

周至品,农汝楠,覃乐,等. 三叶香茶菜介导 I κ B- α 磷酸化对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 10-15.

Zhou ZP, Nong RN, Qin L, et al. *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats by downregulating I κ B- α phosphorylation [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 10-15.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 002

三叶香茶菜介导 I κ B- α 磷酸化对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化的影响

周至品¹,农汝楠²,覃乐³,刘代华¹,王竟静³,陈勇³,王晓源^{1*}

(1.广西医科大学附属柳州市人民医院,广西柳州 545006;2.右江民族医学院,广西百色 533000;
3.广西中医药大学,南宁 530001)

【摘要】 目的 探讨三叶香茶菜通过影响 I κ B- α 及其磷酸化下调核转录因子(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)信号通路减轻四氯化碳诱导大鼠肝纤维化。方法 采用 CCl₄ 肝纤维化大鼠模型,生化检测血清中谷丙转氨酶(ALT)、羟脯氨酸(HYP),ELISA 检测转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)水平、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),荧光定量 PCR 法检测大鼠肝组织 Toll 样受体 4(TLR4) mRNA、NF- κ B p65 mRNA、NF- κ B 抑制蛋白- α (I κ B- α) mRNA 的表达,Western blot 法检测大鼠肝组织中 TLR4、NF- κ B p65、p-I κ B- α 蛋白表达,HE 染色评价肝组织病理损害。结果 与模型组相比较,三叶香茶菜能够显著抑制肝纤维化大鼠中 ALT、HYP、TGF- β 1、 α -SMA、IL-6、TNF- α 水平,改善大鼠肝组织病理损害,显著抑制肝纤维化大鼠 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 的表达,上调 I κ B- α mRNA 的表达,下调 TLR4、NF- κ B p65 蛋白表达,下调 p-I κ B- α 蛋白的表达。结论 三叶香茶菜下调 I κ B- α 磷酸化,抑制 NF- κ B 信号通路的活化,达到抗肝慢性炎症损伤作用。

【关键词】 三叶香茶菜;肝纤维化;I κ B- α ;p-I κ B- α ;NF- κ B

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0010-06

Isodon ternifolius (D. Don) Kudo alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats by downregulating I κ B- α phosphorylation

ZHOU Zhipin¹, NONG Runan², QIN Le³, LIU Daihua¹, WANG Jingjing³, CHEN Yong³, WANG Xiaoyuan^{1*}
(1. Liuzhou People's Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545006, China. 2. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000. 3. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001)

【Abstract】 **Objective** To investigate whether the *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo attenuates carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis in rats by downregulating the nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway through interference with I κ B- α phosphorylation. **Methods** Hepatic fibrosis was induced in rats with CCl₄. Biochemical analysis was used to detect alanine aminotransferase (ALT) and hydroxyproline (HYP), and the enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect transforming growth factor (TGF- β 1), α -smooth muscle actin (α -SMA), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in sera. Fluorescence quantitative PCR was used to

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81760751);柳州市科技计划项目(2020NB0201B078);柳州市人民医院引进高层次人才科研启动基金项目(LRYGCC202104);广西自然科学基金项目(2021GXNSFAA075020);广西研究生教育创新计划资助项目(YCXJ2021009)。

【作者简介】 周至品(1976—),男,博士,主任药师,硕士研究生导师,研究方向:中药药理与临床药学研究。E-mail:gxzhouzhipin@126.com

【通信作者】 王晓源(1972—),女,学士,主任医师,研究方向:重症医学研究工作。E-mail:wangxiaoyuan1025@163.com

detect Toll-like receptor 4 (TLR4), NF- κ B p65, I κ B- α mRNA expression, and Western blot were used to analyze TLR4, NF- κ B p65, and phosphorylated (p)-I κ B- α protein expression in rat liver tissues. Hematoxylin-eosin staining was used to evaluate histopathological damage in the rat livers. **Results** Compared with that in the model group, the pathological damage to the livers of rats treated with *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo extracts was ameliorated; the levels of ALT, HYP, TGF- β 1, α -SMA, IL-6 and TNF- α in the serum of rats with liver fibrosis treated with *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo extracts were significantly reduced; the expression of TLR4 and NF- κ B p65 mRNA were significantly inhibited; I κ B- α mRNA was significantly upregulated; and the expression of TLR4, NF- κ B p65 and p-I κ B- α protein was downregulated. **Conclusions** *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo alleviated liver fibrosis by downregulating I κ B- α phosphorylation and inhibiting activation of the NF- κ B signaling pathway.

【Keywords】 *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo; hepatic fibrosis; I κ B- α ; p-I κ B- α ; NF- κ B

三叶香茶菜(*Isodon ternifolius*(D. Don)Kudo)为唇形科植物牛尾草,为广西瑶药材^[1],可全草入药,药性甘、微苦,凉,具利湿疏肝、清热解毒的功效,多用于急慢性肝炎及早期肝硬化等疾病。前期的研究表明三叶香茶菜有抵抗大鼠肝纤维化作用,能够显著下调肝纤维化大鼠 TGF- β 1 的表达^[2-3]。三叶香茶菜能降低大鼠肝组织中 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)与核转录因子(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)表达及入核,下调 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的细胞因子水平^[4-5]。但三叶香茶菜如何抑制 TLR4/NF- κ B 的活化仍有待进一步研究。研究表明 I κ B- α 与 NF- κ B 结合不利于 NF- κ B 活化入核,而 I κ B- α 磷酸化水解与 NF- κ B 分离, NF- κ B 即活化入核,促进炎症因子的表达,引起细胞炎症反应^[6]。因此,本研究拟以 I κ B- α 分子及其磷酸化蛋白为靶点,进一步研究三叶香茶菜抗肝纤维化大鼠 NF- κ B 信号通路活化的作用机制,为三叶香茶菜的利用提供新的理论。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠,96 只,雌雄各半,体重为 180~200 g(\pm 20%),购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2019-0002]。动物饲养于广西中医药大学实验中心动物房[SYXK(桂)2019-0001]。本研究经广西中医药大学伦理委员会批准(DW20190329-05),实验设计及实施过程中严格遵循动物实验的 3R 原则。

1.2 主要试剂

药材来源于广西金秀县,并由广西中医药大学梁子宁教授鉴定为三叶香茶菜。秋水仙碱(20180804)购自广东彼迪药业有限公司;ALT(20190727)、HYP(20190728)生化试剂盒均购于南

京建成生物工程研究所公司;TGF- β 1(TAEJCJYV2W)、 α -SMA(QPPHWEUQE8)、IL-6(ZCN5LZ69HT)、TNF- α (9G5HET75U2)ELISA 试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;TLR4(bs-20594R)、p-I κ B alpha(bsm-52169R)、NF- κ B p65(bs-20159R)抗体均购于 Bioss 公司; β -actin 抗体(ab8227)购于 abcam 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物造模及给药

取 SPF 级 SD 大鼠 96 只,随机分成 6 组,每组 16 只,即对照组、模型组、秋水仙碱(0.2 mg/kg)组、三叶香茶菜高剂量(80 g/kg)组、三叶香茶菜中剂量(40 g/kg)组、三叶香茶菜低剂量(20 g/kg)组(按生药量计)。除对照组外,模型组、秋水仙碱组、三叶香茶菜高剂量、中剂量、低剂量组分别给予皮下注射 40% CCl₄ 花生油混合溶液,首剂量为 5 mL/kg,后调整为 3 mL/kg,2 次/周,连续注射 12 周。造模 4 周后,正常组灌胃生理盐水,其余各组给予相应药物灌胃,给药 1 次/日,治疗 8 周。末次给药后,禁食不禁水 12 h 大鼠麻醉后,腹主动脉取血,分离肝组织^[5]。

1.3.2 指标检测

(1)HE 染色 取肝组织,福尔马林固定,石蜡包埋并切片,切片 2 mm 厚,HE 染色,显微镜下观察肝组织病理情况。

(2)生化法 采用酶标仪测定血清中 ALT 活力及 HYP 水平,操作均严格按照试剂盒说明。

(3)ELISA 法 严格按照 ELISA 试剂盒操作要求,测定血液中 TGF- β 1、 α -SMA 纤维相关因子及 IL-6、TNF- α 炎症因子水平。

(4)荧光定量 PCR 取肝组织,提取总 RNA,逆转录合成 cDNA,制备 DNA 模版,最后荧光定量 PCR 反应。所有引物均由上海生工生物工程技

服务有限公司合成,引物信息见表 1。

(5) Western blot 取肝组织,提取组织蛋白。100℃变性 10 min,凝胶电泳分离并转至 PVDF 膜,一抗,4℃孵育 12 h,二抗,37℃孵育 1 h,ECL 显色,曝光成像,得到灰度值,计算相对表达。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 25.0 软件处理。计量资料用平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两组间差异比较方差齐时采用 LSD 法,方差不齐时采用 T_2 检验;计数资料用非参数秩和检验比较分析。检验水准 $\alpha=0.05$, $\alpha=0.01$ 。

2 结果

2.1 三叶茶香菜对大鼠肝组织慢性病理损害的保护作用

光镜下,对照组肝小叶完整清晰,肝细胞围绕中央静脉,呈放射性排列,未见坏死,无炎性细胞浸润,未见纤维组织增生。模型组出现肝小叶结构破坏,肝细胞索排列紊乱,纤维间隔增厚,肝细胞变性,部分坏死,假小叶形成。秋水仙碱组及三叶香茶菜组肝组织损伤程度较模型组明显减轻,肝细胞变性、炎细胞浸润、坏死情况有所改善。病理见图 1,评分表见表 2。

2.2 三叶香茶菜对肝纤维化大鼠 ALT、HYP 水平的影响

ALT、HYP 是反应肝损伤及纤维化相关的生化指标。生化结果发现,模型组较对照组大鼠血清 ALT、HYP 水平有显著升高($P<0.01$);与模型组比,秋水仙碱组、三叶香茶菜高、中剂量组 ALT 的活力水平明显降低($P<0.01$),三叶香茶菜中、低剂量组 HYP 水平显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

2.3 三叶香茶菜对肝纤维化大鼠 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1、 α -SMA 表达影响

炎症因子及纤维化相关因子 IL-6、TNF- α 、

TGF- β 1、 α -SMA 与肝纤维化密切相关。ELISA 结果显示,与对照组比较,模型组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1、 α -SMA 的表达水平显著升高($P<0.01$)。与模型组相比较,秋水仙碱组及三叶香茶菜高、中、低剂量组 IL-6、TGF- β 1、 α -SMA 表达水平显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),秋水仙碱组和三叶香茶菜中剂量组 TNF- α 的表达水平显著降低($P<0.01$),三叶香茶菜高、低剂量大鼠血清中 TNF- α 的水平较模型组有下降,但差异不具有统计学意义,见表 4。结果表明,三叶香茶菜能降低炎症因子 IL-6、TNF- α 及 TGF- β 1、 α -SMA 纤维化相关因子的水平,抑制肝纤维化。

2.4 三叶香茶菜对大鼠肝组织 TLR4/NF- κ B 信号通路表达的影响

RT-qPCR 和 Western blot 结果均表明,与对照组相比,模型组 TLR4、NF- κ B p65 表达水平明显升高($P<0.05$)。RT-qPCR 结果发现,与对照组比,模型组 I κ B- α mRNA 无统计学差异,但是有下降趋势,而 Western blot 结果发现 p-I κ B- α 表达水平升高($P<0.05$)。RT-qPCR 和 Western blot 结果均表明三叶香茶菜组较模型组 I κ B- α 表达水平显著升高($P<0.05$),TLR4、NF- κ B p65、p-I κ B- α 蛋白水平显著降低($P<0.05$),见图 2。综上,结果表达三叶香茶菜抑制了 I κ B- α 的磷酸化从而抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化。

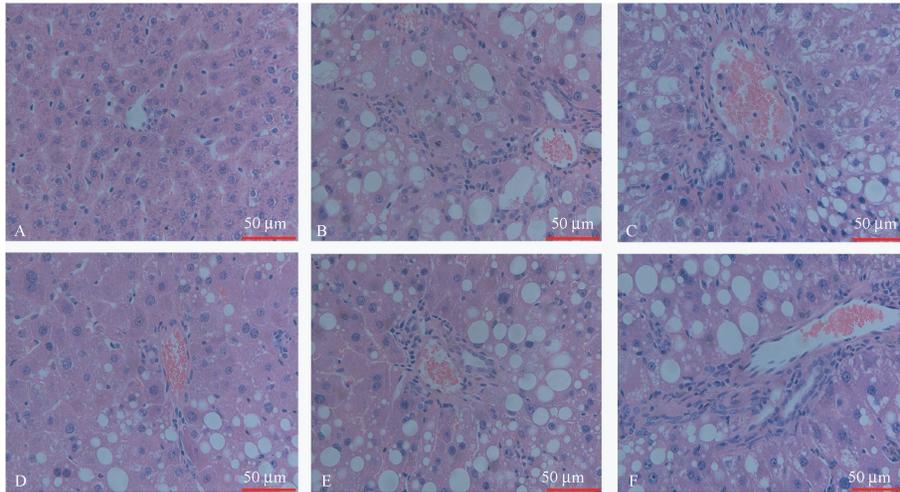
表 1 Real-time PCR 引物序列
Table 1 Real-time PCR primer sequence

引物 Primer	序列 Sequence	长度(bp) Length
ACTB	F:5'-TCTGTGTGGATTGGTGGCTC-3' R:5'-CAGCTCAGTAACAGTCCGCC-3'	136
TLR4	F:5'-GAGGACAATGCTCTGGGGAG-3' R:5'-ATGGGTTTTAGGCGCAGACT-3'	153
I κ B- α	F:5'-CCCAAGTACCCGGATAACAGC-3' R:5'-GGGCAACTCATCTTCCGTGA-3'	124
NF- κ B p65	F:5'-ACAGAGGAAACGCCAGAADC-3' R:5'-AATGCAATCCCACCGTAAGC-3'	183

表 2 三叶香茶菜对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠肝组织病理损害程度影响($n=8$)

Table 2 Effect of *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo on the damage of liver tissue of the rats with liver fibrosis induced by CCl₄

组别 Groups	剂量(g/kg) Dose	肝病理损害程度 Degree of liver damage					平均秩次 Mean rank	χ^2 值 χ^2 value
		-	+	++	+++	++++		
对照组 Control group	/	8	0	0	0	0	4.50	$\chi^2=35.126$
模型组 Model group	/	0	0	1	1	6	42.31	$P<0.01$
秋水仙碱组 Colchicine group	0.0002	0	5	2	1	0	23.31	/
三叶香茶菜高剂量组 High dose <i>Isodon ternifolius</i> group	80	0	4	1	2	1	27.69	/
三叶香茶菜中剂量组 Medium dose <i>Isodon ternifolius</i> group	40	0	4	2	2	0	25.88	/
三叶香茶菜低剂量组 Low dose <i>Isodon ternifolius</i> group	20	0	5	2	1	0	23.31	/



注:A:对照组;B:模型组;C:秋水仙碱组;D:三叶香茶菜高剂量组;E:三叶香茶菜中剂量组;F:三叶香茶菜低剂量组。

图 1 三叶香茶菜对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠肝组织病理损害抵抗作用(HE 染色)

Note. A, Control group. B, Model group. C, Colchicine group. D, High dose *Isodon ternifolius* group. E, Medium dose *Isodon ternifolius* group. F. Low dose *Isodon ternifolius* group.

Figure 1 Effect of *Isodon ternifolius* (D.Don) Kudo on liver damage of the rats with liver fibrosis induced by CCl₄(HE staining)

表 3 三叶香茶菜对 CCl₄ 诱导肝纤维化大鼠 ALT、HYP 水平的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo on ALT and HYP level in rats with liver fibrosis induced by CCl₄

组别 Groups	剂量(g/kg) Dose	n	丙氨酸氨基转移酶(U/L) ALT	羟脯氨酸(μg/mg prot) HYP
对照组 Control group	/	16	30.9±7.1**	0.233±0.018**
模型组 Model group	/	12	166.2±52.0	0.425±0.094
秋水仙碱组 Colchicine group	0.0002	12	117.9±16.0**	0.313±0.062*
三叶香茶菜高剂量组 High dose <i>Isodon ternifolius</i> group	80	16	94.2±34.5**	0.352±0.126
三叶香茶菜中剂量组 Medium dose <i>Isodon ternifolius</i> group	40	14	117.0±17.0**	0.331±0.072*
三叶香茶菜低剂量组 Low dose <i>Isodon ternifolius</i> group	20	12	139.4±26.0	0.284±0.028**

注:与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01。

Note. Compared with model group, *P<0.05, **P<0.01.

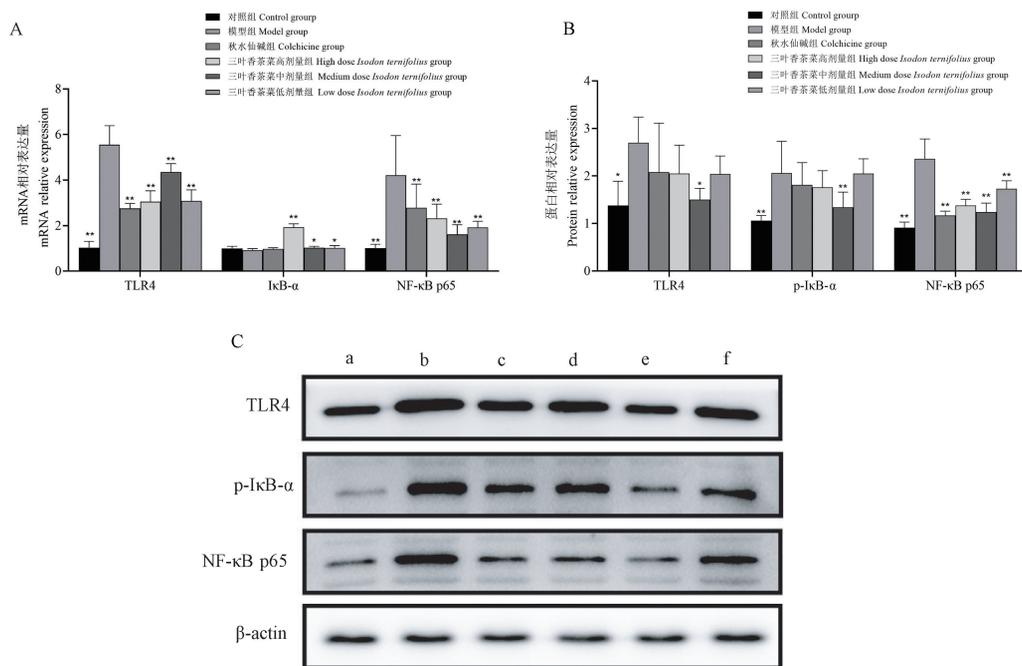
表 4 三叶香茶菜对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠 IL-6、TNF-α、TGF-β1、α-SMA 水平的作用($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effect of *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo on the IL-6, TNF-α, TGF-β1, α-SMA in rats with liver fibrosis induced by CCl₄

组别 Groups	剂量(g/kg) Dose	n	白介素 6 (ng/mL) IL-6	肿瘤坏死因子 α (pg/mL) TNF-α	转化生长因子 β1 (ng/mL) TGF-β1	α-平滑肌肌动蛋白 (ng/mL) α-SMA
对照组 Control group	/	16	174.0±11.2**	88.8±16.2**	2.5±0.4**	16.9±3.9**
模型组 Model group	/	12	235.1±17.8	156.1±14.7	5.0±0.6	43.1±4.1
秋水仙碱组 Colchicine group	0.0002	12	207.9±14.6**	139.9±14.7*	3.6±0.6**	19.3±4.1**
三叶香茶菜高剂量组 High dose <i>Isodon ternifolius</i> group	80	16	196.8±13.9**	141.8±9.9	4.3±0.3*	23.8±6.7**
三叶香茶菜中剂量组 Medium dose <i>Isodon ternifolius</i> group	40	14	204.4±10.8**	111.4±14.4**	4.3±0.5*	22.8±7.0**
三叶香茶菜低剂量组 Low dose <i>Isodon ternifolius</i> group	20	12	211.1±9.8**	147.0±18.2	4.8±0.5	19.6±5.6**

注:与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01。

Note. Compared with model group, *P<0.05, **P<0.01.



注:A:荧光定量PCR检测TLR4、IκB-α、NF-κB p65信号蛋白mRNA相对表达量。B:Western blot检测TLR4、p-IκB-α、NF-κB p65信号蛋白相对表达量;C:蛋白印迹条带图。a:对照组;b:模型组;c:秋水仙碱组;d:三叶香茶菜低剂量组;e:三叶香茶菜中剂量组;f:三叶香茶菜高剂量组。与模型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

图2 三叶香茶菜对肝纤维化大鼠TLR4/NF-κB信号蛋白及mRNA表达的影响

Note. A, Relative mRNA expression of TLR4, IκB-α and NF-κB p65 were detected by real-time qPCR. B, Western blot was used to detect the relative expression of TLR4, p-IκB-α and NF-κB p65 signaling proteins. C, Western blot strip. a, Control group. b, Model group. c, Colchicine group. d, Low dose *Isodon ternifolius* group. e, Medium dose *Isodon ternifolius* group. f, High dose *Isodon ternifolius* group. Compared with model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Figure 2 Effect of *Isodon ternifolius* (D. Don) Kudo on the expression of TLR4/NF-κB signal protein and mRNA in liver fibrosis rat

3 讨论

为进一步明确三叶香茶菜对TLR4/NF-κB信号通路的调控,本研究采用 CCl_4 诱导大鼠肝纤维化模型,研究了三叶香茶菜对TLR4、NF-κB p65、IκB-α、p-IκB-α信号蛋白的影响。本研究结果表明,经三叶香茶菜治疗后,治疗组大鼠肝组织慢性损害明显改善。三叶香茶菜能降低血清IL-6、TNF-α炎症因子以及TGF-β1、α-SMA纤维化相关因子水平,下调肝组织中的TLR4、NF-κB p65,上调IκB-α mRNA表达,抑制IκB-α磷酸化水平。

TLR4是一种识别病原相关分子模式中的识别受体,它是最早发现的第一个Toll样受体相关蛋白^[7],具有识别病原相关分子模式(PAMPs)及损伤相关分子模式(DAMPs)的作用^[8]。TLR4活化后激活下游的NF-κB信号通路,而NF-κB是重要的炎症转录因子,其激活可增强炎症反应的基因转录,致大量促炎因子IL-6、TNF-α等释放,发生炎症反应,

促进肝组织损伤^[9]。研究表明TLR4在肝纤维化的进展中发挥重要作用^[10],TLR4/NF-κB是调控HSC及炎性细胞激活的信号通路,参与肝损伤时调控炎症细胞因子的形成^[11]。TNF-α是TLR4下游重要的促炎因子^[12],其具有诱导炎性细胞因子及趋化因子发生炎症级联效应的作用,还能够促进纤维化因子的表达^[13],增加ECM在肝的沉积,加速纤维化的进程。NF-κB是Rel蛋白家族的成员之一,其主要以同源或异源的二聚体的形式存在。具有对DNA识别、二聚化及核定位等生物学功能。未活化的NF-κB主要存在于细胞质中,以p65亚基形式与IκB-α(NF-κB的抑制蛋白)结合后以三聚体形式存在于细胞浆中^[14]。当受到细胞因子、LPS、氧自由基等应激刺激时,促进NF-κB的活化释放炎症因子导致肝细胞损伤^[15]。

NF-κB信号激活过程包括NF-κB诱导激酶(NIK)激活IκB激酶(IKK-α),致使IκB-α(NF-κB抑制蛋白)磷酸化后降解,NF-κB复合物解离,最后

致使 NF- κ B 活化后进入细胞核促进其与相应的靶基因结合,导致一系列效应基因的表达,如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等炎性细胞因子的合成与释放,引起细胞炎症、细胞增殖、形态改变、细胞分化、凋亡等^[16]。而 I κ B 为 NF- κ B 的抑制分子,I κ B 分子由 N 端和 C 端组成,N 端含有磷酸化和泛素化位点是信号反应区,C 端是能够组成与 NF- κ B 亚基 RHD 结合的位点。其 I κ B 蛋白均具有氨基酸的锚蛋白重复序列,其作用是和 NF- κ B 同源结构域 RHD 相结合,从而隐藏 NF- κ B 的核定位序列,抑制其 NF- κ B 进入细胞核发生转录和翻译。相关研究发现,慢性乙型肝炎患者肝组织中的 NF- κ B 的表达增加与肝纤维化的发生发展成正相关^[17]。研究表明,NF- κ B 的活化可以受到许多因素的抑制,其主要是通过抑制 I κ B 的磷酸化及降解,上调 I κ B 的表达或直接作用于 NF- κ B 等途径抑制其活性^[18]。研究表明,在肝中 IKK/NF- κ B 信号的激活通过巨噬细胞介导慢性炎症加重肝纤维化^[19]。当 I κ B 被抑制,LPS 诱导小鼠模型的肝纤维化程度明显减轻,其机制是通过阻断 NF- κ B 信号通路的活化,从而抑制炎症因子及纤维化相关因子的释放^[20]。因此,增加 I κ B- α 的表达及抑制其磷酸化都可以弱化 NF- κ B 活化转核,抑制 TNF- α 、IL-6 及 TGF- β 的合成和分泌,减轻肝纤维化的进展^[21]。

综上所述,三叶香茶菜具有抗肝纤维化作用,其机制是通过升高 I κ B- α 基因表达,下调 I κ B- α 蛋白磷酸化水平,抑制了 NF- κ B 活化转核,阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化,从而抑制下游炎症细胞因子的表达,减弱肝的炎症损伤及纤维相关因子产生,达到抗肝纤维化作用。

参考文献:

- [1] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区瑶药材质量标准(第一卷) [M]. 南宁: 广西科学出版社, 2014.
- [2] 覃洪含, 夏星, 王勤, 等. 三叶香茶菜对大鼠慢性肝损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1372-1373.
- [3] 夏星, 覃洪含, 王勤, 等. 三叶香茶菜防治大鼠肝纤维化作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 238-241.
- [4] 周至品, 肖喜泉, 王勤, 等. 三叶香茶菜对 CCl₄ 肝纤维化大鼠 NF- κ B/IL-6 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 150-153.
- [5] 周至品, 肖喜泉, 王勤, 等. 三叶香茶菜对四氯化碳致肝纤维化大鼠 TLR4 信号通路的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 183-186, 262.
- [6] Dorrington MG, Fraser IDC. NF- κ B signaling in macrophages: dynamics, crosstalk, and signal integration [J]. Front Immunol, 2019, 10: 705.
- [7] Satoh T, Akira S. Toll-like receptor signaling and its inducible proteins [J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(6): 1-7.
- [8] Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(4): 1233-1261.
- [9] Guzzo C, Ayer A, Basta S, et al. IL-27 enhances LPS-induced proinflammatory cytokine production via upregulation of TLR4 expression and signaling in human monocytes [J]. J Immunol, 2012, 188(2): 864-873.
- [10] 王登妮, 徐军全, 宋维芳, 等. 肝纤维化过程中 Toll 样受体 4 在肝脏的表达分布及意义 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(6): 17-20, 38, 85.
- [11] Rocha SW, De França ME, Rodrigues GB, et al. Diethylcarbamazine reduces chronic inflammation and fibrosis in carbon tetrachloride- (CCl₄) induced liver injury in mice [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 696383.
- [12] Simeonova PP, Gallucci RM, Hulderman T, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in liver toxicity, inflammation, and fibrosis induced by carbon tetrachloride [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 177(2): 112-120.
- [13] Beringer A, Miossec P. IL-17 and TNF- α co-operation contributes to the proinflammatory response of hepatic stellate cells [J]. Clin Exp Immunol, 2019, 198(1): 111-120.
- [14] Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, et al. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases [J]. Hepatol Int, 2010, 4(4): 659-672.
- [15] 梁磊, 马畅, 刘捷, 等. 制动致福利损伤大鼠肝细胞中 NF- κ B 的表达 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(11): 28-31.
- [16] Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF- κ B system [J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2016, 8(3): 227-241.
- [17] 李伟伟, 王全楚, 宋新文, 等. 核转录因子 κ B p65 与肝炎肝纤维化的相关性分析 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(27): 1886-1888.
- [18] Kanarek N, Ben-Neriah Y. Regulation of NF- κ B by ubiquitination and degradation of the I κ Bs [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 77-94.
- [19] Sunami Y, Leithäuser F, Gul S, et al. Hepatic activation of IKK/NF- κ B signaling induces liver fibrosis via macrophage-mediated chronic inflammation [J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1117-1128.
- [20] Wei J, Shi M, Wu WQ, et al. I κ B kinase-beta inhibitor attenuates hepatic fibrosis in mice [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(47): 5203-5213.
- [21] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166.

[收稿日期]2021-04-25