

白皮杉醇对脓毒症肺损伤小鼠代谢重编程的影响

熊 娟 高明朗 范国华

摘要 目的 探讨白皮杉醇对脓毒症肺损伤小鼠代谢重编程的影响及可能机制。**方法** 采用随机数字表法将 32 只雄性 C57/B6 小鼠随机分为 4 组,即对照组、模型组、低剂量治疗组和高剂量治疗组,每组各 8 只。对照组不做任何处理,其他 3 组使用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS, 10mg/kg) 单次腹腔注射的方式构建脓毒症肺损伤小鼠模型,其中低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠于 LPS 注射前 7 天分别给予 25mg/(kg·d) 和 100mg/(kg·d) 的白皮杉醇灌胃,对照组和模型组给予等量 0.9% 氯化钠溶液灌胃。LPS 腹腔注射 12h 后,留取小鼠支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 和肺组织,通过形态学和分子生物学实验评估各组小鼠肺损伤状况。**结果** 与对照组比较,模型组小鼠肺组织病理损伤较对照组更明显,主要表现为肺水肿和炎性细胞浸润,肺损伤评分更高 (8.25 ± 0.45 分 vs 1.31 ± 0.23 分),BALF 中乳酸含量 (0.65 ± 0.12 mmol/L vs 0.17 ± 0.04 mmol/L) 和乳酸盐脱氢酶活性 (8934.12 ± 145.25 U/L vs 4782.53 ± 111.04 U/L) 增加,肺组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 水平明显升高,肺组织中糖酵解标志蛋白 (GLUT1、HK2、PKD2、PKM2) 和组蛋白去乙酰化酶 7 (histone deacetylase 7, HDAC7) 的蛋白表达明显上调,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠肺病理损伤明显减轻,肺损伤评分更低 (5.69 ± 0.92 分, 2.04 ± 0.31 分 vs 8.25 ± 0.45 分),BALF 中乳酸含量 (0.42 ± 0.03 mmol/L, 0.25 ± 0.02 mmol/L vs 0.65 ± 0.12 mmol/L) 和乳酸盐脱氢酶活性 (6822.24 ± 172.02 U/L, 5872.02 ± 93.07 U/L vs 8934.12 ± 145.25 U/L) 降低,肺组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 水平明显降低,肺组织中 GLUT1、HK2、PKD2、PKM2 和 HDAC7 的蛋白表达均明显下降,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 白皮杉醇可显著减轻脓毒症小鼠肺病理损伤和炎性反应,其机制可能与 HDAC7 介导的代谢重编程抑制有关。

关键词 白皮杉醇 脓毒症 肺损伤 HDAC7 代谢重编程

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.013

Effects of Piceatannol on Metabolic Reprogramming in Mice with Sepsis - induced Lung Injury. XIONG Juan, GAO Minglang, FAN Guohua. Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the effect and possible mechanism of piceatannol on metabolic reprogramming in mice with sepsis - induced lung injury. **Methods** According to the random number table, 32 male C57/B6 mice were randomly divided into 4 groups: control group, model group, low - dose treatment group and high - dose treatment group, with 8 mice in each group. The control group did not do any treatment, and the other 3 groups were treated by LPS (10mg/kg) single intraperitoneal injection to construct the mouse model of sepsis - induced lung injury. Mice in low - dose treatment group and high - dose treatment group were given 25mg/(kg·d) and 100mg/(kg·d) of piceatannol at 7d before LPS injection, the control group and model group were given the same amount of 0.9% sodium chloride solution by gavage. 12h after intraperitoneal injection of LPS, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and lung tissues were collected, and the lung injury status of mice in each group was evaluated by morphological and molecular biology experiments. **Results** Compared with the control group, the pathological injury of lung tissue in the model group was more obvious than that in the control group, mainly manifested as pulmonary edema and inflammatory cell infiltration, and the lung injury score was higher (8.25 ± 0.45 vs 1.31 ± 0.23), lactic acid content (0.65 ± 0.12 mmol/L vs 0.17 ± 0.04 mmol/L) and lactate dehydrogenase activity (8934.12 ± 145.25 U/L vs 4782.53 ± 111.04 U/L) in BALF were increased. The mRNA levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in lung tissue were significantly increased, and the protein expressions levels of GLUT1, HK2, PDK2, PKM2 and HDAC7 were significantly up - regulated in lung tissue, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the lung pathological injury in low - dose treatment group and high - dose treatment group was significantly reduced, the lung injury score was lower (5.69 ± 0.92 , 2.04 ± 0.31 vs 8.25 ± 0.45), the lactic acid content (0.42 ± 0.03 mmol/L, 0.25 ± 0.02 mmol/L vs 0.65 ± 0.12 mmol/L) and lactate dehydrogenase

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2020cfb609)

作者单位:430061 武汉大学人民医院胸外科

通信作者:范国华,电子邮箱:whufreestyle@126.com

activity ($6822.24 \pm 172.02 \text{U/L}$, $5872.02 \pm 93.07 \text{U/L}$ vs $8934.12 \pm 145.25 \text{U/L}$) in BALF were decreased. The mRNA levels of IL- 1β , IL-6 and TNF- α in lung tissues were significantly decreased, and the protein expression levels of GLUT1, HK2, PDK2, PKM2 and HDAC7 were significantly decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Piceatannol can significantly reduce lung pathological injury and inflammatory response in mice with sepsis, the mechanism of which may be related to the inhibition of metabolic reprogramming mediated by HDAC7.

Key words Piceatannol; Sepsis; Lung injury; HDAC7; Metabolic reprogramming

脓毒症肺损伤是脓毒症最常见的并发症之一,也是 ICU 住院患者最常见的死亡原因之一^[1]。脓毒症肺损伤的发病机制复杂,目前已被公认的发病机制包括炎症风暴、氧化应激、多种形式的细胞死亡及代谢重编程^[2,3]。巨噬细胞的代谢重编程在调节其抗炎/促炎表型方面发挥重要作用^[4]。既往研究表明,脓毒症肺损伤时,肺组织发生了明显的代谢重编程,糖酵解被显著激活。相反抑制糖酵解可显著减轻小鼠脓毒症肺损伤^[5]。组蛋白去乙酰化酶 7 (histone deacetylase 7, HDAC7) 是具有调控染色体的结构修饰和调节并影响基因表达的酶,可通过驱动 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 介导的糖酵解促进巨噬细胞炎症反应^[6,7]。白皮杉醇是一种存在于各种水果和蔬菜中的小分子天然多酚二苯乙烯化合物,具有重要的抗炎活性,同时也是一种重要的 HDAC7 抑制剂,但在脓毒症肺损伤中的作用目前尚未见报道^[8,9]。本研究观察并探讨白皮杉醇预处理对脓毒症小鼠急性肺损伤的影响及潜在作用机制,旨在为今后脓毒症及急性肺损伤的预防和治疗提供一定的参考依据。

材料与方 法

1. 材料与试剂:脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS, 纯度:98.61%) 购自 Sigma-Aldrich (上海) 贸易有限公司;白皮杉醇 (纯度:98.09%, 批号:HY-13518) 购自 MedChemExpress (中国) 公司;一抗 GLUT1 (批号:ab115730)、HK2 (批号:ab209847)、PDK2 (批号:ab68164)、PKM2 (批号:ab85555)、HDAC7 (批号:ab166911)、GAPDH (批号:ab8245)、羊抗兔 IgG (批号:ab52947) 购自英国 Abcam 公司。

2. 实验动物及脓毒症肺损伤模型的建立:无特定病原体 (specified-pathogens free, SPF) 级雄性 C57/B6 小鼠 (平均体质量为 $24.11 \pm 2.83 \text{g}$, 8~10 周龄) 购自湖北省实验动物研究中心。实验动物实验和管理批号:WDRM20180401。采用随机数字表法,将 32 只小鼠随机分为 4 组,即对照组、模型组、低剂量治疗组和高剂量治疗组,每组各 8 只。对照组不做任何处

理,其他 3 组采用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS, 10mg/kg) 单次腹腔注射的方式构建脓毒症肺损伤小鼠模型,其中低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠于 LPS 注射前 7 天分别给予 $25 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $100 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的白皮杉醇灌胃,对照组和模型组给予等量 0.9% 氯化钠溶液灌胃。LPS 腹腔注射 12h 后,处死小鼠并留取支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 和肺组织标本。本研究中所有操作均在武汉大学人民医院实验动物护理和使用委员会获得批准 [批号:WDRM 动(福)第 20210305 号]。

3. BALF 中乳酸含量及乳酸脱氢酶活性的测定:LPS 刺激 12h 后,腹腔注射浓度为 1% 的戊巴比妥钠麻醉小鼠,暴露小鼠胸腔后行气管插管,用特定的血管夹夹闭小鼠右肺门。随后,使用 0.3ml 的磷酸盐缓冲液向小鼠左肺灌注,并收集灌洗液。重复灌注 2 次后,将两次的灌洗液混合均匀,并于 4℃ 下在离心机中以 1000r/min 的转速离心 10min。获得上清液后,根据酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 绘制标准曲线,并根据各个样本的吸光度计算 BALF 中乳酸含量及乳酸脱氢酶活性。

4. HE 染色:取小鼠肺组织于多聚甲醛 (4%) 中固定 1 天,分别用自来水和蒸馏水冲洗,并使用梯度乙醇脱水,制成蜡块后切片。将得到的肺组织切片在温箱中烘烤 1h 后,使用梯度乙醇脱水、二甲苯脱蜡、苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色后在光学显微镜下观察并拍照。同时对各组小鼠肺损伤情况进行评分,具体如下:0 分:肺组织正常;1 分:损伤少于 25%;2 分:损伤为 25%~50%;3 分:损伤为 50%~75%;4 分:损伤 $\geq 75\%$ 。

5. 实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 检测促炎性细胞因子:使用 Trizol 法提取各组小鼠肺组织中总 RNA 后,通过反转录试剂盒获取 cDNA。采用 SYBRGreen PCR 试剂盒进行 RT-qPCR 反应。具体程序如下:95℃ 60s, 95℃ 15s, 60℃ 20s, 72℃ 45s, 共 40 个循环, 72℃ 延伸 5min, 通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$

计算各目的基因 mRNA 的相对表达水平,以 GAPDH 作为内参基因。RT - qPCR 的引物序列详见表 1。

表 1 RT - qPCR 的引物序列

基因名称	引物序列 (5'→3')
IL - 1β	上游引物: TGCCACCTTTTGACAGTGATG
	下游引物: TGATGTGCTGCTCGGAGATT
IL - 6	上游引物: CTATCTACTTACTTCATTCCC
	下游引物: CAAATCTACTGCTACTCGTA
TNF - α	上游引物: GATCGGTCCCAAAGGGATG
	下游引物: TTTGCTACGACGTGGGCTAC
GAPDH	上游引物: CCCTTAAGAGGGATGCTGCC
	下游引物: TACGGCCAAATCCGTCACA

6. Western blot 法检测:提取各组小鼠肺组织样本中的总蛋白,并通过 BCA 法测定各样本中蛋白浓度,并将其煮沸变性后置于 -80℃ 长期保存。随后对各组蛋白进行 SDS - PAGE 电泳,并将蛋白样品转到 PVDF 膜上。脱脂牛奶封闭条带后,加入对应一抗进行孵育过夜。次日,使用 TBST 漂洗条带后,使用二

抗于摇床孵育 1h。最后,使用化学发光法对各蛋白条带进行曝光,最后使用 Image Lab 对各泳道的灰度值进行半定量分析。

7. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用配对样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 白皮杉醇对脓毒症小鼠肺病理损伤的影响: HE 染色结果显示,模型组小鼠较对照组小鼠肺组织中出现了明显的炎性细胞浸润、肺水肿及肺泡腔出血 (图 1),其肺损伤评分明显增加 (表 2);与模型组比较,低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠肺组织的上述病理损伤明显减轻,肺损伤评分明显降低 (表 2)。此外,低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠肺泡灌洗液中乳酸含量和乳酸盐脱氢酶活性较模型组明显降低 ($P < 0.05$,表 2)。

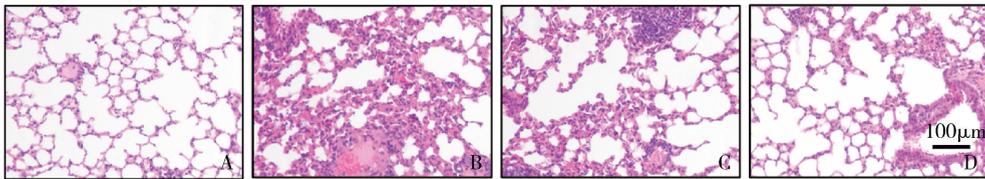


图 1 小鼠肺病理切片 (HE 染色, ×200)

A. 对照组; B. 模型组; C. 低剂量治疗组; D. 高剂量治疗组

表 2 各组小鼠肺损伤评分及肺泡灌洗液中损伤标志物水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺损伤评分 (分)	肺泡灌洗液中乳酸含量 (mmol/L)	肺泡灌洗液中乳酸盐脱氢酶活性 (U/L)
对照组	8	1.31 ± 0.23	0.17 ± 0.04	4782.53 ± 111.04
模型组	8	8.25 ± 0.45 *	0.65 ± 0.12 *	8934.12 ± 145.25 *
低剂量治疗组	8	4.52 ± 0.36 #	0.42 ± 0.03 #	6822.24 ± 172.02 #
高剂量治疗组	8	2.04 ± 0.31 #	0.25 ± 0.02 #	5872.02 ± 93.07 #

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$

2. 白皮杉醇对脓毒症小鼠肺组织炎性反应的影响: RT - qPCR 检测结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肺组织中 IL - 1β、IL - 6 和 TNF - α 的 mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠肺组织中 IL - 1β、IL - 6 和 TNF - α 的 mRNA 表达水平则明显降低 ($P < 0.05$,表 3)。

3. 白皮杉醇对脓毒症小鼠肺组织糖酵解的影响: Western blot 法检测结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肺组织中糖酵解标志蛋白 (GLUT1、HK2、PKD2 和 PKM2) 的相对表达水平明显升高 ($P < 0.05$);与

模型组比较,低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠肺组织中 GLUT1、HK2、PKD2 和 PKM2 的相对表达水平明显降低 ($P < 0.05$,图 2,表 4)。

表 3 各组小鼠肺组织中促炎性细胞因子的 mRNA 相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL - 1β	IL - 6	TNF - α
对照组	8	2.39 ± 0.23	4.13 ± 0.18	2.30 ± 0.31
模型组	8	11.23 ± 1.77 *	9.02 ± 1.02 *	7.55 ± 1.09 *
低剂量治疗组	8	5.69 ± 0.92 #	7.51 ± 0.26 #	5.21 ± 0.72 #
高剂量治疗组	8	3.56 ± 0.22 #	5.36 ± 0.62 #	3.26 ± 0.38 #

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$

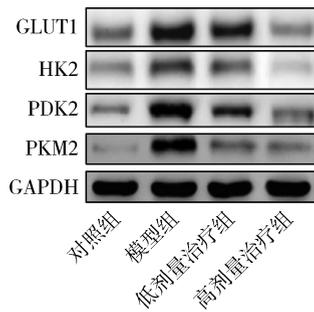


图 2 小鼠肺组织中糖酵解标志蛋白的 Western blot 法条带图

表 4 各组小鼠肺组织中糖酵解标志蛋白的相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GLUT1/GAPDH	HK2/GAPDH	PDK2/GAPDH	PKM2/GAPDH
对照组	8	2.01 ± 0.22	1.72 ± 0.16	1.98 ± 0.17	0.47 ± 0.04
模型组	8	6.35 ± 0.41 *	3.28 ± 0.31 *	7.89 ± 0.82 *	6.93 ± 0.63 *
低剂量治疗组	8	4.23 ± 0.55 #	1.62 ± 0.28 #	3.83 ± 0.25 #	1.77 ± 0.25 #
高剂量治疗组	8	1.89 ± 0.46 #	1.02 ± 0.17 #	2.11 ± 0.32 #	1.02 ± 0.08 #

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$

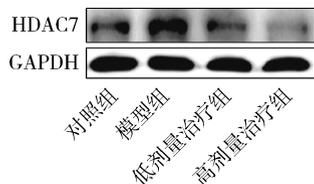


图 3 小鼠肺组织中 HDAC7 的 Western blot 法条带图

一,糖酵解增加及代谢重编程可通过激活炎性反应加速肺损伤进程^[10,11]。本研究中,脓毒症肺损伤小鼠肺组织促炎性细胞因子的 mRNA 表达水平增加, GLUT1、HK2、PDK2 和 PKM2 的蛋白表达升高。而 25mg/(kg·d) 和 100mg/(kg·d) 的白皮杉醇预处理可明显减轻 LPS 诱导的小鼠肺损伤,抑制肺部炎性反应,同时降低肺组织糖酵解水平。进一步的研究揭示白皮杉醇的这种肺保护作用可能与其对 HDAC7 的抑制有关。

糖酵解是提供能量的重要代谢途径之一,主要发生在细胞质中,可将葡萄糖转化为丙酮酸^[12]。巨噬细胞在体内主要存在两种表型,分别是促炎的 M1 表型和抗炎/促修复的 M2 表型^[13]。既往观点认为, M1 型巨噬细胞能量来源主要依赖于糖酵解,并在三羧酸循环中出现两次断裂,导致琥珀酸和衣康酸的积累。过量的琥珀酸进一步导致糖酵解基因转录的激活,从而诱发了巨噬细胞的代谢重编程。巨噬细胞的代谢重编程则可进一步加速巨噬细胞衰老,同时激活炎性

4. 白皮杉醇对脓毒症小鼠肺组织 HDAC7 蛋白表达的影响: Western blot 法检测结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肺组织中 HDAC7 的蛋白相对表达水平明显升高 (4.23 ± 0.29 vs 1.55 ± 0.17 , $P < 0.05$); 与模型组比较,低剂量治疗组和高剂量治疗组小鼠肺组织中 HDAC7 的蛋白相对表达水平明显降低 (1.39 ± 0.12 、 1.03 ± 0.08 vs 4.23 ± 0.29 , $P < 0.05$, 图 3)。

讨 论

急性肺损伤是脓血毒症患者死亡的主要原因之

反应^[14,15]。既往研究显示,在脓毒症肺损伤发生时,肺组织中糖酵解水平明显升高,同时伴有大量乳酸堆积。而使用 2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)抑制糖酵解后可显著减轻脓毒症小鼠肺病理损伤及炎性反应,同时小鼠肺组织中 NLRP3 炎性小体的激活被明显抑制^[5]。本研究发现,白皮杉醇干预可明显降低脓毒症小鼠肺组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,同时还抑制了肺组织中的糖酵解水平。

白皮杉醇作为一种多靶点的天然多酚化合物,存在于日常的多重食物中,包括蓝莓、葡萄、百香果和花生。作为白藜芦醇的前体,白皮杉醇同样表现出重要的药理活性,包括抗衰老、抗癌、抗糖尿病、抗炎症、抗肥胖和抗氧化效应^[16]。例如,白皮杉醇可通过激活 SIRT3/FOXO3a 信号通路减轻神经元细胞的线粒体功能障碍,最终抑制神经元凋亡^[17]。白皮杉醇还能通过提高谷胱甘肽水平和过氧化氢酶活性,显著减轻四氯化碳诱导的肝氧化性损伤和纤维化^[18]。在脓毒症心肌损伤中,白皮杉醇可直接抑制 JAK2,改善小鼠心脏功能^[19]。既往研究显示,HDAC7 可促进巨噬细胞中 TLR4 依赖的促炎性细胞因子表达并激活炎性反应,且这种效应与 HDAC7 对巨噬细胞的糖酵解调控有关^[6]。本研究表明,白皮杉醇预处理可显著抑制脓毒症小鼠肺组织中 HDAC7 的蛋白表达,因此推测白皮杉醇对脓毒症小鼠肺组织的糖酵解抑制可能与其对 HDAC7 蛋白表达下调有关。

综上所述,白皮杉醇可能通过抑制 HDAC7 介导的糖酵解减轻脓毒症小鼠肺损伤和炎症反应,进而发挥肺保护作用,但白皮杉醇对 HDAC7 的抑制机制还需要未来进一步探索。

参考文献

- Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis - associated acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 4(11): 1722
- 姚瑞, 李亚彭, 梁翠, 等. miR - 22 对脂多糖诱导的心肌损伤的研究[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(1): 25 - 28
- 熊娟, 刘瑶, 范国华. 鼠尾草酮对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的作用及机制分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(23): 22 - 26
- Van BJ, O'Neill LA, Menon D. Macrophage immunometabolism: where are we (going)? [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 395 - 406
- Zhong WJ, Yang HH, Guan XX, et al. Inhibition of glycolysis alleviates lipopolysaccharide - induced acute lung injury in a mouse model [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4641 - 4654
- Ramnat D, Das Gupta K, Wang Y, et al. The histone deacetylase Hdac7 supports LPS - inducible glycolysis and Il - 1 β production in murine macrophages via distinct mechanisms [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(2): 327 - 336
- Choi SY, Kee HJ, Jin L, et al. Inhibition of class IIa histone deacetylase activity by gallic acid, sulforaphane, TMP269, and panobinostat [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101(5): 145 - 154
- Banik K, Ranaware AM, Harsha C, et al. Piceatannol: a natural stilbene for the prevention and treatment of cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153(3): 104635
- Kitada M, Ogura Y, Maruki - Uchida H, et al. The effect of piceatannol from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds on metabolic health in humans [J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1142
- Wang Z, Kong L, Tan S, et al. Zhx2 accelerates sepsis by promoting macrophage glycolysis via Pfkfb3 [J]. *J Immunol*, 2020, 204(8): 2232 - 2241
- Xie M, Yu Y, Kang R, et al. PKM2 - dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2016, 25(7): 13280
- Yang J, Ren B, Yang G, et al. The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(2): 305 - 321
- Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877(6): 173090
- Zhang Y, Yu G, Chu H, et al. Macrophage - associated PGK1 phosphorylation promotes aerobic glycolysis and tumorigenesis [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(2): 201 - 215
- Viola A, Munari F, Sánchez - Rodríguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 3(10): 1462
- Cao Y, Smith W, Yan L, et al. Overview of cellular mechanisms and signaling pathways of piceatannol [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, 15(1): 4 - 10
- Yang W, Wang Y, Hao Y, et al. Piceatannol alleviate ROS - mediated PC - 12 cells damage and mitochondrial dysfunction through SIRT3/FOXO3a signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2021, 16(6): e13820
- Hung WL, Hsiao YT, Chiou YS, et al. Hepatoprotective effect of piceatannol against carbon tetrachloride - induced liver fibrosis in mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12(22): 11229 - 11240
- Xie L, Wu Y, Zhou C, et al. Piceatannol protects against sepsis - induced myocardial dysfunction via direct inhibition of JAK2 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96(7): 107639

(收稿日期: 2022 - 03 - 16)

(修回日期: 2022 - 03 - 28)

肥胖儿童 IGF - 1 与中枢性性早熟的相关性研究

惠琼琼 师丛叶新华 陈虹 陈宁 穆静

摘要 目的 探讨肥胖儿童体内胰岛素样生长因子 - 1 (insulin - like growth factor - 1, IGF - 1)、血脂的代谢特征及骨发育情况,并分析其与中枢性性早熟的相关性。**方法** 选取 2020 年 10 月 ~ 2021 年 7 月在兰州市区肥胖调查问卷中符合肥胖和非肥胖标准的 6 ~ 10 岁儿童 157 例,其中肥胖儿童 81 例纳入肥胖组,非肥胖儿童 76 例纳入非肥胖组。然后再根据肥胖与否、性早熟有无分为 4 组,即肥胖性早熟组 ($n = 21$)、肥胖无性早熟组 ($n = 60$)、非肥胖性早熟组 ($n = 10$)、非肥胖无性早熟组 ($n = 66$)。完善 IGF - 1、胰岛素生长因子结合蛋白 3 (insulin growth factor binding protein 3, IGFBP3)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein - cholesterol, HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein - cholesterol, LDL - C)、拍摄左手腕关节骨龄片。比较不同组间儿童性发育、IGF - 1、血脂及骨龄发育情况。**结果** 肥胖组

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(20JR10RA695);兰州大学第一医院院内基金资助项目(ldyyyn2018 - 77)

作者单位:730000 兰州大学第一临床医学院(惠琼琼、师丛);730000 兰州大学第一医院(叶新华、陈虹、陈宁、穆静)

通信作者:叶新华,电子邮箱:ye_xinhua@126.com