

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于氧化应激信号通路探究芒果苷通过调节
miR-195-3p 减轻高脂高糖饮食诱导肥胖
大鼠肝损伤的研究Research of mangiferin alleviating liver injury induced by high - fat and high -
sugar diet in obese rats by regulating *miR-195-3p* based on oxidative stress
signaling pathway韩凤超, 唐坤龙, 代艳楠,
高夏青

(唐山工人医院 心内四科, 河北 唐山 063000)

HAN Feng - chao, TANG Kun - long,
DAI Yan - nan, GAO Xia - qing(Department of Cardiology IV, Tangshan
Workers' Hospital, Tangshan 063000,
Hebei Province, China)

摘要:目的 研究芒果苷基于氧化应激信号通路减轻高脂高糖饮食诱导肥胖大鼠肝损伤的机制。**方法** 将40只SD大鼠分为空白对照组(NC)(正常饲养,并给予同等量的生理盐水)、模型组(Model)(高脂高糖饲料喂养,并给予同等量的生理盐水)、芒果苷给药组(MGF)(高脂高糖饲料喂养,并灌胃40 mg · kg⁻¹芒果苷混悬液)和芒果苷给药 + *miR-195-3p* 模拟物组(MGF + *miR-195-3p* mimics)(高脂高糖饲料喂养,并灌胃40 mg · kg⁻¹芒果苷混悬液,另尾静脉注射含有*miR-195-3p*模拟物的重组慢病毒),每组10只。经处理后的大鼠,测量体质量、内脏脂肪质量并计算肝脏系数,用试剂盒检测血糖、血脂、转氨酶、肝糖原及氧化应激相关因子水平,用苏木精-伊红(HE)染色法检测肝脏组织病理学状态,用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)及荧光原位杂交法(FISH)检测*miR-195-3p*水平,用蛋白免疫印迹(WB)法检测核因子- κ B相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶1(HO-1)蛋白表达水平。**结果** 不同处理后,NC组、Model组和MGF组的肝脏系数分别为(2.20 ± 0.29)%、(3.11 ± 0.40)%和(2.75 ± 0.32)%,胰岛素分别为(310.63 ± 38.06)、(426.59 ± 55.35)和(378.57 ± 42.81) ng · L⁻¹,谷丙转氨酶分别为(55.17 ± 6.11)、(137.57 ± 17.45)和(106.85 ± 12.66) U · L⁻¹,肝糖原分别为(21.64 ± 2.98)、(7.96 ± 1.03)和(15.52 ± 2.16) mg · g⁻¹。Model组、MGF组和MGF + *miR-195-3p* mimics组的丙二醛分别为(9.63 ± 1.22)、(7.79 ± 0.91)和(9.11 ± 1.16) mmol · g⁻¹,超氧化物歧化酶分别为(110.42 ± 14.57)、(251.36 ± 36.26)和(181.45 ± 20.95) U · g⁻¹,Nrf2 mRNA分别为1.00 ± 0.12、1.97 ± 0.20和1.29 ± 0.15,HO-1 mRNA分别为1.00 ± 0.14、2.84 ± 0.35和1.81 ± 0.29。Model组与NC组比较,MGF组与Model组比较,MGF + *miR-195-3p* mimics组与MGF组比较,上述指标在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 芒果苷可减轻肥胖大鼠的肝损伤,调节糖脂代谢,其机制可能与下调*miR-195-3p*表达而激活Nrf2/HO-1信号通路有关。

关键词: 芒果苷;氧化应激;高脂高糖;肥胖;肝损伤;核因子- κ B相关因子2

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.011

中图分类号:R589.2 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)22-3221-07

基金项目:2025年度河北省医学科学研究课题
计划项目基金资助项目(20250221)**作者简介:**韩凤超(1985-),男,主治医师,主要
从事动脉粥样硬化与受体方面的研
究和工作**通信作者:**高夏青,副主任医师

MP:15132551417

E-mail:422655835@qq.com

Abstract: Objective To study the mechanism of mangiferin alleviating liver injury induced by high - fat and high - sugar diet in obese rats based on oxidative stress signaling pathway. **Methods** Forty SD rats were divided into blank control group (NC) (raised normally and given

the same amount of normal saline), model group (fed with high-fat and high-sugar diet and given the same amount of normal saline), the mangiferin administration group (MGF) (fed with high-fat and high-sugar diet), and mangiferin administration + *miR*-195-3p mimics group (MGF + *miR*-195-3p mimics) (fed with high-fat and high-sugar diet and administered 40 mg · kg⁻¹ mangiferin suspension, in addition, recombinant lentiviruses containing *miR*-195-3p mimics were injected into the tail vein), with 10 rats in each group. After treatment, body mass, visceral fat mass and liver coefficient were measured, blood glucose, blood lipid, aminotransferase, liver glycogen and oxidative stress related factors were detected by kit, and histopathological status of liver was detected by hematoxylin-eosin (HE) staining. Real-time quantitative fluorescence polymerase chain reaction (qRT-PCR) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were used to detect the levels of *miR*-195-3p, and protein Western blot (WB) was used to detect the expression levels of nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1). **Results** After different treatment, the liver coefficients of NC group, Model group and MGF group were (2.20 ± 0.29)%, (3.11 ± 0.40)% and (2.75 ± 0.32)%, respectively. Insulin was (310.63 ± 38.06), (426.59 ± 55.35) and (378.57 ± 42.81) ng · L⁻¹; glutamic pyruvic transaminase was (55.17 ± 6.11), (137.57 ± 17.45) and (106.85 ± 12.66) U · L⁻¹, respectively. The liver glycogen was (21.64 ± 2.98), (7.96 ± 1.03) and (15.52 ± 2.16) mg · g⁻¹, respectively. The malondialdehyde levels in Model group, MGF group and MGF + *miR*-195-3p mimics group were (9.63 ± 1.22), (7.79 ± 0.91) and (9.11 ± 1.16) mmol · g⁻¹, respectively, super oxide dismutase was (110.42 ± 14.57), (251.36 ± 36.26) and (181.45 ± 20.95) U · g⁻¹, and *Nrf2* mRNA was 1.00 ± 0.12, 1.97 ± 0.20, 1.29 ± 0.15, respectively. The mRNA of *HO*-1 was 1.00 ± 0.14, 2.84 ± 0.35 and 1.81 ± 0.29, respectively. Comparison of Model group with NC group, MGF group with Model group and MGF + *miR*-195-3p mimics group with MGF group showed statistically significant differences in the above indexes (all *P* < 0.05). **Conclusion** Mangiferin can reduce liver injury and regulate glucose and lipid metabolism in obese rats, and its mechanism may be related to the down-regulation of *miR*-195-3p expression and activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Key words: mangiferin; oxidative stress; high fat and sugar; obesity; liver injury; nuclear factor erythroid-derived 2-like 2

肥胖主要是由能量摄入和消耗不平衡引起的脂肪异常堆积,与2型糖尿病、动脉粥样硬化等多种代谢性疾病的发展相关,而肝细胞中过多的脂质堆积,会增加代谢紊乱、肝纤维化甚至肝癌风险^[1]。目前尚缺乏理想的肥胖治疗药物,因此,临床开发安全、高效的天然药物对提高患者生存质量、改善机体代谢功能、降低死亡风险具有重要意义^[2]。芒果苷(mangiferin, MGF)是一种取自百合科植物知母及漆树科植物芒果树的双苯吡酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗高脂血症和抗癌等作用,已被证实影响线粒体生物能学、糖酵解、脂肪生成等多个生物学过程,但其对肥胖的作用机制尚不明确^[3]。已有研究揭示多种信号通路介导的氧化应激是肝损伤的主要机制,表现为活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加,抗氧化剂消耗及氧化损伤^[4]。但MGF是否可调节微小核糖核酸(microRNA, *miR*)-195-3p介导氧化应激信号通路改善肥胖的文献少见报道。因此,本研究分析MGF对高脂高糖诱导肥胖大鼠肝损伤、*miR*-195-3p

表达及氧化应激相关信号通路的影响,以期为临床提供参考依据。

材料与方法

1 材料

动物 8周龄SPF级雄性SD大鼠(体重:200~220 g),购自华北理工大学实验动物中心,许可证号:SCXK(冀)2024-010。本研究通过唐山市工人医院动物伦理委员会审查(伦理批号:2025289)。

药品与试剂 MGF,规格:每瓶100 mg,纯度:98.98%,批号:581056,购自美国MedChemExpress公司;荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)探针及试剂盒,购自苏州吉玛基因股份有限公司;Triton X-100、逆转录试剂盒、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒、二氢乙锭(dihydroethidium, DHE)试剂盒,均购自上海碧云天生物技术有限公司;总胆固醇(total cholesterol,

TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)检测试剂盒,均购自武汉伊莱瑞特公司;甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、核因子-E2 相关因子2(nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2)、血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)抗体和辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白G抗体,均购自英国 Abcam 公司。

仪器 IDEXX Catalyst One 全自动生化分析仪,深圳博兴生物科技有限公司产品;Nikon Eclipse Ti-SR 荧光显微镜,日本尼康公司产品;QuanStudio 6 荧光定量聚合酶链反应仪,美国 Thermo 公司产品。

2 实验方法

2.1 动物模型建立及分组^[5]

SD 大鼠分为空白对照组(NC)、模型组(Model)、芒果苷给药组(MGF)和芒果苷给药+*miR-195-3p*模拟物组(MGF+*miR-195-3p* mimics),每组10只。除NC组正常饲养外,其余组采用高脂高糖饲料(高脂饲料配方:2%胆固醇、0.5%胆酸钠、10%猪油,其余为基础饲料)喂养16w。除NC和Model组,其余组从第8w开始每日灌胃 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ MGF(以0.5%羧甲基纤维素钠配制成混悬液),*qd*,连续8w;NC和Model组给予同等量的生理盐水。第13w时大鼠禁食不禁水12h后,MGF+*miR-195-3p* mimics组尾静脉注射含有*miR-195-3p*模拟物的重组慢病毒($2\times 10^7\text{ TU}\cdot\text{mL}^{-1}$),NC、Model和MGF组尾静脉注射同等量的生理盐水。

2.2 测量体质量、内脏脂肪质量^[6]

干预末禁食不禁水12h,称大鼠体重并记录,断颈处死后立即解剖取出内脏、肝脏称重并计算肝脏系数=肝质量/体质量 $\times 100\%$ 。

2.3 检测血糖、血脂、转氨酶、肝糖原及氧化应激相关因子水平^[6]

按照检测试剂盒说明书操作测定TC、TG、ALT、AST、MDA、GSH、SOD和CAT水平,按照仪器要求测定大鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、胰岛素(insulin, INS)及肝糖原,每个样品重复测3次,结果取平均值。

2.4 以HE染色法检测肝脏组织病理学状态^[7]

按照HE染色试剂盒说明书进行操作,对肝切片

染色、梯度脱水后封片,镜下观察。

2.5 以实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测*Nrf2*、*HO-1*及*miR-195-3p* mRNA水平^[8]

用TRIzol试剂从大鼠肝组织中分离总RNA,鉴定纯度及完整性后,将总RNA反转录为互补DNA,分别以U6和GAPDH为内参进行PCR扩增,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。*miR-195-3p*上游引物序列为5'-ACTTGGAAGTATGGGAGG-3',下游引物序列为5'-GGGAGAATTAAGGCTAAA-3';U6上游引物序列为5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CATATACT-3',下游引物序列为5'-ACGCT-TCACGAATTTGCGTGT-3';*Nrf2*上游引物序列为5'-TGTAGATGACCATGAGTCGC-3',下游引物序列为5'-TCCTGCCAAACTTGCTCCAT-3';*HO-1*上游引物序列为5'-TGCTCGCATGAACACTCTGGAGAT-3',下游引物序列为5'-ATGGCATAAATTCCCACTGCCACG-3';GAPDH上游引物序列为5'-GCAAGTTCAACGGCA-CAG-3',下游引物序列为5'-GCCAGTAGACTC-CACGACAT-3'。

2.6 以FISH法检测*miR-195-3p*水平^[9]

二甲苯反复浸泡肝切片3次后置于磷酸盐缓冲液中洗涤,晾干后加入*miR-195-3p*探针(序列为5'-DIG-CAGACUCACUUACCCGUGC-CAAUA-DIG-3')37℃杂交24h,洗涤后加入异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的抗地高辛抗体(1:3 000)46℃反应2h,荧光显微镜下观察荧光。

2.7 以DHE染色法检测ROS水平^[10]

制备肝组织匀浆液,加入1.5 mL含 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DHE溶液,避光孵育30 min,使用荧光显微镜观察并拍照。

2.8 以蛋白免疫印迹(Western blotting, WB)法检测*Nrf2*、*HO-1*蛋白表达^[11]

取出大鼠肝组织,加入蛋白裂解液充分震荡,溶解蛋白后加入蛋白提取液,再次震荡静置后离心,收集上清液进行蛋白定量,依次电泳、转膜、封闭,加入一抗(GAPDH、*Nrf2*、*HO-1*, 1:1 000),4℃孵育过夜,清洗后加入二抗(1:1 500),常温孵育40 min,清洗后显色,进行条带灰度分析。

3 统计学处理

用SPSS 25.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间用单因素方差分析,组间

比较采用 t 检验,并报告 Cohen's d 值作为效应量。

结 果

1 MGF 对肥胖大鼠体质量、内脏脂肪和肝脏系数的影响

NC 组大鼠不构建模型,Model 组大鼠构建肥胖模型,MGF 组大鼠构建肥胖模型后灌胃 $40\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MGF,MGF + $miR-195-3p$ mimics 组构建肥胖模型后灌胃 $40\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MGF,尾静脉注射 $2 \times 10^7\text{ TU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 含有 $miR-195-3p$ 模拟物的重组慢病毒。

NC 组、Model 组和 MGF 组的体质量分别为 (426.63 ± 53.35) 、 (576.52 ± 73.95) 和 $(472.15 \pm 60.28)\text{ g}$,内脏脂肪质量分别为 (16.53 ± 2.21) 、 (46.99 ± 5.48) 和 $(38.83 \pm 4.60)\text{ g}$,肝脏系数分别为 $(2.20 \pm 0.29)\%$ 、 $(3.11 \pm 0.40)\%$ 和 $(2.75 \pm 0.32)\%$ 。Model 组与 NC 组比较,大鼠体质量 (Cohen's $d = -2.32$,为超大效应)、内脏脂肪质量 (Cohen's $d = -7.29$,为超大效应) 和肝脏系数 (Cohen's $d = -2.60$,为超大效应) 均显著升高;MGF 组与 Model 组比较,大鼠体质量 (Cohen's $d = 1.55$,为超大效应)、内脏脂肪质量 (Cohen's $d = 1.61$,为超大效应) 和肝脏系数 (Cohen's $d = 0.99$,为大效应) 均显著下降;上述指标比较在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。

2 MGF 对肥胖大鼠血脂和血糖的影响

NC 组、Model 组和 MGF 组的 TC 分别为 (2.79 ± 0.38) 、 (5.83 ± 0.77) 和 $(4.03 \pm 0.54)\text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,TG 分别为 (1.18 ± 0.17) 、 (2.60 ± 0.39) 和 $(1.99 \pm 0.31)\text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,FBG 分别为 (6.18 ± 0.77) 、 (18.84 ± 2.15) 和 $(10.06 \pm 1.73)\text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,INS 分别为 (310.63 ± 38.06) 、 (426.59 ± 55.35) 和 $(378.57 \pm 42.81)\text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Model 组与 NC 组比较,MGF 组与 Model 组比较,上述指标比较在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。

3 MGF 对肥胖大鼠转氨酶活性和肝糖原含量的影响

NC 组、Model 组和 MGF 组的 ALT 分别为 (55.17 ± 6.11) 、 (137.57 ± 17.45) 和 $(106.85 \pm 12.66)\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST 分别为 (93.73 ± 11.69) 、 (259.21 ± 34.02) 和 $(192.86 \pm 25.77)\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,肝糖原分别为 (21.64 ± 2.98) 、 (7.96 ± 1.03) 和 $(15.52 \pm 2.16)\text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

Model 组与 NC 组比较,大鼠血清中 ALT (Cohen's $d = -6.30$,为超大效应) 和 AST (Cohen's $d = -6.51$,为超大效应) 的水平均显著升高,肝糖原 (Cohen's $d = 6.14$,为超大效应) 含量显著降低;MGF 组与 Model 组比较,大鼠血清中 ALT (Cohen's $d = 2.02$,为超大效应) 和 AST (Cohen's $d = 2.20$,为超大效应) 的水平均显著降低,肝糖原 (Cohen's $d = -4.47$,为超大效应) 含量显著升高;上述指标比较在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。

4 MGF 对肥胖大鼠肝脏组织病理学状态的影响

HE 染色结果显示,NC 组大鼠肝细胞呈放射状排列,大小形态正常,无病变和脂肪滴存在,未观察到病理损伤;Model 组大鼠肝细胞排列不规则,细胞边界模糊,细胞内空泡化严重,出现炎性细胞浸润;MGF 组大鼠肝脏组织病理学状况得到明显改善,细胞内空泡化明显减少。

5 MGF 下调肝组织中 $miR-195-3p$ 的表达

NC 组、Model 组、MGF 组和 MGF + $miR-195-3p$ mimics 组的 $miR-195-3p$ mRNA 分别为 1.00 ± 0.11 、 2.40 ± 0.32 、 1.87 ± 0.25 和 2.31 ± 0.29 , $miR-195-3p$ 相对荧光强度分别为 1.00 ± 0.15 、 2.39 ± 0.36 、 1.38 ± 0.17 和 2.24 ± 0.36 。Model 组与 NC 组比较,MGF 组与 Model 组比较,MGF + $miR-195-3p$ mimics 组与 MGF 组比较,上述指标比较在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。

6 MGF 调控 $miR-195-3p$ 缓解肝脏组织中氧化应激水平

与 Model 组相比,MGF 组中 MDA 含量、ROS 水平均显著下降,GSH、SOD 和 CAT 活性均显著上升 ($P < 0.01$, $P < 0.001$);与 MGF 组相比,MGF + $miR-195-3p$ mimics 组中 MDA 含量、ROS 水平显著上升,GSH、SOD 和 CAT 活性显著下降 ($P < 0.05$, $P < 0.001$)。结果显示, $miR-195-3p$ 荧光强度与 GSH、SOD、CAT 趋势同步,与 MDA 和 ROS 趋势相反,见表 1。

7 MGF 通过调控 $miR-195-3p$ 激活 Nrf2/HO-1 通路

与 Model 组相比,MGF 组中 Nrf2、HO-1 的 mRNA 和蛋白表达均显著上升 (均 $P < 0.001$);与 MGF 组相比,MGF + $miR-195-3p$ mimics 组中 Nrf2、HO-1 的 mRNA 和蛋白表达均显著降低 (均 $P < 0.001$)。结果显示, $miR-195-3p$ 荧光强度与 Nrf2、HO-1 趋势同步,见图 1 和表 2。

表 1 各组大鼠氧化应激相关因子比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Comparison of factors related to oxidative stress in each group of rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Group	MDA (mmol · g ⁻¹)	GSH (mmol · g ⁻¹)	SOD (U · g ⁻¹)	CAT (U · g ⁻¹)	ROS (%)
Model	9.63 ± 1.22	17.55 ± 2.61	110.42 ± 14.57	78.95 ± 9.42	100.00 ± 13.27
MGF	7.79 ± 0.91 ^{**}	36.26 ± 4.38 ^{***}	251.36 ± 36.26 ^{***}	206.78 ± 24.72 ^{***}	49.13 ± 6.93 ^{***}
MGF + miR - 195 - 3p mimics	9.11 ± 1.16 [#]	27.18 ± 3.87 ^{###}	181.45 ± 20.95 ^{###}	131.57 ± 16.67 ^{###}	90.74 ± 11.46 ^{###}

ROS was calculated with the Model group as 100%; Compared with the Model group, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$; Compared with the MGF group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.001$.

表 2 各组大鼠核因子 - E2 相关因子 2 (Nrf2)、血红素加氧酶 1 (HO - 1) 表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Comparison of nuclear factor erythroidderived 2 - like 2 (Nrf2) and hemo oxygenase - 1 (HO - 1) expression levels in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Group	Nrf2 mRNA	HO - 1 mRNA	Nrf2	HO - 1
Model	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.14	1.00 ± 0.18	1.00 ± 0.15
MGF	1.97 ± 0.20 ^{***}	2.84 ± 0.35 ^{***}	2.15 ± 0.33 ^{***}	3.67 ± 0.49 ^{***}
MGF + miR - 195 - 3p mimics	1.29 ± 0.15 ^{###}	1.81 ± 0.29 ^{###}	1.16 ± 0.16 ^{###}	2.22 ± 0.30 ^{###}

Compared with the Model group, ^{***} $P < 0.001$; Compared with the MGF group, ^{###} $P < 0.001$.

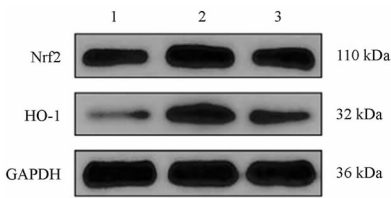


图 1 蛋白免疫印迹法 (WB) 检测 Nrf2/HO - 1 通路蛋白表达

Figure 1 The expression of Nrf2/HO - 1 pathway protein detected by Western blot (WB)

Group 1: Model group; Group 2: MGF group; Group 3: MGF + miR - 195 - 3p mimics group

讨 论

基因与环境是肥胖发展的重要影响因素,肥胖是肝脏脂质沉积的危险条件。肝脏作为调节机体糖脂代谢的重要器官,由肥胖导致的游离脂肪酸增加和脂质新生可使肝内脂质堆积增加,引起肝细胞脂质过氧化及炎症介质产生,形成恶性循环,进而增加非酒精性脂肪性肝病的发生风险,最终诱发肝衰竭^[12]。针对代谢性疾病引起的肝损伤主要通过调节肝脏糖脂代谢紊乱、抗炎及抗氧化应激反应来改善,而预防和治疗肥胖及其合并症,最为重要的治疗措施是改变不良生活方式,但现有非药物治疗手段及保肝药物在长期疗效和安全性方面的总体效果有限,亟需开发临床新药,中药及其活性成分由于具有多靶点、多途径、抗

炎和抗氧化的作用特点,备受学者关注^[13]。MGF 属于天然产物中的黄酮化合物,因具有 C - 葡萄糖黄酮结构,可稳定与其特定受体结合而展现出多种药效作用,如抗肿瘤、改善心血管功能、抵抗细菌感染、炎症症等,具有毒性小甚至无毒性的优点^[14]。研究发现,MGF 对高血糖和糖尿病表现出明显的药理保护作用,可减少糖尿病大鼠血清中炎症因子的释放,抑制氧化应激,同时可显著改善糖尿病患者的胰岛素敏感度和血糖水平^[15]。李亚娟等^[16]报道,MGF 可通过抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B 减轻炎症反应,从而发挥对脂多糖诱导小鼠肺泡巨噬细胞的保护作用。肝糖原含量的有效调控是稳定血糖的关键,AST、ALT 均为氨基转移酶,可通过催化氨基从门冬氨酸活丙氨酸转移到酮戊二酸,分别产生草酰乙酸和丙酮酸来参与肝脏糖异生^[17]。本研究发现,构建模型后的大鼠体质量、内脏脂肪质量和肝脏系数显著升高,提示以肝脂质堆积为主要表现的肥胖大鼠模型构建成功,而给予 MGF 处理的血糖 FBG、INS 指标、血脂 TC、TG 水平及转氨酶 ALT、AST 活性均降低,且肝组织病理状态有所减轻,证实 MGF 可改善肥胖大鼠的糖脂代谢,减轻肝损伤,其分子机制仍需进一步研究。

miRNA 为内源性小分子非编码 RNA,在肝脏中可通过调节正常的细胞代谢/代谢紊乱,在机体生理和病理变化中发挥重要作用,已有文献报道 miR - 195 参与多种代谢性疾病的进展,如可通过促进同型半胱氨酸诱导的肝氧化应激,从而加重肝损伤;可调节转化生长因子 - β 1/果蝇母十四癸基因蛋白同源物通路参与

心肌纤维化^[18-19]。*miR-195* 具有 *miR-195-5p* 和 *miR-195-3p* 两种形式,王傲等^[20]研究证实 *miR-195-3p* 作为 *miR-195* 的一种成熟形式,在小鼠纤维化肝组织和原代肝星状细胞中上调,且与肝脏纤维化程度正相关。张文婧等^[21]发现人脐静脉内皮细胞缺氧损伤后,*miR-195-3p*/B 淋巴细胞瘤-2 轴参与线粒体细胞凋亡途径,通过抑制 *miR-195-3p* 表达,可增强细胞自噬能力,减少其凋亡。这些研究提示 *miR-195-3p* 在代谢性疾病中可能存在跨组织的共性调控机制。本研究中,MGF 可显著下调 *miR-195-3p* 表达,结合上述研究推测 MGF 调控 *miR-195-3p* 可能涉及转录因子介导的信号通路,从而实现对肥胖大鼠肝损伤的保护作用。

研究显示,氧化应激是诱发肝损伤的主要病理过程之一,SOD 和 CAT 的功能相互关联,均可通过直接清除氧自由基发挥肝细胞保护作用,MDA 作为脂质过氧化最终产物,其水平间接反映肝脏氧化损伤程度,而肝细胞坏死会伴随 CAT 和 SOD 等抗氧化酶活性的降低而恶化,因此,抑制氧化应激或可成为缓解肝损伤的靶标^[22]。Nrf2 是体内抗氧化应激防御系统中最重要的转录因子,其活性的失调与慢性炎症性疾病的发展相关,与肝脏相关疾病的炎症、纤维化和癌变密切相关,在氧化应激反应中,Nrf2 可结合抗氧化反应元件,进而调节下游抗氧化靶基因如 HO-1、SOD、CAT 等的表达,提高抗氧化能力,减轻对组织和器官的伤害,SOD 和 GSH-Px 的减少反之会加剧 ROS 对肝组织造成的损伤^[23]。李丽斯等^[24]报道 MGF 可通过影响 Nrf2 的核质转移,发挥抗氧化作用来对抗线粒体诱导的脱氧核糖核酸酶 2 降解。韦啟球等^[25]报道 MGF 可减轻过氧化氢诱导的心肌细胞氧化应激损伤,减少细胞凋亡。相关文献报道,MGF 可显著改善砷暴露引起的肺组织炎症细胞浸润,其机制与上调 Nrf2/HO-1 轴恢复抗氧化平衡有关^[26]。本研究发现给予 MGF 可激活 Nrf2 和 HO-1 表达,调节氧化应激因子水平,改善大鼠肝损伤,而 *miR-195-3p* mimics 则起相反作用,表明 MGF 可能通过 Nrf2/HO-1 信号通路的激活发挥对肥胖大鼠的肝保护作用。后续有待考察不同剂量 MGF 对肥胖大鼠的影响及其他可能作用机制。由于本研究样本量较小,且存在剂量单一问题,后续将增加剂量梯度实验或多中心验证以提高结论的可靠性。

综上所述,MGF 可减轻肥胖大鼠的肝损伤,调节糖脂代谢,其机制可能与下调 *miR-195-3p* 表达而激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关。

参考文献:

- [1] 徐媛颖,王琪,陈琳,等. 中医药治疗 2 型糖尿病合并肥胖的研究进展[J]. 世界中医药,2022,17(19):2824—2828.
- [2] 蒋亮,汤旭磊,关聪会,等. 肥胖的药物治疗进展[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(14):1923—1927.
- [3] 华炳红,李馥伶,陈琳. 基于 PI3K/Akt/mTOR 途径研究芒果苷对糖尿病诱导视网膜微血管损伤的保护作用及机制[J]. 广西医科大学学报,2022,39(9):1395—1401.
- [4] NITTAYACHARN P, ABENOJAR E, COOLEY M, et al. Efficient ultrasound-mediated drug delivery to orthotopic liver tumors - direct comparison of doxorubicin-loaded nanobubbles and microbubbles [J/OL]. *J Control Release*, 2024, 367: 135—147. 2023-09-01 [2025-01-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38237687/>.
- [5] 袁欣,韩莉花,张娜,等. 异芒果苷对高脂饮食诱导大鼠肝脏损伤的改善作用[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(4):453—457.
- [6] 李浩霞,周中凯,商文婷,等. 魔芋葡甘低聚糖对肥胖大鼠高脂血症及肝损伤的调节作用[J]. 中国食品学报,2020,20(6):81—87.
- [7] 杨洛,唐凤娟,张祥,等. 松果菊苷通过调控 SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善肥胖糖尿病小鼠肝损伤[J]. 医学研究杂志,2020,49(3):85—89,60.
- [8] 陈健,周卫东,王艳华,等. 丁酸钠经 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路调节脂多糖诱导肺巨噬细胞极化的作用机制[J]. 中国急救医学,2024,44(2):156—163.
- [9] 黄兰香,孔文月,郑璇,等. circ_0003926 对食管鳞状细胞癌的调控作用及临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志,2024,31(13):818—830.
- [10] 刘清波. 白藜芦醇与成纤维细胞生长因子 1 协同改善阿霉素诱导急性心脏毒性的保护作用及其机制研究[D]. 山东·济南:山东大学,2023.
- [11] 管咏梅,万志艳,王舒慧,等. 基于 NF- κ B/Nrf2/HO-1 信号通路及 Bcl-2/Caspase-3 凋亡蛋白表达探讨雷公藤-川芎组分配伍对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(2):17—26.
- [12] POLYZOS SA, KOUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics[J/OL]. *Metabolism*, 2019,92:82—97. 2018-11-29 [2025-01-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502373/>.
- [13] 李纪新,邱林杰,任燕,等. 中药及活性成分靶向 M1/M2 巨噬细胞极化平衡干预肥胖合并 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国中药杂志,2024,49(13):3441—3451.
- [14] 范香成,焦广洋,张凤,等. 芒果苷的药效作用研究进展[J]. 海军军医大学学报,2024,45(2):219—226.
- [15] DU S, LIU H, LEI T, et al. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6):4775—4786.
- [16] 李亚娟,方秋果,李玉树,等. 芒果苷抑制脂多糖诱导小鼠肺泡巨噬细胞炎症反应的机制研究[J]. 南方农业学报,2024,55

- (7):1907—1915.
- [17] 郭立杰,王超,伍彦辉,等. 药物性肝损伤不同时间临床分型与病理损伤分型关联性分析[J]. 临床误诊误治,2020,33(4):40—44.
- [18] 张宏红,谢琳,盛思琪,等. *miR-195-3p* 在同型半胱氨酸诱导的肝氧化应激损伤中的调控作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(17):2044—2048
- [19] DING H, YAO J, XIE H, *et al.* MicroRNA - 195 - 5p downregulation inhibits endothelial mesenchymal transition and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting Smad7 and inhibiting transforming growth factor beta 1 - Smads - Snail pathway[J/OL]. *Front Physiol*,2021,12:709123. 2021 - 03 - 30 [2025 - 01 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34658906/>.
- [20] 王傲. MicroRNA - 195 - 3p 通过抑制 PTEN 的表达促进肝星状细胞活化及肝纤维化的发展[D]. 安徽 合肥:安徽医科大学,2022.
- [21] 张文婧. MicroRNA - 195 - 3p 抑制剂对缺氧损伤的 HUVEC 细胞增殖、迁移、凋亡及自噬的影响[D]. 河北 承德:承德医学院,2022.
- [22] WU Y, ZHAO Y, YANG H Z, *et al.* HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose [J]. *Biosci Rep*,2021,41(2):BSR20202924.
- [23] 刘冬恋,赵玉玺,秦星宇,等. 黄芩苷对糖尿病小鼠皮肤创口愈合及 Nrf2/HO - 1 信号通路的影响[J]. 中成药,2024,46(12):4157—4163.
- [24] 李丽斯. 芒果苷抑制胞质 mtDNA 蓄积对抗肝损伤的研究[D]. 河北 石家庄:河北师范大学,2024.
- [25] 韦啟球,高思,冯艺萍,等. 芒果苷对心肌细胞损伤的保护作用及对 NFATc4 表达的影响[J]. 中国药房,2023,34(20):2454—2458.
- [26] MAHALANOBISH S, SAHA S, DUTTA S, *et al.* Mangi - ferin alleviates arsenic induced oxidative lung injury via upregulation of the Nrf2 - HO1 axis[J/OL]. *Food Chem Toxicol*,2019,126:41—55. 2019 - 02 - 12 [2025 - 01 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30769048/>.

(收稿日期 2025 - 05 - 20)

· 科学文摘 ·

儿童呼吸道病原体的流行病学及诊断效能： 基于全球研究的分析与启示

引自:IRINA B, *et al.* Epidemiology and diagnostic accuracy of respiratory pathogens in pediatric populations: Insights from global studies[J/OL]. *Cureus*, 2024,16(9):e68652. 2024 - 09 - 04 [2025 - 09 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39371774/>.

下呼吸道感染(lower respiratory tract infections, LRTIs)是儿童就医的最常见原因。呼吸道感染仍然备受关注,因为它们分布广泛,可能导致大流行从而严重影响公共健康,因抗生素滥用而推动抗微生物药物耐药性的产生,因旅行而更频繁地在全球传播,并从诊断和研究的持续进展中受益以获得更好的管理。本文的主要目的是对过去 10 年发表的关于 LRTIs 病因学的文献进行系统综述。检索策略基于对 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 图书馆和 PubMed 中发表的原创文章、系统综述、立场文件和指南的回顾。该综述已在 PROSPERO 预先注册。最终综述包括 27 篇符合纳入标准的文章(根据世界卫生组织定义,确定儿童下呼吸道感染病因的研究,发表于过去 10 年)。统计分析使用 Microsoft Excel Version 2406(微软公司,华盛顿州雷德蒙德)和 SPSS Statistics V. 23 (IBM 公司,纽约州阿蒙克)进行。患者总数为 2 193 978 例。8 篇文章关注 5 岁以下儿童,2 篇包括 2 岁以下儿童。结果显示,肺炎支原体和呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是重要的呼吸道病原体,具有季节性高峰和年龄特异性流行率,鼻咽吸出物(nasopharyngeal aspirates, NPAs)由于具有更高的阳性预测值(positive predictive value, PPV),在确认感染方面比咽拭子更可靠。COVID - 19 干预措施的影响导致 RSV、腺病毒和流感病毒感染减少,但重新开放后鼻病毒增加,合并感染率较高。合并感染很常见,特别是人类博卡病毒(human bocavirus, HBoV)和 RSV 等病原体,这强调了采用综合诊断方法的必要性。2019 冠状病毒病大流行期间的非药物干预措施显著降低了许多呼吸道病原体的流行率,但鼻病毒除外,其在重新开放后有所增加。了解这些动态变化对于管理呼吸道感染至关重要,尤其是在儿科人群中。