

苦苣菜调控 TLR4/NF- κ B 信号通路干预非酒精性脂肪性肝病的研究进展

李琦 李亚军*

延安市中医医院普外科

DOI:10.32629/ffcr.v4i1.19861

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球最常见的慢性肝病之一, 其发病率随着肥胖和代谢综合征的流行而持续攀升。近年来, NAFLD 已被重新命名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), 以更好地反映其代谢本质。Toll 样受体 4 (TLR4) /核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路在 NAFLD 的发生发展中发挥着关键的调控作用, 该通路介导了肠-肝轴中脂多糖 (LPS) 诱导的炎症反应、氧化应激及脂质代谢紊乱等多个病理过程。苦苣菜 (*Sonchus oleraceus* L.) 作为一种药食同源的传统中草药, 富含黄酮类、倍半萜类和酚类化合物等多种生物活性成分, 具有显著的抗炎、抗氧化和保肝作用。本文系统综述了 TLR4/NF- κ B 信号通路在 NAFLD 发病机制中的研究进展、天然产物通过该通路干预 NAFLD 的最新成果, 以及苦苣菜在肝脏保护方面的药理学研究现状, 旨在为 NAFLD 的防治提供新的思路和理论依据。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; TLR4/NF- κ B 信号通路; 天然产物; 苦苣菜; 肠-肝轴。

中图分类号: R575.5 文献标识码: A

Research Progress on the Intervention of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Regulating the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway with Bitter Lettuce

Qi Li, Yajun Li*

Department of General Surgery, Yan'an Traditional Chinese Medicine Hospital

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases worldwide, and its incidence continues to rise with the prevalence of obesity and metabolic syndrome. In recent years, NAFLD has been renamed metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) to better reflect its metabolic nature. The Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway plays a key regulatory role in the development of NAFLD, mediating multiple pathological processes such as lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism disorders in the gut-liver axis. Natural products, especially traditional Chinese herbal extracts, have unique advantages and broad application prospects in modulating the TLR4/NF- κ B pathway and alleviating NAFLD due to their multi-target and multi-pathway effects. Bitter lettuce (*Sonchus oleraceus* L.), as a traditional medicinal and edible herb, is rich in bioactive components such as flavonoids, sesquiterpenes, and phenolic compounds, and exhibits significant anti-inflammatory, antioxidant, and hepatoprotective effects. This article systematically reviews the research progress of the TLR4/NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of NAFLD, aiming to provide new ideas and theoretical basis for the prevention and treatment of NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; TLR4/NF- κ B signaling pathway; Natural products; *Sonchus oleraceus*; Gut-liver axis.

1 NAFLD/MASLD 的流行病学及疾病谱

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指不包括长期大量饮酒和其他已明确的损肝因素所引起的、以甘油三酯为主的脂质在肝细胞中蓄积为病理改变的肝脏代谢性疾病。2020 年, 国际专家组提议将 NAFLD 更名为代谢功能障碍相关脂肪性

肝病 (MAFLD), 2023 年进一步修订为代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD), 强调其代谢异常的核心地位和疾病的异质性特征。在疾病进展过程中, 约有 10%~20% 的单纯性脂肪肝患者可进展为 NASH, 其中又有约 10%~15% 的 NASH 患者可进一步发展为肝纤维化和肝硬化。因此, 深入

研究 NAFLD 的发病机制、寻找有效的防治策略具有重要的科学意义和临床价值。

2 NAFLD/MASLD 的发病机制

2.1 “多重打击”学说

NAFLD 的发病机制复杂, 涉及多种因素的协同作用。早期的“二次打击”学说认为, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 导致的肝脏脂质沉积构成“第一次打击”, 而脂质过氧化、氧化应激和炎症反应等因素构成“第二次打击”, 最终导致肝细胞损伤和疾病进展。该学说认为, 遗传易感性、胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激、肠道微生态失衡、免疫炎症反应、脂肪因子和细胞因子异常等多种因素在 NAFLD 的发生发展中相互作用、相互影响, 共同推动了疾病的进展。

2.2 胰岛素抵抗与脂质代谢紊乱

胰岛素抵抗是 NAFLD 发病的核心环节之一。在胰岛素抵抗状态下, 脂肪组织脂解增强, 导致循环中游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 水平升高, 大量 FFAs 被摄取进入肝脏, 超过肝脏的氧化和输出能力, 导致甘油三酯在肝脏中异常蓄积。此外, 极低密度脂蛋白 (VLDL) 的合成与分泌受损也参与了肝脏脂质的蓄积过程。脂质代谢紊乱不仅是 NAFLD 的发病基础, 也是推动疾病从单纯性脂肪肝向 NASH 进展的重要驱动力。

3 TLR4/NF-κB 信号通路在 NAFLD 中的作用机制

3.1 TLR4/NF-κB 通路概述

Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是固有免疫系统中一类重要的模式识别受体, 主要表达于单核巨噬细胞、库普弗细胞、肝星状细胞及肝细胞等多种细胞表面。TLR4 能够识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 其中以革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 为最经典的配体。此外, 饱和脂肪酸 (如棕榈酸)、氧化磷脂、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 等内源性配体也可激活 TLR4 信号传导。

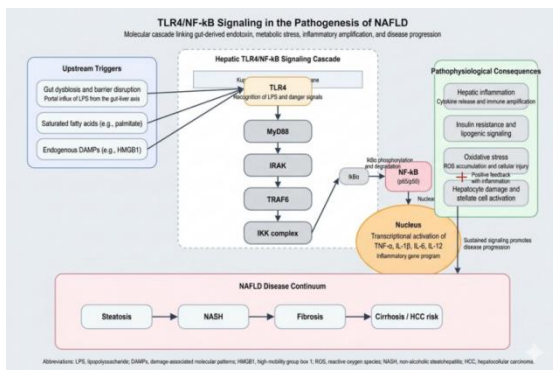


图1 TLR4/NF-κB 信号通路在 NAFLD 发病中的分子调控机制

注: SCFAs, 短链脂肪酸; TMAO, 三甲胺-N-氧化物; PAMPs, 病原体相关分子模式; DAMPs, 损伤相关分子模式。

4 天然产物通过 TLR4/NF-κB 通路干预 NAFLD 的研究进展

4.1 中医药治疗 NAFLD 的优势

中医药在临床治疗 NAFLD 方面表现出独特的优势。大量研究结果显示中医药能显著改善 NAFLD 的临床症状及实验室指标, 在 NAFLD 的治疗中具有重要意义。传统中草药是数千年中华民族的智慧结晶, 因其药性温和、效果稳定的优点在国内外逐渐受到重视。与西药相比, 中医药具有多靶点、多通路、多环节的作用特点, 能够同时调控脂质代谢、炎症反应、氧化应激和肠道微生态等多个病理过程, 且不良反应相对较少, 具有良好的安全性和耐受性。

4.2 靶向 TLR4/NF-κB 通路的天然活性成分

近年来, 大量研究揭示了多种天然产物可通过调控 TLR4/NF-κB 信号通路发挥抗 NAFLD 的作用, 主要包括以下几类。

多糖类化合物是一类重要的天然活性成分。霍山石斛多糖 (Dendrobium huoshanense polysaccharide, DHP) 通过非靶向代谢组学和 TLR4/NF-κB 信号通路分析证实, DHP 可显著抑制 TLR4/NF-κB 信号通路的表达, 降低肝脏促炎细胞因子水平。

皂苷类化合物同样展现出通过 TLR4/NF-κB 通路治疗 NAFLD 的潜力。黄酮类化合物是近年来抗 NAFLD 研究的热点。橘皮素 (Nobiletin) 作为柑橘皮中提取的多甲氧基黄酮, 可加速 Keap1-Nrf2 复合物的解离, 促进 Nrf2 核转位, 从而缓解 MAFLD。

5 苦苣菜在 NAFLD 防治中的研究现状与前景

5.1 苦苣菜的植物学特征与化学成分

苦苣菜 (Sonchus oleraceus L.) 为菊科 (Compositae) 苦苣菜属 (Sonchus) 1 至 2 年生草本植物, 又名苦菜、败酱草等, 广泛分布于我国各地, 尤以陕北地区资源丰富。苦苣菜属传统中药, 味苦, 性寒, 归心、脾、胃、大肠经, 具有清热解毒、凉血止血、祛湿降压等功效, 民间广泛用于治疗肠炎、痢疾、黄疸、咽喉肿痛、吐血和尿血等症。

5.2 苦苣菜的抗炎与抗氧化活性

苦苣菜具有广泛的抗炎和抗氧化生物活性。苦苣菜可通过抑制 NF-κB 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路发挥抗炎作用, 抑制炎症细胞因子的表达。具体而言, 苦苣菜可通过抑制 NF-κB 信号通路的激活, 降低 NF-κB 抑制剂 (IκB) 的磷酸化, 减少 NF-κB 的核转位, 下调 TNF-α、IL-1β 等炎症细胞因子的表达。

5.3 苦苣菜对 NAFLD 的干预研究

前期研究已初步揭示了苦苣菜在 NAFLD 防治中的积极作用。在血脂水平方面, NAFLD 模型组小鼠血清游离脂肪酸 (FFA)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 均发生显著改变, 而苦苣菜干预可逆转上述结果, 显著降低血清转氨酶 (ALT、AST) 水平, 改善肝功能。

6 展望

综上所述, TLR4/NF- κ B 信号通路在 NAFLD 发病机制中占据核心地位, 天然产物通过该通路干预 NAFLD 的研究方兴未艾。苦苣菜作为一种具有多种生物活性的传统药用植物, 在通过 TLR4/NF- κ B 通路缓解 NAFLD 方面展现出良好的应用前景, 值得进一步深入研究和开发利用。相信随着研究的不断深入, 苦苣菜将为 NAFLD 的防治提供更加有效的治疗选择。

[参考文献]

[1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73–84.

[2] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1966–1986.

[3] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzidis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038–1048.

[4] Farhadnejad H, Tehrani Asl N, Jahromi MK, et al. The association between dietary inflammation scores and non-alcoholic fatty liver diseases in Iranian adults[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22: 267.

[5] 王晓伟, 黄璩, 陈伟. TLR4/NF- κ B 通路对非酒精性脂肪肝的作用机制[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(03): 384–385+499.

[6] 李琦, 吴海滨. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术与传统三孔法腹腔镜胆囊切除术的疗效比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9): 1758–1761.

[7] 缪文茂. 益气健脾消脂汤治疗新加坡非酒精性脂肪肝的临床研究[D]. 南京中医药大学, 2021.

[8] 彭浩. 甘枣宁颗粒治疗非酒精性脂肪肝的临床试验和实验研究[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2020.

[9] Nie J, Ye L, et al. Herbal medicine as a potential treatment for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Pharmacol*, 2024.

[10] 郭晓光, 等. 基于网络药理学探究苦苣菜治疗急性肝损伤的作用机制[J]. *中草药*, 2024.

作者简介:

李琦 (1975.09–), 男, 汉族, 延安人, 硕士, 主任医师, 研究方向为肝胆胃肠外科临床及基础研究。

基金项目:

陕西省中医药管理局科研项目 (编号: SZY-KJCYC-2023-054)。