中医药调控 NF－κB 及 Nrf2 通路干预自身免疫性肝炎的研究进展

孙大沙[1]，王晗[1]，田家华[1]，吴楠[1]，王海强[2*]
（1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 黑龙江中医药大学第一附属医院，黑龙江 哈尔滨 150040）

摘要 自身免疫性肝炎（AIH）是一种由 T 细胞介导的自身免疫性慢性肝脏疾病，目前治疗以激素为主，易存在停药后反弹、不良反应较多等缺点，因此寻求更有效、安全性更高的中西医结合治疗方式成为目前 AIH 的首选目标。NF－κB 与 Nrf2 信号通路在 AIH 的发展中发挥着重要的抗炎与抗氧化作用，目前已有动物实验数据揭示了中医药通过 NF－κB 与 Nrf2 信号通路在治疗 AIH 中的作用机制，该文就中医药调控 NF－κB 及 Nrf2 通路干预 AIH 机制做一综述，以期为临床中医药治疗 AIH 相关疾病提供新思路、开辟新途径。

关键词 自身免疫性肝炎；NF－κB；Nrf2；中医药
中图分类号：R256.4 **文献标识码**：A **文章编号**：1002－2392（2025）02－0115－08
DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250043

自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis，AIH）是一种在遗传易感个体中以 T 细胞介导的自身免疫反应为特征的慢性肝脏疾病。临床表现差异显著，可出现无症状的肝酶升高，少部分仅出现乏力，严重者发现时已是急性肝衰竭[1]。随着现代检验技术的发展，AIH 的实验室检查显示其血清氨基转移酶水平升高，尤其是血清丙氨酸转氨酶（ALT）和天冬氨酸转氨酶（AST）水平，而血清碱性磷酸酶（ALP）和 γ－谷氨酰转移酶（GGT）水平基本正常或轻微升高，同时伴见高免疫球蛋白 G（IgG）血症、血清自身抗体阳性，另外组织学检查可见中重度界面性肝炎等[2]。治疗 AIH 常用的有效策略为糖皮质激素联合硫唑嘌呤（AZA），其中糖皮质激素以泼尼松（PRED）为主，其次为布地奈德[3]。Meta 分析显示，布地奈德联合 AZA 治疗 AIH 的完全缓解率高于 PRED 联合 AZA，且不良反应较少[4]。并在使用西药时应注意其不良反应，如骨髓抑制等。而相较于西药，中医药的疗效展现出更高的安全性，且患者的依从性更佳，停药后的反应也更小。

收稿日期：2024－04－07 **修回日期**：2024－09－11
基金项目：国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目（国中医药人教函〔2022〕1 号）
作者简介：孙大沙（2000－），女，硕士研究生，研究方向：中西医结合治疗消化系统疾病。
*通信作者：王海强（1979－），男，硕士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：中西医结合治疗消化系统疾病。

核转录因子 κB（NF－κB）是转录因子蛋白家族的一员，在免疫反应、炎症反应和细胞凋亡的调控中发挥着重要作用。研究发现，NF－κB 信号通路与免疫系统的抗炎机制密切相关，并对细胞的增殖分化与存活至关重要[5]。NF－κB 信号通路是炎症反应最为经典的信号通路之一，也是研究较为深入的中医药治疗 AIH 机制中的一条通路。核因子 E2 相关性因子 2（Nrf2）是抗氧化应激的重要调控因子之一。氧化应激反应对 AIH 的发展至关重要，不少研究证实了 Nrf2 信号通路在 AIH 进展中发挥着重要作用。研究发现，Nrf2 可以控制 NF－κB 的表达[6]，而 Nrf2 的表达也可以受 NF－κB 的调控[7－8]，表明了 NF－κB 信号通路与 Nrf2 信号通路之间存在着复杂的关系。本文通过总结中医药对 NF－κB 与 Nrf2 信号通路在 AIH 调控中的相关研究，旨在为 AIH 的临床诊疗及机制研究提供有价值的参考依据。

1 NF－κB、Nrf2 通路在 AIH 中的机制

肝脏慢性炎症是淋巴细胞、巨噬细胞和基质细胞滞留的结果，这些细胞分泌 IFN－γ、TNF－α 和其他促炎细胞因子，导致炎症的产生及加重。在 AIH 的发病机制中，T 细胞介导的免疫损伤是不可或缺的一部分。效应 T 细胞和调节性 T 细胞（Treg）的募集过程是由淋巴细胞与内皮细胞表面分子的相互作用介导的。在肝脏中，效应 T 细胞可以分泌多种炎症因子，包括白介素 6（IL－6）、IL－1β、IL－23、IFN－γ、TNF－α 等，

Treg 分泌免疫抑制因子 IL－10 和 TGF－β，抑制效应 T 细胞的增殖等[9]。$CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞介导的免疫反应和免疫失衡在 AIH 中起主要作用[10]。NF－κB信号转导通路被认为是天然免疫和获得性免疫反应的主要调节因子，NF－κB 参与调控 T 细胞的增殖分化过程，可以同时控制 T 细胞的阴性和阳性选择，影响 T 细胞不同时期的发育[11]，进而影响 AIH 的进程。此外，TNF－α 被认为是自身免疫的最重要驱动因素，因为它可诱导先天免疫细胞产生 IL－1β。研究表明 TNF－α、IL－6、IL－8 和 IL－1β 等炎症因子可能是 AIH 活动的生物标志物[12]。并且，NF－κB 需要 TNF－α 的参与才能激活并转移到细胞核中，调节基因表达[13]，进而调控 AIH 发病。一项小样本量研究中发现，血清免疫组织化学分析显示 AIH 患者 NF－κB、p38MAPK 和 TNF－α 抗体染色呈阳性，证实 TNF－α/NF－κB 与 MAPK 信号通路的激活在 AIH 的进展起重要作用[14]。另有研究表明，在刀豆蛋白 A（ConA）处理后的小鼠中的 p38 MAPK 会被大量炎症因子激活，促进 NF－κB 信号通路的激活，导致炎症细胞因子表达增加，形成大范围肝脏慢性炎症[15]。

Nrf2 是一种转录因子，参与细胞的氧化应激。Nrf2 与抗氧化反应元件（ARE）相互作用，产生抗氧化剂血红素加氧酶 1（HO－1），HO－1 是 Nrf2 依赖性细胞反应的主要效应器之一，调节下游抗氧化酶如超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽（GSH）的表达，增强细胞清除活性氧自由基的能力，最大限度减少活性氧（ROS）毒性[16]，从而减轻氧化应激对细胞、组织和器官的损伤。研究发现，激活 Nrf2－Keap－1/ARE 通路可以保护细胞免受氧化应激引起的损伤[6]。在没有应激的情况下，Nrf2 在细胞质中被蛋白 Keap－1 抑制，失去功能，一旦受到外部刺激，机体产生的 ROS 水平超过本身清除能力，此时 Nrf2－Keap－1 复合物解离，从而激活 Nrf2[17]。因此，它可以通过诱导和调节抗氧化蛋白的表达，减少 ROS 诱导的细胞损伤，维持体内氧化还原稳态[17]。研究发现，在 AIH 中，Nrf2 信号的遗传和药理学扩增能抑制晚期肝脏炎症基因表达和炎症细胞浸润，证明 Nrf2 信号的扩增可以抵消 ConA 诱导的肝炎，预防炎症介导的肝细胞坏死[18]。另有研究发现，Nrf2/HO－1/CO 轴是调节免疫应答的基础，亦是 AIH 发病机制中重要的一环[19]。

2 中医药调控 NF－κB 及 Nrf2 通路干预 AIH 的进展

2.1 中药复方

中药复方在治疗 AIH 中发挥重要作用，可以有效改善肝脏组织病理学状态，降低转氨酶，减少炎症因子释放，增强抗氧化应激作用，干预 AIH 的进展。片仔癀具有清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛之功，其可减轻 AIH 小鼠肝脏病理损伤，减少 Th17 细胞及 INF－γ 的数量，降低 TNF－α、IL－1β、IL－2、IL－6、IL－10 的表达，并能增加有益细菌的丰度，促进 TLR2 的激活，增加 IL－10 的产生，并抑制 TLR4/NF－κB 和 CXCL16/CXCR6 信号通路的激活，从而达到治疗 AIH 的目的[20]。二至丸具有补肝益肾、滋阴止血的功效，研究发现，二至丸能够有效降低 AIH 小鼠血清中炎症因子水平，并抑制 NF－κB 通路以及 Caspase－3 活化，激活 Nrf2 通路，减少肝细胞凋亡，实现对 AIH 小鼠肝脏的保护作用，并且该研究证实二至丸联合姜黄素对 AIH 的治疗效果高于单独使用二至丸或姜黄素[21]。荆防颗粒可疏风解表、败毒消肿、祛痰止咳。荆防颗粒对 AIH 小鼠肝脏具有保护作用，可通过多种信号通路，包括 IL－6/STAT3 信号通路、NLRP3/IL－1β 信号通路和 TNF－α/NF－κB 信号通路，降低炎症因子的表达，干预 AIH 进展[22]。茵陈蒿汤源自《伤寒论》，具有利湿退黄的功效，在临床上运用广泛。在治疗 AIH 中，茵陈蒿汤为使用频次较高的汤剂[23]，其在 AIH 中的发病机制更值得探索。研究发现，茵陈蒿汤治疗 AIH 的机制主要与癌症信号通路、NF－κB 信号通等有关系[24]。另有研究发现，茵陈蒿汤呈剂量依赖性地抑制转氨酶和乳酸脱氢酶活性的升高，并有效降低肝脏 DNA 片段化和 Caspase－3 水平，改善炎症浸润、肝细胞坏死变性以及枯否细胞增生情况，并阻断 TNF－α/NF－κB 信号通路干预 AIH[25]。三草颗粒由“愈肝方”变化而来，可清热解毒、活血祛瘀，可减轻由 ConA 诱导的急性免疫性肝损伤[26]。一项预测分析表示，三草颗粒治疗 AIH 的作用靶点可能为 NF－κB[27]，而三草颗粒在 NF－κB 信号通路的具体作用机制有待研究。降纤护肝方可以减轻炎症因子释放，升高 IL－10、超氧化物歧化酶 1（SOD1）、谷胱甘肽还原酶（GSR）和谷胱甘肽过氧化物酶 2（GPX2）mRNA 表达水平，预防细胞凋亡，抑制 NF－κB 介导的炎症通路、促进 Nrf2 介导的抗氧化应激信号通路，干预 AIH 进展[28]。益肝胶囊可通过抑制 TLR4/NF－κB 通路，改善肝脏组织病理学状态，降低转氨酶，减少炎症因子的产生，从而治疗 AIH[29]。保肝合剂在治疗 ConA 诱导的急性免疫性肝炎时，主要发挥保肝护肝、减少炎症因子释放、调节肝脏免疫的作用[30]。具体见表 1。

表 1 中药复方干预 AIH 的作用机制

中药复方	组成	作用机制	参考文献
片仔癀	牛黄、天然麝香、三七、蛇胆等	减轻病理损伤,减少 Th17 细胞及 INF－γ 数量,降低 TNF－α、IL－1β、IL－2、IL－6 的表达,抑制 TLR4/NF－κB 和 CXCL16/CXCR6 信号通路的激活	[20]
二至丸	女贞子、墨旱莲(1∶1)	抑制肝细胞凋亡,降低 IL－6、INF－γ 等炎症因子的释放,上调抗炎因子 IL－10 mRNA、Nrf2 表达,抑制 p－p65 表达、NF－κB 信号通路、Caspase－3 的活化	[21]
荆防颗粒	荆芥、防风、羌活、独活、川芎、柴胡、枳壳、前胡、茯苓、桔梗、甘草	降低 IL－6、p－JAK2/JAK2、p－STAT3/STAT3、Bax 蛋白、NLRP3、ASC、IL－1β、TNF－α、p－NF－κB、p65/NF－κB p65 蛋白表达,上调 Bcl－2 蛋白表达水平	[22]
茵陈蒿汤	栀子、大黄、茵陈	抑制转氨酶和乳酸脱氢酶活性的升高,降低肝脏 DNA 断裂与 Caspase－3 的活化,改善炎症浸润,肝细胞坏死,阻断 TNF－α/NF－κB 信号通路	[24－25]
三草颗粒	秦艽、茜草、豨莶草、连翘、丹参、甘草	在 NF－κB 中的作用机制有待研究	[26－27]
降纤护肝方	水蛤、姜黄、黄花、芍药、女贞子	降低转氨酶,减少肝坏死,降低血清中 INF－γ、TNF－α、IL－4、IL－6 水平,升高 IL－10、SOD1、GSR、GPX2 mRNA、核 Nrf2 表达水平,降低肝脏中 cleaved Caspase－3/Caspase－3、p－p65和 Keap1 的表达水平	[28]
益肝胶囊	丹参、苦参、五味子(1∶3∶3)	降低肝损伤,改善病理变化,降低血清 IL－1β、IL－2、IL－8,下调 TLR4、MyD88、NF－κB p65、Caspase－3 的表达水平	[29]
保肝合剂	柴胡、黄芩、半夏、山茱萸、三七、白芍、五味子、白术、黄芪、甘草	降低转氨酶、下调鸟氨酸氨基甲酰转移酶(OCT)、丙二醛(MDA)、IL－1、IL－6、TNF－α、INF－γ 水平,上调 SOD 水平,激活 NF－κB 信号通路,调节免疫,清除自由基	[30]

2.2 单味中药

除中药复方外,单味中药治疗 AIH 或缓解 AIH 症状亦有不少报道。岭南地区的保肝药物溪黄草能利湿退黄、清热凉血。研究发现,溪黄草提取物可以降低 ConA 对小鼠的肝功能损伤,呈剂量依赖性地提高肝脏抗氧化应激能力,并可降低炎症因子表达以保肝降酶[31]。牡丹皮,《长沙药解》中载其“入厥阴肝经。达木郁而清风,行瘀血而泻热,排痈疽之脓血,化脏腑之癥瘕”,可清热凉血,活血散瘀。牡丹皮对 AIH 的作用机制是通过抑制 NF－κB 信号通路调控炎症因子表达,减轻肝损伤[32]。具体见表 2。

表 2 单味中药干预 AIH 作用机制

中药	作用机制	参考文献
溪黄草	降低转氨酶 ALT、AST 的水平,减少炎症因子 NO、TNF－α、MDA、T－AOC、SOD 及黏附因子 ICAM－1 等的表达,减少 IκB 的磷酸化,下调 NF－κB mRNA 表达	[31]
牡丹皮	降低转氨酶,降低 NF－κB p65mRNA、ICAM－1mRNA、TNF－α、IL－6 的表达	[32]

2.3 中药有效成分

2.3.1 多糖类化合物

人参多糖具有抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等多种生物活性和药理作用,可增强机体免疫力、抗衰老、延缓疾病进展。一项研究证实人参多糖在 AIH 中的主要机制是通过抑制 PI3K/Akt 和 TLR/NF－κB 信号通路,减少炎症因子分泌减轻炎性浸润,从而保护肝细胞免受 ConA 的损伤[33]。铁皮石斛粗多糖可提高小鼠肝脏免疫力,在机体内通过促进 Nrf2 与 HO－1 的表达,增加抗氧化能力,减轻 ConA 诱导的免疫性肝损伤[34]。刺五加多糖是刺五加发挥作用的主要成分,可通过调节免疫、抗氧化等缓解 AIH,其机制为刺五加多糖通过抑制 NF－κB 信号通路,减少炎症因子的分泌,降低黏附因子表达,保护小鼠肝脏[35]。当归多糖是一种从当归中提取的多糖化合物,具有抗氧化、抗病毒及抗肿瘤等作用。研究发现,当归多糖可通过 Caspase－8 和 JNK 介导的磷酸化途径减弱 Caspase－3 依赖性的细胞凋亡,抑制 IL－6/STAT3 和 NF－κB 信号通路激活,减少 ConA 诱导小鼠肝损伤[36]。五味子多糖来源于“保肝降酶之王”的五味子,其治疗 AIH 主要是通过影响 Nrf2 及 NF－κB 信号通路,减少氧化应激,减轻炎症反应,从而发挥保肝作用[37]。

2.3.2　苷类化合物

人参皂苷在 AIH 的治疗中发挥着糖皮质激素样、雌激素样、抗炎、免疫抑制的作用[38]。研究发现，人参皂苷 CK 是由人参皂苷转化而成的次生人参皂苷化合物 K，可通过激活 Sirt1/Nrf2，抑制 TLR4/NF－κB 信号通路，对 AIH 小鼠发挥显著的保肝作用[39]。七叶皂苷为七叶树种子的提取物，具有抗炎性渗出、缓解疼痛等功效。七叶皂苷可改善 AIH 血清学以及肝脏状态，作用机制与 Nrf2/HO－1、TNF－α/NF－κB、TNF－α/JNK 和 IL－22/STAT3 信号通路相关，通过这些通路抗炎、抗氧化、抗坏死和抗凋亡来抑制免疫细胞的浸润，从而治疗 AIH[40]。芍药苷是芍药根中的一种萜苷类化合物，具有抗炎、降糖等作用。干预 ConA 诱导的肝炎中，芍药苷发挥着减少炎性细胞浸润、降低炎症反应的作用，其作用机制与下调 TLR4 表达、抑制 NF－κB 活化有关[41]。龙胆苦苷为龙胆的主要活性成分，在 ConA 引起的免疫性肝损伤中发挥着保护作用，可能与降低 TLR4、固有免疫分子 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）炎性小体以及 NF－κB 的表达，抑制 NF－κB 信号通路，减少肝损伤及坏死有关[42]。

2.3.3　酮类化合物

藤黄酮 E 是山竹果皮中的山酮衍生物，具有细胞毒性和芳香酶抑制活性。研究发现，藤黄酮 E 可以通过促进 Nrf2 基因表达及其抗氧化剂级联反应，改善由 ConA 引起的肝组织氧化应激，减轻氧化反应；通过抑制 NF－κB 的激活，降低炎症因子 IL－6、IL－1β 的水平，从而改善小鼠肝脏生化指标及病理状态[43]。柚皮素具有抗炎、抗癌等作用[44]。研究发现，柚皮素治疗 AIH 的作用机制与降低肿瘤坏死因子受体相关因子 6（TRAF6）、p－JNK 蛋白水平从而抑制 IL－6、TNF－α 的浸润有关[44]。TRAF6 基因表达的抑制可减少 NF－κB p65、p－NF－κB p65、IκBα 的表达，抑制 NF－κB 信号通路的活化，提示柚皮素在 AIH 小鼠中的作用机制与抑制 NF－κB 信号通路有密切联系[45]。牡荆素为一种黄酮类物质，具有抗氧化、保护心脏等作用，可以通过激活 AMPK/Akt/GSK－3β/Nrf2 通路减轻 AIH 小鼠肝脏炎症，降低氧化应激，改善 AIH 小鼠的肝损伤[46]。

2.3.4　其他化合物

姜黄素具有抗炎、调节免疫的作用。在 ConA 诱导的免疫性肝损伤中，姜黄素可以通过抑制 ICAM－1、CXCL10、TLR2、TLR4 和 TLR9 的表达减少肝损伤[47]。研究发现，姜黄素可通过 NF－κB 通路抑制 AIH 的进展[21]。葫芦素 E 是从葫芦中分离得到的四环三萜苷类化合物，在干预 AIH 中通过激活 SIRT1/Nrf2/HO－1 与抑制 NF－κB/NLRP3 信号通路发挥保肝作用[48]。青蒿素类药物可通过沉默多种受体，如 IL－6、TNF－α、Toll 样受体及生长因子等，直接或间接抑制 NF－κB 信号通路，从而抗炎、免疫调节、参与氧化应激等。青蒿琥酯是青蒿素的水溶性衍生物，属于倍半萜内酯类化合物，可通过沉默 NF－κB 信号通路抑制炎症反应治疗 AIH[49]。钩吻素子具有很好的保肝作用，干预 AIH 的机制与激活 Nrf2、抑制 NF－κB 通路相关，并可以通过改变肠道菌群丰富性及多样性，如厚壁菌门和拟杆菌门，改善 AIH 症状[50]。小檗碱治疗 AIH 具有较好的疗效。研究发现，小檗碱给药 AIH 小鼠后，小鼠肝脏坏死程度减轻，肝细胞凋亡减少，炎症因子的释放减少，有益细菌多样性增加，并通过连接紧密蛋白，增强肠屏障功能，阻断脂多糖易位，防止脂多糖/TLR4/NF－κB 通路激活，缓解 AIH[51]。详情见表 3。

表 3　中药有效成分干预 AIH 的作用机制

类别	中药有效成分	作用机制	参考文献
多糖化合物	人参多糖	改善肝功能，减少 IL－1β、IL－6、IL－18 分泌，下调 TNF－α mRNA、TLR2、TLR4、MD2、p－TAK1、MyD88、TRAF6、p－NF－κB、p－ IκBα 水平，抑制 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化水平	［33］
	铁皮石斛粗多糖	改善肝功能及组织病理学状态，减少 INF－γ、TNF－α 产生，升高 SOD、GSH、Nrf2、HO－1、Bcl－2水平，降低 MDA、p－JNK 水平	［34］
	刺五加多糖	改善肝脏病理，上调 GSH－PX、SOD 水平、降低 MDA、NO、IL－1β、TNF－α、ICAM－1，iNOS mRNA、NF－κB 蛋白水平	［35］
	当归多糖	降低 ALT、AST 水平，降低 TNF－α、IL－6、IL－2、INF－γ、ROS、MDA、NF－κB、IKKα、p－IκBα、Caspase－3、Caspase－8、cleaved Caspase－8、p－JNK 水平，减少 STST3 的释放及磷酸化，减少 TLR4 受体数量	［36］
	五味子多糖	减少 $CD4^+$、$CD8^+$ 细胞浸润，减少 IL－1β、IL－6、TNF－α、INF－γ 含量，降低 MDA、NO、TLR4、NF－κB、MyD88 水平，提高 SOD、GSH 含量及 Nrf2、HO－1、Keap1 表达量	［37］

续表 3

类别	中药有效成分	作用机制	参考文献
苷类化合物	人参皂苷 CK	降低 ALT、AST、ALP、Caspase－3、Caspase－9、Bax 水平，提高 Bcl－2、Nrf2、Sirt1、HO－1 表达，减少炎症因子 TNF－α、IL－6、IL－1β 分泌，下调 NF－κB p65、p－κBα 及 TLR4 mRNA 水平	［39］
	七叶皂苷	改善肝脏血清学及组织学状态，减少 $CD4^+$ T 细胞浸润，降低 TNF－α、IL－17、IL－22 水平，降低 NF－κB p65、JNK－1 蛋白、STAT3 蛋白的表达，升高 Nrf2 和 HO－1 的表达	［40］
	芍药苷	降低肝脏 $CD4^+$、$CD8^+$ 及 NKT 细胞浸润，抑制促炎因子 TNF－α、INF－γ、IL－6 分泌，降低 TLR4 mRNA、IκBα、NF－κB p65 表达	［41］
	龙胆苦苷	降低肝、脾指数，降低 NLRP3、TLR4、p－p65/p65、NF－κB 表达	［42］
酮类化合物	藤黄酮 E	降低小鼠血清 ALT、AST、ALP、LDH、GGT 等血清学指标，改善肝脏病理组织损害，抑制中性粒细胞和 $CD4^+$ 细胞浸润，促进 Nrf2 mRNA 及相关基因 GCLc 与血红素加氧酶－1（HO－1）的表达，抑制 NF－κB 的激活，降低炎症因子 IL－6、IL－1β 的水平	［43］
	柚皮素	抑制 TRAF6、p－JNK 蛋白水平，减少 IL－6、TNF－α 的浸润	［44－45］
	牡荆素	降低小鼠血清 ALT、AST 水平，减少 $CD4^+$ T 细胞浸润，减少 TNF－α、IL－1β、IL－6、SOD、GSH、T－AOC 表达，减少 AMPK、Akt 和 GSK－3β 的磷酸化水平，上调 MPO、Nrf2、HO－1 水平	［46］
其他化合物	姜黄素	下调 ICAM－1、CXCL10、TLR2、TLR4、TLR9、p－p65 的表达，降低 IL－6、INF－γ 等炎症因子的释放，上调抗炎因子 IL－10 mRNA 表达，抑制 NF－κB 信号通路激活、Caspase－3 的活化	［21，47］
	葫芦素 E	减少 $CD4^+$ T 细胞浸润，增强 SIRT1 和 Nrf2 mRNA 表达及结合能力，增加 Nrf2 靶基因 NQO1、GCL、HO－1 的 mRNA 表达，减弱 NLRP3，抑制 NF－κB 信号通路活化	［48］
	青蒿琥酯	降低 IL－6、IL－1β、IL－17、TNF－α、INF－γ 水平，增加 IL－10 表达，抑制 IκBα、NF－κB p65 表达	［49］
	钩吻素子	降低 ALT、AST、IL－6、TNF－α，减轻病理损伤，上调抗氧化因子 HO－1、Nrf2 表达，下调 Keap1、NF－κB、TLR4、TRAF6 mRNA 表达	［50］
	小檗碱	改善病理损伤，降低 TNF－α、INF－γ、IL－1β、IL－17、TLR4、NF－κB 和 p－IκB/IκB 水平，升高 IL－10 水平，减少 Th17 比例，增加 Treg 细胞百分比，增强肠屏障，减少厚壁菌门与变形菌门丰富度	［51］

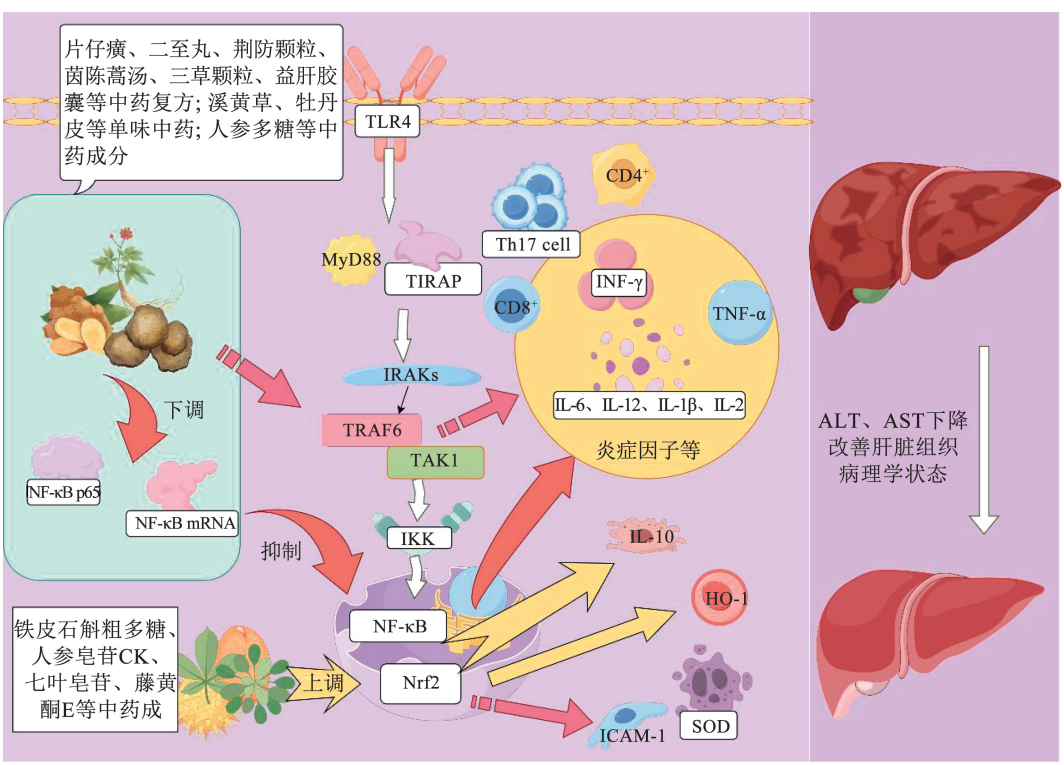


图 1 中医药调控 NF－κB 及 Nrf2 通路干预自身免疫性肝炎作用机制

3 总结与展望

AIH 是一种难治性的肝脏疾病,易合并其他自身免疫性疾病,如原发性胆汁性胆管炎、干燥综合征等,加大治疗难度。近二十年来,随着对肝病的认识逐步加深,AIH 的诊断与治疗也在逐步完善,更多学者对 AIH 有进一步的研究[52]。其中,中医药治疗 AIH 的研究日益增多,包括经典方剂、自拟复方、单味中药及中药有效成分对 AIH 的干预作用,也体现出中医药缓解 AIH 的相对优势。本文综述中医药通过干预 NF - κB 与 Nrf2 信号通路延缓 AIH 进程(见图 1)的研究。然而目前仍然存在一些问题需要解决,如在单味中药研究中,目前对单味中药治疗 AIH 的研究尚少,且仅证实在NF - κB信号通路中的机制,缺乏经 Nrf2 通路治疗 AIH 的机制。很多经典方剂、中药等在临床上能够缓解甚至治愈 AIH,但机制不完全明确,因此,需要进一步探索治疗 AIH 潜在的机制,未来可以继续探索经典方剂、自拟经验方剂或者中药成分通过干扰 NF - κB 与 Nrf2 信号通路干预 AIH 的机制。本文仅列举中药通过 NF - κB 和 Nrf2 信号通路治疗 AIH,存在部分中药可以同时通过两条通路影响 AIH 的进展,然而这些中药在两条通路之间的机制是不完全明确的,因此,明确这两条信号通路之间的相互作用机制在 AIH 中的影响或许可作为一种新的研究方向。另外,在一些研究中发现,中药成分对于影响 AIH 进展不仅有NF - κB 这一条炎症通路,还包括 PI3K/Akt、JNK/STAT 信号通路等[33,36,45],现有中医药针对 NF - κB 干预 AIH 的研究中,是否存在其他信号通路共同作用不得而知。一些中药成分可以通过调节肠道菌群改善 AIH 症状,调整 Treg/Th17 平衡[53],中医药调控肠道菌群进而影响 AIH 的发展或将成为治疗 AIH 的关键点。除此之外,更多的中药有效成分仅证实在 ConA 诱导的 AIH 小鼠上存在治疗效果,缺乏临床数据,后续可深入研究中医药治疗 AIH 的机制,为 AIH 的有效治疗提供更多临床数据,发展更多、更有效、更具有中医特色的治疗方式。

参考文献:

[1] MURATORI L, LOHSE A W, LENZI M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. BMJ, 2023, 380: e070201.

[2] LOHSE A W, SEBODE M, BHATHAL P S, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology[J]. Liver Int, 2022, 42(5): 1058 - 1069.

[3] 中华医学会肝病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42 - 49.

[4] 杨秀英, 党小红, 姜洋. 泼尼松联合硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(2): 141 - 149.

[5] CHANG S Q, LI X, ZHENG Y C, et al. Kaempferol exerts a neuroprotective effect to reduce neuropathic pain through TLR4/NF - κB signaling pathway[J]. Phytother Res, 2022, 36(4): 1678 - 1691.

[6] TONELLI C, CHIO I I C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(17): 1727 - 1745.

[7] SIVANDZADE F, PRASAD S, BHALERAO A, et al. NRF2 and NF - κB interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: molecular mechanisms and possible therapeutic approaches[J]. Redox Biol, 2019, 21: 101059.

[8] HU L Y, CUI J B, XU X M, et al. Expression of Nrf2 - Keap1 - ARE signal pathway in traumatic lung injury and functional study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(5): 1402 - 1408.

[9] FLOREANI A, RESTREPO - JIMÉNEZ P, SECCHI M F, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2018, 95: 133 - 143.

[10] CARDON A, CONCHON S, RENAND A. Mechanisms of autoimmune hepatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(2): 79 - 85.

[11] GERONDAKIS S, FULFORD T S, MESSINA N L, et al. NF - κB control of T cell development[J]. Nat Immunol, 2014, 15(1): 15 - 25.

[12] CHAOUALI M, BEN A M, TEZEGHDENTI A, et al. high levels of proinflammatory cytokines IL - 6, IL - 8, TNF - A, IL - 23, and IFN - γ in Tunisian patients with type 1 autoimmune hepatitis[J]. Eur Cytokine Netw, 2020: 33270020.

[13] PFLUG K M, SITCHERAN R. Targeting NF - κB - inducing kinase (NIK) in immunity, inflammation, and cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8470 - 8482.

[14] MARIA M D A B M, CRISTINA D F A I, CESAR D D M S J, et al. Hepatic expression of tumor necrosis factor - α and evaluation of MAPK - p38 and NF - κB signaling pathways in autoimmune hepatitis[J]. Cytokine, 2024, 177: 156541.

[15] MO W H M, WANG C F, LI J J, et al. Fucosterol protects against concanavalin A - Induced acute liver injury: focus on P38 MAPK/NF - κB pathway activity[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 2824139.

[16] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1 - NRF2 pathway[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(13): e00099 - e00020.

[17] ZHUANG Y, WU H R, WANG X X, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress - induced intestinal barrier injury through PI3K/Akt - mediated Nrf2 signaling Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 7591840.

[18] OSBURN W O, YATES M S, DOLAN P D, et al. Genetic or pharmacologic amplification of nrf2 signaling inhibits acute inflammatory liver injury in mice[J]. Toxicol Sci, 2008, 104(1): 218 - 227.

[19] MANGANO K, CAVALLI E, MAMMANA S, et al. Involvement of the Nrf2/HO - 1/CO axis and therapeutic intervention with the CO - releasing molecule CORM - A1, in a murine model of autoimmune hepatitis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(5): 4156 - 4165.

[20] ZENG X, LIU M H, XIONG Y, et al. Pien Tze Huang alleviates Concanavalin A - induced autoimmune hepatitis by regulating intestinal microbiota and memory regulatory T cells[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(45): 5988 - 6016.

[21] 董玲, 唐焕焕, 沈晓燕, 等. 姜黄素联合二至丸抑制刀豆蛋白 A 诱导小鼠免疫性肝炎机制的研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 532 - 536.

[22] 张永康, 孙成宏, 王西双, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨荆防颗粒对自身免疫性肝炎小鼠的治疗作用及作用机制[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1461 - 1470.

[23] 黎胜, 施梅姐, 萧焕明, 等. 自身免疫性肝炎中医医案诊治规律数据挖掘[J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1237 - 1240.

[24] 程新红, 王浩嘉, 王勇, 等. 基于网络药理学及分子对接探究茵陈蒿汤治疗自身免疫性肝炎的作用机制[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(8): 6 - 15.

[25] CAI H, SONG Y H, XIA W J, et al. Aqueous extract of Yin - Chen - Hao decoction, a traditional Chinese prescription, exerts protective effects on concanavalin A - induced hepatitis in mice through inhibition of NF - kappaB[J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(5): 677 - 684.

[26] 杨玉雪. 三草颗粒对 ConA 诱导的小鼠急性免疫性肝损伤的作用及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.

[27] 杨玉雪, 张璐, 王莹莹, 等. 基于网络药理学预测三草颗粒治疗自身免疫性肝炎的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(10): 1301 - 1303, 1306.

[28] TANG H H, LI H L, LI Y X, et al. Protective effects of a traditional Chinese herbal formula Jiang - Xian HuGan on Concanavalin A - induced mouse hepatitis via NF - κB and Nrf2 signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 217: 118 - 125.

[29] 陈新宇. 益肝胶囊对免疫性肝损伤小鼠 TLR4/NF - kB 信号通路调控机制[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.

[30] 赵晨翔, 张雅敏, 刘宏胜, 等. 保肝合剂对急性免疫性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1144 - 1148.

[31] 刘方乐. 基于 NF - κB 通路的南药"溪黄草"对免疫性肝损伤的保护作用与机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[32] 鲍启德. 丹皮对 C57BL/6 小鼠实验性自身免疫性肝炎的保护作用及机制探讨[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.

[33] QI X T, LU X, HAN Y D, et al. Ginseng polysa-ccharide reduces autoimmune hepatitis inflammatory response by inhibiting PI3K/AKT and TLRs/NF - κB signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154859.

[34] 于静, 段博文, 赵佩, 等. 铁皮石斛粗多糖对刀豆蛋白 A 诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1): 82 - 87.

[35] 张娜, 赵良友, 毛迪, 等. 刺五加多糖调控炎性因子对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2947 - 2952.

[36] WANG K P, SONG Z Z, WANG H J, et al. Angelica sinensis polysaccharide attenuates concanavalin A - induced liver injury in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 31: 140 - 148.

[37] SHAN Y Y, JIANG B, YU J H, et al. Protective effect of *Schisandra chinensis* polysaccharides against the immunological liver injury in mice based on Nrf2/ARE and TLR4/NF - κB signaling pathway[J]. J Med Food, 2019, 22(9): 885 - 895.

[38] 张克慧, 周蒙恩, 李勇. 基于自身免疫性肝炎的相关认识展望人参皂苷的治疗价值[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(4): 137 - 139.

[39] ZHANG J J, LIU Y, AN C, et al. Protective effect of ginsenoside CK against autoimmune hepatitis induced by concanavalin A[J]. Foods, 2023, 12(24): 4379.

[40] ELSHAL M, HAZEM S H. Escin suppresses immune cell infiltration and selectively modulates Nrf2/HO - 1, TNF - α/JNK, and IL - 22/STAT3 signaling pathways in concanavalin A - induced autoimmune hepatitis in mice[J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(6): 2317 - 2329.

[41] CHEN M S, CAO L J, LUO Y J, et al. Paeoniflorin protects against concanavalin A - induced hepatitis in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(1): 42 - 49.

[42] 郝妍斐, 卢永颖, 王信林, 等. 龙胆苦苷对刀豆蛋白 A 致小鼠肝损伤的保护作用及其机制[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2020, 33(2): 168 - 174.

[43] MOHAMED G A, IBRAHIM S R M, HAREERI R H, et al. Garcinone E mitigates oxidative inflammatory response and protects against experimental autoimmune hepatitis via modulation of Nrf2/HO - 1, NF - κB and TNF - α/JNK axis[J]. Nutrients, 2022, 15(1): 16 - 32.

[44] 张露露, 余真君, 何宝泽. 柚皮素对自身免疫性肝炎模型小鼠保护作用及 TRAF6/JNK 信号通路的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(9): 792 - 797, 809.

[45] 刘娜, 张华敏, 邓巧娟. 抑制 TRAF6 基因表达对自身免疫性肝炎大鼠肝组织 NF - κB 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(4): 468 - 471.

[46] ZHANG L, CHEN D Z, TU Y L, et al. Vitexin attenuates autoimmune hepatitis in mouse induced by syngeneic liver cytosolic proteins via activation of AMPK/AKT/GSK - 3β/Nrf2 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 917: 174720.

[47] TU C T, HAN B, LIU H C, et al. Curcumin protects mice against concanavalin A - induced hepatitis by inhibiting intrahepatic intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) and CXCL10 expression[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 358(1/2): 53 - 60.

[48] MOHAMED G A, IBRAHIM S R M, EL - AGAMY D S, et al. Cucurbitacin E glucoside alleviates concanavalin A - induced hepatitis through enhancing SIRT1/Nrf2/HO - 1 and inhibiting NF - κB/NLRP3 signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 292: 115223.

[49] ZHAO X, LIU M J, LI J G, et al. Antimalarial agent artesunate protects Concanavalin A - induced autoimmune hepatitis in mice by inhibiting inflammatory responses[J]. Chem Biol Interact, 2017, 274: 116 - 123.

[50] QUE W C, LIN H L, LI X Y, et al. Koumine ameliorates concanavalin A - induced autoimmune hepatitis in mice: involvement of the Nrf2,

NF – κB pathways, and gut microbiota[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109573.

[51] YANG H, LIU Q Q, LIU H X, et al. Berberine alleviates concanavalin A – induced autoimmune hepatitis in mice by modulating the gut microbiota[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(4): e0381.

[52] 闫惠平, 刘燕敏, 张海萍. 近二十年我国自身免疫性肝病领域发展历程的回顾与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 737 – 742.

[53] 夏雨艳, 曾琼戎, 李福建, 等. 肠道微生态与自身免疫性肝炎发生发展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 374 – 379.

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulation of NF – κB and Nrf2 Pathways in the Intervention of Autoimmune Hepatitis

SUN Dasha[1], WANG Han[1], TIAN Jiahua[1], WU Nan[1], WANG Haiqiang[2]

(1. *Heilongjiang University of Chinses Medicine*, *Harbin* 150040, *China*;

2. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract Autoimmune hepatitis (AIH) is a T cell – mediated autoimmune chronic liver disease. The current treatment primarily relies on hormone therapy, which often has drawbacks such as rebound after discontinuation and numerous side effects. Therefore, seeking a more effective and safer treatment combining traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine has become the preferred goal for AIH treatment. The NF – κB and Nrf2 signaling pathways play crucial roles in anti – inflammatory and antioxidant activities in the development of autoimmune hepatitis. Animal studies have confirmed that TCM exerts therapeutic effects on AIH by regulating the NF – κB and Nrf2 signaling pathways. This article provides a review of the mechanisms through which TCM regulates the NF – κB and Nrf2 pathways to intervene in AIH, aiming to offer new ideas and open new avenues for the clinical treatment of AIH – related diseases with TCM.

Key words Autoimmune hepatitis; NF – κB; Nrf2; Traditional Chinese Medicine