

胡戈, 马欣雨, 秦菲, 等. 白藜芦醇对大鼠运动性肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(6): 763-769.
Hu G, Ma XY, Qin F, et al. Protective effect of resveratrol on exercise-induced liver injury in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(6): 763-769.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.06.008

白藜芦醇对大鼠运动性肝损伤的保护作用

胡戈^{1#}, 马欣雨^{2#}, 秦菲^{2,3}, 曹建民⁴, 董丽⁴, 周海涛^{2,3*}, 华冰^{5*}

(1. 常州大学, 江苏 常州 213164; 2. 北京联合大学, 北京 100101; 3. 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191; 4. 北京体育大学, 北京 100084; 5. 北京工商大学, 北京 100037)

【摘要】 目的 探讨白藜芦醇保护大鼠运动性肝损伤的可能机制。**方法** 7 周龄雄性 SD 大鼠 32 只, SPF 级, 随机分为安静对照组(C 组)、白藜芦醇对照组(R 组)、运动性肝损伤模型组(M 组)和白藜芦醇干预组(RM 组), 每组 8 只。C 组、R 组不进行运动干预, 其余两组进行 4 周大强度跑台训练(坡度 10°, 以 10 m/min 速度起始, 每 5 min 速度递增 5 m/min, 至 35 m/min 不再增加, 运动至力竭)。每次训练前 1 h, R 组、RM 组灌胃白藜芦醇溶液(150 mg/(kg·bw), 5 mL/(kg·bw)), 其余两组灌胃等体积溶剂。末次训练结束后 24 h, 取大鼠血及肝。全血生化仪检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性; HE 染色后观察肝组织形态; 免疫组化法检测肝核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、血红素氧合酶 1(HO-1)、凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤因子-2(Bcl-2)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白质表达水平; TUNEL 法检测肝细胞凋亡水平; 比色法检测肝超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)水平。**结果** 与 M 组相比, RM 组大鼠肝损伤标志物血清 ALT、AST 活性及肝 MDA 和细胞凋亡水平显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 肝 Nrf2 与 HO-1 蛋白质表达水平、SOD 活性及 Bcl-2/Bax 比值显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且肝病理学改变有效改善。**结论** 4 周白藜芦醇干预可有效改善大鼠运动性肝损伤, 其机制可能是通过激活肝 Nrf2 信号通路, 拮抗氧化应激诱导的细胞凋亡过度发生。

【关键词】 白藜芦醇; 大强度运动; 肝损伤; 大鼠; 核因子 E2 相关因子 2 信号通路

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 06-0763-07

Protective effect of resveratrol on exercise-induced liver injury in rats

HU Ge^{1#}, MA Xinyu^{2#}, QIN Fei^{2,3}, CAO Jianmin⁴, DONG Li⁴, ZHOU Haitao^{2,3*}, HUA Bing^{5*}

(1. Changzhou University, Changzhou 213164, China. 2. Beijing Union University, Beijing 100101. 3. Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing Union University, Beijing 100191. 4. Beijing Sport University, Beijing 100084. 5. Beijing Technology and Business University, Beijing 100037)

Corresponding author: ZHOU Haitao. E-mail: zsettle@sina.com; HUA Bing. E-mail: huabing-skate@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of resveratrol protecting exercise-induced liver injury in rats. **Methods** Thirty-two 7-week-old male SPF SD rats were randomly divided into a control group (Group C), resveratrol

【基金项目】 北京市教育委员会科技计划项目(KM202211417004), 北京联合大学科研项目(ZK70202005), 北京联合大学“启明星”大学生科技创新项目(20222010)。

Funded by R&D Program of Beijing Municipal Education Commission (KM202211417004), Academic Research Program of Beijing Union University (ZK70202005), “Guiding Star” Science and Technology Innovation Program for College Students of Beijing Union University (20222010).

【作者简介】 胡戈(1982—), 男, 讲师, 博士, 研究方向: 运动营养、运动训练监控。Email: wizardhugo@163.com;

马欣雨(2001—), 女, 在读本科生, 研究方向: 营养与健康。Email: 1414281047@qq.com。

#共同第一作者

【通信作者】 周海涛(1976—), 男, 副教授, 硕士, 研究方向: 运动 + 营养与健康促进。Email: zsettle@sina.com;

华冰(1973—), 女, 副教授, 硕士, 研究方向: 运动训练监控。Email: huabing-skate@163.com。

* 共同通信作者

control group (Group R), exercise-induced liver injury model group (Group M), and resveratrol treatment group (Group RM) with eight rats in each group. Group C and Group R did not undergo any exercise. Group M and Group RM underwent 4 weeks of high-intensity treadmill training (10° slope; velocity started from 10 m/min, which was increased by 5 m/min every 5 min and would not increase until 35 m/min, and then the rats were trained to exhaustion). One hour before training, Group R and Group RM were intragastrically injected with 150 mg/(kg·bw) resveratrol in 5 mL/(kg·bw). Group C and Group M were injected with an equal volume of solvent at the same time point. Rats were sacrificed at 24 hours after the end of the last training session, and blood and liver were collected. Serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity were detected by an automatic biochemical analyzer. Hepatic histomorphology was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. Hepatic nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1), apoptosis-related protein B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and bcl-2-associated X protein (Bax) protein expression was detected by immunohistochemistry. Hepatic apoptosis was detected by TdT-mediated dUTP nick-end labeling. Hepatic superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) activity was detected by colorimetry. **Results** Compared with Group M, serum ALT, AST activity, the hepatic MDA level, and hepatic apoptosis were significantly decreased in Group RM ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), hepatic Nrf2 and HO-1 protein expression, SOD activity, the and Bcl-2/Bax ratio were increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and liver histopathological changes had effectively improved. **Conclusions** Four weeks of resveratrol treatment alleviates exercise-induced liver injury in rats, and the mechanism of its protective effect might be related to activation of the Nrf2 signaling pathway, which relieved oxidative stress in the liver, thereby antagonizing excessive occurrence of apoptosis induced by oxidative stress.

【Keywords】 resveratrol; high-intensity exercise; liver injury; rat; nuclear factor-E2-related factor 2 signaling pathway

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肝是众多生理过程的关键枢纽,包括能量代谢、免疫系统支持及脂质稳态平衡等,其对运动应激敏感性极强^[1-2]。相关研究证实,长时程、大强度运动刺激将加剧肝组织氧化应激及细胞凋亡,是运动性肝损伤的主要机制^[3-4]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是机体抗氧化系统的关键调控因子,活化后的 Nrf2 进入细胞核与抗氧化反应元件 (ARE) 结合,调控抗氧化相关基因,拮抗氧化应激^[5]。同时, Nrf2 参与诱导 B 淋巴细胞瘤因子-2 (Bcl-2) 基因型表达,调控细胞生命进程,预防外源性刺激下的过度细胞凋亡^[6-7]。白藜芦醇具有广泛的生物学作用和药理活性,同时也是 Nrf2 的天然激动剂^[8-9]。本研究通过长时程、大强度训练建立运动性肝损伤大鼠模型,探究白藜芦醇对肝组织形态、肝损伤标志物、肝 Nrf2 信号通路蛋白质表达及氧化应激水平、肝细胞凋亡及相关凋亡因子蛋白质表达水平的影响,以期对运动性肝损伤的防控提供新思路,为全民科学健身保驾护航。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

32 只 SPF 级 7 周龄 SD 雄性大鼠,体重 280 ~

300 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司【SCXK(京)2019-0010】。标准固体饲料饲养,室温 20 ~ 24℃,相对湿度 55% ~ 75%,12 h 明暗交替周期,饲养于北京体育大学 SPF 级动物实验中心【SYXK(京)2021-0053】。动物实验操作符合北京体育大学运动科学实验伦理委员会要求(2019095H)。

1.1.2 主要试剂与仪器

白藜芦醇(华中海威(北京)基因科技,货号:R21350,纯度 $\geq 99\%$),羟甲基纤维素钠(国药集团化学试剂,货号:30036328),超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)试剂盒(北京华英生物技术,货号:HY-M0001, HY-M0003);TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号:G1507);Nrf2 一抗(英国 Abcam,货号:ab89443);血红素氧合酶 1(HO-1)一抗(武汉赛维尔生物科技,货号:GB11104);Bcl-2、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)一抗(美国 Santa,货号:sc-7382, sc-7480)。

RM 2016 病理切片机(德国,Leica);Pannoramic MIDI 病理切片扫描仪(匈牙利 3D, HISTECH);DR-200BS 酶标分析仪(无锡华卫德朗);SIGMA 3K15 高速冷冻离心机(美国, Sigma);AU480 生化分析仪(美国, Beckman);BX51F32H01 光学显微镜(日本, OLYMPUS)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

经 7 d 适应性饲养、训练,满足实验要求的大鼠被随机分为安静对照组(C 组)、白藜芦醇对照组(R 组)、运动性肝损伤模型组(M 组)和白藜芦醇干预组(RM 组),每组 8 只,共 32 只。

1.2.2 干预方案

C 组和 R 组不进行运动干预,其余两组采用改良后的 4 周大强度跑台训练方案^[10]进行造模。坡度 10°,速度以 10 m/min 起始,每 5 min 速度递增 5 m/min,至 35 m/min 不再增加,运动至力竭,每天 1 次,每周 5 次。经毛刷驱赶大鼠不能坚持运动,停止运动后大鼠身体趴伏地面且翻正反射迟缓即判断为力竭。根据文献^[11-12]及预实验确定训练期间 R 组和 RM 组的白藜芦醇最佳灌胃剂量为 150 mg/(kg·d),体积为 5 mL/kg。其余两组灌胃等体积溶剂(0.5%羧甲基纤维素钠)。灌胃时间点为训练前 1 h,每天 1 次,共进行 4 周。

1.2.3 实验取材

末次训练结束后 24 h,2%戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血,自然凝固后 4℃离心 10 min,3000 r/min,提取血清。迅速取出肝,生理盐水清洗后取部分肝组织,4%多聚甲醛固定,制作石蜡切片。其余部分研磨后经超声破碎,4℃离心 5 min,5000 r/min,取上清。

1.2.4 肝功能及肝氧化应激指标

全血生化仪检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性;比色法检测肝 SOD 活性及 MDA 水平。

1.2.5 肝组织形态

HE 染色后观察肝组织形态。石蜡切片脱蜡后,经苏木素、伊红染色后脱水封片,待采集图像。

1.2.6 肝细胞凋亡水平

原位末端转移酶标记(TUNEL)法检测肝细胞凋亡水平。石蜡切片经脱蜡、修复、破膜后放入湿盒,加入末端脱氧核苷酸转移酶:脱氧尿苷三磷酸 = 2:29,37℃孵育 2 h 后将切片放入 3%过氧化氢溶液孵育 15 min 以阻断内源性过氧化物酶。洗涤后加适量 converter-POD 液覆盖组织,37℃孵育 30 min。显色后,苏木素复染细胞核,冲洗、返蓝、脱水、透明后封片。切片经全视野扫描后分析组织化学评分(H-score)^[13]。H-score = (浅黄色-弱阳性细胞密度 × 1) + (棕黄色-中阳性细胞密度 × 2) + (深

棕色-强阳性细胞密度 × 3)。

1.2.7 相关蛋白质表达水平

免疫组化法检测肝 Nrf2、HO-1、Bcl-2 和 Bax 蛋白质的表达水平。石蜡切片脱蜡至水,经抗原修复、血清封闭后,加入一抗(稀释比分别为 1:100,1:1000,1:50,1:50),4℃孵育过夜。加入与一抗对应种属的 HRP 标记二抗,室温孵育 50 min。显色后复染细胞核,脱水封片。切片经全视野扫描后分析计算 H-score,方法同 1.2.6。

1.3 统计学分析

数据以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,SPSS 22.0 软件统计分析,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐/不齐分别采用 LSD/Tamhane's T2 法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 白藜芦醇对大鼠肝损伤标志物的影响

血清 ALT 活性:M 组显著高于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著低于 M 组($P < 0.01$)。血清 AST 活性:M 组显著高于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著低于 M 组($P < 0.05$)。C 组、R 组间各指标无显著性差异($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 白藜芦醇干预对大鼠肝损伤标志物的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of resveratrol on indicators of liver injury of rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

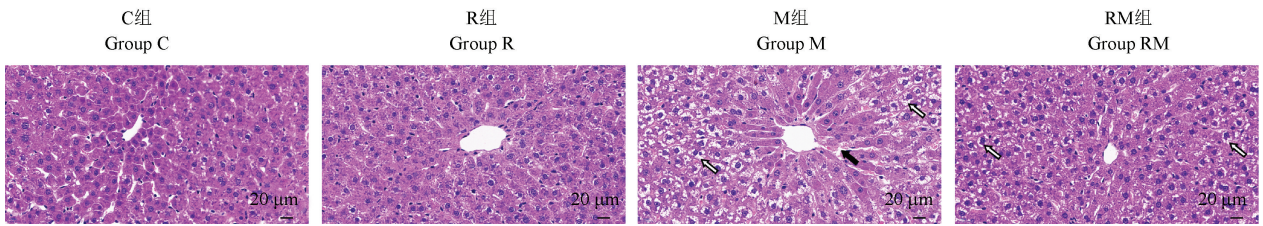
组别 Groups	血清 ALT(U/L) Serum ALT(U/L)	血清 AST(U/L) Serum AST(U/L)
C 组 Group C	27.36 ± 3.79	122.06 ± 24.80
R 组 Group R	28.95 ± 3.06	127.14 ± 24.56
M 组 Group M	43.49 ± 7.74**	186.87 ± 27.12**
RM 组 Group RM	33.55 ± 6.21##	159.78 ± 22.83#

注:与 C 组比较,** $P < 0.01$;与 M 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。(下表同)

Note. Compared with group C, ** $P < 0.01$. Compared with group M, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. (The same in the following tables)

2.2 白藜芦醇对大鼠肝组织形态的影响

肝组织形态:C 组、R 组结构正常,肝细胞染色均匀,排列规律,肝索清晰。M 组肝出现较明显损伤,肝细胞染色不均,出现空泡化,肝索尚清晰,但部分肝血窦扩张较明显。RM 组肝细胞排列较规则,仍可见部分空泡化肝细胞,损伤程度较 M 组明显改善(见图 1)。



注:白色箭头:肝细胞空泡化;黑色箭头:肝窦扩张。

图 1 白藜芦醇对大鼠肝组织形态的影响(HE)

Note. White arrow. Hepatocyte vacuolation. Black arrow. Hepatic sinusoid dilatation.

Figure 1 Effect of resveratrol on hepatic histomorphology of rats (HE)

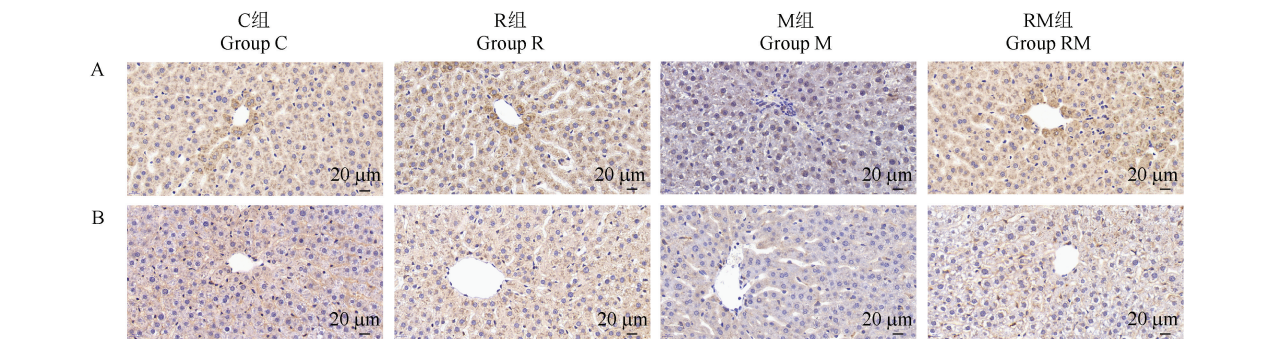
2.3 白藜芦醇对大鼠肝 Nrf2 信号通路及氧化应激相关指标的影响

肝 Nrf2 蛋白质表达:M 组显著低于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著高于 M 组($P < 0.05$)。肝 HO-1 蛋白质表达:M 组显著低于 C 组($P < 0.01$);RM 组

显著高于 M 组($P < 0.01$)。肝 SOD 活性:M 组显著低于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著高于 M 组($P < 0.01$)。肝 MDA 水平:M 组显著高于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著低于 M 组($P < 0.05$)。C 组、R 组间各指标无显著性差异($P > 0.05$)(见表 2,图 2)。

表 2 白藜芦醇对大鼠肝 Nrf2 信号通路及氧化应激相关指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别 Groups	Nrf2 H-score	HO-1 H-score	SOD (U/mg)	MDA (nmol/mg)
C 组 Group C	145.78 ± 12.97	136.47 ± 9.86	9.10 ± 0.59	0.24 ± 0.06
R 组 Group R	144.95 ± 12.95	137.02 ± 10.96	9.62 ± 0.42	0.27 ± 0.09
M 组 Group M	114.92 ± 10.60**	99.70 ± 8.30**	6.64 ± 0.76**	0.58 ± 0.18**
RM 组 Group RM	127.20 ± 10.60 [#]	120.96 ± 8.62 ^{##}	8.25 ± 0.76 ^{##}	0.46 ± 0.10 [#]



注:A:肝 Nrf2 免疫组化结果;B:肝 HO-1 免疫组化结果。

图 2 白藜芦醇对大鼠肝 Nrf2 信号通路相关蛋白质表达水平的影响(IHC-P)

Note. A. Immunohistochemistry results of hepatic Nrf2. B. Immunohistochemistry results of hepatic HO-1.

Figure 2 Effect of resveratrol on expression levels of hepatic Nrf2 signaling pathway-related protein of rats (IHC-P)

2.4 白藜芦醇对大鼠肝细胞凋亡及相关蛋白质表达水平的影响

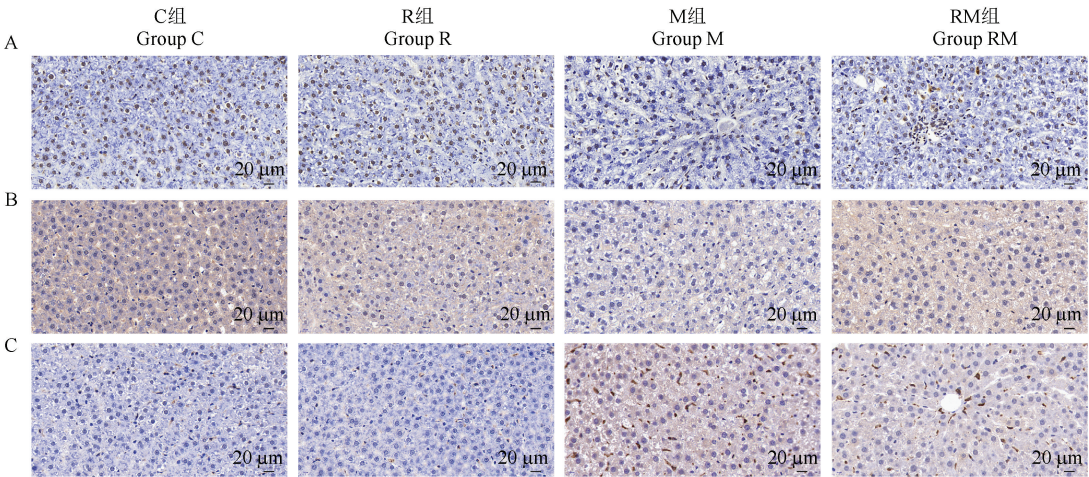
肝细胞凋亡水平:M 组显著高于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著低于 M 组($P < 0.05$)。肝 Bcl-2 蛋白质表达:M 组显著低于 C 组($P < 0.01$);RM 组

显著高于 M 组($P < 0.01$)。肝 Bax 蛋白质表达:M 组显著高于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著低于 M 组($P < 0.01$)。肝 Bcl-2/Bax:M 组显著低于 C 组($P < 0.01$);RM 组显著高于 M 组($P < 0.01$)。C 组、R 组间各指标无显著性差异($P > 0.05$)(表 3,图 3)。

表 3 白藜芦醇对大鼠肝细胞凋亡及相关蛋白质表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of resveratrol on hepatic apoptosis and related protein expression levels of rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别 Groups	Apoptosis H-score	Bcl-2 H-score	Bax H-score	Bcl-2/Bax
C 组 Group C	59.37 ± 3.70	81.36 ± 6.32	21.04 ± 2.64	3.94 ± 0.69
R 组 Group R	62.40 ± 4.30	80.70 ± 6.00	20.70 ± 3.70	4.01 ± 0.78
M 组 Group M	87.63 ± 4.45**	51.36 ± 9.63**	40.96 ± 6.32**	1.28 ± 0.32**
RM 组 Group RM	81.13 ± 6.62#	75.37 ± 8.95##	31.54 ± 4.64##	2.43 ± 0.42##



注:A:肝细胞凋亡 TUNEL 染色结果;B:肝 Bcl-2 免疫组化结果;C:肝 Bax 免疫组化结果。

图 3 白藜芦醇对大鼠肝细胞凋亡及相关蛋白质表达水平的影响 (TUNEL/IHC-P)

Note. A. TUNEL results of hepatic apoptosis. B. Immunohistochemistry results of hepatic Bcl-2. C. Immunohistochemistry results of hepatic Bax.

Figure 3 Effect of resveratrol on hepatic apoptosis and related protein expression levels of rats (TUNEL/IHC-P)

3 讨论

肝作为人体最大的实体器官,在众多生理过程中发挥重要作用^[14]。长时程、大强度运动中,运动的持续进行会导致活性氧(ROS)大量生成;运动后恢复阶段,血液再灌注导致肝耗氧增加,亦导致ROS大量生成。当多源性ROS在肝内滞留,超出肝正常的生理清除范围时,极易引发肝氧化应激损伤,并加剧细胞凋亡,进而损伤肝结构和功能^[3-4]。

组织形态诊断是肝损伤诊断的金标准,ALT和AST是反映肝功能的敏感标志物^[15]。本研究, M组大鼠血清ALT、AST活性均显著高于C组大鼠,结合肝病理诊断结果,说明4周大强度跑台训练成功诱发大鼠肝结构和功能损伤,造模成功。Nrf2是一种功能强大的核转录因子,可以协调氧化应激和抗氧化反应之间的平衡^[5]。在正常细胞条件下, Nrf2与Kelch样ECH相关蛋白-1(Keap1)结合并保

持无活性状态。Keap1所富含半胱氨酸可被ROS氧化从而改变构象,释放Nrf2导致其发生核易位,与ARE上特定的碱基序列结合,激活HO-1、SOD等与抗氧化和解毒反应相关的基因^[16]。研究表明,氧化应激是细胞凋亡的重要诱因, Nrf2/HO-1信号通路对ROS诱导的内皮细胞损伤及细胞凋亡具有保护作用^[7]。Bcl-2家族蛋白作为细胞凋亡的主要调节因子,正常情况下抑凋亡蛋白质Bcl-2和促凋亡蛋白质Bax表达相对稳定,二者间的平衡关系影响细胞生命进程,当Bcl-2/Bax比值降低时,大量细胞色素C将从线粒体中进入细胞质,参与形成凋亡活化复合物,激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶,诱发细胞凋亡^[17]。本研究结果表明,4周大强度跑台训练加剧M组大鼠肝氧化应激, Nrf2与HO-1蛋白质表达水平、SOD活性及Bcl-2/Bax比值显著降低,MDA及细胞凋亡水平显著升高,结合肝损伤标志物和病理诊断结果,进一步证实氧化应激增强所致细胞凋

亡是运动性肝损伤的重要原因。

白藜芦醇可有效保护氧化应激诱发的肝损伤^[18]。Hosseini 等^[19]的研究证实,白藜芦醇通过提高 Nrf2 及其下游抗氧化酶和 II 相解毒酶基因及蛋白质表达水平,缓解氧化应激,改善非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤。Rubiolo 等^[20]的研究发现,大鼠原代肝细胞经白藜芦醇预处理,可有效提高 Nrf2 基因及蛋白质表达水平并诱导其转移至细胞核,进而提高下游抗氧化酶的活性,改善细胞氧化应激损伤。此外,白藜芦醇可通过减弱亲电子羰基诱导的 Nrf2 翻译后修饰,避免修饰后的 Nrf2 被泛素化-蛋白酶体降解,从而维持 Nrf2 的核转位水平,有效减弱氧化应激诱发的细胞损伤^[21]。上述研究表明,Nrf2 信号通路是白藜芦醇发挥抗氧化作用的重要途径。本研究中,R 组、C 组间肝 Nrf2、HO-1 蛋白质表达及氧化应激相关指标水平无显著性差异,说明 4 周白藜芦醇干预未对静态大鼠肝 Nrf2 及其下游蛋白产生显著影响;而 RM 组较 M 组相关指标均明显改善,表明白藜芦醇可通过 Nrf2 信号通路对运动应激所致肝氧化应激增强发挥调控作用。赵丽云等^[22]的研究中,白藜芦醇可以通过降低 MDA 水平,提高 SOD 活性,上调 Bcl-2 蛋白质表达水平,下调 Bax 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 蛋白质表达水平,抑制氧化应激及其所致细胞凋亡,保护肝。Nrf2 活化可增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,抑制促凋亡蛋白 Bax 向线粒体易位,从而减轻线粒体细胞色素 C 的释放和下游凋亡蛋白酶的活化^[23]。Niture 等^[24]研究证实,通过与 Bcl-2 基因上特定结构域结合,Nrf2 可以上调其蛋白质表达水平,同时下调 Bax 蛋白质表达水平,增加细胞存活。本研究发现,RM 组大鼠 Bcl-2/Bax 比值显著升高,结合血清 ALT、AST 活性及肝 MDA 和细胞凋亡水平显著降低,肝 Nrf2 与 HO-1 蛋白质表达水平、SOD 活性显著升高,且肝病理性变化明显改善,表明 4 周白藜芦醇干预可能通过激活 Nrf2 信号通路,拮抗氧化应激及其诱发的肝细胞凋亡,发挥对大鼠运动性肝损伤的保护作用。

4 结论

4 周白藜芦醇干预通过激活肝 Nrf2 信号通路,拮抗大强度运动所致氧化应激诱导的细胞凋亡过度发生,保护肝结构和功能。

参 考 文 献 (References)

[1] 张媛,盛蕾,刘小玮,等. 不同运动方式对肥胖大鼠肝脏脂

质沉积及 FGF21 分泌的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(1): 47-52.

Zhang Y, Sheng L, Liu XW, et al. Effects of different exercise on liver lipid accumulation and FGF21 secretion in obese rats [J]. Chin J Appl Physiol, 2022, 38(1): 47-52.

[2] 阮凌,王光华,吴荣平,等. 运动强度与高脂饮食模型大鼠脂代谢紊乱和氧化应激的相关性 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(8): 1149-1155.

Ruan L, Wang GH, Wu RP, et al. Correlation between exercise intensity and lipid metabolism disorder and oxidative stress in a high diet rat model [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2023, 27(8): 1149-1155.

[3] 祝锴桦,吴秋雪,罗海静,等. 紫云英苷对急性力竭运动小鼠肝脏组织中 miR-155 表达的影响 [J]. 动物营养学报, 2021, 33(12): 7062-7069.

Zhu KY, Wu QX, Luo HJ, et al. Effects of astragaloside on expression of miR-155 in liver tissue of mice after acute exhaustive exercise [J]. Chin J Anim Nutr, 2021, 33(12): 7062-7069.

[4] 胡戈,曹建民,周绮云,等. 姜黄素调控 Nrf2 信号通路相关蛋白缓解 6 周大强度运动致大鼠运动性肝损伤 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(6): 656-664.

Hu G, Cao JM, Zhou QY, et al. Curcumin regulates proteins associated with the Nrf2 signaling pathway to alleviate rat liver injury induced by 6-week high-intensity exercise [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2020, 36(6): 656-664.

[5] Vargas-Mendoza N, Morales-González Á, Madrigal-Santillán EO, et al. Antioxidant and adaptative response mediated by Nrf2 during physical exercise [J]. Antioxidants, 2019, 8(6): 196.

[6] Zhang L, Dong MN, Deng J, et al. Resveratrol exhibits neuroprotection against paraquat-induced PC12 cells via heme oxygenase 1 upregulation by decreasing miR-136-5p expression [J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 7065-7081.

[7] Jiang J, Dong C, Zhai L, et al. Paeoniflorin suppresses TBHP-induced oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via the Nrf2/HO-1 signaling pathway and improves skin flap survival [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 735530.

[8] Kim EN, Lim JH, Kim MY, et al. Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury [J]. Aging, 2018, 10(1): 83-99.

[9] Zhang W, Yu H, Lin Q, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol attenuates the severity of diabetic neuropathy by activating the Nrf2 pathway [J]. Aging, 2021, 13(7): 10659-10671.

[10] 李方,曹建民,王传军,等. 白藜芦醇通过调节 SIRT1/NF-κB 通路减轻力竭训练致大鼠肾的炎症反应 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(7): 773-779.

Li F, Cao JM, Wang CJ, et al. Resveratrol reduces renal inflammatory response induced by exhaustive exercise in rats by regulating SIRT1/NF-κB pathway [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2019, 35(7): 773-779.

- [11] 赵昆, 黎璞. 白藜芦醇对力竭训练动物能量代谢和抗氧化功能的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(2): 902–908.
- Zhao K, Li P. Effects of resveratrol on energy metabolism and antioxidant function in exhausted training animals [J]. Genom Appl Biol, 2020, 39(2): 902–908.
- [12] Dolinsky VW, Jones KE, Sidhu RS, et al. Improvements in skeletal muscle strength and cardiac function induced by resveratrol during exercise training contribute to enhanced exercise performance in rats [J]. J Physiol, 2012, 590(11): 2783–2799.
- [13] Marsland M, Dowdell A, Jiang CC, et al. Expression of NGF/proNGF and their receptors TrkA, p75^{NTR} and sortilin in melanoma [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4260.
- [14] Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver [J]. Curr Biol, 2017, 27(21): R1147–R1151.
- [15] 沈钦海, 张盟辉, 秦召敏, 等. 槲皮素预处理调节 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬途径改善大鼠肝缺血再灌注损伤 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 16–22.
- Shen QH, Zhang MH, Qin ZM, et al. Quercetin pretreatment modulates the autophagy pathway mediated by the AMPK/mTOR signaling pathway and improves liver ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 16–22.
- [16] Bryan HK, Olayanju A, Goldring CE, et al. The Nrf2 cell defence pathway: Keap1-dependent and-independent mechanisms of regulation [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(6): 705–717.
- [17] Veerasamy T, Eugin Simon S, Tan KO. Emerging strategies for sensitization of therapy resistant tumors toward cancer therapeutics by targeting the Bcl-2 family, TGF- β , Wnt/ β -Catenin, RASSF and miRNA regulated signaling pathways [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 137: 106016.
- [18] Izzo C, Annunziata M, Melara G, et al. The role of resveratrol in liver disease: a comprehensive review from *in vitro* to clinical trials [J]. Nutrients, 2021, 13(3): 933.
- [19] Hosseini H, Teimouri M, Shabani M, et al. Resveratrol alleviates non-alcoholic fatty liver disease through epigenetic modification of the Nrf2 signaling pathway [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2020, 119: 105667.
- [20] Rubiolo JA, Mithieux G, Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage; activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 591(1-3): 66–72.
- [21] Kode A, Rajendrasozhan S, Caito S, et al. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(3): L478–L488.
- [22] 赵丽云, 刘爱莲, 刘美玉, 等. 硫辛酸和白藜芦醇在对乙酰氨基酚致 HepG2 细胞损伤中的抗氧化作用 [J]. 食品科学, 2020, 41(7): 153–158.
- Zhao LY, Liu AL, Liu MY, et al. Comparative protective effect of lipoic acid and resveratrol on acetaminophen-induced cellular oxidative damage in HepG2 cells [J]. Food Sci, 2020, 41(7): 153–158.
- [23] Bahar E, Kim JY, Yoon H. Quercetin attenuates manganese-induced neuroinflammation by alleviating oxidative stress through regulation of apoptosis, iNOS/NF- κ B and HO-1/Nrf2 pathways [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9): 1989.
- [24] Nitire SK, Jaiswal AK. Nrf2 protein up-regulates antiapoptotic protein Bcl-2 and prevents cellular apoptosis [J]. J Biol Chem, 2012, 287(13): 9873–9886.

[收稿日期] 2022–12–26