DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.036

荔枝核总黄酮抑制肝脏炎症小体活化并减轻大鼠肝纤维化

陀银婷[1],胡兴兰[1],李泊村[2],罗伟生[1],周金玲[1,3],夏星[1,3]
(1.广西中医药大学药学院,广西 南宁 530200;2.广西旅发集团广西自贸区医院,广西 南宁 530200;
3.广西中医药大学广西高校中药神经-代谢及免疫药理重点实验室,广西 南宁 530200)

摘要:目的 探索荔枝核总黄酮(Total flavonoids of Lichi Semen,TFL)抑制NLRP3炎症小体活化、抗大鼠肝纤维化的机制。方法 以皮下注射40%四氯化碳(CCl_4)造成大鼠肝纤维化模型,将大鼠按体质量随机分为空白组、模型组、扶正化瘀胶囊组(450 mg/kg)、TFL高剂量组(180 mg/kg)、TFL中剂量组(90 mg/kg)、TFL低剂量组(45 mg/kg)。灌胃给药8周后,Masson染色观察肝组织纤维化病变,并检测肝组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(Tissue inhibitor of metalloproteinase-1,TIMP-1)、基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2,MMP-2)以及活性氧(Reactive oxygen species,ROS)水平;以Western bolt测定肝组织硫氧还蛋白相互作用蛋白(Thioredoxin interacting protein,TXNIP)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)、半胱天冬酶1(Caspase-1)、白细胞介素(Interleukin,IL)-1β蛋白的表达。结果 TFL各剂量减轻了大鼠肝组织纤维化程度,显著降低肝纤维化分级($P<0.05$),并且TFL各剂量组肝组织TIMP-1、MMP-2水平显著下降($P<0.05$)。更重要的是,TFL各剂量均显著减少了肝组织ROS水平($P<0.01$),且降低了TXNIP、Caspase-1、IL-1β蛋白表达($P<0.05$)。结论 TFL能显著减轻CCl_4诱发的大鼠肝纤维化,其机制可能与减少肝脏ROS的积累,从而抑制NLRP3炎症小体的活化有关。

关键词:荔枝核总黄酮;肝纤维化;炎症小体
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)02-0211-05

Total Flavonoids of Lizhihe(Lichi Semen) Inhibiting Hepatic Inflammasome Activation and Alleviating Hepatic Fibrosis in Rats

TUO Yinting[1],HU Xinglan[1],LI Bocun[2],LUO Weisheng[1],ZHOU Jinling[1,3],XIA Xing[1,3]
(1. College of Pharmacy,Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China;
2. Guangxi Travel Development Group Guangxi Free Trade Zone Hospital,Nanning 530200,Guangxi,China;
3. Key Laboratory of Neuro-Metabolism and Immunopharmacology of Traditional Chinese Medicine of Guangxi Zhuang Autonomous Region,Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China)

Abstract:*Objective* To investigate the mechanism by which total flavonoids of Lizhihe(Lichi Semen)(TFL)inhibiting NLRP3 inflammasome activation and attenuating hepatic fibrosis in rats. *Methods* Hepatic fibrosis in rats was caused by subcutaneous injection of 40% carbon tetrachloride(CCl_4),and the rats were randomly divided into a blank group,a model group,a Fuzheng Huayu Capsule(扶正化瘀胶囊)group(450 mg/kg),a TFL high-dose group(180 mg/kg),a TFL medium-dose group(90 mg/kg)and a TFL low-dose group(45 mg/kg)according to their body weights. After 8 weeks of gavage administration,the fibrotic lesions of liver tissue were observed by Masson staining,and the levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1),matrix metal oproteinase-2(MMP-2)and reactive oxygen species(ROS)in liver tissue were detected. The expressions of thioredoxin interacting protein(TXNIP),NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3(NLRP3),Caspase-1 and interleukin-1β(IL-1β)proteins in liver tissue were determined by Western blotting. *Results* Each dose of TFL attenuated the degree of hepatic tissue fibrosis in rats and significantly reduced the hepatic fibrosis grade($P<0.05$),and the hepatic tissue levels of TIMP-1 and MMP-2 were significantly decreased in each dose group of TFL($P<0.05$). What's more,all doses of TFL significantly reduced the liver tissue ROS level($P<0.01$),and decreased the expressions of TXNIP,Caspase-1 and IL-1β proteins($P<0.05$). *Conclusion* TFL significantly attenuated CCl_4-induced hepatic fibrosis in rats,and the mechanism may be related to the reduction of hepatic ROS accumulation,which inhibits the activation of NLRP3 inflammatory vesicles.

Keywords:total flavonoids of Lizhihe(Lichi Semen);hepatic fibrosis;inflammatory vesicles

---

基金项目:国家自然科学基金项目(82160834);广西壮瑶药重点实验室开放项目(GXZYZZ2022-15);广西高水平中医药重点学科-中药药理学(桂中医药科教发〔2023〕13号);广西壮族自治区高校黄大年式教师团队"中药学传承创新教师团队"项目(桂教教师〔2023〕31号);广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSW2025442);广西中医药大学桂派杏林拔尖人才项目(2022C007);广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(202405)
作者简介:陀银婷(2000-),女,广西贺州人,硕士在读,研究方向:中药神经精神药理及内分泌系统药理学。
通讯作者:夏星(1981-),男,广西桂林人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药神经精神药理及内分泌系统药理学。E-mail:xiaxing66@163.com。

肝纤维化(Hepatic fibrosis,HF)是肝脏在酒精、病毒、寄生虫等各种因素刺激下产生的机体损伤性修复反应、是多种慢性肝病共有的病理学变化,其主要的病理特征是肝星状细胞(Hepatic stellate cells,HSCs)活化引起肝内细胞外基质(Extracellular matrix,ECM)的过度沉积[1]。肝脏炎症和氧化应激会导致 HSCs 的持续激活,加重肝纤维化进程[2]。因此抑制炎症及改善氧化应激对治疗肝纤维化至关重要。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD - like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)炎症小体是一种多聚体蛋白复合物,参与调控炎症反应和免疫应答,与肝纤维化的发生与发展存在着密切相关。活性氧(Reactive oxygen species,ROS)是 NLRP3 的激活因子之一,高水平的 ROS 能够直接激活炎症小体[3]。激活的 NLRP3 炎症小体可促进炎症因子白细胞介素(Interleukin,IL) - 1β 和 IL - 18 的释放,引发肝脏炎症反应[4],诱导 HSCs 活化,促进胶原沉积和纤维化进程。有研究表明[5],莪术醇可通过调控 miR - 125b/NLRP3 信号通路发挥抗肝纤维化作用。因此,抑制 NLRP3 炎症小体的激活可能成为治疗肝纤维化的一种策略。

中医认为肝纤维化归于“黄疸”“胁痛”“肝积”等范畴,治疗肝纤维化的中药常以活血化瘀药及理气药为主,治疗策略以活血化瘀、疏肝解郁、软坚散结为主[6]。荔枝核是为无患子科植物荔枝(*Litchi chinensis* Sonn.)的干燥成熟种子,味辛、微苦,归肝、肾经,属理气药,可疏肝理气、行气散结。荔枝核总黄酮(Total flavonoids of Lichi Semen,TFL)是荔枝核中主要成分,具有抗炎、抗肝纤维化、抗氧化、抗肿瘤等药理活性[7]。大量研究表明,TFL 具有很好的保肝护肝作用,能有效抑制 HSCs 增殖活化,促进 HSCs 凋亡,改善肝功能,同时在抗炎抗肝纤维化方面有着良好表现[8-10]。本课题组前期研究表明其主要成分 TFL 对肝纤维化有良好的治疗效果[11],但是 TFL 抗肝纤维化作用机制尚未明确,因此,有必要从抑制 NLRP3 炎症小体的角度探究荔枝核总黄酮的抗纤维化作用及其机制,为进一步阐释荔枝核总黄酮对肝纤维化的影响及其作用机制提供依据。

1 材料

1.1 *动物* SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠,体质量 180 ~ 220 g,购买于长沙市天勤生物技术有限公司,许可证号:SCXK(湘)2019 - 0013。饲养于广西中医药大学 SPF 级实验动物中心,温度(23 ± 2) ℃,相对湿度 55% ~ 65%。本实验符合广西中医药大学实验动物伦理要求(伦理号:DW20200821 - 135)。

1.2 *药物* 荔枝核总黄酮:由广西中医药大学梁健钦教授提供,总黄酮含量为 49.93%。

1.3 *主要试剂与仪器* 四氯化碳(CCl_4)(天津市恒兴化学制造有限公司,批号 20190901);花生油(山东鲁花集团有限公司,批号 AC2020/01/15),扶正化瘀胶囊(上海黄海制药有限责任公司,批号 050708045);基质金属蛋白酶抑制剂 - 1(Tissue inhibitor of metalloproteinase - 1,TIMP - 1)Elisa 试剂盒以及基质金属蛋白酶 - 2(Matrix metal oproteinase - 2,MMP - 2)Elisa 试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为:20210205、20210205);ROS 荧光法测试盒(武汉 Elabscience 公司,批号 XD1J9QNI95);SDS - PAGE 凝胶配制试剂盒以及 BeyoECL 特超敏化学发光试剂盒(碧云天有限公司,批号分别是:103121211108、071421211123);Anti - TXNIP(Thioredoxin interacting protein, TXNIP)抗体(英国 Abcam 公司,批号 GR3258311 - 7);Anti - NLRP3 抗体(美国 Thermo 公司,批号 33663A15);Anti - Caspase 1/P20/P10 抗体、Anti - IL - 1β 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别是:00095194、00091835);过氧化物酶标记羊抗兔二抗(博士德生物有限公司,批号 BST16K26C16L)。

GNP - 9050 隔水式恒温培养箱(海精宏实验设备有限公司);ST16R 低温离心机(美国赛默飞有限公司);M200PRO 连续波长检测仪(美国 TECAN 公司);全能型成像分析系统(BIOER);PowerPac HC 稳压电泳仪(Bio - Rad)。

2 方法

2.1 *大鼠纤维化模型的建立* 将 68 只雄性 Wistar 大鼠随机分为空白组(12 只)和造模组(56 只)。各组大鼠禁食不禁水 12 h 后,造模组大鼠背部皮下注射 40% CCl_4 - 花生油溶液,剂量 4 mL/kg,空白组大鼠背部皮下注射同等剂量花生油,2 次/周,持续 8 周。第 8 周末随机抽取空白组、造模组各 3 只动物,通过检测肝纤维化生化指标及肝脏病理切片评估,确认肝纤维化造模成功。

2.2 *分组及给药* 肝纤维化大鼠模型确立后,将 53 只造模组大鼠根据体质量随机分为模型组(11 只),扶正化瘀胶囊组(450 mg/kg,11 只)、TFL 高剂量组(180 mg/kg,10 只),TFL 中剂量组(90 mg/kg,11 只)、TFL 低剂量组(45 mg/kg,10 只)。空白组与模型组灌胃双蒸水,给药组大鼠予以相应药物灌胃,1 次/d,持续 8 周。大鼠末次给药后,禁食不禁水 12 h,戊巴比妥钠深度麻醉处死大鼠,剖取肝脏,用生理盐水洗净。切取肝脏左大叶约 1 mm^3 固定于 10% 中性甲醛溶液中,用于 Masson 染色,其余组织放入液氮中快速冷冻,置 - 80 ℃ 冰箱保存,用于生化指标检测。

2.3 *Masson 染色* 取用中性甲醛溶液固定的大鼠肝脏左大叶约 1 mm^3,经石蜡包埋、切片后,进行 Masson 染色,在显微镜下观察大鼠肝脏病理学变化。参照 Scheuer 肝纤维化分级标准进行肝脏病理学纤维化评级[12],具体标准见表 1。

表 1 肝纤维化分期标准

分期	肝纤维化程度
S0	汇管区内极少量结缔组织,结构正常无肝纤维化
S1	汇管区、小叶中央静脉周围胶原纤维增生
S2	胶原纤维增生,形成不完全纤维间隔,小叶结构仍保留
S3	胶原纤维大量增生,形成完全间隔,小叶结构紊乱
S4	完全间隔增厚,假小叶形成,早期肝硬化

2.4 *肝组织中 TIMP - 1、MMP - 2 检测* 取大鼠肝脏组织 100 mg 放入研磨管中,按 1∶9 比例加入 PBS 研磨匀浆,3000 g 离心 20 min,收集上清备用,按照各试剂盒说明书测定肝组织样本中 TIMP - 1、MMP - 2 含量。

2.5 *肝组织中 ROS 水平测定* 将大鼠肝脏组织剪成 1 mm^3 左右小块,用预冷的 PBS 漂洗后加入酶消化液将其吹打成单细胞,300 目尼龙网过滤,收集滤过细胞,1000 g 离心 5 min,收集细胞沉淀,加入 DCFH - DA 探针后 37 ℃ 避光孵育 30 min,离心去除未进入细胞内的 DCFH - DA,收集细胞沉淀物,重悬,测定 500 nm 激发波长和 525 nm 发射波长的荧光值。

2.6 *Western blot 检测肝组织中 TXNIP、NLRP3、Caspase - 1、IL - 1β 蛋白的表达* 剪取 100 mg 大鼠肝脏组织,加入蛋白裂解液在冰上研磨匀浆,1200 g 离心 15 min,取上清,用 BCA 法测定蛋白含量。加入上样缓冲液制备蛋白样本,100 ℃ 变性 10 min 后进行 SDS - PAGE 电泳,转膜,加入 5% 脱脂奶粉,放入水平摇床中室温封闭 2 h。加入 GAPDH(1∶4000),NLRP3(1∶2000),TXNIP(1∶1000),Caspase - 1(1∶2000),IL - 1β(1∶1000)一抗,于 4 ℃ 孵育过夜。之后加入二抗 - HRP 标记的山羊抗兔 IgG(1∶10 000),室温孵育 2 h。最后以 ECL 试剂,在化学发光成像系统下采集图像,利用 Image J 软件分析条带灰度。以目的蛋白条带与内参 GAPDH 蛋白条带灰度值的比值,对目的蛋白进行相对定量。

2.7 统计学方法 实验结果使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析，实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验比较组间差异，$P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义；病理切片评级结果采用秩和检验方法比较组间差异，$P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 TFL 肝纤维化大鼠肝脏组织形态 Masson 染色结果显示。空白组大鼠肝小叶结构完整，肝细胞形态正常，以中央静脉为中心呈条放射状排列，肝窦清晰，无明显胶原纤维增生，仅有少量胶原纤维沉积。模型组大鼠肝组织结构破坏，肝细胞排列紊乱，汇管区、中央静脉均有明显胶原纤维增生，并伴有明显的脂肪变性。与模型组比，给予药物干预后的 TFL 各剂量组大鼠肝脏胶原纤维沉积和脂肪变性情况有明显改善。结果见插页ⅩLⅢ图 1。

肝脏病理学纤维化评级结果显示，模型组纤维化评级处于 S3、S4 的动物只数最多，与模型组相比，TFL 各剂量组的纤维化评级显著降低，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。结果见表 2。

表 2 TFL 对 CCl_4 诱导肝纤维化大鼠肝脏病理学纤维化评级（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	给药剂量/（mg/kg）	纤维化评级					P 值
			S0	S1	S2	S3	S4	
空白组	9	—	9	0	0	0	0	
模型组	11	—	0	0	3	7	1	###
扶正化瘀组	11	450	0	1	7	3	0	*
TFL 低剂量组	10	45	0	0	8	2	0	*
TFL 中剂量组	11	90	0	3	8	0	0	**
TFL 高剂量组	10	180	0	2	6	1	1	*

注：###与空白组比较，$P < 0.001$；* 与模型组比较，$P < 0.05$；** 与模型组比较，$P < 0.01$。

3.2 TFL 降低肝纤维化大鼠肝脏 TIMP－1 和 MMP－2 水平 大鼠肝脏的 TIMP－1 测定结果显示，模型组大鼠肝脏 TIMP－1 水平显著高于空白组（$P < 0.001$）；与模型组相比，TFL 各剂量组大鼠肝脏 TIMP－1 水平显著下降（$P < 0.05$、$P < 0.01$ 或 $P < 0.001$）。同时，模型组大鼠肝脏 MMP－2 水平显著高于空白组（$P < 0.001$）；与模型组相比，TFL 中、高剂量组肝脏 MMP－2 水平显著下降（$P < 0.05$），TFL 低剂量组呈现下降的趋势。结果见表 3。

表 3 TFL 对 CCl_4 致肝纤维化大鼠肝脏 TIMP－1、MMP－2 水平的影响（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	给药剂量/（mg/kg）	TIMP－1/（ng/mL）	MMP－2/（ng/mL）
空白组	9	—	37.01 ± 10.59	67.04 ± 9.48
模型组	11	—	68.03 ± 12.08###	135.95 ± 12.38###
扶正化瘀组	11	450	54.39 ± 9.97**	121.32 ± 15.20*
TFL 低剂量组	10	45	56.32 ± 7.89*	128.92 ± 9.90
TFL 中剂量组	11	90	51.69 ± 4.65***	121.30 ± 13.01*
TFL 高剂量组	10	180	49.52 ± 4.24***	123.54 ± 7.23*

注：###与空白组比较，$P < 0.001$；* 与模型组比较，$P < 0.05$；** 与模型组比较，$P < 0.01$；*** 与模型组比较，$P < 0.001$。

3.3 TFL 降低肝纤维化大鼠肝脏 ROS 水平 ROS 测定结果显示，模型组大鼠肝脏中的 ROS 水平显著高于空白组（$P < 0.001$）；经药物干预后，TFL 各剂量组大鼠肝脏 ROS 水平与模型组相比显著降低（$P < 0.01$ 或 $P < 0.001$）。结果见表 4。

3.4 TFL 抑制肝纤维化大鼠肝脏 NLRP3 炎症小体相关蛋白的表达 NLRP3 炎症小体相关蛋白 TXNIP、NLRP3、Caspase－1 及 IL－1β 的 Westren blot 检测结果见图 2 及表 5。对 TXNIP 蛋白的检测显示，模型组大鼠肝脏 TXNIP 蛋白表达水平显著高于空白组（$P < 0.001$）；与模型组相比，TFL 各剂量组大鼠肝脏 TXNIP 蛋白表达水平显著下降，差异具有统计学意义（$P < 0.01$ 或 $P < 0.05$）。

对 NLRP3 蛋白的检测显示，模型组大鼠肝脏 NLRP3 蛋白表达水平显著高于空白组（$P < 0.001$）；与模型组相比，TFL 各剂量组大鼠肝脏 NLRP3 蛋白表达水平均显著下降，差异具有统计学意义（$P < 0.01$ 或 $P < 0.05$）。

表 4 TFL 对肝纤维化大鼠肝脏 ROS 水平的影响（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	给药剂量/（mg/kg）	ROS 荧光强度
空白组	9	—	33 130.22 ± 1 678.28
模型组	11	—	38 245.27 ± 2 176.62###
扶正化瘀组	11	450	34 857.36 ± 1 861.01***
TFL 低剂量组	10	45	34 850.60 ± 2 015.17**
TFL 中剂量组	11	90	33 904.36 ± 2 270.64***
TFL 高剂量组	10	180	33 063.20 ± 984.06***

注：###与空白组比较，$P < 0.001$；** 与模型组比较，$P < 0.01$；*** 与模型组比较，$P < 0.001$。

对 Caspase－1 蛋白的检测显示，模型组大鼠肝脏 Caspase－1 蛋白表达水平显著高于空白组（$P < 0.001$）；与模型组相比，TFL 低剂量组大鼠肝脏 Caspase－1 蛋白表达水平呈现下降趋势，但差异无统计学意义，TFL 中剂量组和高剂量组大鼠肝脏 Caspase－1 蛋白表达水平均显著下降，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。

对 IL－1β 蛋白的检测显示，模型组大鼠肝脏 IL－1β 蛋白表达水平显著高于空白组（$P < 0.01$）。与模型组相比，TFL 低剂量组和高剂量组大鼠肝脏 IL－1β 蛋白表达水平均呈现下降趋势，TFL 中剂量组大鼠肝脏 IL－1β 蛋白表达水平显著下降，差异具有统计学意义（$P < 0.01$）。

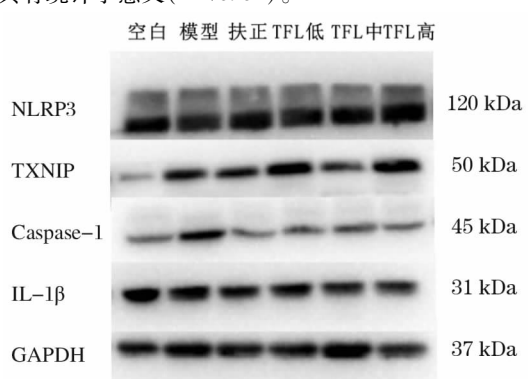


图 2 TXNIP、NLRP3、Caspase－1、IL－1β 的 Westren blot 条带图

表 5 TFL 对肝纤维化大鼠肝脏 TXNIP、NLRP3、Caspase－1、IL－1β 蛋白表达的影响（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	TXNIP	NLRP3	Caspase－1	IL－1β
空白组	2	0.63 ± 0.23	0.75 ± 0.18	0.65 ± 0.23	0.75 ± 0.26
模型组	2	1.96 ± 0.26###	1.49 ± 0.27###	1.43 ± 0.33###	1.32 ± 0.24##
扶正化瘀组	2	1.19 ± 0.36**	0.98 ± 0.20**	0.99 ± 0.20*	1.21 ± 0.18
TFL 低剂量组	2	1.23 ± 0.42**	0.96 ± 0.18**	1.16 ± 0.29	1.09 ± 0.27
TFL 中剂量组	2	1.45 ± 0.32*	1.13 ± 0.22*	1.02 ± 0.22*	0.92 ± 0.19**
TFL 高剂量组	2	1.40 ± 0.25**	1.14 ± 0.28*	1.03 ± 0.23*	1.04 ± 0.30

注：#与空白组比较，$P < 0.05$；##与空白组比较，$P < 0.01$；###与空白组比较，$P < 0.001$；* 与模型组比较，$P < 0.05$；** 与模型组比较，$P < 0.01$。

4 讨论

肝纤维化是一种慢性肝病，随病情的进展可能导致肝硬化乃至肝癌，及时的干预治疗可以逆转肝纤维化[13]。临床观察

发现,肝病患者多有肝气郁结的症状,疏肝解郁、行气导滞是常用的治疗肝病的方法[14]。荔枝核属理气药,有很好的保肝作用[15-16],其主要成分 TFL 被证实具有良好的抗肝纤维化作用。唐尧等[17]研究发现,TFL 可能通过降低肝组织 EGR1、TGF-β1 蛋白的表达减轻猪血清诱导的免疫性肝纤维化。欧士钰等[18]研究表明,TFL 可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的信号传导改善对 DMN 诱导的肝纤维化。本研究的结果同样表明,TFL 可减轻 CCl_4 引起的大鼠肝组织中胶原增生及肝细胞外基质沉积,有良好的抗纤维化效果。

CCl_4 常被用于肝纤维化病理模型动物的构建。CCl_4 经肝细胞 p450 酶途径代谢成 CCl_3 自由基,导致 ROS 增加,激发炎症反应,激活 HSCs 后产生过量 ECM,最终导致严重肝损伤和肝纤维化[19]。肝细胞在毒性物质损伤下生成的大量 ROS 被认为是 NLRP3 炎症小体的激活剂[20]。这些 ROS 可导致氧化应激,促进 TNF-α、IL-1β 等促炎因子的产生和释放,进而通过细胞内的级联放大反应,进一步损伤线粒体,产生更多的 ROS,加剧炎性病变,激活 HSCs,导致纤维化的发生[21]。据报道,降低炎症和氧化应激损伤可有效减少 ECM 的产生和沉积,进而减轻肝纤维化。覃妮等[22]研究表明,脱氢卡维丁可通过增加血清超氧化物歧化酶水平减少 ROS,从而抑制氧化应激,改善 CCl_4 诱导的肝纤维化。陈皓等[23]研究发现,灵芝提取物能够通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,抑制氧化应激反应并降低炎症水平,从而减轻肝硬化小鼠的病理损伤,减少肝细胞凋亡,改善肝硬化。本研究结果表明,TFL 可降低肝纤维化大鼠的血清 ROS 水平,明显减轻肝脏氧化应激,这可能是其减少细胞外基质形成的重要途径。

NLRP3 炎症小体是介导免疫炎症和细胞死亡的关键影响因子,在肝脏炎症过程和肝纤维化过程中起重要作用。功能性 NLRP3 炎症小体的关键成分是 NLRP3,适配蛋白 ASC 和 Caspase-1。在肝纤维化的过程中,肝细胞损伤、病毒感染等会释放一系列的损伤相关分子模式(Damage associated molecular patterns,DAMPs),模式识别受体(Pattern recognition receptors,PRRs)识别 DAMPs,使 NLRP3 活化并招募 ASC、Caspase-1 组装成炎症小体。活化的 NLRP3 炎性小体切割 Caspase-1 前体,释放活化的 Caspase-1。Caspase-1 将 IL-1β 前体转化为 IL-1β 释放到细胞外,激活下游的炎症通路,导致肝脏炎症。同时 Caspase-1 还可诱发肝细胞焦亡,促进肝纤维化[24]。TXNIP 是 NLRP3 的配体。CCl_4 在大鼠肝脏中诱生的 ROS 作为一种 DAMPs,是 NLRP3 炎症小体活化的重要触发因子,可使氧化应激调节蛋白硫氧还蛋白(Thioredoxin,TRX)与 TXNIP 解离[25]。游离的 TXNIP 可直接与 NLRP3 结合,激活 NLRP3 炎症小体,继而刺激 HSCs 由静息状态向活化状态转变,加重肝纤维化。因此,抑制炎症小体的激活可减轻肝脏炎症,改善肝纤维化。本研究显示 TFL 可降低肝纤维化模型大鼠肝组织中高表达的 TXNIP 蛋白表达,这可能抑制了其对 NLRP3 的激活,进而减少 Caspase-1 及 IL-1β 的蛋白表达,说明 TFL 可能通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活而发挥抗肝纤维化作用。

综上所述,TFL 能显著改善肝纤维化大鼠的肝损伤和纤维化程度,对 CCl_4 诱导的肝纤维化模型大鼠具有保护作用,其机制可能与抑制 ROS 的生成,进而抑制 NLRP3 炎症小体的活化有关。

参考文献

[1] 张文富, 王振常. 中医药治疗肝纤维化分子机制的研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 119-124.
[2] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(10): 633-646.
[3] ZHANG K H, LIN L B, ZHU Y Y, et al. Saikosaponin d alleviates liver fibrosis by negatively regulating the ROS/NLRP3 inflammasome through activating the ERβ pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 894981.
[4] TAO Y, WANG N N, QIU T M, et al. The role of autophagy and NLRP3 inflammasome in liver fibrosis[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7269150.
[5] 王佳慧, 郭新华, 郑博文, 等. 基于 miR-125b/NLRP3 信号通路探讨莪术醇抗肝纤维化的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 95-99.
[6] 罗茂权, 黄菊芳, 黎敏航, 等. 中药治疗肝纤维化的用药规律研究[J]. 广西医学, 2021, 43(1): 52-55, 136.
[7] 李玉凤, 王刚, 赵立春. 荔枝黄酮类成分研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(9): 76-84.
[8] 蒋云霞, 罗伟生, 蔡碧莲, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠 HSC-T6 差异表达蛋白的筛选及生物信息学分析[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 776-779.
[9] 曹杰, 林丽馨, 覃桂金, 等. 荔枝核总黄酮对 TGF-β_1 诱导人肝星状细胞凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2018, 58(5): 13-16.
[10] 李叔惠. 荔枝核总黄酮抗急性肝损伤的机制研究及其颗粒剂制备[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
[11] 冯茵怡, 严炯艺, 夏星, 等. 荔枝核总黄酮对 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化的影响及作用机制和潜在 Q-marker 的预测[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5722-5731.
[12] 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 793-803.
[13] TANWAR S, RHODES F, SRIVASTAVA A, et al. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(2): 109-133.
[14] 陈作海, 周晓玲. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(22): 197-199.
[15] 蒋云霞, 罗伟生. 荔枝核治疗肝脏疾病研究进展[J]. 西部中医药, 2021, 34(5): 144-147.
[16] 罗伟生. 基于系统生物学的荔枝核总黄酮对肝星状细胞作用靶点及信号转导通路研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2021.
[17] 唐尧, 欧士钰, 杜凌, 等. 荔枝核总黄酮对猪血清诱导的免疫性肝纤维化大鼠肝脏中 EGR1、TGF-β1 表达的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(6): 67-72.
[18] 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.
[19] TUOMINEN I, FUQUA B K, PAN C, et al. The genetic architecture of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 11(1): 199-220.
[20] SCAMBLER T, JAROSZ-GRIFFITHS H H, LARA-REYNA S, et al. ENaC-mediated sodium influx exacerbates NLRP3-dependent inflammation in cystic fibrosis[J]. eLife, 2019, 8: e49248.
[21] ALLAMEH A, NIAYESH-MEHR R, ALIARAB A, et al. Oxidative stress in liver pathophysiology and disease[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(9): 1653.
[22] 覃妮, 周柳, 李俊伟, 等. 脱氢卡维丁对 CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠的改善作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2): 220-226.
[23] 陈皓, 郭丽, 于晓涛, 等. 灵芝提取物通过 Nrf2/ARE 通路对肝硬化小鼠肝功能的保护作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(1): 21-29.
[24] SUN M H, ZHANG Y Q, GUO A B, et al. Progress in the correlation between inflammasome NLRP3 and liver fibrosis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(2): 191-200.
[25] 宋玮, 张钟艺, 王楷, 等. 茱萸丸抑制氧化三甲胺介导的 ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路诱导血管内皮细胞焦亡[J]. 中草药, 2024, 55(4): 1215-1227.