

杨梅酮对高脂诱导的肥胖小鼠脂肪肝的预防作用

夏淑芳¹, 乐国伟^{2,3}, 王 鹏⁴, 王芳芳^{2,3}, 蒋玉宇¹, 邱玉宇¹, 王姗姗¹

(1. 江南大学 无锡医学院, 江苏 无锡 214122; 2. 食品科学与技术国家重点实验室, 江南大学, 江苏 无锡 214122; 3. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122; 4. 中粮集团 中粮油脂专业化平台, 北京 100020)

摘要: 研究杨梅酮(Myricetin, MTN)对高脂诱导的肥胖小鼠脂肪肝的预防作用。32只 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为4组:对照组(CT, 饲喂正常日粮), 对照+杨梅酮组(CT+MTN, 饲喂含质量分数0.2%杨梅酮的正常日粮), 高脂组(HF, 饲喂高脂日粮), 高脂+杨梅酮组(HF+MTN, 饲喂含质量分数0.2%杨梅酮的高脂日粮)。10周后测定小鼠代谢差异(能量消耗、呼吸交换率、自主活动), 血脂水平, 肝脏氧化还原状态及脂质沉积情况, 同时采用 qPCR 检测小鼠肝脏脂质代谢相关基因的表达。结果表明与对照组相比, 长期高脂日粮导致小鼠体质量显著增加, 内脏脂肪沉积, 能量消耗显著降低($P<0.05$)。肝脏发生氧化应激, 表现为 MDA 显著上升, GSH-Px、SOD、CAT、GSH 显著下降($P<0.05$)。肝脏脂肪变性, 肝脏甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、游离脂肪酸(FFA)水平均显著高于对照组, 脂质合成相关基因(*Acc1*、*Fasn*、*Srebf1*)显著上调, 脂肪酸氧化相关基因(*Cpt1 α* 、*Ppara*)显著下调。高脂日粮基础上添加杨梅酮能够恢复肝脏 TG、TC、FFA 水平及肝脏脂质代谢相关基因(*Acc1*、*Fasn*、*Srebf1*、*Cpt1 α*)的表达, 同时维持肝脏的氧化还原状态。因此, 推测杨梅酮可能通过维持肝脏氧化还原状态, 促进能量消耗, 调节肝脏脂质代谢, 预防脂肪肝的发生。

关键词: 高脂; 脂肪肝; 杨梅酮; 氧化应激; 脂质代谢

中图分类号: TS 201.4 文献标志码: A 文章编号: 1673-1689(2017)10-1077-06

Preventive Effects of Myricetin in Hepatic Steatosis of Obese Mice Induced by a High-Fat Diet

XIA Shufang¹, LE Guowei^{2,3}, WANG Peng⁴, WANG Fangfang^{2,3},
JIANG Yuyu¹, QIU Yuyu¹, WANG Shanshan¹

(1. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 3. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 4. COFCO Coporation, COFCO Oli Specialization Platform, Beijing 100020, China)

Abstract: To study the preventive effects of myricetin (MTN) on hepatic steatosis in mice induced by high-fat diets. Thirty-two male C57BL/6J mice were randomly divided into four groups: control group (CT, fed a standard diet), CT+MTN group (fed a standard diet with additional 0.2% myricetin,

收稿日期: 2015-10-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703222); 中央高校基本科研业务费专项资金资助(JUSRP115A33)。

作者简介: 夏淑芳(1987—), 女, 江苏南通人, 工学博士, 讲师, 主要从事营养代谢与调控研究。E-mail: 1601050217@163.com

引用本文: 夏淑芳, 乐国伟, 王鹏, 等. 杨梅酮对高脂诱导的肥胖小鼠脂肪肝的预防作用[J]. 食品与生物技术学报, 2017, 36(10): 1077-1082.

w/w), a high-fat diet group (HF), HF+MTN group (fed a high-fat diet with additional 0.2% myricetin, w/w). When the mice were fed their respective diets for 10 weeks, metabolic differences (including energy expenditure, respiratory exchange ratio, and ambulatory activity), plasma lipid profiles, hepatic redox status and lipid deposition were assessed. Furthermore, the expression of genes that involved in lipid metabolism in liver was evaluated by qPCR analysis. The results showed that when compared to control group, HF group had a significantly higher body weight and lower energy expenditure ($P < 0.05$). Oxidative stress occurred in liver as demonstrated by significantly elevated MDA levels, and remarkably decreased GSH-Px, SOD, CAT, and GSH levels. Meanwhile, hepatic steatosis was observed, hepatic TG, TC and FFA levels were significantly higher than control group, the expressions of lipogenesis-related genes (*Acc1*, *Fasn*, and *Srebf1*) were significantly up-regulated, while the fatty acid oxidation related genes (*Cpt1 α* and *Ppara α*) were significantly down-regulated ($P < 0.05$). Myricetin that supplemented to high-fat diet could effectively normalize hepatic lipid status and lipid metabolism-related genes (*Acc1*, *Fasn*, *Srebf1*, and *Cpt1 α*) expression, as well as improve oxidative stress related biomarkers. Therefore, myricetin prevented the occurrence of hepatic steatosis possibly through maintaining redox status, promoting energy expenditure, and regulating hepatic lipid metabolism.

Keywords: high-fat diet, hepatic steatosis, myricetin, oxidative stress, lipid metabolism

杨梅酮,作为一种自然来源的黄酮类物质,主要存在于茶、水果、浆果、蔬菜和中草药中,具有多种生理活性,如抗氧化、抗肿瘤、抗炎等。研究表明杨梅酮能够发挥保肝作用,但其对脂质紊乱的调节作用研究较少,深入研究杨梅酮干预高脂诱导的脂肪肝的可能机制,可为其进一步开发提供理论依据^[1-3]。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

杨梅酮,纯度 $\geq 98\%$;阿拉丁公司产品;C57BL/6J小鼠:上海斯莱克公司产品;超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)试剂盒:南京建成生物工程研究所产品;苏木精、伊红染液:台湾贝索公司产品;Trizol:美国Invitrogen公司产品;RNA反转录试剂盒:美国Promega公司产品;荧光定量PCR AccuPower 2X Green Master Mix:韩国Bioneer公司产品。

CLAMS代谢系统:美国Columbus公司产品;酶标仪:美国伯腾仪器有限公司产品;组织脱水机、石

蜡包埋机、切片机、烤片机:德国徕卡公司产品;实时荧光定量PCR仪:美国罗氏公司产品;全自动生化分析仪:美国贝克曼公司产品。

1.2 动物实验设计

清洁级5周龄C57BL/6J雄性小鼠32只,标准日粮预饲1周后,根据体质量随机分为4组,每组8只:对照组(CT),饲喂正常日粮(10%能量来源于脂肪);对照+质量分数0.2%杨梅酮组(CT+MTN),在标准日粮的基础上添加质量分数0.2%杨梅酮;高脂组(HF),饲喂高脂日粮(45%能量来源于脂肪);高脂+质量分数0.2%杨梅酮组(HF+MTN),在高脂日粮的基础上添加质量分数0.2%杨梅酮。小鼠同室分笼饲养于特定环境中,湿度 $(60 \pm 5)\%$,温度 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$,光暗周期12 h。小鼠自由饮水和进食,每周称量体重,饲养10周后测定各组小鼠的代谢差异。

1.3 间接量热测定

间接量热测定采用小动物代谢监测系统(CLAMS代谢系统)。饲喂10周后,测定每组小鼠的氧气消耗量(VO_2),二氧化碳生成量(VCO_2),自主活动情况,计算呼吸交换率(RER),能量消耗(EE)。自主活动的测定根据动物在水平方向与垂直方向上切断光束的总次数计算。每组小鼠在实验前首先在每个代谢笼内适应24 h,因此排除24 h内采集的数

据后进一步分析。

1.4 血样及组织样品采集

小鼠代谢实验结束后休息 3 d,空腹过夜,以戊巴比妥钠麻醉,收集血液至抗凝管,4 ℃,离心取上清,为血浆,保存在-20 ℃。同时取新鲜血液测定空腹血糖。断颈椎处死动物后,取肝脏、脂肪垫(包括肾周脂肪、附睾脂肪和肠系膜脂肪),称重后液氮速冻,保存于-80 ℃环境以供进一步测定。

1.5 指标检测

1.5.1 肝脏氧化应激相关指标测定 肝脏中 GSH-Px、CAT、SOD、GSH、MDA 指标测定严格按照试剂盒说明书进行。

1.5.2 血浆相关指标测定 血浆胰岛素、血脂 4 项(TG、TC、HDL-C、LDL-C)、ALT、AST 测定参照试剂盒说明书操作。

1.5.3 肝脏组织 HE 染色 动物处死后,取约 1 cm×1 cm×0.5 cm 大小肝左叶组织,浸泡于体积分数 10%中性甲醛过夜,石蜡包埋,HE 染色,光镜下观察肝组织的病理学变化。

1.5.4 肝脏脂质代谢相关基因的 qPCR 测定 采用 Trizol 法提取肝脏总 RNA,测定 RNA 的浓度与纯度。取 2 μg 总 RNA 转录成 cDNA。以罗氏 Light

Cycler 480 II 荧光定量 PCR 仪,参照 Accu Power 2X Greenstarq PCR Master Mix 荧光定量 PCR 试剂盒说明书,以 β-actin 为内参进行 PCR 扩增。通过 Ct 值进行相对定量,以溶解度曲线评估 PCR 产物的特异性。

1.6 数据分析

采用 SPSS 17.0 软件进行方差分析和多重比较,结果以平均值±标准误表示,显著性水平为 $P<0.05$ 。

2 结果与分析

2.1 杨梅酮和高脂日粮对小鼠体质量、能量摄入、脂肪沉积的影响

预饲 7 d 后分组,各组动物体质量无显著差异,饲喂 10 周后,高脂组小鼠体质量、能量摄入、肝脏质量及肾周脂肪、附睾脂肪、肠系膜脂肪质量均显著高于对照组($P<0.05$)。与高脂组相比,高脂+杨梅酮组小鼠的体重、肝脏及内脏脂肪(肾周脂肪、附睾脂肪、肠系膜脂肪)的质量($P<0.05$)均显著降低,但均显著高于对照组($P<0.05$)。杨梅酮对标准日粮饲喂小鼠的体质量、能量摄入、肝脏及内脏脂肪质量无显著影响($P>0.05$),结果见表 1。

表 1 杨梅酮对高脂日粮小鼠体质量、能量摄入、脂肪沉积的影响

Table 1 Effects of myricetin on body weight,energy intake and fat accumulation of mice fed with a high-fat diet

	初始体质量/g	屠宰体质量/g	能量摄入/(kJ/d)	肝脏/g	肾周脂肪/g	附睾脂肪/g	肠系膜脂肪/g	内脏脂肪/g
CT	20.62±0.22	29.69±0.96	63.41±1.55	1.05±0.04	0.14±0.02	0.75±0.05	0.12±0.01	1.01±0.06
CT+MTN	20.62±0.27	30.24±0.81	64.54±2.17	1.02±0.05	0.15±0.01	0.82±0.06	0.13±0.01	1.11±0.06
HF	20.80±0.36	45.72±0.55*	80.47±2.88*	3.17±0.10*	0.55±0.02*	2.11±0.06*	1.12±0.03*	3.78±0.06*
HF+MTN	20.79±0.31	36.74±0.90**	68.47±3.09#	1.75±0.10**	0.49±0.04*	1.57±0.10**	0.35±0.03**	2.41±0.12**

注:*表示与 CT 组相比,有显著差异, $P<0.05$;#表示与 HF 组相比,有显著差异, $P<0.05$,下同。

2.2 杨梅酮和高脂日粮对小鼠血糖、血脂和肝功能的影响

由表 2 可知,饲喂高脂日粮 10 周,小鼠血糖及血浆胰岛素水平显著高于对照组 ($P<0.05$),同时 TG、TC、LDL-C 均显著升高 ($P<0.05$),HDL-C 显著低于对照组($P<0.05$),表明高脂日粮导致小鼠的血糖及血脂代谢紊乱。高脂组小鼠的 ALT、AST 水平显著高于对照组($P<0.05$),表明高脂日粮损伤小鼠的肝功能。在高脂日粮基础上采用杨梅酮进行干预,小鼠的血糖、胰岛素、血脂水平及肝功能指标均显著改善($P<0.05$),同时杨梅酮对正常日粮饲喂小鼠的相关指标无显著影响($P>0.05$)。

2.3 杨梅酮和高脂日粮对 RER、能量代谢及自主活动的影响

如图 1(a)、(b)所示,24h 代谢系统监测结果显示各组小鼠饲喂 10 周后,对照组及对照+杨梅酮组的 RER 值处于 0.9~1.0 之间,表明这两组动物主要依靠碳水化合物供能。高脂组及高脂+杨梅酮组的 RER 值处于 0.75~0.9 之间,表明这两组动物由于饮食结构的改变,脂肪供能比例增加。在黑夜时段,高脂+杨梅酮组的 RER 值显著低于对照组,并显著低于高脂组($P<0.05$),对照+杨梅酮组的 RER 值与对照组无显著差异($P>0.05$),表明杨梅酮能够选择性地根据食物成分促进脂肪作为底物供能。

表 2 杨梅酮对高脂日粮小鼠血糖、血脂、肝功能的影响

Table 2 Effects of myricetin on blood glucose, plasma lipids and liver function of mice fed with a high-fat diet

	空腹血糖 (mg/dl)	胰岛素/ (μ IU/ml)	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)
CT	103.28 $\pm$ 4.80	16.12 $\pm$ 0.74	1.08 $\pm$ 0.08	2.38 $\pm$ 0.09	1.36 $\pm$ 0.06	1.45 $\pm$ 0.08	45.01 $\pm$ 3.83	164.17 $\pm$ 12.72
CT+MTN	94.73 $\pm$ 5.66	16.24 $\pm$ 0.50	1.04 $\pm$ 0.05	2.33 $\pm$ 0.12	1.46 $\pm$ 0.05	1.46 $\pm$ 0.09	45.67 $\pm$ 3.33	164.83 $\pm$ 14.62
HF	136.03 $\pm$ 6.70*	26.90 $\pm$ 1.04*	1.27 $\pm$ 0.08*	3.44 $\pm$ 0.10*	1.04 $\pm$ 0.04*	2.11 $\pm$ 0.11*	59.50 $\pm$ 4.07*	270.17 $\pm$ 19.14*
HF+MTN	92.40 $\pm$ 6.42#	17.62 $\pm$ 0.63#	1.11 $\pm$ 0.07	2.66 $\pm$ 0.07#	1.27 $\pm$ 0.05#	1.55 $\pm$ 0.09#	48.83 $\pm$ 3.12#	171.00 $\pm$ 11.14#

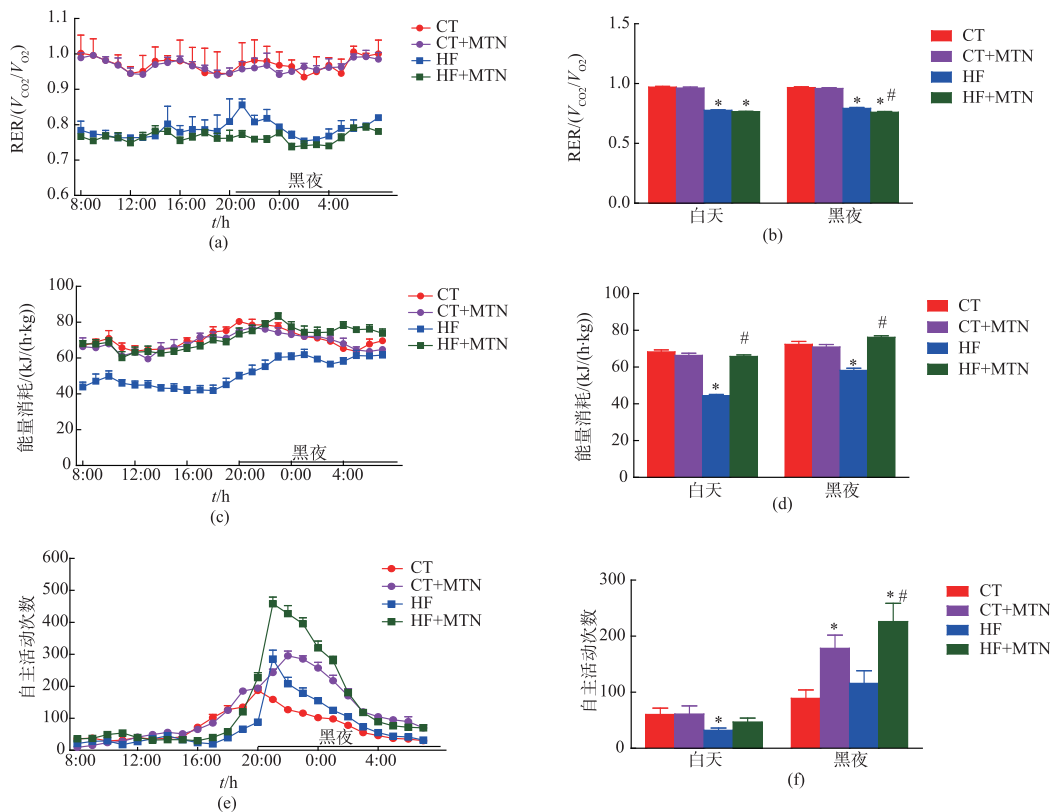
杨梅酮能够减轻高脂诱导的小鼠体质量增加,除去对能量摄入的调节作用外,通过 CLAMS 代谢系统研究各组小鼠的能量代谢情况。如图 1(c)、(d)所示,不论白天黑夜,高脂组的能量消耗显著低于对照组($P<0.05$),可能是高脂组小鼠体质量上升的部分原因。高脂日粮基础上杨梅酮干预能够显著增加小鼠白天和黑夜的能量消耗($P<0.05$),并且与对照组无显著差异($P>0.05$)。另外,杨梅酮对标准日粮饲喂的小鼠的能量消耗无显著影响($P>0.05$)。

CLAMS 代谢系统的每个笼子配备了红外探测器,以便检测动物在 X 轴及 Z 轴方向上的运动情况。如图 1(e)、(f)所示,各组动物均表现出夜间活

跃的习性。高脂组动物黑夜自主活动与对照组无显著差异($P>0.05$),白天自主活动显著低于对照组($P<0.05$),可能导致高脂组小鼠体质量增加。与对照组和高脂组相比,高脂+杨梅酮组小鼠黑夜活动量均显著增加($P<0.05$),同时对照+杨梅酮组的黑夜活动也显著高于对照组,表明杨梅酮具有增加动物活动的能力,可能在其减肥、改善脂质代谢的过程中发挥了积极作用。

2.4 杨梅酮和高脂日粮对小鼠肝脏氧化应激相关指标的影响

如表 3 所示,高脂组小鼠肝脏发生严重氧化应激,表现为与对照组相比,抗氧化酶 GSH-Px、CAT、



注: * 表示与 CT 组相比,有显著差异, $P<0.05$; # 表示与 HF 组相比,有显著差异, $P<0.05$,下同。

图 1 杨梅酮对高脂日粮小鼠 RER、能量消耗及自主活动的影响

Fig. 1 Effects of myricetin on RER, energy expenditure and ambulatory activity of mice fed with a high-fat diet

表 3 杨梅酮对高脂日粮饲喂小鼠肝脏氧化应激相关指标的影响

Table 3 Effects of myricetin on hepatic oxidative stress related biomarkers of mice fed with a high-fat diet

	GSH-Px/(U/mg)	CAT/(U/mg)	SOD/(U/mg)	MDA/(nmol/mg)	GSH/(μg/mg)
CT	17.50 ± 1.18	16.37±1.33	236.24±12.04	1.70±0.30	29.57±2.07
CT+MTN	16.11±0.64	14.90±1.32	228.22±6.91	1.63±0.36	24.13±1.68
HF	13.00±0.98*	6.93±0.74*	187.63±8.83*	4.72±0.39*	18.91±0.86*
HF+MTN	16.66±0.93 [#]	14.94±1.04 [#]	225.05±12.57 [#]	3.45±0.33 ^{##}	23.39±2.35 [#]

SOD 和 GSH 水平显著降低($P<0.05$),脂质过氧化产物 MDA 显著升高($P<0.05$)。与高脂组相比,杨梅酮干预能够使 GSH-Px、CAT、SOD、GSH 水平显著升高($P<0.05$),MDA 水平显著降低($P<0.05$),但仍显著高于对照组水平($P<0.05$)。杨梅酮对标准日粮饲喂小鼠的肝脏氧化应激指标无显著影响($P>0.05$)。

2.5 杨梅酮和高脂日粮对小鼠脂肪肝和脂质代谢基因的影响

由图 2 所示,饲喂日粮 10 周后,与对照组相比,高脂组小鼠肝脏脂质堆积(图 2(a)),伴随着肝脏 TG、TC 及 FFA 水平的显著升高($P<0.05$),肝脏

脂质合成相关基因(*Fasn*、*Srebf1* 及 *Acc1*)均显著上调,脂肪酸氧化相关基因(*Pparα* 和 *Cpt1α*)显著下调($P<0.05$)。高脂+杨梅酮组小鼠肝脏脂质沉积情况得到明显改善,同时肝脏 TG、TC 和 FFA 水平均显著低于高脂组($P<0.05$),与对照组无显著差异($P>0.05$)。荧光定量 PCR 结果显示与高脂组相比,杨梅酮能够显著下调脂肪酸合成相关基因(*Fasn*、*Srebf1* 及 *Acc1*)的表达,同时显著上调 *Pparα* 的表达($P<0.05$),表明杨梅酮能够抑制脂肪合成,促进脂肪酸氧化,可能是其改善脂肪肝的原因。

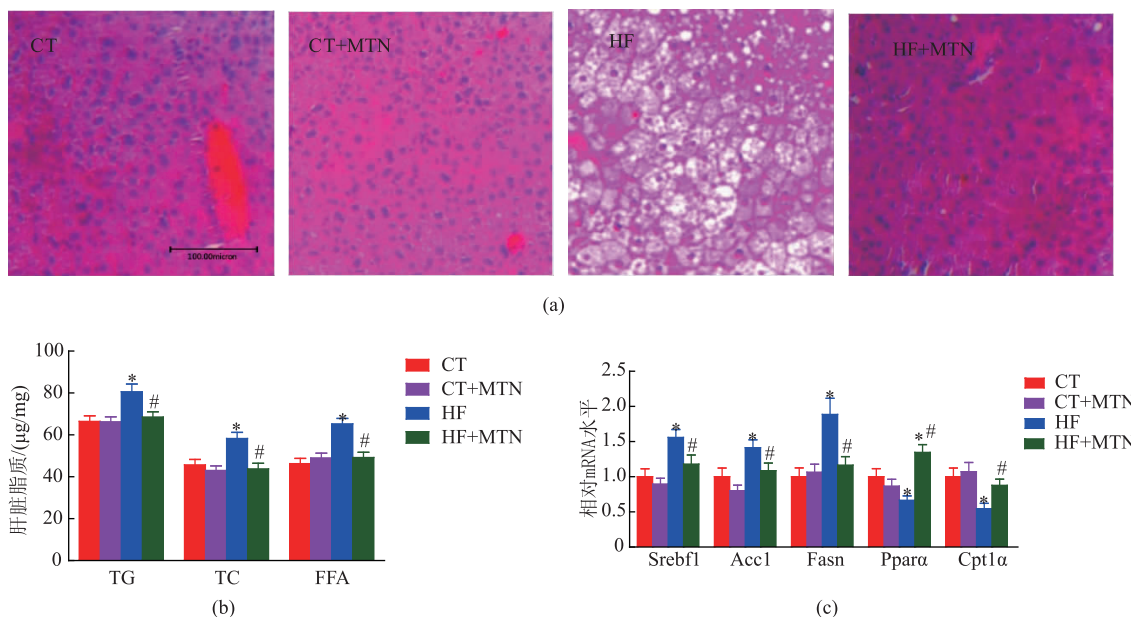


图 2 杨梅酮对高脂日粮小鼠肝脏脂质水平及脂质代谢相关基因表达的影响

Fig. 2 Effects of myricetin on hepatic lipid profiles and lipid metabolism related genes expressions of mice fed with a high-fat diet

3 讨论

杨梅酮,3,5,7,3',4',5'-六羟基黄酮,又名杨梅素,具有很强的抗氧化活性。另外,杨梅酮还具有抗炎、抗癌、降糖、保肝等药理作用^[4-9]。在大鼠原代

肝细胞培养实验中,杨梅酮能够阻止铁诱导的脂质过氧化^[2],防止 DNA 氧化损伤^[3]。黄栌的甲醇提取物中杨梅酮含量最高,该提取物能够保护焦赭酸诱导的肝脏毒性^[10]。另外,杨梅酮可能通过增加肝脏糖原合成,降低糖尿病大鼠的血糖,改善高甘油三酯血

症^[11],然而关于杨梅酮对脂质紊乱的调节作用研究较少。

研究表明杨梅酮改善胰岛素抵抗,促进能量利用,减轻肥胖,可能与其调节脂质代谢相关^[12]。杨梅酮能够增加能量消耗和自主活动,促进脂肪作为底物供能,调节高脂膳食诱导的脂质代谢紊乱,减少肝脏脂肪沉积,同时,肝脏氧化还原状态明显改善,丙二醛水平显著下降,可能是其改善脂质代谢的部分原因。Chang 等^[13]研究发现杨梅酮通过上调大鼠肝脏 PPAR α ,下调 SREBP 的表达促进脂肪酸氧化,抑制脂质堆积。本实验与此结果一致,杨梅酮调节

脂质代谢基因的表达,如 *Srebf1*。*Srebf1* 作为肝脏脂质感受器,激活脂肪酸合成相关酶的表达,如 *Scd-1* 和 *Fasn*^[14]。在本研究中,杨梅酮能够下调脂肪合成相关基因的表达,上调脂肪酸氧化相关基因的表达,可能是杨梅酮治疗脂肪肝的潜在机制。

4 结 语

杨梅酮对高脂诱导的肥胖小鼠脂肪肝有显著的改善作用,初步推测可能与其调节氧化应激、促进能量消耗、改变脂质代谢相关基因的表达相关,其具体作用机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] CANI P D, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. **Diabetes**, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [2] MOREL I, ABALEA V, SERGENT O, et al. Involvement of phenoxyl radical intermediates in lipid antioxidant action of myricetin in iron-treated rat hepatocyte culture[J]. **Biochemical Pharmacology**, 1998, 55(9): 1399-1404.
- [3] ABALEA V, CILLARD J, DUBOS M P, et al. Repair of iron-induced DNA oxidation by the flavonoid myricetin in primary rat hepatocyte cultures[J]. **Free Radical Biology and Medicine**, 1999, 26(11): 1457-1466.
- [4] ROLO A P, TEODORO J S, PALMEIRA C M. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. **Free Radical Biology and Medicine**, 2012, 52(1): 59-69.
- [5] INOUE M. Protective mechanisms against reactive oxygen species[J]. **The liver: biology and pathobiology New York: Raven**, 1994: 443-459.
- [6] XIE Zhenxing, LI Xiu, GENG Xu, et al. GABA inhibits the liver oxidative stress and hepatic steatosis in high-fat diet-fed obese mice[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2015, 34(6): 613-620. (in Chinese)
- [7] LU Jun, REN Difeng. Anti-oxidant and hepato-protective effect of *Spirulina platensis* in VIVO[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2009, 28(6): 777-780. (in Chinese)
- [8] SURH Y J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals[J]. **Nature Reviews Cancer**, 2003, 3(10): 768-780.
- [9] ZHANG X, LING Y, YU H, et al. Studies on mechanism of myricetin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG-2 cells [J]. **Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica**, 2010, 35(8): 1046-1050.
- [10] MATIC S, STANIC S, BOGOJEVIC D, et al. Methanol extract from the stem of *Cotinus coggygria* Scop., and its major bioactive phytochemical constituent myricetin modulate pyrogallol-induced DNA damage and liver injury[J]. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, 2013, 755(2): 81-89.
- [11] ONG K C, KHOO H E. Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats [J]. **Life Sciences**, 2000, 67(14): 1695-1705.
- [12] LIU I M, TZENG T F, LIOU S S, et al. Myricetin, a naturally occurring flavonol, ameliorates insulin resistance induced by a high-fructose diet in rats[J]. **Life Sciences**, 2007, 81(21): 1479-1488.
- [13] CHANG C J, TZENG T F, LIOU S S, et al. Myricetin increases hepatic peroxisome proliferator-activated receptor α protein expression and decreases plasma lipids and adiposity in rats [J]. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2012, 2012, article ID 787152.
- [14] JEON T I, OSBORNE T F. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism [J]. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 2012, 23(2): 65-72.