

## 5Z-7-氧杂烯醇调控 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路改善肥胖大鼠代谢紊乱

李荣振<sup>1</sup>, 申莉<sup>1</sup>, 于洋<sup>1</sup>, 乔丽君<sup>1</sup>, 刘真<sup>2</sup>

1. 河南中医药大学人民医院(郑州人民医院) 普外减重代谢外科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一附属医院 河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室, 河南 郑州 450000

**摘要:** **目的** 探究转化生长因子- $\beta$  激活激酶 1 (TAK1) 抑制剂 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) /核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路及代谢紊乱的影响。**方法** 肥胖大鼠模型由高脂饲料喂养法构建, 并随机分为模型组、5Z-7-氧杂烯醇 (1、3 mg/kg) 组及 5Z-7-氧杂烯醇 (3 mg/kg) + p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路激活剂 (Anisomycin 5 mg/kg) 组, 另设对照组, 以普通饲料喂养, 每组 10 只。检测大鼠体质量、体长、Lee's 指数、摄食量、空腹血糖 (FBG)、血脂[总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)]、空腹胰岛素 (FINS)、稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及血清瘦素、脂联素、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平; 观察肝脏与附睾脂肪组织病理形态; 测定肝脏组织 TG、TC 含量及 TAK1/p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路蛋白磷酸化水平。**结果** 与模型组比较, 5Z-7-氧杂烯醇各剂量组体质量、Lee'指数、FBG、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR、瘦素、ALT、AST、TNF- $\alpha$ 、IL-6、肝脏脂质含量、脂肪细胞平均面积及 p-TAK1/TAK1、p-p38 MAPK/p38 MAPK、p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 蛋白表达均显著降低, HDL-C、脂联素水平显著升高 ( $P < 0.05$ )。Anisomycin 可显著逆转 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组对多数代谢指标及 p-p38 MAPK/p38 MAPK、p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 蛋白表达的影响 ( $P < 0.05$ )。**结论** 5Z-7-氧杂烯醇可能通过抑制 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路改善肥胖大鼠代谢紊乱。

**关键词:** 5Z-7-氧杂烯醇; 转化生长因子- $\beta$  激活激酶 1; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 核因子  $\kappa$ B; 肥胖; 血脂; 空腹胰岛素; 瘦素; 脂联素

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2026)02 - 0265 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.002

## 5Z-7-oxozeaenol ameliorates metabolic disorders in obese rats by regulating the p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway

LI Rongzhen<sup>1</sup>, SHEN Li<sup>1</sup>, YU Yang<sup>1</sup>, QIAO Lijun<sup>1</sup>, LIU Zhen<sup>2</sup>

1. Department of Bariatric and Metabolic Surgery, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine (People's Hospital of Zhengzhou), Zhengzhou 450000, China

2. Key Laboratory of Viral Diseases Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine of Henan Province, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of TAK1 inhibitor 5Z-7-oxozeaenol on the p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway and metabolic disorders in obese rats. **Methods** Obese rat model established using a high-fat diet were randomly assigned to the model group, 5Z-7-oxozeaenol (1, 3 mg/kg) groups, 5Z-7-oxozeaenol (3 mg/kg) + p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway activator (Anisomycin 5 mg/kg) group. An additional control group was set up, which was fed with ordinary diet, with 10 rats in each group. Body weight, body length, Lee's index, feed intake, and levels of FBG, blood lipids index (TC, TG, LDL-C, HDL-C), FINS, HOMA-IR, leptin, adiponectin, ALT, AST, TNF- $\alpha$ , and IL-6 of rats were measured. Histopathological morphology of liver and epididymal white adipose tissue was observed. Hepatic TG and TC contents were assessed, along with the phosphorylation levels of TAK1/p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway proteins. **Results** Compared with the model group, body weight, Lee's index, serum levels of FBG, TC, TG, LDL-C, FINS, HOMA-IR, leptin, ALT, AST, TNF- $\alpha$ , and IL-6, hepatic lipid content, average area of fat cells, and protein levels of p-TAK1/TAK1, p-p38 MAPK/p38 MAPK, and p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B were decreased, while HDL-C and adiponectin were increased in the 5Z-7-oxozeaenol groups ( $P < 0.05$ ). Anisomycin markedly reversed the improvements induced by 5Z-7-oxozeaenol 3 mg/kg group on most metabolic parameters and

收稿日期: 2025-12-25

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20240877)

作者简介: 李荣振, 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向为肥胖及代谢疾病、胃肠道肿瘤疾病。E-mail: Lirongzhen82@163.com

protein levels of p-p38 MAPK/p38 MAPK and p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** 5Z-7-oxozeaenol may ameliorate metabolic disorders in obese rats by suppressing the p38 MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

**Key words:** 5Z-7-oxozeaenol; TAK1; p38 MAPK; NF- $\kappa$ B; obesity; blood lipids; FINS; leptin; adiponectin

肥胖是一种与代谢功能障碍及年龄因素密切相关的慢性炎症性疾病,全球患者近 20 亿,已成为重大公共卫生难题,可诱发 2 型糖尿病、脂肪肝、血脂异常、心血管疾病及多种癌症<sup>[1]</sup>。然而多数已获批的抗肥胖药物因严重不良反应陆续面临被市场撤回<sup>[2-3]</sup>,发掘安全、有效的抗肥胖策略显得尤为重要。转化生长因子- $\beta$  激活激酶 1 (TAK1) 作为 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK)/核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路的上游调控因子,在调控脂质代谢、炎症反应及氧化应激中发挥核心作用<sup>[4-6]</sup>。研究表明,肥胖状态下花生四烯酸信号通路的改变可激活 p38 MAPK,进而加重感染等病理过程中的炎症损伤<sup>[7]</sup>;此外,肥胖相关的慢性炎症环境还能通过 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 轴诱导线粒体功能紊乱及细胞衰老,进一步加剧代谢失调<sup>[8]</sup>。据报道,高车前苷可通过直接结合 TAK1 并抑制其磷酸化,进而阻断 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路,最终发挥抗炎作用<sup>[9]</sup>。5Z-7-氧杂烯醇是一种特异性 TAK1 抑制剂,已在脑出血、高血压等模型中证实具有神经、血管保护作用<sup>[10-11]</sup>。研究表明,5Z-7-氧杂烯醇能够抑制 p38 MAPK 及 NF- $\kappa$ B 通路,进而减轻糖尿病大鼠肾损伤<sup>[12]</sup>。报道显示,5Z-7-氧杂烯醇能够改善代谢相关脂肪性肝病动物模型的脂质沉积与肝脏炎症<sup>[13]</sup>。因此,揭示 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖状态下代谢紊乱的影响,不仅有助于拓展 TAK1 信号网络在代谢性疾病中的理论内涵,更有望为靶向 TAK1、兼具抗炎与代谢重塑的新型抗肥胖药物研发提供关键实验依据。基于此,本研究旨在探讨 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠代谢紊乱的综合效应,并验证其是否通过调控 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路发挥作用。

## 1 材料

### 1.1 动物

雄性 SD 大鼠 (SPF 级,体质量 210~240 g, 6~7 周龄) 购自中国食品药品检定研究院,动物生产许可证号 SCXK (京) 2022-0002。动物可自由摄取灭菌饲料与饮用水。饲养环境维持 12 h 光暗循环、温度 (22 $\pm$ 2)  $^{\circ}$ C、湿度 62% $\pm$ 5%,全程实时监测。相关实验方案已通过河南中医药大学人民医院 (郑州人民医院) 动物伦理委员会审查与批准 (批

件号 YX-2024-273-01)。

### 1.2 试剂

高脂饲料 (基础饲料 52.2%、酪蛋白 10%、蔗糖 20%、胆固醇 1.2%、猪油 15%、胆酸钠 0.2%、磷酸氢钙 0.6%、石粉 0.4%、预混料 0.4%) 购自广东省医学实验动物中心; 5Z-7-氧杂烯醇 (质量分数 99.30%, 货号 HY-12686)、p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路激活剂 (Anisomycin, 质量分数 99.82%, 货号 HY-18982) 购自美国 MCE 公司; 总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 检测试剂盒 (货号 E1005、E1003) 购自北京普利莱基因技术有限公司; 空腹胰岛素 (FINS)、瘦素、脂联素 ELISA 试剂盒 (货号 CB13090-Ra、CB10767-Ra、CB11046-Ra) 购自上海科艾博生物技术有限公司; 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 (IL-6) ELISA 试剂盒 (货号 ml002859、ml064292) 购自上海酶联生物科技有限公司; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 检测试剂盒 (货号 C009-1-1、C010-2-1) 购自南京建成生物工程研究所; 苏木精-伊红 (HE) 染色试剂盒 (货号 DH0006) 购自北京雷根生物技术有限公司; p-TAK1、TAK1、p-p38 MAPK、p38 MAPK、p-NF- $\kappa$ B、NF- $\kappa$ B、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 一抗及相应二抗 (货号 9339、4505、4511、9212、3033、8242、2118、7074) 均购自美国 CST 公司。

## 2 方法

### 2.1 模型构建、分组及给药

适应性饲养后,雄性 SD 大鼠随机分为对照组和模型组,对照组 ( $n=10$ ) 饲以普通饲料,模型组 ( $n=45$ ) 饲以高脂饲料,持续 7 周。最终 5 只大鼠因体质量增长未达建模标准 (不足对照组平均体质量的 120%<sup>[14]</sup>) 而被剔除,共计造模成功 40 只。将造模成功大鼠随机分为模型组、5Z-7-氧杂烯醇 (1、3 mg/kg) 组<sup>[13, 15]</sup>、5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin (3 mg/kg+5 mg/kg) 组<sup>[16]</sup>。每组 10 只。所有药物均以生理盐水为溶剂配制。采用 ip 方式给药,每日 1 次,持续 8 周。给药体积统一按 5 mL/kg 体质量计算,并根据每日定时实测体质量 (非空腹) 进行调整。5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin 组中,Anisomycin 先

于 5Z-7-氧杂烯醇 30 min 注射。给药期间维持原有饲养方式。

## 2.2 体质量、体长测量及 Lee'指数计算

分别于给药前 24 h 及末次给药后 24 h 测定大鼠体质量、体长(需禁食 12 h)。给药前、后的 Lee's 指数按公式计算。每周定时记录大鼠摄食量,饲料效率按给药前、后体质量差值与总摄食量的比值计算。

$$\text{Lee's 指数} = \sqrt[3]{\text{体质量} \times 1000 / \text{体长}}$$

## 2.3 血清指标检测

体质量、体长测量完毕后,ip 40 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉大鼠,经腹主动脉取血,4 °C 条件下,3 000×g 离心 15 min,收集上清。将血清分装于无菌 EP 管中,立即置于-80 °C 超低温冰箱中保存,以备后续检测。采用日立 7180 型全自动生化分析仪测定血清空腹血糖(FBG)、TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)按公式计算。采用 ELISA 试剂盒检测 FINS、瘦素、脂联素、TNF-α、IL-6。试剂盒比色法测定 ALT、AST 水平。根据 FBG 和 FINS 计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$$

## 2.4 HE 染色

采血结束后,立即处死大鼠,分离其肝脏与附睾白色脂肪组织。部分肝脏组织于-80 °C 冻存。部分肝脏组织、附睾白色脂肪组织经 10% 甲醛溶液固定后,行常规乙醇脱水、石蜡包埋操作。对 4 μm 厚石蜡切片行 HE 染色,于光学显微镜下观察其形态学改变。为定量分析附睾脂肪细胞肥大程度,从每个样本中随机选取至少 5 个不重叠视野(400 倍),使用 Image-Pro Plus 6.0 软件测量细胞横截面积。在每个视野中手动勾画至少 50 个完整脂肪细胞轮廓,经软件自动计算面积。每个样本共计测量不少于 250 个细胞,取均值作为该样本平均脂肪细胞面积。

## 2.5 肝脏组织 TC、TG 含量测定

取 2.4 项下冻存的部分肝脏组织,按质量与体积 1:9 的比例加入预冷的组织裂解液,冰浴条件下,使用组织匀浆机 12 000×g 匀浆 3 次,每次 10 s,间隔 10 s。将匀浆液于 4 °C、12 000×g 离心 15 min,收集上清,使用相应的生化检测试剂盒测定肝

脏组织 TC、TG 含量。

## 2.6 肝脏组织蛋白表达测定

取 2.4 项下冻存的剩余肝脏组织,按质量与体积 1:10 的比例加入预冷的放射免疫沉淀试验裂解液,冰浴条件下,使用组织匀浆机 12 000×g 匀浆 3 次,每次 10 s,间隔 10 s,直至组织充分裂解。将匀浆液于 4 °C、14 000×g 离心 15 min,收集上清液,即为总蛋白提取物。二辛可宁酸法测定蛋白浓度。取 30 μg 总蛋白行 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶、转膜及封闭处理。随后,膜与以下一抗 4 °C 孵育过夜:p-TAK1 (1:1 000)、TAK1 (1:2 000)、p-p38 MAPK (1:1 000)、p38 MAPK (1:2 000)、p-NF-κB (1:800)、NF-κB (1:1 500)、GAPDH (1:5 000)。次日与相应二抗(1:5 000)室温孵育 2 h。使用增强化学发光试剂进行化学发光显影。目标条带灰度值通过 Image J 软件分析,并以 GAPDH 为内参计算目标蛋白的相对表达量。

## 2.7 统计学分析

采用 SPSS 27 软件进行统计分析。结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间比较行单因素方差分析及进一步的 SNK-*q* 检验。

## 3 结果

### 3.1 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠体质量、体长、Lee'指数及摄食量相关指标的影响

与模型组相比,5Z-7-氧杂烯醇各剂量组体质量、Lee'指数、饲料效率显著下降( $P < 0.05$ ),且呈剂量相关性;与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组比较,5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin 组体质量、Lee'指数、饲料效率显著增加( $P < 0.05$ ),见表 1、2。

### 3.2 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠 FBG、血脂、FINS、HOMA-IR、瘦素、脂联素的影响

与模型组相比,5Z-7-氧杂烯醇各剂量组 FBG、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR、瘦素水平显著下降,HDL-C、脂联素水平显著增高( $P < 0.05$ ),且呈剂量相关性;与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组比较,5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin 组 FBG、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR、瘦素水平显著增高,HDL-C、脂联素显著水平下降( $P < 0.05$ ),见表 3、4。

### 3.3 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠 ALT、AST、TNF-α、IL-6 水平的影响

与模型组相比,5Z-7-氧杂烯醇各剂量组 ALT、AST、TNF-α、IL-6 水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且呈剂量相关性;与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组比较,

表 1 各组大鼠体质量、体长、Lee'指数比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Comparisons of body weight, body length, Lee's index in each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	体质量/g	体长/cm	Lee'指数
对照	—	573.24 ± 36.95	27.18 ± 0.31	305.63 ± 5.16
模型	—	768.52 ± 45.37*	28.34 ± 0.69*	323.21 ± 6.03*
5Z-7-氧杂烯醇	1	686.74 ± 40.25 <sup>#</sup>	27.91 ± 0.56	316.11 ± 5.42 <sup>#</sup>
	3	609.18 ± 38.26 <sup>#▲</sup>	27.69 ± 0.48	306.14 ± 4.25 <sup>#▲</sup>
5Z-7-氧杂烯醇 + Anisomycin	3+5	736.49 ± 42.31 <sup>△</sup>	28.21 ± 0.63	320.12 ± 5.64 <sup>△</sup>

与对照组比较: \*P<0.05; 与模型组比较: <sup>#</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>▲</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>△</sup>P<0.05。

\*P < 0.05 vs control group; <sup>#</sup>P < 0.05 vs model group; <sup>▲</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; <sup>△</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

表 2 各组大鼠摄食量相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Comparisons of feed intake-related parameter in each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	给药前平均摄食量/(g·d <sup>-1</sup> )	给药期间平均摄食量/(g·d <sup>-1</sup> )	总摄食量/g	饲料效率
对照	—	25.51 ± 2.66	26.03 ± 2.85	1 560.23 ± 138.45	0.040 ± 0.005
模型	—	29.01 ± 3.08	30.04 ± 3.23	1 740.41 ± 162.26	0.035 ± 0.004
5Z-7-氧杂烯醇	1	28.83 ± 2.97	28.53 ± 3.16	1 670.37 ± 156.34	-0.010 ± 0.008 <sup>#</sup>
	3	29.11 ± 3.15	27.86 ± 3.06	1 628.48 ± 150.17	-0.056 ± 0.006 <sup>#▲</sup>
5Z-7-氧杂烯醇 + Anisomycin	3+5	28.98 ± 3.06	29.52 ± 3.35	1 730.42 ± 168.28	0.018 ± 0.002 <sup>△</sup>

与对照组比较: \*P<0.05; 与模型组比较: <sup>#</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>▲</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>△</sup>P<0.05。

\*P < 0.05 vs control group; <sup>#</sup>P < 0.05 vs model group; <sup>▲</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; <sup>△</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

表 3 各组大鼠 FBG、血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Comparisons of FBG, blood lipids levels in each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	7.51 ± 0.82	1.74 ± 0.18	1.89 ± 0.21	0.45 ± 0.05	1.42 ± 0.16
模型	—	11.63 ± 1.33*	3.75 ± 0.39*	3.56 ± 0.38*	1.89 ± 0.19*	0.85 ± 0.09*
5Z-7-氧杂烯醇	1	9.25 ± 0.96 <sup>#</sup>	3.03 ± 0.31 <sup>#</sup>	2.81 ± 0.31 <sup>#</sup>	1.38 ± 0.11 <sup>#</sup>	1.02 ± 0.11 <sup>#</sup>
	3	7.69 ± 0.78 <sup>#▲</sup>	2.31 ± 0.25 <sup>#▲</sup>	2.02 ± 0.22 <sup>#▲</sup>	0.73 ± 0.07 <sup>#▲</sup>	1.28 ± 0.14 <sup>#▲</sup>
5Z-7-氧杂烯醇 + Anisomycin	3+5	10.94 ± 1.12 <sup>△</sup>	3.52 ± 0.36 <sup>△</sup>	3.25 ± 0.33 <sup>△</sup>	1.75 ± 0.18 <sup>△</sup>	0.91 ± 0.10 <sup>△</sup>

与对照组比较: \*P<0.05; 与模型组比较: <sup>#</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>▲</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>△</sup>P<0.05。

\*P < 0.05 vs control group; <sup>#</sup>P < 0.05 vs model group; <sup>▲</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; <sup>△</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

表 4 各组大鼠 FINS、HOMA-IR、瘦素、脂联素水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 4 Comparisons of FINS, HOMA-IR, leptin, and adiponectin levels in each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	FINS/(mIU·L <sup>-1</sup> )	HOMA-IR	瘦素/(pg·mL <sup>-1</sup> )	脂联素/(μg·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	8.84 ± 0.89	2.95 ± 0.31	832.19 ± 85.67	3.79 ± 0.39
模型	—	15.76 ± 1.42*	8.14 ± 0.83*	2 203.45 ± 221.37*	1.38 ± 0.15*
5Z-7-氧杂烯醇	1	13.31 ± 1.33 <sup>#</sup>	5.47 ± 0.56 <sup>#</sup>	1 573.24 ± 162.11 <sup>#</sup>	2.29 ± 0.24 <sup>#</sup>
	3	10.50 ± 1.16 <sup>#▲</sup>	3.59 ± 0.41 <sup>#▲</sup>	1 032.49 ± 112.33 <sup>#▲</sup>	3.18 ± 0.32 <sup>#▲</sup>
5Z-7-氧杂烯醇 + Anisomycin	3+5	14.97 ± 1.15 <sup>△</sup>	7.28 ± 0.75 <sup>△</sup>	2 031.68 ± 206.75 <sup>△</sup>	1.52 ± 0.16 <sup>△</sup>

与对照组比较: \*P<0.05; 与模型组比较: <sup>#</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>▲</sup>P<0.05; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>△</sup>P<0.05。

\*P < 0.05 vs control group; <sup>#</sup>P < 0.05 vs model group; <sup>▲</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; <sup>△</sup>P < 0.05 vs 5Z-7-oxozeaenol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin 组 ALT、AST、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

### 3.4 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠肝脏脂质的影响

与模型组相比, 5Z-7-氧杂烯醇组肝脏组织脂肪变性程度减轻, TG、TC 含量减少 ( $P < 0.05$ ), 呈剂量相关性; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组比较, 5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin 组肝脏组织脂肪变性程度

增强, TG、TC 含量增多 ( $P < 0.05$ ), 见图 1、表 6。

### 3.5 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠脂肪细胞的影响

与模型组相比, 5Z-7-氧杂烯醇各剂量组附睾白色脂肪细胞体积及平均面积减少 ( $P < 0.05$ ), 且呈剂量相关性; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组比较, 5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin 组附睾白色脂肪细胞体积及平均面积增加 ( $P < 0.05$ ), 见图 2、表 7。

表 5 各组大鼠 ALT、AST、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 5 Comparisons of ALT, AST, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	35.68 ± 3.66	146.25 ± 13.06	46.34 ± 5.15	70.78 ± 8.05
模型	—	50.23 ± 5.11*	198.74 ± 18.11*	136.56 ± 14.12*	185.54 ± 19.83*
5Z-7-氧杂烯醇	1	43.13 ± 4.34 <sup>#</sup>	175.43 ± 15.14 <sup>#</sup>	102.45 ± 11.63 <sup>#</sup>	141.31 ± 15.26 <sup>#</sup>
	3	36.95 ± 3.46 <sup>#▲</sup>	153.21 ± 12.46 <sup>#▲</sup>	75.68 ± 8.24 <sup>#▲</sup>	92.89 ± 9.15 <sup>#▲</sup>
5Z-7-氧杂烯醇+ Anisomycin	3+5	49.11 ± 5.03 <sup>△</sup>	192.63 ± 15.68 <sup>△</sup>	133.14 ± 14.33 <sup>△</sup>	180.96 ± 18.11 <sup>△</sup>

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs model group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeanol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeanol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

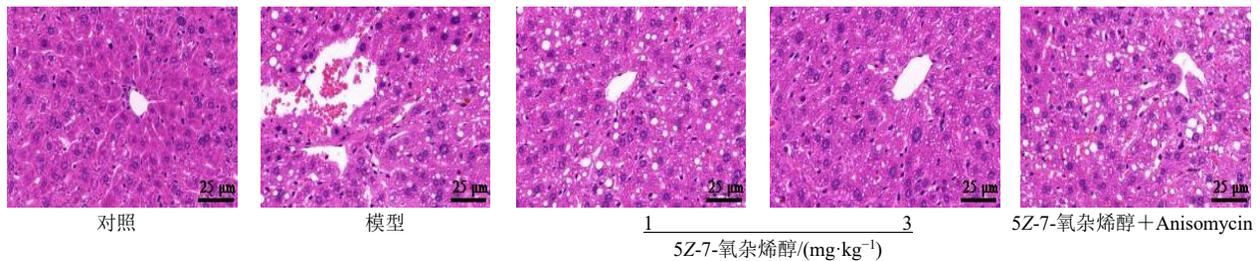


图 1 各组大鼠肝脏组织病理分析 (HE 染色, ×400)

Fig. 1 Histopathological analysis of liver tissues among groups of rats (HE staining, ×400)

表 6 各组大鼠肝脏组织 TG、TC 含量比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 6 Comparisons of the contents of TG and TC in liver tissues of each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	TG/(mg·g <sup>-1</sup> )	TC/(mg·g <sup>-1</sup> )
对照	—	7.86 ± 0.81	0.76 ± 0.08
模型	—	13.49 ± 1.42*	1.69 ± 0.18*
5Z-7-氧杂烯醇	1	11.25 ± 1.13 <sup>#</sup>	1.38 ± 0.14 <sup>#</sup>
	3	8.95 ± 0.91 <sup>#▲</sup>	0.91 ± 0.09 <sup>#▲</sup>
5Z-7-氧杂烯醇+ Anisomycin	3+5	12.99 ± 1.30 <sup>△</sup>	1.57 ± 0.16 <sup>△</sup>

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs model group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeanol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeanol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

### 3.6 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖大鼠肝脏组织 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路的影响

与模型组相比, 5Z-7-氧杂烯醇各剂量组 p-TAK1/TAK1、p-p38 MAPK/p38 MAPK、p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 蛋白表达显著下降 ( $P < 0.05$ ), 且呈剂量相关性; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组比较, 5Z-7-氧杂烯醇+Anisomycin 组 p-p38 MAPK/p38 MAPK、p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 蛋白表达显著增加 ( $P < 0.05$ ), 见图 3、表 8。

## 4 讨论

肥胖是 2 型糖尿病和心血管疾病等慢性疾病发生的主要危险因素之一<sup>[17]</sup>。长期摄入高脂、高糖等高能密度饮食, 可导致白色脂肪组织异常扩张, 进而引发代谢紊乱、激素水平失调及慢性炎症反应, 最终造成多器官损伤<sup>[18]</sup>。本研究结果与上述观

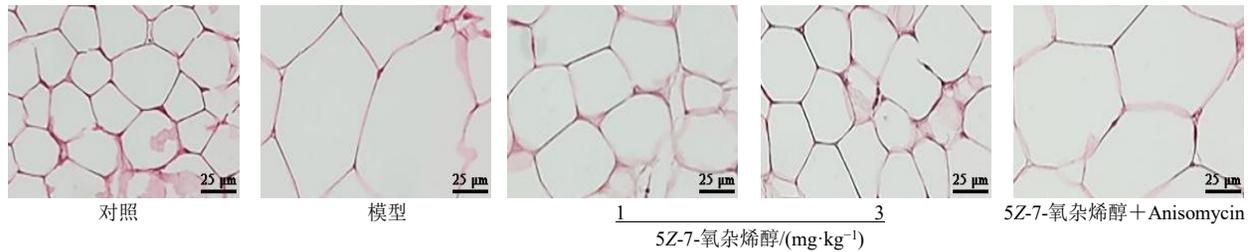


图 2 各组大鼠附睾白色脂肪细胞形态学分析 (HE 染色, X400)

Fig. 2 Morphological analysis of white adipocytes in the epididymis among groups of rats (HE staining, X400)

表 7 各组大鼠脂肪细胞平均面积比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 7 Comparisons of the average area of fat cells in each group of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	脂肪细胞平均面积/μm <sup>2</sup>
对照	—	1 329.52 ± 203.45
模型	—	6 134.48 ± 731.25*
5Z-7-氧杂烯醇	1	4 021.53 ± 512.67#
	3	2 215.96 ± 305.74#▲
5Z-7-氧杂烯醇 + Anisomycin	3+5	5 723.64 ± 614.58△

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: ▲ $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: △ $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group; # $P < 0.05$  vs model group; ▲ $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeaenol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; △ $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeaenol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

表 8 各组大鼠肝脏组织 TAK1 及 p38 MAPK/NF-κB 通路蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 8 Comparisons of TAK1 and p38 MAPK/NF-κB pathway proteins expression in liver tissues among groups of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	蛋白相对表达量		
		p-TAK1/TAK1	p-p38 MAPK/p38 MAPK	p-NF-κB/NF-κB
对照	—	0.38 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.21 ± 0.02
模型	—	0.73 ± 0.08*	0.68 ± 0.07*	0.76 ± 0.08*
5Z-7-氧杂烯醇	1	0.60 ± 0.06#	0.55 ± 0.05#	0.59 ± 0.06#
	3	0.47 ± 0.05#▲	0.43 ± 0.04#▲	0.36 ± 0.04#▲
5Z-7-氧杂烯醇 + Anisomycin	3+5	0.48 ± 0.06	0.62 ± 0.06△	0.70 ± 0.07△

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 1 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: ▲ $P < 0.05$ ; 与 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: △ $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group; # $P < 0.05$  vs model group; ▲ $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeaenol 1 mg·kg<sup>-1</sup> group; △ $P < 0.05$  vs 5Z-7-oxozeaenol 3 mg·kg<sup>-1</sup> group.

点一致, 模型大鼠体质量、TC、TG 及 FBG 浓度均显著升高, 肝脏出现明显的脂肪变性及脂肪细胞肥大等病理改变。

既往研究提示, TAK1 在肥胖发生与发展中扮演关键角色<sup>[19-20]</sup>。高脂饮食喂养的小鼠白色脂肪组织中 TAK1 活性增强, 而其特异性敲除可有效缓解肥胖并改善葡萄糖代谢<sup>[21]</sup>。在细胞水平上, TAK1 的敲低亦可减轻 TNF-α 诱导的胰岛素抵抗及脂质代

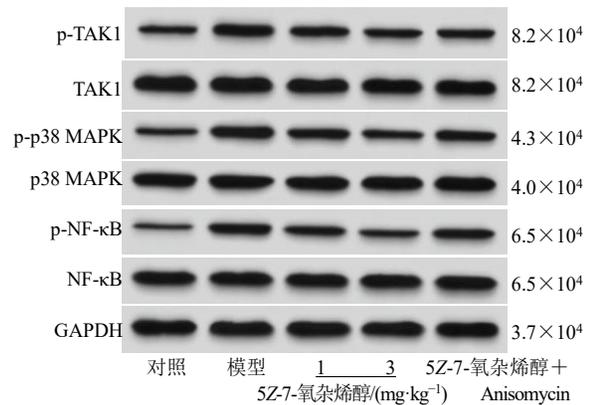


图 3 各组大鼠肝脏组织 TAK1 及 p38 MAPK/NF-κB 通路蛋白条带图

Fig. 3 Protein bands of TAK1 and p38 MAPK/NF-κB signaling pathways in liver tissues in each group of rats

谢紊乱<sup>[22]</sup>。基于上述背景, 本研究进一步探讨了 TAK1 抑制剂 5Z-7-氧杂烯醇在肥胖干预中的潜在作用。结果显示, 5Z-7-氧杂烯醇可显著降低肥胖大鼠的体质量及 Lee's 指数, 而对体长无影响, 提示其减质量效应源于体脂减少而非发育抑制。重要的是, 本研究数据显示, 5Z-7-氧杂烯醇干预与非干预状态下, 大鼠累积摄食量差异无统计学意义, 这排除了 5Z-7-氧杂烯醇通过抑制食欲发挥减质量作用

的可能性。进一步分析发现, 3 mg/kg 5Z-7-氧杂烯醇干预可显著降低大鼠的饲料效率, 且该指标值甚至转为负值, 提示 5Z-7-氧杂烯醇通过增加能量消耗及/或改变能量利用模式产生减质量作用。在生化层面, 5Z-7-氧杂烯醇可有效降低 FBG、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR 水平, 同时提高 HDL-C 水平, 且 5Z-7-氧杂烯醇 3 mg/kg 组改善效果更优, 提示 5Z-7-氧杂烯醇能够显著改善糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗状态。值得注意的是, 5Z-7-氧杂烯醇对糖脂代谢的改善作用呈现明确的剂量相关性协同效应。本研究进一步发现, 5Z-7-氧杂烯醇在改善上述糖脂代谢相关指标的同时, 还显著降低促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平。这些指标的同步改善提示, 5Z-7-氧杂烯醇可能通过减轻全身及关键代谢器官(如肝脏、脂肪组织)的炎症反应, 进而协同缓解由炎症所驱动的胰岛素抵抗及脂代谢紊乱。脂肪组织功能紊乱是肥胖相关代谢异常的核心环节。瘦素和脂联素均由脂肪细胞合成分泌, 二者失衡与肥胖密切相关<sup>[23]</sup>。本研究结果显示, 5Z-7-氧杂烯醇干预在降低血清瘦素水平的同时显著升高脂联素水平, 表明其能够重塑脂肪因子分泌谱, 逆转瘦素抵抗并弥补脂联素分泌不足, 从而在分子层面促进代谢恢复。组织学与生化分析进一步证实, 5Z-7-氧杂烯醇可显著减轻肝脏脂肪变性程度, 降低肝脏 TG、TC 含量, 体现出良好的肝脏保护作用。同时, 5Z-7-氧杂烯醇干预显著减小了附睾脂肪细胞面积, 表明其有效抑制白色脂肪组织的病理性肥大。肝脏与脂肪组织作为能量代谢的两大核心器官, 其功能在 5Z-7-氧杂烯醇干预下实现同步改善, 共同构成了 5Z-7-氧杂烯醇抗肥胖效应的生理学基础。

p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路已被证实参与糖脂代谢调控<sup>[24]</sup>。抑制该通路可缓解纳米颗粒或高脂饮食所致的脂质沉积<sup>[25-27]</sup>。TAK1 是丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAP3K)家族的重要成员, 本研究显示, 肥胖大鼠肝脏中 TAK1 及其下游 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路呈显著激活状态, 伴随炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平升高; 而 5Z-7-氧杂烯醇作为 TAK1 抑制剂, 可显著抑制 TAK1 磷酸化, 进而降低其下游 p38 MAPK 与 NF- $\kappa$ B 的活化程度并减少炎症因子的表达, 从而将 5Z-7-氧杂烯醇的 TAK1 抑制活性与整体代谢获益关联起来。为进一步验证通路特异性, 本研究引入 p38 MAPK 激动剂 Anisomycin 进行反向实验。结果显示, Anisomycin 部分逆转了 5Z-7-氧杂烯醇

对体质量、体脂、肝脂及血清学指标的改善效应, 恢复了 p38 MAPK 及 NF- $\kappa$ B 磷酸化水平, 但 TAK1 磷酸化水平并未显著升高, 表明 Anisomycin 只能在下游直接激活 p38 MAPK 以抵消 5Z-7-氧杂烯醇对 TAK1 的抑制效应, 却无法逆转 5Z-7-氧杂烯醇对上游靶点 TAK1 的抑制活性。这提示, 5Z-7-氧杂烯醇的作用可能具有双模态特征: 其对 TAK1 的抑制是快速而直接的上游效应; 而要实现了对下游通路的持续调控及最终表型改善, 可能还需要其他与 TAK1 交互、且参与代谢稳态维持通路(如 AMPK、Nrf2 等)的协同。这一认识不仅阐明了 5Z-7-氧杂烯醇改善肥胖相关代谢异常的分子路径, 也深化了对 TAK1 抑制剂作用模式的理解, 为靶向该通路的代谢药物设计提供了理论支点。

在确认 5Z-7-氧杂烯醇代谢获益的同时, 安全性已成为评估其成药潜力的关键。肥胖本身可导致肝损伤, 本研究中观察到肥胖大鼠血清 ALT 与 AST 水平显著升高, 这与肝脏脂肪浸润和炎症状态相符。值得注意的是, 5Z-7-氧杂烯醇干预能够降低这两种转氨酶水平。这一结果排除了有效剂量下 5Z-7-氧杂烯醇引发潜在肝毒性的顾虑。此外, 进一步在功能层面验证了 5Z-7-氧杂烯醇对肥胖相关肝损伤的保护作用, 这与前述肝组织脂质减少及 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 炎症通路抑制的发现一致。

综上所述, 本研究证实 5Z-7-氧杂烯醇可能通过抑制 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路, 改善肥胖大鼠的代谢紊乱、肝脏脂肪变性及脂肪组织病理。这不仅为 5Z-7-氧杂烯醇的抗肥胖作用提供了临床前证据, 也进一步确立了 TAK1 为抗肥胖药物研发中富有潜力的新靶点。后续研究可聚焦于 5Z-7-氧杂烯醇调控下游特异性效应蛋白, 从而更完整地揭示其信号网络。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Zhang X, Ha S, Lau H C, *et al.* Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 92: 16-27.
- [2] Yanovski S Z, Yanovski J A. Approach to obesity treatment in primary care: A review [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(7): 818-829.
- [3] Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, *et al.* Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: A joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity

- Medicine Association, and the Obesity Society [J]. *Obesity*, 2025, 33(8): 1475-1503.
- [4] 王宇轩, 王倩, 秦婧雪, 等. TIPE2 在脓毒症小鼠 ALI 内源性保护机制中的作用:与铁死亡的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2025, 45(8): 998-1001.
- [5] Wang W J, Gao W K, Zhu Q J, *et al.* TAK1: A molecular link between liver inflammation, fibrosis, steatosis, and carcinogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 734749.
- [6] Lee J, Uddin S, Jeong C, *et al.* Methanol extract of *Euphorbia cotinifolia* L. leaf attenuates inflammation and oxidative stress in RAW 264.7 macrophages via TAK1-mediated suppression of NF- $\kappa$ B/MAPK and activation of Nrf2 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 190: 118372.
- [7] Chandrasekaran R, Morris C R, Butzirus I M, *et al.* Obesity exacerbates influenza-induced respiratory disease via the arachidonic acid-p38 MAPK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1248873.
- [8] Grun L K, Maurmann R M, Scholl J N, *et al.* Obesity drives adipose-derived stem cells into a senescent and dysfunctional phenotype associated with p38 MAPK/NF- $\kappa$ B axis [J]. *Immun Ageing*, 2023, 20(1): 51.
- [9] Li B X, Hu Y B, Chen Y, *et al.* Homoplantagin alleviates intervertebral disc degeneration by blocking the NF- $\kappa$ B/MAPK pathways via binding to TAK1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116389.
- [10] Zhao J, Chen C L, Ge L T, *et al.* TAK1 inhibition mitigates intracerebral hemorrhage-induced brain injury through reduction of oxidative stress and neuronal pyroptosis via the NRF2 signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1386780.
- [11] Yang J, Sun P, Xu X M, *et al.* TAK1 improves cognitive function via suppressing RIPK1-driven neuronal apoptosis and necroptosis in rats with chronic hypertension [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(5): 1799-1817.
- [12] 欧阳春, 张里克, 卢远航, 等. TAK1 抑制剂对糖尿病大鼠 MAPK 与 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响及其对肾脏保护机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(1): 67-72.
- [13] 王宇涵, 赵莉, 吴贵恺, 等. TAK1 对非酒精性脂肪肝小鼠的保护作用及其对巨噬细胞极化的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(9): 1829-1833.
- [14] 郜琨, 杨历新, 王叶, 等. 基于 PPAR- $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$  途径探讨低氧减重对肥胖大鼠能量代谢的影响 [J]. *河北医学*, 2022, 28(12): 1978-1985.
- [15] Morales-Cano D, Izquierdo-García J L, Barreira B, *et al.* Impact of a TAK-1 inhibitor as a single or as an add-on therapy to riociguat on the metabolic reprogramming and pulmonary hypertension in the SUGEN5416/hypoxia rat model [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1021535.
- [16] 孟赛, 巩林强, 李曙晖, 等. 荷叶碱通过 p38MAPK-PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 信号通路对肝硬化大鼠的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(3): 595-599.
- [17] Vilarinho-García T, Polonio-González M L, Pérez-Pérez A, *et al.* Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2338.
- [18] Xia W M, Veeragandham P, Cao Y, *et al.* Obesity causes mitochondrial fragmentation and dysfunction in white adipocytes due to RalA activation [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(2): 273-289.
- [19] Zhong W T, Ma M M, Xie J W, *et al.* Adipose-specific deletion of the cation channel TRPM7 inhibits TAK1 kinase-dependent inflammation and obesity in male mice [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 491.
- [20] 沈青. 小胶质细胞 Tak1 介导肥胖相关脑血管功能障碍的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [21] Gallot Y S, McMillan J D, Xiong G, *et al.* Distinct roles of TRAF6 and TAK1 in the regulation of adipocyte survival, thermogenesis program, and high-fat diet-induced obesity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112565-112583.
- [22] 夏雪梅, 陈艳. TAK1 通过 PPAR $\gamma$  调控肝细胞胰岛素抵抗和脂质代谢的机制研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2025, 35(9): 791-796.
- [23] 王远征, 宋萌, 刘大新, 等. 针刺调控 AMPK/Sirt1 通路对肥胖大鼠胃肠动力、脂联素的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(23): 5848-5851.
- [24] Li J S, Ji T, Su S L, *et al.* Mulberry leaves ameliorate diabetes via regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114713.
- [25] Fan X P, Li X Y, Li J X, *et al.* Polystyrene nanoplastics induce glycolipid metabolism disorder via NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway in mice [J]. *J Environ Sci*, 2024, 137: 553-566.
- [26] Zhao C Z, Wen Z W, Gao Y F, *et al.* Pantothenic acid alleviates fat deposition and inflammation by suppressing the JNK/P38 MAPK signaling pathway [J]. *J Med Food*, 2024, 27(9): 834-843.
- [27] 陈焱, 封俨宸, 廖紫云, 等. 葛根素调节肥胖机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4103-4114.