Lemaire, C., *et al.* (2007) Endoplasmic Reticulum Stress Induces Calcium-Dependent Permeability Transition, Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization and Apoptosis. *Oncogene*, **27**, 285-299. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210638>
- [7] 万和林, 叶毅丰, 韩抒恒, 李长江, 宋显炳, 詹永成, 罗学刚. 枸杞多糖及其免疫调节机制研究进展[J]. 中国食物与营养, 2023, 29(2): 52-56.
- [8] 韩丽娜, 范艳丽, 田建文. 枸杞多糖抗炎作用及其机制进展[J]. 现代免疫学, 2018, 38(4): 342-345.
- [9] 高超, 李鹏, 刘翔鹤. 腹型肥胖相关低度炎症指标研究进展[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(1): 31-33, 37.

- [10] 石立. 内脏脂肪、炎症与胰岛素抵抗的相关基础及临床研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [11] 彭阳, 王战建. 肥胖相关慢性炎症与 2 型糖尿病[J]. 临床荟萃, 2016, 31(4): 458-461.
- [12] 郭丽, 李超, 李淑媛, 张云波. 长期低剂量金雀异黄素导致雄性子代大鼠肥胖及其机制研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(6): 12-1440.
- [13] Zhang, Q., Shen, X., Yuan, X., Huang, J., Zhu, Y., Zhu, T., *et al.* (2024) Lipopolysaccharide Binding Protein Resists Hepatic Oxidative Stress by Regulating Lipid Droplet Homeostasis. *Nature Communications*, **15**, Article No. 3213. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47553-5>
- [14] Li, G, Scull, C, Ozcan, L, *et al.* (2010) NADPH Oxidase Links Endoplasmic Reticulum Stress, Oxidative stress, and PKR Activation to Induce Apoptosis. *Journal of Cell Biology*, **191**, 1113-1125.
- [15] McGuckin, M.A., Eri, R.D., Das, I., *et al.* (2011) Intestinal Secretory Cell ER Stress and Inflammation. *Biochemical Society Transactions*, **39**, 1081-1085.
- [16] 冯利杰, 沈玉先, 李俊. 内质网应激与炎症[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(6): 756-760.
- [17] Garg, A.D., Kaczmarek, A., Krysko, O., *et al.* (2012) ER Stress-Induced Inflammation: Does It Aid or Impede Disease Progression? *Trends in Molecular Medicine*, **18**, 589-598.
- [18] 王镜淇, 龚国清. 内质网应激与炎症反应的研究进展[J]. 药学研究, 2017, 36(5): 279-282.
- [19] Hu, P., Han, Z., Couvillon, A.D., *et al.* (2006) Autocrine Tumor Necrosis Factor Alpha Links Endoplasmic Reticulum Stress to the Membrane Death Receptor Pathway through IRE1alpha-Mediated NF-KappaB Activation and Down-Regulation of TRAF2 Expression. *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 3071-3084.
- [20] Nakajima, S., Hiramatsu, N., Hayakawa, K., Saito, Y., Kato, H., Huang, T., *et al.* (2011) Selective Abrogation of BiP/GRP78 Blunts Activation of NF- κ B through the ATF6 Branch of the UPR: Involvement of C/EBP β and mTOR-Dependent Dephosphorylation of Akt. *Molecular and Cellular Biology*, **31**, 1710-1718. <https://doi.org/10.1128/mcb.00939-10>
- [21] Marciniak, S.J., Yun, C.Y., Oyadomari, S., Novoa, I., Zhang, Y., Jungreis, R., *et al.* (2004) CHOP Induces Death by Promoting Protein Synthesis and Oxidation in the Stressed Endoplasmic Reticulum. *Genes & Development*, **18**, 3066-3077. <https://doi.org/10.1101/gad.1250704>
- [22] Lee, A., Scapa, E.F., Cohen, D.E. and Glimcher, L.H. (2008) Regulation of Hepatic Lipogenesis by the Transcription Factor XBP1. *Science*, **320**, 1492-1496. <https://doi.org/10.1126/science.1158042>
- [23] Xie, J., Wu, D., Li, W., Ning, C., Tang, Y., Zhao, J., *et al.* (2017) Effects of Polysaccharides in *Lycium barbarum* Berries from Different Regions of China on Macrophages Function and Their Correlation to the Glycosidic Linkages. *Journal of Food Science*, **82**, 2411-2420. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13813>