

[3]

张介宾. 景岳全书 (下册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 938.

[4]

王 薇, 王 珊, 刘 超, 等. 基于小鼠生理生化指标的天南星与胆南星的寒热药性探讨[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3037-3038.

[5]

吴紫君, 冯碧川, 沈志滨, 等. 天南星科有毒中药及其炮制品的急性毒性试验研究[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(3): 312-315.

[6]

刘晓峰. 胆南星发酵炮制工艺规范化及质量标准研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.

[7]

刘晓峰, 崔亚晨, 单国顺, 等. 胆南星中胆酸类成分含量测定及发酵前后含量比较[J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 375-379.

[8]

周国平, 秦 炯, 汤秀英, 等. 高热惊厥大鼠海马神经元数量和超微结构改变的实验研究[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(2): 44-47.

[9]

李文娟, 蒋 莉, 陈恒胜, 等. 小儿牛黄清心散预防大鼠惊厥作用的研究[J]. 中成药, 2014, 36(2): 244-248.

[10]

陈江宁, 单国顺, 刘晓瑜, 等. 胆南星辅料成分分析及其清热作用[J]. 中国现代中药, 2016, 18(7): 837-840.

[11]

董幼祺, 董继业, 郑含笑. 固本防惊汤预防小儿高热惊厥复发的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 766-768.

[12]

荀春铮, 李 鑫, 帅云飞, 等. 羚羊角与钩藤联用对高热惊厥致发育期大鼠脑损伤的保护作用[J]. 中医药导报, 2017, 23(19): 26-28.

[13]

左泽平, 王志斌, 高 阳, 等. 柴胡注射液对 LPS 发热大鼠解热机制的研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 57-60.

[14]

汤毅珊, 王宁生, 张银卿. 雄黄及含雄黄复方对炎症介质 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 NO 的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 107-110

[15]

陈绍礼, 白长学. 全身炎症反应综合征相关问题研究新进展[J]. 医学综述, 2006, 12(15): 948-950

[16]

涂丰霞, 陈 翔. 肿瘤坏死因子 α 和缺血性脑损伤[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2006, 33(3): 235-239.

玉竹多糖对高脂饮食诱导的大鼠肥胖和非酒精性脂肪肝的作用

朱 琪, 李庚喜, 曾 立*, 伍世清
(邵阳学院药学院, 湖南 邵阳 422000)

摘要: **目的** 探究玉竹多糖对高脂饮食诱导的肥胖大鼠的减肥和预防非酒精性脂肪肝的作用。**方法** 给予高脂饮食制备大鼠肥胖模型 4 周, 大鼠随机分为正常组、模型组、玉竹多糖水溶液低、中、高剂量组 (200、400、600 mg/kg), 1 次/d。连续灌胃给药 6 周后, 称取肾周脂肪质量, 检测血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平, 肝脏组织中 AST、ALT、SOD、CAT、GSH-Px、MDA 水平, 油红 O 染色观察肝脏组织的病理学变化, 荧光定量 PCR 检测大鼠肝脏 *TNF- α* 、*IL-6* mRNA 表达, ELISA 法检测肝脏组织 TNF- α 、IL-6 水平, Western blot 检测大鼠肝脏 p-p65 蛋白表达。**结果** 玉竹多糖能降低高脂饮食诱导的肥胖大鼠体质量和肾周脂肪质量, 增加血清中 HDL-C 水平, 降低血清中 TC、TG、LDL-C 的水平 ($P<0.05$, $P<0.01$); 降低肝脏中 AST 和 ALT 水平 ($P<0.01$), 增加肝脏中 SOD、CAT 和 GSH-Px 水平, 降低过氧化物产物 MDA 水平 ($P<0.05$, $P<0.01$), 抑制肝脏中炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达 ($P<0.05$, $P<0.01$), 抑制 NF- κ B 信号通路中的 p-p65 蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 玉竹多糖可有效改善肥胖大鼠的肥胖和 NAFLD, 其机制可能与调节机体免疫反应, 维持脂质正常代谢, 减轻肝脏组织炎症反应, 增强肝功能和降低脂质过氧化水平带来的毒性反应有关。

关键词: 玉竹多糖; 高脂饮食; 肥胖; 非酒精性脂肪肝

中图分类号: R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)06-1612-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.043

收稿日期: 2019-10-08

基金项目: 湖南省自然科学基金 (2019JJ40272); 湖南省教育厅科学研究项目 (20C1676); 邵阳学院横向课题 (2019HX57)

作者简介: 朱 琪 (1979—), 女, 实验师, 研究方向为营养与健康。Tel: (0739) 5308282, E-mail: qizhum27@126.com

* **通信作者:** 曾 立 (1978—), 男, 硕士, 副教授, 研究方向天然药物化学成分功效与机制。Tel: (0739) 5308282, E-mail: zanan1230@163.com

网络出版日期: 2020-01-04

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20200104.1457.002.html>

非酒精性脂肪肝 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的特征是在没有饮酒史的前提下, 肝脏脂肪变性, 许多研究显示肥胖会显著增加 NAFLD 的发生率^[1]。随着生活节奏的加快和饮食习惯的改变, 肥胖症等慢性病患者迅速增加, 这引发了全球公共卫生工作者对现代社会健康问题的关注^[2]。此外, NAFLD 和肥胖是许多代谢疾病的重要诱发因素, 例如 2 型糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪肝、肝硬化和癌症, 因此, 寻找一种安全和有效的治疗方法已成为公共卫生目标^[3]。

玉竹具有养阴润燥、生津止渴的功效^[4], 玉竹多糖是其主要功效成分之一, 由 *D*-果糖、*D*-甘露糖、*D*-葡萄糖及半乳糖醛酸组成^[5]。已有研究报道, 玉竹多糖具有抗氧化、抗糖尿病和增强免疫活性等功能^[6-8], 但关于它对改善肥胖以及非酒精性脂肪肝症状的机制研究报道不多。本研究通过建立高脂饮食诱导的肥胖模型大鼠, 从体质量、血脂参数、肝功能酶、肝脏氧化应激、炎症因子和肝脏病理研究等多角度出发, 探究玉竹多糖改善高脂饮食诱导的大鼠肥胖症状和预防 NAFLD, 以期开发相关功能产品提供参考。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只, 体质量 145~160 g, 来自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 动物生产许可证号 SCXK (湘) 2016-0002, 分笼饲养, 自由饮水进食。高脂饮食参照《保健食品检验与评价技术规范-辅助降血脂功能评价方法》(2012 年修订), 配方为基础饮食 63.6%、蔗糖 20.0%、猪油 15.0%、胆固醇 1.2%、胆酸钠 0.2%。

1.2 药物与试剂 玉竹多糖购自于兰州沃特莱斯科技有限公司 (批号 WTLS-010), 纯度 $\geq 30\%$, 再采用水提醇沉法, 经 Sevag 分离纯化制得^[9], 采用苯酚硫酸法测得样品中总糖质量分数约 58%。甘油三酯 (Triglyceride, TG, 批号 20180324)、总胆固醇 (Total cholesterol, TC, 批号 20180412)、高密度脂蛋白胆固醇 (High density lipoprotein cholesterol, HDL-C, 批号 20180323)、低密度脂蛋白胆固醇 (Density lipoprotein cholesterol, LDL-C, 批号 20180330)、丙氨酸氨基转移酶 (Alanine aminotransferase, ALT, 批号 20180403)、天冬氨酸氨基转移酶 (Aspartate transaminase, AST, 批号 20180403)、超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD, 批号 20180415)、丙二醛 (Malondialdehyde, MDA, 批号 20180420)、抗过氧化物酶 (Catalase, CAT, 批号 20180420) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione peroxidase, GSH-Px, 批号 20180416) 等试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α , 货号 EK0526) 和白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6, 货号 EK0412) 等 ELISA 试剂盒购自于武汉博士德生物工程公司; 总 RNA 提取试剂盒 (货号 9767)、逆转录试剂盒 (货号 RR047A)、RT-PCR 试剂盒 (货号 RR820A) 购于日本 TakaRa 公司; 引物购于广州擎科生物技术有限公司; BCA 蛋白定量试剂盒 (货号 P0009) 购于上海碧云天生物技术公司; p-p65 蛋白抗体 (货号

8242S) 购于美国 CST 公司; 二抗 (货号 ab20272) 购于英国 Abcam 公司; ECL 发光剂 (货号 29050) 购于北京英格恩生物有限公司。

1.3 仪器 多功能酶标仪 (美国赛默飞世尔科技公司); MIKRO22R 型台式冷冻离心机 (德国 Hettich 公司); 电子天平 (上海梅特勒-托利多仪器有限公司); 电热恒温水浴锅 (上海精宏实验设备有限公司); 冷冻干燥机 (广州三元科技有限公司); PowerGen 125 高速匀浆机 (中国赛默飞世尔科技公司); 7060 全自动生化分析检测仪 (日本 Hitachi 公司); 移液枪 (美国 Thermo 公司); 病理切片机 (上海徠卡仪器有限公司); FluorChem FC2 化学发光凝胶成像系统 (南京非同科学仪器有限公司); Applied Biosystems 实时荧光定量 PCR 仪器 (美国赛默飞世尔科技公司)。

2 方法

2.1 大鼠肥胖模型建立 将 40 只大鼠适应性饲养 7 d, 正常组 8 只和高脂饮食组 32 只。正常组正常饮食, 高脂饮食组喂食高脂饮食。喂食 4 周后, 从高脂饮食组中选择 24 只肥胖大鼠进一步灌胃玉竹多糖。肥胖模型大鼠的标准是高脂饮食组大鼠体质量比正常组平均体质量至少多 20%。

2.2 分组、给药 正常组中的 8 只大鼠通过管饲法用蒸馏水进行处理, 32 只肥胖大鼠喂食高脂饮食分别为模型组, 玉竹多糖低剂量组 (200 mg/kg)、玉竹多糖中剂量 (400 mg/kg)、玉竹多糖高剂量组 (600 mg/kg)。正常组喂食普通饮食, 其余 4 组喂食高脂饮食。各组大鼠每日灌胃 1 次, 持续给药 6 周。在实验结束前禁食 12 h, 所有大鼠用戊巴比妥钠麻醉后立即从腹主动脉抽取血液, 分离血清离心, 解剖收集肝脏、肾周脂肪, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

2.3 检测指标

2.3.1 体质量、肾周脂肪质量 大鼠体质量每 7 d 称重 1 次, 处死后解剖得到肾周白色脂肪组织, 并称重记录。

2.3.2 血清脂质水平 将收集的血液静置 45 min 后, $3\ 000\times g$ 离心 15 min 分离血清。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平按照试剂盒说明方法检测。

2.3.3 肝功能指标 按照试剂盒说明书方法, 采用自动生化分析仪测量血清中 ALT 和 AST 的水平。

2.3.4 肝脏氧化指标 按照肝脏: 生理盐水 (1 g : 9 mL) 制备肝脏组织匀浆液, 离心之后取上清液, 按照试剂盒说明书方法, 测定 SOD、CAT、GSH-Px、MDA 水平。

2.3.5 组织病理学分析 大鼠肝脏病理切片制备。随机取 3 只大鼠肝脏同一部位, 4% 多聚甲醛固定液固定。标本石蜡包埋, 将切片置于油红 O 染液中 10 min, 用自来水冲洗 30 min, 甘油封片。将制备好的切片放在 100 \times 光学显微镜下摄像并观察染色情况, 评价其脂质积累程度。

2.3.6 肝脏炎症因子 TNF- α 和 IL-6 mRNA 表达 提取肝脏组织的总 RNA, 将 RNA 反转录成 cDNA, qRT-PCR 检测炎症因子 TNF- α 和 IL-6 mRNA 基因表达。引物序列见表 1。

2.3.7 肝脏炎症因子 TNF- α 和 IL-6 释放及 p-p65 蛋白表达

表 1 引物序列	
基因名称	引物序列
GAPDH	正向 5'-GAGAAACCTGCCAAGTATGATGAC-3'
	反向 5'-TAGCCGTATTCATTGTCATACCAG-3'
TNF-α	正向 5'-CGGGCAGGTCTACTTTGGAG-3'
	反向 5'-CAGGTCAGTGTCCAGCATC-3'
IL-6	正向 5'-CTGCAAGTGCATCATCGTTGT-3'
	反向 5'-CACTTCACAAGTCGGAGGCT-3'

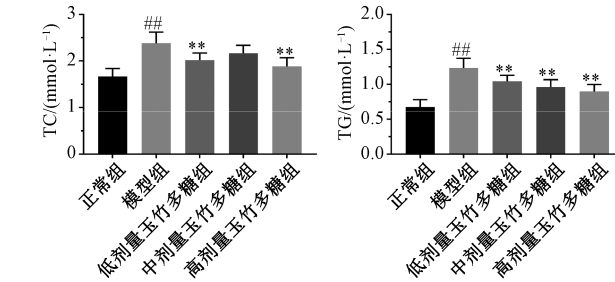
按照 ELISA 试剂盒提供的说明方法，采用酶标仪测量肝组织 TNF-α 和 IL-6 释放量。将收集的肝脏组织提取总蛋白，并将配制好的一抗（1：1 000）和二抗（1：10 000）进行免疫印迹，以 GAPDH 作为内参。显影后，计算光密度值。

2.4 统计学分析 以 GraphPad Prism 7 软件进行统计分析，数据采用（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 *t* 检验和单因素方差分析。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 不同剂量的玉竹多糖对肥胖大鼠体质量及肾周脂肪的影响 通常肥胖产生的过程中往往伴随着白色脂肪的增多，具体表现为白色脂肪质量增加^[10]，而肾周脂肪组织是典型的白色脂肪组织，大鼠体质量变化结合肾周脂肪重量的变化更能有效判断肥胖。由图 1 可知，与正常组相比，高脂饮食大鼠的体质量和肾周脂肪质量均提高（*P*<0.01），与模型组相比，中剂量玉竹多糖组可降低体质量（*P*<0.05），高剂量玉竹多糖组降低体质量（*P*<0.01），低、中、高剂量玉竹多糖组均降低肾周脂肪质量（*P*<0.01）。

3.2 不同剂量的玉竹多糖对大鼠血脂生化指标的影响 由



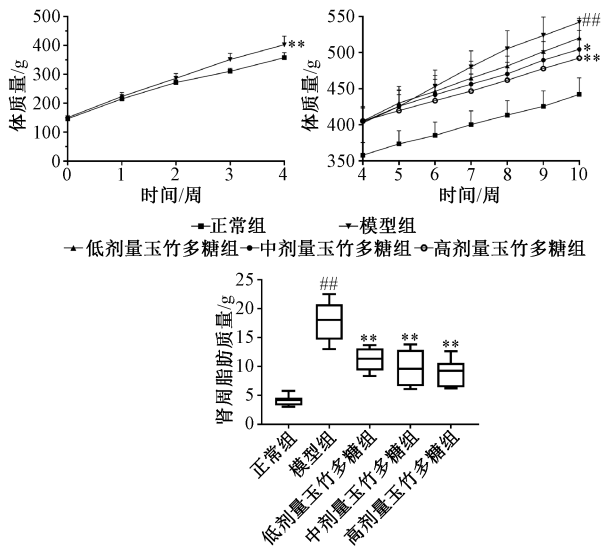
注：与正常组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，**P*<0.05，***P*<0.01。

图 2 玉竹多糖对大鼠血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平的影响（ $\bar{x}\pm s$ ，*n*=8）

3.3 不同剂量的玉竹多糖对大鼠肝功能酶的影响 由表 2 可知，模型组大鼠的 ALT 和 AST 水平高于正常组（*P*<0.01），说明高脂饮食组大鼠发生肝功能损伤；在玉竹多糖的干预下，肥胖大鼠的 ALT 和 AST 水平均低于模型组（*P*<0.01）。

表 2 玉竹多糖对大鼠 AST 和 ALT 水平的影响（ $\bar{x}\pm s$ ， <i>n</i> =8）		
组别	ALT/（U·L ⁻¹ ）	AST/（U·L ⁻¹ ）
正常组	46.5±4.7	99.3±9.3
模型组	69.6±11.3 ^{##}	153.6±15.6 ^{##}
低剂量玉竹多糖组	57.3±8.1 ^{**}	141.3±12.3 ^{**}
中剂量玉竹多糖组	54.3±5.7 ^{**}	126.3±14.5 ^{**}
高剂量玉竹多糖组	52.0±6.1 ^{**}	113.5±9.5 ^{**}

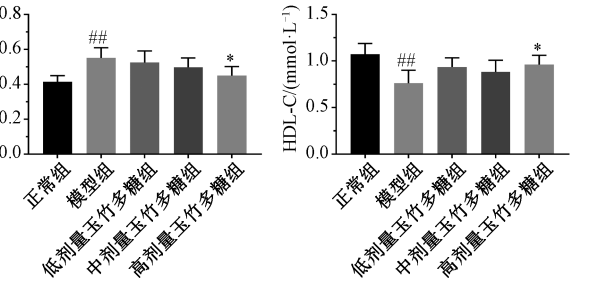
注：与正常组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，***P*<0.01。



注：与正常组比较，[#]*P*<0.01，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，**P*<0.05，***P*<0.01。

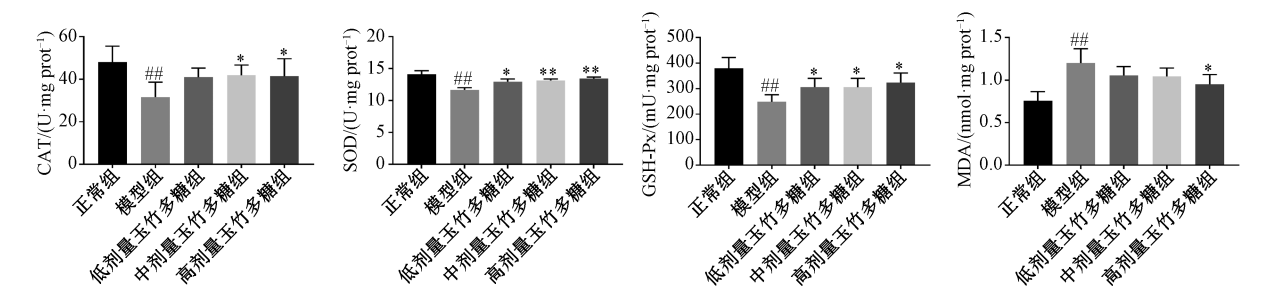
图 1 玉竹多糖对大鼠体质量及肾周脂肪质量的影响（ $\bar{x}\pm s$ ，*n*=8）

图 2 可知，与正常组比较，模型组大鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 水平增高（*P*<0.01），HDL-C 水平下降（*P*<0.01），表明造模成功；与模型组比较，低、高剂量玉竹多糖组大鼠血清 TC 水平降低（*P*<0.01），低、中、高剂量玉竹多糖组大鼠血清 TG 水平降低（*P*<0.01），高剂量玉竹多糖组大鼠血清 LDL-C 水平下降（*P*<0.05），HDL-C 水平上升（*P*<0.05）。



3.4 不同剂量的玉竹多糖对大鼠肝脏抗氧化酶活性（SOD、CAT 和 GSH-Px）和过氧化产物 MDA 水平的影响 如图 3 所示，与正常组比较，模型组 MDA 水平升高，抗氧化酶（SOD、GSH-Px、CAT）水平降低（*P*<0.01）；经玉竹多糖处理后，高剂量组 MDA 水平降低（*P*<0.05），低、中、高剂量组均能提高抗氧化酶水平（*P*<0.05，*P*<0.01）。

3.5 不同剂量玉竹多糖对大鼠肝脏脂质积累的影响 由图 4 可知，正常组大鼠肝脏切片未发现明显脂滴；与正常组比较，模型组大鼠肝脏切片出现明显脂肪变性，脂滴增加明显。随着玉竹多糖干预剂量的增加，脂滴明显减少，其中高剂量玉竹多糖的脂滴减少更明显，这进一步表明玉竹多



注：与正常组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图3 玉竹多糖对大鼠肝脏抗氧化酶（SOD、CAT、GSH-Px）活性和过氧化产物（MDA）水平的影响（ $\bar{x}\pm s$ ，*n*=8）

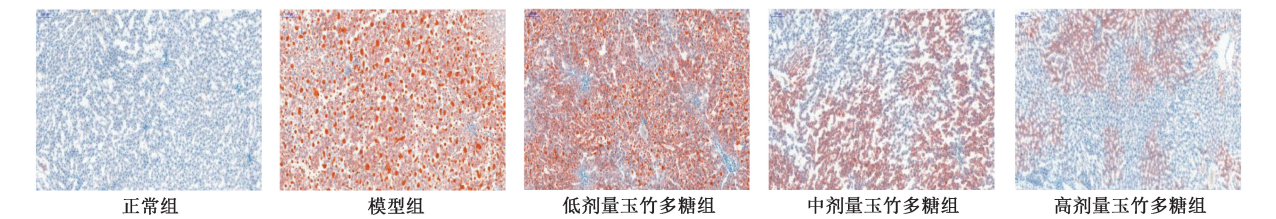


图4 玉竹多糖对大鼠肝脏脂质积累的影响（×100）

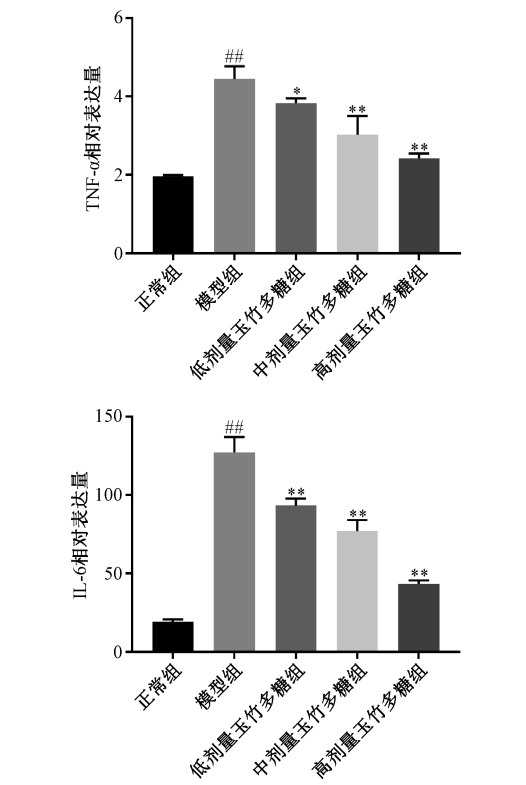
糖能够改善高脂饮食诱导的大鼠肝脏脂质积累。

3.6 不同剂量的玉竹多糖对大鼠肝脏中 *TNF-α* 和 *IL-6* mRNA 表达的影响 由图5可知，模型组较正常组肝脏中炎症因子 *TNF-α* 和 *IL-6* mRNA 表达增加（*P*<0.01）；玉竹多糖干预后，上述炎症因子 mRNA 表达均有不同程度的降低，呈剂量依赖型，表明玉竹多糖能够下调肥胖大鼠肝脏组织的炎症因子 *TNF-α* 和 *IL-6* mRNA 的表达。

3.7 不同剂量的玉竹多糖对大鼠肝脏中 *TNF-α*、*IL-6* 以及 p-p65 蛋白表达的影响 如图6所示，与正常组相比，模型组大鼠肝脏中 *TNF-α*、*IL-6* 及 p-p65 蛋白表达增加（*P*<0.01）；玉竹多糖处理后，*TNF-α*、*IL-6* 及 p-p65 蛋白表达降低（*P*<0.05，*P*<0.01），且随着其剂量增加，p-p65 的蛋白表达逐渐降低，可能与下调 NF-κB 信号通路、抑制促炎因子 *TNF-α* 和 *IL-6* 的蛋白和 mRNA 表达有关。

4 讨论

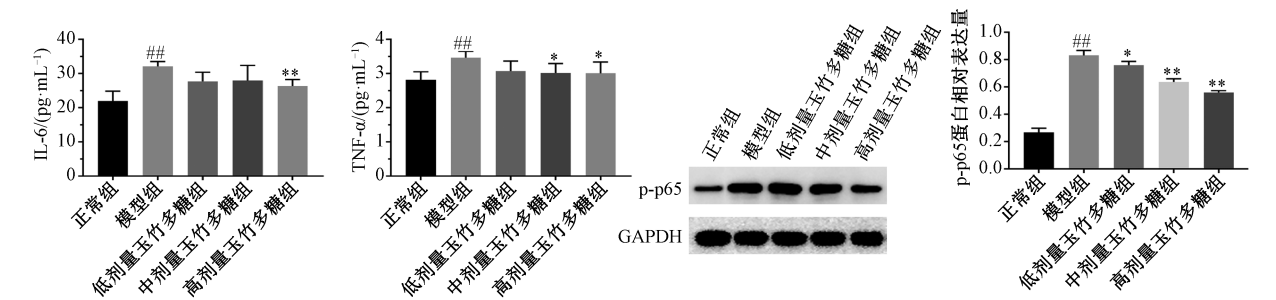
流行病学的研究表明，NAFLD 是全球最常见的慢性肝病^[11]。随着国民物质生活水平的提高，我国的肥胖患者数量迅速增加，肥胖所引起的 NAFLD 的发病率呈快速增长趋势^[12]。血脂（包括甘油三酯与高、低密度脂蛋白）异常是肥胖患者常见的代谢标志之一^[13]，血脂水平能够反映全身性的脂质代谢状态^[14]。如今，高热量饮食习惯的流行，饮食中摄入的脂肪增加，体内的游离脂肪酸增多，积聚的甘油三酯也逐渐增多，一旦超过了肝脏存储的极限，将会产生有毒的脂质代谢物，这些代谢物又会导致肝损伤或肝功能障碍^[15]，因此本试验中检测血脂 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 和大鼠肝脏切片油红 O 染色来探究肥胖大鼠中脂肪聚集程度和 NAFLD 损伤程度。在高脂饮食诱导的肥胖大鼠的过程中，由于肝脏积累了甘油三酯和游离脂肪酸，会产生过多的活性氧（ROS），体内的自由基代谢平衡主要是通过抗氧化系统维持，主要包括 SOD、GSH-Px 和 CAT 等^[16]。



注：与正常组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图5 玉竹多糖对大鼠肝脏中炎症因子 *TNF-α*、*IL-6* mRNA 表达的影响（ $\bar{x}\pm s$ ，*n*=8）

MDA 是脂质过氧化物降解的主要产物，不仅能够阻止线粒体的呼吸链电子传递，还能促进炎症反应，因此促进肝脏内抗氧化酶活性（SOD、CAT 和 GSH-Px）和抑制过氧化产物 MDA 含量可以促进脂质代谢，预防肥胖所致 NAFLD^[17]。



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

图 6 玉竹多糖对大鼠肝脏中炎症因子 TNF-α、IL-6、p-p65 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, *n*=8)

许多流行病学研究表明，肥胖与肝损伤风险增加有关^[18]。肥胖使肝细胞易于发生脂质过氧化的同时，还会炎症变性，从而增加 NAFLD、肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌的可能性^[19]。AST 和 ALT 是肝脏代谢和转运功能的常见指标，一旦肝功能受损，其血清水平可显著升高^[20]。世界卫生组织（WHO）把 ALT 作为肝功能损伤最灵敏的测定指标^[21]，因为 1% 的肝细胞发生坏死时，血清中 ALT 含量就会上升 1 倍^[22]。已有研究表明，脂肪组织与炎症细胞之间存在密切关系^[18]。肥胖往往会引起慢性炎症，可进一步造成全身性的炎症状态，造成代谢障碍，从而加快肥胖的进程^[23]。“攻击性”炎性细胞因子（如 TNF-α、IL-6 等）的无序生成通常与代谢综合征的发病机制密切相关，而 NF-κB 是机体内调控促炎细胞因子（TNF-α、IL-6 等）的转录与合成的关键调控因子^[24]。所以，通过 NF-κB 信号通路调节机体免疫炎症反应，可以积极改善肥胖所致 NAFLD^[19,24]。

本研究显示，与正常组相比，模型组出现了许多与肥胖相关症状，包括 NAFLD、高脂血症、肝功能损伤、氧化还原状态失衡和炎症。玉竹多糖处理组在减轻体重，血脂，氧化应激和脂肪源性和炎性细胞因子方面发挥了重要作用。在玉竹多糖干预下，肥胖大鼠的体重和肾周脂肪质量均有不同程度的降低，其中高剂量组的玉竹多糖效果最好（*P*<0.05）；肥胖大鼠的血清中 TC、TG 和 LDL-C 的水平减少，而 HDL-C 水平增多，尤其是高剂量组效果明显（*P*<0.05）；低、中和高剂量的玉竹多糖均极显著降低了高脂饮食诱导的肥胖大鼠的血清 ALT 和 AST 水平（*P*<0.01）；结合大鼠肝脏组织切片的油红 O 染色发现，高脂饮食组脂滴明显高于正常组，并且随着玉竹多糖浓度的增加，其脂滴数量明显减少，肥胖大鼠肝脏脂质积累现象得到显著改善；不同剂量的玉竹多糖不仅能够提升抗氧化酶（SOD、GSH-Px、CAT）水平，降低机体内的 MDA 水平，且呈剂量效应；玉竹多糖下调了肥胖大鼠肝脏组织的炎症因子 TNF-α 和 IL-6 mRNA 的表达，降低 TNF-α 和 IL-6 的释放量和 p-p65 的蛋白表达。其中，中浓度和高浓度玉竹多糖抑制 p65 的磷酸化的效果越来越好。玉竹多糖抑制 TNF-α 和 IL-6 的释放的机制可能与抑制 NF-κB（p65）磷酸化，下调促炎因子 TNF-α 和 IL-6 mRNA 和蛋白表达有关。

综上所述，玉竹多糖可有效改善肥胖大鼠的肥胖和

NAFLD，其机制可能与调节机体免疫反应，维持脂质正常代谢，减轻肝脏组织炎症反应，增强肝功能和降低脂质过氧化水平带来的毒性反应有关（图 7）。在本实验浓度范围内，其处理效果与浓度呈正相关，高剂量组（600 mg/kg）玉竹多糖对肥胖大鼠的治疗作用相对最佳。我们的实验为揭示玉竹多糖减肥和预防 NAFLD 疾病作用提供了科学数据。但机体内信号通路错综复杂^[25]，玉竹多糖可有效改善肥胖大鼠的肥胖和 NAFLD 的分子作用机制可能不是唯一，今后可以结合基因组学和蛋白质组学等分子生物学技术做进一步的深入研究。

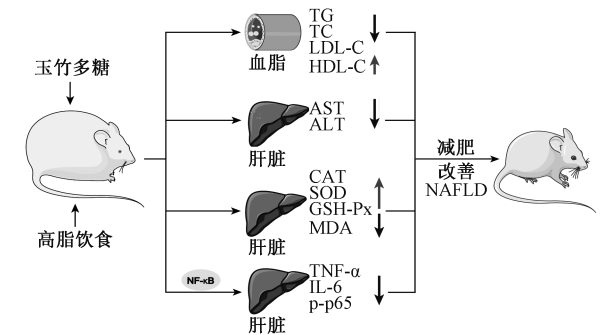


图 7 玉竹多糖对高脂饮食诱导的肥胖大鼠的减肥和预防 NAFLD 作用可能的机制

参考文献：

[1] Rix I, Pedersen J S, Storgaard H, *et al*. Cardiometabolic effects of antidiabetic drugs in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2019, 39(2): 122-127.

[2] Cheng M, Zhang X, Miao Y J, *et al*. The modulatory effect of (-) -epigallocatechin 3-O- (3-O-methyl) gallate (EGCG3" Me) on intestinal microbiota of high fat diet-induced obesity mice model[J]. *Food Res Int*, 2017, 92: 9-16.

[3] Spiegelman G B, Flier J S. Obesity and the regulation of energy balance[J]. *Cell*, 2001, 104(4): 531-543.

[4] 温馨园, 温馨, 王 甜, 等. 玉竹多糖的提取与脱蛋白的工艺研究[J]. *广东畜牧兽医科技*, 2019, 44(2): 36-41.

[5] 王 艳, 林禹翔, 康劲翮, 等. 玉竹多糖对高脂饲料喂养的小鼠脂代谢的影响[J]. *营养学报*, 2018, 40(4): 353-359.

[6] Yan H L, Lu J M, Wang Y F, *et al*. Intake of total saponins and polysaccharides from polygonatum kingianum affects the gut

microbiota in diabetic rats[J]. *Phytomedicine*, 2017, 26(3): 45-54.

[7] Gu M, Zhang Y, Fan S J, *et al.* Extracts of rhizoma polygonati odorati prevent high-fat diet-induced metabolic disorders in C57BL/6 mice[J]. *Plos One*, 2013, 8(11): 237-245.

[8] Shu X S, Lv J H, Tao J, *et al.* Antihyperglycemic effects of total flavonoids from polygonatum odoratum in STZ and alloxan-induced diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(3): 539-543.

[9] 宗鑫妍, 徐德昌, 聂少平, 等. 玉竹多糖分离纯化、理化性质及抗氧化功能[J]. 南昌大学学报 (理科版), 2019, 43(1): 70-75.

[10] 王丽华, 李 佳, 黄 伟, 等. 电针对肥胖大鼠白色脂肪组织过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α 、解耦联蛋白 1 的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(8): 495-500.

[11] 张 莉, 张福奎. 非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(27): 3860-3869.

[12] Lavie C J, Milani R V. Obesity and cardiovascular disease: the hippocrates paradox? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(4): 677-679.

[13] Adiels M, Olofsson S O, Taskinen M R, *et al.* Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1225-1236.

[14] Wang J, Cao Y P, Wang C T, *et al.* Wheat bran xylooligosaccharides improve blood lipid metabolism and antioxidant status in rats fed a high-fat diet[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 86(3): 1192-1197.

[15] Wu J W, Wang S P, Alvarez F, *et al.* Deficiency of liver adipose triglyceride lipase in mice causes progressive hepatic steatosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 122-132.

[16] Kalender Y, Yel M, Kalender S. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats; The effects of vitamin E and catechin[J]. *Toxicology*, 2005, 209(1): 39-45.

[17] Yin J M, Sun L B, Zheng J S, *et al.* Copper chelation by trientine dihydrochloride inhibits liver RFA-induced inflammatory responses *in vivo*. [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(12): 1009-1020.

[18] Maury E, Brichard S M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 314(1): 1-16.

[19] Gil A, Aguilera C M, Gil-Campos M, *et al.* Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98(S1): S121-S126.

[20] 王 涛, 梁慧丽. 慢性乙型病毒性肝炎患者中血清 HBsAg 水平与 HBV DNA 及肝功能的关系[J]. 河南医学研究, 2019, 28(7): 1303-1304.

[21] Wang S, Zhang J, Zhu L, *et al.* Association between liver function and metabolic syndrome in Chinese men and women [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 44844.

[22] 俸家富, 涂植光. 肝功能相关的血清酶学研究进展[J]. 医学综述, 2007, 13(3): 225-231.

[23] Fan J H, Liu Y Q, Yin S P, *et al.* Small dense LDL cholesterol is associated with metabolic syndrome traits independently of obesity and inflammation[J]. *Nutr Metab*, 2019, 16(1): 7.

[24] 刘鸣昊, 张丽慧, 马庆亮, 等. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1820-1825.

[25] Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets[J]. *Nutrients*, 2013, 5(4): 1218-1240.