

DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2025.04.003

櫻桃李多酚提取物缓解小鼠非酒精性脂肪肝的代谢组学分析

任佳宝¹, 曾卫军¹, 苏黑艳·帕尔哈提¹, 黄伟伟¹, 郝春林¹, 李艳红^{1*}, 何恩鹏^{2*}

(1. 新疆师范大学生命科学院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆师范大学体育学院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要: 为探究櫻桃李多酚提取物(*P. cerasifera* polyphenol extract, PPE)对非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠肝脏的保护作用及其潜在的保肝机制,以PPE干预高脂饮食诱导的NAFLD小鼠,对其血清生化指标、肝脏病理变化及肝脏非靶向代谢组进行分析。结果表明,PPE能显著降低NAFLD小鼠血清甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total-cholesterol, TC)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)含量及肝脏小叶内炎症、脂肪变性和气球样变性。PPE能逆转NAFLD小鼠肝脏代谢物变化,并通过增强机体抗氧化活性来缓解NAFLD,从对照(CON,灌胃0.3 mL/d生理盐水)组、模型(HFD,灌胃0.3 mL/d生理盐水)组和多酚给药[HFD+H,灌胃400 mg/(kg·d)PPE,0.3 mL]组中共筛选出41个差异代谢物,主要富集于嘧啶代谢、蛋白质消化和吸收、代谢途径、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢和ABC转运蛋白等通路中。

关键词: 櫻桃李;多酚提取物;非酒精性脂肪肝病;小鼠;非靶向代谢组学

Metabolomic Analysis of *P. cerasifera* Polyphenol Extract in Alleviating Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Mice

REN Jiabao¹, ZENG Weijun¹, Suheiyang·PAERHATI¹, HUANG Weiwei¹, HAO Chunlin¹, LI Yanhong^{1*}, HE Enpeng^{2*}

(1. School of Life Sciences, Xinjiang Normal University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Institute of Physical Education, Xinjiang Normal University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

Abstract: This study aimed to explore the protective effect of *P. cerasifera* polyphenol extract (PPE) on the liver of mice with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its potential hepatoprotective mechanism. PPE was utilized to intervene in high-fat diet-induced NAFLD mice, and the serum biochemical indicators, liver pathological changes, and liver non-targeted metabolome of the mice were analyzed. The results showed that PPE could significantly reduce serum triglycerides (TG), total-cholesterol (TC), aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT), content as well as inflammation, steatosis, and ballooning degeneration in liver lobules in mice with NAFLD. PPE could reverse the changes in liver metabolites in NAFLD mice and alleviate NAFLD by enhancing the body's antioxidant activity. A total of 41 differential metabolites were screened out from the CON (control, intragastric administration of 0.3 mL/d saline) group, HFD (high fat diet, intragastric administration of 0.3 mL/d saline) group, and HFD+H [high fat diet and high-dose PPE, intragastric administration of 0.3 mL of 400 mg/(kg·d) PPE] group, mainly enriching in pyrimidine metabolism, protein digestion and absorption, metabolic pathways, glycine, serine and threonine metabolism, ABC transporters, and other pathways.

Key words: *P. cerasifera*; polyphenol extract; non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); mice; non-targeted metabolomics

基金项目:新疆维吾尔自治区高校科研计划项目(XJEDU2023J031);新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01A100,2021D01A120)
作者简介:任佳宝(1999—),男(汉),硕士研究生,研究方向:应用生物化学。

*通信作者:李艳红(1981—),女(汉),副教授,研究方向:应用生物化学;何恩鹏(1983—),男(汉),教授,研究方向:运动人体科学。

引文格式:

任佳宝,曾卫军,苏黑艳·帕尔哈提,等. 櫻桃李多酚提取物缓解小鼠非酒精性脂肪肝的代谢组学分析[J]. 食品研究与开发, 2025, 46(4): 19-25.

REN Jiabao, ZENG Weijun, Suheiyang·PAERHATI, et al. Metabolomic Analysis of *P. cerasifera* Polyphenol Extract in Alleviating Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Mice[J]. Food Research and Development, 2025, 46(4): 19-25.

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为一类由肥胖引起的全球性代谢性疾病,主要表现为脂质合成速率大于脂质消耗速率所引起的肝脏脂质堆积^[1]。截至2022年,NAFLD患者占全球总人数的30%,且其患病率持续增加^[2]。越来越多的流行病学研究表明,NAFLD与非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)和原发性肝癌(hepatic cell carcinoma, HCC)的发生密切相关^[3]。然而,NAFLD的发病机制复杂导致目前仍无有效获批药物用于该类疾病的临床治疗^[4]。植源性天然化合物种类丰富、生物活性多样,能通过多靶点、多机制共同改善因肝脏脂质堆积造成的氧化应激、细胞炎症和胰岛素抵抗,有望成为NAFLD防治的新方法^[5]。

櫻桃李(*P. cerasifera*)属蔷薇科李属,落叶灌木或乔木,其野生种在我国仅分布于新疆伊犁地区霍城县大、小西沟^[6-7]。有研究表明,该果实富含氨基酸、维生素、多酚、多糖、有机酸等营养物质^[8],常被当地牧民加工成果酱、果脯,具有悠久的食用历史。张姣姣等^[9-10]通过体内、外实验证实櫻桃李果实多酚提取物具有良好的抗氧化、抗炎活性,能降低肝脏高水平的丙二醛(malondialdehyde, MDA),增加肝脏超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量,减少肝脏脂质堆积和促炎因子介导的炎症应答,从而保护肥胖小鼠肝脏免受损伤。此外,刘伟等^[11]研究发现,櫻桃李枝、叶的不同萃取相多酚提取物亦具有相同的抗氧化特性,且抗氧化活性与多酚提取物极性相关。Ren等^[12]研究发现,櫻桃李多酚提取物(*P. cerasifera* polyphenol extract, PPE)能通过胆固醇代谢和胆汁酸代谢缓解小鼠的NAFLD。然而,PPE对NAFLD小鼠肝脏具体代谢的影响仍不明确,有待进一步研究。

该文以PPE为材料,干预长期高脂饮食诱导的NAFLD小鼠模型,通过对小鼠血清生化指标、肝脏病理切片和肝脏非靶向代谢组的检测来探究PPE对NAFLD小鼠肝脏的保护作用及其潜在的保肝机制,以期深入研究PPE改善NAFLD小鼠肝脏代谢机制提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 材料和试剂

野生櫻桃李红果于2022年8月下旬采于新疆伊

犁霍城县大西沟, -20℃冰箱中保存。野生櫻桃李红果经去核,匀浆,浸提液(甲醇:水:甲酸=90:9:1,体积比)提取,离心(3 000 r/min, 10 min),旋转蒸发, AB-8大孔树脂纯化和冷冻干燥后得到PPE干粉^[9]。-20℃储存用于后续试验。

ICR小鼠:新疆医科大学动物实验中心[实验动物生产许可证号:SCXK(新)2018-0002];甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total-cholesterol, TC)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒:南京建成生物工程研究所有限公司;福林酚试剂(S30000):上海源叶生物科技有限公司。普通饲料和60%高脂饲料(HF60):戴茨生物科技(无锡)有限公司。

1.2 仪器和设备

数显控温电热套(SXKW):北京市永光明医疗仪器有限公司;旋转蒸发仪(RE-2000A)、循环水真空泵(SHZ-III):上海亚荣生化仪器厂;酶标分析仪(AMR-100):杭州奥盛仪器有限公司;切片机(KD3390):金华科迪仪器设备有限公司;荧光显微镜(80i):日本尼康公司。

1.3 试验方法

1.3.1 非酒精性脂肪肝小鼠建模及分组

36只4周龄的ICR小鼠在标准环境(25℃、相对湿度50%、12/12h昼夜循环)下,经1周普通饲料的适应性喂养后,随机分为对照组(CON, n=13)、模型组(HFD, n=23)。模型组给予11周60%高脂饲料喂养,对照组给予普通饲料喂养,不限制饮水。以组织形态学和血脂变化作为NAFLD建模是否成功的评价标准。当NAFLD小鼠建模成功后,被随机分为模型组(HFD, n=10)和多酚给药组(HFD+H, n=10)。HFD+H组按400 mg/(kg·d)的剂量给药,灌胃体积为0.3 mL,每日1次,连续干预24周;CON组和HFD组给予等体积的生理盐水作为对照。干预结束后,收集各组小鼠静脉血、肝脏组织用于血清生化指标、肝脏病理切片和肝脏代谢组检测。

1.3.2 血清TG、TC检测

按试剂盒操作说明分别对各处理组小鼠血清中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)水平进行定量检测与分析。

1.3.3 小鼠肝脏组织切片

10%福尔马林溶液固定的各处理组肝组织,经清

水冲洗、梯度乙醇水溶液(30%、50%、75%、90%、95%、100%)脱水及二甲苯透明后,依次包埋到石蜡中。获得4 μm 厚的肝脏组织切片后,用苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色,并在荧光显微镜明场下观察拍照。

1.3.4 小鼠肝脏代谢组测定

将收集的小鼠肝组织在液氮中速冻后,采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(ultra-high performance liquid chromatography - quadrupole electrostatic field orbital trap mass spectrometry, UHPLC-QE-MS)技术进行肝脏非靶向代谢组测定。操作步骤:准确称取25 mg 的肝脏样品并加入1 mL 的提取液(甲醇:乙腈:水=2:2:1, 体积比, 含内标物质, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预冷), 经研磨、超声、静置、离心(12 000 r/min, 15 min)后得到的样品上清液。样品上清液在 Waters ACQUITY UPLC BEH C18 (150 mm \times 2.1 mm, 1.7 μm)液相色谱柱中进行色谱分离并通过 Orbitrap Exploris 120 高分辨质谱仪的平

行反应监测模式(parallel reaction monitoring, PRM)进行质谱分析后,对得到的原始数据进行筛选用于肝脏代谢组的定量分析。液相色谱 A 相为 5 mmol/L 的乙酸铵水溶液, B 相为乙腈。柱温箱温度为 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, 样品盘温度设为 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 进样体积为 2 μL 。

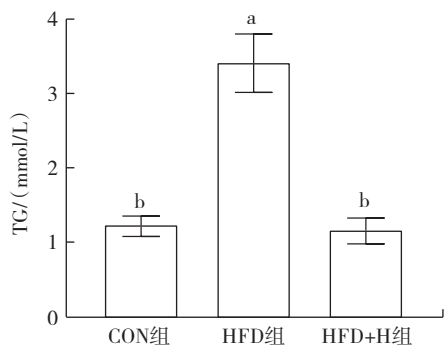
1.4 统计分析

采用 SPSS 21.0 软件和 Graphpad 8.0 对所有血清生化数据进行统计学分析和作图。代谢组数据均使用 R 语言(4.2.1 版本)进行分析和作图。所有数据均以平均值 \pm 标准差表示。 $P<0.05$ 被认为具有统计学差异。

2 结果与分析

2.1 櫻桃李多酚提取物对 NAFLD 小鼠血清生化指标的影响

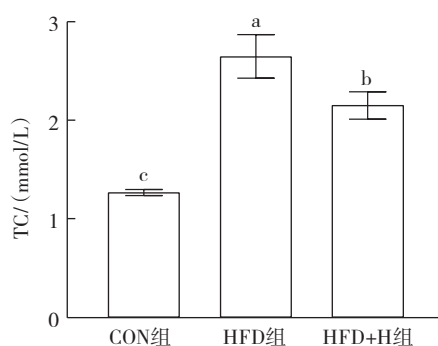
櫻桃李多酚提取物对 NAFLD 小鼠血清 TG、TC、AST 和 ALT 水平的影响见图 1~图 4。



不同小写字母表示存在显著性差异($P<0.05$)。

图1 櫻桃李多酚提取物对 NAFLD 小鼠血清 TG 的影响

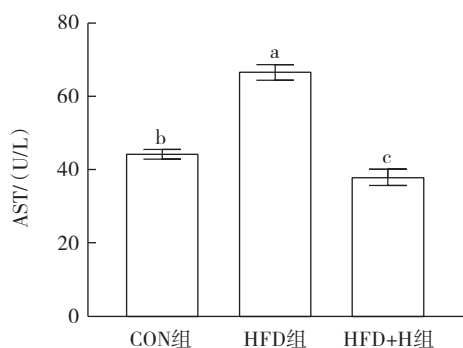
Fig.1 Effects of *P. cerasifera* polyphenol extract on serum TG in NAFLD mice



不同小写字母表示存在显著性差异($P<0.05$)。

图2 櫻桃李多酚提取物对 NAFLD 小鼠血清 TC 的影响

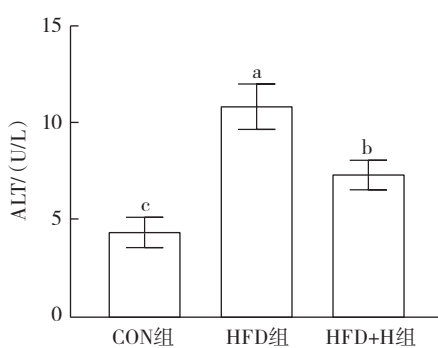
Fig.2 Effects of *P. cerasifera* polyphenol extract on serum TC in NAFLD mice



不同小写字母表示存在显著性差异($P<0.05$)。

图3 櫻桃李多酚提取物对 NAFLD 小鼠血清 AST 的影响

Fig.3 Effects of *P. cerasifera* polyphenol extract on serum AST in NAFLD mice



不同小写字母表示存在显著性差异($P<0.05$)。

图4 櫻桃李多酚提取物对 NAFLD 小鼠血清 ALT 的影响

Fig.4 Effects of *P. cerasifera* polyphenol extract on serum ALT in NAFLD mice

肝脏是重要的代谢器官,主要参与脂质的外源消化、吸收以及内源合成、分解。长期暴露于高脂饮食,肝细胞中脂质异常堆积、变性会直接引发肝细胞损伤^[13-14]。若肝细胞受损会导致其细胞膜通透性增加,致使血清中转氨酶活性升高^[15]。因此,甘油三酯

(TG)、总胆固醇(TC)、谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)常作为 NAFLD 发生的诊断指标被检测。由图 1~图 4 可知,与 CON 组相比,HFD 组小鼠血清中 TG、TC、AST 和 ALT 水平均显著升高($P<0.05$),表明长期高脂饮食导致 HFD 组小鼠的肝脏出现明显的脂质

堆积、变性和损伤。HFD+H组小鼠血清中TG、TC、AST和ALT水平较HFD组显著降低,说明PPE能有效减轻NAFLD小鼠肝脏的脂质堆积、变性和损伤,具有良好的保肝效果。

2.2 櫻桃李多酚提取物对NAFLD小鼠肝脏组织形态的影响

櫻桃李多酚提取物对NAFLD小鼠肝脏组织形态的影响见图5。

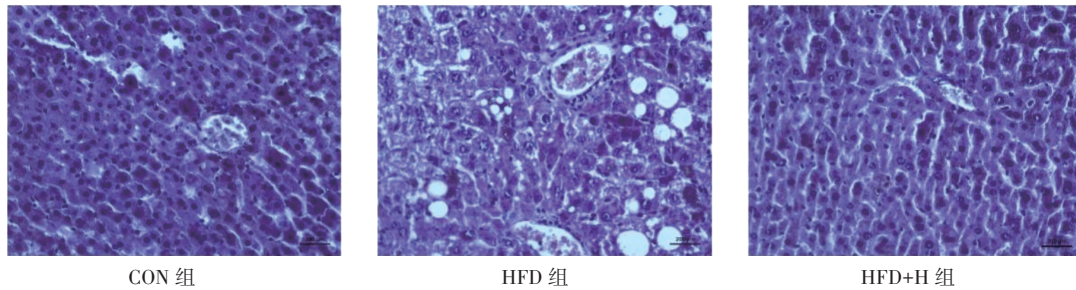


图5 櫻桃李多酚提取物对NAFLD小鼠肝脏组织形态的影响

Fig.5 Effects of *P. cerasifera* polyphenol extract on liver tissue morphology in NAFLD mice

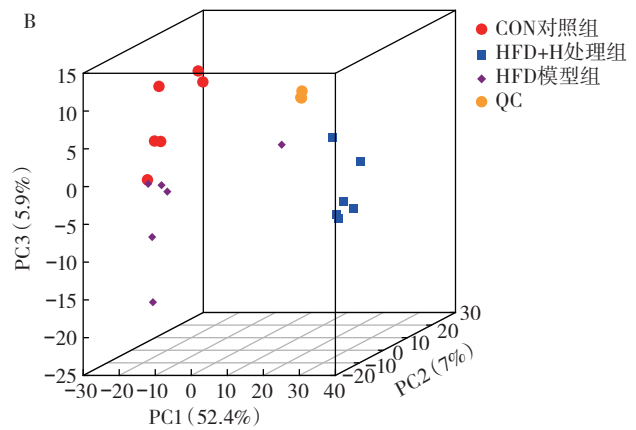
NAFLD的组织病理学特征主要表现为肝细胞脂肪变性、小叶内炎症以及肝细胞气球样变性^[16-17]。由图5可知,HFD组小鼠肝脏组织较CON组出现明显的肝脏小叶内炎症、脂肪变性和气球样变性。与HFD组小鼠肝脏组织相比,HFD+H组小叶内炎症、脂肪变性和气球样变得到逆转,表明PPE对NAFLD小鼠具有显著的治疗效果。

2.3 櫻桃李多酚提取物对NAFLD小鼠肝脏代谢组的影响

2.3.1 数据质量评价

代谢组数据能准确体现机体已经发生的变化,而代谢组数据是否可靠主要取决于检测系统的稳定性,故评价检测系统稳定性和检测方法重复性的质量控制(quality control, QC)样本能直观反映代谢组数据的好坏^[18]。对肝脏非靶向代谢组数据进行主成分分析(principle components analysis, PCA),结果见图6。随即对3组样本进行正交偏最小二乘法判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA),结果见图7。

由图6可知,QC样本并未表现出离散现象,说明此次肝脏代谢组数据的可靠性及重复性良好。图7结果显示HFD组和CON组以及HFD+H组和HFD组的



A. 二维PCA得分图;B. 三维PCA得分图。

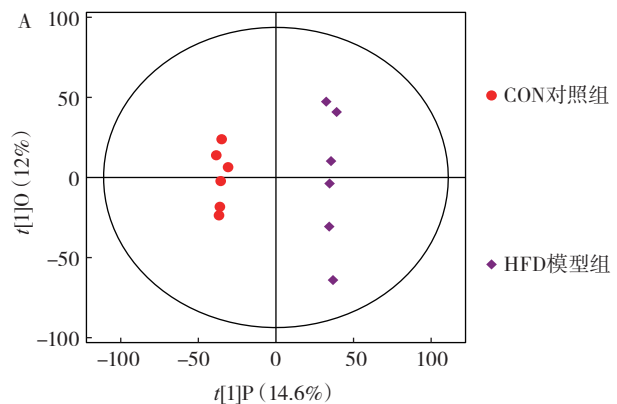
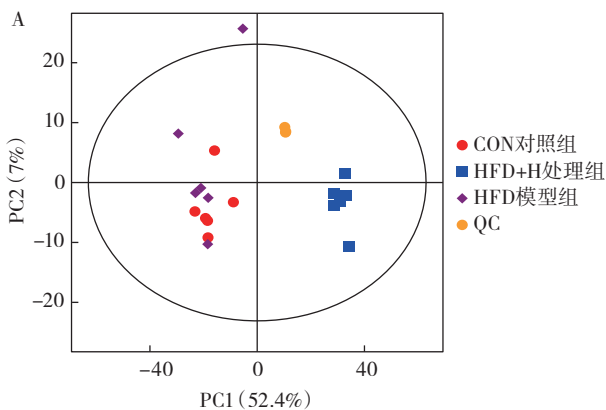
图6 3组样本间的PCA得分图

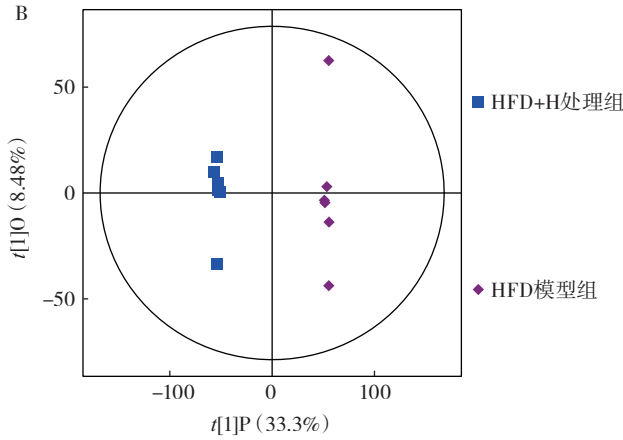
Fig.6 PCA score plot between three groups of samples

各样本分离明显,说明HFD组和CON组以及HFD+H组和HFD组之间的代谢组差异较大。

2.3.2 差异代谢物筛选

以OPLS-DA多元统计分析得到的变量投影重要性(variable importance in the projection, VIP)>1和单因素方差分析的 $P<0.05$ 为依据,对3组小鼠肝脏差异代谢物进行两两分析并绘制韦恩图,结果见图8。





A. HFD 组和 CON 组; B. HFD+H 处理组和 HFD 模型组。

图 7 OPLS-DA 得分图

Fig.7 OPLS-DA score plot between two groups

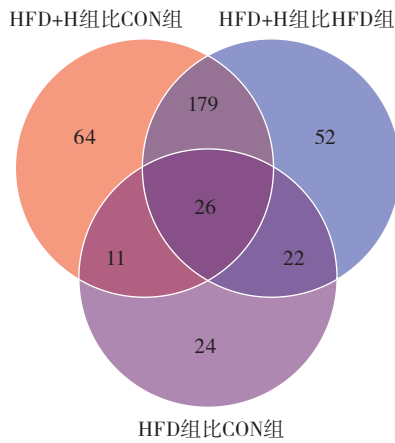


图 8 3 组小鼠肝脏差异代谢物韦恩图

Fig.8 VENN diagram of differential metabolites in livers of mice in three groups

由图 8 可知, HFD 组与 CON 组间共筛选到 83 个差异代谢物, 其中, 45 个代谢物下调, 38 个代谢物上调; HFD+H 组与 HFD 组共筛选到 279 种差异代谢物, 其中, 139 个代谢物下调, 140 个代谢物上调。

CON、HFD 和 HFD+H 3 组小鼠肝脏差异代谢物见表 1。

由表 1 可知, 在 CON、HFD 和 HFD+H 3 组中共筛选出 41 个差异代谢物。与 CON 组相比, HFD 组中甜菜碱、脱氢抗坏血酸、精氨酸、衣康酸等显著降低; 而 PPE 干预对以上代谢物均具有显著的逆转效果。甜菜碱可由动物体代谢胆碱获得, 具有提供甲基、稳定胞内渗透压, 促进脂质代谢、清除自由基和减少促炎因子分泌等功能^[19-20]。有学者认为体内甜菜碱含量降低或不足将引发 NAFLD 的发生^[21]。在本研究中, HFD 小鼠肝脏中甜菜碱的含量极显著下降, 表明小鼠 NAFLD 形成; 而在樱桃李多酚干预后, 小鼠肝脏中甜菜碱含量显著上升。精氨酸是构成蛋白质的常见氨基酸之一,

表 1 CON、HFD 和 HFD+H 3 组小鼠肝脏差异代谢物
Table 1 Differential metabolites in livers of mice in CON, HFD and HFD+H groups

| 序号 | 代谢物名称 | 保留时间/s | 质荷比 m/z | 采集模式 | HFD 组比 CON 组 | HFD+H 组比 HFD 组 |
|----|---|-----------|---------|------|--------------|----------------|
| 1 | 甜菜碱 | 351.711 | 118.09 | POS | ↓* | ↑# |
| 2 | 乙酰甘氨酸 | 49.041 9 | 116.03 | NEG | ↓# | ↑* |
| 3 | 甘油醛 | 148.006 | 89.02 | NEG | ↓# | ↑* |
| 4 | 丙酰肉碱 | 299.094 | 218.14 | POS | ↓* | ↑* |
| 5 | 2-吡咯烷酮 | 374.276 | 100.08 | POS | ↑# | ↓* |
| 6 | 2,5-二氯-羧基亚甲基丁-2-烯-4-内酯 | 378.894 | 208.94 | POS | ↑# | ↓# |
| 7 | 甘油酸 | 315.718 5 | 105.02 | NEG | ↓# | ↑# |
| 8 | L-苏氨酸 | 369.627 | 120.07 | POS | ↓# | ↑# |
| 9 | 硫酸吡啶酚 | 27.013 6 | 212.00 | NEG | ↑# | ↓* |
| 10 | 脱氢抗坏血酸 | 112.014 5 | 173.01 | NEG | ↓# | ↑* |
| 11 | 儿茶素 | 74.270 75 | 289.07 | NEG | ↓* | ↑* |
| 12 | β-D-半乳糖 | 361.952 5 | 179.06 | NEG | ↓# | ↑* |
| 13 | L-鼠李糖 | 147.401 | 209.07 | NEG | ↓* | ↑* |
| 14 | 二十二碳五烯酸 (22n-3) | 37.388 9 | 329.25 | NEG | ↑# | ↓* |
| 15 | 脯氨酰天冬酰胺 | 363.827 | 230.11 | POS | ↓# | ↑* |
| 16 | 2-糠酸 | 57.135 25 | 111.01 | NEG | ↓* | ↑* |
| 17 | PC[22:5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)/20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)] | 177.548 | 854.55 | POS | ↑* | ↓* |
| 18 | D-葡萄糖醛酸内酯 | 172.423 | 221.03 | NEG | ↓* | ↑* |
| 19 | N-甲基螺油菜酚 | 351.705 | 283.06 | POS | ↓* | ↑* |
| 20 | D-木酮糖 | 308.782 | 149.04 | NEG | ↓# | ↑* |
| 21 | 1'-O-乙酰帕西林 | 228.993 | 478.26 | POS | ↓* | ↑# |
| 22 | 3'-葡萄糖基-2',4',6'-三羟基苯乙酮 | 259.173 | 331.10 | POS | ↑# | ↓# |
| 23 | 5,6-二氢-5-羟基-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 | 165.08 | 229.08 | POS | ↑* | ↓# |
| 24 | 精氨酸 | 383.523 | 176.10 | POS | ↓# | ↑* |
| 25 | 3α,4,5,7α-四氢-5-羟基-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮 | 447.55 | 168.07 | POS | ↑* | ↓# |
| 26 | 6-磷酸果糖 | 169.136 | 259.02 | NEG | ↓# | ↑# |
| 27 | 3-羟基戊二酸 | 94.793 3 | 147.03 | NEG | ↓* | ↑* |
| 28 | 衣康酸 | 115.913 | 129.02 | NEG | ↓* | ↑* |
| 29 | 磺草唑胺 | 462.133 | 415.99 | NEG | ↑# | ↓* |
| 30 | 胞苷 | 509.05 | 242.08 | NEG | ↓* | ↑* |
| 31 | [12]-姜辣素 | 167.866 | 377.27 | NEG | ↓* | ↑# |
| 32 | 山竹醇 A | 373.124 | 487.10 | POS | ↑* | ↓* |
| 33 | 7-甲基黄嘌呤 | 338.161 | 165.04 | NEG | ↓# | ↑* |
| 34 | 苏氨酸-苏氨酸 | 78.234 2 | 221.11 | POS | ↑# | ↓# |
| 35 | L,L-环(亮氨酸脯氨酸) | 247.428 | 211.14 | POS | ↑# | ↓# |
| 36 | 酒渣碱 | 463.065 | 309.09 | POS | ↑* | ↓* |
| 37 | 3-甲基腺嘌呤 | 178.67 | 150.08 | POS | ↓# | ↑# |
| 38 | PS[20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)/18:1(9Z)] | 211.817 | 808.51 | POS | ↑# | ↓* |
| 39 | 4-羟基苯基丙酮酸 | 89.640 3 | 179.03 | NEG | ↓* | ↑* |
| 40 | 3-甲基鸟嘌呤 | 193.535 | 166.07 | POS | ↑# | ↓* |
| 41 | 5,7-二羟基黄酮 | 445.185 | 277.05 | POS | ↑* | ↓# |

注: ↑表示上调, ↓表示下调。#表示差异显著, P<0.05; *表示差异极显著, P<0.01。

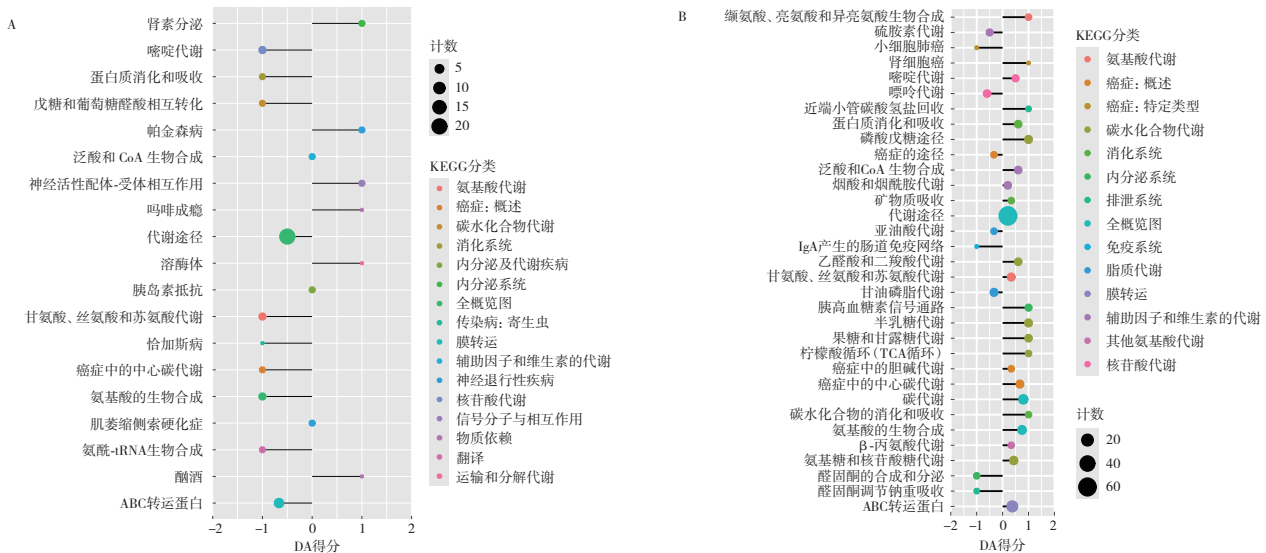
可被精氨酸酶代谢为鸟氨酸和尿素。有研究表明,NAFLD患者血浆中精氨酸水平较低^[22];而适当给予精氨酸补充剂能有效缓解NAFLD向NASH的发展^[23]。櫻桃李多酚干预使小鼠肝脏中精氨酸的水平得到提升,说明櫻桃李多酚能够抑制NAFLD的发展。脱氢抗坏血酸与抗坏血酸在生物体内共同组成氧化还原系统,具有抗氧化、抗炎活性。此外,衣康酸可减轻高尿酸诱导的氧化应激和肝脏脂肪变性^[24]。在櫻桃李多酚

干预下,小鼠肝脏中脱氢抗坏血酸和衣康酸含量的增高表明櫻桃李多酚通过增强肝脏的抗氧化活性调节体内的代谢异常。

2.3.3 差异代谢物的京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析

差异代谢物 KEGG 通路富集分析见图 9。

由图 9 可知,相比于 CON 组, HFD 组差异代谢物



A. HFD 组比 CON 组; B. HFD+H 组比 HFD 组。

图 9 差异代谢物 KEGG 通路富集分析

Fig.9 KEGG pathway enrichment analysis of differential metabolites

所富集的嘧啶代谢,蛋白质消化和吸收,代谢途径,甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢,氨基酸的生物合成,氨酰-tRNA 生物合成和 ABC 转运蛋白等被显著下调;相比于 HFD 组,多酚干预后差异代谢物所富集的缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成,嘧啶代谢,蛋白质消化和吸收,磷酸戊糖途径,代谢途径,甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢,碳代谢,氨基糖和核苷酸糖代谢和 ABC 转运蛋白等被显著上调。由此可知,嘧啶代谢、蛋白质消化和吸收、代谢途径、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、氨基酸的生物合成和 ABC 转运蛋白是 HFD 组比 CON 组和 HFD+H 组比 HFD 组共有的差异代谢通路,是 PPE 缓解 NAFLD 作用机制中具有重要作用的代谢通路。

3 结论

本文以 PPE 干预长期高脂喂养建成的 NAFLD 小鼠模型,通过对小鼠血清生化指标、肝脏病理切片和肝脏非靶向代谢组的检测来探究 PPE 对非酒精性脂肪小鼠肝脏的保护作用,及其潜在的保肝机制。研究结果表明,PPE 干预能显著降低 NAFLD 小鼠血清中高水平的 TG、TC、AST 和 ALT,且有效减少 NAFLD 小鼠肝脏小叶内炎症、脂肪变性和气球样变性。基于代谢组

学分析,在 CON、HFD 和 HFD+H 3 组中最终筛选出 41 个差异代谢物,其中,HFD+H 组小鼠肝脏中甜菜碱、脱氢抗坏血酸、精氨酸、衣康酸等含量极显著增加,且差异代谢物主要富集在嘧啶代谢、蛋白质消化和吸收、代谢途径、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢和 ABC 转运蛋白等通路中,揭示 PPE 能通过增强机体抗氧化活性来缓解 NAFLD。

参考文献:

- [1] YOUNOSSI Z, ANSTEE Q M, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2018, 15(1): 11-20.
- [2] YOUNOSSI Z M, GOLABI P, PAIK J M, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347.
- [3] ANSTEE Q M, REEVES H L, KOTSILITI E, et al. From NASH to HCC: Current concepts and future challenges[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(7): 411-428.
- [4] IRUZUBIETA P, BATALLER R, ARIAS-LOSTE M T, et al. Research priorities for precision medicine in NAFLD[J]. Clinics in Liver Disease, 2023, 27(2): 535-551.
- [5] 余孝游, 蒋建东, 王璐璐. 天然来源化合物治疗非酒精性脂肪

- 性肝病研究进展[J]. 药学报, 2022, 57(2): 265-270.
- YU Xiaoyou, JIANG Jiandong, WANG Lulu. Research progress of natural-derived compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2022, 57(2): 265-270.
- [6] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志: 第三十八卷[M]. 北京: 科学出版社, 1986.
- Flora of China Editorial Committee, Chinese Academy of Sciences. Flora of China: Volume 38 [M]. Beijing: Science Press, 1986.
- [7] FAUST M, SURÁNYI D. Origin and dissemination of plums[J]. Horticultural Reviews, 1999, 17: 331-379.
- [8] 刘伟, 姚思辰, 黄贤敏, 等. 樱桃李中功能成分研究进展[J]. 食品研究与开发, 2021, 42(6): 211-218.
- LIU Wei, YAO Sichen, HUANG Xianmin, et al. Advances on functional components in *Prunus cerasifera*[J]. Food Research and Development, 2021, 42(6): 211-218.
- [9] 张姣姣, 吐克孜·吾守尔, 黄伟伟, 等. 樱桃李多酚抗氧化活性及对肥胖小鼠肝脏的保护作用[J]. 现代食品科技, 2022, 38(10): 40-46.
- ZHANG Jiaojiao, TUKEZI·Wushouer, HUANG Weiwei, et al. Antioxidant activities of *Prunus cerasifera* polyphenols and their protective effects on the livers of obese mice[J]. Modern Food Science and Technology, 2022, 38(10): 40-46.
- [10] 张姣姣, 苏黑艳·帕尔哈提, 吐克孜·吾守尔, 等. 樱桃李多酚类物质成分鉴定及其改善脂代谢的作用研究[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(7): 1283-1290.
- ZHANG Jiaojiao, Suheiyani PAERHATI, Tukezi WUSHOUER, et al. Polyphenols from *Prunus cerasifera* Ehr. improve lipid metabolism via AMPK signaling pathway[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2022, 38(7): 1283-1290.
- [11] 刘伟, 李紫薇, 陈文强, 等. 新疆野生樱桃李枝、叶不同萃取部位抗氧化活性研究[J]. 食品工业科技, 2016, 37(3): 119-122.
- LIU Wei, LI Ziwei, CHEN Wenqiang, et al. Study on antioxidant activity of different parts partitioned from *Prunus divaricata* Ldb branches and leaves in Xinjiang[J]. Science and Technology of Food Industry, 2016, 37(3): 119-122.
- [12] REN J B, ZHANG X, HEIYAN-PERHAT S U, et al. Therapeutic role of polyphenol extract from *Prunus cerasifera* Ehrhart on non-alcoholic fatty liver[J]. Plants, 2024, 13(2): 288.
- [13] BECHMANN L P, HANNIVOORT R A, GERKEN G, et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases [J]. Journal of Hepatology, 2012, 56(4): 952-964.
- [14] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [15] 张丽杰. 血清转氨酶的测定及临床意义[J]. 中国医药指南, 2012, 10(9): 298-299.
- ZHANG Lijie. Determination and clinical significance of serum aminotransferase[J]. Guide of China Medicine, 2012, 10(9): 298-299.
- [16] GILL R M, KAKAR S. Nonalcoholic steatohepatitis: Diagnostic challenges[J]. Surgical Pathology Clinics, 2013, 6(2): 227-257.
- [17] SCHILD M H, GUY C D. Nonalcoholic steatohepatitis: Histopathology basics within a broader context[J]. Surgical Pathology Clinics, 2018, 11(2): 267-285.
- [18] 明亮, 赛娜, 其布勒, 等. 驼乳预防小鼠急性酒精性肝损伤的代谢组分析[J]. 中国食品学报, 2023, 23(1): 126-134.
- MING Liang, SAI Na, Qibule, et al. Metabolomic analysis of camel milk in preventing acute alcoholic liver injury in mice[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2023, 23(1): 126-134.
- [19] 张锐利, 张立武. 甜菜碱及其营养功能[J]. 中国食物与营养, 2005, 11(2): 23-24.
- ZHANG Ruili, ZHANG Liwu. Betaine and its nutrition function[J]. Food and Nutrition in China, 2005, 11(2): 23-24.
- [20] 冯亦唯, 耿雪, 张建红, 等. 补充甜菜碱对身体成分和运动表现的影响研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2023, 42(4): 309-317.
- FENG Yiwei, GENG Xue, ZHANG Jianhong, et al. Research progress on the effect of betaine supplementation on body composition and sports performance[J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2023, 42(4): 309-317.
- [21] SOOKOIAN S, PURI P, CASTAÑO G O, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine-insufficiency[J]. Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver, 2017, 37(4): 611-619.
- [22] AJAZ S, MCPHAIL M J, GNUDI L, et al. Mitochondrial dysfunction as a mechanistic biomarker in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Mitochondrion, 2021, 57: 119-130.
- [23] SELLMANN C, DEGEN C, JIN C J, et al. Oral arginine supplementation protects female mice from the onset of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Amino Acids, 2017, 49(7): 1215-1225.
- [24] ZHANG X, ZHI Y, ZAN X Y, et al. Immune response gene 1 deficiency aggravates high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via promotion of redox-sensitive AKT suppression[J]. Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease, 2023, 1869(4): 166656.

加工编辑:王雪

收稿日期:2024-03-01