

消化系统疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001757

人参皂苷 Rg1 对小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用和机制研究

徐雅姝, 黄文祥, 阳 成, 章述军, 赵罗乐, 秦圆圆

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨人参皂苷(ginsenoside, Rg1)对高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的改善作用及可能的机制。**方法:**将 42 只健康成年 C57/BL 雌性小鼠随机分为对照组、模型组、Rg1 低剂量组、Rg1 高剂量组、二甲双胍组, 对照组和模型组每组各 9 只小鼠, 其余小组每组各 8 只小鼠。对照组给予普通饲料喂养, 其余各组给予高脂饲料喂养, 持续喂养 16 周。16 周后, 对照组和模型组给予 0.9% 生理盐水 20 mL/(kg·d)灌胃, Rg1 低剂量组给予人参皂苷 Rg1 20 mg/(kg·d)灌胃, Rg1 高剂量组给予人参皂苷 Rg1 40 mg/(kg·d)灌胃, 二甲双胍组给予二甲双胍 150 mg/(kg·d)灌胃。持续治疗 4 周后采集各组小鼠血清和肝脏组织。观察各组肝组织病理学形态, 测定血清转氨酶及血脂水平、肝组织匀浆中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的含量及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与炎症小体相关蛋白的表达情况。**结果:**Rg1 低、高剂量组血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)分别为(41.87 ± 10.64)、(43.46 ± 13.84) U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)分别为(159.56 ± 21.29)、(159.56 ± 25.01) U/L, 甘油三酯(triglyceride, TG)分别为(0.69 ± 0.15)、(0.75 ± 0.12) U/L, 均明显低于模型组($P=0.001$, $P=0.010$, $P=0.000$), 肝组织脂肪变性程度明显轻于模型组($P=0.000$)。Rg1 能降低 FFA, MDA 含量, 提高 SOD 活力(均 $P=0.000$)。Rg1 能下调 GRP78、CHOP、Caspase12、NLRP3、IL-1 β 蛋白的表达($P=0.000$, $P=0.003$)。**结论:**Rg1 可能通过提高抗氧化酶活性、抑制 ERS 相关分子及炎症小体活化来改善 NAFLD。

【关键词】非酒精性脂肪肝; 人参皂苷 Rg1; 氧化应激; 内质网应激; 炎症小体**【中图分类号】**R575.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-02-10

Effect of ginsenoside Rg1 against non-alcoholic fatty liver disease in mice and its mechanism

Xu Yashu, Huang Wenxiang, Yang Cheng, Zhang Shujun, Zhao Luole, Qin Yuanyuan

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of ginsenoside Rg1 on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in mice induced by high fat diet and its possible mechanism. **Methods:** A total of 42 healthy female adult C57/BL mice were randomly divided into the control group, model group, Rg1 low dose group, Rg1 high dose group, and metformin group, with 9 mice in each of the previous two groups and 8 in each of the latter. The control group was fed with the normal diet, while the others were fed with the high fat diet, and the feeding was continued for 16 weeks. Then the mice were treated with gastric perfusion, among them, the control group and the model group were treated with normal saline 20 mL/(kg·d), Rg1 low dose group with Rg1 20 mg/(kg·d), Rg1 high dose group with Rg1 40 mg/(kg·d), and metformin group with Rg1 150 mg/(kg·d). After 4 weeks of treatment, the serum and liver tissues of each group were collected. The pathological morphology of liver tissue was observed. The serum transaminase, lipid levels, the content of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), free fatty acids (FFA) and the expression of endoplasmic reticulum stress (ERS) related proteins and inflammasome were measured. **Results:** In Rg1 low dose group and high dose group, the levels of serum alanine aminotransferase (ALT) were (41.87 ± 10.64) and (43.46 ± 13.84) U/L, the levels of aspartate aminotransferase (AST) were (159.56 ± 21.29) and (159.56 ± 25.01) U/L, and the levels of triglycerides (TG) were (0.69 ± 0.15) and (0.75 ± 0.12) U/L respectively, all of which were significantly lower than those in the model group ($P=0.001$, $P=0.010$, $P=0.000$). And the fatty degeneration degree of liver tissue in the two groups was also significantly smaller than that in the model group ($P=0.000$). Rg1 could reduce the contents of FFA and MDA, increase the vitality of SOD (all $P=0.000$), and down-regulate the expressions of GRP78, CHOP, Caspase12, NLRP3 and IL-1 β ($P=0.000$, $P=0.003$). Rg1 can also reduce the expression of endoplasmic reticulum stress related proteins and inflammasome activation ($P=0.000$, $P=0.003$). **Conclusion:** Rg1 may improve NAFLD by improving the activity of antioxidant enzymes and inhibiting the endoplasmic reticulum stress and inflammasome activation.

作者介绍:徐雅姝, Email: 1531823326@qq.com,

研究方向: 肝代谢障碍。

通信作者:黄文祥, Email: wenxiang_huang@163.com。**基金项目:**重庆市委基础科学与前沿技术研究重点资助项目

(编号: CSTC2015jcyjBX0079)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180531.0940.010.html>

(2018-05-31)

【Key words】non-alcoholic fatty liver; ginsenoside Rg1; oxidative stress; endoplasmic reticulum stress; inflammasome

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除过量饮酒的因素以外,脂肪 在肝脏的异常堆积,是代谢综合征在肝脏中的表现^[1]。非酒精性脂肪肝包括非酒精性脂肪性肝病和 非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),而 NASH 则有可能进展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌^[2]。近年来,NAFLD 已成为最常见的慢性肝病,影响全球四分之一的人口,严重威胁人类健康^[3]。而目前还没有授权专门用于临床治疗 NAFLD 的药物^[4]。人参皂苷 Rg1(gensenoside, Rg1)是人参中 提取的最有效的单体之一。近年来,已有不少研究证实 人参皂苷的药用价值,尤其在治疗肝脏疾病方面的 作用受到广泛关注^[5]。本课题组在前期研究^[6-7]发现, 在四氯化碳诱导的急性肝衰竭小鼠模型中,Rg1 可能通过内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)作用来缓解肝细胞凋亡。研究显示氧化应激和 内质网应激可能是 NAFLD 发生重要的作用机制之一。 本研究通过高脂饮食喂养的 C57/BL 小鼠建立 小鼠 NAFLD 模型,探讨人参皂苷 Rg1 对小鼠 NAFLD 的改善作用以及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及试剂

6~8 周健康 C57BL/6 雌性小鼠(SPF 级),体质量(20 ± 2) g,由重庆医科大学动物实验中心提供。高脂饲料(D12492)购 于美国 Research Diets 公司,普通饲料由重庆医科大学实验 动物中心提供。主要试剂:人参皂苷 Rg1(纯度>98%)、盐酸 二甲双胍(含量>98.5%)购自大连美仑生物技术有限公司;丙 二醇(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)检测试剂盒购自北京雷根 生物技术有限公司;总 RNA 提取试剂盒(离心柱)购自北京 百泰克生物技术有限公司、逆转录试剂盒、All-in-One cDNA Synthesis SuperMix、SYBR green II 均购自上海毕傲图生物科 技有限公司; β -actin 抗体、GRP78 抗体、CHOP 抗体、NLRP3 抗体均购自万类生物科技公司;Caspase12 抗体、IL-1 β 抗 体、抗兔 IgG HRP 辣根过氧化物酶标记均购自美国 Cell Sig- nal 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组 本研究符合重庆医科大学实验动物 伦理委员会所制定的伦理学标准(审批编号:20180901 号)。 将实验动物在光照 12 h、恒温 26 °C 环境中适应性喂养 1 周, 随后依据随机数表法将分为对照组、模型组、Rg1 低剂量组、 Rg1 高剂量组、二甲双胍组,对照组和模型组每组各 9 只,其

余小组每组各 8 只。

1.2.2 动物模型的建立及取材 对照组使用普通饲料喂养, 其余组使用高脂饲料(60%脂肪、20%蛋白质、20%碳水化 合物)喂养,自由摄取水和食物。16 周末,对照组和模型组中各 随机选取 1 只小鼠进行肝组织病理 HE 染色,证实模型组小 鼠非酒精性脂肪肝形成后,各组小鼠喂养条件不变,对照组 和模型组给予 0.9%生理盐水 20 mL/(kg·d)灌胃,Rg1 低剂量 组给予 20 mg/(kg·d),Rg1 高剂量组给予 40 mg/(kg·d),二甲 双胍组给予 150 mg/(kg·d)。20 周末,禁食不禁饮 12 h 后处 死老鼠。迅速摘除小鼠眼球取血清分离血清后,放于-80 °C 保存。 取出肝脏,称取肝脏湿重后迅速予冰生理盐水进行漂洗,将 肝脏其中一叶用 4%的多聚甲醛固定,用于石蜡切片制作,剩 余的新鲜肝脏组织存于-80 °C 保存。

1.2.3 血清生物化学指标的检测 全自动生化分析仪检测 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天冬 氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、甘油三酯 (triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂 蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低 密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL- C)。

1.2.4 组织切片 HE 染色观察肝组织病理学变化 常规石 蜡包埋、切片、HE 染色和中性树胶封片,光学显微镜下观察 肝组织病理变化。

1.2.5 肝组织匀浆检测 SOD、MDA、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA) 准确称取肝脏重量,按质量(g):体积(mL)=1:9 的 比例,加入 9 倍体积的生理盐水,冰水浴条件下机械匀浆,制成 10%匀浆,2 500 r/min,离心 10 min,取上清测定。用试剂盒法 测肝组织匀浆中 SOD、MDA、FFA 的含量。

1.2.6 Western blot 检测 剪取约 20 mg 肝脏组织,冰上研磨 后加入适当体积的 RIPA 裂解液与 PMSF 的混合溶液;匀浆器 充分匀浆,超声细胞破碎仪超 3 次;4 °C 离心机 12 000 r/min 离心 15 min;留取上清液;BCA 法测蛋白浓度后用 5 $\times$ 蛋白上 样缓冲液稀释配平,沸水中充分变性 8 min;蛋白样品加样后 经电泳、转膜致 PVDF 膜上;5%的脱脂奶粉封闭 1 h;4 °C 冷 藏室摇床过夜孵育相应一抗;TBST 洗膜 3 次 $\times$ 5 min;室温摇 床上孵育二抗 1 h;TBST 洗膜 3 次 $\times$ 5 min;ECL 试剂显影。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,所有数据均以均 数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。分析前行方差齐性检验,多组间比 较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 法,方差 不齐用非参数检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 人参皂苷 Rg1 能控制 NAFLD 小鼠体质量及肝脏湿重 造模期间,各组小鼠体质量都持续增高。造模 16 周后,

与对照组相比,高脂饮食喂养各组的小鼠体质量均明显增高。经过 4 周灌胃治疗后,与模型组相比,Rg1 治疗后小鼠的体质量、肝脏湿重都有所降低。而灌胃前后,与模型组平均体重上升相比,Rg1 治疗组平均体质量无明显变化,二甲双胍组小鼠的平均体质量下降明显,见表 1。

2.2 人参皂苷 Rg1 能降低 NAFLD 小鼠血清转氨酶及血脂水平

与对照组相比,模型组小鼠的血清转氨酶和血脂水平均明显增高($P<0.05$)。与模型组相比,Rg1 组和二甲双胍组血清 ALT、AST、TG 水平均明显降低($P<0.05$),血清 TC 水平有下降趋势。Rg1 不同剂量组的差异无统计学意义。见表 2。

2.3 人参皂苷 Rg1 能改善 NAFLD 小鼠肝脏脂肪变性程度

肝脏 HE 染色结果显示,对照组肝细胞形态正常,未见明显的变性、坏死,汇管区未见明显的炎性细胞或纤维组织增生;模型组的肝组织几乎被脂肪空泡取代,肝细胞气球样变性,汇管区内有炎性细胞浸润,未见纤维组织增生;Rg1 治疗组的肝组织内脂肪空泡散在分布;二甲双胍组脂肪空泡较多,但未见明显的炎症炎性细胞或纤维组织增生。从各组脂肪变性程度积分来看(表 3),模型组脂肪变性程度明显高于对照组($P=0.000$);各治疗组与模型组比也有显著差异(均 $P=0.000$);Rg1 高剂量组脂肪变性程度最轻。见表 3,图 1。

表 1 各组小鼠体质量、肝脏湿重 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	初始体质量	灌胃前体质量	灌胃后体质量	肝脏湿重
对照组	19.00 ± 0.95	23.41 ± 1.33	24.08 ± 1.27	1.94 ± 0.06
Rg1 低剂量组	19.04 ± 0.41	30.33 ± 3.95 ^a	30.98 ± 3.88 ^a	2.06 ± 0.07 ^b
Rg1 高剂量组	20.23 ± 0.47	30.30 ± 4.05 ^a	31.38 ± 3.79 ^a	2.06 ± 0.08 ^b
二甲双胍组	19.43 ± 0.93	34.73 ± 7.32 ^a	32.58 ± 6.24 ^a	2.25 ± 0.22 ^{ab}
模型组	19.41 ± 0.97	34.38 ± 7.77 ^a	37.46 ± 8.92 ^a	2.42 ± 0.15 ^a
<i>F</i> 值	3.115	5.623	6.152	15.556
<i>P</i> 值	0.027	0.001	0.001	0.000

注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$

表 2 各组血清转氨酶和血脂水平 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组	35.54 ± 3.40	139.47 ± 23.56	0.50 ± 0.18	2.09 ± 0.30	1.57 ± 0.16	0.28 ± 0.06
Rg1 低剂量组	41.87 ± 10.64 ^b	159.56 ± 21.29 ^b	0.69 ± 0.15 ^b	3.60 ± 0.28 ^a	2.65 ± 0.14 ^a	0.50 ± 0.07 ^a
Rg1 高剂量组	43.46 ± 13.84 ^b	159.56 ± 25.01 ^b	0.75 ± 0.12 ^{ab}	3.66 ± 0.35 ^a	2.76 ± 0.23 ^a	0.50 ± 0.08 ^a
二甲双胍组	45.22 ± 11.53 ^b	154.33 ± 23.18 ^b	0.62 ± 0.93 ^b	3.57 ± 0.20 ^a	2.88 ± 0.34 ^a	0.40 ± 0.11 ^a
模型组	63.73 ± 15.23 ^a	200.72 ± 42.43 ^a	0.97 ± 0.19 ^a	4.25 ± 1.38 ^a	3.07 ± 0.72 ^a	0.50 ± 0.14 ^a
<i>F</i> 值	5.753	4.050	9.941	9.079	18.417	6.902
<i>P</i> 值	0.001	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$

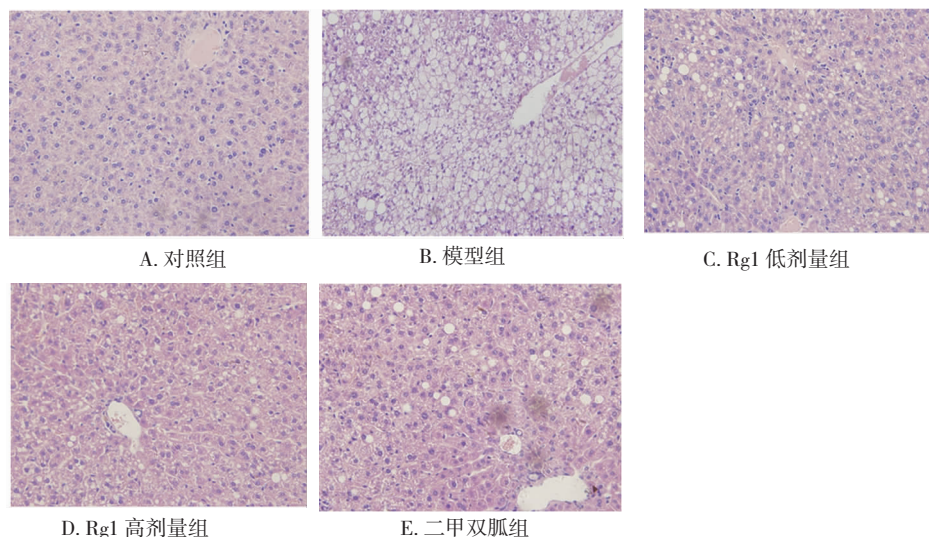


图 1 肝组织 HE 染色(400×)

表 3 各组肝脏病理染色脂肪变分级积分 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	脂肪变分级积分
对照组	0.00 ± 0.00
Rg1 低剂量组	1.50 ± 0.76 ^{ab}
Rg1 高剂量组	1.25 ± 0.89 ^{ab}
二甲双胍组	1.88 ± 0.83 ^a
模型组	3.13 ± 0.84 ^a
<i>H</i> 值	27.586
<i>P</i> 值	0.000

注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$

2.4 人参皂苷 Rg1 能够提高体内抗氧化能力,减少活性氧及自由基的产生

与对照组相比,模型组的肝组织内 SOD 活力明显降低,MDA、FFA 含量明显增高(均 $P=0.000$);与模型组相比,Rg1 治疗组和二甲双胍治疗组的肝组织内 SOD 活力升高、MDA、FFA 含量降低(均 $P=0.000$)。见表 4。

表 4 各组小鼠肝组织内 SOD、MDA、FFA 含量 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	SOD (U/mgprot)	MDA (mmol/gprot)	FFA (mmol/gprot)
对照组	131.65 ± 14.17	5.85 ± 0.38	1.31 ± 0.20
Rg1 低剂量组	101.23 ± 9.14 ^{ab}	7.21 ± 0.56 ^{ab}	2.55 ± 0.29 ^{ab}
Rg1 高剂量组	105.59 ± 11.24 ^{ab}	6.95 ± 0.78 ^{ab}	2.43 ± 0.15 ^{ab}
二甲双胍组	106.76 ± 10.95 ^{ab}	7.67 ± 0.54 ^{ab}	2.65 ± 0.31 ^{ab}
模型组	80.44 ± 9.98 ^a	8.67 ± 0.99 ^a	3.82 ± 0.37 ^a
<i>F</i> 值	21.253	18.153	83.550
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$

2.5 人参皂苷 Rg1 能够抑制 NAFLD 小鼠 ERS 相关信号分子的增高

Western blot 检测 ERS 标志蛋白的结果显示,与对照组相比,模型组的 GRP78、CHOP、Caspase12 的蛋白表达量均明显增高($P=0.000, P=0.015, P=0.000$)。而与模型组相比,Rg1 治疗组和二甲双胍组 GRP78、CHOP、Caspase12 的蛋白表达量均有不同程度的降低。见表 5,图 2。

表 5 各组内质网应激蛋白的相对表达量 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	Caspase12	GRP78	CHOP
对照组	0.23 ± 0.01	0.22 ± 0.03	0.85 ± 0.06
Rg1 低剂量组	0.32 ± 0.02 ^{ab}	0.54 ± 0.05 ^{ab}	0.72 ± 0.05 ^b
Rg1 高剂量组	0.39 ± 0.02 ^{ab}	0.61 ± 0.02 ^{ab}	0.76 ± 0.06 ^b
二甲双胍组	0.52 ± 0.04 ^{ab}	0.68 ± 0.03 ^{ab}	0.85 ± 0.06 ^b
模型组	0.81 ± 0.07 ^a	0.84 ± 0.04 ^a	1.00 ± 0.08 ^a
<i>F</i> 值	84.126	131.009	8.548
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.003

注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$

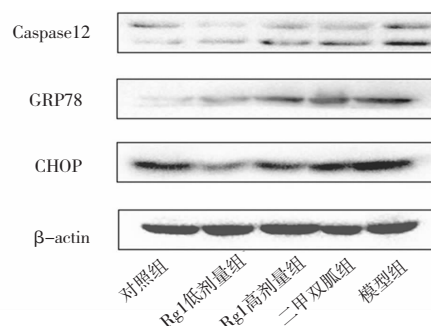


图 2 Western blot 检测内质网应激蛋白的表达

2.6 人参皂苷 Rg1 能够抑制 NAFLD 小鼠炎症小体的活化

Western blot 检测炎症小体蛋白的结果显示,与对照组相比,模型组的 NLRP3、IL-1 β 、Cleaved IL-1 β 的蛋白表达量均明显增高($P=0.013, P=0.000, P=0.000$)。而与模型组相比,Rg1 治疗组和二甲双胍组 NLRP3、IL-1 β 、Cleaved IL-1 β 的蛋白表达量均有不同程度的降低。见表 6,图 3。

表 6 各组炎症小体蛋白的相对表达量 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	NLRP3	IL-1 β	Cleaved IL-1 β
对照组	0.47 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.37 ± 0.04
Rg1 低剂量组	0.60 ± 0.01 ^{ab}	0.33 ± 0.02 ^{ab}	0.46 ± 0.04 ^b
Rg1 高剂量组	0.61 ± 0.01 ^{ab}	0.33 ± 0.03 ^{ab}	0.42 ± 0.02 ^b
二甲双胍组	0.75 ± 0.03 ^{ab}	0.49 ± 0.04 ^{ab}	0.38 ± 0.02 ^b
模型组	1.01 ± 0.04 ^a	0.64 ± 0.06 ^a	0.88 ± 0.07 ^a
<i>F</i> 值	230.126	56.675	75.013
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注:a,与对照组相比, $P<0.05$;b:与模型组相比, $P<0.05$

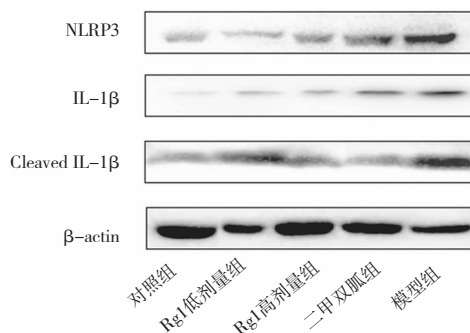


图 3 Western blot 检测炎症蛋白的表达

3 讨论

NAFLD 是代谢综合征在肝脏的表现,其发病机制极为复杂,目前尚未完全清楚。由 Day 和 James 共同提出的“二次打击”学说受到普遍的认可,是阐述 NAFLD 发病机制的主要学说^[8]。初次打击主要为胰岛素抵抗,二次打击主要为氧化应激导致脂质过

氧化和 ERS, 损伤肝细胞进而导致炎症的发生甚至肝纤维化。当机体出现胰岛素抵抗时, FFA 浓度升高, 脂肪酸 β -氧化受到抑制, 导致肝脏脂肪变性^[9]。肝细胞 β -氧化代偿加快将产生大量活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS), 体内无法清除过多的 ROS, 导致氧自由基和过氧化物 (如 MDA 等) 增多, 引起氧化应激。这会使体内出现大量错误的蛋白质, 导致 ERS 形成^[10]。ERS 是细胞自我保护的机制, 但持续 ERS 将损伤细胞, 进而诱发炎症反应。持续 ERS 发生时, ERS 标志蛋白 GRP78、CHOP、Caspase12 表达量增加。肝组织发生炎症反应时, 会诱发细胞因子 TNF- α 、IL-18 等表达增多。

本研究发现, 与模型组相比, Rg1 能明显降低高脂饮食诱导小鼠肝血清 ALT、AST、TG 水平, HE 染色提示肝脏脂肪变性减轻, 表明 Rg1 有抗炎, 改善代谢的作用, 但其作用机制还不明确。与对照组比, 模型组 FFA、MDA 含量明显增高, SOD 活力明显下降, 提示氧化应激可能参与 NAFLD 的发生。经过 Rg1 治疗后, 提高了肝内抗氧化活性, 提示 Rg1 有抗氧化应激的作用。进一步研究发现, 与对照组相比, 模型组 ERS 相关 GRP78、Caspase12、CHOP 的蛋白表达都明显增高, 表明 NAFLD 时能诱发 ERS 的发生。Rg1 治疗组 ERS 相关分子的表达明显降低, 提示 Rg1 可以改善和干预 ERS。课题组前期在小鼠急性肝衰竭模型中也发现 Rg1 能改善 ERS 的作用。有研究表明, 氧化应激与 ERS 在代谢综合征中是互为因果关系, 可以联合诱导细胞凋亡^[11-12]。氧化应激与 ERS 在非酒精性脂肪肝的发生早期可能是适应性反应或保护作用, 当超过一定极限后则成为损伤因素。而 Rg1 有可能通过改善氧化应激和 ERS 的联合作用来减轻肝脏的损伤, 但其具体的作用机制还需深入的研究。本研究还发现, Rg1 能减轻 NAFLD 小鼠的肝脏炎症。课题组前期研究^[13]发现 Rg1 在大鼠酒精性肝炎中也有抗炎作用。通过检测炎症性小体 NLRP3、IL-1 β 的表达发现, 模型组的上述指标明显高于对照组, 提示持续的 ERS 和 ROS 可能诱发了肝脏的炎症反应。经 Rg 治疗后上述指标得到改善, 提示 Rg1 可能通过抑制炎症性小体 NLRP3 及下游 IL-1 β 的活化来减轻肝脏炎症。本研究还设立了二甲双胍组作为药物对照组, 实验结果提示二甲双胍有明显的减轻体重, 减轻氧化应激和炎症的作用, 但在改善脂肪肝病理组织学方面的作用不明显。

综上所述, Rg1 能改善高脂饮食诱导的小鼠

NAFLD。其作用机制可能是通过抑制炎症性小体的活化来减轻肝脏炎症, 提高氧化酶的活性, 抑制 ERS 相关分子的表达来减轻细胞凋亡。本研究结果提示, Rg1 可能通过多个作用靶点来保护肝脏, 延缓 NAFLD 的进展。

参 考 文 献

- [1] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2002, 346(16):1221-1231.
- [2] 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 for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2016, 64(6):1388-1402.
- [3] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(3):274-285.
- [4] Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad[J]. Clin Nutr, 2014, 33(2):186-190.
- [5] Zou Y, Tao T, Tian Y, et al. Ginsenoside Rg1 improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis by suppressing the inflammatory response and apoptosis of lymphocytes[J]. J Surg Res, 2013, 183(2):760-766.
- [6] Zhao J, Shi Z, Liu S, et al. Ginsenosides Rg1 from panax ginseng: a potential therapy for acute liver failure patients?[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014(6):538059.
- [7] 罗欢, 黄文祥, 阳成, 等. 人参皂苷 Rg1 对小鼠急性肝衰竭的治疗作用和机制研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(3):217-222.
- [8] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4):842-845.
- [9] Koek GH, Liedrop PR, Bast A. The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(15-16):1297-1305.
- [10] Ratzliff V, Charlotte F, Bernhardt C, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT2) extension trial[J]. Hepatology, 2010, 51(2):445-453.
- [11] Lee GH, Kim HK, Chae SW, et al. Bax inhibitor-1 regulates endoplasmic reticulum stress-associated reactive oxygen species and heme oxygenase-1 expression[J]. J Biol Chem, 2007, 282(30):21618-21628.
- [12] 陈潇迪, 王军, 熊吉, 等. 内质网应激介导的凋亡途径在大鼠酒精性脂肪肝肝病中的变化及意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(3):215-218.
- [13] 刘舒, 黄文祥, 辛小娟, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠酒精性肝炎的治疗作用及其机制探讨[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(8):609-615.

(责任编辑:冉明会)