

DOI:10.13350/j.cjpb.260106

• 论著 •

高良姜素调节 SIRT1/PGC-1 α 通路对急性胰腺炎大鼠肠道菌群、肠黏膜屏障的影响

马新^{1*}, 白宇昕²

(1. 中国医科大学附属盛京医院急诊科, 辽宁沈阳 110000; 2. 沈阳市第四人民医院普外科)

【摘要】 **目的** 探讨高良姜素(Gal)调节沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (SIRT1/PGC-1 α)通路对急性胰腺炎(AP)大鼠肠道菌群、肠黏膜屏障的影响。 **方法** 建立 AP 大鼠模型,将大鼠分为对照组(NC组)、AP组、高良姜素低、中、高剂量组(Gal-L组、Gal-M、Gal-H组)、Gal-H+SIRT1抑制剂组(Gal-H+EX527组)。ELISA法检测血清淀粉酶、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞介素-1 β (IL-1 β)、二胺氧化酶(DAO)、内毒素(ET)水平及回肠组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)水平;苏木素伊红(HE)染色观察回肠及胰腺组织病理学变化;免疫荧光检测回肠组织闭锁蛋白(Occludin)、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)表达,Western blot检测回肠组织SIRT1、PGC-1 α 、NF-E2相关因子1(NRF1)蛋白表达。 **结果** 与NC组相比,AP组大鼠回肠组织及胰腺组织出现病理损伤,病理学评分、大肠埃希菌水平增加,血清淀粉酶、TNF- α 、IL-1 β 、DAO、ET水平及回肠组织MDA升高,双歧杆菌、乳酸杆菌水平降低,回肠组织SOD、GSH-Px水平及Occludin、ZO-1、SIRT1、PGC-1 α 、NRF1表达水平降低($P < 0.05$);与AP组相比,Gal-L组、Gal-M组、Gal-H组回肠组织及胰腺组织病理损伤减轻,病理学评分、大肠埃希菌水平减少,血清淀粉酶、TNF- α 、IL-1 β 、DAO、ET水平及回肠组织MDA水平降低,双歧杆菌、乳酸杆菌水平升高,回肠组织SOD、GSH-Px水平及Occludin、ZO-1、SIRT1、PGC-1 α 、NRF1表达水平升高($P < 0.05$);EX527可减弱高剂量的Gal对AP大鼠的治疗作用($P < 0.05$)。 **结论** 高良姜素可能通过激活SIRT1/PGC-1 α 通路,调节AP大鼠肠道菌群失调,改善肠黏膜屏障损伤。

【关键词】 高良姜素;沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 通路;急性胰腺炎;肠道菌群;肠黏膜屏障

【文献标识码】 A**【文章编号】** 1673-5234(2026)01-0028-06

[Journal of Pathogen Biology. 2026 Jan.;21(01):28-33.]

The impacts of galangin on gut microbiota and intestinal mucosal barrier in rats with acute pancreatitis by adjusting SIRT1/PGC-1 α pathway

MA Xin¹, BAI Yuxin² (1. Emergency Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000 China; 2. General Surgery, The Fourth People's Hospital of Shenyang) *

【Abstract】 **Objective** To discuss the impacts of galangin (Gal) on gut microbiota and intestinal mucosal barrier in rats with acute pancreatitis (AP) by adjusting silent information regulator 1/peroxisome proliferator activated receptor gamma co activator factor-1 alpha (SIRT1/PGC-1 α) pathway. **Methods** An AP rat model was established, and the rats were separated into control group (NC group), AP group, low, medium, and high dose galangin groups (Gal-L group, Gal-M, Gal-H group), and Gal-H+SIRT1 inhibitor group (Gal-H+EX527 group). ELISA method was used to measure serum amylase, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), diamine oxidase (DAO), endotoxin (ET) levels, and ileal tissue superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and malondialdehyde (MDA) levels. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe pathological changes in the ileum and pancreas tissues. Immunofluorescence was used to detect the occludin and ZO-1 in ileal tissue. Western blot was used to detect the SIRT1, PGC-1 α , and NF-E2-related factor 1 (NRF1) proteins in ileal tissue. **Results** Compared with the NC group, the AP group showed pathological damage to the ileum and pancreas tissues, with higher pathological score, *Escherichia coli* level, serum amylase, TNF- α , IL-1 β , DAO, ET levels, and ileum tissue MDA, and lower *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* levels, ileum tissue SOD, GSH-Px levels, Occludin, ZO-1, SIRT1, PGC-1 α , and NRF1 expression levels ($P < 0.05$). Compared with the AP group, the Gal-L group, Gal-M group, and Gal-H group showed reduced pathological damage to the ileum and pancreatic tissues, with lower pathological score, *E. coli* level, serum amylase, TNF- α , IL-1 β , DAO, ET levels, and ileum tissue MDA level, and higher *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* levels, ileum tissue SOD,

* **【通信作者(简介)】** 马新(1993-),男,河北省衡水市人,本科,护师,从事急诊科相关工作。E-mail:maxin2318@126.com

GSH-Px levels, Occludin, ZO-1, SIRT1, PGC-1 α , and NRF1 expression levels ($P < 0.05$). EX527 could attenuate the therapeutic effect of high-dose Gal on AP rats ($P < 0.05$). **Conclusion** Galangin may regulate gut microbiota dysbiosis and improve intestinal mucosal barrier damage in AP rats by activating the SIRT1/PGC-1 α pathway.

【Keywords】 galangin; silent information regulator 1/peroxisome proliferator activated receptor gamma co activator factor-1 alpha pathway; acute pancreatitis; gut microbiota; intestinal mucosal barrier

急性胰腺炎(AP)是临床常见疾病,大多数AP为轻症和具有自限性,但近20%的AP病例进展为严重急性胰腺炎(SAP),其死亡率可达40%^[1]。尽管对AP的治疗有了很大的改善,包括手术治疗、免疫治疗、营养支持等,但SAP患者的死亡率仍然很高^[2]。AP与肠道菌群失调、肠黏膜屏障破坏、氧化应激、炎症反应等有关,保护肠黏膜正常功能与结构,调节肠道菌群失调,对SAP的治疗能起积极的作用^[3]。高良姜素(Gal)是从高良姜中提取的天然黄酮醇,Gal具有抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗纤维化活性等多种药理特性,对关节炎、肺损伤、糖尿病、心力衰竭、肿瘤等多种疾病具有良好的治疗作用^[4]。研究显示,Gal可以通过抑制细胞焦亡,减轻葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠溃疡性结肠炎^[5]。Gal被证明可以减少促炎细胞因子的产生和活性氧(ROS)的产生,上调Nrf2/HO-1通路对L-精氨酸诱导的SAP具有保护作用^[6]。沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (SIRT1/PGC-1 α)通路是一条抗氧化通路,激活此通路,可改善脂多糖诱导的肠上皮细胞损伤^[7]。李登高等^[8]研究显示,丁香叶提取物通过调控SIRT1/PGC-1 α /NRF1信号通路,抑制氧化应激,调节炎症反应,改善AP大鼠肝损伤。研究显示,Gal可能通过激活SIRT1/PGC-1 α 通路,抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平释放,抑制细胞凋亡及氧化应激反应,减轻高氧致早产大鼠的肺损伤^[9]。Gal是否通过SIRT1/PGC-1 α 通路对AP大鼠肠道菌群、肠黏膜屏障产生影响尚不清楚。本研究基于SIRT1/PGC-1 α 通路,进一步探讨Gal对AP的影响及作用机制。

材料与方 法

1 材料

1.1 实验动物 本研究经动物伦理委员会审批通过,实验操作参考国际实验室动物护理和使用指南进行。将购于中国食品药品检定研究院(许可证号:SCXK(京)2022-0002)的6~8周龄健康SPF级雄性大鼠(体重220~250g)饲养于动物房内,温度控制在(23±1)℃,湿度约60%,光照时间约12h/d。

1.2 主要试剂 高良姜素(纯度 $\geq 95\%$,货号DG0020)成都德思特生物技术有限公司;SIRT1抑制

剂EX527(纯度:99.00%,货号:HZ-50402)、牛磺胆酸钠(HPLC $\geq 98\%$,货号:hz20918)上海沪震实业有限公司;淀粉酶(CB10315-Ra)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(CB11057-Ra)、细胞介素-1 β (IL-1 β)(CB10205-Ra)、二胺氧化酶(DAO)(CB10339-Ra)、内毒素(ET)(CB13602-Ra)、超氧化物歧化酶(SOD)(CB10258-Ra)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)(CB10394-Ra)试剂盒科艾博生物;大鼠丙二醛(MDA)(23786)试剂盒武汉吉立德生物科技有限公司;兔源SIRT1(9475)、PGC-1 α (2178)、NRF1(46743)、Occludin(91131)、ZO-1(8193)抗体及Alexa Fluor 647(2985)、Alexa Fluor 488(4412)荧光标记IgG抗体美国CST公司。

2 方法

2.1 造模及分组 大鼠适应性喂养1周后,随机选取10只作为对照组(NC组),其余大鼠建立AP模型^[10],大鼠腹腔注射40mg/kg巴比妥钠麻醉,经腹正中线切开,找到胰腺,确定胆胰管,使用微血管钳夹住胰胆管近肠端及胆管末端,以恒定速率(0.1mL/min)向胆胰管中注入5%牛磺胆酸钠溶液,可见大鼠胰腺逐渐转为棕黑色。

造模成功后,将大鼠分为对照组(NC组)、AP组、高良姜素低、中、高剂量组(Gal-L组、Gal-M组、Gal-H组)、Gal-H+SIRT1抑制剂组(Gal-H+EX527组),每组10只。Gal-L组、Gal-M组、Gal-H组根据参考文献,大鼠与小鼠剂量换算关系,每日给予大鼠灌胃7、14、28mg/kg的Gal^[6],Gal-H+EX527组除了给予每日灌胃28mg/kg的Gal外,腹腔注射5mg/kg的EX527,EX527剂量选择参考文献^[11],NC组、AP组给予等量生理盐水。每日1次,连续给药10d。

2.2 血清指标检测 麻醉大鼠后经腹主动脉采血约5mL,3000r/min离心10min,取上清液于-80℃冰箱保存待检,应用相应试剂盒检测血清淀粉酶、TNF- α 、IL-1 β 、DAO、ET水平。

2.3 回肠组织氧化应激水平检测 大鼠麻醉后处死,取胰腺组织、回肠组织及盲肠末端内容物,将胰腺组织与一部分肠组织(约1cm)4%多聚甲醛固定及石蜡包埋,一部分肠组织(约2cm)冷冻保存,一部分(约1cm)加入生理盐水研磨,离心后取上清,采用ELISA法检测回肠组织SOD、GSH-Px、MDA水平。

2.4 回肠组织与胰腺组织病理学变化 取石蜡包埋的回肠组织与胰腺组织,切成 4 μm 的切片,经二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化后,分别进行 HE 染色,光学显微镜下观察回肠组织与胰腺组织病理变化,并根据 Chiu 氏评分及改良 Schmidt 评分^[12] 分别对回肠及胰腺组织进行病理学评分^[10]。

2.5 免疫荧光检测回肠组织 Occludin、ZO-1 表达 取冰冻回肠组织经 OCT 包埋后,进行连续切片,4% 多聚甲醛固定后,经抗原修复,加入 Occludin、ZO-1 一抗湿盒中 4 °C 孵育过夜。PBS 洗去多余一抗,分别加入 Alexa Fluor 488 及 Alexa Fluor 647 荧光标记 IgG 抗体,室温避光孵育 60 min,DAPI 对细胞核进行复染,抗荧光淬灭封片剂封片,共聚焦显微镜观察切片,ImageJ 进行半定量分析。

2.6 肠道菌群检测 采取大鼠盲肠末端内容 0.1 g,使用 DNA 提取试剂盒提取总 DNA,分别对大肠埃希菌、双歧杆菌、乳酸杆菌菌群进行 16 s rDNA 测序分析,根据扩增后的融解曲线,2^{-ΔΔCt} 法定量分析菌群。

2.7 Western blot 检测蛋白 使用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 缓冲液提取冻存的回肠组织总蛋白,然后使用 BCA 试剂盒定量,加入 5 倍缓冲液在 100 °C 水浴变性,使用 12% 的 SDS-PAGE 分离蛋白质并将其转移到 PVDF 膜上,用 5% 脱脂奶粉封闭后,与 SIRT1、PGC-1α、NRF1 一抗在 4 °C 下孵育过夜,在 TBST 中洗涤 3 次,酶标二抗(1 : 1000)孵育,使用增强型化学发光检测系统检测蛋白质条带,分析各蛋白表达。

3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件分析,计量数据经正态分布检验用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1 Gal 对血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、DAO、ET 水平的影响

与 NC 组比较,AP 组血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、DAO、ET 水平升高($P < 0.05$);与 AP 组比较,Gal-L 组、Gal-M 组、Gal-H 组血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、DAO、ET 水平随药物剂量增加逐渐降低($P < 0.05$);与 Gal-H 组比较,Gal-H + EX527 组血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、DAO、ET 水平升高($P < 0.05$)。见表 1。

2 Gal 对各组大鼠氧化应激水平影响

与 NC 组比较,AP 组回肠组织 SOD、GSH-Px 水平降低,MDA 水平升高($P < 0.05$);与 AP 组比较,Gal-L 组、Gal-M 组、Gal-H 组 SOD、GSH-Px 水平升

高,MDA 水平降低,各组之间有差异($P < 0.05$);与 Gal-H 组比较,Gal-H + EX527 组 SOD、GSH-Px 水平降低,MDA 水平升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、DAO、ET 水平比较 (n = 10)
Table 1 Comparison of serum amylase, TNF-α, IL-1β, DAO and ET levels among different groups

分组	淀粉酶 (U/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)	DAO (U/L)	ET (ng/mL)
NC 组	856.38 ± 7.56	35.42 ± 4.57	24.52 ± 2.65	11.32 ± 1.62	2.49 ± 0.65
AP 组	5328.62 ± 241.38 ^a	125.64 ± 9.67 ^a	92.42 ± 8.13 ^a	45.68 ± 4.63 ^a	24.32 ± 2.57 ^a
Gal-L 组	3955.14 ± 156.33 ^b	87.55 ± 8.24 ^b	71.62 ± 6.25 ^b	31.54 ± 3.76 ^b	17.33 ± 1.79 ^b
Gal-M 组	2894.74 ± 127.34 ^{bc}	65.41 ± 6.78 ^{bc}	55.84 ± 5.32 ^{bc}	24.36 ± 2.52 ^{bc}	11.41 ± 1.55 ^{bc}
Gal-H 组	1907.26 ± 85.38 ^{bcd}	51.34 ± 5.32 ^{bcd}	34.56 ± 3.61 ^{bcd}	15.38 ± 1.82 ^{bcd}	6.78 ± 0.92 ^{bcd}
Gal-H + EX527 组	3263.45 ± 130.24 ^e	72.45 ± 6.81 ^e	62.32 ± 6.25 ^e	26.72 ± 2.83 ^e	15.23 ± 1.31 ^e

注:^a $P < 0.05$ vs NC 组;^b $P < 0.05$ vs AP 组;^c $P < 0.05$ vs Gal-L 组;^d $P < 0.05$ vs Gal-M 组;^e $P < 0.05$ vs Gal-H 组。下表同。

表 2 各组回肠组织 SOD、GSH-Px、MDA 水平比较 (n = 10)
Table 2 Comparison of SOD, GSH-Px, and MDA levels in ileal tissues of different groups

分组	SOD(U/mg)	GSH-Px(U/mg)	MDA(nmol/mg)
NC 组	85.21 ± 8.78	124.63 ± 10.23	1.23 ± 0.25
AP 组	25.42 ± 2.38 ^a	38.52 ± 4.23 ^a	6.73 ± 0.75 ^a
Gal-L 组	42.35 ± 4.21 ^b	53.64 ± 5.67 ^b	5.03 ± 0.56 ^b
Gal-M 组	59.36 ± 5.34 ^{bc}	78.47 ± 7.58 ^{bc}	3.42 ± 0.48 ^{bc}
Gal-H 组	76.26 ± 7.35 ^{bcd}	103.27 ± 9.25 ^{bcd}	2.12 ± 0.23 ^{bcd}
Gal-H + EX527 组	48.61 ± 5.24 ^e	75.32 ± 7.81 ^e	3.65 ± 0.39 ^e

3 Gal 对各组大鼠回肠与胰腺病理学影响

NC 组回肠组织结构正常,肠上皮细胞无水肿,肠绒毛排列整齐;AP 组肠上皮细胞结构紊乱,坏死、萎缩变形,肠绒毛脱落,并伴有炎症细胞浸润,病理学评分较 NC 组显著升高($P < 0.05$);Gal-L 组、Gal-M 组、Gal-H 组无明显肠绒毛水肿,细胞排列基本整齐,少量炎症细胞浸润,肠组织病理学评分较 AP 组降低($P < 0.05$);Gal-H + EX527 组回肠组织病理损伤严重,病理学评分较 Gal-H 组升高($P < 0.05$)。见图 1 和表 3。

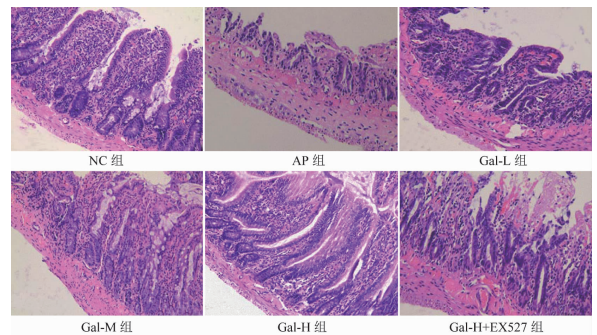


图 1 各组大鼠回肠组织病理变化 (HE 染色, 200×)
Fig. 1 Pathological changes in ileum tissue of rats in each group

NC 组胰腺组织结构正常,细胞排列紧密,未见小叶间隙增宽,且无出血坏死;AP 组胰腺组织损伤严重,细胞肿胀坏死,并伴有出现现象,炎性细胞浸润,病

理学评分较 NC 组显著升高 ($P < 0.05$); Gal-L 组、Gal-M 组、Gal-H 组胰腺细胞肿胀坏死及炎性细胞浸润减少,病理学评分较 AP 组显著降低 ($P < 0.05$); Gal-H+EX527 组胰腺组织病理损伤较 Gal-H 组加重,病理学评分升高 ($P < 0.05$)。见图 2 和表 3。

表 3 各组大鼠病理学评分比较 ($n=10$)
Table 3 Comparison of pathological scores of rats among different groups

分组	回肠组织(分)	胰腺组织(分)
NC 组	0.00±0.00	0.00±0.00
AP 组	3.80±0.52 ^a	8.60±0.80 ^a
Gal-L 组	2.50±0.35 ^b	6.50±0.63 ^b
Gal-M 组	1.80±0.25 ^{bc}	4.80±0.52 ^{bc}
Gal-H 组	1.30±0.20 ^{bcd}	2.70±0.32 ^{bcd}
Gal-H+EX527 组	2.20±0.24 ^e	5.50±0.45 ^e

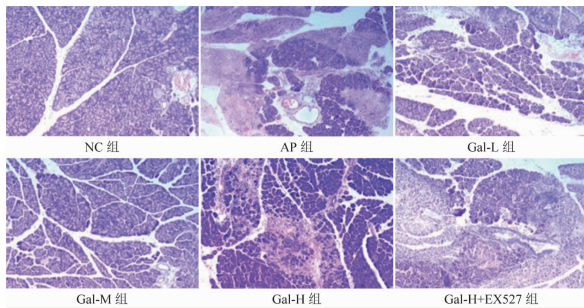


图 2 各组大鼠胰腺组织病理变化 (HE 染色, 100×)

Fig. 2 Pathological changes in pancreatic tissue of rats in each group

4 Gal 对各组大鼠回肠组织 Occludin、ZO-1 表达影响

回肠组织 Occludin 阳性表达呈绿色荧光, ZO-1 阳性表达呈红色荧光,经半定量分析显示,与 NC 组比较,AP 组回肠组织 Occludin、ZO-1 表达水平降低 ($P < 0.05$);与 AP 组比较, Gal-L 组、Gal-M 组、Gal-H 组 Occludin、ZO-1 表达水平随药物剂量增加而升高 ($P < 0.05$);与 Gal-H 组比较, Gal-H + EX527 组 Occludin、ZO-1 表达水平降低 ($P < 0.05$)。见图 3、4 和表 4。

表 4 各组 Occludin、ZO-1 表达比较 ($n=10$)
Table 4 Comparison of Occludin and ZO-1 expression among different groups

分组	Occludin 相对荧光吸光度值	ZO-1 相对荧光吸光度值
NC 组	0.65±0.06	0.81±0.08
AP 组	0.13±0.02 ^a	0.25±0.03 ^a
Gal-L 组	0.27±0.03 ^b	0.38±0.04 ^b
Gal-M 组	0.43±0.04 ^{bc}	0.55±0.06 ^{bc}
Gal-H 组	0.57±0.05 ^{bcd}	0.72±0.07 ^{bcd}
Gal-H+EX527 组	0.33±0.04 ^e	0.48±0.05 ^e

5 Gal 对各组大鼠肠道菌群的影响

与 NC 组比较, AP 组大肠埃希菌水平增加, 双歧杆菌、乳酸杆菌水平降低 ($P < 0.05$); 与 AP 组比较,

Gal-L 组、Gal-M 组、Gal-H 组大肠埃希菌水平逐渐降低, 双歧杆菌、乳酸杆菌水平逐渐增加 ($P < 0.05$); 与 Gal-H 组比较, Gal-H + EX527 组大肠埃希菌水平增加, 双歧杆菌、乳酸杆菌水平降低 ($P < 0.05$)。见表 5。

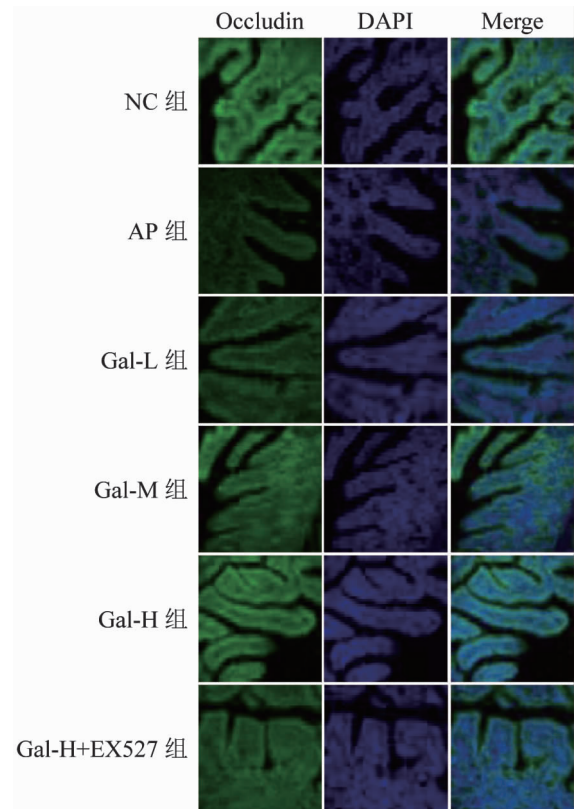


图 3 免疫荧光检测回肠组织 Occludin 表达

Fig. 3 Immunofluorescence detection of Occludin expression in ileal tissue

表 5 各组大鼠肠道菌群比较 ($n=10$)
Table 5 Comparison of gut microbiota of rats among different groups

分组	大肠埃希菌 (lg CFU/g)	双歧杆菌 (lg CFU/g)	乳酸杆菌 (lg CFU/g)
NC 组	6.12±0.54	11.32±0.81	10.87±0.76
AP 组	12.73±1.28 ^a	5.64±0.37 ^a	5.03±0.42 ^a
Gal-L 组	9.54±0.76 ^b	6.83±0.63 ^b	6.24±0.51 ^b
Gal-M 组	7.83±0.65 ^{bc}	8.15±0.72 ^{bc}	7.52±0.65 ^{bc}
Gal-H 组	6.54±0.52 ^{bcd}	10.23±0.93 ^{bcd}	9.33±0.81 ^{bcd}
Gal-H+EX527 组	8.21±0.64 ^e	7.65±0.74 ^e	6.92±0.58 ^e

6 Gal 对各组回肠组织通路蛋白表达的影响

与 NC 组比较, AP 组回肠组织 SIRT1、PGC-1 α 、NRF1 表达水平降低 ($P < 0.05$); 与 AP 组比较, Gal-L 组、Gal-M 组、Gal-H 组 SIRT1、PGC-1 α 、NRF1 表达水平随着剂量增加依次升高 ($P < 0.05$); 与 Gal-H 组比较, Gal-H + EX527 组 SIRT1、PGC-1 α 、NRF1 表达水平降低 ($P < 0.05$)。见图 5 和表 6。

讨论

SAP 常伴有胰腺组织坏死、多器官功能障碍, 尽

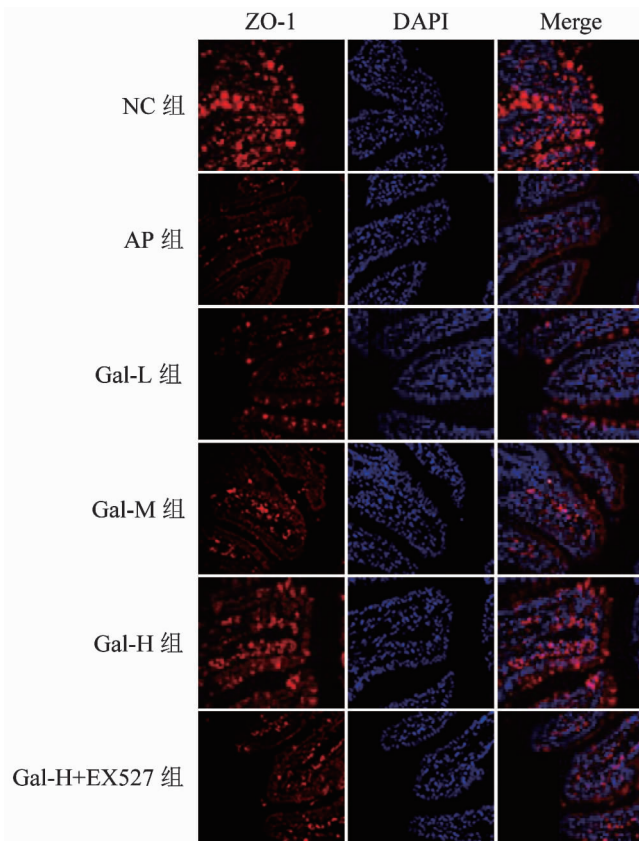
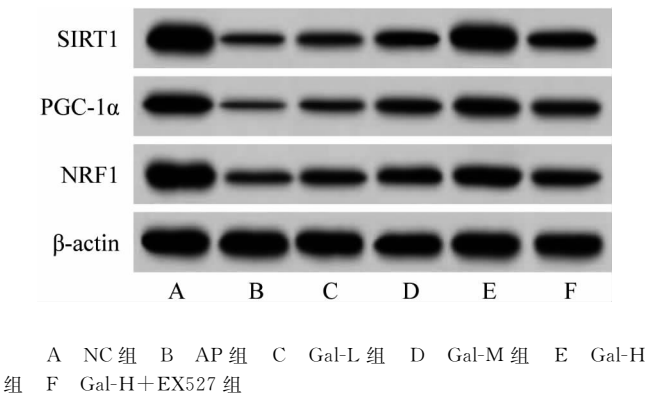


图 4 免疫荧光检测回肠组织 ZO-1 表达

Fig. 4 Immunofluorescence detection of ZO-1 expression in ileal tissue



A NC组 B AP组 C Gal-L组 D Gal-M组 E Gal-H组 F Gal-H+EX527组

图 5 Western blot 检测回肠组织 SIRT1、PGC-1α、NRF1 蛋白表达

Fig. 5 Western blot detection of SIRT1, PGC-1 α, and NRF1 protein expression in ileal

表 6 各组 SIRT1、PGC-1α、NRF1 蛋白表达比较 (n=10)
Table 6 Comparison of SIRT1, PGC-1 α and NRF1 protein expression among different groups

分组	SIRT1	PGC-1α	NRF1
NC组	1.32±0.12	0.95±0.10	1.07±0.11
AP组	0.33±0.04 ^a	0.21±0.03 ^a	0.41±0.04 ^a
Gal-L组	0.54±0.06 ^b	0.42±0.04 ^b	0.58±0.06 ^b
Gal-M组	0.77±0.08 ^{bc}	0.63±0.06 ^{bc}	0.75±0.07 ^{bc}
Gal-H组	1.04±0.13 ^{bcd}	0.81±0.08 ^{bed}	0.93±0.09 ^{bed}
Gal-H+EX527组	0.68±0.07 ^e	0.57±0.06 ^e	0.61±0.06 ^e

管对 SAP 的治疗有了很大的改善,但 SAP 患者的死亡率仍然很高,目前 SAP 的发病机制尚未完全阐

明^[13]。因此,探究 AP 的发病机制,开发有效治疗药物具有重要意义。肠道是 SAP 早期受累的器官之一,肠道损伤,可导致肠道通透性增加,细菌与毒素侵入的机会增加,促进炎症因子的释放^[14]。在 SAP 体内,肠黏膜损伤时,血清淀粉酶、DAO、ET 水平及炎症因子 TNF-α、IL-1β 水平明显增加^[15]。Gal 在多种疾病的抗炎作用已经得到多项研究证实,如在自身免疫性甲状腺炎大鼠中, Gal 可抑制甲状腺组织 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平,减轻甲状腺组织病理损伤^[16]。Yang 等^[17]报道, Gal 可以通过抑制 HSP90β 和干扰脂肪酸合成介导的 NLRP3 炎性体激活来缓解结肠炎。本研究结果显示, Gal 可降低 AP 大鼠血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、DAO、ET 水平,且呈剂量依赖性,且 HE 染色结果显示,经 Gal 治疗后, AP 大鼠回肠组织与胰腺组织病理损伤明显改善,炎性细胞浸润减少,提示 Gal 可抑制炎症反应,减轻 AP 大鼠肠道损伤。

肠黏膜屏障包括微生物屏障、免疫屏障、机械屏障等。肠上皮细胞和细胞间紧密连接(TJ)是机械屏障的基础,紧密连接相关蛋白及黏附因子对维持 TJ 的结构具有重要作用。Occludin、ZO-1 是重要的紧密连接蛋白, Occludin 在 TJ 的组装和维持中起重要作用, ZO-1 是评价肠道通透性的重要指标,在维持肠屏障 TJ 发挥关键作用,其表达降低,提示肠上皮细胞坏死增加,与肠黏膜萎缩和屏障功能破坏有关^[18]。肠道菌群具有多样性与稳定性,可为机体提供营养支持、免疫调节及抗感染的作用,发生 AP 时,肠道黏膜损伤改变肠黏膜的通透性,大量致病细菌(如大肠埃希菌)进入肠道繁殖,释放毒素等有害因子,有益菌(如乳杆菌属)明显被抑制,造成肠道菌群失调并引发炎症反应^[19]。本研究使用不同剂量的 Gal 治疗 AP 大鼠后,大鼠回肠组织 Occludin、ZO-1 表达水平升高,大肠埃希菌水平降低,双歧杆菌、乳酸杆菌水平增加,提示 Gal 可调节 AP 大鼠肠道菌群失调,修复肠黏膜损伤。

PGC-1α 为启动线粒体生物发生的核心分子, SIRT1 与线粒体功能密切相关,可通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)依赖的去乙酰化调控 PGC-1α 活性, PGC-1α 通过监测各种线粒体 DNA 编码的线粒体基因调控 NRF1 的表达,进而影响核基因表达,参与氧化应激、脂质代谢、线粒体生物合成、细胞凋亡等生物学途径^[20]。研究显示,激活 SIRT1/PGC-1α 信号通路,可通过抑制线粒体动态失衡、增强线粒体呼吸链(MRC)复合物表达、减少活性氧(ROS)产生、抑制细胞凋亡和坏死来减轻双酚 A(BPA)诱导的结肠损伤^[21]。尹珊珊等^[22] 研究显示,安石榴昔通过激活 SIRT1/PGC-1α/NRF1 通路,抑制炎症因子释放及细胞凋亡,改善实验性溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜病理损

伤。另有研究显示, Gal 通过促进 SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 信号通路发挥抗光老化和抗氧化作用, 逆转过氧化氢诱导的真皮成纤维细胞衰老^[23]。本研究通过检测回肠组织蛋白显示, AP 大鼠回肠组织 SIRT1、PGC-1 α 、NRF1 表达水平降低, 经 Gal 治疗后, SIRT1、PGC-1 α 、NRF1 表达表达升高, 提示 Gal 可能具有激活 SIRT1/PGC-1 α 通路的作用, 回复实验证实, SIRT1 抑制剂部分逆转 Gal 对 AP 大鼠的治疗作用, 证实 Gal 可能通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路, 抑制炎症反应与氧化应激, 调节 AP 大鼠肠道菌群失调, 修复肠黏膜屏障损伤。

综上所述, Gal 可能通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路, 抑制炎症反应与氧化应激, 调节 AP 大鼠肠道菌群失调, 改善肠黏膜屏障损伤。肠黏膜屏障损伤机制较广, 高良姜素保护 AP 大鼠肠黏膜屏障损伤机制仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Mittal N, Oza VM, Muniraj T, et al. Diagnosis and management of acute pancreatitis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(3):258.
- [2] Beij A, Verdonk RC, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: An update of evidence-based management and recent trends in treatment strategies[J]. *United European Gastroenterol J*, 2025, 13(1):97-106.
- [3] Li F, Wang Z, Cao Y, et al. Intestinal mucosal immune barrier: a powerful firewall against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury via the gut-lung axis[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17:2173-2193.
- [4] Khawaja G, El-Orfali Y, Shoujaa A, et al. Galangin: A promising flavonoid for the treatment of rheumatoid arthritis-mechanisms, evidence, and therapeutic potential[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7):963.
- [5] 王浩坤, 刘成霞. 基于细胞焦亡途径探讨高良姜素对小鼠溃疡性结肠炎的保护机制[J]. *国际医药卫生导报*, 2023, 29(11):1546-1552.
- [6] Song YD, Liu YY, Li DJ, et al. Galangin ameliorates severe acute pancreatitis in mice by activating the nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase 1 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144:112293.
- [7] Han J, Li W, Shi G, et al. Atractylenolide III improves mitochondrial function and protects against ulcerative colitis by activating AMPK/SIRT1/PGC-1[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022:9129984.
- [8] 李登高, 吴胜利, 张琼. 丁香叶提取物通过调控 SIRT1/PGC-1 α /NRF1 信号通路改善急性胰腺炎大鼠肝损伤[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(23):89-94.
- [9] 王雪莲, 谭华发. 高良姜素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对高氧致早产大鼠肺损伤的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32(3):447-452.
- [10] 赵博宇, 蒋肇春, 朱旭升, 等. 大黄酸调节 AMPK/mTOR 信号通路对急性胰腺炎大鼠肠道菌群失调和肠屏障损伤的影响[J]. *中国微生物学杂志*, 2024, 36(3):264-271
- [11] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal[J]. *Arch Surg*, 1970, 101(4):478-83.
- [12] Wu SK, Wang L, Wang F, et al. Resveratrol improved mitochondrial biogenesis by activating SIRT1/PGC-1 α signal pathway in SAP[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):26216.
- [13] Jiang W, Li X, Zhang Y, et al. Natural compounds for the treatment of acute pancreatitis: Novel anti-inflammatory therapies[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(9):1101.
- [14] Wu CY, Wang KQ, Qin YY, et al. Micheliolide ameliorates severe acute pancreatitis in mice through potentiating Nrf2-mediated anti-inflammation and anti-oxidation effects [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2):113490.
- [15] 张莹, 潘诗翰, 康亮, 等. 红景天苷调控 NF- κ B/NALP3 信号通路对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障损伤的保护作用[J]. *河北医药*, 2023, 45(21):3221-3225.
- [16] 袁捷, 胡忠慧, 姜云生, 等. 高良姜素调节 CCL2/CCR2 信号轴对自身免疫性甲状腺炎大鼠炎症反应的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(6):1183-1188.
- [17] Yang L, Ma XY, Mu KX, et al. Galangin targets HSP90 to alleviate ulcerative colitis by controlling fatty acid synthesis and subsequent NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(11):e2200755.
- [18] Deng G, Wen B, Jia L, et al. *Clostridium butyricum* upregulates GPR109A/AMPK/PGC-1 α and ameliorates acute pancreatitis-associated intestinal barrier injury in mice[J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(6):265.
- [19] 秦百君, 唐曦平, 杨昕, 等. 清解化攻方调节重症急性胰腺炎模型大鼠肠道菌群及对肠黏膜屏障的影响[J]. *中国药房*, 2022, 33(15):1825-1832.
- [20] 吴军城, 赵立国, 张立文. 灯盏花乙素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(1):36-41.
- [21] Yao Y, Chen T, Wu H, et al. Melatonin attenuates bisphenol A-induced colon injury by dual targeting mitochondrial dynamics and Nrf2 antioxidant system via activation of SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 195:13-22.
- [22] 尹珊珊, 马红, 姜琦, 等. 安石榴苷通过 SIRT1/PGC-1 α /NRF1 通路对实验性结肠炎小鼠肠黏膜损伤的影响及其机制[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(8):655-664.
- [23] Lee JJ, Ng SC, Hsu JY, et al. Galangin reverses H₂O₂-induced dermal fibroblast senescence via SIRT1-PGC-1 α /Nrf2 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1387.

【收稿日期】 2025-07-12 【修回日期】 2025-10-05