

本文引文格式:侯新月,王娟,何叶,等.罗汉果皂苷 V 对高糖诱导 AML-12 细胞氧化损伤的保护作用[J].右江民族医学院学报,2025,47(3):375-380,386.

【论著与临床报道】

## 罗汉果皂苷 V 对高糖诱导 AML-12 细胞氧化损伤的保护作用

侯新月,王娟,何叶,陈旭

(桂林医科大学药学院,广西 桂林 541199)

**摘要:**目的 探讨罗汉果皂苷 V(MV)是否通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制高糖诱导的 AML-12 肝细胞凋亡及氧化应激,从而发挥肝细胞保护作用。方法 采用高浓度葡萄糖(144 mmol/L)构建 AML-12 肝细胞损伤模型;通过 CCK-8 法筛选 MV 的最佳干预浓度(70  $\mu$ mol/L);流式细胞术检测细胞凋亡及活性氧(ROS)水平;Western Blot 分析凋亡相关蛋白(BAX、Caspase-3)及 PI3K/Akt 通路关键分子(Akt、P-Akt)的表达。结果 高糖处理显著降低 AML-12 细胞活力并诱导凋亡,同时上调 BAX 和 Caspase-3 蛋白表达,促进 ROS 释放,抑制 PI3K/Akt 通路活性(P-Akt/Akt 比值下降)。MV 干预后,细胞活力提高,凋亡率降低,凋亡蛋白表达下调,ROS 生成减少,且 PI3K/Akt 通路活性显著增强。结论 MV 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制高糖诱导的 AML-12 肝细胞凋亡及氧化应激,对高糖环境下的肝细胞损伤具有保护作用。

**关键词:**罗汉果皂苷 V; AML-12 细胞;丝氨酸/苏氨酸激酶 B;高糖诱导的肝损伤模型;氧化损伤

**中图分类号:**R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2025)03-0375-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.001

### Protective effects of Mogroside V against high glucose-induced oxidative damage in AML-12 cells

HOU Xinyue, WANG Juan, HE Ye, CHEN Xu

(School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate whether mogroside V (MV) exerts hepatoprotective effects by inhibiting high glucose-induced apoptosis and oxidative stress in AML-12 hepatocytes through activation of the PI3K/Akt signaling pathway. **Methods** An AML-12 hepatocyte injury model was established using a high concentration of glucose (144 mmol/L). The optimal intervention concentration of MV (70  $\mu$ mol/L) was screened by the CCK-8 assay. Cell apoptosis and the level of reactive oxygen species (ROS) were detected by flow cytometry. The expression of apoptosis-related proteins (BAX, Caspase-3) and key molecules of the PI3K/Akt pathway (Akt, P-Akt) was analyzed by Western Blot. **Results** High glucose treatment significantly reduced the viability of AML-12 cells, induced apoptosis, up-regulated the expression of BAX and Caspase-3 proteins, promoted ROS release, and inhibited the activity of the PI3K/Akt pathway (decreased P-Akt/Akt ratio). After MV intervention, cell viability was enhanced, the apoptosis rate was reduced, apoptotic protein expression was down-regulated, ROS production was reduced, and the activity of the PI3K/Akt pathway was significantly enhanced. **Conclusion** MV can inhibit high glucose-induced apoptosis and oxidative stress in AML-12 hepatocytes by activating the PI3K/Akt signaling pathway, thereby exerting a protective effect on hepatocyte injury under high glucose conditions.

**Key words:** Mogroside V; AML-12 cells; serine/threonine-protein kinase B; high glucose-induced hepatic injury model; oxidative damage

**基金项目:**广西科技重大专项(桂科 AA23023035-7)

**第一作者:**侯新月,在读硕士研究生,研究方向:天然药物作用机理,E-mail:616302256@qq.com

**通讯作者:**陈旭,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:天然药物抗肿瘤抗炎的分子靶标发现、免疫药理,E-mail:chenxu@glmc.edu.cn

糖尿病作为全球公共卫生危机,其患病率在过去三十年间呈现指数级增长,我国已成为糖尿病患者数量最多的国家<sup>[1]</sup>。长期的高血糖导致的多器官并发症已成为糖尿病患者致残、致死的主要原因<sup>[2]</sup>。肝脏作为人体糖代谢的主要器官,同时也是高血糖累积的主要器官之一。糖尿病肝损伤(diabetic liver injury, DLI)是糖尿病发展和治疗过程中以肝组织或肝功能异常为特征的一种慢性并发症,主要表现为脂肪肝、肝纤维化、肝硬化甚至肝功能衰竭<sup>[3-4]</sup>。DLI的发病机制尚未完全阐明,但目前的研究发现氧化应激导致的肝细胞凋亡与 DLI 的发病机制密切相关<sup>[5]</sup>。研究发现肝脏特别容易受到高血糖引起的氧化应激和相关炎症的影响<sup>[6]</sup>。氧化诱导的损伤在肝细胞中积聚,最终会导致细胞死亡<sup>[7]</sup>。目前对于糖尿病肝损伤的相关研究较少,缺乏有效的治疗手段。因此寻求安全有效的治疗药物具有重要的现实意义,越来越多的研究发现天然植物成分对氧化损伤具有保护作用。

罗汉果皂苷 V(mogroside V, MV)是从罗汉果中提取的一种葫芦烷三萜甙类化合物,是罗汉果中的主要活性成分<sup>[8]</sup>。近年来研究发现 MV 具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等多重生物学活性<sup>[9]</sup>。已发现 MV 可通过激活 AMPK 来改善高脂饮食诱导的肝脂肪变性<sup>[10]</sup>;其抗氧化活性可以抑制氧化应激,减少糖尿病并发症发生<sup>[11]</sup>。但其对高糖诱导的肝细胞氧化损伤中的作用及机制并不清楚。PI3K/Akt 信号通路可调控细胞的增殖、凋亡和氧化应激等多种生物学过程<sup>[12]</sup>。Akt 被称为蛋白激酶 B(PKB),是 Akt/PI3K 信号通路中的关键蛋白,是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,一旦被磷酸化激活,它在各种人类癌症和氧化应激的进展中起着重要作用。研究发现 MV 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制的小鼠胰岛素瘤细胞 MIN6(Mouse Islet  $\beta$  cells MIN6, MIN6)细胞氧化损伤<sup>[13]</sup>。但 MV 是否会通过 PI3K/Akt 信号通路抑制高糖诱导的肝细胞氧化损伤尚不得知。基于上述问题,本研究通过使用高糖诱导的 AML-12 细胞氧化损伤模型,探讨 MV 是否通过激活 PI3K/Akt 信号通路,减轻高糖导致的肝细胞氧化损伤。

## 1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 AML-12 细胞(武汉普诺赛生命科技有限公司 货号:CL-0602);DMEM 培养基粉剂(美国 Gibco);四季青胎牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司);D-无水葡萄糖,细胞计数试剂盒-8, RIPA 裂解液(北京索莱宝科技有限公司);AnnexinV-FITC 细胞凋亡试剂盒(美国 BD 公司);BCA 蛋白质定量检测试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司);GAPDH 抗体,鼠抗和兔抗[艾比玛特医药科技(上海)有限公

司];P-Akt 抗体、BAX 抗体、Caspase-3 抗体(沈阳万类生物科技有限公司),Akt 抗体(美国 Abcam 公司);电致化学发光(ECL)超敏试剂(合肥白鲨生物科技有限公司);流式细胞仪(美国 BDInc);Galaxy 170 S 的 CO<sub>2</sub> 培养箱(德国 Eppendorf);A2-4S1 生物安全柜(新加坡 ESCO 公司);Infinite M200Pro 酶标仪(瑞士泰康公司);蛋白质电泳系统(美国 Bio-Rad 公司);蛋白质转印系统(美国生物-Rad 公司);高速冷冻离心机(美国 Thermo 公司);WS 台式低速离心机(湘仪离心设备股份有限公司);ECL 化学发光仪[伯乐生命医学产品(上海)有限公司]。

1.2 细胞培养 AML-12 细胞在含 10% 胎牛血清(FBS)和 1% 青霉素-链霉素的 DMEM 培养基中培养,以支持其生长和增殖。将细胞置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的湿化培养箱中培养,当细胞密度达到 80% 时进行传代,传代过程中,使用 0.25% 的胰蛋白酶消化细胞 1 min。

1.3 CCK-8 实验 通过 CCK-8 法评估 MV 对 AML-12 细胞的毒性。首先,取对数生长期的 AML-12 细胞进行胰蛋白酶消化并离心,随后将稀释后的细胞悬液接种于 96 孔板中,按  $1 \times 10^3$  个细胞/孔,并在 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养 24 h。接着,弃去培养基,向每孔加入不同浓度的 MV 溶液(0  $\mu$ mol/L、10  $\mu$ mol/L、20  $\mu$ mol/L、30  $\mu$ mol/L、40  $\mu$ mol/L、50  $\mu$ mol/L、60  $\mu$ mol/L、70  $\mu$ mol/L、80  $\mu$ mol/L),继续培养 48 h。之后,每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液,继续培养 2 h。培养结束后,在 490 nm 波长下酶标仪测定各孔的吸光度,并计算细胞存活率。

1.4 构建葡萄糖诱导下肝细胞损伤模型 融合至 90% 的 AML-12 肝正常细胞用胰酶消化后,按  $1 \times 10^3$  个细胞/孔,均匀接种于 96 孔板,接种后轻敲板侧壁 10 次使细胞均匀分布,显微镜下确认无聚集后置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱静置贴壁 8 h。将葡萄糖溶液用 DMEM 培养基稀释成不同浓度。细胞贴壁后吸弃原培养基,每孔换为 100  $\mu$ L 含不同浓度的葡萄糖溶液处理,按浓度梯度从低到高加样(0 mmol/L、8 mmol/L、16 mmol/L、36 mmol/L、72 mmol/L、144 mmol/L、288 mmol/L)。48 h 之后,每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 溶液,继续培养 2 h。培养结束后,在 490 nm 波长下酶标仪测定各孔的吸光度,并计算细胞存活率。

1.5 MV 给药剂量测定 将生长状态良好的 AML-12 细胞用胰蛋白酶消化后,加入 DMEM 培养基,按  $1 \times 10^3$  个细胞/孔,均匀接种于 96 孔板中。待细胞贴壁后,弃去培养基,除空白(Ctrl)组外,后 8 组每孔均加 144 mmol/L 的葡萄糖和不同浓度 MV 溶液(0  $\mu$ mol/L、30  $\mu$ mol/L、40  $\mu$ mol/L、50  $\mu$ mol/L、60

$\mu\text{mol/L}$ 、70  $\mu\text{mol/L}$ 、80  $\mu\text{mol/L}$ ), 将只加入 144 mmol/L 的葡萄糖组命名为模型(Glu)组。培养 48 h 后, 每孔加入 10  $\mu\text{L}$  CCK-8 溶液, 继续培养 2 h。培养结束后, 在 490 nm 波长下酶标仪测定各孔的吸光度, 并计算细胞存活率。

**1.6 流式细胞术 DHE 检测活性氧(reactive oxygen species, ROS)释放量** 取生长状态良好的 AML-12 细胞, 用 2 mL 的胰酶进行消化, 均匀分布于 6 孔板中, 待细胞密度达到 40% 时, 设置 5 组, Ctrl 组、Glu 组、MV 组(加入 70  $\mu\text{mol/L}$  MV 和 144 mmol/L 的葡萄糖溶液)和 NAC 组(加入 0.5 mmol/L N-乙酰半胱氨酸(N-Acetylcysteine, NAC)提前 1 h 敷育, 后加入 144 mmol/L 的葡萄糖溶液)、MV+NAC 组(加入 0.5 mmol/L NAC 提前 1 h 敷育, 后加入 70  $\mu\text{mol/L}$  MV 和 144 mmol/L 的葡萄糖溶液)。24 h 后每组加入 1 mL 0.25% 胰酶(含 EDTA)消化, 待细胞可吹散时, 加入 2 mL 新的完全培养基终止消化, 并转移至相应离心管中, 1 000 r/min, 5 min 离心后用 1.5 mL EP 管收集各组的沉淀, 并用 1×PBS 洗涤 2 次。用 1×PBS 稀释 DHE(Dihydroethidium)试剂溶液, 按 1:600 比例配置, 吸取 300  $\mu\text{L}$  至 1.5 mL EP 管中至覆盖底部细胞沉淀, 轻轻吹打使细胞重悬, 避光染色静置 30 min。每隔 10 min 轻轻吹打使底部沉淀重悬, 染色结束后离心去除上清后用 1×PBS 洗涤细胞并离心 2 次, 确保管内无大量染料。用移液枪加入适量 1×PBS 重悬后过 300 目筛网后进行上机检测。样品预处理过程中打开流式细胞仪自检, 进样针置于超纯水试管中, 最大流速吸取超纯水清洗 10 min。待收集至目标细胞数量后停止上样, 根据相关参数, 利用 Gate 设置目标区域, 记录对应组数据, 最后, 使用 Flowjo10.8 对数据进行分析。

**1.7 细胞凋亡检测** 取对数生长期的 AML-12 细胞消化后均匀的铺在 6 孔板中, 待细胞密度达到 60% 左右时, 按照实验分组分别加药到培养皿中, 设置 Ctrl 组、Glu 组、MV 组并加入相应浓度的药物孵育 48 h。小心收集 6 孔板中细胞培养液到 15 mL 离心管内备用。用 0.25% 胰酶消化至可轻松吹散, 随后加入 2 mL 新的培养基终止消化, 将细胞收集到 15 mL 离心管, 于 1 000 r/min 条件下离心 5 min。注意避免胰酶的过度消化。离心完成后, 小心弃去上清液, 再加入 1 mL PBS 将细胞重新混悬, 转移至新的 1.5 mL EP 管中于 1 500 r/min 条件下再次离心 5 min。弃去上清后, 加入 200  $\mu\text{L}$  Binding buffer, 5  $\mu\text{L}$  FITC 和 5  $\mu\text{L}$  PI, 室温避光孵育 30 min, 敷育过程中每隔 10 min 轻轻晃动 EP 管一次, 以改善染色效果。再加入 200  $\mu\text{L}$  Binding buffer, 300 目筛网过滤后, 使用流式细胞仪检

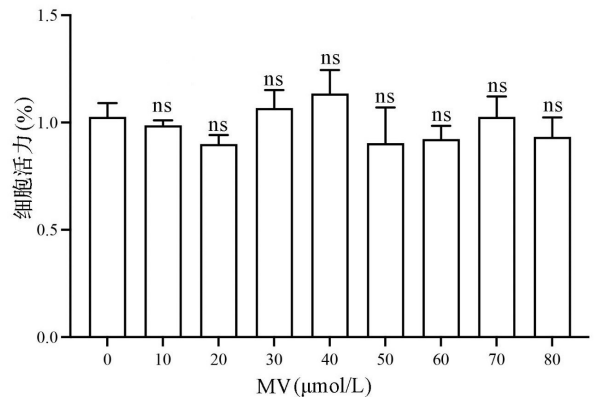
测细胞凋亡。

**1.8 Western Blot 检测相关蛋白的表达** 取对数生长期的 AML-12 细胞接种于 7 cm 培养皿中, 培养 24 h。按上述操作进行分组加药, 药物作用 48 h 后, 收集细胞沉淀。根据细胞沉淀量加入适量的 RIPA 强裂解液, 用 1 mL 的移液器将细胞沉淀吹散, 放置于冰上 30 min, 使得细胞沉淀得以充分裂解。12 000 r/min 离心 30 min, 将上清移至预冷的 1.5 mL EP 管中。BCA 定量试剂盒测定蛋白浓度。根据蛋白浓度以及所需体积, 并加入 5×SDS、ddH<sub>2</sub>O 使上样体积为 20  $\mu\text{L}$ 。根据蛋白分子量配制相应浓度的分离胶, SDS-PAGE 电泳分离 120 min, 转膜 60 min, 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h, 洗膜后分别加入相应的一抗(1:1 000), 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。PBST 洗膜 3 次, 室温孵育对应的二抗, 再洗膜 4 次。ECL 发光及进行灰度值计算分析。

**1.9 统计学方法** 数据采用 SPSS 27.0 统计进行统计学分析。两组样本间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MV 对 AML-12 细胞活力的影响** 在 AML-12 细胞中加入不同浓度 MV, 并在 24 h 后检测细胞活力, 结果发现 0~80  $\mu\text{mol/L}$  的 MV 浓度对 AML-12 细胞活力无明显影响(见图 1)。



注: 与 0  $\mu\text{mol/L}$  MV 比较, ns:  $P > 0.05$ 。

图 1 MV 对 AML-12 细胞活力的影响

**2.2 高糖诱导的肝细胞损伤模型的构建** 采用高浓度葡萄糖(glucose)构建肝细胞损伤模型, CCK-8 结果发现, AML-12 细胞在 144 mmol/L 和 288 mmol/L 的 glucose 干预下细胞活力明显下降(见图 2)。最终采用 144 mmol/L 的 glucose 浓度干预 AML-12 细胞, 构建肝细胞损伤模型, 用于后续实验。

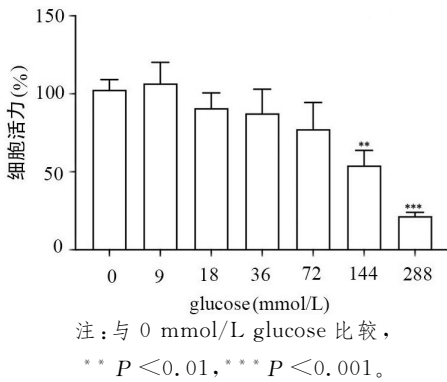


图 2 不同浓度的 glucose 对 AML-12 细胞活力影响

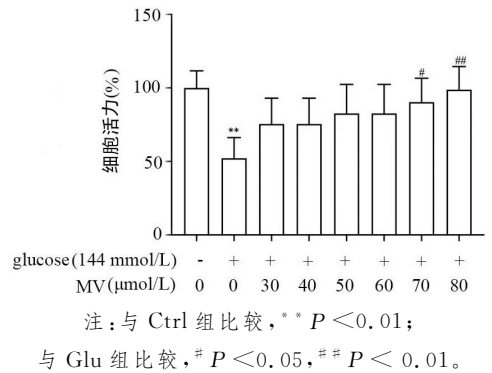


图 3 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞活力的影响

2.3 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞活力的影响  
为探究适宜的给药浓度,将 AML-12 细胞暴露在 144 mmol/L 的 glucose 浓度下,并加入不同浓度的 MV 干预,结果发现 70  $\mu\text{mol/L}$  和 80  $\mu\text{mol/L}$  的 MV 浓度增强了 AML-12 的细胞活力(见图 3)。根据剂量最小化原则,本研究选择 70  $\mu\text{mol/L}$  的 MV 浓度进行后续实验。

2.4 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞凋亡的影响  
为探究 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞凋亡的影响,本研究使用流式细胞术检测细胞的凋亡水平。结果发现高糖处理后,AML-12 细胞的凋亡水平显著上升,70  $\mu\text{mol/L}$  的 MV 干预可以抑制高糖诱导的 AML-12 细胞的凋亡(见图 4A、图 4B)。Western Blot 实验发现,AML-12 细胞经过高糖诱导后,凋亡蛋白 BAX 和 Caspase-3 的表达明显上调,MV 干预后上述凋亡蛋白表达下调(见图 4C~图 4E)。

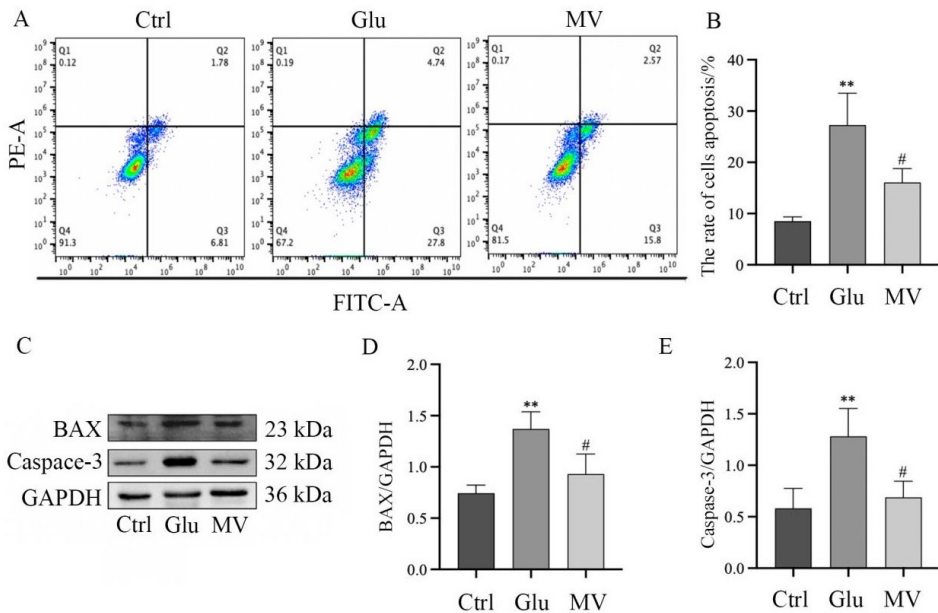
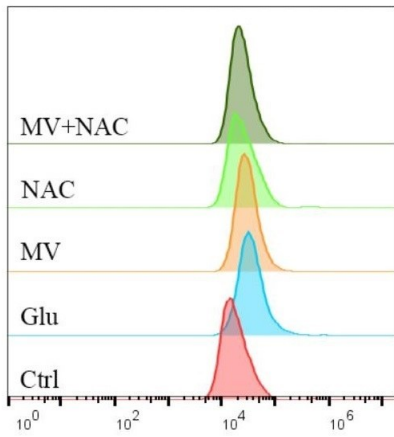


图 4 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞凋亡的影响

2.5 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞 ROS 水平的影响  
流式细胞术结果显示,144 mmol/L 的葡萄糖作用于 AML-12 细胞后,ROS 的释放明显增加,MV 的干预能显著减少 ROS 的释放。加入自由基清除剂 NAC 后,AML-12 细胞的 ROS 释放得到明显抑制,并且增强了 MV 对 ROS 释放的抑制作用(见图 5)。

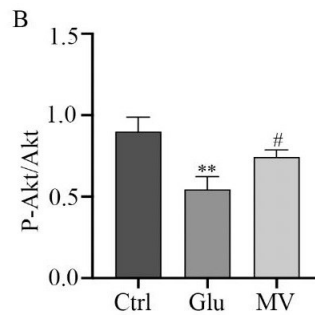
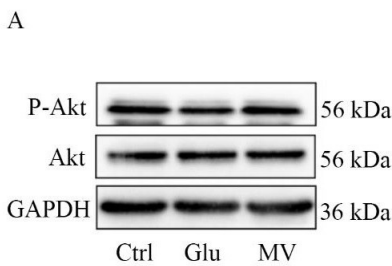
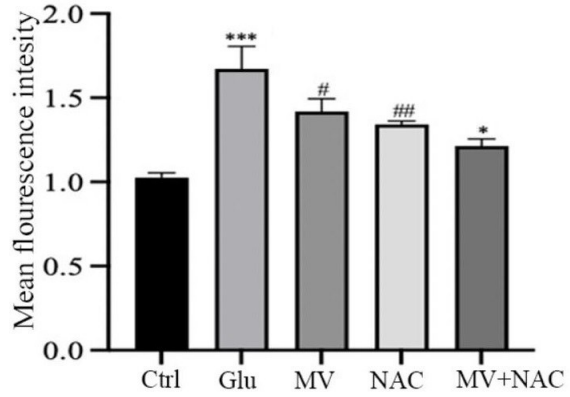
2.6 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞中 PI3K/Akt

信号通路的作用  
进一步通过 Western Blot 实验检测 Akt 和 P-Akt 的表达水平,以 P-Akt/Akt 的比值作为评价 PI3K/Akt 信号通路激活水平的指标。如图 6 结果所示,高糖处理显著下调了 AML-12 细胞中 P-Akt/Akt 的比值,MV 干预后 P-Akt/Akt 的比值显著上调。这些数据表明,MV 可以激活 AML-12 细胞中被高糖环境抑制的 PI3K/Akt 信号通路。



注:与 Ctrl 组相比,\*\*\*  $P < 0.001$ ;与 Glu 组相比,#  $P < 0.05$ ,##  $P < 0.01$ ;与 MV 组相比,\*  $P < 0.05$ 。

图 5 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞 ROS 水平的影响



注:与 Ctrl 组相比,\*\*  $P < 0.01$ ;与 Glu 组相比,#  $P < 0.05$ 。

图 6 MV 对高糖诱导的 AML-12 细胞中 PI3K/Akt 信号通路的作用

### 3 讨论

肝脏是维持葡萄糖稳态的重要调控器官,根据代谢需求可控制葡萄糖的储存和释放。在胰岛素抵抗状态或糖尿病中,肝脏葡萄糖释放的失调对这些疾病的病理生理学有显著影响,同时对肝脏自身造成损伤<sup>[14]</sup>。DLI 是糖尿病引起的肝脏慢性并发症,已成为非酒精性脂肪性肝病的主要原因之一。高糖环境下通过诱导氧化应激和代谢紊乱损伤肝细胞,导致肝细胞凋亡的出现<sup>[5]</sup>。本研究发现,MV 通过调控 BAX 和 Caspase-3 的表达含量,发挥抑制 AML-12 细胞凋亡的作用。在 AML-12 细胞中,高糖显著上调了促凋亡蛋白 BAX 和 Caspase-3 的表达,而  $70 \mu\text{mol/L}$  的 MV 干预可逆转这一现象。研究表明 p53 通过一条线性途径介导细胞凋亡,该途径涉及 BAX 转录激活、BAX 从细胞质向细胞膜的易位、线粒体释放细胞色素 c 和 Caspase-3 等的激活<sup>[15]</sup>。这与黄酮类化合物(如淫羊藿苷和槲皮素)通过调控 BAX、Caspase-3 表达抑制细胞凋亡的研究具有相似性<sup>[16-17]</sup>。值得注意的是,从罗汉果中提取的三萜皂苷类化合物 MV 也有调控 BAX 和 Caspase-3 表达的作用,提示其他的三萜皂苷类化合物是否具有类似的作用机制。葡萄糖诱导的肝细胞凋亡是氧化应激增加的结果,这可以从 ROS 水平、脂

质过氧化等的增加中得到证明<sup>[18]</sup>。研究表明<sup>[19]</sup>,BAX 被线粒体 ROS 募集到线粒体膜上,并诱导细胞色素 c 释放以切割 Caspase-3。ROS 清除剂 NAC 显著抑制 Bax-Bak 依赖性和非依赖性细胞凋亡。本研究发现 MV 显著降低 AML-12 细胞中的 ROS 水平,且与 NAC 联用时呈现协同效应。此外,本研究前期研究发现 MV 可以抑制  $\text{H}_2\text{O}_2$  对 MIN6 细胞造成的氧化应激损伤,并抑制细胞凋亡,这进一步证实了 MV 的抗氧化作用<sup>[13]</sup>。但是,本实验并未探讨 MV 对 AML-12 细胞中 ROS 和细胞凋亡之间的潜在联系,有待后续进一步研究。

进一步研究发现,MV 的加入激活了被高糖抑制的 PI3K/Akt 信号通路,此信号通路是细胞的关键调控通路。Akt 的激活进一步触发了多种靶蛋白的磷酸化,从而在细胞内发挥多样的生物学效应。据报道,PKB/Akt 通路控制的蛋白质可以预防或逆转凋亡信号通路并调节细胞存活<sup>[20]</sup>。糖原合酶激酶  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ) 是 PI3K/AKT 的下游底物和效应子,敲除 GSK3 $\beta$  逆转了细胞中 BAX、Caspase-3 和 Caspase-9 的增加以及 Bcl-2 的减少<sup>[21]</sup>。PI3K/Akt 信号通路能够通过上调下游的核因子 E2 相关因子(Nrf2)来维持细胞的抗氧化状态能力<sup>[22-23]</sup>。抗氧化反应主要由转录

因子 Nrf2 介导, Nrf2 被认为是抗氧化和细胞保护基因的主要调节因子<sup>[24]</sup>。有充分证据表明, 多种天然产物通过 ROS 的积累诱导细胞凋亡, ROS 是 PI3K/Akt 信号通路的抑制剂<sup>[25]</sup>。本研究发现 MV 的加入升高了 P-Akt/Akt 的比值, 增强 Akt 的磷酸化, 发挥抑制 AML-12 细胞氧化应激和凋亡的作用。MV 的抗凋亡与抗氧化作用与 PI3K/Akt 激活通过调控多种转录因子和氧化还原稳态等作用机制存在紧密联系。

此外, 研究证实同为天然植物来源的三萜皂苷类化合物人参皂苷 Rh1 表现出改善肝损伤作用的潜在机制与其抑制 T2DM 诱导的 Akt/FOXO1 信号通路激活的能力有关<sup>[26]</sup>, 人参皂苷 Rg5 也可以有效改善 db/db 小鼠的肝脏氧化应激和凋亡<sup>[27]</sup>。这些结果证实了部分三萜皂苷类化合物在治疗肝损伤上表现出了较好的治疗效果, 尤其是可以保护肝细胞减轻氧化应激的损伤, 为天然药物治疗糖尿病肝损伤提供了理论支撑。本研究揭示了 MV 对高糖诱导的 AML-12 肝细胞损伤的保护作用, 实验结果表明 MV 通过抑制细胞凋亡、减少 ROS 的释放及激活 PI3K/Akt 信号通路的途径发挥对受损 AML-12 细胞的保护作用。

#### 4 结论

MV 能够通过抑制细胞凋亡、减少 ROS 的释放及激活 PI3K/Akt 信号通路的途径, 减少高糖对 AML-12 细胞造成的氧化应激损伤。这些结果为 MV 在改善糖尿病肝损伤的作用上提供了理论支持。

#### 参考文献:

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119.

[2] HARDING J L, PAVKOV M E, MAGLIANO D J, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1):3-16.

[3] KUMAR S, DUAN Q H, WU R X, et al. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176:113869.

[4] ZHANG Y H, TAN X Y, CAO Y, et al. Punicalagin protects against diabetic liver injury by upregulating mitophagy and antioxidant enzyme activities[J]. *Nutrients*, 2022, 14(14):2782.

[5] WANG X R, YE S Y, TONG L G, et al. Inhibition of ROS/caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis alleviates high glucose-induced injury in AML-12 cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2024, 98:105840.

[6] BAE C S, LEE Y, AHN T. Therapeutic treatments for diabetes mellitus-induced liver injury by regulating oxidative

stress and inflammation[J]. *Appl Microsc*, 2023, 53(1):4.

[7] CICHOSZ-LACH H, MICHAŁ A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(25):8082-8091.

[8] 万艳娟, 吴军林, 吴清平. 功能性甜味剂罗汉果甜苷的生理功能及食品应用研究进展[J]. *食品与发酵科技*, 2015, 51(5):51-56.

[9] DUAN J J, ZHU D, ZHRNG X X, et al. *Siraitia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey: Research progress of its active components, pharmacological effects, and extraction methods[J]. *Foods*, 2023, 12(7):1373.

[10] LI L H, ZHRNA W F, WANG C, et al. Mogroside V protects against hepatic steatosis in mice on a high-fat diet and LO2 cells treated with free fatty acids via AMPK activation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:7826874.

[11] 关红艳, 付晶晶, 孙健, 等. 浅析罗汉果皂苷的提取方法及药用功能[J]. *广西农学报*, 2020, 35(1):61-64, 69.

[12] YAO Z, GAO G Y, YANG J W, et al. Prognostic Role of the activated p-AKT molecule in various hematologic malignancies and solid tumors: a meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:588200.

[13] 韩梦洁, 王娟, 刘国翔, 等. 罗汉果皂苷 V 通过 PI3K/Akt 通路抑制过氧化氢诱导的 MIN6 细胞氧化损伤[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(9):1363-1368.

[14] SCHATTENBERG J M, SCHOCHMANN M. Diabetes and apoptosis: liver[J]. *Apoptosis*, 2009, 14(12):1459-1471.

[15] SHEN Y, WHITE E. p53-dependent apoptosis pathways [J]. *Adv Cancer Res*, 2001, 82:55-84.

[16] WU X, ZHANG X N, SUN L L, et al. Icariin prevents depression-like behaviors in chronic unpredictable mild stress-induced rats through Bax/cytoplasm C/caspase-3 axis to alleviate neuronal apoptosis [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(7):196-204.

[17] YU W J, ZHU H L, HUANG R X, et al. Roles of Cyt-c/Caspase-9/Caspase-3/Bax/Bcl-2 pathway in Cd-induced testicular injury in rats and the protective effect of quercetin[J]. *Toxicol*, 2024, 237:107561.

[18] CHANDRASEKARAN K, SWAMINATHAN K, CHATTERJEE S, et al. Apoptosis in HepG2 cells exposed to high glucose[J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(2):387-396.

[19] SEERVI M, RANI A, SHARMA AK, et al. ROS mediated ER stress induces Bax-Bak dependent and independent apoptosis in response to Thioridazine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:200-209.

[20] RANE MJ, KLEIN JB. Regulation of neutrophil apoptosis by modulation of PKB/Akt activation[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(7):2400-2412.

(下转第 386 页)

- cancer[J]. Apoptosis,2023,28(5-6):783-795.
- [5] HASHEMI M,TAHERIAZAM A,DANEII P,et al. Targeting PI3K/Akt signaling in prostate cancer therapy[J]. J Cell Commun Signal,2023,17(3):423-443.
- [6] ZHU S,JIAO W H,XU Y L,et al. Palmitic acid inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis by suppressing the PI3K/Akt pathway[J]. Life Sci,2021,286:120046.
- [7] LI M X,CHE N,LIU X Z,et al. Dauricine regulates prostate cancer progression by inhibiting PI3K/AKT-dependent M2 polarization of macrophages[J]. Biochem Pharmacol,2023,217:115838.
- [8] LIN P,SUN X C,FENG T,et al. ADAM17 regulates prostate cancer cell proliferation through mediating cell cycle progression by EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. Mol Cell Biochem,2012,359(1-2):235-243.
- [9] PAVLENKO E,CABRON A S,ARNOLD P,et al. Functional characterization of colon cancer-associated mutations in ADAM17: modifications in the pro-domain interfere with trafficking and maturation[J]. Int J Mol Sci,2019,20(9):2198.
- [10] GNOSA S P,PUIG BLASCO L,PIOTROWSKI K B,et al. ADAM17-mediated EGFR ligand shedding directs macrophage-promoted cancer cell invasion[J]. JCI Insight,2022,7(18):e155296.
- [11] 杨梦娇,袁浩,郑亚,等. ADAM17 在胃癌中的研究进展[J]. 协和医学杂志,2024,15(2):375-381.
- [12] 伍宏亮,汪盛,陈志军,等. ER $\beta$  结合 TGFBR1 启动子序列促进前列腺癌细胞增殖和凋亡[J]. 右江民族医学院学报,2024,46(4):474-479.
- [13] 杨帅博,唐玉红,周艳,等. 基于 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 信号通路探究黄精多糖对前列腺癌 PC-3 细胞裸鼠模型作用的研究[J/OL]. 海南医学院学报,1-16[2024-10-22]. https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20241021.003.
- [14] 谭兵,郑小宇,谢小琴. 基质金属蛋白酶对前列腺癌作用的研究进展[J]. 现代医学,2023,51(10):1501-1505.
- [15] ZOI V,KYRITSIS A P,GALANI V,et al. The role of curcumin in cancer: a focus on the PI3K/Akt pathway[J]. Cancers (Basel),2024,16(8):1554.
- [16] KAO W H,CHIU K Y,TAI S C,et al. PI3K/Akt inhibition promotes AR activity and prostate cancer cell proliferation through p35-CDK5 modulation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2025,1871(2):167568.
- [17] CHEN S J,LIAO J X,LI J H,et al. GPC2 promotes prostate cancer progression via MDK-mediated activation of PI3K/AKT signaling pathway[J]. Funct Integr Genomics,2024,24(4):127.
- [18] MENG X C,HU B S,HOSSAIN M M,et al. ADAM17-siRNA inhibits MCF-7 breast cancer through EGFR-PI3K-AKT activation[J]. Int J Oncol,2016,49(2):682-690.
- [19] SHIN D H,KIM S H,CHOI M,et al. Oncogenic KRAS promotes growth of lung cancer cells expressing SLC3A2-NRG1 fusion via ADAM17-mediated shedding of NRG1[J]. Oncogene,2022,41(2):280-292.
- [20] ADU-AMANKWAAH J,BUSHI A S,TAN R B,et al. Estradiol mitigates stress-induced cardiac injury and inflammation by downregulating ADAM17 via the GPER-1/PI3K signaling pathway[J]. Cell Mol Life Sci,2023,80(9):246.

收稿日期:2024-12-28;修回日期:2025-03-20

(本文编辑 钟琳)

(上接第 380 页)

- [21] DENG S,DAI G,CHEN S,et al. Dexamethasone induces osteoblast apoptosis through ROS-PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother,2019,110:602-608.
- [22] CHAN BK Y,ELMASRY M,FOROOTAN SS,et al. Pharmacological activation of Nrf2 enhances functional liver regeneration[J]. Hepatology,2021,74(2):973-986.
- [23] PADIYA R,CHOWDHURY D,BORKAR R,et al. Garlic attenuates cardiac oxidative stress via activation of PI3K/AKT/Nrf2-Keap1 pathway in fructose-fed diabetic rat[J]. PLoS One,2014,9(5):e94228.
- [24] BARRERA G,CUCCI MA,GRATTAROLA M,et al. Control of oxidative stress in cancer chemoresistance: spotlight on Nrf2 role[J]. Antioxidants (Basel),2021,10(4):510.
- [25] CHECA J,ARAN JM. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes[J]. J Inflamm Res,2020,13:1057-1073.
- [26] SU W Y,FAN M L,LI Y,et al. 20(S)-ginsenoside Rh1 alleviates T2DM induced liver injury via the Akt/FOXO1 pathway[J]. Chin J Nat Med,2022,20(9):669-678.
- [27] ZHU Y Y,YANG H X,DENG J J,et al. Ginsenoside Rg5 improves insulin resistance and mitochondrial biogenesis of liver via regulation of the Sirt1/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway in db/db mice[J]. J Agric Food Chem,2021,69(30):8428-8439.

收稿日期:2025-04-14;修回日期:2025-05-03

(本文编辑 覃洪含)