高良姜素对阻塞性黄疸大鼠肝组织细胞凋亡的影响及机制Δ

赵　林[1*]，席作武[2]，徐沙沙[3]，潘徐彪[1]，郭伟胜[1#]（1.河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院普外二科，郑州　450002；2.河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院肛肠科，郑州　450002；3.河南省儿童医院郑东院区呼吸内科，郑州　450018）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）18-2246-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.10

摘　要　目的　基于Janus激酶2（JAK2）/信号转导及转录激活因子3（STAT3）信号通路探究高良姜素（GAL）对阻塞性黄疸（OJ）大鼠肝组织细胞凋亡的影响及机制。**方法**　以雄性SD大鼠为对象，采用胆总管双重结扎法建立OJ模型，并将造模成功的48只大鼠分为OJ模型组（Model组）、低剂量GAL组（GAL-L组）、高剂量GAL组（GAL-H组）、高剂量GAL+JAK2激活剂colivelin组（GAL-H+colivelin组），每组12只；另取只开/关腹部不结扎的SD大鼠12只，作为假手术组（Sham组）。各药物组大鼠灌胃和/或腹腔注射相应药液，每天1次，连续7 d。末次给药后，观察各组大鼠的肝组织病理学形态，检测其血清中总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）、丙氨酸转氨酶（ALT）、γ-谷氨酰转移酶（GGT）水平，肝组织中超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）水平，肝组织细胞凋亡率，以及信号通路相关蛋白[磷酸化JAK2、JAK2、磷酸化STAT3、STAT3]、凋亡相关蛋白[B细胞淋巴瘤2（Bcl-2）、Bcl-2相关X蛋白（Bax）]的表达情况。**结果**　与Sham组比较，Model组大鼠肝组织肝窦充血，肝小叶出现损伤，肝细胞排列紊乱、形态肿胀且核仁消失，可见大量炎症细胞浸润和纤维组织增生；血清中TBIL、DBIL、ALT、GGT水平，肝组织中MDA水平，肝组织细胞凋亡率，以及肝组织中Bax蛋白的表达水平和JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平均显著升高（$P<0.05$）；肝组织中SOD水平、Bcl-2蛋白的表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与Model组相比，GAL-L、GAL-H组大鼠肝组织病理损伤均有所减轻，各定量指标均显著改善，且GAL-H组的效果更显著（$P<0.05$）；colivelin可显著逆转GAL对于OJ大鼠肝损伤及相关指标的改善作用（$P<0.05$）。**结论**　GAL可抑制OJ大鼠肝组织细胞凋亡，改善其肝功能，减轻氧化应激，上述作用可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。

关键词　高良姜素；阻塞性黄疸；肝细胞；凋亡；JAK2/STAT3信号通路

Effects and mechanism of galangin on hepatocyte apoptosis in rats with obstructive jaundice

ZHAO Lin[1], XI Zuowu[2], XU Shasha[3], PAN Xubiao[1], GUO Weisheng[1] (1. Second Dept. of General Surgery, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. Dept. of Proctology, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 3. Dept. of Respiratory, Zhengdong Branch, Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effects and mechanism of galangin (GAL) on hepatocyte apoptosis in rats with obstructive jaundice (OJ) based on the Janus kinase 2 (JAK2)/signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway. **METHODS** Taking male SD rats as the object, the OJ model was established by double ligation of common bile duct, and 48 rats with successful modeling were randomly separated into OJ model group (model group), low-dose GAL group (GAL-L group), high-dose GAL group (GAL-H group) and high-dose GAL+JAK2 activator colivelin group (GAL-H+colivelin group), with 12 rats in each group; another 12 SD rats with laparotomy/abdominal closure without ligation were selected as sham operation group (sham group). Each administration group was given relevant medicine intragastrically and/or intraperitoneally, once a day, for 7 consecutive days. After the last medication, the morphology of liver tissue in rats was observed; the serum levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine transaminase (ALT) and γ-glutamyltransferase (GGT), as well as the levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in liver tissue were detected. The apoptotic rate of liver tissue

Δ **基金项目** 河南省中医药科学研究专项课题（No.2023ZY2098）；河南省中医药学科领军人才培养项目（No.豫卫中医函〔2021〕8号）

＊ **第一作者** 主治医师，硕士。研究方向：普外肝胆胃肠学。E-mail：zhaolinyuanfen@126.com

\# **通信作者** 副主任医师，硕士。研究方向：普外肝胆胃肠学。E-mail：guoweishengjcy@126.com

cells, the expression levels of signaling pathway-related proteins (phosphorylated JAK2, JAK2, phosphorylated STAT3, STAT3) and apoptosis-related proteins [B cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2 related X protein (Bax)] were determined. **RESULTS** Compared with sham group, congestion of liver sinusoids, damage to liver lobules, disordered arrangement and swollen morphology of liver cells, the disappearance of nucleoli, and significant infiltration of inflammatory cells and fibrous tissue proliferation were observed in model group; the serum levels of TBIL, DBIL, ALT and GGT, the level of MDA in liver tissue, the apoptosis rate of liver cells, the protein expression of Bax, and the protein phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 in liver tissue of model group were increased significantly ($P<0.05$); the level of SOD and the protein expression of Bcl-2 in liver tissue were decreased significantly ($P<0.05$). Compared with the model group, the pathological injuries of liver tissue were relieved in GAL-L group and GAL-H group, all quantitative indicators had significantly improved, and the effect of GAL-H group was more significant ($P<0.05$). Colivelin could significantly reverse the improvement effects of GAL on liver injury and related indicators of OJ rats ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** GAL may inhibit liver cell apoptosis in OJ rats, improve liver function and alleviate oxidant stress, the mechanism of which may be associated with inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway.

KEYWORDS galangin; obstructive jaundice; hepatocytes; apoptosis; JAK2/STAT3 signaling pathway

阻塞性黄疸(obstructive jaundice,OJ)是指胆汁排泄受阻造成胆汁聚集入血而引起黄疸的一种疾病,以肝胆组织损伤及一系列病理变化(如白细胞/血小板减少、感染、肝功能障碍、肝硬化等)为主要临床表现[1-2]。研究显示,肝组织细胞凋亡是OJ的常见发病机制之一,与肝损伤等一系列肝脏疾病的发生有关[3-4]。因现阶段OJ治疗药物的副作用较多、安全性较差,故探寻安全、有效的药物抑制OJ患者的肝组织细胞凋亡,对该症的临床治疗具有重要意义。

高良姜素(galangin,GAL)是提取自中药高良姜的一种天然黄酮醇类化合物,具有镇痛、抗氧化、抗肿瘤等药理活性[5-6]。Mohammadi等[7]研究发现,GAL纳米颗粒可通过发挥抗氧化作用来降低肝功能指标水平,从而减轻对乙酰氨基酚诱导的肝毒性,提示GAL可能对肝损伤具有一定的改善作用。Janus激酶2(Janus kinase 2,JAK2)/信号转导及转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3,STAT3)信号通路是与细胞增殖、凋亡相关的经典信号通路,可被白细胞介素6、肿瘤坏死因子α等炎症因子激活而进一步引发炎症反应[8-9]。孙敏等[10]研究发现,丹皮酚可通过抑制JAK2/STAT3信号通路来减轻酒精性肝损伤小鼠的肝脏炎症和氧化应激损伤,一定程度上体现了该信号通路在肝脏疾病调控中的价值。韩立卓[11]研究发现,GAL可通过抑制JAK1/JAK2/Src信号通路来抑制STAT3、Myc蛋白的激活,并可通过抑制STAT3和Myc蛋白的相互作用来抑制肿瘤细胞表面程序性死亡受体配体1的表达,从而抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。基于此,本研究拟通过建立大鼠OJ模型,从JAK2/STAT3信号通路出发,探讨GAL对OJ大鼠肝组织细胞凋亡的影响,以期为OJ治疗靶点的挖掘和治疗药物的研发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括ELX800型全自动酶标仪(美国BioTek公司),Eclipse 80i型光学显微镜(日本Nikon公司),MF53-N型荧光显微镜(广州市明美光电技术有限公司),1658028型电泳仪、ChemiDoc™ XRS+型凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司),KD-3368AM型切片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

GAL对照品(批号548-83-4,纯度≥98%)购自上海特托生物科技有限公司;JAK2激活剂colivelin的对照品(批号356284,纯度≥98%)购自武汉博欧特生物科技有限公司;总胆红素(total bilirubin,TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin,DBIL)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyltransferase,GGT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为536288、472148、259433、440167、593284、542305)均购自上海碧云天生物技术股份有限公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒、TUNEL染色试剂盒(批号分别为354221、485961)均购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;兔源磷酸化JAK2(phosphorylated JAK2,p-JAK2)、JAK2、磷酸化STAT3(phosphorylated STAT3,p-STAT3)、STAT3、B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2,Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein,Bax)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(批号分别为249630、526588、4170459、2326114、9635475、3056186、1327490、4985107)均购自英国Abcam公司。

1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠60只，体重200～250 g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，动物生产许可证号为SCXK（京）2019-0010。所有大鼠均饲养于河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院中心实验室（温度21～25 ℃，相对湿度40%～60%，每12 h光/暗循环）。本动物实验方案经过该院实验动物福利伦理委员会审核、批准（批准文号PZ-HNS2YY-2022-048）。所有大鼠均适应性饲养7 d后开始后续实验。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

参考相关文献[12]方法复制OJ模型：对大鼠腹腔注射戊巴比妥钠（30 mg/kg）进行麻醉，从其腹部正中切开，暴露并分离胆总管；于胆总管上1/3处行双重结扎，随后关闭腹腔，逐层缝合，待大鼠苏醒。若术后24 h大鼠尿液变黄，则说明OJ模型构建成功。

取造模成功的48只大鼠，随机分为OJ模型组（Model组）、低剂量GAL组（GAL-L组，5 mg/kg GAL[13]）、高剂量GAL组（GAL-H组，10 mg/kg GAL[13]）和高剂量GAL+JAK2激活剂colivelin组（GAL-H+colivelin组，10 mg/kg GAL+1 mg/kg colivelin[14]），每组12只。余下12只大鼠只进行开/关腹部操作但不结扎，作为假手术组（Sham组）。术后第3天，GAL各剂量组大鼠灌胃相应剂量GAL（以生理盐水为溶剂），并腹腔注射等体积生理盐水；GAL-H+colivelin组大鼠灌胃高剂量GAL并腹腔注射colivelin（以生理盐水为溶剂）；Sham组、Model组大鼠灌胃并腹腔注射等体积生理盐水，每天1次，连续7 d。

2.2 大鼠血清中肝功能指标水平检测

采用ELISA法检测。末次给药结束12 h后，对各组大鼠腹腔注射戊巴比妥钠（30 mg/kg）进行麻醉，于下腔静脉取血。血样在4 ℃下静置4 h后，以3 000 r/min离心10 min，取上层血清，按相应试剂盒说明书方法操作，使用酶标仪检测血清中TBIL、DBIL、ALT、GGT水平。

2.3 大鼠肝组织中氧化应激指标水平检测

采用ELISA法检测。取血后，以颈椎脱臼法处死各组大鼠，剖取其肝脏。随机选取每组6只大鼠的肝组织，置于4%多聚甲醛中固定，备用；余下6只大鼠的肝组织于－80 ℃下冻存，备用。取上述冻存的各组大鼠肝组织适量，制备组织匀浆，按相应试剂盒说明书方法操作，使用酶标仪检测肝组织中SOD、MDA水平。

2.4 大鼠肝组织病理学形态观察

使用HE染色法观察。取“2.3”项下固定的各组大鼠肝组织适量，经常规石蜡包埋后切片，按HE染色试剂盒说明书方法操作，使用光学显微镜观察其病理学形态。

2.5 大鼠肝组织细胞凋亡情况检测

采用TUNEL染色法检测。取“2.4”项下各组大鼠的肝组织切片，按TUNEL染色试剂盒说明书方法操作，使用荧光显微镜观察其细胞凋亡情况。每张切片随机选取6个视野，记录每个视野中凋亡阳性细胞（呈棕红色）数和细胞总数，计算细胞凋亡率（凋亡率＝凋亡阳性细胞数/细胞总数×100%）。

2.6 大鼠肝组织中信号通路及凋亡相关蛋白表达检测

采用Western blot法检测。取“2.3”项下冻存的各组大鼠肝组织适量，加入RIPA裂解液于冰上研磨，离心后取上清液并使用BCA法进行蛋白定量。取蛋白适量，经高温变性后，进行10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，再转移至聚偏二氟乙烯膜上，用5%牛血清白蛋白封闭1 h；加入信号通路相关蛋白（JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3）、凋亡相关蛋白（Bax、Bcl-2）、内参蛋白（GAPDH）一抗（稀释比例均为1∶1 000），于4 ℃下孵育过夜；加入相应二抗（稀释比例为1∶5 000），于室温下孵育2 h；以ECL试剂显影后，于凝胶成像系统下成像。以GAPDH为内参，使用IPWin 6.0软件分析各目的蛋白的表达水平（即目的蛋白与内参蛋白的条带灰度值比值）以及信号通路相关蛋白的磷酸化水平（即p-JAK2与JAK2、p-STAT3与STAT3蛋白的表达水平比值）。

2.7 统计学方法

采用GraphPad Prism 7.0软件对数据进行统计分析。本实验定量数据均符合正态分布，以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 GAL对大鼠血清中肝功能指标水平的影响

与Sham组比较，Model组大鼠血清中TBIL、DBIL、ALT、GGT水平均显著升高（$P<0.05$）；与Model组比较，GAL-L、GAL-H组大鼠血清TBIL、DBIL、ALT、GGT水平均显著降低（$P<0.05$），且GAL-H组显著低于GAL-L组（$P<0.05$）。与GAL-H组比较，GAL-H+colivelin组大鼠血清TBIL、DBIL、ALT、GGT水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见表1。

表1 各组大鼠血清中肝功能指标水平的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	TBIL/（μmol/L）	DBIL/（μmol/L）	ALT/（U/L）	GGT/（U/L）
Sham组	13.54±1.42	5.86±0.93	73.59±10.80	2.20±0.46
Model组	186.25±14.33[a]	134.02±11.89[a]	402.62±45.17[a]	42.48±5.30[a]
GAL-L组	145.82±10.28[b]	93.45±8.84[b]	281.37±31.59[b]	29.35±3.14[b]
GAL-H组	102.34±7.75[bc]	51.67±6.45[bc]	165.42±19.68[bc]	13.64±1.88[bc]
GAL-H+colivelin组	157.85±12.20[d]	87.49±8.90[d]	254.78±29.48[d]	35.80±3.94[d]

a：与Sham组比较，$P<0.05$；b：与Model组比较，$P<0.05$；c：与GAL-L组比较，$P<0.05$；d：与GAL-H组比较，$P<0.05$。

3.2 GAL对大鼠肝组织中氧化应激指标水平的影响

与Sham组比较，Model组大鼠肝组织中SOD水平显著降低，MDA水平显著升高（$P<0.05$）。与Model组比较，GAL-L、GAL-H组大鼠肝组织中SOD水平均显著升高，MDA水平均显著降低（$P<0.05$），且GAL-H组的变化较GAL-L组更显著（$P<0.05$）。与GAL-H组比较，GAL-H+colivelin组大鼠肝组织中SOD水平显著降低，MDA水平显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 各组大鼠肝组织中氧化应激指标水平的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	SOD/（U/mg）	MDA/（nmol/mg）
Sham组	68.44±7.21	2.54±0.51
Model组	24.01±2.73[a]	6.32±0.78[a]
GAL-L组	38.49±4.10[b]	4.71±0.59[b]
GAL-H组	62.37±6.55[bc]	2.82±0.37[bc]
GAL-H+colivelin组	41.80±4.54[d]	4.92±0.56[d]

a：与Sham组比较，$P<0.05$；b：与Model组比较，$P<0.05$；c：与GAL-L组比较，$P<0.05$；d：与GAL-H组比较，$P<0.05$。

3.3 GAL对大鼠肝组织病理学形态的影响

Sham组大鼠肝组织中肝小叶形态正常，肝细胞排列规整、呈放射状，细胞核清晰可见，无明显的炎症细胞浸润和纤维组织增生。Model组大鼠肝组织中肝窦充血，肝小叶出现损伤，肝细胞排列紊乱、形态肿胀且核仁消失，可见大量的炎症细胞浸润和纤维组织增生。与Model组比较，GAL-L、GAL-H组大鼠肝组织损伤有所减轻，细胞排列情况和形态有所恢复，炎症细胞浸润和纤维组织增生减少，其中GAL-H组的改善更为明显。与GAL-H组比较，GAL-H+colivelin组大鼠肝组织中肝小叶损伤严重，肝细胞结构、形态损伤加重，炎症细胞浸润和纤维组织增生增多。结果见图1。

3.4 GAL对大鼠肝组织细胞凋亡率的影响

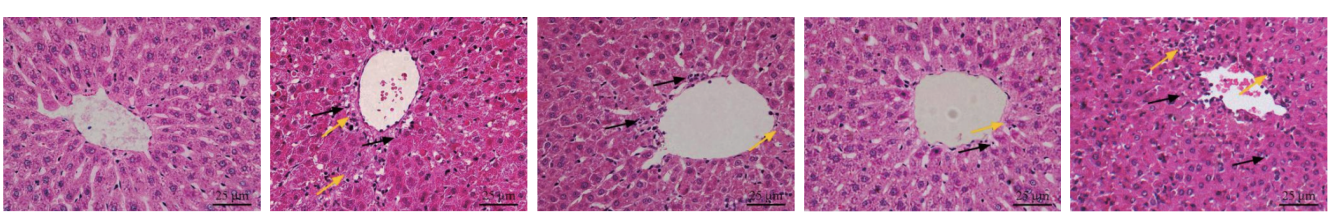
与Sham组[（5.47±0.86）%]比较，Model组大鼠肝组织细胞凋亡率[（38.66±4.05）%]显著升高（$P<0.05$）。与Model组比较，GAL-L、GAL-H组大鼠肝组织细胞凋亡率[（24.30±2.35）%、（12.28±1.87）%]均显著降低（$P<0.05$），且GAL-H组显著低于GAL-L组（$P<0.05$）。与GAL-H组比较，GAL-H+colivelin组大鼠肝组织细胞凋亡率[（26.42±2.92）%]显著升高（$P<0.05$）。各组大鼠肝组织细胞凋亡的显微图见图2。

3.5 GAL对大鼠肝组织中信号通路及凋亡相关蛋白表达的影响

与Sham组比较，Model组大鼠肝组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平和Bax蛋白的表达水平均显著升高，Bcl-2蛋白的表达水平显著降低（$P<0.05$）。与Model组比较，GAL-L、GAL-H组大鼠肝组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平和Bax蛋白的表达水平均显著降低，Bcl-2蛋白的表达水平均显著升高（$P<0.05$），且GAL-H组的变化较GAL-L组更显著（$P<0.05$）。与GAL-H组比较，GAL-H+colivelin组大鼠肝组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平和Bax蛋白的表达水平均显著升高，Bcl-2蛋白的表达水平显著降低（$P<0.05$）。结果见表3、图3。

4 讨论

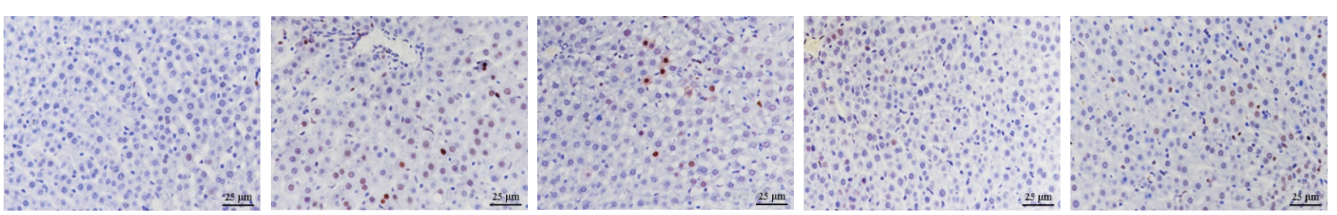
OJ是因为长期的胆道梗阻使胆汁不能及时排出，造成疏水性胆汁酸淤积，含毒素的胆汁入血后对肝脏产生损害，从而导致肝组织细胞凋亡、坏死，甚至引发肝纤维化和肝功能衰竭的一种疾病，严重威胁患者的生命健康[15]。OJ发生后，患者的肝功能受损，肝功能指标（TBIL、DBIL、ALT、GGT）水平明显升高，且出现肝组织



A. Sham组　B. Model组　C. GAL-L组　D. GAL-H组　E. GAL-H+colivelin组

黑色箭头：炎症细胞浸润；黄色箭头：纤维组织增生。

图1 各组大鼠肝组织病理学形态变化的显微图（HE染色法）



A. Sham组　B. Model组　C. GAL-L组　D. GAL-H组　E. GAL-H+colivelin组

图2 各组大鼠肝组织细胞凋亡的显微图（TUNEL染色法）

表3　各组大鼠肝组织中信号通路及凋亡相关蛋白表达情况的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3	Bax/GAPDH	Bcl-2/GAPDH
Sham组	0.24±0.02	0.29±0.03	0.32±0.03	0.80±0.08
Model组	0.76±0.08[a]	0.85±0.09[a]	0.94±0.09[a]	0.18±0.02[a]
GAL-L组	0.50±0.05[b]	0.62±0.06[b]	0.68±0.07[b]	0.35±0.04[b]
GAL-H组	0.32±0.03[bc]	0.40±0.04[bc]	0.42±0.04[bc]	0.69±0.07[bc]
GAL-H+colivelin组	0.55±0.06[d]	0.71±0.07[d]	0.76±0.08[d]	0.40±0.04[d]

a：与Sham组比较，$P<0.05$；b：与Model组比较，$P<0.05$；c：与GAL-L组比较，$P<0.05$；d：与GAL-H组比较，$P<0.05$。

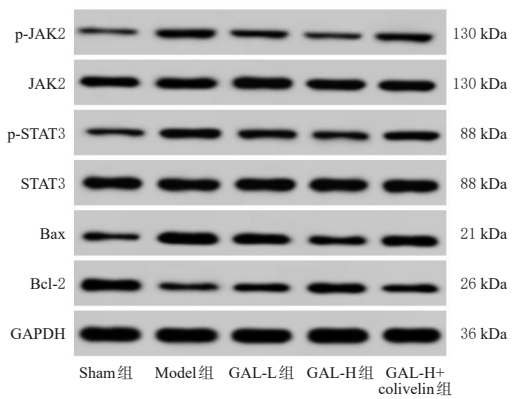


图3　各组大鼠肝组织中信号通路及凋亡相关蛋白表达的电泳图

细胞凋亡、坏死，肝组织炎症和氧化应激反应等[16—17]。本研究采用双重结扎胆总管的方法建立OJ大鼠模型，结果显示，Model组大鼠血清中肝功能指标（TBIL、DBIL、ALT、GGT）水平，肝组织中MDA水平和促凋亡蛋白Bax的表达水平，以及肝组织细胞凋亡率均显著升高，而肝组织中SOD水平和抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平均显著降低，可见明显的肝窦充血和肝小叶损伤，肝细胞排列紊乱、形态肿胀且核仁消失，伴有大量的炎症细胞浸润和纤维组织增生，说明OJ大鼠出现了明显的肝功能下降、肝损伤和肝细胞凋亡。

GAL是一种天然黄酮醇类化合物，具有一定的肝保护活性。岑发丽等[18]研究发现，GAL能够减轻非酒精性脂肪肝大鼠的肝脂肪变性和肝纤维化，促进其肝功能恢复，上述作用可能与激活腺苷一磷酸活化的蛋白激酶信号通路相关。Li等[19]研究发现，GAL能在体内外水平上减轻肝脏缺血再灌注损伤，抑制大鼠肝组织细胞凋亡，对肝脏具有保护作用。本研究从肝损伤的相关生化指标、炎症因子、蛋白表达水平，以及病理学形态等各个方面系统描述了GAL作用下OJ大鼠相关指标的变化情况，以更好地揭示其作用机制。本研究结果显示，经过GAL干预后，OJ大鼠血清中肝功能指标（TBIL、DBIL、ALT、GGT）水平，肝组织中MDA水平和Bax蛋白的表达水平，以及肝组织细胞凋亡率均显著降低，而肝组织中SOD水平、Bcl-2蛋白的表达水平均显著升高，大鼠肝小叶损伤有所减轻，肝细胞排列和形态趋于正常，炎症细胞浸润和纤维组织增生减少，提示GAL能抑制OJ大鼠的肝组织细胞凋亡，改善其肝功能。

JAK2/STAT3信号通路能够介导细胞生长、凋亡和炎症反应等多种生理病理过程，其中过表达的炎症因子可激活JAK2/STAT3信号通路，进而引发肝损伤[20]。Zhang等[21]研究发现，疏泄一汤可阻断肝脏JAK2/STAT3信号通路的信号转导，从而有效改善慢性不可预测轻度应激诱导的大鼠抑郁样行为和肝损伤。欧士钰等[22]研究发现，荔枝核总黄酮对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠具有保护作用，其作用可能与阻断JAK2/STAT3信号通路有关。本研究结果显示，与Sham组比较，Model组大鼠肝组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平均显著升高；经过GAL干预后，OJ大鼠肝组织中上述蛋白的磷酸化水平均显著降低，提示GAL对大鼠肝组织细胞凋亡的抑制作用可能是通过下调JAK2/STAT3信号通路来实现的。为验证上述假设，本研究以GAL联合JAK2激活剂colivelin进行干预，结果显示，colivelin可显著逆转GAL对OJ大鼠肝组织细胞凋亡和炎症反应的抑制作用，提示GAL可能通过下调JAK2/STAT3信号通路来抑制OJ大鼠的肝组织细胞凋亡。

综上所述，GAL可抑制OJ大鼠肝组织细胞凋亡，改善其肝功能，减轻氧化应激，上述作用可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。本研究为OJ治疗药物的研发提供了新的思路，但GAL对OJ大鼠肝组织细胞凋亡的抑制作用是否还涉及其他途径，尚需进一步探讨。

参考文献

[1] PAVLIDIS E T, PAVLIDIS T E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2018, 17(1): 17-21.

[2] LIU J Y, QU J L, CHEN H Y, et al. The pathogenesis of renal injury in obstructive jaundice: a review of underlying mechanisms, inducible agents and therapeutic strategies[J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105311.

[3] LI J X, ZHUO S J, CHEN B H, et al. Clinical efficacy of laparoscopic modified loop cholecystojejunostomy for the treatment of malignant obstructive jaundice[J]. J Int Med Res, 2020, 48(2): 300060519866285.

[4] WU Y L, LI Z L, ZHANG X B, et al. Yinchenhao decoction attenuates obstructive jaundice-induced liver injury and hepatocyte apoptosis by suppressing protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase-induced pathway [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(41): 6205-6221.

[5] WANG D B, CHEN J R, PU L, et al. Galangin: a food-derived flavonoid with therapeutic potential against a

wide spectrum of diseases[J]. Phytother Res, 2023, 37(12):5700-5723.

[6] THAPA R, AFZAL O, ALFAWAZ ALTAMIMI A S, et al. Galangin as an inflammatory response modulator: an updated overview and therapeutic potential[J]. Chem Biol Interact, 2023, 378: 110482.

[7] MOHAMMADI A, KAZEMI S, MOLAYOUSEFIAN I, et al. Galangin nanoparticles protect acetaminophen-induced liver injury: a biochemical and histopathological approach[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 4619064.

[8] LIU M Y, LI H M, ZHANG H J, et al. RBMS1 promotes gastric cancer metastasis through autocrine IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(3): 287.

[9] 邱枫, 杜宇, 罗惠冰, 等. SOCS6通过JAK2/STAT3信号通路对人牙周膜成纤维细胞炎症及凋亡的影响[J]. 口腔医学研究, 2023, 39(9): 815-820.
QIU F, DU Y, LUO H B, et al. Effects of SOCS6 on inflammation and apoptosis of human periodontal ligament fibroblasts through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. J Oral Sci Res, 2023, 39(9): 815-820.

[10] 孙敏, 刘玉龙, 刘科, 等. 丹皮酚通过调控JAK2/STAT3信号通路改善酒精性肝损伤小鼠肝脏炎症与氧化应激损伤[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(6): 1078-1084.
SUN M, LIU Y L, LIU K, et al. Paeonol ameliorates hepatic inflammation and oxidative stress injury on murine with alcoholic liver injury by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(6): 1078-1084.

[11] 韩立卓. 高良姜素调控程序性细胞死亡配体1表达并增强T细胞活力的机制研究[D]. 延吉: 延边大学, 2023.
HAN L Z. Mechanism study on the regulation of programmed cell death ligand 1 expression and enhancement of T cell viability by galangin[D]. Yanji: Yanbian University, 2023.

[12] 刘军舰, 李忠廉, 尚海涛. 茵陈蒿汤调节胆汁酸代谢并干预阻塞性黄疸大鼠肝细胞线粒体DNA损伤的研究[J]. 天津医药, 2020, 48(9): 839-842.
LIU J J, LI Z L, SHANG H T. Study on Yinchenhao decoction regulating bile acid metabolism and intervening the mitochondrial DNA damage in liver cells of rats with obstructive jaundice[J]. Tianjin Med J, 2020, 48(9): 839-842.

[13] 吴永铁, 申雄成. 高良姜素促进骨质疏松模型大鼠骨折愈合的机制研究[J]. 中国药房, 2023, 34(19): 2365-2370.
WU Y T, SHEN X C. Study on the mechanism of galangin promoting fracture in osteoporosis model rats[J]. China Pharm, 2023, 34(19): 2365-2370.

[14] 冯莉莉, 曹慧, 李贺. 茯苓酸通过调节JAK2/STAT3/SOCS3信号通路减轻急性心肌梗死大鼠的心肌纤维化[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(9): 1539-1545.
FENG L L, CAO H, LI H. Pachymic acid alleviates myocardial fibrosis in rats with acute myocardial infarction by regulating JAK2/STAT3/SOCS3 signaling pathway[J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2023, 30(9): 1539-1545.

[15] LIU P, TAN X Z, WAN R. An unusual cause of obstructive jaundice[J]. Gastroenterology, 2023, 164(2): 196-197.

[16] XIE Y Y, GUO C Y, LIU Y, et al. Dexmedetomidine activates the PI3K/Akt pathway to inhibit hepatocyte apoptosis in rats with obstructive jaundice[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4461-4466.

[17] SUN Q, FANG F, LU G C, et al. Effects of different drainage methods on serum bile acid and hepatocyte apoptosis and regeneration after partial hepatectomy in rats with obstructive jaundice[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(2): 571-579.

[18] 岑发丽, 李权春, 朱丹, 等. 高良姜素减轻非酒精性脂肪肝大鼠肝脂肪变性和纤维化的机制研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(8): 979-986.
CEN F L, LI Q C, ZHU D, et al. Study on the mechanism of galangin alleviating hepatic steatosis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver rats[J]. Mod Dig Interv, 2022, 27(8): 979-986.

[19] LI Y, TONG L Q, ZHANG J Y, et al. Galangin alleviates liver ischemia-reperfusion injury in a rat model by mediating the PI3K/AKT pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3): 1354-1363.

[20] SHI M J, LIN Z H, YE L H, et al. Estrogen receptor-regulated SOCS3 modulation via JAK2/STAT3 pathway is involved in BPF-induced M1 polarization of macrophages[J]. Toxicology, 2020, 433/434: 152404.

[21] ZHANG M T, WU W H, HUANG C X, et al. Shuxie-1 decoction alleviated CUMS-induced liver injury via IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 848355.

[22] 欧士钰, 杜凌, 韦捷, 等. 荔枝核总黄酮通过JAK2/STAT3信号通路抗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(23): 3216-3219.
OU S Y, DU L, WEI J, et al. Effects of total flavone from *Litchi chinensis* Sonn on rats with hepatic fibrosis through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Lab Med Clin, 2022, 19(23): 3216-3219.

（收稿日期：2024-03-06　修回日期：2024-07-02）
（编辑：张元媛）