DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20260105003
引用格式: 刘晶晶, 刘树森, 李思琪, 等. 基于网络药理学探讨麦角硫因抗 *D*-半乳糖诱导氧化损伤的作用机制[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(12): 167–174
LIU JJ, LIU SS, LI SQ, *et al*. Mechanistic investigation of ergothioneine against *D*-galactose-induced oxidative damage based on network pharmacology [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(12): 167–174. (in Chinese with English abstract).

基于网络药理学探讨麦角硫因抗 *D*-半乳糖诱导氧化损伤的作用机制

刘晶晶[1], 刘树森[2], 李思琪[2], 王 锐[3], 徐蓓蕾[2*], 刘 静[1*]

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 哈尔滨商业大学中药学院, 哈尔滨 150000;
3. 哈尔滨市口腔医院, 哈尔滨 150028)

摘 要: 目的 评估麦角硫因对 *D*-半乳糖(*D*-galactose, *D*-gal)诱导的大鼠氧化损伤的保护作用, 并探讨其潜在作用机制。**方法** 采用腹腔注射 *D*-gal (200 mg/kg)连续 6 周建立大鼠氧化损伤模型。SD 雄性大鼠随机分为 5 组: 空白组腹腔注射生理盐水, 模型组及麦角硫因低(EGT-L, 1.4 mg/kg)、中(EGT-M, 2.8 mg/kg)、高剂量组(EGT-H, 5.6 mg/kg)腹腔注射 *D*-gal。自第 3~6 周, 各给药组每日灌胃麦角硫因, 空白组与模型组灌胃等体积生理盐水, 连续 4 周。采用比色法检测大鼠血液和肝脏中脂质氧化产物标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、蛋白质氧化产物标志物蛋白质羰基、抗氧化物质还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)和抗氧化酶标志物过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平。采用网络药理学初步研究麦角硫因抗氧化损伤的作用机制, 进一步利用蛋白质免疫印迹法验证麦角硫因对大鼠 Acetyl-FOXO1、FOXO1 和 SIRT1 蛋白表达水平的影响。**结果** 与模型组相比, 各给药组可不同程度地降低大鼠血液和肝脏的 MDA 和蛋白质羰基水平, 并增加 SOD、CAT 活性和 GSH 水平。Western Blotting 实验结果显示, 给药后可降低 Acetyl-FOXO1/FOXO1 的蛋白表达量, 升高 SIRT1 的蛋白表达量。**结论** 麦角硫因给药对 *D*-gal 诱导的大鼠氧化损伤有显著的保护作用, 其潜在的作用机制可能主要与 FoxO 信号通路有关。

关键词: 麦角硫因; 抗氧化; *D*-半乳糖; 网络药理学; 作用机制

Mechanistic investigation of ergothioneine against *D*-galactose-induced oxidative damage based on network pharmacology

LIU Jing-Jing[1], LIU Shu-Sen[2], LI Si-Qi[2], WANG Rui[3], XU Bei-Lei[2*], LIU Jing[1*]

(1. *National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 100050, *China*; 2. *School of Pharmacy*, *Harbin University of Commerce*, *Harbin* 150000, *China*; 3. *Harbin Stomatological Hospital*, *Harbin* 150028, *China*)

收稿日期: 2026-01-05
基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(PL2024H197); 中国食品药品检定研究院中青年发展研究基金项目(2025A3)
第一作者: 刘晶晶(1988—), 女, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为中药及食品质量控制。E-mail: 18911002859@126.com
***通信作者:** 徐蓓蕾(1983—), 女, 博士, 教授, 主要研究方向为食品及中药质量控制。E-mail: xubeilei2006@163.com
刘静(1982—), 女, 博士, 研究员, 主要研究方向为中药质量控制。E-mail: liujing_zsm@126.com

ABSTRACT: Objective To evaluate the protective effects of ergothioneine against *D*-galactose (*D*-gal)-induced oxidative damage in rats and elucidate the underlying molecular mechanisms. **Methods** Oxidative damage in rats was induced by intraperitoneal injection of *D*-gal (200 mg/kg) once daily for 6 consecutive weeks. Male SD rats were randomly assigned to 5 groups: The control group, which received intraperitoneal saline injection, and the model group as well as the low-dose (EGT-L, 1.4 mg/kg), mid-dose (EGT-M, 2.8 mg/kg) and high-dose (EGT-H, 5.6 mg/kg) ergothioneine groups, which were administered intraperitoneal *D*-gal. Starting from week 3 and continuing through week 6, each treatment group received daily intragastric administration of ergothioneine, while the control and model groups were given an equal volume of saline, for a total duration of 4 weeks. The levels of oxidative stress markers, including malondialdehyde (MDA) as a marker of lipid peroxidation and protein carbonyls as markers of protein oxidation, antioxidants such as reduced glutathione (GSH), and antioxidant enzymes including catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) were measured in the serum and liver of rats using colorimetric assays. A preliminary network pharmacology analysis was performed to investigate the potential mechanisms underlying the antioxidant effects of ergothioneine, and further validation was carried out using western blotting to assess the impact of ergothioneine on the hepatic protein expression levels of Acetyl-FOXO1, FOXO1 and SIRT1. **Results** Compared with the model group, ergothioneine-treated groups decreased MDA and protein carbonyl levels in serum and liver, and increased SOD and CAT activities and GSH content. Western blotting indicated that ergothioneine administration reduced the ratio of Acetyl-FOXO1/FOXO1 and upregulated SIRT1 protein expression in liver tissue. **Conclusion** Ergothioneine exhibits significant protective effects against *D*-gal-induced oxidative damage in rats. The underlying mechanism may predominantly involve modulation of the FoxO signaling pathway.

KEY WORDS: ergothioneine; antioxidant; *D*-galactose; network pharmacology; mechanism

0 引 言

氧化应激是由体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成与清除失衡所导致的一种病理状态[1]。其已被证实与机体衰老、神经退行性疾病、心血管疾病、糖尿病及肝脏损伤等多种疾病的发生发展密切相关[2−7]。*D*-半乳糖(*D*-galactose, *D*-gal)可通过加速 ROS 生成、损伤线粒体功能及促进脂质过氧化等途径, 诱导动物体内氧化损伤, 从而模拟机体的早衰状态, 被广泛应用于衰老与氧化应激相关疾病的动物模型研究[8−10]。

麦角硫因是一种由真菌和放线菌合成的天然硫代氨基酸衍生物, 哺乳动物不能自身合成, 仅依赖于食物来源摄取[11]。近年来因其独特的抗氧化特性防治价值而受到广泛关注。已有研究表明, 麦角硫因具有独特的抗氧化及细胞保护特性, 可通过清除自由基、螯合二价金属离子、抑制炎症反应及维持线粒体功能等多途径发挥作用[12−14]。鉴于其良好的安全性及膳食来源属性, 麦角硫因在功能食品及营养干预领域展现出潜在应用价值, 但其在抗氧化损伤过程中的具体分子作用机制仍有待进一步深入研究。

网络药理学作为一种整合生物信息学、系统生物学与计算机科学的新兴研究手段, 能够通过“成分-靶点-通路”的整体性分析方式, 可揭示活性成分与疾病之间的多靶点调控关系, 为天然膳食活性物质功能机制的解析提供理论支持[15]。

基于此, 本研究通过 *D*-gal 诱导的大鼠氧化损伤模型, 评价麦角硫因对机体抗氧化水平的保护作用, 并结合网络药理学方法预测麦角硫因的抗氧化靶点和通路, 并通过动物实验验证其抗氧化作用及其潜在的分子机制, 旨在从食品功能活性成分的角度阐明麦角硫因缓解氧化损伤的分子机制, 为其在功能食品开发及抗衰老营养干预中的应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

麦角硫因[批号: CMJ2503002, 联邦制药(内蒙古)有限公司]; 还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)测定试剂盒(批号: 20250619)、蛋白质羰基含量测定试剂盒(批号: 20250625)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定试剂盒(批号: 20250619)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定试剂盒(批号: 20250620)、过氧化氢酶(catalase, CAT)测定试剂盒(批号: 20250617)(南京建成生物科技研究所); *D*-gal(批号: C14971408, 上海麦克林生化科技股份有限公司); 生理盐水(批号: L25021401, 四川科伦药业股份有限公司); Acetyl-FOXO1 抗体(批号: 4e63097)、FOXO1 抗体(批号: 0j2807)、SIRT1(批号: 3M59896)(美国 Affinity Biosciences 公司); 放射免疫沉淀分析裂解液(批号: C1053)、脱脂奶粉(批号: P1622)、含吐温-20 的 Tris 缓冲盐

水(批号: B1009)(北京普利莱基因技术有限公司); 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(批号: B1009, 北京索莱宝科技有限公司)。

1.2　仪器与设备

TU-1810 紫外可见分光光度计(北京普析通用有限责任公司); MultiSkan FC 酶标仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]; Synergy HT 多功能酶标仪(美国伯腾仪器有限公司); 1-15PK 高速冷冻离心机(德国 Sigma 公司); Mini Protean Tetra 垂直电泳槽、Powerpac Basic 电泳仪(美国 Bio-RAD 公司); WD-9423C 全自动化学发光成像仪系统(北京六一仪器厂)。

1.3　实验动物

SPF 级健康 SD 雄性大鼠, 体质量约 250 g, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司, 实验动物生产许可合格证号: SCXF(京)2019-0010, 大鼠饲养于昼夜节律光照条件下, 温度(26±2) ℃, 相对湿度 60%~70%, 实验前适应性饲养 7 d, 自由进水, 给予普通维持饲料。本研究涉及的实验动物方案已获得北京中医药大学实验动物伦理委员会的批准, 批准号 BUCM-4-2025041507-2043。

1.4　实验方法

1.4.1　网络药理学研究

(1)活性成分与疾病靶点的收集

在 PubChem 数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)检索麦角硫因的结构导入 SwissTargetPrediction (http://www.swisstargetprediction.ch/)、PharmMapper (https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/index.html) 与 Similarity ensemble approach (https://sea.bkslab.org/)获取活性成分靶点, 删除重复的靶点, 并使用 Uniprot 数据库(https://www.uniprot.org/)对其进行标准化。

通过 TTD、Drug Bank、OMIM 和 GeneCards 基因组数据库, 分别以“antioxidant”“oxidant”“oxidative stress”和“anti-oxidative stress”为关键词, 检索氧化应激相关靶点, 将不同数据库所得到的疾病靶点合并并去除重复。

(2)蛋白互作网络的构建

利用 Venny 2.1.0 软件作图, 将麦角硫因的靶点与氧化应激的靶点取交集, 得到麦角硫因抗氧化应激的潜在靶点, 将潜在靶点导入 String 12.0 数据库(https://cn.string-db.org/), 获取靶点相互作用的关系图。

(3)关键靶点筛选

将蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络导入 Cytoscape 3.7.0 软件, 使用 Network Analyzer 对网络进行拓扑分析, 分别计算合并网络的度值(Degree), 接近中心性和介度中心性并将此作为筛选标准, 符合标准的靶点即可作为关键靶点进行后期富集分析。

(4)基因本体与京都基因与基因组百科全书富集分析

将关键靶点导入 DAVID v2023q4 数据库, 将研究物种设定为“Homo sapiens”后, 查看 Gene Ontology 项下的细胞组成(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)进行基因本体(gene ontology, GO)分析, 依据 $P<0.05$ 进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析, 利用微生信网对其进行可视化处理。

鉴于网络药理学相关数据库主要基于人类基因/蛋白信息构建, 本研究在靶点整合与筛选过程中参考了人类与大鼠之间较高的基因同源性与功能保守性, 因此将获得的关键靶点用于后续大鼠实验验证。

1.4.2　麦角硫因对 *D*-gal 致大鼠氧化损伤模型的影响

(1)灌胃溶液制备、动物分组与给药

大鼠经适应性饲养后, 将 50 只大鼠随机分为 5 组(n=10), 分别为空白组(Control)、模型组(Model)、麦角硫因低剂量组(EGT-L, 1.4 mg/kg)、麦角硫因中剂量组(EGT-M, 2.8 mg/kg)、麦角硫因高剂量组(EGT-H, 5.6 mg/kg)。模型组及各给药组腹腔注射 *D*-gal 200 mg/kg, 空白组腹腔注射体积生理盐水, 连续 6 周; 自第 3 周起至第 6 周(共 4 周), 每天腹腔注射后, EGT-L/-M/-H 分别灌胃给予麦角硫因 1.4、2.8、5.6 mg/kg, 空白组与模型组灌胃等体积生理盐水。麦角硫因给药剂量参考既往研究并结合预实验结果设定[16–18]。该实验采用先造模后干预的实验设计, 以评价麦角硫因对已形成的 *D*-gal 诱导氧化损伤的改善作用。

(2)麦角硫因对大鼠氧化应激水平的影响

参照试剂盒说明书, 分别测定大鼠血液和肝脏中的 SOD、MDA、CAT、GSH 以及蛋白质羰基的水平。

(3) Western Blotting 检测大鼠肝脏组织 Acetyl-FOXO1、FOXO1、SIRT1 蛋白表达

取各组大鼠肝脏 50 mg, 加入预冷的放射免疫沉淀分析裂解液提取组织总蛋白并测定蛋白浓度, 采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 转膜, 5%脱脂奶粉封闭 1 h, 加入稀释后的一抗, 4 ℃孵育过夜, 含吐温-20 的 Tris 缓冲盐水洗膜 3 次, 加入二抗, 室温孵育 1 h, 加入适量的显影液, 进行自动曝光并拍摄照分析。

1.5　数据处理

采用 GraphPad Prism 9.0 进行统计学处理, 实验结果以平均值±标准偏差进行表示。多组间比较采用单因素方差分析, 并进行 Dunnett 事后多重比较检验, 以校正多重比较带来的假阳性风险; 两组间比较采用 t 检验。当 $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2　结果与分析

2.1　活性成分与疾病靶点筛选结果

通过 SwissTargetPrediction 与 PharmMapper 数据库的

整合检索，共获得 230 个麦角硫因的潜在靶点；经过 TTD、Drug Bank、OMIM 和 GeneCards 基因组数据库的筛选，剔除冗余值后，共获得氧化应激相关靶点 601 个。

2.2 “活性成分-靶点-疾病”网络与 PPI 网络

分别将 230 个活性成分靶点与 601 个疾病靶点导入 String 12.0 数据库，物种来源设置为“Homo sapiens”，剔除重复与游离靶点后，其中活性成分靶点 PPI 网络获得节点 133 个，645 条蛋白之间相互作用；疾病靶点 PPI 网络获得节点 423 个，4454 条蛋白之间相互作用，用于下一步关键靶点的选择。

2.3 关键靶点筛选结果

将 2.2 项下 PPI 网络导入 Cytoscape 3.7.0，借助软件中 Merge 功能，对 PPI 网络进行合并；使用 Network Analyzer 功能，计算合并网络的 Degree 值、Betweenness Centrality 值和 Closeness Centrality 值，使用 Degree>24，接近中心性大于 0.00106，介度中心性大于 0.333 为筛选条件获取关键靶点，最终获取关键靶点 124 个。

2.4 GO 与 KEGG 功能富集分析结果

如图 1 所示，富集结果表明，麦角硫因在抗氧化应激的 BP 方面主要涉及基因表达的正向调控、RNA 聚合酶II转录的正向调控、对外源物质刺激的响应等。在 MF 方面，主要富集在酶结合、泛素蛋白连接酶结合、同源蛋白结合等。在 CC 中，主要位于线粒体、细胞质溶胶、含蛋白质的复合体等。

依据 KEGG 富集通路的 P<0.01 进行排序，如图 2 所示，麦角硫因在抗氧化应激的药理机制主要富集于糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、非酒精性脂肪肝病、FoxO 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路及 HIF-1 信号通路等。其中，AGE-RAGE、IL-17、TNF 及 HIF-1 信号通路主要参与炎症反应和氧化应激调控，FoxO 信号通路则与细胞氧化应激应答、能量代谢及细胞存活密切相关。

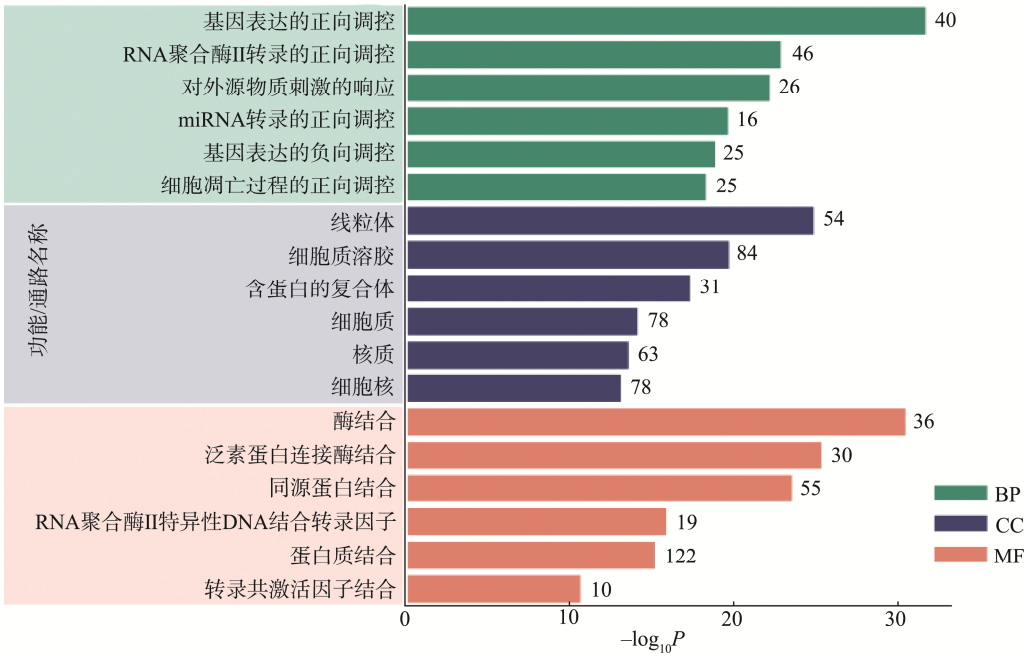
2.5 动物实验结果

2.5.1 麦角硫因对大鼠脂质氧化产物的影响

如图 3 所示，实验动物经 D-gal 诱导后，与空白组相比，模型组大鼠血液和肝脏 MDA 含量强极显著升高(P<0.001)，表明大鼠经造模后体内氧化应激水平异常。经麦角硫因给药后，与模型组相比，低、高剂量组大鼠血液 MDA 水平强极显著降低(P<0.001)，中剂量组虽有所下降，但与模型组差异无统计学意义；各个剂量组下的大鼠肝脏 MDA 水平均显著降低(P<0.01 或 P<0.001)，差异有统计学意义。总体来看，麦角硫因对血液和肝脏 MDA 的抑制呈一定剂量依赖性，但在血液中，中剂量组的降低幅度可能不足以达到统计学显著水平。

2.5.2 麦角硫因对大鼠蛋白质氧化产物的影响

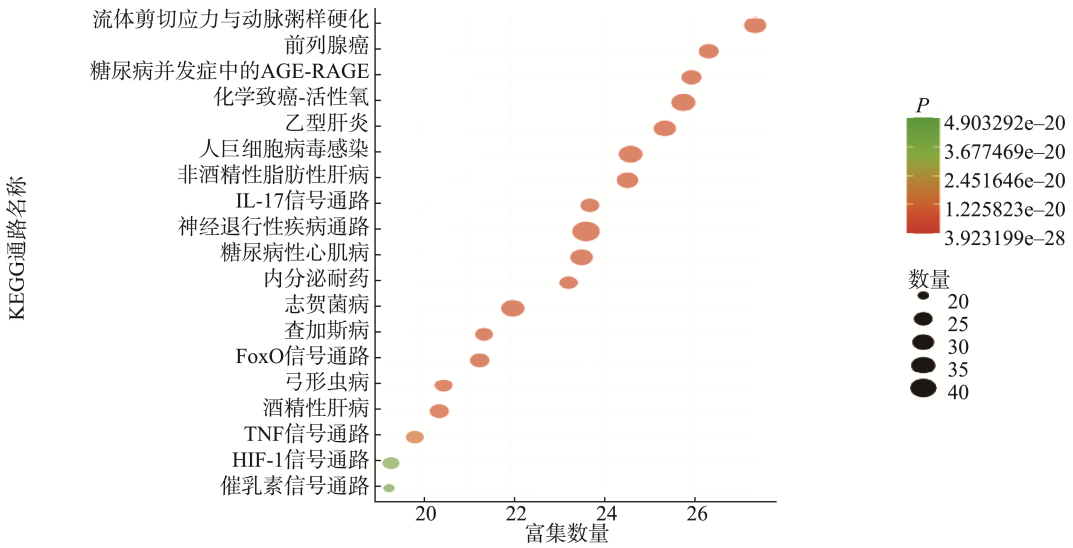
如图 4 所示，实验动物经 D-gal 诱导后，与空白组相比，模型组大鼠血液和肝脏蛋白质羰基含量均显著升高(P<0.01 或 P<0.001)，表明大鼠经造模后体内氧化应激水平异常。经麦角硫因给药后，与模型组相比，中、高剂量组大鼠血液蛋白质羰基水平显著降低(P<0.01 或 P<0.001)，低剂量组虽呈下降趋势，但差异无统计学意义；低、高剂量



注：微小 RNA (microRNA, miRNA)。

图 1 GO 富集分析结果

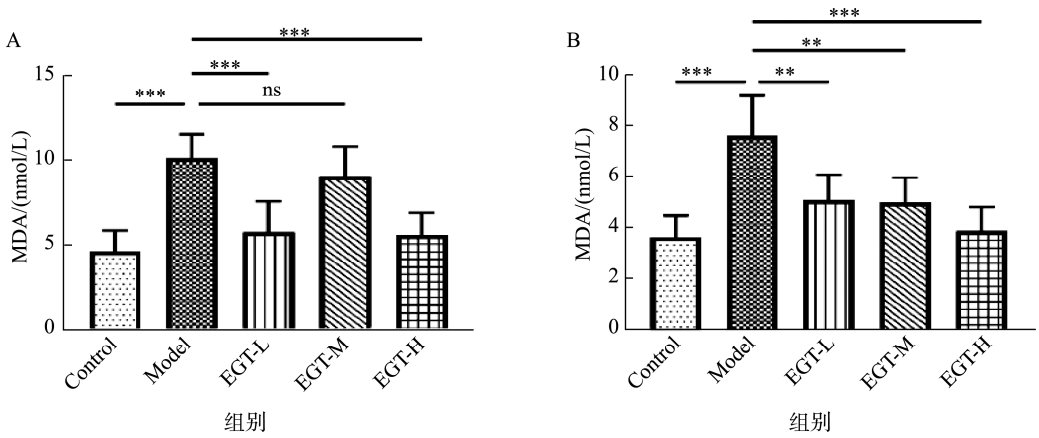
Fig.1 Results of GO enrichment analysis



注：晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)；白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17); Forkhead 盒 O (Forkhead box O FoXO)；肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)；缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)。

图 2　KEGG 富集分析结果

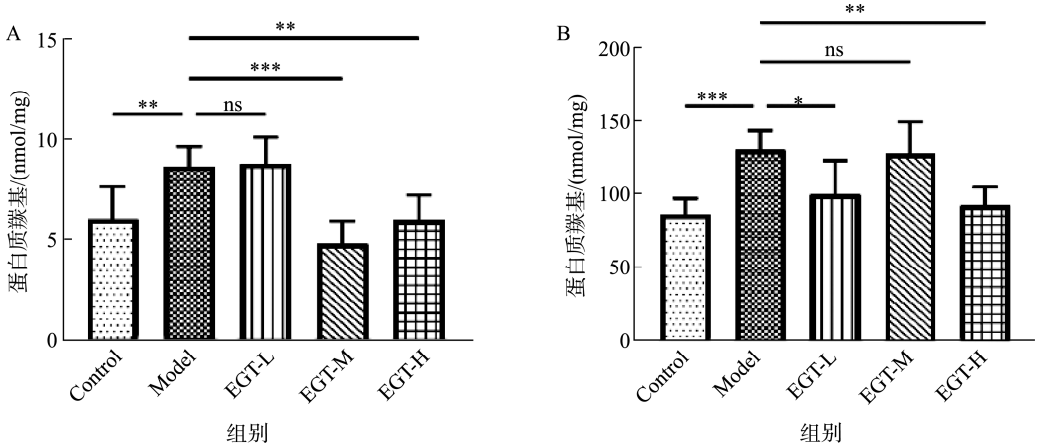
Fig.2　Results of KEGG enrichment analysis



注: A. 血液; B. 肝脏，图 4 同; ns 表示无显著性差异(*P*>0.05), **表示差异极显著(*P*<0.01), ***表示差异强极显著(*P*<0.001)，下同。

图 3　麦角硫因给药对大鼠 MDA 的影响

Fig.3　Effects of ergothioneine administration on MDA in rats



注: *表示差异显著(*P*<0.05)，下同。

图 4　麦角硫因给药对大鼠蛋白质羰基的影响

Fig.4　Effects of ergothioneine administration on protein carbonyls in rats

组大鼠肝脏蛋白质羰基水平显著降低(P<0.05 或 P<0.01)，差异有统计学意义，而中剂量组虽有所下降，但未达到统计学显著水平。总体来看，麦角硫因可降低 D-gal 诱导的大鼠血液及肝脏蛋白质羰基水平，但不同剂量组的显著性差异不完全一致，提示其对蛋白质氧化产物的改善作用可能不呈严格的剂量依赖关系。

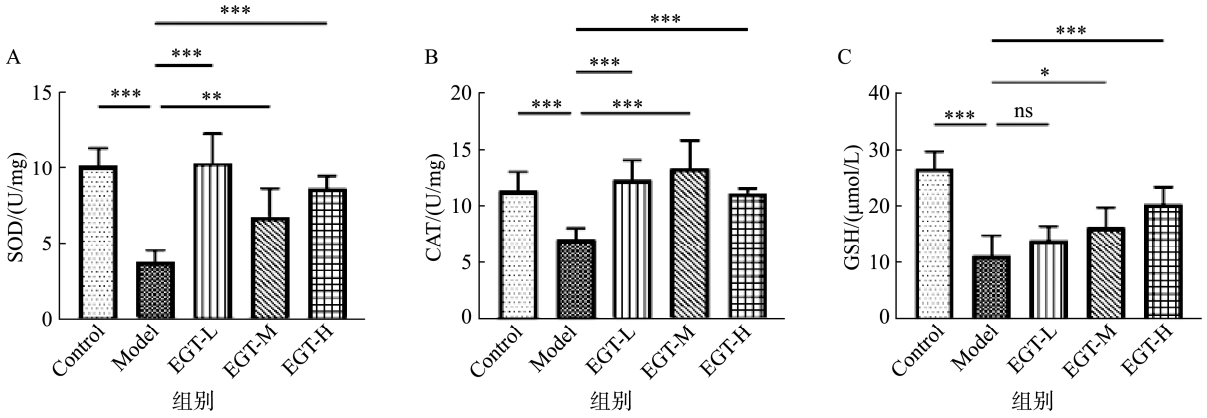
2.5.3 麦角硫因对大鼠抗氧化酶和抗氧化物质的影响

如图 5 所示，实验动物经 D-gal 诱导后，与空白组相比，模型组大鼠血液的 SOD 和 CAT 以及肝脏的 GSH 水平均显著降低(P<0.001)，表明大鼠经造模后体内氧化应激水平异常。经麦角硫因给药后，与模型组相比，各个剂量下的大鼠血液 SOD 和 CAT 水平均显著升高(P<0.01 或 P<0.001)；中、高剂量组大鼠肝脏 GSH 水平均显著升高(P<0.05 或 P<0.001)，差异有统计学意义，而低剂量组虽有所升高，但未达到统计学显著水平。总体来看，麦角硫因能够提高机体抗氧化酶活性及抗氧化物质水平，但各剂量组之间未表现出严格的剂量依赖关系。

综合各氧化应激指标的变化可见，麦角硫因干预总体上能够降低脂质和蛋白质氧化水平，并提高抗氧化酶活性及抗氧化物质水平。

2.5.4 麦角硫因对大鼠肝脏组织 Acetyl-FOXO1、FOXO1、SIRT1 蛋白表达的影响

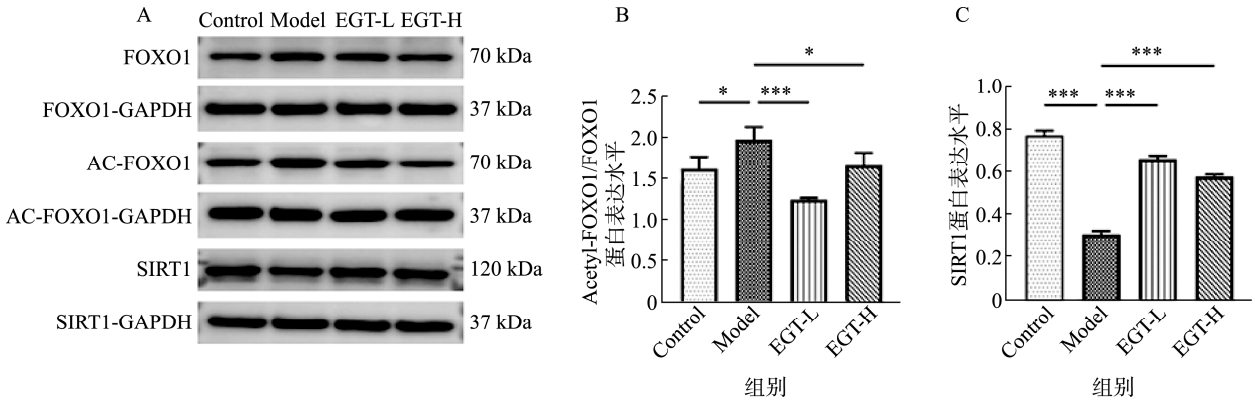
如图 6 所示，Western Blotting 实验结果显示，与空白对照组相比，模型组大鼠肝脏 Acetyl-FOXO1/FOXO1 的蛋白表达水平均显著升高(P<0.05)，SIRT1 蛋白表达水平均显著降低(P<0.001)；与模型组相比，各给药组均可显著降低 Acetyl-FOXO1/FOXO1 的蛋白表达量(P<0.05 或 P<0.001)，并显著升高 SIRT1 的蛋白表达量(P<0.001)，差异有统计学意义。总体来看，麦角硫因干预可显著调节 SIRT1/FOXO1 相关蛋白表达。



注：A. 肝脏；B. 肝脏；C. 血液。

图 5 麦角硫因给药对大鼠抗氧化酶和抗氧化物质的影响

Fig.5 Effects of ergothioneine administration on antioxidant enzymes and antioxidants in rats



注：A. 大鼠肝脏 FOXO1、Acetyl-FOXO1 及 SIRT1 蛋白 Western blot 条带图；B. 大鼠肝脏 Acetyl-FOXO1/FOXO1 蛋白表达水平；C. 大鼠肝脏 SIRT1 蛋白表达水平。

图 6 麦角硫因给药对大鼠蛋白表达量的影响

Fig.6 Effects of ergothioneine administration on protein expression levels in rats

3　讨论与结论

本研究结果表明, *D*-gal 诱导后大鼠体内 MDA 和蛋白质羰基水平显著升高, 而 SOD、CAT、GSH 水平均明显下降, 提示机体发生了显著的氧化应激反应, 与前人报道一致[19–21]。麦角硫因干预后, 可显著降低血液和肝脏的 MDA 及蛋白质羰基水平, 并提高 SOD、CAT 及 GSH 等抗氧化指标水平, 说明麦角硫因对 *D*-gal 诱导的氧化损伤具有明显的保护作用。

网络药理学的 KEGG 富集分析结果显示, 差异蛋白主要富集于多条与炎症反应、氧化应激及代谢调控相关的信号通路, 如 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路及 FoxO 信号通路等。综合通路富集显著性及关键靶点覆盖情况, FoxO 信号通路涉及的差异蛋白数量较多, 并在基因表达调控及细胞凋亡等生物学过程中发挥重要作用[22–23], 与本研究 GO 富集分析结果所涉及的主要生物学过程具有较高一致性。此外, 已有研究表明 FoxO 信号通路在氧化应激调控中发挥关键作用[24–25]。因此, 本研究选择 FoxO 信号通路进行进一步实验验证。需要指出的是, AGE-RAGE、TNF 及 HIF-1 等信号通路亦可能参与相关生物学过程的调控, 其具体作用仍有待进一步研究。

此外, 本研究结果提示麦角硫因可能通过调控 SIRT1/FoxO 信号轴参与抗氧化损伤过程。已有研究表明[26–27], SIRT1 作为重要的去乙酰化酶, 可通过去乙酰化调控 FoxO 转录因子的活性, 从而参与细胞氧化应激应答及细胞凋亡过程。因此推测, 麦角硫因可能通过调节 SIRT1 的表达或活性, 进而影响 FoxO 信号通路发挥抗氧化保护作用。此外, KEGG 富集分析中 AGE-RAGE 信号通路亦具有较高显著性, 该通路与氧化应激损伤密切相关, 并可能与 SIRT1/FoxO 信号网络存在潜在联系[28–30]。麦角硫因是否通过调控 AGE-RAGE 相关信号进一步影响 SIRT1/FoxO 通路, 仍有待后续研究进一步阐明。

综上所述, 麦角硫因对 *D*-gal 诱导的大鼠氧化损伤具有一定的保护作用, 其作用机制可能与调控 FoxO 信号通路、抑制脂质和蛋白质过氧化以及增强机体抗氧化防御系统有关。本研究为麦角硫因在抗氧化损伤及相关疾病防治中的潜在应用提供了一定的实验依据。与此同时, 本研究仍存在一定局限性。首先, 本研究采用 *D*-gal 诱导的衰老模型以模拟机体氧化应激相关损伤, 该模型能够在一定程度上反映氧化应激相关的衰老特征, 但与自然衰老过程仍存在一定差异。其次, 本研究的网络药理学分析主要基于人源数据库构建, 而体内实验采用大鼠模型, 尽管相关信号通路在不同物种间具有较高的保守性, 但仍可能存在一定物种差异。此外, 在抗氧化指标检测中, 肝组织与血液部分指标在不同剂量麦角硫因处理后的响应程度并不完全一致, 可能与组织分布差异、不同指标对氧化应激变化的敏感性以及剂量-效应阈值等因素有关。最后, 本研究在作用机制方面主要围绕 FoxO 信号通路相关蛋白进行了初步验证, 机制探讨仍有进一步拓展空间, 未来可结合组织学评价及多组学技术, 对其作用机制进行更加系统和深入的研究。

参考文献

[1] SIES H, BERNDT C, JONES DP. Oxidative stress [J]. Annual Review of Biochemistry, 2017, 86: 715–748.

[2] SIES H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress [J]. Redox Biology, 2017, 11: 613–619.

[3] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, *et al*. Oxidative stress, aging, and diseases [J]. Clinical Interventions in Aging, 2018, 26(13): 757–772.

[4] LIN MT, BEAL MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. Nature, 2006, 443(7113): 787–795.

[5] GIACCO F, BROWNLEE M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. Circulation Research, 2010, 107(9): 1058–1070.

[6] CICHOŻ-LACH H, MICHALAK A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases [J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(25): 8082–8091.

[7] MÜNZEL T, CAMICI GG, MAACK C, *et al*. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: Part 2 of a 3-part series [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017: 70(2): 212–229.

[8] HO SC, LIU JH, WU RY. Establishment of the mimetic aging effect in mice caused by *D*-galactose [J]. Biogerontology, 2003, 4(1): 15–18.

[9] HAN H, LIU Z, YIN J, *et al*. *D*-galactose induces chronic oxidative stress and alters gut microbiota in weaned piglets [J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 634283.

[10] SADIGH-ETEGHAD S, MAJDI A, MCCANN SK, *et al*. *D*-galactose-induced brain ageing model: A systematic review and meta-analysis on cognitive outcomes and oxidative stress indices [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0184122.

[11] BORODINA I, KENNY LC, MCCARTHY CM, *et al*. The biology of ergothioneine, an antioxidant nutraceutical [J]. Nutrition Research Reviews, 2020, 33(2): 190–217.

[12] HALLIWELL B, TANG RMY, CHEAH IK. Diet-derived antioxidants: The special case of ergothioneine [J]. Annual Review of Food Science and Technology, 2023, 14: 323–345.

[13] SPRENGER HG, MITTENBÜHLER MJ, SUN Y, *et al*. Ergothioneine controls mitochondrial function and exercise performance via direct activation of MPST [J]. Cell Metabolism, 2025, 37(4): 857–869.

[14] 王进, 谷雅婷, 司波, 等. 麦角硫因的生物活性及其在食品领域中应用研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(24): 99–106.
WANG J, GU YT, SI B, *et al*. Research progress on the biological activities of ergothione and its application in the food industry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2023, 14(24): 99–106.

[15] HOPKINS AL. Network pharmacology: The next paradigm in drug

discovery [J]. Nature Chemical Biology, 2008, 4(11): 682–690.

[16] NAKAMICHI N, NAKAO S, NISHIYAMA MT, *et al*. Oral administration of the food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine enhances object recognition memory in mice [J]. Current Molecular Pharmacology, 2021, 14(2): 220–233.

[17] KATSUBE M, ISHIMOTO T, FUKUSHIMA Y, *et al*. Ergothioneine promotes longevity and healthy aging in male mice [J]. GeroScience, 2024, 46(4): 3889–3909.

[18] YANG NC, LIN HC, WU JH, *et al*. Ergothioneine protects against neuronal injury induced by *β*-amyloid in mice [J]. Food and Chemical Toxicology, 2012, 50(11): 3902–3911.

[19] 马莹娟, 尚玉莹, 王德杰, 等. 柿叶黄酮类化合物对 *D*-半乳糖致衰老小鼠的抗炎抗氧化神经保护作用[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(1): 7–12, 30.
MA YJ, SHANG YY, WANG DJ, *et al*. Neuroprotective effects of flavonoids extracted from the leaves of *Diospyros kaki* in *D*-galactose induced aging mice by attenuating oxidative stress and neuroinflammation [J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2015, 42(1): 7–12, 30.

[20] SALEH DO, MANSOUR DF, HASHAD IM, *et al*. Effects of sulforaphane on *D*-galactose-induced liver aging in rats: Role of keap-1/Nrf-2 pathway [J]. European Journal of Pharmacology, 2019, 855: 40–49.

[21] ZHANG ZF, FAN SH, ZHENG YL, *et al*. Purple sweet potato color attenuates oxidative stress and inflammatory response induced by *D*-galactose in mouse liver [J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47(2): 496–501.

[22] RODRIGUEZ-COLMAN MJ, DANSEN TB, BURGERING BMT. FOXO transcription factors as mediators of stress adaptation [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2024, 25(1): 46–64.

[23] DU S, ZHENG H. Role of FoxO transcription factors in aging and age-related metabolic and neurodegenerative diseases [J]. Cell & Bioscience, 2021, 11(1): 188.

[24] HEDRICK SM, HESS-MICHELINI R, DOEDENS AL, *et al*. FOXO transcription factors throughout T cell biology [J]. Nature Reviews Immunology, 2012, 12(9): 649–661.

[25] ZUO MN, TONG RY, HE XY, *et al*. FOXO signaling pathway participates in oxidative stress-induced histone deacetylation [J]. Free Radical Research, 2023, 57(1): 47–60.

[26] WEI XH, XIONG XP, WANG PP, *et al*. SIRT1-mediated deacetylation of FOXO3 enhances mitophagy and drives hormone resistance in endometrial cancer [J]. Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 2024, 30(1): 147.

[27] KOBAYASHI Y, FURUKAWA-HIBI Y, CHEN C, *et al*. SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2005, 16(2): 237–243.

[28] ZHOU MZ, ZHANG YY, SHI L, *et al*. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions-a review [J]. Pharmacological Research, 2024, 206: 107282.

[29] VITORAKIS N, PIPERI C. Pivotal role of AGE-RAGE axis in brain aging with current interventions [J]. Aging Research Reviews, 2024, 100: 102429.

[30] ZHAO PP, PAN BJ, GAO J, *et al*. Advanced glycated end-products modified transferrin mediates oxidative stress and ferroptosis in podocytes via advanced glycation end-product receptor *in vitro* [J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 39337.

(责任编辑: 安香玉 蔡世佳)