

• 实验研究 •

鞣花酸调控 NF- κ B 信号通路对代谢相关性脂肪性肝病大鼠的保护作用吴坤容¹, 王凤屿¹, 孙兆杰^{2*}

1. 云南中医药大学 基础医学院, 云南 昆明 650504

2. 云南中医药大学 科技处, 云南 昆明 650504

摘要: **目的** 通过核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路探讨鞣花酸对代谢相关性脂肪性肝病的效果及作用机制。**方法** 将 SD 大鼠按随机数字法分为对照组、模型组、水飞蓟宾组、鞣花酸 (20、40、80 mg/kg) 组, 每组 12 只。采用高脂饲料喂养 12 周建立代谢相关性脂肪性肝病模型。收集大鼠肝组织及血清, 采用 HE 和油红 O 染色观察肝脏病理变化, 检测血清肝功能[天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)]、血脂指标[高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)]及炎症因子[白细胞介素 (IL)-1 α 、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF- α)]水平, 并采用 Western blotting 检测肝组织中核因子- κ B (NF- κ B) p65、p-NF- κ B p65、核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B- α)、I κ B 激酶 β (IKK- β)、p-IKK- β 蛋白的表达。**结果** 肝组织 HE 及油红 O 染色结果显示, 与模型组相比, 水飞蓟宾组及鞣花酸组均能明显减轻脂质沉积, 肝细胞形态结构得到改善。与模型组比较, 鞣花酸组 ALT、AST、TC、TG、LDL-C、IL-1 α 、IL-6、TNF- α 水平均显著降低, HDL-C 显著升高 ($P < 0.05$)。Western blotting 结果显示, 与模型组比较, 鞣花酸组肝组织中 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65、p-IKK- β /IKK- β 比值显著降低, 而 I κ B- α 表达显著上升 ($P < 0.05$)。**结论** 鞣花酸能够有效改善高脂高糖饮食诱导的代谢相关性脂肪性肝病大鼠肝脏脂质沉积、肝功能损伤及炎症反应, 其机制可能与调控经典 NF- κ B 信号通路有关。

关键词: 鞣花酸; 代谢相关性脂肪性肝病; 核因子- κ B; 高密度脂蛋白胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; 白细胞介素-1 α

中图分类号: R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)11-2693-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.001

Protective effect of ellagic acid on rats with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating NF- κ B signaling pathwayWU Kunrong¹, WANG Fengyu¹, SUN Zhaojie²

1. School of Basic Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650504, China

2. Office of Scientific Research, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650504, China

Abstract: **Objective** To explore the effect and mechanism of ellagic acid on metabolism-related fatty liver disease through NF- κ B signaling pathway. **Methods** SD rats were randomly divided into the control group, the model group, the silybin group, and the ellagic acid (20, 40, 80 mg/kg) groups according to the random number method, with 12 rats in each group. A metabolism-related fatty liver disease model was established by feeding with high-fat diet for 12 weeks. Liver tissues and sera of rats were collected, and the pathological changes of the liver were observed by HE and oil red O staining. Serum liver function (AST, ALT), lipid indicators (HDL-C, LDL-C, TG, TC), and inflammatory factors (IL-1 α , IL-6, TNF- α) were detected. And the expressions of NF- κ B p65, p-NF- κ B p65, I κ B- α , IKK- β , and p-IKK- β proteins in liver tissues were detected by Western blotting. **Results** The results of HE and oil red O staining of liver tissue showed that compared with the model group, both the silybin group and the ellagic acid group could significantly reduce lipid deposition, and the morphological structure of liver cells was improved. Compared with the model group, the levels of ALT, AST, TC, TG, LDL-C, IL-1 α , IL-6, and TNF- α in the ellagic acid group were significantly decreased, and HDL-C was significantly increased ($P < 0.05$). The results of Western blotting showed that compared with the model group, the ratios of p-NF- κ B

收稿日期: 2025-09-05

基金项目: 云南省重点实验室项目 (YPKLS2024-005)

作者简介: 吴坤容, 女, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治肝胆及肿瘤疾病的应用基础研究。E-mail: 15398505946@163.com

*通信作者: 孙兆杰, 男, 讲师, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合治疗代谢性疾病的研究。E-mail: focusjie@163.com

p65/NF- κ B p65, and p-IKK- β /IKK- β in liver tissues of the ellagic acid group were significantly decreased, while the expression of I κ B- α was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Ellagic acid can effectively improve hepatic lipid deposition, liver function impairment, and inflammatory responses in metabolism-related fatty liver disease rats induced by a high-fat/high-sugar diet, and its mechanism may be closely related to the inhibition of abnormal activation of the classical NF- κ B signaling pathway and the reduction of pro-inflammatory cytokine expression.

Key words: ellagic acid; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; NF- κ B; HDL-C; LDL-C; IL-1 α

目前,代谢相关性脂肪性肝病及其进展所致的代谢相关性脂肪性肝炎在全球范围内呈现广泛流行和快速增长趋势^[1]。流行病学研究显示,代谢相关性脂肪性肝病已成为最常见慢性肝病类型之一,亟需引起广泛关注^[2]。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)已获批准使用 2 种药物,分别为 Rezdiffra 和司美格鲁肽。Rezdiffra 属于甲状腺激素受体 β (THR- β) 激动剂,主要通过促进脂肪酸的氧化发挥作用,但其不良反应较多,患者耐受性较差^[3];后者本质上是一种降糖药,其在代谢相关性脂肪性肝病治疗中的疗效与机制仍需进一步验证^[4]。因此,开发安全有效的新型干预手段成为该领域的研究重点。

鞣花酸是一种广泛存在于浆果、茶叶及坚果中的天然多酚类化合物,具有显著的抗氧化和抗炎活性^[5]。已有研究表明,鞣花酸对代谢相关性脂肪性肝病具有一定的保护作用,能够改善肝脏脂质代谢异常及炎症反应^[6]。

经典核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路是参与介导炎症反应与肝脏损伤的关键途径^[7]。在代谢相关性脂肪性肝病病理条件下,由脂毒性等触发的 NF- κ B 信号通路过度活化,会促进大量炎症因子的释放^[8]。这些炎症因子不仅直接诱发肝细胞损伤、凋亡,还可进一步招募并激活免疫细胞,形成自我放大的炎症级联反应,从而推动疾病从单纯脂肪变性向代谢相关性脂肪性肝炎及肝纤维化进展^[9]。研究表明,在肝细胞中特异性沉默 NF- κ B 亚基 p65 可抑制其活性,从而保护小鼠免受饮食诱导的肝脂肪变性和胰岛素抵抗^[10]。此外,靶向抑制肝细胞或 Kupffer 细胞中的 NF- κ B 信号通路,能显著改善代谢相关性脂肪性肝炎动物模型的炎症反应和纤维化表型^[11]。这些研究成果为开发基于 NF- κ B 信号通路的治疗策略提供了坚实的基础。

基于此,本研究拟通过高脂高糖饮食构建代谢相关性脂肪性肝病大鼠模型,从经典 NF- κ B 信号通路角度探讨鞣花酸的干预作用及潜在机制,以期

为代谢相关性脂肪性肝病的治疗提供新的实验依据和理论支撑。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 72 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,大鼠体重 180~200 g,所有大鼠购于北京维通利华实验动物技术有限公司[动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0011],购买后饲养于云南中医药大学 SPF 级动物房,动物使用许可证号 SYXK(滇)K2022-0004,大鼠生长环境为温度 24~26 $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 50%~60%,光周期 12 h。

1.1.2 药品与试剂 鞣花酸(质量分数 $\geq 96\%$,货号 E102710)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;水飞蓟宾胶囊(规格 35mg/粒)购自天津天士力圣特制药有限公司;甘油三酯(TG,货号 A110-1-1)、总胆固醇(TC,货号 A111-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,货号 A112-1-1)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,货号 A113-1-1)检测试剂盒,天冬氨酸氨基转移酶(AST,货号 C010-2-1)、丙氨酸氨基转移酶(ALT,货号 C009-2-1)均购自南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,货号 ml059055)检测试剂盒、白细胞介素(IL)-6(货号 ml064292)检测试剂盒、IL-1 α 检测试剂盒(货号 ml107050)均购自上海酶联免疫生物科技公司;核因子- κ B (NF- κ B) p65(货号 10745-1-AP)、p-NF- κ B p65(货号 82335-1-RR)、磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)抗体(货号 10494-1-AP)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B- α , 货号 sc-1643)、磷酸化 I κ B 激酶 β (p-IKK- β , 货号 sc-293135)、IKK- β (货号 sc-56918)抗体购自 Santa Cruz 生物科技公司;HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗购自武汉赛维尔生物科技公司。实验中使用的其余试剂及耗材均为本实验室库存。

1.1.3 仪器 RT-6100 酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司);Sorvall Legend Micro 17 低温高速离心机(上海安亭科学仪器厂);KA-1000 超低温冰

箱(赛默飞公司); EX125ZH 分析级天平(奥豪斯仪器有限公司); Mini Pro3 电泳槽(伯乐生命科学研究公司); Bio-Rad Mini 电泳仪(伯乐生命科学研究公司)。

1.2 方法

1.2.1 给药和实验分组 72 只 SPF 级 SD 大鼠经 2 周适应性喂养后,按随机数字表法分为对照组、模型组、水飞蓟宾组、鞣花酸(20、40、80mg/kg)组,每组 12 只。其中对照组大鼠全程饲喂普通饲料,其余 5 组造模组大鼠均饲喂高脂饲料^[12]。所有大鼠喂养至 12 周末,每组随机选取 2 只大鼠,麻醉处死后迅速取出肝脏组织,分别进行 HE 染色与油红 O 染色;通过光学显微镜观察肝脏病理变化,当切片中出现明显脂肪空泡、肝细胞脂肪变性、炎细胞浸润及胞浆疏松化等典型病理特征时,判定模型构建成功。造模成功后,立即予相应的药物进行干预,对照组和模型组每日 ig 1mL 生理盐水;水飞蓟宾组每日 ig 30mg/kg 水飞蓟宾;鞣花酸组每日分别 ig 20、40、80mg/kg 鞣花酸。给药周期为 28 d^[13]。

1.2.2 标本采集方法 治疗期结束后,采用异氟烷气体对大鼠实施麻醉。麻醉诱导完成后,将大鼠固定于解剖台,充分暴露腹部。沿腹正中线切开腹腔,清晰分离出腹主动脉,使用无菌注射器进行穿刺采血。所获全血样本立即经低温高速离心机以 3 000 r/min 离心处理。离心结束后,分离上清血清或血浆,分装至 1.5 mL EP 管中,并置于-80 °C 超低温冰箱保存,以备后续生化指标分析。

随后迅速取出完整肝脏组织,分别置于组织固定液中用于病理学检测;用于测定肝脏组织内生化指标;专用于蛋白质表达分析;余下部分同样置于-80 °C 超低温冰箱中冷冻保存,以备后续使用。

1.2.3 生化指标检测 血清样本中相关生化指标的定量检测,涵盖肝功能指标(AST、ALT)、血脂指标(TG、TC、HDL-C、LDL-C)以及血清炎症因子(IL-1 α 、IL-6、TNF- α),所有实验操作均严格遵循相应商品化试剂盒提供的详细操作说明书执行。

1.2.4 HE 染色法检测组织病理 经组织固定液充分固定的肝组织块,通过标准石蜡包埋后切片,厚度控制在 3~5 μ m。切片按顺序依次置于二甲苯溶液中进行脱蜡处理,再通过体积分数梯度递减的乙醇溶液(100%、95%、85%、75%)逐级水化,每步浸泡时间均为 5 min。水化完成后,将处理好的切片分别浸入苏木精染色及伊红复染,随后迅速置于

1%盐酸酒精溶液中进行快速分化,并以流动的清水彻底冲洗去除多余染液。完成染色的组织切片经过梯度乙醇脱水及二甲苯透明处理后,切片以中性树胶封皮。最终在光学显微镜下观察并评估肝脏组织的病理形态学变化。

1.2.5 油红 O 染色法检测组织病理 新鲜肝组织经 OCT 包埋后制备冰冻切片,厚度控制在 5~7 μ m。切片于室温晾干 30 min 后,采用 4%多聚甲醛固定 10 min,并以蒸馏水漂洗 3 次。随后滴加适量油红 O 工作液(避光配制并过滤后使用)浸染切片 10~15 min,经 60%异丙醇分化数秒至背景透明,再用蒸馏水冲洗。继而以苏木素复染细胞核 1~2 min,水洗返蓝后甘油明胶封片。在光学显微镜下观察,脂质呈橙红色,细胞核呈蓝色。

1.2.6 Western blotting 检测 NF- κ B 通路相关蛋白的表达特点 取适量冷冻肝组织,加入预冷的含蛋白酶抑制剂的组织蛋白裂解液,在冰浴条件下持续匀浆裂解 30 min。裂解液经高速离心后,小心吸取上清液,采用 BCA 蛋白定量试剂盒精确测定总蛋白浓度。取含有 50 μ g 总蛋白的样品,经 SDS-PAGE 凝胶电泳按分子量大小分离蛋白质。随后将分离的蛋白条带通过电转印法转移到孔径为 0.45 μ m 的 PVDF 膜上。转印完毕,用 5%脱脂牛奶溶液室温封闭膜上非特异性结合位点 1 h。

封闭结束后,分别加入针对目标蛋白(NF- κ B p65、I κ B- α 、IKK- β)及内参蛋白(β -actin)的特异性一抗,于 4 °C 环境下孵育过夜。次日,使用 TBST 缓冲液充分洗涤 PVDF 膜 3 次,每次持续 10 min 以去除未结合的一抗。再加入相应的辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,在室温条件下孵育 1 h。洗涤后,在膜上均匀覆盖 ECL 化学发光液,利用 GBOX 化学发光成像分析系统捕获特异性蛋白条带的化学发光信号。采用 Image J 1.8.0 图像分析软件对获得的条带图像进行灰度值分析。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),各组治疗前后数据比较采用配对样本 t 检验。

2 结果

2.1 病理学检测结果

肝脏组织 HE 染色显示,对照组肝组织结构完整,细胞形态正常,细胞核多位于中央,未见明显

病理改变；模型组则可见大量大小不一的脂肪空泡形成，细胞核受挤压偏向周边。与模型组相比，各给药组肝组织中脂肪空泡数量显著减少，细胞形态结构得到明显改善，见图 1。

油红 O 染色结果显示，对照组肝组织内未见明显脂滴沉积；模型组可见大量红色脂滴弥漫性分布，提示显著脂质蓄积。经药物干预后，各组脂质沉积程度较模型组明显减轻，见图 2。

2.2 大鼠血清 ALT 和 AST 水平

与模型组相比，鞣花酸组、水飞蓟宾组均能够

显著降低 ALT 和 AST 水平 ($P<0.05$)，但鞣花酸组 ALT 和 AST 水平仍高于水飞蓟宾组 ($P<0.05$)，见表 1。

2.3 大鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平

与模型组相比，鞣花酸组和水飞蓟宾组血清 TC、TG、LDL-C 水平显著降低，HDL-C 水平显著升高 ($P<0.05$)；但在改善 TC、TG 和 LDL-C 水平上水飞蓟宾组优于鞣花酸组 ($P<0.05$)，而水飞蓟宾组和鞣花酸 80 mg/kg 组 HDL-C 水平无显著差异，见表 2。

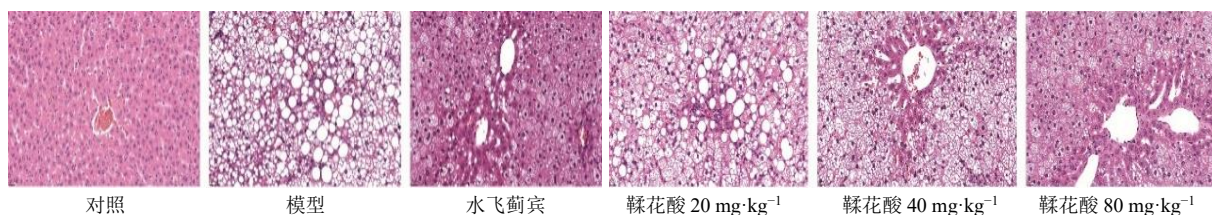


图 1 大鼠肝脏 HE 染色结果 (×200)

Fig. 1 HE staining results of rat livers (×200)

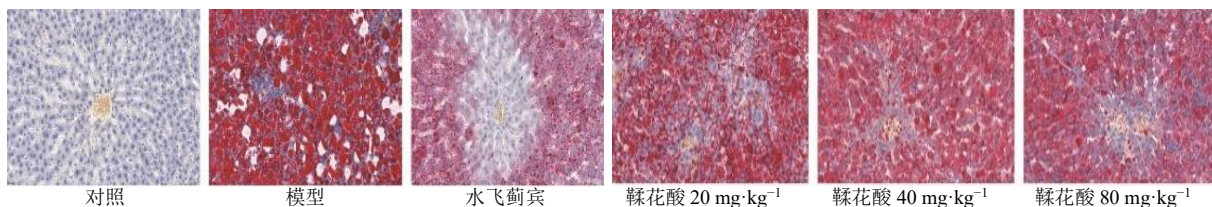


图 2 大鼠肝脏油红 O 染色结果 (×200)

Fig. 2 Staining results of oil red O in rat livers (×200)

表 1 各组大鼠血清 ALT 和 AST 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 1 Levels of serum ALT and AST in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)
对照	—	72.40±8.24	56.32±9.02
模型	—	114.76±18.42*	90.45±11.23*
水飞蓟宾	30	80.56±10.24 [#]	60.34±8.76 [#]
鞣花酸	20	98.43±12.42 ^{#&}	78.34±9.76 ^{#&}
	40	94.45±8.92 ^{#&}	73.67±8.92 ^{#&}
	80	88.45±9.35 ^{#&}	70.34±9.32 ^{#&}

与对照组比较：* $P<0.05$ ；与模型组比较：[#] $P<0.05$ ；与水飞蓟宾组比较：[&] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [&] $P<0.05$ vs silybin group.

表 2 各组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 2 Comparison of serum TC, TG, LDL-C, and HDL-C levels in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	0.92±0.04	0.18±0.02	0.28±0.04	0.56±0.05
模型	—	1.64±0.34*	0.72±0.13*	1.14±0.18*	0.11±0.08*
水飞蓟宾	30	0.92±0.08 [#]	0.32±0.12 [#]	0.52±0.09 [#]	0.24±0.10 [#]
鞣花酸	20	1.15±0.12 ^{#&}	0.57±0.09 ^{#&}	0.76±0.12 ^{#&}	0.16±0.08 ^{#&}
	40	1.10±0.16 ^{#&}	0.48±0.12 ^{#&}	0.70±0.12 ^{#&}	0.19±0.07 ^{#&}
	80	1.02±0.12 ^{#&}	0.40±0.08 ^{#&}	0.62±0.08 ^{#&}	0.23±0.08 [#]

与对照组比较：* $P<0.05$ ；与模型组比较：[#] $P<0.05$ ；与水飞蓟宾组比较：[&] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [&] $P<0.05$ vs silybin group.

2.4 大鼠血清 IL-1α、TNF-α 和 IL-6 水平

与模型组相比,鞣花酸组和水飞蓟宾组血清 IL-1α、TNF-α、IL-6 水平显著降低 ($P<0.05$),水飞蓟

宾组 IL-1α 和 TNF-α 显著低于鞣花酸组 ($P<0.05$),而水飞蓟宾组和鞣花酸组 IL-6 水平无显著差异,见表 3。

表 3 各组大鼠血清 IL-1α、TNF-α 和 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)
Table 3 Comparison of serum IL-1α, TNF-α, and IL-6 levels in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IL-1α/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)
对照	—	28.63±4.45	8.24±1.76	56.28±5.16
模型	—	62.42±5.72*	16.24±2.08*	98.23±14.32*
水飞蓟宾	30	35.42±6.04 [#]	10.47±1.23 [#]	62.84±8.45 [#]
鞣花酸	20	46.76±4.92 ^{#&}	10.64±1.34 [#]	80.69±7.95 ^{#&}
	40	42.80±5.08 ^{#&}	10.38±1.42 [#]	76.65±8.04 ^{#&}
	80	39.65±4.32 ^{#&}	10.54±1.38 [#]	68.54±8.23 ^{#&}

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与水飞蓟宾组比较: [&] $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [&] $P<0.05$ vs silybin group.

2.5 大鼠血清 NF-κB 信号通路相关蛋白表达水平

各个组间 IKK-β 和 NF-κB p65 表达差异不显著,而 p-IKK-β、pNF-κB p65、IκB-α 的表达组间差异明显。与模型组相比,鞣花酸组和水飞蓟宾组 p-IKK-β、pNF-κB p65 表达显著降低,IκB-α 表达显著升高 ($P<0.05$),见图 3、表 4。

3 讨论

代谢相关性脂肪性肝病是临床上最常见的慢性肝脏疾病之一^[14],建立稳定且可重复的动物模型对新药研发及机制研究具有重要意义。近年来该病动物模型的构建方法逐渐成熟,目前常用的建模手

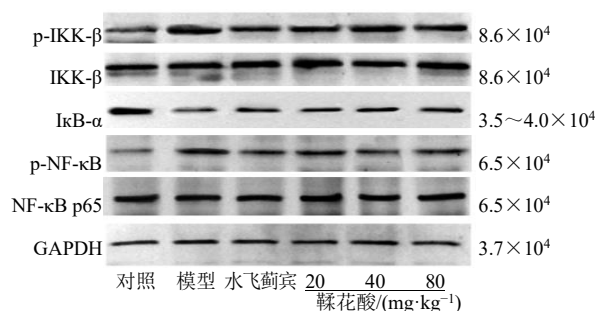


图 3 各组大鼠蛋白表达水平比较
Fig. 3 Comparison of protein expression levels in each group of rats

表 4 各组大鼠血清 NF-κB 信号通路相关蛋白的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 4 Comparison of the expression levels of proteins related to the NF-κB signaling pathway in the serum of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	p-IKK-β/IKK-β	IκB-α/GAPDH	p-NF-κB p65/GAPDH
对照	—	0.62±0.12	2.24±0.24	0.33±0.07
模型	—	1.21±0.18*	0.56±0.12*	1.28±0.15*
水飞蓟宾	30	0.82±0.10 [#]	0.72±0.12 [#]	0.46±0.12 [#]
鞣花酸	20	0.85±0.07 [#]	0.65±0.13 [#]	0.69±0.09 [#]
	40	0.92±0.08 [#]	0.78±0.12 [#]	0.48±0.11 [#]
	80	0.79±0.08 [#]	0.94±0.09 ^{#&}	0.50±0.10 [#]

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与水飞蓟宾组比较: [&] $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group; [&] $P<0.05$ vs silybin group.

段主要包括单纯高脂高糖饮食诱导法、高脂高糖高胆固醇乳剂灌胃法、蛋氨酸-胆碱缺乏饲料法以及遗传修饰自发模型^[15-16]。不同方法各具优势与局限性,其中单纯高脂高糖饮食诱导法因其操作简便、成本较低且能较好模拟人类饮食相关的代谢相关性脂肪性肝病病理特征,而被广泛应用于药效学研

究^[17]。本研究基于前期实验基础,选择以高脂高糖饲料喂养 12 周建模周期建立代谢相关性脂肪性肝病模型。文献报道该方法的建模周期多在 6~12 周之间,本选取 12 周作为建模时程,既能保证肝脏脂质沉积和血清转氨酶水平的显著改变,又能维持动物良好的存活状态(体质量增加明显,死亡率低),

从而适用于药效学评价^[18-19]。实验结果显示,模型组大鼠肝脏出现大量脂肪空泡,血清 ALT 和 AST 显著升高,提示模型成功建立,进一步验证了单纯高脂高糖饲料诱导是一种稳定可靠的建模方法。

鞣花酸是一种天然多酚类化合物,为鞣花鞣质的水解产物,广泛分布于树莓、草莓、蓝莓、蔓越莓等水果及核桃、山核桃等坚果中^[20]。其分子结构中含多个酚羟基,赋予其较强的抗氧化能力,能够有效清除自由基,这也是其多种生物活性的化学基础。现有研究表明,鞣花酸对肝脏具有保护作用,能够直接中和超氧阴离子、羟基自由基等活性氧物种,减轻氧化应激,从而保护肝细胞膜、线粒体及 DNA 免受损害^[21]。此外,鞣花酸可通过抑制 TGF- β 1/Smad 等促纤维化通路,抑制肝星状细胞活化与增殖,减少细胞外基质沉积,从而延缓甚至逆转肝纤维进程^[22]。这些研究结果为鞣花酸的肝保护提供了理论支持。

本研究通过鞣花酸干预代谢相关性脂肪性肝病大鼠模型,发现模型组大鼠的肝功能、血脂和炎症因子均出现异常,而鞣花酸治疗能够显著改善这些指标,表现出明显的肝脏保护作用。

在代谢相关性脂肪性肝病的治疗中,降脂被认为是核心策略之一,因为脂质的清除能够有效减少肝脏脂质蓄积。然而,即便脂质水平得到暂时性改善,代谢相关性脂肪性肝病仍易复发,这主要与肝脏内持续的氧化应激及炎症反应密切相关。此外,炎症和氧化应激也是代谢相关性脂肪性肝病向代谢相关的脂肪性肝炎进展的关键推动因素。因此,抑制肝脏炎症反应成为代谢相关性脂肪性肝病治疗的重要方向。

近年研究表明,代谢相关性脂肪性肝病中的炎症状态与 NF- κ B 信号通路的异常激活紧密相关。NF- κ B 是炎症调控的核心分子,其与 IKK- β 和 I κ B- α 共同构成经典的 NF- κ B 信号通路。在代谢相关性脂肪性肝病的发病过程中,IKK- β 被激活并发生磷酸化,进而促使 I κ B- α 降解。I κ B- α 水平下降导致 NF- κ B 被释放,暴露出核定位序列,进入细胞核启动 TNF- α 、IL-6、IL-1 α 等炎症因子基因的转录与表达,从而引发炎症及免疫反应^[23-25]。该通路通过调控脂毒性条件下的炎症应答、细胞凋亡及纤维化进程,在代谢相关性脂肪性肝病向肝纤维化的转变中发挥关键作用^[26]。

因此,调控 IKK- β /I κ B- α /NF- κ B 信号通路,抑

制其异常激活,有望成为治疗代谢相关性脂肪性肝病的潜在策略。本研究结果表明,鞣花酸能够显著抑制 IKK- β 、NF- κ B p65 的磷酸化,同时上调 I κ B- α 蛋白表达,从而减轻代谢相关性脂肪性肝病相关炎症反应,保护肝脏的结构与功能。

综上所述,本研究表明,鞣花酸对代谢相关性脂肪性肝病具有显著的肝脏保护效果,其作用机制可能通过抑制 IKK- β 活化、阻止 I κ B- α 降解以及抑制 NF- κ B 的核转位,从上游阻断炎症信号的放大,显著降低 IL-6、TNF- α 、IL-1 α 等促炎因子的生成,最终实现肝脏的保护作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 倪雪桐,王若羲,张晶,等. 非酒精性脂肪性肝病、代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病关联的国内外研究进展 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(16): 2033-2038.
- [2] 吴车敏,张从玉,徐慧丽,等. 我国非酒精性脂肪性肝病的流行病学研究和诊断现状分析 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(11): 158-161.
- [3] Somabattini R A, Sherin S, Siva B, *et al.* Unravelling the complexities of non-alcoholic steatohepatitis: The role of metabolism, transporters, and herb-drug interactions [J]. *Life Sci*, 2024, 351: 122806.
- [4] 张全爱,李沙,王恺悌,等. 司美格鲁肽在蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏脂质代谢中的研究 [J]. 中国全科医学, 2025, 28(20): 2538-2545.
- [5] 王雨薇,冯小丽,王爽,等. 鞣花酸的神经保护作用及其治疗神经系统疾病的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(8): 2097-2102.
- [6] Li F P, Luo J X, Xie Q Z, *et al.* Differential effects of ellagic acid on non-alcoholic fatty liver disease in mice: Grouped by urolithin A-producing capacity [J]. *Food Funct*, 2025, 16(8): 3166-3179.
- [7] Liu T, Zhang L Y, Joo D H, *et al.* NF- κ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [8] Heida A, Gruben N, Catrysse L, *et al.* The hepatocyte IKK: NF- κ B axis promotes liver steatosis by stimulating de novo lipogenesis and cholesterol synthesis [J]. *Mol Metab*, 2021, 54: 101349.
- [9] Luedde T, Schwabe R F. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118.
- [10] Zeng T S, Zhou J, He L Z, *et al.* Blocking nuclear factor- κ B protects against diet-induced hepatic steatosis

- and insulin resistance in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149677.
- [11] Sun W L, Liu P P, Yang B D, *et al.* A network pharmacology approach: Inhibition of the NF- κ B signaling pathway contributes to the NASH preventative effect of an *Oroxylum indicum* seed extract in oleic acid-stimulated HepG2 cells and high-fat diet-fed rats [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153498.
- [12] 黄曙院, 陆世银, 覃妮, 等. 脱氢卡维丁对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的改善与免疫调节作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(9): 1202-1208.
- [13] Li Z H, Li J, He S L, *et al.* Ellagic acid modulates necroptosis, autophagy, inflammations, and stress to ameliorate nonalcoholic liver fatty disease in a rat model [J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(1): e4694.
- [14] 张策, 时庆斌, 樊旭. 中医药调控生物钟防治代谢相关脂肪性肝病的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(10): 3688-3698.
- [15] Ishigure T, Sasase T, Tohma M, *et al.* Choline-deficient diet-induced MAFLD animal model recaptures core human pathophysiology with similar gene co-expression networks [J]. *In Vivo*, 2023, 37(4): 1517-1531.
- [16] Yue Q, Wang X, Liu Y, *et al.* Hepatoprotective effects of fermented *Laminaria japonica* in oleic acid-induced HepG2 cells and in a high-fat diet-induced MAFLD mice model via activating the SIRT1 signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2025, 2025(1): 1706266.
- [17] Sani F, Parsa S, Falamarzi K, *et al.* Innovative approaches to MAFLD: Exploring the role of nicotinamide in multicellular microtissue models of liver fibrosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(11): e70606.
- [18] 刘华, 孟齐, 郝杨敏, 等. M1 型巨噬细胞极化与高脂饮食诱导的 NAFLD 相关性研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(5): 595-601.
- [19] Zhao Q J, Zhou Q Q, Liu K, *et al.* Lipidomics reveals the lipid-lowering and hepatoprotective effects of *Celosia Semen* on high-fat diet-induced MAFLD mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118922.
- [20] Ghoncheh-Moghadam F, Asoodeh A, Vaezi-Kakhki A. Ellagic acid-zinc oxide nanoparticles show antioxidant, antibacterial activities and induce apoptosis in lung cancer A549 cells [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2025, 113(8): e35604.
- [21] Wojtunik-Kulesza K, Niziński P, Krajewska A, *et al.* Therapeutic potential of ellagic acid in liver diseases [J]. *Molecules*, 2025, 30(12): 2596.
- [22] Kim S J, Song B J, Cho Y E. Pomegranate-derived exosome-like nanovesicles containing ellagic acid alleviate gut leakage and liver injury in MASLD [J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(4): e70088.
- [23] 刘杰, 阚丹, 刘立思. IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路阻断及临床应用 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(23): 4147-4149.
- [24] Liu N, Zhang G X, Niu Y T, *et al.* Anti-inflammatory and analgesic activities of indigo through regulating the IKK β /I κ B/NF- κ B pathway in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(10): 8537-8546.
- [25] Shoelson S E, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK β /I κ B/NF- κ B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance [J]. *Intern J Obes*, 2003, 27(3): S49-S52.
- [26] 姜岑, 宋虹霏, 王东, 等. 基于 IKK β /NF- κ B 通路研究芪甲柔肝方抗肝纤维化作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4805-4809.

[责任编辑 高源]