

引用:李樱楠,张雨轩,刘海涛,等. 芝麻酚抗肝损伤作用研究进展[J]. 现代中医药,2024,44(5):6-9.

芝麻酚抗肝损伤作用研究进展^{*}

李樱楠 张雨轩 刘海涛 张盼盼 仵琼 谢允东^{**}

(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘要:肝脏是人体重要的器官之一,具有多种生理功能,包括生物转化、代谢、合成及解毒等,容易受到内部或外部因素的刺激影响而导致肝脏损伤。饮食、化合物、药物、重金属等是导致肝脏损伤的常见因素。芝麻酚是芝麻中的一种有效成分,在减轻氧化应激、抗炎以及改善代谢等方面具有显著的作用,对肝损伤表现出明显的保护作用。通过对国内外相关文献分析,系统地对芝麻酚在保肝活性方面的相关研究进展进行了总结,以期对芝麻酚的进一步研究提供参考。

关键词:芝麻酚;肝损伤;氧化应激;炎症;代谢

中图分类号:R575

文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)05-0006-04

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.05.002

Research Progress on Anti Liver Injury Effect of Sesamol

LI Yingnan ZHANG Yuxuan LIU Haitao ZHANG Panpan WU Qiong XIE Yundong

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

Abstract: The liver is one of the important organs in the human body, with various physiological functions including biotransformation, metabolism, synthesis, and detoxification. It is easily affected by internal or external factors, leading to liver damage. Diet, compounds, drugs, heavy metals, and other factors are common causes of liver damage. Sesamol is an effective ingredient in sesame, which has significant effects in reducing oxidative stress, anti-inflammatory, and improving metabolism, and shows obvious protective effects against liver injury. Through the analysis of relevant literature at home and abroad, this paper systematically summarizes the research progress on the hepatoprotective activity of sesamol, in order to provide reference for further research on sesamol.

Key words: Sesamol; Liver injury; Oxidative stress; Inflammation; Metabolism

芝麻酚,又名3,4-亚甲二氧基苯酚,是芝麻油的重要成分。近年来有很多研究显示,芝麻酚对肝损伤具有显著的保护作用。因此,本文系统地对芝麻酚的保肝作用及其机制进行综述。

1 芝麻酚对四氯化碳诱导的慢性肝毒性的保护作用

研究发现^[1],采用芝麻酚负载固体脂质纳米颗粒制剂(S-SLNs)为药物形式,给予四氯化碳肝毒性模型小鼠S-SLNs之后,实验组小鼠肝脏组织结构明显改善,血清肝损伤标志物(ALT、AST和LDH)的含量升高情况明显改善,氧化应激减弱,促炎细胞因子

抑制,表明S-SLNs对此类慢性肝毒性具有保护作用。因此,将芝麻酚包装在合适的输送系统中可以显著提高其生物制药性能,并有助于对抗四氯化碳诱导的肝毒性。

2 芝麻酚对硝酸铅和氯化镉诱导肝毒性的保护作用

研究表明^[2],对于硝酸铅和氯化镉诱导肝毒性的机制主要为两种:第一种机制是ROS和活性氮的形成;第二种机制是通过抑制细胞的抗氧化酶来实现的。由于铅和镉对半胱氨酸等氨基酸中的-SH基团具有较高的亲核力,使得铅和镉对功能性巯基

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82204790);大学生创新创业训练计划项目(202110716021)

^{**} 通讯作者:谢允东,副教授。E-mail:eng0522@126.com

(SH)抑制改变了酶的抗氧化活性,导致抗氧化酶如SOD、CAT、GST和GPx的活性下降,最终导致肝毒性的形成。芝麻酚对铅和/或镉处理可提高抗氧化酶活性,降低MDA水平,表明芝麻酚对铅和/或镉引起的氧化损伤具有保护作用。

3 芝麻酚对高脂诱导的肝脏脂肪变性的保护作用

脂肪变性是肝细胞胞浆内出现脂肪滴,常见于缺氧、缺血、中毒、感染等因素影响肝细胞脂肪代谢平衡,出现脂质在细胞内堆积^[3-9]。由于脂肪合成或输入过多,如肥胖病及糖尿病;脂肪氧化利用障碍,如中毒性肝炎;脂蛋白形成和输出障碍,如化学性肝炎。重度脂肪变性可引起肝功能衰竭,甚至肝细胞坏死^[10-23]。

3.1 芝麻酚对高脂诱导肝脏脂肪变性的保护作用

有研究^[24]为了探讨芝麻酚对肥胖小鼠肝脏中脂质积累产生的活性氧的清除作用及其保护机制。研究通过对氧化应激的标志物,参与刺激氧化应激和炎症的重要酶以及Nrf2的核转录进行检测。研究显示,慢性高脂饮食(HFD)组小鼠血清MDA水平显著升高,而芝麻酚显著降低了血清MDA水平,这表明芝麻酚处理后HFD诱导的氧化应激得到了改善。此外,HFD组SOD水平显著降低,而芝麻酚可显著升高SOD水平。其次芝麻酚显著抑制了HFD诱导的肝酶CYP2E1和NOX2的活性,从而减轻氧化应激。其原因可能是CYP2E1作为一个重要的转录因子,增加MDA,降低SOD水平^[4]。CYP2E1的缺失或阻断可能抑制氧化应激^[25-26]对脂肪肝产生保护作用。另外,研究发现经过芝麻酚处理的小鼠其HO-1和NQO1的表达水平显著上调,表明芝麻酚在脂肪肝变性的情况下可以激活Nrf2蛋白的表达。此外,芝麻酚可以对慢性高脂饮食(a chronic high fat diet,HFD)诱导的肝脏炎症反应起到保护作用,结果显示,由HFD诱导的小鼠其NF-κB和TNF-α表达较正常小鼠显著提高,芝麻酚处理后的HFD小鼠炎症细胞因子表达下降,表明芝麻酚抑制了HFD诱导的转录因子NF-κB的激活,并减弱了促炎分子TNF-α的表达,达到抗炎作用。

3.2 芝麻酚通过调节骨骼肌糖脂代谢来抑制中年

消化性肥胖小鼠的代谢紊乱 有研究发现^[27],芝麻酚可减轻中年小鼠的体重,减轻肥胖相关代谢综合征。用芝麻酚治疗后,肌肉代谢紊乱有所减弱。它

增加了GLUT4的表达,下调了PDK4的水平,使得葡萄糖摄取和氧化的增加。同时,芝麻酚降低了SREBP-1c的表达,上调了HSL的磷酸化和CPT-1α的水平,导致脂肪生成下降,脂解和脂质氧化增加。此外,研究显示HFD组小鼠体重较正常小鼠显著增高,而芝麻酚干预的HFD小鼠体重降低,表明芝麻酚可抑制HFD诱导的小鼠肥胖。芝麻酚可以调节糖脂代谢,其机制可能与激活SIRT1/AMPK信号通路有关^[28]。SIRT1在AMPK^[8]激活中起到至关重要的作用,它是调节糖脂代谢的一种关键蛋白,为了进一步阐明芝麻酚对其代谢调节作用的分子机制,实验在小鼠骨骼肌中检测到SIRT1的含量,发现在衰老和肥胖小鼠中,骨骼肌中SIRT1水平显著降低。而经过芝麻酚处理后,SIRT1的含量显著增加,从而影响AMPK来维持葡萄糖和脂质的稳态。

3.3 芝麻酚对脂肪变性HepG2细胞的保护作用

研究^[27]表明,芝麻酚可以通过PPAR信号通路改善脂肪变性HepG2细胞的肝脏脂质积累和氧化应激。在体外研究中发现,芝麻酚可降低高油酸与胆固醇诱导HepG2细胞内的甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)含量,减轻氧化应激。芝麻酚通过干预激活的PPAR信号通路,使PPARs显著上调其下游相关蛋白的表达,诱导脂肪酸氧化和胆固醇外排、分解代谢,从而抑制脂肪变性HepG2细胞中的脂质积累和肝脂肪变性。

4 芝麻酚对中药黄药子肝损伤的保护作用

黄药子对甲状腺疾病等有显著临床疗效^[29-38],但长期或大量使用会导致肝损伤。研究表明^[39],黄药子作用于肝细胞诱发产生大量活性氧(ROS)并累积于肝细胞内,过量ROS的产生超出了抗氧化体系的抗氧化能力,从而诱导肝损伤。与正常组小鼠所比较,给予黄药子的小鼠体内肝功能指标ATL,AST,TbIL水平均显著增高,但给予芝麻酚后对其各项指标均有改善作用,说明芝麻酚对于黄药子有诱导的肝损伤有明显改善作用。此外,芝麻酚还通过抑制肝脏炎症反应来介导肝损伤保护作用。NF-κB与机体炎症反应关系密切^[40-41],磷酸化后进入细胞核调控下游系列炎性因子的表达,研究结果显示给予黄药子提取物后,小鼠肝组织中p-NF-κB p65,TNF-α,IL-6蛋白表达水平均显著升高,说明肝组织产生了炎症反应。给予芝麻酚干预后,p-NF-κB

p65、TNF- α 、IL-6 蛋白表达水平均显著下降,说明芝麻酚对黄药子诱导小鼠肝脏产生的炎症反应有显著抑制作用,可能与其抑制 NF- κ B 磷酸化有关。Nr2 是调控细胞氧化损伤的关键转录因子,可与抗氧化物元件(ARE)结合调控抗氧化物的表达,Nr2 被激活可诱导其下游 HO-1 的表达及其他的抗氧化酶的表达^[42-44]。研究结果^[39]显示,给予黄药子 75% 乙醇提取物后,血浆中抗氧化酶 SOD,CAT,GSH 水平均显著降低,脂质过氧化产物 MDA 水平显著增加,肝组织中 Nr2 和 HO-1 表达水平均显著下调,说明黄药子诱导小鼠产生了氧化应激,给予芝麻酚干预后,抗氧化酶水平显著升高,脂质过氧化产物 MDA 含量显著减少,肝组织中 Nr2 和 HO-1 表达水平显著升高。表明芝麻酚对黄药子诱导小鼠肝损伤具有保护作用。

5 小结

芝麻酚对四氯化碳、重金属、高脂、中药等导致的肝损伤具有显著的保护作用,对肝损伤的保护作用机理主要表现在以下方面:①抑制氧化应激;②抑制炎症因子相关基因表达;③改善脂肪变性;④调节骨骼肌糖脂代谢来抑制的代谢紊乱。尽管对于芝麻酚改善肝损伤的研究取得了一定的进展,但需要进一步扩大芝麻酚对肝损伤保护的研究以及相关肝损伤保护的机制研究,为芝麻酚的应用提供更多的理论支持。

参考文献

[1] SINGH N, KHULLAR N, KAKKAR V, et al. Hepatoprotective effects of sesamol loaded solid lipid nanoparticles in carbon tetrachloride induced sub-chronic hepatotoxicity in rats[J]. Environmental Toxicology, 2016, 31(5): 520-532.

[2] BAŞ H, APAYDIN FG, KALENDER S, et al. Lead nitrate and cadmium chloride induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: protective effects of sesamol on biochemical indices and pathological changes [J]. Journal of Food Biochemistry, 2021, 45(7): e13769.

[3] 张秀琳, 汪茂荣. 单味中药对酒精性肝病的治疗作用研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(4): 124-129.

[4] 孟霞, 李梦, 翟亚南, 等. 小鼠慢性肝损伤周期性病变研究 [J]. 实验动物科学, 2019, 36(5): 54-59.

[5] 韩乐, 郑旭锐. 慢性乙型肝炎从肾论治理论探讨 [J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(1): 44-46.

[6] 程贤文, 王振东, 崔翔, 等. 中医证型与肝纤维化及细胞因子关系分析 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(6): 46-49.

[7] 朱婷婷, 施卫兵. 施卫兵教授论治慢性乙型病毒性肝炎经验总结 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(5): 25-27.

[8] 周文伟, 王邦才. 王邦才教授治疗非酒精性脂肪性肝炎经验 [J]. 陕西中医药大学学报, 2016, 39(3): 43-45.

[9] 王秋红, 杨欣, 王蒙, 等. 黄芩与黄柏协同保护黄药子致肝毒性的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 898-903.

[10] 李丽红, 李欣, 李硕, 等. PGC-1 α 在槲皮素通过雌激素样作用减轻 FFA 诱导肝细胞脂肪变性中的机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 47-54.

[11] 薛婷婷, 郑明明, 李洁, 等. α -亚麻酸植物甾醇酯调节自噬改善油酸诱导的 HepG2 细胞脂肪变性 [J]. 现代预防医学, 2022, 49(16): 2918-2923, 2950.

[12] 李丽红, 李欣, 李硕, 等. 解偶联蛋白 2 在槲皮素改善肝细胞脂肪变性中的作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16): 1892-1896.

[13] 杜杰, 韩丽. 连续和间歇有氧运动对高脂饮食诱导的肝脂肪变性的改善作用及机制研究 [J]. 中国体育科技, 2022, 58(8): 68-75.

[14] 郭雅雯, 王晓楠, 曹宇, 等. 乙型肝炎病毒所致慢性肝病病人肝脏铁沉积和脂肪变性的 MRI 定量研究 [J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(3): 249-254.

[15] 李会鹏, 庞道睿, 刘瑶瑶, 等. 肉桂游离酚提取物改善非酒精性肝细胞脂肪变性的活性研究 [J]. 南方农业学报, 2022, 53(3): 879-890.

[16] 林艺, 郑媛媛, 陈旭东, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者肝脏脂肪变性严重程度和脂质特征分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(3): 311-314.

[17] 彭晓娟, 钟绿, 吴楚添, 等. 青钱柳多糖和青钱柳黄酮对非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病模型大鼠血液代谢指标及肝脏病变的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(10): 1838-1847.

[18] 王凯, 孙超, 董冲, 等. 儿童肝移植术后早期新发非酒精性脂肪性肝病八例临床分析 [J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(9): 534-538.

[19] 陈凤, 黄伟强, 李晓鹤, 等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝患者的肝组织学分析 [J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(4): 261-265.

[20] 马文婷, 刘旭凌, 陶乐, 等. 下瘀血汤对酒精性肝病小鼠肝脏炎症和脂肪变性的改善作用 [J]. 中国肝病杂志(电子版), 2021, 13(2): 40-51.

[21] 徐若蕙, 肖小莉, 潘家妹, 等. 苓桂术甘汤通过 Thrsp-Srebp1 通路改善高脂饮食诱导的大鼠脂肪变性 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3262-3266.

[22] 杨丕坚, 夏宁. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂与非酒精性脂肪性肝病研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 536-540.

[23] 贾银钊, 权巧娟, 张勇. miR-484 通过靶向 SIRT1 介导细胞凋亡参与非酒精性脂肪肝性肝病损伤 [J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(8): 389-397.

[24] ZHENG WY, SONG ZY, LI S, et al. Protective effects of sesamol against liver oxidative stress and inflammation in high-fat diet-induced hepatic steatosis [J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4484.

[25] JIAN T, AO XC, WU YX, et al. Total sesquiterpene glycosides from

Loquat (Eriobotrya japonica) leaf alleviate high-fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease through cytochrome P450 2E1 inhibition[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie,2017,91:229-237.

[26] JIAN T, WU YX, DING XQ, et al. A novel sesquiterpene glycoside from Loquat leaf alleviates oleic acid-induced steatosis and oxidative stress in HepG2 cells[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie,2018,97:1125-1130.

[27] SHI LK, KARRAR E, WANG XG. Sesamol ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in steatosis HepG2 cells via the PPAR signaling pathway[J]. Journal of Food Biochemistry,2021,45(11):e13976.

[28] LI CX, GAO JG, WAN XY, et al. Allyl isothiocyanate ameliorates lipid accumulation and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease via the Sirt1/AMPK and NF- κ B signaling pathways[J]. World Journal of Gastroenterology,2019,25(34):5120-5133.

[29] 朱大诚,况东,徐丽婷,等. 黄药子药理作用及临床应用[J]. 中国老年学杂志,2022,42(1):239-243.

[30] 巴明玉,余丹丹,王嫻,等. 燕树勋应用黄药子治疗甲状腺疾病经验[J]. 河南中医,2021,41(5):719-721.

[31] 谢敏,龚甜,赵勇,等. 黄药子及其组方在甲状腺疾病中的应用[J]. 江西中医药,2018,49(11):74-77.

[32] 赵许杰,闫雪生,孙丹丹. 黄药子的药理作用和临床研究进展[J]. 药物评价研究,2012,35(2):147-149.

[33] 李雨泽,辛卫平. 张瑞林教授治疗甲状腺疾病的经验[J]. 中医药导报,2011,17(8):7-10.

[34] 苏莉,王鹏,朱建华. 黄药子毒性研究进展[J]. 基层中药杂志,2002,16(6):51-52.

[35] 李万贵. 中药治疗甲状腺机能亢进 34 例[J]. 陕西中医,1993,14(5):196.

[36] 王振坤,肖淑春. 甲状腺机能亢进的中医治疗概况[J]. 河南中医,1988,8(2):45-47.

[37] 张笑平. 甲状腺疾病治验[J]. 中医杂志,1987,28(12):17-18.

[38] 张俊文. 中医对甲状腺机能亢进的治疗[J]. 西安交通大学学报(医学版),1979(1):118-121.

[39] HARDIE DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function[J]. Genes & Development,2011,25(18):1895-1908.

[40] 谢允东,王小平,何世鹏. 芝麻酚对模型小鼠肝损伤的改善作用[J]. 中国药业,2021,30(18):37-41.

[41] 王晓晨,吉爱国. NF- κ B 信号通路炎症反应[J]. 生理科学进展,2014,45(1):68-71.

[42] 吴亚楠,赵鹏翔,马雪梅. NF- κ B 研究进展及其与炎症的关系[J]. 安徽农业科学,2012,40(34):16533-16535,16601.

[43] 乔丽杰,王延让,张明. Nrf2/HO-1 通路在氧化损伤保护机制中研究进展[J]. 中国职业医学,2013,40(1):82-84.

[44] 王甜甜,陈淳媛,杨雷,等. Nrf2/HO-1 信号轴在氧化应激性疾病中的机制[J]. 中南大学学报(医学版),2019,44(1):74-80.

(修回日期:2022-12-19 编辑:崔春利)