

人参皂苷 Rb₁ 改善拘束应激合并脂多糖诱导的小鼠免疫性肝损伤的作用机制研究

王国恩, 杨帆, 刘心雨, 叶钰菁, 王若鸿, 吕茜婷, 刘小婷

广东药科大学, 广东 广州 510006

摘要: 目的 研究人参皂苷 Rb₁ 对拘束应激 (restraint stress, RS) 合并脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的免疫性肝损伤小鼠的保肝作用及其机制。方法 BALB/c 小鼠预先给予人参皂苷 Rb₁ (15 mg/kg) 共 7 d, 给予 RS (18 h) 合并 15 μg/kg LPS 诱发免疫性肝损伤。取小鼠肝脏进行组织学观察、免疫组化和生化指标检测, 基因和蛋白表达检测, 利用网络药理学预测人参皂苷 Rb₁ 的潜在信号通路并加以验证。结果 人参皂苷 Rb₁ 改善 RS 合并 LPS 诱导肝损伤小鼠的肝脏炎症细胞浸润、脂肪空泡以及炎症坏死现象; 显著抑制肝组织白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor, TNF-α)、转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 表达 ($P < 0.05, 0.01$); 减少肝细胞凋亡; 降低肝组织丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平 ($P < 0.01$); 升高肝组织 SOD 活性和去乙酰化酶 Sirtuin-3 (SIRT3) 蛋白表达水平 ($P < 0.01$)。人参皂苷 Rb₁ 对 LPS 诱导的小鼠肝损伤及氧化应激影响不明显。结合网络药理学结果提示人参皂苷 Rb₁ 改善氧化应激作用与上调 SIRT3 的下游靶标叉头框转录因子 O3 (forkhead box O3, FoxO3) 的基因表达有关 ($P < 0.01$)。结论: 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导小鼠免疫性肝损伤有保护作用, 其作用机制可能与上调 SIRT3/FoxO3/SOD 功能有关。

关键词: 人参皂苷 Rb₁; 免疫性肝损伤; 氧化应激; Sirtuin-3; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)13-4028-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.016

Mechanism of ginsenoside Rb₁ on improving restraint stress and lipopolysaccharide-induced immune liver injury in mice

WANG Guo-en, YANG Fan, LIU Xin-yu, YE Yu-jing, WANG Ruo-hong, LYU Xi-ting, LIU Xiao-ting

Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To study the hepatoprotective effect and mechanism of ginsenoside Rb₁ on immune liver injury induced by restraint stress (RS) combined with lipopolysaccharide (LPS) in mice. **Methods** BALB/c mice were pre-administered with ginsenoside Rb₁ (15 mg/kg) for 7 d, mice were given RS (18 h) combined with 15 μg/kg LPS to induce immune liver injury. Liver was taken for histological observation, immunohistochemical and biochemical index detection, gene and protein expression detection, and potential signaling pathway of ginsenoside Rb₁ was predicted and verified by network pharmacology. **Results** Ginsenoside Rb₁ ameliorated hepatic inflammatory cell infiltration, fat vacuoles and inflammatory necrosis in RS combined with LPS-induced liver injury mice; Significantly inhibited interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and superoxide dismutase (SOD) expressions in liver tissue ($P < 0.05, 0.01$); Decreased hepatocyte apoptosis; Decreased malondialdehyde (MDA) level in liver tissue ($P < 0.01$); Increased SOD activity and sirtuin-3 (SIRT3) protein expression in liver tissue ($P < 0.01$). Ginsenoside Rb₁ had no obvious effect on LPS-induced liver injury and oxidative stress in mice. Combined with the results of network pharmacology, it was suggested that improvement of oxidative stress by ginsenoside Rb₁ was related to the up-regulation of gene expression of forkhead box O3 (FoxO3), which was the downstream target of SIRT3 ($P < 0.01$). **Conclusion** Ginsenoside Rb₁ has protective effect on immune liver injury induced by RS combined with LPS in mice, and its mechanism may be related to the up-regulation of SIRT3/FoxO3/SOD function.

收稿日期: 2022-03-23

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金资助项目 (2020A1515010894); 广东省中医药管理局科研基金资助项目 (20201195); 广东省医学科研基金资助项目 (B2019067, A2020615)

作者简介: 王国恩 (1988—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为代谢性疾病与中药活性评价。E-mail: wangge07@126.com

Key words: ginsenoside Rb₁; immune liver injury; oxidative stress; Sirtuin-3; superoxide dismutase

免疫性肝损伤是由免疫系统介导的肝细胞损伤疾病, 其主要的病理改变是肝组织内出现大量的炎性细胞浸润、脂肪空泡、肝组织变性炎症坏死等特征。免疫性肝损伤可促进肝纤维化、肝硬化和肝癌等肝脏疾病的发展^[1]。肝损伤的发生往往伴随线粒体动力学的改变, 使活性氧簇堆积, 进而加重肝细胞损伤。而线粒体损伤和氧化应激的出现将是各类型肝损伤进展加剧的重要影响因素^[2]。

人参具有保肝作用, 与调节免疫功能和抗应激作用有关^[3-4]。人参皂苷单体多达 150 余种, 对肝损伤、肝炎、肝纤维化、脂肪肝有改善作用^[5]。其中, 人参中含量较高的成分人参皂苷 Rb₁ 在斑马鱼模型中显示出改善酒精引起的肝损伤作用^[6]。然而, 人参皂苷 Rb₁ 在拘束应激 (restraint stress, RS) 负荷下对免疫性肝损伤是否有保护作用仍不清楚。本研究建立 RS 合并脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小鼠模型考察人参皂苷 Rb₁ 的作用及机制。

1 材料

1.1 动物

7 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠 36 只, 体质量 17~19 g, 购自广东省医学实验动物中心, 动物许可证号 SCXK (粤) 2018-0002。动物饲养于广东药科大学实验动物中心, 室温 20~26 °C, 湿度 40%~70%, 通风良好, 自由进食饮水。动物实验经广东药科大学伦理委员会批准 (批准号 gdpulacspf2017379)。

1.2 药品与试剂

人参皂苷 Rb₁ (质量分数 ≥ 98%, 批号 CHB210113) 购自成都克洛玛公司; LPS (批号 099M4029V) 购自美国 Sigma 公司; 苏木素-伊红 (HE) 染液 (批号 BL700A) 购自 Biosharp 公司; 免疫组化 SP 试剂盒 (批号 SP-9000) 购自中杉金桥生物技术有限公司; 白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β) 抗体 (批号 SC-52012)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 抗体 (批号 SC-52746) 购自 Santa Cruz Biotechnology 公司; 转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 抗体 (批号 AF1027) 购自 Affinity 公司; 总超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 抗体 (批号 AB68155) 购自英国 Abcam 公司; 去乙酰化酶 Sirtuin-3 (SIRT3) 抗体 (批号 D22A3) 购自美国 CST 公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-

phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 FD0063) 购自弗德生物公司; 山羊抗鼠二抗 (批号 FDM007) 购自弗德生物公司; 山羊抗兔二抗 (批号 SA00001-2) 购自 Proteintech 公司; TUNEL 试剂盒 (批号 C1088) 购自碧云天公司; 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒 (批号 A003-1-2)、SOD 试剂盒 (批号 A001-1-1) 购自南京建成生物工程研究所; 一步法除基因组 cDNA 试剂盒 (批号 W9813) 购自天根生化科技有限公司; SYBR Green PCR Master Mix (批号 067600) 购自 Toyobo 公司; 引物合成及测序由生工生物工程有限公司提供。

1.3 仪器

Pannoramic MIDI 显微镜玻片扫描仪 (3D HISTECH); 化学发光成像仪 (莫纳生物科技有限公司); SIGMA2-16KL 型通用台式高速 (冷冻) 离心机 (美国 Sigma 公司); 电泳仪、qRT-PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药

BALB/c 小鼠随机分为对照组、LPS 组、RS 组、RS+LPS 组、LPS+人参皂苷 Rb₁ 组和 RS+LPS+人参皂苷 Rb₁ 组, 每组 6 只。各给药组小鼠 ip 人参皂苷 Rb₁ (15 mg/kg), 其余小鼠 ip 等体积生理盐水, 1 次/d, 连续 7 d。于给药第 5 天 15:00 时, 给予 RS 负荷 18 h; 于给药第 6 天 16:00 时, ip LPS (15 μg/kg) 诱导肝损伤。末次给药前 12 h, 小鼠禁食不禁水, 给药后 1 h 乙醚麻醉处死并收集肝脏组织, 于 -80 °C 贮存。

2.2 肝组织病理学观察

将肝组织按常规石蜡包埋制备 4 μm 组织切片, 按照 HE 试剂盒染色后, 于显微镜下观察并拍照, 对炎症细胞进行统计。

2.3 免疫组化检测肝组织 IL-1β、TNF-α、TGF-β1 和 SOD 蛋白表达

将肝组织石蜡切片进行脱蜡处理后, 按照免疫组化试剂盒说明书检测 IL-1β、TNF-α、TGF-β1 和 SOD 的表达, 于显微镜下观察并拍照, 用 Case Viewer 软件进行分析。

2.4 TUNEL 法检测肝细胞凋亡

将肝组织切片按照 TUNEL 试剂盒说明书分别滴加蛋白酶 K、TUNEL 检测液和 DAPI 染液进行孵

育,并用抗荧光淬灭液封片。处理后的样品置于荧光倒置显微镜下观察拍照。

2.5 肝组织 MDA 水平与 SOD 活性检测

取肝组织 20 mg,加入磷酸盐缓冲液 200 μ L 进行匀浆;12 000 r/min 离心 10 min,取上清,用 BCA 法测肝组织蛋白浓度,按照 MDA 和 SOD 试剂盒说明书测定 MDA 水平与 SOD 活性。

2.6 qRT-PCR 检测肝组织 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 和叉头框转录因子 O3 (forkhead box O3, FoxO3) mRNA 表达

取肝组织 30 mg,加入 200 μ L Trizol 试剂,按试剂盒说明书提取总 RNA。利用一步法除基因组 cDNA 试剂盒逆转录为 cDNA。利用 SYBR Green PCR Master Mix 在 qPCR 仪上进行扩增,以 18S 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因表达量。引物序列:IL-1 β 上游引物 5'-ATTGTGGCTGTGGAGAAG-3',下游引物 5'-AAGATGAAGGAAAAGAAGGTG-3';TNF- α 上游引物 5'-GGCGGCGGTGCCTATTTC-3',下游引物 5'-GCAGCCTTGTCCTTGA-3';TGF- β 1 上游引物 5'-GTGTGGAGCAACATGTGG-3',下游引物 5'-TTGGTTCAGCCACTG-3';FoxO3 上游引物 5'-AACCGGCTCCTTC-3',下游引物 5'-GAAGCAAGCAGG-3';18S 上游引物 5'-ACGGCTACCA-3',下游引物 5'-CAGACTTGCCCTCCA-3'。

2.7 Western blotting 检测肝组织 SIRT3 蛋白表达

取肝组织 30 mg,加入 IP 裂解液 1 mL 匀浆,离心取上清。BCA 法测总蛋白浓度,蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF 膜,加入脱脂牛奶封闭 2 h,分别加入 SIRT3、GAPDH

抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;加入二抗孵育 1 h,以 TBST 洗涤,滴加超敏化学发光底物,置于化学发光成像仪显影,采用 Quantity One 软件分析条带灰度值。

2.8 网络药理学验证

使用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)^[7]确认人参皂苷 Rb₁ 结构,导入到 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 和 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)^[8]以及 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>) 数据库,预测出人参皂苷 Rb₁ 作用靶点;再通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>) 获得氧化应激相关的靶点。将 2 个靶点导入 Venny2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 取交集,用 DAVID6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对交集富集分析,最后用 Cytoscape3.8.2 软件构建人参皂苷 Rb₁-靶点-信号通路网络。

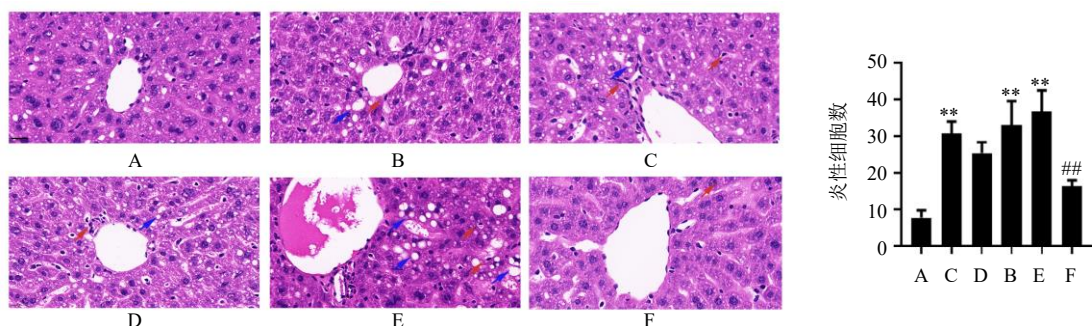
2.9 统计学分析

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,并作事后 Turkey 及 Newman-Keuls 多重比较 t 检验,用 GraphPad Prism 8.0.2 绘制柱状图。

3 结果

3.1 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导小鼠肝损伤的影响

如图 1 所示,与对照组比较,LPS+RS 组小鼠肝组织出现炎性细胞浸润、脂肪空泡,肝组织炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的阳性表达和 mRNA 表达显著增加(图 2、3, $P < 0.05$ 、 0.01),细胞凋亡增多(图 4)。人参皂苷 Rb₁ 能抑制 LPS+RS 刺激的小鼠肝组织炎性细胞浸润、脂肪空泡及炎症细胞数量,下调 LPS+RS 组小鼠肝组织炎症因子 IL-1 β 和



蓝色箭头:脂肪空泡;红色箭头:炎症浸润 A-对照组 B-RS 组 C-LPS 组 D-LPS+人参皂苷 Rb₁ 组 E-LPS+RS 组 F-LPS+RS+人参皂苷 Rb₁ 组 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 LPS+RS 组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$, 下图同

Blue arrows: fat vacuole; red arrows: inflammatory A-control group B-RS group C-LPS group D-LPS + ginsenoside Rb₁ group E-LPS + RS group F-LPS + RS + ginsenoside Rb₁ group * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs LPS + RS group, same as below figures

图 1 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导小鼠肝损伤小鼠肝组织病理变化的影响 (HE, $\times 100$)

Fig. 1 Effect of ginsenoside Rb₁ on pathological changes of liver in mice with RS and LPS-induced liver injury (HE, $\times 100$)

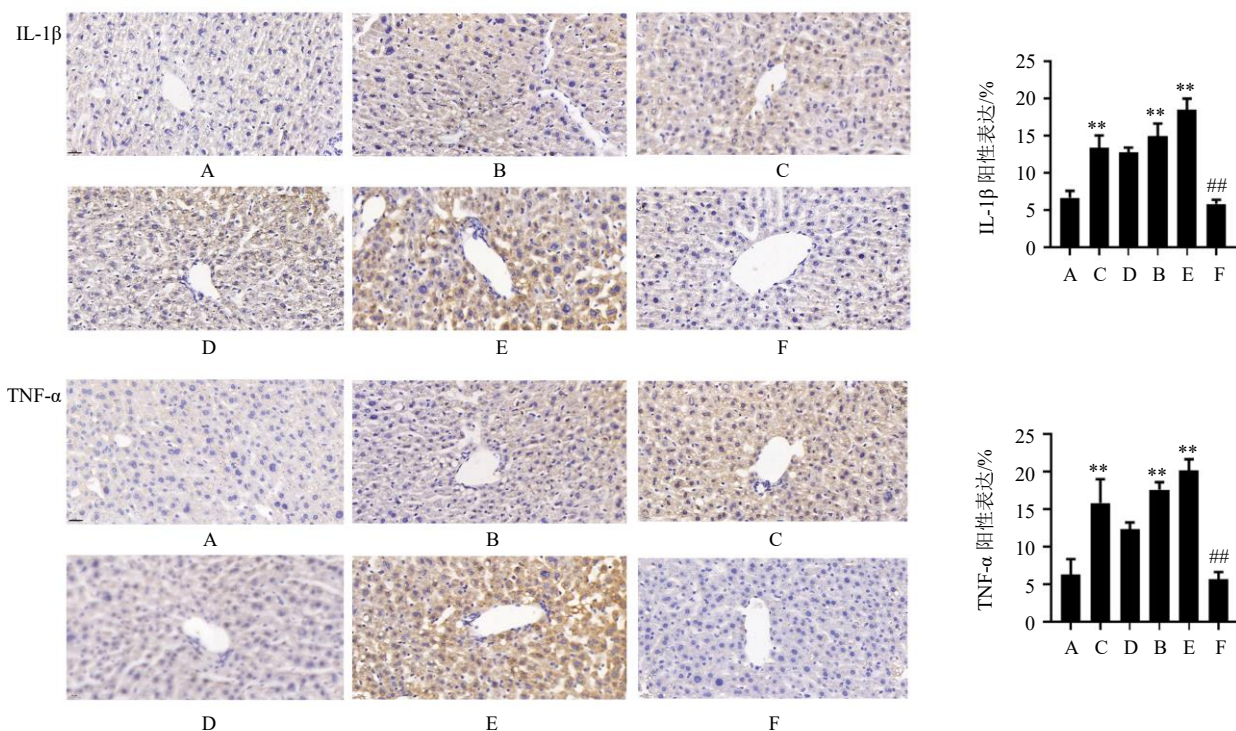


图 2 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导肝损伤小鼠肝组织 IL-1 β 和 TNF- α 蛋白表达的影响 ($\times 40$)

Fig. 2 Effect of ginsenoside Rb₁ on IL-1 β and TNF- α protein expressions in liver of mice with RS and LPS-induced liver injury ($\times 40$)

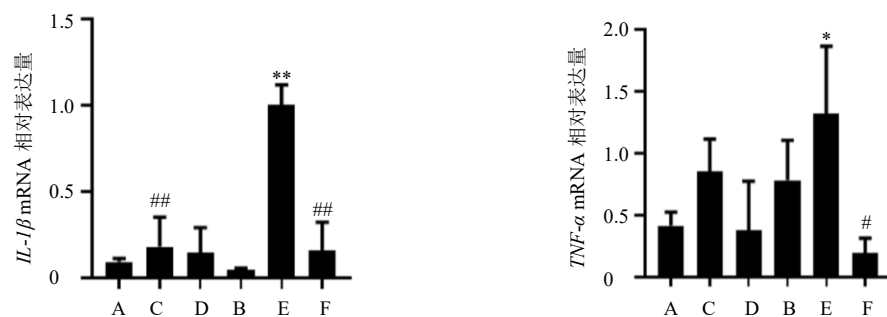


图 3 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导肝损伤小鼠肝组织 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Effect of ginsenoside Rb₁ on IL-1 β and TNF- α mRNA expressions in liver of mice with RS and LPS-induced liver injury ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

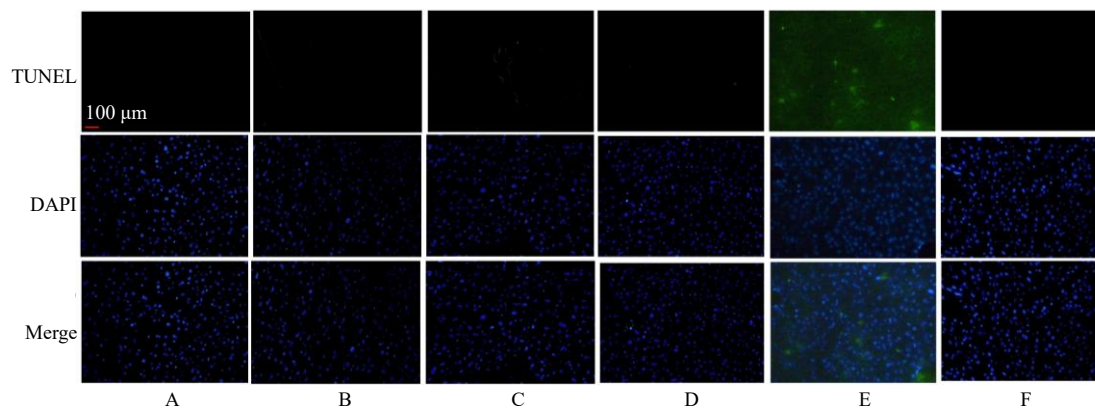


图 4 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导肝损伤小鼠肝组织细胞凋亡的影响 ($\times 20$)

Fig. 4 Effect of ginsenoside Rb₁ on cell apoptosis in liver tissue of mice with RS and LPS-induced liver injury ($\times 20$)

TNF- α 的阳性表达及 mRNA 表达 ($P < 0.05$ 、 0.01), 抑制肝细胞凋亡。人参皂苷 Rb₁ 对 LPS 诱导小鼠的肝损伤相关指标影响不显著。以上结果说明人参皂苷 Rb₁ 改善 RS 合并 LPS 诱导小鼠肝损伤。

3.2 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导小鼠氧化应激的影响

如图 5、6 所示, 与对照组比较, LPS+RS 组肝组织中 TGF- β 1 阳性表达、基因表达均显著升高 ($P < 0.01$), MDA 水平升高 ($P < 0.01$), SOD 阳性表达及活性显著降低 ($P < 0.01$)。人参皂苷 Rb₁ 能

抑制 LPS+RS 诱导小鼠肝脏中 TGF- β 1 的阳性表达及基因表达 ($P < 0.01$), 降低 MDA 水平 ($P < 0.01$), 并且升高 SOD 阳性表达及活性 ($P < 0.01$)。提示人参皂苷 Rb₁ 可能抑制 RS 合并 LPS 诱导小鼠氧化应激。研究发现, SIRT3 可使 SOD 脱乙酰化以增强 SOD 活性^[9]。如图 7 所示, 人参皂苷 Rb₁ 可以逆转 LPS+RS 组肝组织 SIRT3 蛋白表达下降 ($P < 0.01$), 提示人参皂苷 Rb₁ 可能激活 SIRT3 改善氧化应激。另外, 人参皂苷 Rb₁ 对 LPS 组小鼠氧化应激相关指标的影响不大。

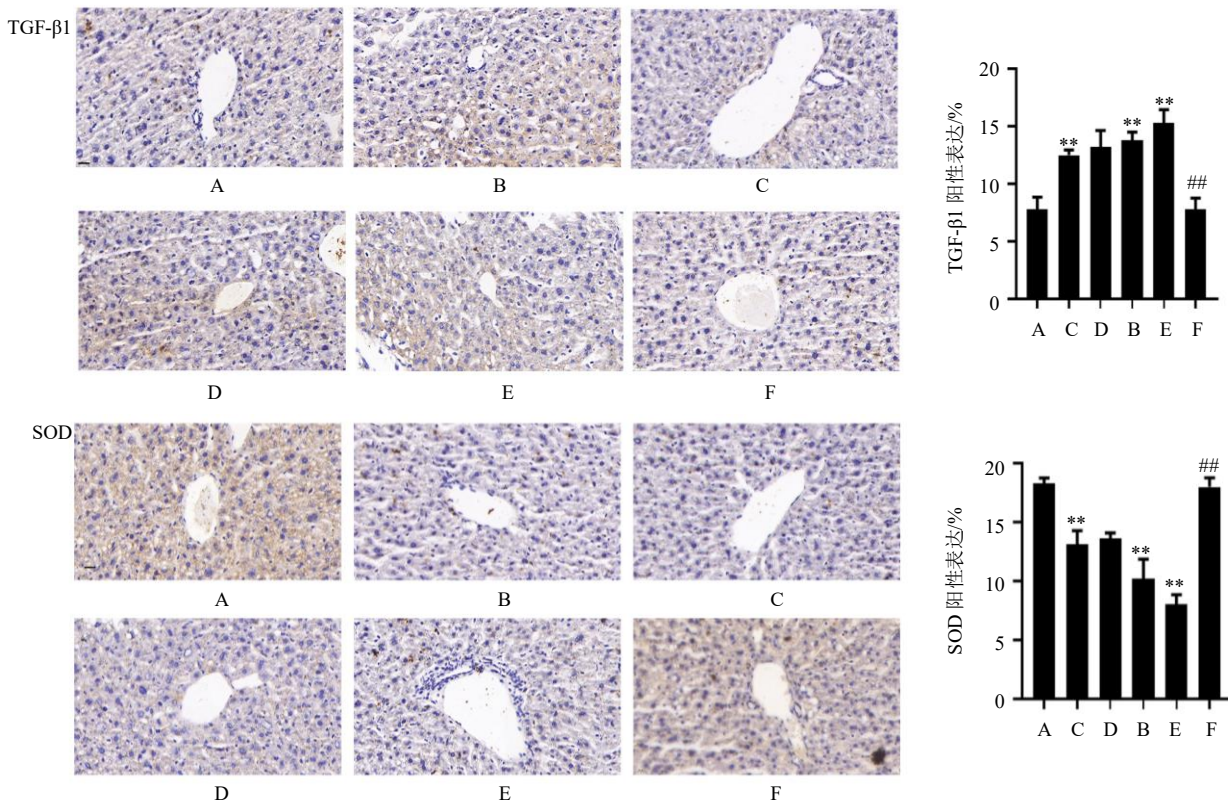


图 5 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导肝损伤小鼠肝组织 TGF- β 1 和 SOD 蛋白表达的影响 ($\times 40$)

Fig. 5 Effect of ginsenoside Rb₁ on TGF- β 1 and SOD protein expressions in liver of mice with RS and LPS-induced liver injury ($\times 40$)

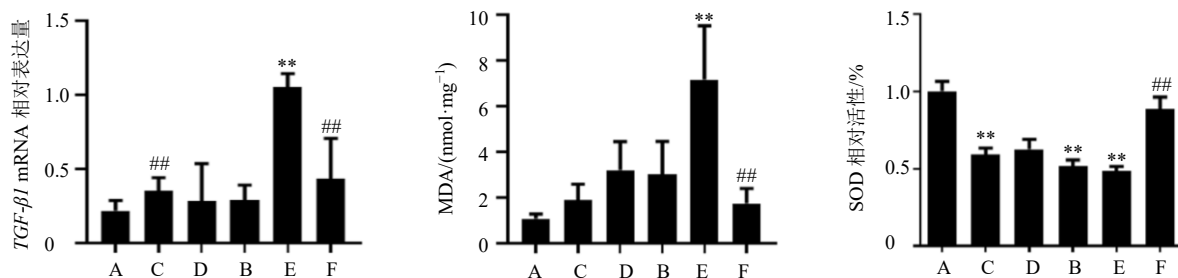


图 6 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导肝损伤小鼠肝组织 TGF- β 1 mRNA 表达 ($n = 3$) 和 MDA 水平 ($n = 6$)、SOD 活性 ($n = 5$) 的影响

Fig. 6 Effect of ginsenoside Rb₁ on TGF- β 1 mRNA expression ($n = 3$), MDA level ($n = 6$) and SOD activity ($n = 5$) in liver of mice with RS and LPS-induced liver injury

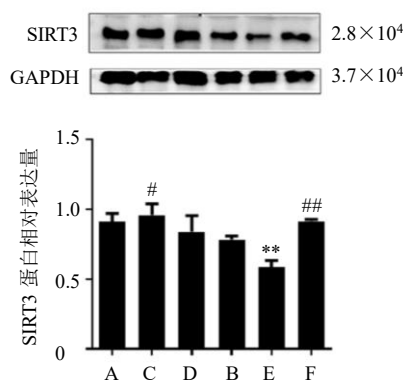


图 7 人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 诱导肝损伤小鼠肝组织 SIRT3 蛋白表达影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Fig. 7 Effect of ginsenoside Rb₁ on SIRT3 protein expression in liver of mice with RS and LPS-induced liver injury ($\bar{x} \pm s, n=4$)

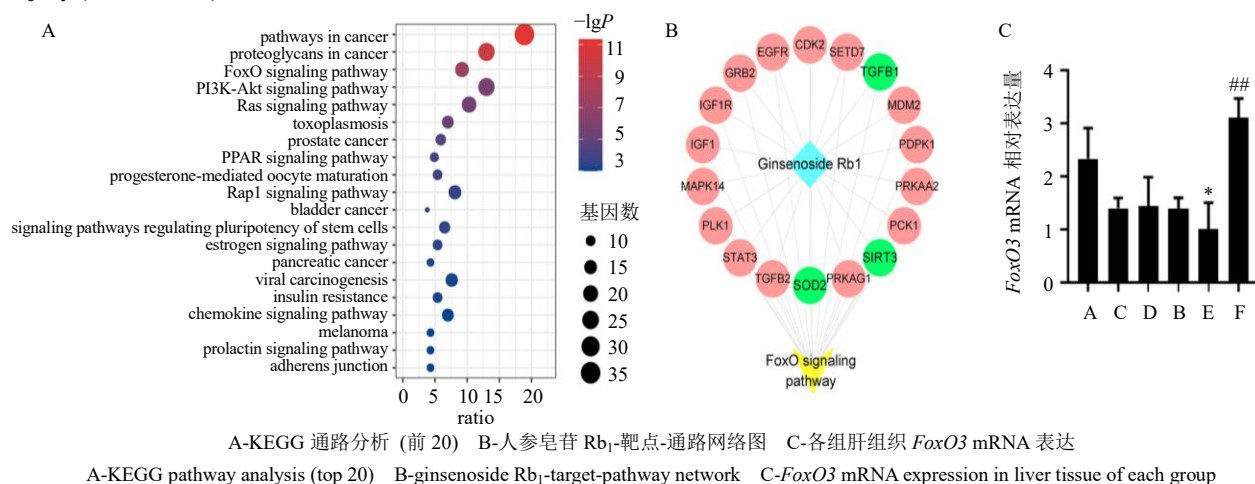


图 8 人参皂苷 Rb₁ 改善 RS 合并 LPS 诱导肝损伤的潜在信号通路预测及验证
Fig. 8 Prediction and validation of potential signaling pathway of ginsenoside Rb₁ in improving RS combined with LPS-induced liver injury

4 讨论

目前临床上常用水飞蓟素^[10]、双环醇^[11]等治疗肝损伤。研究报道, 人参皂苷 Rb₁ 对酒精负荷引起的斑马鱼肝损伤有改善作用^[6]。本研究发现人参皂苷 Rb₁ 对单独 LPS 刺激的肝损伤的保护作用不明显。考虑到人参有抗应激作用^[3], 推测人参皂苷 Rb₁ 对应激相关的免疫性肝损伤有保护作用。氧化应激出现会加剧各类型肝损伤^[2]。故本研究利用 RS 合并 LPS 诱导的小鼠肝损伤模型来评价人参皂苷 Rb₁ 对肝损伤的改善作用及机制。结果发现, 人参皂苷 Rb₁ 显著减少了 RS 合并 LPS 负荷小鼠的肝损伤, 减少炎性细胞浸润和脂肪空泡, 降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达, 抑制了肝纤维化相关的 TGF- β 1 表达, 减少氧化应激相关的 MDA 水平, 提高了 SOD

3.3 人参皂苷 Rb₁ 改善 RS 合并 LPS 诱导肝损伤的潜在信号通路预测及验证

通过网络药理学的数据库筛选和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析, 获得人参皂苷 Rb₁ 改善肝损伤的作用靶点 186 个, 信号通路 78 条。保留前 20 名通路 (图 8-A)。其中, TGF- β 1、SOD、SIRT3 均属于 FoxO 通路上的靶点。将 FoxO 通路靶点综合, 构建人参皂苷 Rb₁-靶点-通路网络图 (图 8-B)。验证结果 (图 8-C) 显示, LPS+RS 组肝组织 FoxO3 基因表达量较对照组显著下降 ($P<0.05$), 给予人参皂苷 Rb₁ 后肝组织 FoxO3 基因表达则显著增加 ($P<0.01$), 确证人参皂苷 Rb₁ 改善氧化应激作用与 FoxO 通路有关。

活性及肝脏 SIRT3 蛋白表达。以上结果提示人参皂苷 Rb₁ 抗肝损伤作用与抗氧化应激有关, 可开发为保肝作用的候选药物。

在探讨人参皂苷 Rb₁ 的保肝作用机制的过程中, 本研究发现人参皂苷 Rb₁ 增强了抗氧化酶 SOD 活性, 减轻 RS 合并 LPS 诱导的肝损伤。故推测人参皂苷 Rb₁ 的抗肝损伤作用机制可能与激活 SOD 等增强抗氧化功能有关。SIRT3 是一种去乙酰化酶, SOD 的活性会受到 SIRT3 去乙酰化的影响^[9]。本研究发现人参皂苷 Rb₁ 干预后, RS 合并 LPS 负荷小鼠肝组织 SOD 活性增强, 去乙酰化酶 SIRT3 蛋白表达增加, 推测人参皂苷 Rb₁ 对于 RS 合并 LPS 负荷小鼠的肝损伤保护机制是作用于去乙酰化酶 SIRT3, 对 SOD 脱乙酰化, 恢复其抗氧化活性。该

机制在 Ke 等^[12]对人参皂苷 Rb₁ 改善内皮损伤的研究中得到了证实。Lü 等^[13]也指出人参皂苷 Rb₁ 能够直接增加人脐静脉内皮细胞 SOD 表达, 提高 SOD 活性。

进一步利用网络药理学分析获得人参皂苷 Rb₁ 治疗肝损伤的潜在信号通路。其中, FoxO 信号通路与氧化应激紧密相关^[14], 并且人参皂苷 Rb₁-靶点-FoxO 信号通路中含有 TGF-β1、SOD、SIRT3 等基因。以往的研究表明 FoxO3 是 SIRT3 的直接靶标, SIRT3 能通过减少 FoxO3 的乙酰化并促进 FoxO3 的表达, 改善氧化应激, 从而保护线粒体免受氧化损伤^[15]。本研究结果发现人参皂苷 Rb₁ 干预后显著上调了 RS 合并 LPS 负荷小鼠的 FoxO3 基因表达。进一步证实了人参皂苷 Rb₁ 对 RS 合并 LPS 负荷小鼠肝损伤的保护作用与 SIRT3 介导的 FoxO3 表达上调相关。

综上所述, 人参皂苷 Rb₁ 可能通过上调 SIRT3/FoxO3/SOD 功能, 进而改善 RS 合并 LPS 诱导的小鼠免疫性肝损伤。可用作评价人参皂苷 Rb₁ 对抗免疫性肝损伤的基础数据, 同时为人参皂苷 Rb₁ 在免疫性肝损伤的应用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Foureau D M, Walling T L, Maddukuri V, et al. Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(1): 40-51.
- [2] Gao L M, Chen X Y, Fu Z Y, et al. Ginsenoside alleviates alcoholic liver injury by reducing oxidative stress, inhibiting endoplasmic reticulum stress, and regulating AMPK-dependent autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 747325.
- [3] Hsu Y J, Wang C Y, Lee M C, et al. Hepatoprotection by traditional essence of ginseng against carbon tetrachloride-induced liver damage [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3214.
- [4] Rai D, Bhatia G, Sen T, et al. Anti-stress effects of *Ginkgo biloba* and *Panax ginseng*: A comparative study [J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 93(4): 458-464.
- [5] 张带荣, 冯丹. 人参皂苷用于肝脏疾病的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(5): 671-675.
- [6] Lai Y Q, Tan Q X, Xv S, et al. Ginsenoside Rb₁ alleviates alcohol-induced liver injury by inhibiting steatosis, oxidative stress, and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 616409.
- [7] Kim S, Chen J, Cheng T J, et al. PubChem 2019 update: Improved access to chemical data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1102-D1109.
- [8] Wang X, Shen Y H, Wang S W, et al. PharmMapper 2017 update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [9] Mitchell S, Zhang P, Cannon M, et al. Anti-tumor NAMPT inhibitor, KPT-9274, mediates gender-dependent murine anemia and nephrotoxicity by regulating SIRT3-mediated SOD deacetylation [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 101.
- [10] 邓银泉, 范小芬, 李友第. 水飞蓟素治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(13): 1044-1045.
- [11] 李虎, 李健蕊, 刘楠楠, 等. 双环醇通过抑制线粒体凋亡途径缓解 TNF-α/D-GalN 诱导的爆发性肝损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(4): 478-484.
- [12] Ke S Y, Yu S J, Liu D H, et al. Ginsenoside Rb₁ protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose-induced mitochondria-related apoptosis through activating SIRT3 signalling pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(5): 336-344.
- [13] Lü J M, Jiang J, Jamaluddin M, et al. Ginsenoside Rb₁ blocks ritonavir-induced oxidative stress and eNOS downregulation through activation of estrogen receptor-beta and upregulation of SOD in human endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 294.
- [14] Hu Y Y, Peng X T, Du G P, et al. microRNA-122-5p inhibition improves inflammation and oxidative stress damage in dietary-induced non-alcoholic fatty liver disease through targeting FOXO3 [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 803445.
- [15] Zhou C H, Zhang Y F, Jiao X W, et al. SIRT3 alleviates neuropathic pain by deacetylating FoxO3a in the spinal dorsal horn of diabetic model rats [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(1): 49-56.

[责任编辑 李亚楠]