

人参皂苷 CK 对 2 型糖尿病大鼠 肝损伤的保护机制

闫爽,李光耀,戴丛书,崔昊震,柳振宇,林长青*

(延边大学医学院中医系,吉林延吉 133000)

摘要:目的:探究人参皂苷 CK 对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠肝损伤的保护机制。方法:本试验通过建立 T2DM 大鼠模型,记录大鼠空腹血糖值(FBG),灌胃 8 周后进行口服糖耐量(OGTT)测试,检测血清中相关指标,肝组织匀浆中相关指标以及四种炎性因子的水平,苏木精-伊红(HE)染色法检测肝组织病变情况,Western Blot 法检测 TLR/Myd88/NF- κ B 信号通路蛋白的表达。结果:人参皂苷 CK 组能够显著的降低 T2DM 大鼠的 FBG 水平($P < 0.05$),恢复其糖耐量水平,显著提高总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)水平($P < 0.05$),显著降低高密度脂蛋白(HDL-C),丙二醛(MDA),四种炎性因子以及 Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化因子(Myd88)、细胞核因子(p65)和大鼠核因子 κ B 抑制蛋白 α (p-I κ B- α)蛋白的表达水平($P < 0.05$),恢复肝组织形态结构。结论:人参皂苷 CK 能够通过降低炎症以及氧化应激反应从而保护 T2DM 大鼠的肝损伤情况,并调控 TLR/Myd88/NF- κ B 信号通路。

关键词:人参皂苷 CK,2 型糖尿病,肝损伤,炎症,TLR/Myd88/NF- κ B

Protective Mechanism of Ginsenoside CK on Liver Injury in Type 2 Diabetic Rats

YAN Shuang, LI Guangyao, DAI Congshu, CUI Haozhen, LIU Zhenyu, LIN Changqing*

(Department of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine, Yanbian University, Yanji 133000, China)

Abstract: Objective: To explore the protective mechanism of ginsenoside CK on liver injury in type 2 diabetes (T2DM) rats. Methods: In this experiment, the T2DM rat model was established, the FBG of the rats was recorded, and OGTT test after 8 weeks of gavage. Detection of relevant indicators in serum, related indicators and levels of four inflammatory factors in liver tissue homogenate. Detection of liver tissue lesions by HE staining. Western Blot method was used to detect the expression of TLR/Myd88/NF- κ B signaling pathway protein. Results: The group of ginsenoside CK could significantly reduced FBG levels in T2DM rats ($P < 0.05$), restored its glucose tolerance level, increased the levels of TC, TG, LDL-C, ALT, AST, SOD, GSH, CAT significantly ($P < 0.05$), reduced the expression levels of HDL-C, MDA, four inflammatory factors and TLR4, Myd88, p65 and p-I κ B- α protein significantly ($P < 0.05$), liver tissue morphology was restored. Conclusion: Ginsenoside CK could protect the liver injury of T2DM rats by reducing inflammation and oxidative stress, and regulate TLR/Myd88/NF- κ B signaling pathway.

Key words: ginsenoside CK; type 2 diabetes; liver injury; inflammation; TLR/Myd88/NF- κ B

中图分类号: TS218

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2021)02-0310-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020050104

引文格式: 闫爽,李光耀,戴丛书,等.人参皂苷 CK 对 2 型糖尿病大鼠肝损伤的保护机制[J].食品工业科技,2021,42(2):310-315.

YAN Shuang, LI Guangyao, DAI Congshu, et al. Protective Mechanism of Ginsenoside CK on Liver Injury in Type 2 Diabetic Rats[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(2): 310-315. (in Chinese with English abstract) <http://www.spqkj.com>

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是由胰岛细胞受损导致的一类慢性代谢性疾病^[1]。据统计,全球范围内糖尿病患病人数已超过 5 亿,且呈现逐年增长的趋势,死亡人数也在逐年递增,需要得到广泛重视。

对于糖尿病患者,病情的加重会产生多种并发症,如脂质代谢失调^[2],肾病^[3],肝损伤^[4],视网膜病变^[5]等,其严重损害身体各个器官。糖尿病又分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病(T2DM),其中 90% 的糖尿病患者

收稿日期:2020-05-09

作者简介:闫爽(1992-),女,硕士,研究方向:朝医药理论与临床研究,E-mail:yansh2019@163.com。

*通信作者:林长青(1970-),男,博士,副教授,研究方向:朝医药理论与临床研究,E-mail:lincq0608@163.com。

者为 T2DM, T2DM 主要发病于肥胖人群, 主要特征是胰岛素抵抗造成糖脂代谢紊乱^[6-7]。脂代谢紊乱会直接引起其靶器官肝脏受到损伤, 一般表现为肝肿大、脂肪肝、局部水肿等症状, 严重影响着糖尿病患者的日常生活^[8]。人参皂苷被视为在人参中发挥活性的主要成分, 包括具有改善心肌损伤和炎症的人参皂苷 Rg1^[9], 抑制癌细胞侵袭和转移作用的人参皂苷 Rg5^[10], 改善阿尔兹海默症的人参皂苷 Rh1^[11]等。Rg1、Rg5、Rh1 等的人参皂苷都是从人参当中能够直接提取出来的活性成分, 而人参皂苷 CK (Compound K) 是天然二醇型人参皂苷在肠道内的代谢产物, 是人参在体内发挥活性的实体, 不能够从人参中直接提取出来。

目前对人参皂苷 CK 在抗肿瘤、抗炎、治疗糖尿病方面研究较多, 研究认为人参皂苷 CK 能够显著抑制 SW480 细胞的增殖, 作用机制可能是通过促进线粒体超氧化物升高, 致使胞内 ROS 水平显著增加和 MMP 显著下降, 进而导致 CytC 释放, 上调 Bax 的表达, 下调 Bcl-2 的表达, 最终造成细胞凋亡^[12]。此外, 其还会通过调节炎症因子的水平和 NF- κ B 信号通路来发挥抗炎作用^[13]。对于改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗作用, 则认为是通过增强大鼠机体抗氧化能力, 降低氧化应激损伤, 增强葡萄糖转运能力从而改善胰岛素抵抗^[14]。但目前对人参皂苷 CK 在治疗 T2DM 肝损伤作用方面的研究相对较少。

因此本试验通过建立 T2DM 大鼠模型, 探讨人参皂苷 CK 对 T2DM 大鼠肝损伤的保护机制, 为其在糖尿病肝损伤的预防和治疗上提供理论参考, 为临床应用和保健品开发提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

雄性无特定病原体 (SPF) 级 SD 大鼠 50 只, 体重 200 ± 20 g, 长春亿斯试验动物中心; 高脂高糖饲料、普通饲料 上海帆泊生物技术有限公司; 盐酸二甲双胍片 北京万辉双鹤药业有限责任公司; 链脲佐菌素 (STZ) 美国 Sigma 公司; 人参皂苷 CK 上海源叶生物科技有限公司; 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH)、过氧化氢酶 (CAT) 试剂盒 江苏南京建城生物工程研究所; 大鼠肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 IL-1 β (IL-1 β)、干扰素 γ (IFN- γ) ELISA 试剂盒 武汉博士德生物公司; Toll 样受体 4 (TLR4)、髓样分化因子 (Myd88)、细胞核因子 (p65)、肌动蛋白 (β -actin) 美国 Abcam 公司; 大鼠核因子 κ B 抑制蛋白 α (p-I κ B- α) 美国 CST 公司。

九安 AG-605 血糖仪及血糖试纸 天津九安医疗电子股份有限公司; JJ224BC 分析天平 生工生物工程股份有限公司; Olympus IX73 荧光倒置显微镜 奥林巴斯中国有限公司; Bio-Rad Biorad 165-8002 电泳仪 美国伯乐公司; Bio Spectrum 510 凝胶成像系统 美国 UVP 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及 T2DM 肝损伤动物模型的建立 T2DM 肝损伤动物模型的建立方法参照安丽萍^[14]的试验方法并稍作调整, 取 10 只健康雄性 SD 大鼠作为空白对照组, 给予常规饲料喂养, 其余 40 只大鼠用高脂高糖饲料进行喂养 6 周, 6 周后对大鼠一次性腹腔注射 STZ, 剂量为 $30 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{BW})^{-1}$, 72 h 后进行 FBG 测定, FBG 水平高于 $16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 视为造模成功, 一周后再次确定大鼠 FBG 水平是否高于 $16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 将 40 只造模成功大鼠随机分为模型组、人参皂苷 CK 低剂量组、人参皂苷 CK 高剂量组、二甲双胍阳性对照组, 每组 10 只。二甲双胍组给予二甲双胍 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃, 空白对照组和模型组灌胃相当体积的蒸馏水, 人参皂苷 CK 高剂量组给药剂量为 $10.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 人参皂苷 CK 低剂量组给药剂量为 $5.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[15], 共灌胃给药 8 周。试验过程中, 每两周记录所有大鼠的 FBG。灌胃 8 周后进行心脏取血, 解剖, 取肝脏组织。严格遵守《延边大学试验动物的保护和和使用指南》中的要求, 符合动物试验伦理要求。

1.2.2 T2DM 大鼠 OGTT 的测定 在灌胃给药 8 周后, 进行 OGTT 试验, 以 $1 \text{ g/kg} \cdot \text{BW}$ 灌胃葡萄糖, 然后以 0、30、60、90 min 为时间点分别测定大鼠血糖水平, 并记录其数值。

1.2.3 血清指标检测 心脏取血, 置于 10 mL 试管中, $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取出血清, 装于 EP 管内, 4°C 冰箱中保存备用。TG、TC 的测定: 将血清取出放至室温, 依次按试剂盒说明书步骤进行操作, 所有反应液混匀后, 37°C 孵育 10 min, 于 510 nm 测定各孔吸光值并记录。

HDL-C、LDL-C 的测定: 将血清取出放至室温, 依次按试剂盒说明书步骤进行操作, 所有反应液混匀后, 37°C 孵育 5 min, 546 nm 测定吸光值 A_1 , 再向反应体系中加入 R_2 , 混匀后, 37°C 孵育 5 min, 546 nm 测定吸光值 A_2 。

ALT、AST 的测定: 将血清取出放至室温, 依次按试剂盒说明书步骤进行操作, 所有反应液加完后, 摇匀, 室温放置 15 min, 于 510 nm 测定各孔吸光值。所测得的吸光值均按说明书计算公式进行计算。

1.2.4 肝脏组织相关指标检测 解剖后肝脏组织在冰上剪碎, 用生理盐水洗去血水, 置于试管中, 按照 $m(\text{组织重量}): m(\text{生理盐水}) = 1:9$ 的比例制备组织匀浆, 保存备用。SOD, MDA, GSH, CAT, TNF- α , IL-6, IFN- γ 和 IL-1 β 检测参照试剂盒说明书, 使用酶标仪测定吸光度。

1.2.5 肝脏组织病理观察 将肝脏组织用乙醇、二甲苯脱水后按常规方法用石蜡包埋, 制成蜡块。蜡块经切片机切成 $2 \mu\text{m}$ 的薄片, 捞片, 置于 60°C 烘箱中 15 min 烘干, 采用 HE 染色法进行染色。

1.2.6 Western Blot 检测相关蛋白的表达 用 Western Blot 法来测定 TLR/Myd88/NF- κ B 信号通路中的相关蛋白。将肝脏组织和蛋白裂解液于研磨器中进行研磨, 提取肝脏组织中的蛋白, 用 BCA 试剂盒

检测蛋白浓度,按 30 μg,20 μL 进行上样,电泳后 100 V 转膜 1 h,再将 PVDF 膜在 5% 的 TBST 脱脂奶中封闭 1 h,用 TBST 将封闭液洗净,防止封闭过度影响与一抗的结合。一抗按说明书比例进行稀释,PVDF 膜洗净后孵育一抗,4 ℃ 过夜,TBST 洗膜,室温下二抗孵育 1 h,使用凝胶成像系统进行拍照,并用 Image J 软件进行分析。

1.3 数据处理

实验结果重复三次,数据用平均值 ± 标准偏差(平均值 ± SD)表示。使用 t 检验和单方差分析(ANOVA)进行组间比较, $P < 0.05$ 表示具有显著性差异。使用 IBM SPSS 20.0 统计分析软件处理试验数据。

2 结果与分析

2.1 糖尿病大鼠基础指标

空腹血糖值能够较直观地反应 T2DM 大鼠的患病情况,图 1 为试验期间所测得大鼠的 FBG 变化情况,由图 1 中可知,在灌胃 0 周时,与空白对照组相比,模型组 FBG 均显著升高($P < 0.05$),且均超过 $16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,证明 T2DM 大鼠造模成功。随着灌胃时间的延长,在灌胃 8 周时,与模型组相比,人参皂苷 CK 低、高剂量组、阳性组均能够使大鼠 FBG 均显著降低($P < 0.05$),使血糖值达到 $15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下,且人参皂苷 CK 高剂量组效果最好,显示出较好的降血糖水平。

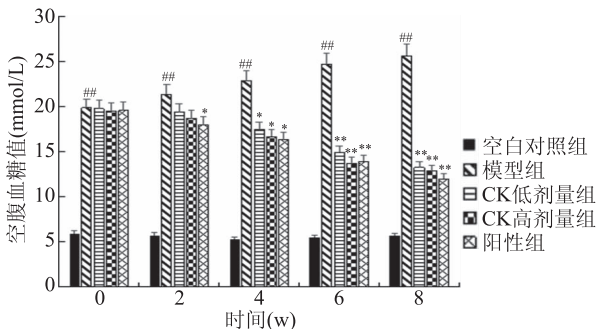


图 1 大鼠空腹血糖值变化情况

Fig.1 Changes of fasting blood glucose in rat

注: #表示与空白对照组相比,模型组数据差异显著,

$P < 0.05$, ##表示差异极显著, $P < 0.01$;

*表示与模型组相比差异显著, $P < 0.05$,

**表示差异极显著, $P < 0.01$;图 2~图 3,图 5、表 1~表 2 同。

糖耐量能够反应出机体对体内血糖浓度的调节能力,是对大鼠进行葡萄糖灌胃,并在不同时段对其

血糖值进行测定,分析其葡萄糖耐受能力。图 2 为大鼠糖耐量试验结果,结果显示,与空白对照组相比,模型组大鼠的血糖水平在 0、30、60 和 90 min 时显著增加($P < 0.05$),与模型组相比,经人参皂苷 CK 高、低剂量组处理的大鼠血糖水平在 30、60 和 90 min 时显著降低($P < 0.05$),且人参皂苷 CK 高剂量组效果更好。CK 高剂量组与阳性对照组显示出相似的水平。

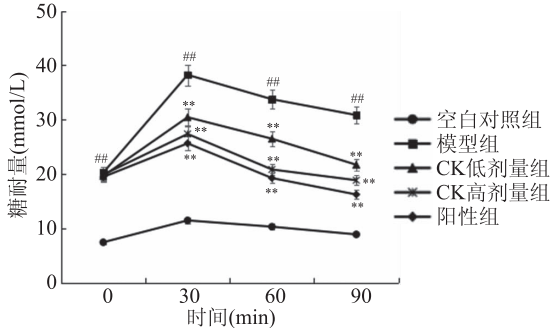


图 2 大鼠糖耐量试验结果

Fig.2 Results of rat glucose tolerance test

2.2 血清生化指标变化

表 1 为血清生化指标变化情况,由表 1 中数据可以看出,与空白对照组相比,T2DM 大鼠中 TC、TG、LDL-C 水平显著升高($P < 0.05$),HDL-C 水平显著降低($P < 0.05$),经 CK 低、高剂量组治疗后可有效恢复 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平,人参皂苷 CK 高剂量组与阳性对照组作用效果相当。与空白对照组相比,T2DM 大鼠中 ALT、AST 水平均显著增加($P < 0.05$),经 CK 低、高剂量组治疗后可有效恢复该水平。

2.3 肝组织匀浆生化指标变化

SOD、GSH、CAT、MDA 是氧化应激的相关指标,其数值的高低能够反映出氧化应激的水平,如表 2 所示,糖尿病大鼠的 SOD、GSH、CAT 的水平显著低于空白对照组($P < 0.05$),经人参皂苷 CK 治疗后可有效恢复其水平,而糖尿病大鼠的 MDA 水平显著高于空白对照组($P < 0.05$),经人参皂苷 CK 治疗后可降低其水平。在这些指标中显示人参皂苷 CK 高剂量组与阳性药物组有相似的治疗效果。

2.4 人参皂苷 CK 对 T2DM 大鼠肝组织炎性细胞因子的影响

细胞因子在大鼠免疫调节过程中具有重要作用,TNF- α 又称肿瘤坏死因子,是炎症反应过程中的重要介质。IL-6 是巨噬细胞的标志性细胞因子,能够促进 T 淋巴细胞和淋巴细胞的增殖分化,在炎症

表 1 人参皂苷 CK 对 T2DM 大鼠血清生化指标的影响

Table 1 Effects of ginsenoside CK on serum biochemical indexes in T2DM rats

组别 指标	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)
空白对照组	1.54 ± 0.16	0.57 ± 0.08	1.42 ± 0.16	0.82 ± 0.05	38.2 ± 1.27	97.9 ± 1.58
模型组	3.85 ± 0.34 ^{##}	1.23 ± 0.18 ^{##}	0.92 ± 0.10 ^{##}	2.15 ± 0.18 ^{##}	283.7 ± 3.72 ^{##}	409.3 ± 4.76 ^{##}
CK 低剂量组	2.92 ± 0.22 [*]	1.06 ± 0.13 [*]	0.98 ± 0.12	1.65 ± 0.10 [*]	178.6 ± 2.13 ^{**}	346.5 ± 3.98 [*]
CK 高剂量组	2.59 ± 0.18 ^{**}	0.82 ± 0.05 ^{**}	1.25 ± 0.22 [*]	1.22 ± 0.14 ^{**}	108.8 ± 1.86 ^{**}	228.6 ± 3.02 ^{**}
阳性组	1.95 ± 0.20 ^{**}	0.84 ± 0.11 ^{**}	1.36 ± 0.26 [*]	1.52 ± 0.21 ^{**}	88.2 ± 1.64 ^{**}	204.3 ± 2.86 ^{**}

表2 人参皂苷CK对肝组织生化指标的影响
Table 2 Effects of ginsenoside CK on biochemical indexes of liver tissue

组别指标	超氧化物歧化酶 (U/mg)	谷胱甘肽 (μmol/g)	过氧化氢酶 (U/mg)	丙二醛 (U/mg)
空白对照组	585.6 ± 5.12	208.6 ± 1.89	78.2 ± 3.27	4.7 ± 0.46
模型组	289.3 ± 3.02 ^{##}	109.5 ± 1.03 ^{##}	47.6 ± 2.65 ^{##}	15.2 ± 1.32 ^{##}
CK 低剂量组	293.5 ± 3.34	115.6 ± 1.18	53.4 ± 2.96	10.8 ± 0.89 [*]
CK 高剂量组	496.8 ± 4.72 ^{**}	181.3 ± 1.64 ^{**}	59.1 ± 3.07 [*]	6.8 ± 0.67 ^{**}
阳性组	487.6 ± 4.38 ^{**}	176.4 ± 1.58 ^{**}	73.2 ± 3.15 [*]	7.3 ± 0.82 ^{**}

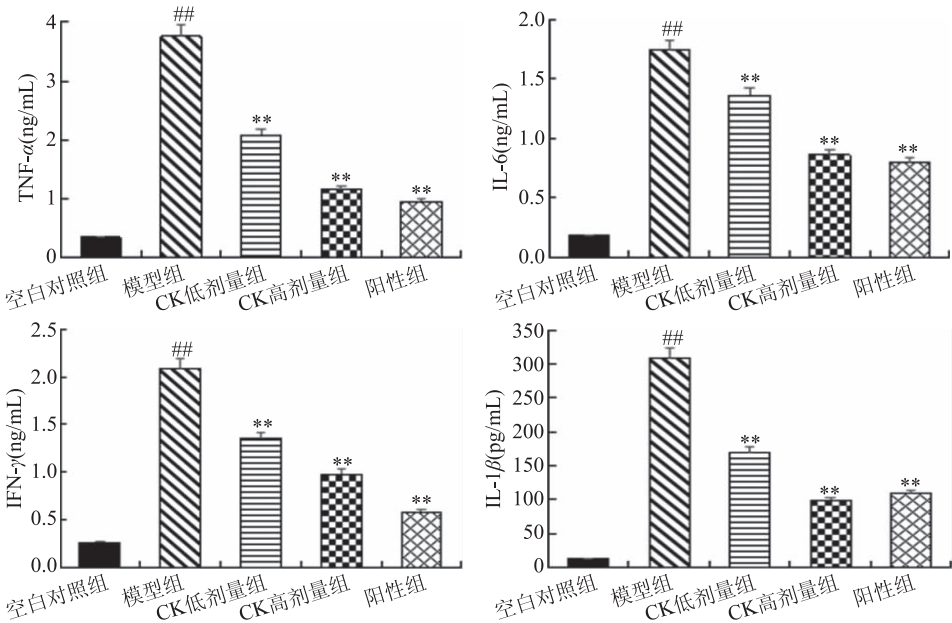


图3 人参皂苷CK对T2DM大鼠肝组织炎症细胞因子的影响
Fig.3 Effect of ginsenoside CK on inflammatory cytokines in liver tissue of T2DM rats
注:(A)TNF-α含量;(B)IL-6含量;(C)IFN-γ含量;(D)IL-1β含量。

反应以及免疫方面有着重要作用。IFN-γ是来自淋巴细胞培养上清中存在的一种干扰素,主要参与机体的免疫调节。IL-1β是白细胞介素1的一种亚型,同样在炎症反应过程中发挥重要的作用^[16]。图3为人参皂苷CK对T2DM大鼠肝组织炎症细胞因子的影响图,与空白对照组相比,模型组大鼠的促炎细胞因子的产生均有显著增加($P < 0.05$);而与模型组相比,经人参皂苷CK治疗后能够显著的降低肝组织炎症细胞因子的产生($P < 0.05$),且与阳性组的治疗水平相近。

2.5 肝脏组织病理形态变化

图4中显示了肝组织情况,从图4中能够看出,正常大鼠肝脏组织结构清晰完整,肝索及肝窦结构明显;模型组大鼠肝脏组织肝索界限不清晰,肝窦出现异常,肝细胞质有一定程度的空泡结构,组织结构紊乱、排列不规则。经人参皂苷CK治疗后,肝组织水肿情况减弱,肝索排列规则,肝窦基本恢复正常,并与阳性组的治疗水平相近。

2.6 肝组织中相关蛋白的表达情况

TLR4、Myd88、p-IKB-α是NF-κB信号通路中的关键蛋白,图5为肝组织中相关蛋白的表达情况,由图5可知,与空白对照组相比,T2DM组大鼠

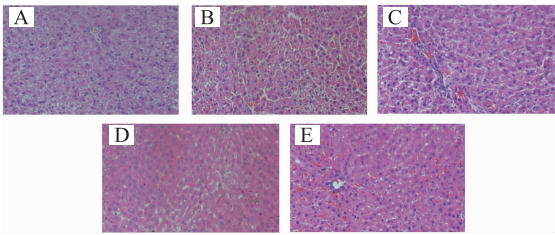


图4 人参皂苷CK对T2DM大鼠肝脏组织的影响
Fig.4 Effect of ginsenoside CK on the liver tissue of T2DM rats

注:A:正常对照组;B:模型组;C:人参皂苷CK低剂量组;D:人参皂苷CK高剂量组;E:阳性组。

TLR4、Myd88、p-65、p-IKB-α的表达量均显著升高($P < 0.05$),与模型组比较,人参皂苷CK低、高剂量组能够显著降低其表达水平($P < 0.05$),且高剂量组显示与阳性组相似的治疗效果。

3 讨论与结论

肝组织损伤是糖尿病并发症的一种,损伤后会影影响肝糖原、肌糖原对葡萄糖的转化,从而影响糖尿病患者的血糖^[17]。有研究指出^[18],人参皂苷CK对T2DM大鼠有降糖作用,能够抑制肝脏过度的糖异生,并能够有效抑制其内质网应激反应,从而防治酒

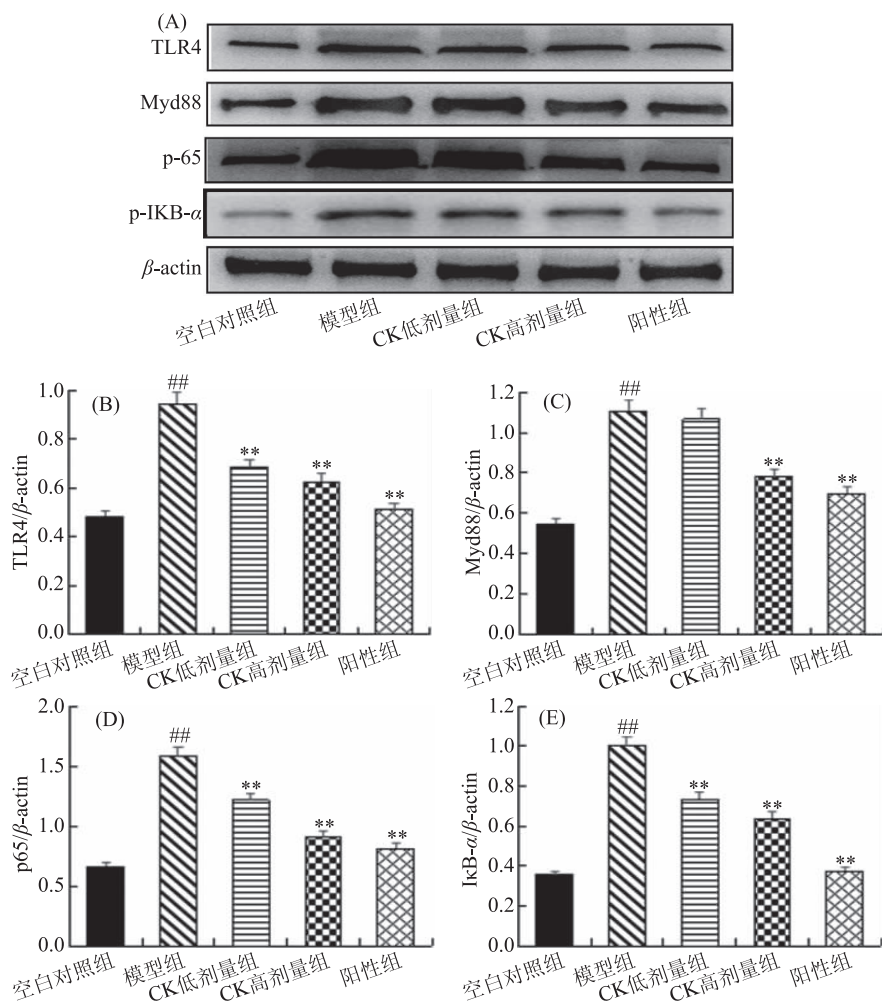


图5 人参皂苷 CK 对 T2DM 大鼠 TLR4、Myd88、p-IκB-α 蛋白表达的影响

Fig.5 Effects of ginsenoside CK on the expression of TLR4, Myd88, P65 and p-IκB-α.

注:(A)为蛋白条带;(B)、(C)、(D)、(E)分别为 TLR4、Myd88、p65、p-IκB-α 的量化结果;#表示与空白对照组相比,模型组数据差异显著, $P < 0.05$,##表示差异极显著, $P < 0.01$; *表示模型组相比差异显著, $P < 0.05$, **表示差异极显著, $P < 0.01$ 。

精性肝损伤^[19]。过多的脂肪积累会导致代谢紊乱,在大多数情况下会导致 T2DM 以及肝损伤的发生^[20]。在试验中,T2DM 大鼠的 FBG 显著增加($P < 0.05$),经人参皂苷 CK 治疗后,大鼠的 FBG 有下降趋势,且在糖耐量试验中显示经人参皂苷 CK 治疗后能够显著提高大鼠糖耐量能力($P < 0.05$),并与阳性对照组有相似的治疗效果。与正常对照组相比,T2DM 大鼠血清的 TC、TG、LDL-C 浓度显著增加($P < 0.05$),而 HDL-C 浓度显著降低($P < 0.05$),表明 T2DM 大鼠出现了脂代谢异常,脂肪分解增加,产生了大量的游离脂肪酸(FFA),组织吸收脂肪酸的能力降低,FFA 大量释放到血液和肝脏中,导致 TC、TG、LDL-C 的含量增多。临床上常将 AST 和 ALT 联合检测,并以 AST/ALT 的比值来诊断患者肝组织病变情况,试验中 T2DM 大鼠的 AST、ALT 值显示经人参皂苷 CK 治疗后,能够降低 AST/ALT 比值,有效恢复肝损伤病变的情况。当机体内氧自由基含量增多时,会使机体产生氧化应激反应,过多的氧自由基与脂质发生过氧化反应生成 MDA,CAT 与 SOD 在机体中具有较强的抗氧化能力,可抑制氧自由基的生成,从而降低氧自由基对细胞造成的伤害,并且可以降

低 MDA 的生成量^[21]。在唐俊等^[22]指出,经人参皂苷 Rg3 治疗后,可有效提高 SOD、GSH 的水平,降低 MDA 水平,这与本试验的研究结果一致。TNF-α、IL-6、IFN-γ、IL-1β 四种细胞因子在调节免疫细胞以及炎症反应中起着重要的作用。有研究显示,对 2 型糖尿病患者治疗后,体内 TNF-α 以及 IL-6 炎症细胞因子的水平有所降低^[23]。在本试验中,显示经人参皂苷 CK 治疗后能够显著的降低肝组织炎性细胞因子的产生。

推测人参皂苷 CK 对 T2DM 大鼠肝损伤的保护可能是通过抑制炎症和氧化应激反应,从而受到 NF-κB 途径的调节。现有的研究表明,调节氧化应激通路中的相关分子可以改善胰岛细胞的功能,进而促进葡萄糖的代谢和利用,减少对肝组织的损伤,并可通过 NF-κB 信号转导途径实现糖尿病相关疾病的调控^[24-25]。TLR4、Myd88、p65、p-IκB-α 是 NF-κB 信号通路中的关键蛋白。单佳铃等^[26]分析了藏族药对慢性酒精性肝损伤的治疗效果和可能机制,认为对慢性酒精性肝损伤的保护机制可能与 TLR/Myd88/NF-κB 信号通路有关。另有研究认为^[27],对 T2DM 小鼠炎性因子的调节作用可能是通过调节 TLR4/

Myd88/NF- κ B途径中 I κ B 的磷酸化水平来实现,通过降低 T2DM 小鼠肝脏中 I κ B 的磷酸化水平,可有效提高机体对葡萄糖的摄取能力,抑制炎症因子,改善肝损伤情况。在本研究中,试验结果显示肝损伤在 T2DM 大鼠中的发生与 NF- κ B 信号通路中的重要分子 TLR4、Myd88、p65、p-I κ B- α 的表达上调有关,经人参皂苷 CK 治疗后能够有效地降低这些蛋白的表达水平,改善了 T2DM 大鼠肝损伤的症状,减轻糖尿病对肝脏的伤害。由此可见,人参皂苷 CK 对 T2DM 大鼠肝损伤的保护作用可通过降低炎症和氧化应激反应来实现并受 TLR/Myd88/p65/NF- κ B 信号通路调节。这与 Paudel 等^[28]的研究相一致,即减少炎症的发生和氧化应激反应可以改善糖尿病肝损伤症状。

由此推测,人参皂苷 CK 对 T2DM 大鼠肝损伤的保护作用可通过降低炎症和氧化应激反应来实现,并受 TLR/Myd88/NF- κ B 通路的调节。然而,人参皂苷 CK 对糖尿病肝损伤调节的其他机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Evans J M, Newton R W, Ruta D A, et al. Socio-economic status, obesity and prevalence of type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2010, 17(6): 478-480.
- [2] 姜雅杰,何博韬,王畅,等.壳寡糖复合固体饮料对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱的调节作用分析[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(5): 268-273, 327.
- [3] Riccardo M, Vivette D, Agati D, et al. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 974-989.
- [4] 杨文娟,程世蕊,马养民,等.裂叶荨麻对糖尿病小鼠肝脏损伤的保护作用[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(11): 313-317.
- [5] Ramírez - Pérez G, Sánchez - Chávez G, Salceda R. Mitochondrial bound hexokinase type I in normal and streptozotocin diabetic rat retina[J]. *Mitochondrion*, 2020, 52: 212-217.
- [6] Bruno G, Runzo C, Cavalloperin P, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: The population-based registry in the province of Turin, Italy[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(11): 2613-2619.
- [7] Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(9): 1119-1120.
- [8] 杨硕.糖尿病肝损伤研究进展[C]//中华中医药学会内科分会.中华中医药学会第十三届内科肝胆病学术会议论文汇编.中华中医药学会内科分会:中华中医药学会, 2008: 218-222.
- [9] Man L, Dongsheng Y, Qingsong S, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(4): 2994-3004.
- [10] 刘彦楠.人参皂苷 Rg5 的制备及其抗胃癌和乳腺癌活性研究[D].西安:西北大学, 2019.
- [11] 毕云枫,陶伟明,王溪竹,等.人参皂苷 Rh1 对 AD 小鼠认知障碍的改善作用[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(24): 300-304.
- [12] 孟雪,邱智东,王蕾,等.人参皂苷 CK 抑制人结肠癌 SW480 细胞增殖的机制研究[J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1567-1574.
- [13] 刘博,俞婷,韩晓蕾,等.人参皂苷抗炎作用及其分子机制的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(4): 253-258.
- [14] 安丽萍.人参皂苷 CK 改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗作用[C]//中国药理学会补益药药理专业委员会.第三届中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会论文集.中国药理学会补益药药理专业委员会:中国药理学会, 2013: 6-7.
- [15] 刘妮,安丽萍.人参皂苷 CK 对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2019, 20(3): 315-319.
- [16] 曹文贵,王慕琪,吴建鸿,等.丙型肝炎患者血清 IL-1 α 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的检测及意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2000(3): 161-163.
- [17] Saha M R, Dey P, Sarkar I, et al. *Acacia nilotica* leaf improves insulin resistance and hyperglycemia associated acute hepatic injury and nephrotoxicity by improving systemic antioxidant status in diabetic mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 275-286.
- [18] 李伟.人参皂苷 Compound K 对 2 型糖尿病的降血糖作用及肝糖异生信号转导通路调控[D].长春:吉林大学, 2012.
- [19] 张宇,王洪波,朱振宇,等.人参皂苷 CK 抑制内质网应激防治酒精性肝损伤[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(5): 710-715.
- [20] 李秋云,王彩宁,史丽萍,等.2 型糖尿病及前期患者胰岛素抵抗与脂代谢紊乱的关系[J]. *中国全科医学*, 2011(24): 2716-2719.
- [21] 杨鑫,刘明辉,马越娇,等.复方中药组分抗胰岛素抵抗复方中药组分抗胰岛素抵抗糖尿病大鼠糖的过氧化作用[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(33): 33-36.
- [22] 唐俊,左满花.人参皂苷 Rg3 对糖尿病肾脏疾病大鼠氧化应激和凋亡的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(10): 929-932.
- [23] 刘伟,祝海锐,李佳,等.他汀类药物对 2 型糖尿病的疗效及炎症因子的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(2): 64-66.
- [24] 李冀,车思桦,关迪新,等.2 型糖尿病胰岛素抵抗机制及中医药治疗研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019(11): 5-8.
- [25] 沈安鲁,施慧,彭代银,等.桃红四物汤调节 NF- κ B 信号通路保护 2 型糖尿病模型大鼠心脏结构和功能[J]. *中华中医药杂志*, 2019(4): 1359-1362.
- [26] 单佳铃,魏荣锐,王陆,等.基于 TLR2/MyD88/NF- κ B 和 NALP3 信号通路探讨藏族药短穗兔耳草提取物抗慢性酒精性肝损伤大鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(2): 80-85.
- [27] 刘婷婷.枸杞多糖经 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路对 T2DM 炎症因子的作用[D].银川:宁夏医科大学, 2019.
- [28] Paudel Y N, Ali M R, Adil M, et al. "2-(4-Fluorobenzamido)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid" a novel thiazole compound, ameliorates insulin sensitivity and hyperlipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats: Plausible role of inflammatory and oxidative stress markers[J]. *Biomed Pharm*, 2017, 95: 1232-1241.