

DOI:10.13350/j.cjpb.240804

• 论著 •

# 人参皂苷 Rg1 抑制小鼠肝细胞氧化应激和炎症减轻阿霉素诱导的肝损伤研究\*

丁妮\*\*, 聂奔, 徐丽娟

(青岛大学附属青岛市海慈医院(青岛市中医医院), 山东青岛 266000)

**【摘要】** 目的 探讨人参皂苷 Rg1 抑制小鼠肝细胞的氧化应激和炎症,从而减轻阿霉素(DOX)诱导的肝损伤的机制。

**方法** 小鼠皮下注射 DOX(15 mg/kg),建立肝损伤模型并且给予人参皂苷 Rg1 低剂量(10 mg/kg)和高剂量(50 mg/kg)治疗,苏木精-伊红(H&E)染色探讨人参皂苷 Rg1 对于小鼠肝组织的影响;体内 AST、ALT 的表达情况;ELISA 检测炎症因子的表达情况;CCK8 检测 Rg1 对 DOX 诱导的 AML12 细胞损伤的影响;通过检测体内外 ROS、MDA、GSH、SOD 的表达情况探讨 Rg1 对 DOX 诱导的氧化应激的调控作用;通过 Western blot 检测 Nfr2/ARE 通路中 Nfr2、HO-1、NQO1 蛋白的表达情况。**结果** 通过 H&E 染色结果和 AST、ALT 的表达证明肝损伤模型的成功建立;ELISA 检测结果显示 Rg1 可降低 DOX 诱导的促炎因子 IL-6 的表达,以及增加抗炎因子 IL-10 的表达;CCK8 检测结果显示 Rg1 可缓解 DOX 引起的肝细胞损伤;另外,Rg1 可以调控 DOX 诱导的肝损伤引起的氧化应激;Western blot 检测结果显示 Rg1 干预后,Nfr2/ARE 通路中 Nfr2、HO-1、NQO1 的表达水平升高,提示其通过激活 Nfr2/ARE 通路改善 DOX 诱导的肝损伤。**结论** 人参皂苷 Rg1 通过激活 Nfr2/ARE 信号通路,抑制氧化应激和炎症反应改善 DOX 诱导的肝脏损伤。

**【关键词】** 人参皂苷 Rg1;肝损伤;氧化应激;Nfr2/ARE 通路;炎症

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)08-0886-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Aug.;19(8):886-890,895.]

## Ginsenoside Rg1 attenuates adriamycin-induced liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation in mouse hepatocytes

DING Ni, NIE Ben, XU Lijuan (Qingdao Hiser Hospital Affiliated of Qingdao University (Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital), Qingdao 266000, Shandong, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the mechanism of ginsenoside Rg1 in alleviating adriamycin (DOX) -induced liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation in mouse hepatocytes. **Methods** A mouse model of liver injury was established by subcutaneous injection of DOX (15 mg/kg), and ginsenoside Rg1 was given at low (10 mg/kg) and high (50 mg/kg) doses. Hematoxylin-eosin (H&E) staining was used to investigate the effect of ginsenoside Rg1 on liver tissue in mice. The expression of AST and ALT in vivo; ELISA was used to detect the expression of inflammatory factors. CCK8 assay was used to detect the effect of Rg1 on DOX-induced AML12 cell damage. The regulatory effect of Rg1 on DOX-induced oxidative stress was explored by detecting the expression of ROS, MDA, GSH and SOD in vivo and in vitro. Western blot was used to detect the expression of Nfr2, HO-1, and NQO1 proteins in the Nfr2/ARE pathway.

**Results** The model of liver injury was successfully established by H&E staining and the expression of AST and ALT. The results of ELISA showed that Rg1 reduced the expression of pro-inflammatory cytokine IL-6 and increased the expression of anti-inflammatory cytokine IL-10 induced by DOX. CCK8 assay showed that Rg1 could alleviate DOX-induced hepatocyte injury. In addition, Rg1 regulated oxidative stress in DOX-induced liver injury; Western blot results showed that the expression levels of Nfr2, HO-1, and NQO1 in the Nfr2/ARE pathway were increased after Rg1 intervention, suggesting that the activation of Nfr2/ARE pathway could improve DOX-induced liver injury. **Conclusion** Ginsenoside Rg1 can alleviate DOX-induced liver injury by activating Nfr2/ARE signaling pathway and inhibiting oxidative stress and inflammatory response.

**【Keywords】** Ginsenoside Rg1; liver injury; oxidative stress; Nfr2/ARE pathway; inflammation \*\*

\* **【基金项目】** 2022年度山东省中医药科技项目(No. Q-2022007)。

\*\* **【通讯作者(简介)】** 丁妮(1988-),女,山东烟台人,博士研究生,主治医师,主要研究方向:中西医结合治疗肿瘤病的临床与基础研究。  
E-mail:dingwnp@163.com

阿霉素(DOX)是一种治疗肝癌、乳腺癌、膀胱癌和白血病等多种癌症的有效化疗药物<sup>[1]</sup>。然而,严重的副作用包括恶心、呕吐、渗出、尤其是严重的心脏毒性和肝毒性限制了DOX的使用<sup>[2]</sup>。DOX经历氧化还原循环,导致产生活性氧物种(ROS),并破坏细胞脂类、蛋白质和DNA,从而导致细胞损伤或死亡<sup>[3]</sup>。研究表明,DOX可通过破坏小肠和释放微生物内毒素进入循环,从而刺激促炎途径和增强肝脏炎症,从而促进全身炎症<sup>[4]</sup>。DOX的多种细胞毒性作用使其对各种人类癌症有效<sup>[5]</sup>,但DOX对健康、非癌症细胞和组织的毒性限制了其在抗击患者癌症方面的应用<sup>[6]</sup>。有研究表明,氧化应激是DOX诱导肝损伤的主要机制,主要原因是活性氧(ROS)产生过多或降解不足,表现为ROS的产生增加,抗氧化剂的消耗,最后,对蛋白质、脂类、DNA和RNA的氧化损伤<sup>[1]</sup>。

研究发现,缓解氧化应激引起的肝损伤,除了直接清除ROS外,组织核因子2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)的激活及其下游基因的表达可能对肝损伤具有一定保护作用<sup>[7]</sup>。作为防御氧化应激的主要调节因子之一,Nrf2与细胞核中的抗氧化反应元件(ARE)结合,促进一系列抗氧化基因的表达,包括磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸醌氧化还原酶-1(NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO1)和超氧化物歧化酶1(SOD1)<sup>[8]</sup>。而且,NRF2通过阻断NF- $\kappa$ B信号通路抑制炎症反应<sup>[9]</sup>。血红素氧合酶-1(HO-1)是NRF2靶向的抗氧化剂之一,通过抑制核因子 $\kappa$ B抑制促炎细胞因子的表达<sup>[10]</sup>。激活Nrf2及其靶基因可能会保护机体免受氧化损伤,减轻炎症反应<sup>[11]</sup>。因此,Nrf2被认为是调控氧化应激引起的肝损伤的一个有前途的治疗靶点。

人參的皂苷成分是其发挥功能的有效成分,具有多种功效<sup>[12]</sup>。人參皂苷Rg1是从人參中分离得到的一种纯化皂苷,最近的研究认为其是最有效的抗氧化候选药物之一<sup>[13]</sup>。Shi等<sup>[14]</sup>研究表明人參皂苷通过抗氧化和抗炎作用减轻心肌缺血损伤;另外Ning等<sup>[15]</sup>研究表明,人參中人參皂苷Rg1可通过激活Nrf2信号通路对四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤产生肝保护作用。因此,在本研究中,用DOX建立肝损伤模型,探讨Rg1是否通过激活Nrf2/ARE通路,对DOX诱导的肝损伤引起的氧化应激和炎症产生调控作用。

## 材料与方法

### 1 材料和仪器

**1.1 动物与细胞** 小鼠正常肝细胞(AML12)购自中科院细胞库,使用DMEM培养基,10%FBS,在37℃,

5%CO<sub>2</sub>的恒温培养箱中培养。

健康BALB/c小鼠,雌雄相当,6~8周龄,约20g,SPF级,购自湖南省医学实验动物中心。动物生产许可证编号:SCXK(湘)2023-0012。饲养温度(25±2)℃,湿度(50±10)%。

**1.2 药物与试剂** 盐酸阿霉素购自美国sigma公司;人參皂苷Rg1(纯度>98%)购自成都曼斯特生物科技有限公司;IL-6、IL-10 ELISA试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司;荧光探针2,7-二氯二氢荧光素二醋酸酯(DCFH-DA)、Cell Counting Kit-8细胞计数试剂盒(CCK8)、MDA、GSH、SOD检测试剂盒、细胞核蛋白提取试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司;辣根过氧化物酶(HRP)-IgG购自美国CST公司;Nrf2、HO-1、NQO1、 $\beta$ -actin抗体购自美国abcam公司;DMEM培养基购自武汉Servicebio公司。

**1.3 主要仪器** 酶标仪(H1-Synergy)购自美国Biotek公司;离心机(5804R)购自德国Eppendorf公司;荧光倒置显微镜(Ti2-A)购自日本Nikon公司;分析天平(DV215CD)购自美国Ohaus公司;电泳仪(041BR305983)购自美国Bio-Rad公司;金属浴(TU-100)购自上海一恒科学仪器有限公司;化学发光成像分析系统(721BR1 9053)购自美国Bio-Rad公司。

## 2 方法

### 2.1 动物肝损伤模型的建立、实验分组及给药方案

通过对小鼠灌胃给药DOX(15 mg/kg)连续一周,建立肝损伤模型<sup>[16]</sup>;空白对照组给予相同剂量的生理盐水;小鼠血清ALT、AST表达水平明显升高,肝脏细胞出现明显损伤则提示肝损伤模型模拟成功。随机将小鼠分为4组,分别是空白对照组,肝损伤模型组,低剂量人參皂苷Rg1(10 mg/kg)治疗肝损伤组,高剂量人參皂苷Rg1(50 mg/kg)治疗肝损伤组。治疗组在肝损伤模型建立成功后,连续灌胃治疗一周。

**2.2 检测动物中ALT和AST的表达** 动物治疗周期结束后,将小鼠进行安乐死,取血后以3 500 g离心10 min,取上清制备小鼠血清样品。采用比色法测定小鼠体内ALT、AST的含量。

**2.3 动物肝脏组织病理学检查** 动物治疗周期结束后,将小鼠进行安乐死,解剖取出小鼠肝脏组织,4%多聚甲醛固定后,切片,进行苏木精-伊红(H&E)染色后,观察小鼠的肝脏损伤情况。

**2.4 细胞培养与细胞活力测定** 将AML12细胞以5×10<sup>4</sup>个/mL的密度接种于96孔板中培养24 h,分别用不同浓度的DOX(0、2.5、5、10、15、20、25  $\mu$ g/mL)和人參皂苷Rg1(0、10、20、30、40、50、80  $\mu$ g/mL)处理细胞48 h,用CCK-8试剂盒测定细胞存活率。

**2.5 ELISA 检测动物肝脏和细胞内 IL-6、IL-10 含量**  
AML12 细胞生长至 60%~70% 时,加入 DOX(10 μg/mL)或 Rg1(10 和 50 μg/mL)继续培养 24 h 后,培养上清用来检测 ALT、AST 的含量,将细胞用细胞裂解液处理后,4 °C 3 000 g 离心 15 min,根据 ELISA 试剂盒说明书的说明检测细胞中 IL-6、IL-10 的含量。

动物治疗周期结束后,将小鼠进行安乐死,解剖取出小鼠肝脏组织,取部分组织进行匀浆处理,4 °C 3 000 g 离心 15 min,取上清,根据 ELISA 试剂盒说明书检测小鼠肝脏中 IL-6、IL-10 的含量。

**2.6 检测动物肝脏和细胞中 ROS、MDA、GSH、SOD 的含量**  
将生长状态良好的 AML12 细胞以  $2 \times 10^5$  /皿的密度接种于共聚焦培养皿中,用 DOX(10 μg/mL)或 Rg1(10 和 50 μg/mL)处理 12 h,在 37 °C 用 DCFH-DA(10 μmol/L)避光染色 30 min,用纯 DMEM 洗涤三次,用荧光显微镜成像,观察 ROS 的表达情况。将细胞用细胞裂解液处理后,4 °C 3 000 g 离心 15 min,取上清,测定细胞中 MDA、GSH、SOD 的含量。

将部分肝组织匀浆(10%, w/v)于冷生理盐水中,3 000 g 离心 15 min。上清液按厂家说明书分离,测定小鼠肝脏组织中 MDA、GSH、SOD 的含量。

**2.7 Western blot 法检测肝脏及细胞中细胞核 Nrf2、HO-1、NQO1 蛋白表达水平**  
使用细胞核蛋白提取试剂盒提取 AML12 和小鼠肝脏组织中的蛋白质。采用 BCA 蛋白定量测定蛋白浓度,100 °C 变性 10 min。每组取约 30 μg 蛋白用于 SDS PAGE 电泳并进一步将其转移到 NC 膜上。5% 脱脂牛奶封闭后,将膜与 Nrf2、HO-1、NQO1 孵育过夜,然后与 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 孵育 2 h。最后,对蛋白质进行成像并检测化学发光信号。全蛋白以 β-actin 为内参,细胞核蛋白以 LMNB1 为内参对目的蛋白进行定量分析。ELC 显影,拍照。使用 ImageJ 对条带进行灰度分析。

### 3 统计分析

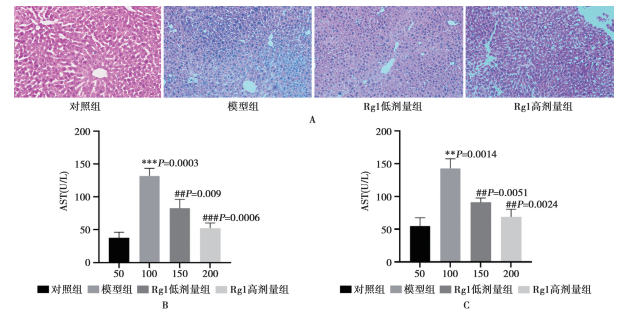
所有数据均以均数±标准差表示。统计学处理采用单因素方差分析和 Newman-Keuls 后置检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。所有统计分析均使用 Prism 9.0 进行分析处理。

## 结 果

### 1 Rg1 减轻 DOX 诱导的肝损伤程度

HE 染色结果显示 DOX 组大鼠肝细胞排列紊乱,肝小叶结构异常,周围炎性细胞浸润,说明造模成功(图 1A)。Rg1 低剂量处理组炎性浸润程度减少,肝组织损伤程度减弱,Rg1 高剂量处理组大小形态恢复正常,肝小叶结构清晰,炎性因子浸润减少;通过 ELISA

检测,与对照组相比,DOX 刺激的 AST(图 1B)和 ALT(图 1C)的表达水平均显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且这种升高可被 Rg1 治疗所缓解。



注:与正常组比较,\*\*\*  $P < 0.001$ ,\*\*  $P < 0.01$ ;与模型组比较,###  $P < 0.001$ ,##  $P < 0.01$ 。

图 1 人参皂苷 Rg1 对 DOX 诱导的肝损伤小鼠肝脏 ALT、AST 水平及肝脏病理损伤的影响(n=3,200×)

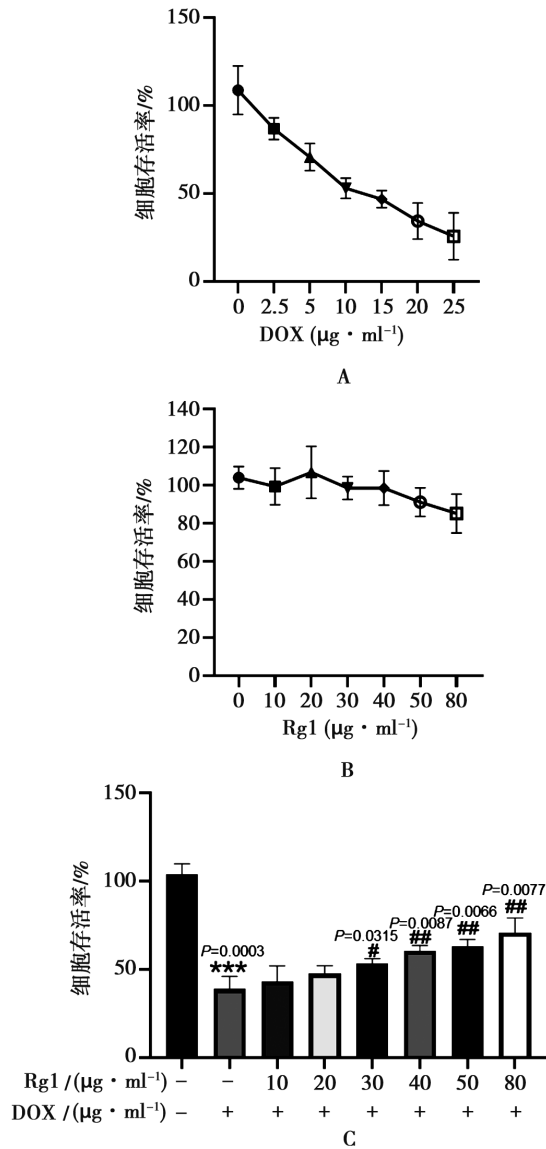
Fig. 1 Effects of Rg1 on ALT,AST levels and pathological damage in mice with DOX liver

### 2 Rg1 可减轻 DOX 诱导的 AML12 细胞损伤

采用 CCK-8 试剂盒检测了不同浓度的不同药物对 AML12 细胞存活力的影响,结果见图 2A,随着 DOX 浓度的增加,AML12 细胞的存活率逐渐降低,而不同浓度(0~80 μg/mL)的人生皂苷 Rg1 对细胞存活无明显影响(图 2B)。且在 10~80 μg/mL 浓度范围内的 Rg1 可以明显提高 AML12 细胞的存活率(图 2C)示。这些结果表明,人生皂苷 Rg1 可以减轻 DOX 诱导的 AML12 细胞损伤,提高细胞活力。

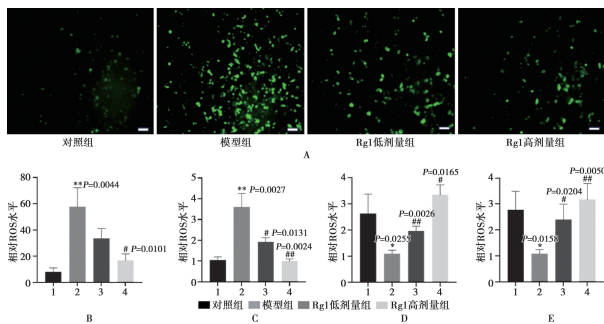
### 3 Rg1 减轻 DOX 诱导的 AML12 细胞氧化应激水平

研究表明,活性氧(Reactive oxygen species, ROS)增加与细胞内丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(Reduced glutathione, GSH)水平的变化密切相关<sup>[17]</sup>。过量的 ROS 可以诱发肝脏组织的炎症,并导致促炎因子白细胞介素 6(IL-6)和抗炎因子白细胞介素 10(IL-10)发生变化,抗氧化是改善肝损伤的重要策略<sup>[18]</sup>。本研究检测了 ROS、MDA、SOD、GSH 的表达情况,结果见图 3A。与对照组相比,模型组中的绿色荧光显著增强,经定量结果显示(图 3B),ROS 水平显著升高( $P = 0.0044$ )。与模型组相比,经 Rg1 干预处理后,绿色荧光减弱,一定程度上抑制了 ROS 的产生,高剂量组显示更显著的抑制 ROS 产生的效果。另外,Rg1 的干预降低了由于 DOX 诱导的 AML12 细胞损伤引起的 MDA 升高(图 3C),增加了 GSH(图 3D)和 SOD(图 3E)在细胞中的表达水平。以上结果表明,Rg1 的干预处理缓解了由于 DOX 诱导的氧化应激反应。



注:与正常组比较,\*\*\*  $P < 0.001$ ;与模型组比较,##  $P < 0.01$ ,#  $P < 0.05$ 。

图2 Rg1对DOX诱导的AML12细胞存活率的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )  
Fig. 2 Effects of Rg1 on DOX-induced survival rate of AML12 cell



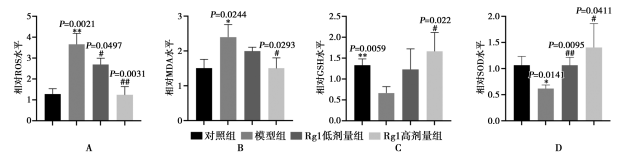
注:与正常组比较,\*\*  $P < 0.01$ ,\*  $P < 0.05$ ;与模型组比较,##  $P < 0.01$ ,#  $P < 0.05$ 。

图3 Rg1对DOX诱导的AML12细胞ROS、MDA、GSH、SOD水平的影响( $n=3$ ,比例尺:100  $\mu\text{m}$ )

Fig. 3 Effects of Rg1 on DOX-induced ROS,MDA,GSH,SOD levels in AML12 cells

#### 4 Rg1减轻DOX诱导的小鼠氧化应激水平

与空白对照组相比,经DOX处理后,小鼠肝脏内ROS(图4A)和MDA(图4B)的表达水平明显升高,而GSH(图4C)和SOD(图4D)的活性却显著下降。高剂量和低剂量的Rg1处理明显抑制了小鼠由于肝损伤引起的ROS和MDA升高,且随着浓度升高,抑制效果更加显著;同时,GSH(图4C)和SOD(图4D)的活性也均有不同程度的提高。这些结果表明,人参皂苷Rg1一定程度可以缓解小鼠由于服用DOX引起的氧化应激。



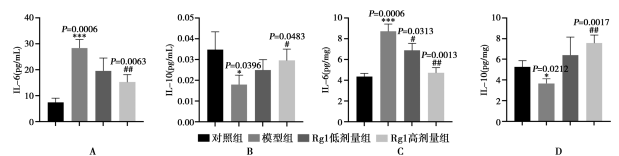
注:与正常组比较,\*\*  $P < 0.01$ ,\*  $P < 0.05$ ;与模型组比较,##  $P < 0.01$ ,#  $P < 0.05$ 。

图4 Rg1对DOX诱导的肝脏组织ROS、MDA、GSH、SOD水平的影响( $n=3$ )

Fig. 4 Effects of Rg1 on DOX-induced ROS,MDA,GSH,SOD levels in liver

#### 5 Rg1调控DOX诱导的IL-6增加和IL-10减少

DOX在诱导肝损伤的过程中,产生大量ROS<sup>[3]</sup>,结果见图3和图4。研究表明,过量的ROS可以诱发肝脏组织的炎症,并导致促炎因子IL-6和抗炎因子IL-10发生变化。因此通过ELISA试剂盒检测了细胞中和肝脏组织中这两个因子的变化。与空白对照组相比,AML12细胞经DOX刺激后,促炎因子IL-6明显升高,而人参皂苷Rg1的处理可以减弱DOX引起的促炎因子IL-6升高,高剂量的Rg1的干预可以明显抑制AML12细胞中IL-6的表达,如图5A所示。同时,人参皂苷Rg1的干预同样可以调控由于DOX刺激引起的抗炎因子IL-10降低的情况,高剂量的Rg1的干预可以明显增加IL-10的含量,如图5B所示。通过建立小鼠肝损伤的模型,人参皂苷Rg1的干预得到的也是类似的结果,Rg1可以减少DOX诱导的肝组织IL-6(图5C)的含量,并增加IL-10(图5D)的含量。



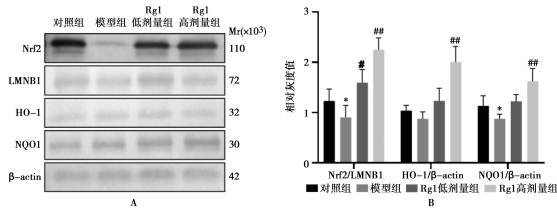
注:与正常组比较,\*\*\*  $P < 0.001$ ,\*  $P < 0.05$ ;与模型组比较,##  $P < 0.01$ ,#  $P < 0.05$ 。

图5 Rg1对DOX诱导的AML12细胞和肝脏组织IL-6和IL-10水平的影响( $n=3$ )

Fig. 5 Effects of Rg1 on IL-6 and IL-10 levels in DOX-induced AML12 cells and liver

## 6 Nrf2/ARE 信号通路参与调控 DOX 诱导的肝损伤

激活 Nrf2/ARE 信号通路可以减轻 DOX 所致的肝损伤<sup>[3]</sup>。如图 6A 和图 6B 所示,与对照组相比,模型组小鼠的核 Nrf2 显著减少。经人参皂苷 Rg1 干预后可显著促进 Nrf2 的核积聚。同时,与空白对照组比较,高剂量的人参皂苷 Rg1 也提高了肝脏下游蛋白 NQO1 和 HO-1 的蛋白表达量,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结果表明,人参皂苷 Rg1 可能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,改善 DOX 诱导的小鼠肝脏损伤。



注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,## $P < 0.01$ ,  
# $P < 0.05$ 。

图 6 Rg1 对 DOX 诱导的肝损伤小鼠肝脏细胞核 Nrf2、NQO1 和 HO-1 蛋白表达的影响( $n = 3$ )

Fig. 6 Effects of Rg1 on the protein expressions of nuclear Nrf2, NQO1, and HO-1 in mice with DOX-induced liver

## 讨论

肝损伤是一种由多种因素引起的疾病,可导致肝细胞广泛坏死或凋亡、肝脏脂肪变性、炎症反应、氧化应激和肝功能损害<sup>[19]</sup>。因此,采取有效措施减少肝损伤对防治肝病具有重要意义<sup>[20]</sup>。人参有补充活力,提升情绪的效果<sup>[21]</sup>。人参中的有效成分是人参皂苷,其中 Rg1 含量最丰富的一个成分。Rg1 具有明显的肝脏保护作用,表明 Rg1 是一种有效的抗氧化应激和抗细胞凋亡剂<sup>[22]</sup>。因此,本研究讨论了 Rg1 对于肝损伤引起的氧化应激和炎症反应的调控作用。

ALT 和 AST 均存在于肝细胞中,当肝细胞膜受损或细胞坏死时,进入血清的酶增加。通过检测血清中 ALT 和 AST 的活性,这两种常用的肝损伤指标可以灵敏地反映肝细胞损伤的程度<sup>[23]</sup>。因此,通过这两个指标,表明成功建立了 DOX 诱导的肝损伤模型,以及验证了 Rg1 对于肝损伤的调控作用,缓解了肝损伤引起的 ALT 和 AST 升高。

Nrf2 的激活对肝脏损伤的保护作用已被广泛研究<sup>[24]</sup>。肝脏是一个代谢活跃的器官,具有广泛的抗氧化系统,很可能氧化应激在促进急性肝损伤的发展中起关键作用<sup>[24]</sup>。在氧化应激期间,Nrf2 通过靶向基因表达激活,以保护肝脏。在不活跃的状态下,Nrf2 与细胞质中的肌动蛋白结合蛋白 Keap1 相互作用,并被泛素-蛋白酶体途径迅速降解<sup>[25]</sup>。然而,当暴露于氧化或亲电应激时,Nrf2 的磷酸化导致 Nrf2-Keap1 复

合体的解离,然后,稳定的 Nrf2 转移到细胞核<sup>[26]</sup>。在细胞核中,Nrf2 与 ARE 序列结合,促进许多抗氧化蛋白和 II 相解毒酶的表达,如 NQO1 和 HO-1<sup>[27]</sup>。本研究结果表明,Rg1 通过上调 Nrf2/ARE 信号通路中的转录因子(Nrf2、NQO1、HO-1)来减轻 DOX 诱导的急性肝损伤。推测 Nrf2 可能是肝损伤相关途径中细胞防御的主要调节因子,Nrf2 可能用于对抗外源性物质引起的氧化应激。

综上所述,Rg1 对 DOX 诱导的肝损伤、氧化应激和炎症反应具有保护作用。新的 Nrf2/ARE 信号激活机制参与了 Rg1 的保护作用,为人参皂苷介导 Nrf2/ARE 信号转导和发挥肝保护作用的机制提供新的见解。

## 【参考文献】

- [1] 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]. *Biorxiv*, 2023;555196.
- [2] 唐小标,唐芳,唐满华,等. 白细胞介素 11 对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡及 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(3):302-307.
- [3] Aljobaily N, Viereckl MJ, Hydock DS, et al. Creatine alleviates doxorubicin-induced liver damage by inhibiting liver fibrosis, inflammation, oxidative stress, and cellular senescence [J]. *Nutrients*, 2020, 13(1):41-56.
- [4] Yu J, Qi HL, Zhang H, et al. Morin inhibits dox-induced vascular inflammation by regulating PTEN/AKT/NF- $\kappa$ B Pathway [J]. *Inflammation*, 2022, 45(6):2406-2418.
- [5] Kitakata H, Endo J, Ikura H, et al. Therapeutic targets for DOX-induced cardiomyopathy: role of apoptosis vs. ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1414.
- [6] Meng YY, Yuan YP, Zhang X, et al. Protection against doxorubicin-induced cytotoxicity by geniposide involves AMPK $\alpha$  signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7901735.
- [7] Zheng J, Tian X, Zhang W, et al. Protective effects of fucoxanthin against alcoholic liver injury by activation of Nrf2-mediated antioxidant defense and inhibition of TLR4-mediated inflammation [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(10):552.
- [8] Shen J, Rasmussen M, Dong QR, et al. Expression of the NRF2 target gene NQO1 is enhanced in mononuclear cells in human chronic kidney disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:9091879.
- [9] Wu J, Li H, Hu F, Luo P. Stevioside attenuates osteoarthritis via regulating Nrf2/HO-1/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 38:190-202.
- [10] Shi Q, Cheng Y, Dong X, et al. Effects of rhaponticin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through NRF2/HO-1/NF- $\kappa$ B signalling [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(11):e22568.

(下转 895 页)

- 2020,28(10):832-50.
- [3] 冯楠,柳小玲,张杰,等. 结核分枝杆菌 PPE2 的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(11):1252-5,1260.
- [4] Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, et al. Latent tuberculosis; two centuries of confusion[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(2):142-148.
- [5] 杨航,努尔塞力克·努素甫,杨亚军,等. 结核分枝杆菌 rv1985c、rv3807c、rv1981c 基因编码蛋白生物信息学分析以及间接 ELISA 方法的建立[J]. 中国病原生物学杂志,2021,16(2):143-1439.
- [6] 常蕴青,李传友,唐神结,等. 结核分枝杆菌毒素-抗毒素系统与滞留相关性的研究进展[J]. 中华传染病杂志,2019(3):189-192.
- [7] Kazemian H, Heidari H, Kardan-Yamchi J, et al. Comparison of toxin-antitoxin expression among drug-susceptible and drug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Adv Respir Med, 2021, 89(2):110-114.
- [8] Garcia PK, Martinez BR, Annamalai T, et al. Localization of *Mycobacterium tuberculosis* topoisomerase I C-terminal sequence motif required for inhibition by endogenous toxin MazF4[J]. Front Microbiol, 2022, 13:1032320.
- [9] Srinivas V, Arrieta-Ortiz ML, Kaur A, et al. PerSort facilitates characterization and elimination of persister subpopulation in mycobacteria[J]. mSystems, 2020, 5(6):e01127-1120.
- [10] 王欣妍,鲍朗. 结核分枝杆菌 II 型毒素-抗毒素系统的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2020,48(6):58-62.
- [11] 袁美丽,王楚彤,李敏英,等. 结核分枝杆菌 H37Rv 株 PE<sub>2</sub>-PGRS35 蛋白的表达、纯化及其生物信息学分析[J]. 中国生物制品学杂志,2023,36(1):32-38.
- [12] Sun YF, Pi J, Xu JF. Emerging role of exosomes in tuberculosis: from immunity regulations to vaccine and immunotherapy[J]. Front Immunol, 2021, 12:628973.
- [13] Zhang LY, Wang CL, Yan MY, et al. Toxin-Antitoxin systems alter adaptation of mycobacterium smegmatis to environmental stress[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(6):e0281522.
- [14] Layre E. Trafficking of *Mycobacterium tuberculosis* envelope components and release within extracellular vesicles: host-pathogen interactions beyond the wall[J]. Front Immunol, 2020, 11:1230.
- [15] Zhao JL, Liu W, Xie WY, et al. Viability, biofilm formation, and MazEF expression in drug-sensitive and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Xinjiang, China[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11:345-358.
- [16] Shanmugasundaram U, Bucsan AN, Ganatra SR, et al. Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* control associates with CXCR3- and CCR6-expressing antigen-specific Th1 and Th17 cell recruitment[J]. JCI Insight, 2020, 5(14):e137858.
- [17] 苏继营,卜令广,付玉荣,等. 结核分枝杆菌休眠相关蛋白 Tgs3 的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(10):1132-1136.

【收稿日期】 2024-02-09 【修回日期】 2024-05-03

(上接 890 页)

- [11] Li Y, Yu P, Fu W, et al. Ginsenoside Rd inhibited ferroptosis to alleviate CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury in mice via cGAS/STING pathway[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(1):91-105.
- [12] 邢金月,杨涵童,韩莲花,等. 人参及其药对的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2022,40(5):176-179.
- [13] 向叶舟,汪子铃,肖含先之,等. 人参皂苷 Rg1 拮抗 D-半乳糖致羧丸间质细胞雄激素分泌障碍的机制研究[J]. 中国细胞生物学学报,2021,43(7):1437-1445.
- [14] Shi L, Fu W, Xu H, et al. Ginsenoside Rc attenuates myocardial ischaemic injury through antioxidative and anti-inflammatory effects[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1):1038-1046.
- [15] Ning C, Gao X, Wang C, et al. Hepatoprotective effect of ginsenoside Rg1 from Panax ginseng on carbon tetrachloride-induced acute liver injury by activating Nrf2 signaling pathway in mice[J]. Environ Toxicol, 2018, 33(10):1050-1060.
- [16] Zhou Q, Peng Z, Huang X. Establishment of a stable acute drug-induced liver injury mouse model by sodium cyclamate[J]. J Inflamm Res, 2022, 15:1599-1615.
- [17] Liu A, Zhao W, Zhang B, et al. Cimifugin ameliorates imiquimod-induced psoriasis by inhibiting oxidative stress and inflammation via NF- $\kappa$ B/MAPK pathway[J]. Bioscience Reports, 2020, 40(6):BSR20200471.
- [18] 郑碧丹,王晓婉,王思玉,等. 雷公藤内酯三醇通过 Nrf2/Keap1 信号通路抑制氧化应激和炎症减轻雷公藤甲素诱导的肝损伤[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(4):509-519.
- [19] Guo H, Sun J, Li D, et al. Shikonin attenuates acetaminophen-induced acute liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112:108704.
- [20] Rius-Perez S, Tormos AM, Perez S, et al. p38 $\alpha$  deficiency restrains liver regeneration after partial hepatectomy triggering oxidative stress and liver injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):3775.
- [21] 李沅耕. Lewis 肺癌和/或 PD-1 单抗加重小鼠免疫性肝炎的机制及人参皂苷 Rd 的干预作用[D]. 吉林:吉林大学,2023.
- [22] 吴奇. 人参皂苷 Rg1 延缓神经干细胞衰老与调控 Nrf2/ARE 信号通路关系的研究[D]. 重庆医科大学,2020.
- [23] Chinnappan R, Mir TA, Alsalameh S, et al. Aptasensors are conjectured as promising ALT and AST diagnostic tools for the early diagnosis of acute liver injury[J]. Life (Basel), 2023, 13(6):1273.
- [24] Bardallo GR, Panisello-Rosello A, Sanchez-Nuno S, et al. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury [J]. FEBS J, 2022, 289(18):5463-5479.
- [25] Farina M, Vieira LE, Buttari B, et al. The Nrf2 pathway in ischemic stroke: A review[J]. Molecules, 2021, 26:1-31.
- [26] Song C, Zhang A, Zhang M, et al. Nrf2/PINK1-mediated mitophagy induction alleviates sodium fluoride-induced hepatic injury by improving mitochondrial function, oxidative stress, and inflammation[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 252:114646.
- [27] Meng M, Zhang R, Han R, et al. The polysaccharides from the *Griifola frondosa* fruiting body prevent lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury via the miR-122-Nrf2/ARE pathways[J]. Food Funct, 2021, 12(5):1973-1982.

【收稿日期】 2024-03-24 【修回日期】 2024-06-11