

桑葚提取物通过谷胱甘肽系统改善代谢相关脂肪性肝病大鼠的氧化应激肝损伤机制研究

朱波, 蒋素文, 胡爱荣, 孟依娜, 王家岚, 范莹, 林恩, 金梦涵, 张豪锦

【摘要】目的 探讨桑葚提取物改善高脂质饮食诱导代谢相关脂肪性肝病(MASLD)大鼠肝损伤的抗氧化应激机制。**方法** 清洁级 SD 大鼠 65 只, 依据随机数字表法分为正常组($n=10$)和模型复制组($n=50$), 建模持续 8 周。第 9 周起, 将模型复制组大鼠随机分为模型组, 桑葚提取物低剂量、中剂量、高剂量组, 异甘草酸镁对照组, 每组各 10 只。各治疗组予相应药物灌胃, 正常组及模型组予等量 0.9%氯化钠注射液, 持续 6 周; 第 6、8 周取 5 只大鼠检测相关指标来判定模型是否复制成功。测定各组大鼠体重, 肝组织匀浆超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及过氧化氢酶(CAT)水平, HE 染色及油红 O 染色观察肝组织病理学变化与脂滴分布状况, 荧光显微镜观察新鲜肝组织活性氧(ROS)水平, 蛋白质免疫印迹法测定肝组织谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)、谷胱甘肽(GSH)、GSH-Px 和甘肽 S-转移酶 3(GST3)蛋白表达水平。**结果** 与正常组比较, 模型组体重增长较快, 脂肪肝变显著, 肝脏油红 O 染色强阳性, 肝组织匀浆 SOD、GSH-Px、CAT 酶活性下降, 肝组织整体细胞 ROS 荧光信号显著增强, GCLC、GSH、GSH-Px 及 GST3 蛋白表达水平均下降(均 $P < 0.05$)。与模型组比较, 桑葚提取物各剂量组体重增长均得到不同程度控制(均 $P < 0.05$); 脂肪肝变均不同程度改善, 肝组织油红 O 染色强度不同程度减轻; 低、高剂量的肝组织 SOD、GSH-Px 水平均增高(均 $P < 0.05$), 低、中、高剂量组 CAT 水平均增高(均 $P < 0.05$); 肝组织整体细胞 ROS 水平荧光信号减弱, 呈剂量依赖性; 肝组织 GCLC、GSH、GSH-Px 及 GST3 蛋白的相对表达量均呈剂量依赖性增加, 桑葚提取物高剂量组改善更为显著(均 $P < 0.05$)。**结论** 桑葚提取物对高脂饮食诱导 MASLD 大鼠肝损伤具有良好的保护功效和抗氧化应激作用, 其保护机制可能与 GSH 氧化还原系统的改善有关。

【关键词】 代谢相关脂肪性肝病; 桑葚提取物; 大鼠; 氧化应激; 谷胱甘肽

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.003

【中图分类号】 R575.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)04-0340-06

Mulberry extract improves oxidative stress injury in rats with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease through glutathione system

ZHU Bo, JIANG Suwen, HU Airong, MENG Yina, WANG Jialan, FAN Ying, LIN Ken, JIN Menghan, ZHANG Haojin (Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To explore the antioxidant stress mechanism of mulberry extract in improving liver injury in rats with high-fat diet-induced metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease(MASLD). **Methods** Sixty-five Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal group (ten rats, normal feed) and model group (fifty rats, high-fat feed) according to the random number table method, modeling lasted for eight weeks. The model rats were randomly divided into model group, intervention groups (mulberry extract low dosage, moderate dosage, and high dosage), and positive control group (magnesium isoglycyrrhizinate) with ten rats per group at the 9th week. The intervention groups were given the corresponding drugs by gavage, while the normal group and model group were given the same amount of saline for six weeks. The model rats were confirmed at sixth, eighth week. The change of body mass of rats in each group, and the levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GSH-Px) of liver homogenate were detected.

基金项目: 宁波市科技计划项目(202003N4209); 宁波市省市共建医学重点学科(2016-S04); 宁波市级医疗卫生品牌学科项目(PPXK2024-04); 浙江省中医药科技计划项目(2018ZB118)

作者单位: 315010 宁波, 宁波市第二医院(朱波、蒋素文、胡爱荣); 绍兴文理学院附属医院(孟依娜); 温州医科大学研究生院(王家岚); 绍兴文理学院医学院(范莹、张豪锦); 宁波大学医学部(金梦涵)

通信作者: 胡爱荣, Email: huairong@ucas.edu.cn

HE staining and oil red O staining were used to observe the histopathological changes and lipid droplet distribution in liver. The damage degrees of reactive oxygen species (ROS) in fresh liver tissue was observed by fluorescence microscope, the protein expressions of glutamate cysteine ligase catalytic (GCLC), glutathione (GSH), GSH-Px, and glutathione S-transferase 3 (GST3) in liver tissue were detected by Western blot. **Results** Compared with the normal group, the body mass of the model group increased faster and the liver fat changed significantly; the oil red O staining was strongly positive; the SOD, GSH-PX and CAT enzyme activities in liver tissue homogenate were decreased, ROS fluorescence signal was significantly enhanced, while the protein expressions of GCLC, GSH, GSH-PX and GST3 were decreased (all $P < 0.05$). Compared with the model group, the growth of body mass in intervention groups were controlled to varying degrees, the liver fatty changes were improved in different degree, and the staining intensity of oil red O in liver tissue was reduced in different degree. The levels of SOD, GSH-PX were increased in mulberry extract low dosage, high dosage groups (all $P < 0.05$), and the level of CAT was increased in each intervention groups (all $P < 0.05$). The fluorescence signal of ROS in liver tissue was decreased in a dose-dependent manner, the protein expressions of GCLC, GSH, GSH-Px, and GST3 were increased in a dose-dependent manner, while the improvement in high dosage group was more significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** Mulberry extract has good protective effect and anti-oxidative stress on liver injury induced by high fat diet in MASLD rats, and its protective mechanism may be related to the improvement of GSH redox system.

【Key words】 Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Mulberry extract; Rats; Oxidative stress; Glutathione [Modern Practical Medicine, 2025, 37(4): 340-345]

代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)是临床常见的慢性进展性肝病^[1-2], 据估计, 全球成人 MASLD 患病率为 38%, 儿童和青少年约 13%^[3]。由于 MASLD 发病机制复杂, 针对其单靶点或单环节的干预措施疗效均不佳^[4-5]。桑葚属于“药食同源”名录品种, 对 2 型糖尿病(T2DM)、心脑血管疾病等代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)有较好的防治功效^[6]。MASLD 亦是 MetS 的一个组分, 其发生发展与糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及氧化应激损伤相关^[7]。本研究通过构建 MASLD 肝损伤大鼠模型(高脂饮食), 来探讨桑葚提取物对大鼠 MASLD 氧化应激肝损伤的保护作用及其可能机制, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物与用药 65 只雄性、清洁级 Sprague Dawley (SD) 大鼠, 体质量 140 ~ 170 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 实验动物许可证号 SCXK(沪)2018-0004, 合格证编号 20170005009340, 本研究获得宁波大学实验动物伦理委员会批准(编号: 2017-036)。大鼠普通饲料符合 GB14924.3 通用质量标准, 构建 MASLD 模型采用的高脂饲料配方参照文献[8]。桑葚提取物符合 GMP 标准, 由西安普瑞斯生物工程有限公司提供, 批号 ZHH20190429,

纯度 99%, 花青素含量 25%; 阳性对照抗炎护肝药物异甘草酸镁注射液购于南京正大天晴制药有限公司, 国药准字 H20051942, 生产批号 190604104。

1.2 试剂和主要仪器 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)及肝组织活性氧(reactive oxygen species, ROS)DCFH-DA 法检测试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供, 批号分别为 A001-3-2、A007-1-1、A005-1-2 及 E004。GSH-Px 及谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate cysteine ligase, catalytic, GCLC)重组兔单克隆抗体(批号 EM1901-56、ET1704-38), 谷胱甘肽(glutathione, GSH)及谷胱甘肽 S-转移酶 3(glutathione S-transferase 3, GST3)小鼠单克隆抗体(批号 ET7107-62、EM1801-18)均由杭州华安生物技术有限公司提供。抗兔二抗及抗小鼠二抗购自 Cell Signaling Technology (CST) 公司(批号 93702S、7076)。德国 Leica 公司正置荧光显微镜(DM4000B), 美国 Bio-Rad 公司 PowerPacHC 电泳仪、蛋白电泳垂直电泳槽、蛋白电泳转移电泳槽, 凝胶成像仪由上海勤翔科学仪器公司提供(GenoSens1510)。

1.3 MASLD 建模及药物干预 大鼠 MASLD 模型构建方法及分组用药方案参照文献[8], 60 只大鼠随机数字表法分为正常组($n=10$)和模型复制组($n=50$), 建模持续 8 周; 第 9 周起, 将模型复制组大

鼠随机分为模型组, 桑葚提取物低剂量、中剂量、高剂量组, 异甘草酸镁对照组, 每组各 10 只。各治疗组予相应药物灌胃, 对照组及模型组予等量 0.9% 氯化钠注射液, 持续 6 周。于第 6、8 周末取 5 只大鼠 (第 6 周末处死 3 只、第 8 周末处死 2 只) 检测血清肝功能、血清脂质和肝脏病理改变 (HE 染色) 来判断动物模型复制成功与否。

1.4 肝组织病理学及氧化应激指标测定 肝组织取材及切片, HE 及油红 O 染色, 肝组织匀浆荧光显微镜检测方法均参考文献 [8]。肝组织匀浆中 SOD、CAT 及 GSH-Px 等测定依据相应试剂盒的要求操作。肝组织整体细胞 ROS 的检测以 DCFH-DA 荧光探针为标记, 其含量与荧光的强度相对应。

1.5 肝组织氧化应激指标蛋白表达 保存于液氮中的部分肝组织用于蛋白质免疫印迹检测。蛋白提取所有步骤均在冰上进行, 取 50 mg 肝组织匀浆, 加 500 μ l 细胞裂解液, 冰浴 15 min, 旋涡震荡, 使细胞充分裂解; 4 $^{\circ}$ C, 12 000 g 离心 5 min, 上清即为所提取蛋白, 以 BCA 蛋白检测试剂盒测定。将各组蛋白原液稀释为 2 μ g/ μ l 的工作液, 蛋白上样量为 20 μ g。制作 5% 浓缩胶和 12% 分离胶, 上样并以 80 V 恒压电泳 30 min 及 120 V 电泳 85 min。4 $^{\circ}$ C, 100 V, 80 min 转膜, 封闭 2 h。封闭结束洗去封闭液, 加相应一抗, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。洗膜后加二抗孵育 2 h。于膜上涂布发光液 (避光), 暗室曝光。以 GAPDH 作为蛋白内参, 计算 GSH、GSH-Px、GCLC 及 GST3 蛋白相对表达量。

1.6 统计方法 数据采用 SPSS 20.0 软件分析, 计量数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 多组间比较采用 F 检验, 多重比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体质量变化 各组大鼠初始体质量差异无统计学意义 ($F=1.55, P > 0.05$), 第 8 周末体质量差异有统计学意义 ($F=25.91, P < 0.05$), 模型组体质量增长较快, 各药物干预组体质量都得到不同程度控制 (均 $P < 0.05$), 桑葚提取物低、高剂量组体质量较轻, 见表 1。

2.2 MASLD 大鼠组织病理学的改变 正常组大鼠

肝细胞形态无异常, 肝细胞大小均匀、排列规律、分界清楚, 细胞核大而圆, 位于细胞中央, 肝小叶的结构清晰且完整。模型组大鼠肝细胞体积增大, 细胞质显得疏松, 细胞内充满大小不等的脂滴空泡, 部分肝细胞气球样变, 肝细胞索 (肝板) 排列凌乱, 汇管区可见淋巴细胞浸润, 肝腺泡 3 区出现纤维化。相比模型组, 桑葚提取物低剂量组肝细胞内仍可见一定数量脂滴空泡, 但肝细胞索 (肝板) 排列及肝细胞肿大有一定程度的改善, 桑葚提取物中剂量组、高剂量组及异甘草酸镁对照组肝细胞脂肪变性损伤明显改善, 少见脂滴空泡, 细胞核大小恢复正常, 肝细胞索 (肝板) 较整齐, 且桑葚提取物高剂量组优于桑葚提取物中剂量组, 见图 1。

2.3 MASLD 大鼠肝组织油红 O 染色改变 肝组织油红 O 染色脂滴呈红色, 肝细胞核蓝色。正常组大鼠肝细胞形态无异常, 未见脂滴沉积。模型组大鼠肝细胞中红色脂滴成簇聚集, 含脂滴的细胞数占比为 60%~70%。桑葚提取物低剂量与中剂量大鼠肝细胞中脂肪沉积均一定程度减轻, 含脂滴的细胞数占比分别为 20%~30% 和 10%~15%; 桑葚提取物高剂量与异甘草酸镁对照组大鼠肝脏油红 O 染色不明显, 肝脏脂肪的沉积明显减轻, 与正常大鼠相近, 见图 2。

2.4 MASLD 大鼠肝组织氧化应激指标改变 各组大鼠肝组织 SOD、CAT 及 GSH-Px 水平差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。模型组 SOD、CAT 及 GSH-Px 均低于正常组 (均 $P < 0.05$)。桑葚提取物低剂量、中剂量及高剂量组大鼠肝组织 SOD 水平均高于模型组 (均 $P < 0.05$), 且桑葚提取物低、高剂量组高于中剂量组 (均 $P < 0.05$)。桑葚提取物低剂量、高剂量及异甘草酸镁对照组 GSH-Px 水平均高于模型组 (均 $P < 0.05$), 桑葚提取物低剂量、中剂量、高剂量及异甘草酸镁对照组 CAT 水平均高于模型组 (均 $P < 0.05$)。桑葚提取物低剂量组 SOD、CAT 水平均

表 1 6 组 MASLD 大鼠体质量变化 g

分组	例数	初始	最终
正常组	10	156.80 $\pm$ 6.76	414.00 $\pm$ 9.07
模型组	10	159.10 $\pm$ 12.42	581.00 $\pm$ 43.32 ^a
桑葚提取物低剂量组	10	164.20 $\pm$ 6.89	486.00 $\pm$ 41.69 ^b
桑葚提取物中剂量组	10	162.40 $\pm$ 4.74	511.00 $\pm$ 25.58 ^b
桑葚提取物高剂量组	10	158.60 $\pm$ 5.66	478.00 $\pm$ 29.17 ^b
异甘草酸镁对照组	10	164.10 $\pm$ 8.62	503.00 $\pm$ 39.73 ^b

注: 与正常组比较, $aP < 0.05$; 与模型组比较, $bP < 0.05$

高于异甘草酸镁对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

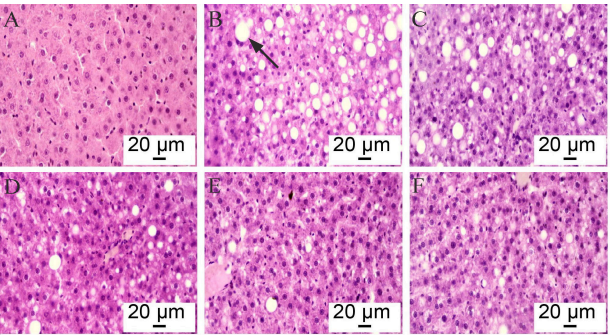
模型组大鼠肝组织整体细胞 ROS 荧光信号显著增强,桑葚提取物低剂量、中剂量、高剂量及异甘草酸镁对照组大鼠肝组织整体细胞 ROS 水平荧光信号显著减弱,且呈剂量依赖性,见图 3。

2.5 MASLD 大鼠肝组织 GSH、GSH-Px、GCLC 及 GST3 蛋白表达 GSH、GSH-Px、GCLC 及 GST3 蛋白分别在 56 kD、22 kD、73 kD 及 23 kD 处出现条带,见图 4。模型组大鼠肝组织 GSH、GSH-Px、GCLC 及

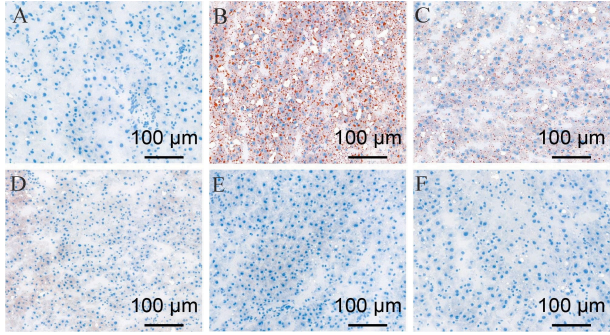
GST3 蛋白的相对表达量均低于正常组(均 $P < 0.05$)。对比模型组,桑葚提取物低剂量、中剂量及高剂量组 GSH、GSH-Px、GCLC 及 GST3 蛋白的相对表达量均不同程度增加,呈现剂量依赖性改善(均 $P < 0.05$),见图 5。

3 讨论

MASLD 包括非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(non-



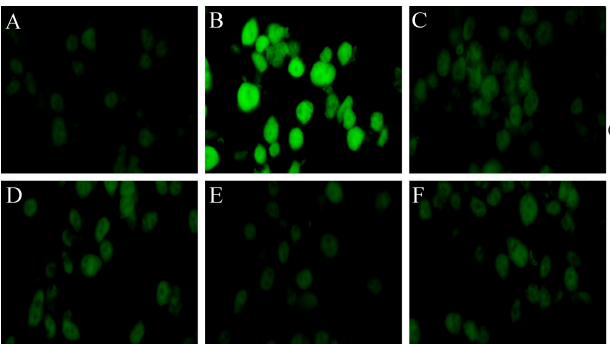
注:A 为正常组;B 为模型组;C 为桑葚提取物低剂量组;D 为桑葚提取物中剂量组;E 为桑葚提取物高剂量组;F 为异甘草酸镁对照组
图 1 6 组大鼠肝脏组织病理学(HE 染色,箭头为脂肪滴空泡)



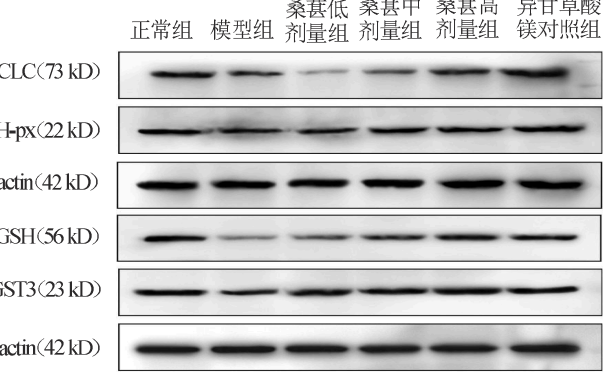
注:A 为正常组;B 为模型组;C 为桑葚提取物低剂量组;D 为桑葚提取物中剂量组;E 为桑葚提取物高剂量组;F 为异甘草酸镁对照组
图 2 6 组大鼠肝组织油红 O 染色图(脂滴呈红色)

表 2 6 组大鼠肝组织 SOD、CAT 及 GSH-Px 水平比较				U/mg
分组	例数	SOD	GSH-Px	CAT
正常组	10	133.00±11.20	734.34±31.01	126.60±7.48
模型组	10	114.21±5.83 ^a	661.76±41.45 ^a	105.43±8.07 ^a
桑葚提取物低剂量组	10	137.70±25.20 ^{bc}	702.30±34.90 ^b	135.07±12.20 ^{bc}
桑葚提取物中剂量组	10	128.90±14.69 ^b	664.88±12.39	121.69±7.80 ^b
桑葚提取物高剂量组	10	132.78±15.00 ^b	711.81±9.95 ^b	130.75±10.11 ^b
异甘草酸镁对照组	10	123.04±13.96	715.15±39.31 ^b	124.19±16.56 ^b
F 值		2.99	8.90	8.91
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

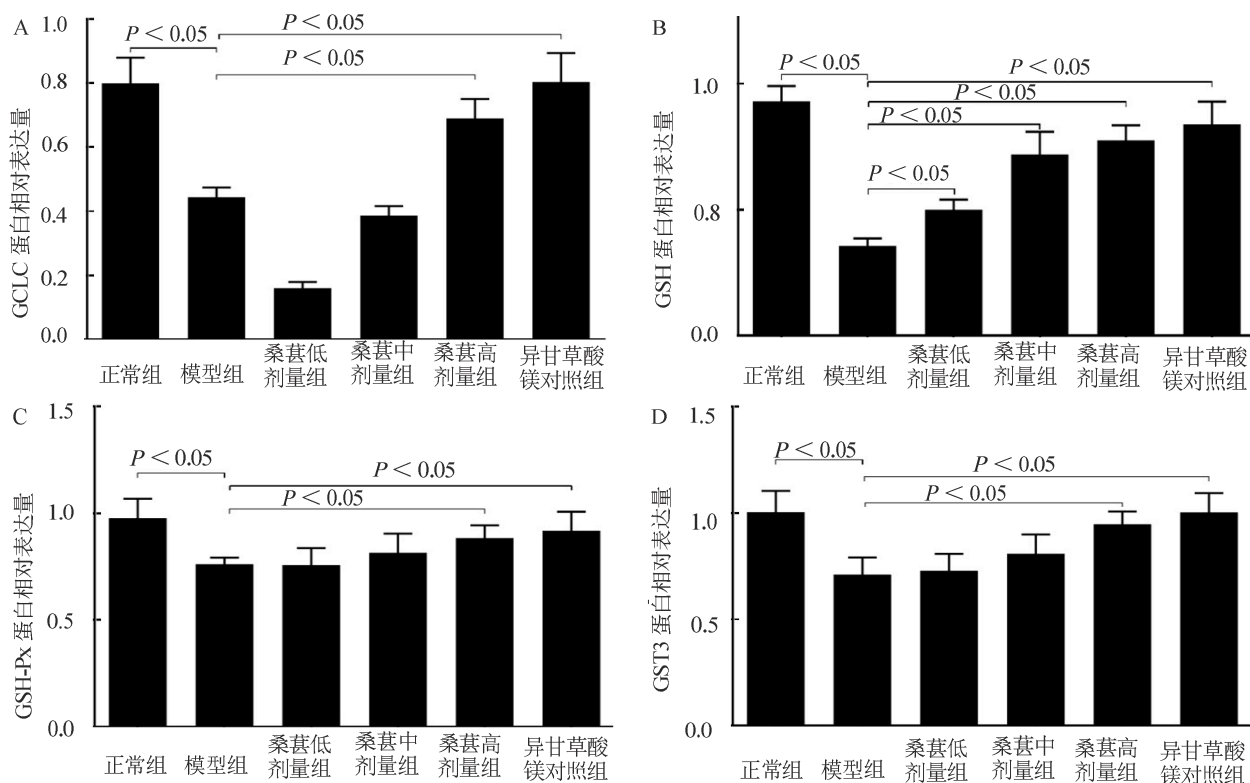
注:SOD 为超氧化物歧化酶,GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶,CAT 为过氧化氢酶;与正常组比较,a $P < 0.05$;与模型组比较,b $P < 0.05$;与异甘草酸镁对照组比较,c $P < 0.05$



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为桑葚提取物低剂量组;D 为桑葚提取物中剂量组;E 为桑葚提取物高剂量组;F 为异甘草酸镁对照组。
绿色荧光越强,ROS 含量越高
图 3 6 组大鼠肝脏的 ROS 荧光染色图(DCFH-DA 法)



注:GCLC 为谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基,GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶,GSH 为谷胱甘肽,GST3 为谷胱甘肽 S-转移酶 3
图 4 6 组大鼠肝组织 GCLC、GSH、GSH-Px 及 GST3 蛋白电泳图



注: GCLC 为谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基, GSH 为谷胱甘肽, GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶, GST3 为谷胱甘肽 S-转移酶 3。A 为肝组织 GCLC 蛋白相对表达量, B 为肝组织 GSH 蛋白相对表达量, C 为肝组织 GSH-Px 蛋白相对表达量, D 为肝组织 GST3 蛋白相对表达量

图 5 6 组大鼠肝脏 GCLC、GSH、GSH-Px 及 GST3 蛋白相对表达量比较

alcoholicsteatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌,是一种与 IR、遗传易感性和代谢紊乱(营养过剩)密切相关的氧化应激性肝病及慢性进展性肝病^[1,9-10]。MASLD 的治疗强调系统化综合干预,但除了生活方式的干预,具备 MASLD 治疗适应证的药物极少^[11,9]。中医认为 MASLD 属“肝癖”,其病机主要为喜食肥甘厚腻,致脾胃受损,运化失司,湿浊内生,且生活不规律,劳逸失度,情志抑郁或情急易怒,加之他病传变;患者肝气郁结,脾虚痰阻,痰、湿、瘀互结,气滞血瘀等,致气血运行不畅雍塞脉络,痰浊与气血搏结日久,过多蓄积肝脏,遂成以胁肋胀痛为主要表现的多脏器受损的病证^[11-12]。基于多靶点、多途径效应,中医药治疗本病取得了较显著的进展^[12-13]。

桑葚浆果富含维生素 C、必需氨基酸、多糖和矿物质元素等营养物质和药效物质,硒的含量是猕猴桃的 10 倍和苹果的 8 倍,此外桑葚中还富含花青苷、白藜芦醇等多酚类天然自由基清除剂,对氧化应激损伤相关自由基均有较好的清除功效^[14-15]。中医认为,桑葚具有滋补肝肾、生津润燥、增强免疫功能、滋阴补血和延缓衰老的功效,对肥胖、MASLD、T2DM、

心脑血管疾病等 MetS 相关疾病均有较好的防治作用^[16-17]。笔者前期研究提示桑葚提取物对 MASLD 大鼠脂质代谢及肝功能具有良好改善作用^[17],本研究包括 MASLD 大鼠体质量的减轻、肝脏病理的改善等方面,均提示桑葚提取物各剂量组对 MASLD 大鼠肥胖、肝脂肪变和肝脏损伤均有较好的治疗作用。

MASLD 的发生发展致病机制主要为“二、三次打击”学说^[11,9-10],IR 导致游离脂肪酸在肝内大量蓄积,造成“第一次打击”;而氧化应激、脂质过氧化损伤形成“第二次打击”,更是促使 MASLD 肝脏炎症与肝纤维化进展的关键因素。笔者前期研究发现桑葚提取物可显著降低 MASLD 大鼠肝组织丙二醛(MDA)水平,增加肝组织腺苷三磷酸(ATP)水平,并可能通过影响肝组织转录因子 NF-E2 相关因子 2-抗氧化反应元件相关基因(I 型血红素抗氧化酶、谷氨酰半胱氨酸合成酶、谷胱甘肽 S-转移酶 P-1 等)的表达发挥抗氧化应激效应^[8]。本研究发现, MASLD 的发生发展过程中伴随着肝组织整体细胞 ROS 水平的增加,以及 SOD、CAT 和 GSH-Px 酶活性的下降,而桑科植物提取物(桑葚、桑叶等)能降低肝细胞

ROS 水平,提升 SOD、GSH-Px 和 CAT 酶活性,改善 IR,清除自由基,发挥抗氧化应激作用^[14-16]。

GSH 为机体内一种重要的非酶类抗氧化活性物质,GSH 氧化还原系统能够动态调节机体氧化还原的平衡,防止氧化损伤,清除自由基。GSH-Px 是机体广泛存在的特异性过氧化氢分解酶,是机体重要的自由基捕获酶,以保护细胞膜结构和功能的完整。GSH-Px 在过氧化物的解毒过程中利用 GSH 作为辅因子,催化 GSH 为氧化型谷胱甘肽,促进有毒的过氧化物还原为无毒的羟基化合物和过氧化氢的分解^[18]。GCLC 为调节 GSH 水平的合成关键酶^[19]。GSTs 是一种 II 相代谢酶,是 GSH 结合反应的关键酶,可催化毒性物质的亲电子基团与 GSH 的巯基结合,发挥解毒作用^[19]。MASLD 的发生发展过程中出现肝组织 GSH-Px 酶活性的明显下降,GSH、GSH-Px、GCLC 及 GST3 蛋白表达的下降,而桑葚提取物能促进 GSH 氧化还原系统中 GSH-Px、GCLC 及 GST3 蛋白的表达、并改善 GSH-Px 酶的活性,且高剂量组的改善效果最为显著。核因子 E2 相关因子 2 是调节 GSH 氧化还原系统的重要转录因子^[18,20],桑葚提取物的抗氧化应激效应可能通过 Nrf2 通路实现^[8]。

综上所述,桑葚提取物对高脂饮食诱导 MASLD 大鼠的肥胖、肝脂肪变及肝损伤具有良好的预防保护功效和抗氧化应激作用,其保护机制可能与桑葚提取物改善 GSH 氧化还原系统有关。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 朱波:实验操作、数据采集、论文撰写;蒋素文:实验操作、数据采集;胡爱荣:实验设计、数据分析、经费支持;孟依娜、王家岚:实验操作、数据采集;范莹、林昱、金梦涵、张豪锦:数据采集

参 考 文 献

- [1] 范建高,徐小元,南月敏,等.代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)[J].实用肝脏病杂志,2024,27(4):494-510.
- [2] WANG J L, JIANG S W, HU A R, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: Current status and future perspective[J]. Heliyon, 2024, 10(5): e27325.
- [3] LAZARUS J V, MARK H E, ALLEN A M, et al. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2023, 79(3): 618-634.
- [4] THOMAS J A, KENDALL B J, EL-SERAG H B, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer risk in people with non-alcoholic fatty liver

- disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(2): 159-169.
- [5] LEUNG P B, DAVIS A M, KUMAR S. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. JAMA, 2023, 330(17): 1687-1688.
- [6] MAQSOOD M, ANAM S R, SAHAR A, et al. Mulberry plant as a source of functional food with therapeutic and nutritional applications: A review[J]. J Food Biochem, 2022, 46(11): e14263.
- [7] LEE H H, LEE H A, KIM E J, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease[J]. Gut, 2024, 73(3): 533-540.
- [8] 汪东辉,蒋素文,胡爱荣,等.桑葚改善大鼠非酒精性脂肪性肝病的氧化应激损伤[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(6):609-616.
- [9] RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, SIDDIQUI M S, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1797-1835.
- [10] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. J Hepatol, 2024, 81(3): 492-542.
- [11] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南(患者科普版)[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(12):1153-1156.
- [12] 中华中医药学会肝胆病分会. 非酒精性单纯性脂肪性肝病未病干预指南[J].中西医结合肝病杂志,2024,34(1):后插 1-后插 6.
- [13] 刘静,苏洁,吴雯琰,等.白术不同提取物对非酒精性脂肪肝模型小鼠的作用研究[J].中药药理与临床,2023,39(5):75-82.
- [14] 孟依娜,蒋素文,胡爱荣,等.桑葚提取物药理学价值的基础研究进展[J].现代实用医学,2020,32(2):274-277.
- [15] WANG Y F, ZHANG M J, BAO L J, et al. Metabolomic and transcriptomic analysis of flavonoids biosynthesis mechanisms in mulberry fruit (Hongguo 2) under exogenous hormone treatments[J]. Plant Physiol Biochem, 2024, 212: 108773.
- [16] TAM D N H, NAM N H, ELHADY M T, et al. Effects of mulberry on the central nervous system: A literature review[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(2): 193-219.
- [17] 蒋焱,蒋素文,胡爱荣,等.桑葚对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠脂质代谢的影响[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(5):407-412.
- [18] TAN M Y, YIN Y F, MA X, et al. Glutathione system enhancement for cardiac protection: Pharmacological options against oxidative stress and ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 131.
- [19] WEI Y, LU M, MEI M, et al. Pyridoxine induces glutathione synthesis via PKM2-mediated Nrf2 transactivation and confers neuroprotection[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 941.
- [20] 张小波,张永,罗雅琪,等.黄连红曲药对调控 Nrf2/HO-1 通路改善非酒精性脂肪肝的作用研究[J].中药药理与临床,2023,39(4):19-24.

收稿日期:2024-11-01

(本文编辑:钟美春)