

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250936

核因子 κ B 信号通路在肝脏疾病中的作用机制及潜在治疗靶点

冯雯倩¹, 杜洋¹, 毛德文^{2a}, 陈玮钰¹, 付蕾¹, 颜璐怡¹, 姚春¹, 蓝艳梅^{2b}

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530001

2 广西中医药大学第一附属医院 a. 肝病科, b. 分子生物学实验室, 南宁 530023

通信作者: 姚春, yaochunshn@163.com (ORCID: 0000-0003-2903-8814); 蓝艳梅, lanyanmeixueshu@163.com (ORCID: 0000-0001-9304-0594)

摘要: 核因子 κ B (NF- κ B) 是细胞内的重要转录因子, 广泛参与免疫应答、炎症反应、细胞增殖和凋亡等过程。在多种肝脏疾病中, 如慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌等, NF- κ B 信号通路的异常激活扮演了关键角色。大量研究表明, 抑制 NF- κ B 活性可能有效减少炎症和纤维化, 改善代谢紊乱。多种天然药物 (如苦参碱、丹酚酸 B 等) 具有抑制 NF- κ B 发挥抗炎、抗纤维化和抗肿瘤作用的潜力。本文探讨了 NF- κ B 信号通路在多种肝脏疾病中的关键作用及作为治疗靶点的潜力, 突出其作为肝脏疾病治疗靶点的潜能, 为肝脏疾病治疗开辟新的方向。

关键词: NF- κ B; 肝疾病; 信号通路

基金项目: 国家自然科学基金(82260899); 国家自然科学基金联合基金项目重点支持项目(U23A20521); 广西科技重大专项(桂科 AA23023035); 高水平中医药重点学科建设项目-中医内科学(zyyzdxk-2023166); 广西研究生教育创新计划(YCSW2024407); 姚春桂派中医大师传承工作室(GZY2024002); 中医学广西一流学科(桂教科研[2022]1号)

Mechanism of action of the nuclear factor-kappa B signaling pathway in liver diseases and its potential as a therapeutic target

FENG Wenqian¹, DU Yang¹, MAO Dewen^{2a}, CHEN Weiyu¹, FU Lei¹, YAN Luyi¹, YAO Chun¹, LAN Yanmei^{2b}

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. a. Department of Hepatology, b. Laboratory of Molecular Biology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Corresponding authors: YAO Chun, yaochunshn@163.com (ORCID: 0000-0003-2903-8814); LAN Yanmei, lanyanmeixueshu@163.com (ORCID: 0000-0001-9304-0594)

Abstract: Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) is an important intracellular transcription factor widely involved in the processes such as immune response, inflammatory response, cell proliferation, and apoptosis. The abnormal activation of the NF- κ B signaling pathway plays a pivotal role in various liver diseases including chronic hepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Extensive studies have shown that inhibiting NF- κ B activity may effectively reduce inflammation and fibrosis and improve metabolic disorders. Several natural compounds, such as matrine and salvianolic acid B, have shown the potential in suppressing NF- κ B activity, thereby exerting anti-inflammatory, anti-fibrotic, and anti-tumor effects. This article systematically reviews the critical role of the NF- κ B signaling pathway in liver diseases and its potential as a therapeutic target, in order to highlight its potential as a therapeutic target for liver diseases and provide new directions for the treatment of liver diseases.

Key words: NF-kappa B; Liver Diseases; Signal Pathway

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82260899); Key Program Project under the Joint Fund of the National Natural Science Foundation of China (U23A20521); Guangxi Science and Technology Major Project (Guike AA23023035); High level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine-Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine (zyyzdxk-

2023166); Guangxi Postgraduate Education Innovation Program (YCSW2024407); Yao Chungui School TCM Master Inheritance Studio (GZY2024002); Guangxi's First Class Discipline of Traditional Chinese Medicine (GJI Scientific Research [2022] No.1)

核因子 κ B(NF- κ B)信号通路是细胞内重要的信号转导通路之一,广泛参与免疫应答、炎症反应,以及细胞增殖、凋亡和应激反应等多种生物学过程^[1]。作为细胞对外界刺激的关键反应系统,NF- κ B的异常激活或抑制与多种疾病的发生发展密切相关,尤其在肝脏疾病中表现尤为突出^[1]。肝脏作为机体的解毒和代谢中心,对各种外源性和内源性损伤极为敏感。NF- κ B信号通路在肝细胞、肝星状细胞(HSC)和免疫细胞等中的异常活化是慢性肝病、肝纤维化、脂肪性肝病以及肝细胞癌(HCC)等多种肝脏疾病发生、发展的重要病理机制之一。

经典和非经典NF- κ B信号通路通过不同的激活机制介导炎症反应、引起细胞凋亡等^[2]。经典NF- κ B信号通路激活后释放炎症因子如TNF- α 、IL-1导致肝细胞损伤和炎症反应^[2]。而非经典NF- κ B信号通路则主要影响肝脏的慢性炎症和纤维化过程^[2]。此外,NF- κ B可调节基因表达抑制凋亡,以促进肝癌细胞的生长及对抗化疗药物的耐受^[3]。NF- κ B信号通路的异常激活在肝脏疾病的发生、进展和恶性转化中起到了关键性作用。鉴于此,NF- κ B及信号通路中的关键因子核因子 κ B抑制蛋白(inhibitor of kappa B, I κ B)、I κ B激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)等成为肝病的潜在治疗靶点,有望为新药物开发与应用提供新视角。

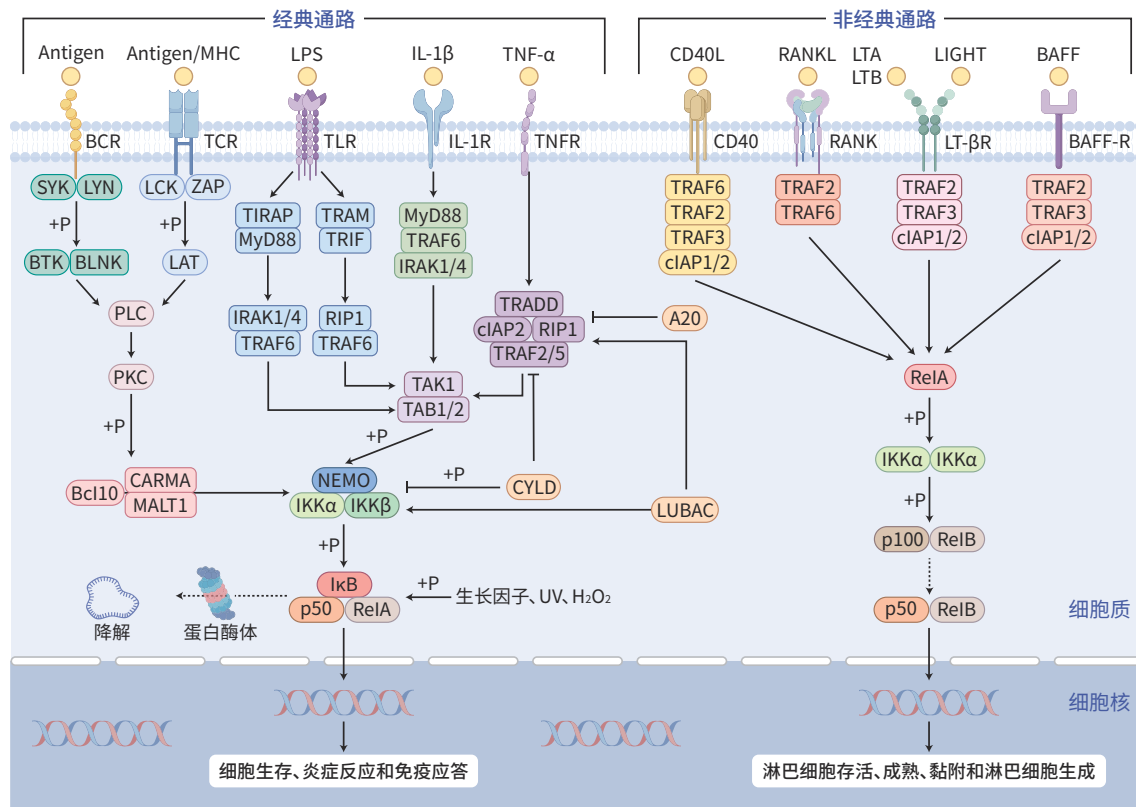
1 NF- κ B信号通路

NF- κ B是一个由多个蛋白组成的转录因子复合体,核心成员包括:p65(RelA)、p50、p52、RelB和c-Rel,常以二聚体形式发挥作用,最常见的是p50-p65的异二聚体^[4]。NF- κ B最初由Sen^[5]在研究B细胞转录调控时发现,因其可结合免疫球蛋白 κ 轻链增强子而得名。Baltimore团队^[6]进而揭示了NF- κ B在未激活状态下与I κ B结合被抑制的机制,当受到炎症因子或病原体刺激时,I κ B降解,NF- κ B进入细胞核,激活相关基因表达。随后,Hayden等^[7]成功分离出NF- κ B的p50亚基,进一步扩展了对其结构和功能的理解。这一发现表明,NF- κ B在炎症反应、免疫应答、细胞凋亡,甚至肿瘤发生中扮演着多重角色。

经典NF- κ B激活信号通路以p50/p65二聚体为核心,由炎症因子、病原相关分子模式或TNF等信号诱导。静止状态下,NF- κ B被I κ B蛋白抑制在胞质中,当受体如肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)

或Toll样受体(TLR)被激活后,IKK复合物[由IKK α 、IKK β 及NEMO(NF- κ B必需调节因子)组成对I κ B蛋白的丝氨酸位点进行磷酸化,使I κ B被泛素化并通过26S蛋白酶体降解。释放的NF- κ B进入细胞核,与I κ B位点结合,启动炎症因子(如TNF- α 、IL-6)、细胞黏附分子(如ICAM-1)和抗凋亡基因(如Bcl-2)的转录。上游分子如肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor-associated factor, TRAF)6和TAK1(转化生长因子- β 激活激酶1)激活IKK,并通过去泛素化酶圆柱蛋白去泛素化抑制该通路^[8]。非经典NF- κ B激活通路则以p100/RelB复合物为核心,通常由TNF超家族受体如CD40和LT- β BR(淋巴毒素- β 受体)介导。关键步骤包括NF- κ B诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase, NIK)激活IKK α ,随后磷酸化p100,诱导其加工为p52并与RelB结合,形成功能性二聚体进入细胞核调控基因表达。TRAF3通过促进NIK降解抑制该通路,TRAF3降解后,NIK积累并激活下游信号^[8]。经典和非经典NF- κ B激活信号通路作用于癌症、自身免疫性疾病和代谢紊乱等复杂病理过程中,成为多种治疗策略的关键靶点(图1)。

NF- κ B是免疫系统中关键的调控因子,参与先天免疫和适应性免疫的多个方面^[9]。通过调控TNF- α 、IL-1和IL-6等促炎基因,增强巨噬细胞与树突状细胞等免疫细胞的功能,促使这些细胞有效识别并攻击病原体^[10]。NF- κ B还参与细胞对环境应激的反应(如氧化应激和DNA损伤),参与细胞修复,同时调节代谢基因及维持细胞的生存和代谢平衡^[11]。在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的研究中,NF- κ B被认为可能通过调节神经炎症和细胞应激反应,参与神经元功能障碍及病理进展过程^[12-13]。此外,NF- κ B还通过激活抗凋亡基因(如Bcl-2、Bcl-xL)表达,保护细胞免受死亡信号的影响^[14]。NF- κ B在维持组织稳态、抵抗外界损伤以及在某些情况下促进癌细胞的存活中至关重要。研究显示,NF- κ B在多种癌症中处于异常激活状态,促使肿瘤细胞生存和增殖^[15]。Cao等^[16]的研究指出,NF- κ B的持续激活与癌细胞的抗凋亡性增强有关,成为肿瘤形成的重要机制。NF- κ B通过调控与细胞周期、生长因子相关的基因表达,进而参与细胞增殖和分化的过程,在免疫、上皮、内皮细胞中发挥关键作用^[17-18],并在B细胞成熟与发育中不可或缺。



注:Antigen,抗原;MHC,主要组织相容性复合体;LPS,脂多糖;CD40L,CD40配体;RANKL,NF- κ B受体活化因子配体;LTA,淋巴毒素- α ;LTB,淋巴毒素- β ;LIGHT,诱导 γ 干扰素的淋巴毒素同源物;BAFF,B细胞活化因子;BAFF-R,BAFF受体;BCR,B细胞抗原受体;TCR,T细胞抗原受体;IL-1R,IL-1受体;RANK,受体活化因子NF- κ B;SYK,脾酪氨酸激酶;LYN,酪氨酸激酶;BTK,布鲁顿酪氨酸激酶;BLNK,B细胞连接蛋白;LCK,淋巴细胞特异性酪氨酸激酶;ZAP,Zeta链相关蛋白激酶;LAT,T细胞激活连接蛋白;PLC,磷脂酶C;PKC,蛋白激酶C;Bcl10,B细胞淋巴瘤蛋白10;CARMA,含CARD结构域的MAGUK蛋白;MALT1,黏膜相关淋巴组织淋巴瘤蛋白1;TIRAP,TIR结构域接头蛋白;MyD88,髓样分化因子88;IRAK1/4,IL-1受体相关激酶1和4;TRAM,TRIF相关适配因子;TRIF,TIR结构域包含的干扰素 β 诱导因子;RIP1,受体相互作用蛋白1;TAK1,TGF- β 活化激酶1;TAB1/2,TAK1结合蛋白1和2;TRADD,TNF受体相关死亡结构域蛋白;cIAP2,细胞抑制性凋亡蛋白2;LUBAC,线性泛素链组装复合物;UV,紫外线;H₂O₂,过氧化氢。

图1 NF- κ B信号通路

Figure 1 NF- κ B signaling pathway

2 NF- κ B信号通路与多种肝脏疾病的关系

肝脏作为体内的主要代谢和解毒器官,易受多种炎症因子、感染和毒性物质的影响,而这些刺激因素都可以通过激活NF- κ B信号通路引发炎症反应、细胞损伤以促进肝脏疾病的发生发展。

2.1 NF- κ B与病毒性肝炎 NF- κ B在炎症反应中的激活通常由多种细胞外信号如细胞因子、病原体相关分子模式及氧化应激等诱导。研究表明,HBV和HCV感染是NF- κ B激活的常见原因,NF- κ B在炎症反应、免疫逃逸中发挥关键作用从而促进肝细胞炎症反应与病理发展^[19]。HBV感染中HBV编码的X蛋白(hepatitis B virus X protein,HBx)不直接与DNA结合,而是通过蛋白-蛋白相互作用(如与NF- κ B的相互作用)启动多种转录因子,进而诱导炎症相关基因的表达;HBx还能够通过氧化应

激和活性氧(ROS)的产生来激活NF- κ B从而促进病毒在宿主细胞中的存活和繁殖^[20]。在HCV感染的肝细胞中,病毒的非结构蛋白NS5A可以通过诱导内质网应激来激活NF- κ B和其他转录因子。NS5A还通过扰乱钙的稳态来诱发ROS的产生,从而激活NF- κ B促进炎症反应,为病毒在宿主肝细胞中的复制创造条件^[21]。HBx和NS5A均能够诱导ROS生成,激活IKK复合体,进而促使I κ B蛋白降解,使NF- κ B二聚体p65/p50释放到细胞核中,调控TNF- α 、IL-6和CCL2(CC类趋化因子配体2)促炎基因的表达导致慢性炎症状态,使HBV和HCV感染者更容易发展为肝硬化和HCC^[21]。此外,利用NF- κ B激活有助于启动宿主的免疫系统,对抗病毒感染。HBx蛋白通过抑制p53和干扰素通路限制宿主细胞对病毒的免疫反应,HCV则通过其NS5A蛋白干扰宿主细胞的抗病毒应答,相反,NF- κ B过度激活有助于病毒的长期存留^[22]。

综上所述, NF- κ B在HBV和HCV的发病机制中扮演了双刃剑的角色:一方面调控宿主的抗病毒免疫反应,另一方面在病毒感染背景下的持久激活则有助于病毒的存活和相关病理进程(如肝硬化和HCC)的发展。

2.2 NF- κ B与肝硬化 HSC在肝损伤环境中由静止状态转变为活化状态,成为胶原蛋白等细胞外基质过度产生的主要来源^[23]。NF- κ B作为关键调控因子^[24],通过TLR4、TNF- α 等多种信号途径诱导HSC的增殖和抗凋亡反应,同时通过诱导 α -平滑肌肌动蛋白的表达,促使HSC向肌成纤维细胞转化,加速纤维化进展^[25]。此外,ROS和活性氮经诱导氧化应激和炎症反应激活NF- κ B信号通路,形成恶性循环,进一步加剧肝纤维化^[26]。当肝纤维化发展到一定程度,便会引发肝硬化,表现为肝脏结构破坏和功能丧失^[27]。肝硬化的进程依然依赖HSC的活化,NF- κ B的持续激活促进其分化为肌纤维细胞,诱导纤维化基因的表达,导致细胞外基质的过度沉积^[28]。TLR4/MyD88/NF- κ B通路通过识别病原相关分子激活NF- κ B,加重炎症和HSC活化,进一步加速了肝纤维化向肝硬化的进展^[29]。氧化应激也是肝硬化的重要驱动因素,NF- κ B的激活在这一过程中发挥了重要作用^[30]。研究表明,NF- κ B通过调控炎症和氧化应激反应,不仅加重肝损伤,还与肠道屏障功能障碍密切相关。NF- κ B通过TLR4/MyD88通路损伤肠道屏障,加剧肝炎,进一步推动病情恶化^[31]。

综上所述,NF- κ B信号通路通过促进炎症、纤维化和氧化应激在肝纤维化及肝硬化中扮演重要角色,抑制其激活被认为是治疗的潜在策略,可能为改善肝纤维化和肝硬化提供新的研究方向。

2.3 NF- κ B与肝衰竭 急性肝衰竭中,NF- κ B通过TLR4信号通路激活快速释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子,导致肝细胞大量的炎症坏死,甚至是肝衰竭,并同时与氧化应激形成恶性循环,加重组织损伤^[32]。NF- κ B在凋亡调控机制中具有双重作用,既能通过上调Bcl-2、细胞型FADD样白细胞介素-1 β 转换酶抑制蛋白等抗凋亡基因保护细胞,又能在高炎症环境下促进细胞损伤^[32]。NF- κ B通路的激活主要由TLR4/MyD88/IRAK途径和TNF受体途径引发^[33]。主要机制包括:LPS通过TLR4激活NF- κ B信号通路,促进TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎因子的表达,从而加剧免疫细胞的募集和炎症级联反应;上调的TNF- α 可进一步激活TNFR1及其下游的凋亡信号分子(如TRADD、Caspase-8等),诱导肝细胞凋亡;炎症反应还可通过氧化应激导致ROS积聚,直接杀伤肝细胞。

上述机制协同作用最终加重肝损伤并引发肝衰竭。NF- κ B激活与肝脏炎症反应密切相关,而炎症反应是慢性肝衰竭加重的关键因素之一^[33]。在慢性肝衰竭中,NF- κ B通过介导促炎因子TNF- α 表达,增强肝脏炎症反应,促进慢性肝衰竭的发生发展。而抑制NF- κ B和TNF- α 活性可显著减轻肝损伤,改善慢性肝衰竭症状^[33]。

总体而言,NF- κ B在肝衰竭中驱动炎症和氧化应激,调控炎症-纤维化-癌变轴,同时保护肝细胞存活,精准调控NF- κ B信号将是未来研究的重要方向。

2.4 NF- κ B与HCC HCC是最常见的原发性恶性肿瘤之一,主要起源于肝实质细胞,具有高度的侵袭性和恶性特征^[34],是全球范围内癌症相关死亡的主要原因之一。HCC具有侵袭性强、易转移的特点,早期难以诊断,导致预后较差^[34]。NF- κ B调控炎症反应、免疫应答、细胞增殖和凋亡等生物学过程,在HCC中发挥关键致癌作用^[35]。HCC常与慢性肝炎、肝硬化等炎症性疾病相关,首先,NF- κ B激活PI3K/Akt(磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B)和MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)通路,上调Cyclin D1增殖相关基因,促进肿瘤细胞增殖^[36];并通过上调抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL抑制凋亡信号传递,增强癌细胞存活^[37]。另有NF- κ B通过上调基质金属蛋白酶-9促进基底膜降解,并通过血管内皮生长因子诱导新生血管生成,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[38]。在慢性炎症条件下,NF- κ B持续激活促炎因子(如TNF- α 、IL-6)释放,导致肝细胞损伤、再生和纤维化,为癌前病变提供有利环境,加速恶性转化^[39]。NF- κ B调控肿瘤相关巨噬细胞向免疫抑制型极化,抑制T细胞功能,介导血管生成及免疫细胞浸润,维持肿瘤微环境^[40]。此外,NF- κ B还通过上调多药耐药基因(如MDR1)增强肿瘤对化疗的抵抗力,并通过抗凋亡机制进一步抵御药物诱导的死亡,增加治疗难度^[41]。

NF- κ B在HCC中具有促癌作用,是重要的治疗靶点。靶向NF- κ B抑制剂可通过抑制抗凋亡基因促进肿瘤细胞凋亡并增强化疗效果。然而,NF- κ B在正常细胞免疫和炎症中也发挥关键作用,全身性抑制可能引发副作用。因此,未来需开发更精准的靶向治疗策略以选择性抑制肿瘤细胞中的NF- κ B活性,同时保护正常细胞功能。

3 NF- κ B在肝脏代谢中的调控作用

NF- κ B信号通路是肝脏代谢的关键调控因子,在酒精性肝病(ALD)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)中发挥重要作用,其异常活化可诱导促炎反应、氧化应激和

脂质代谢紊乱。在ALD中,酒精代谢产物(如乙醛和ROS)直接激活NF- κ B,诱导促炎因子和黏附分子的表达,导致肝细胞受损。同时,酒精引发的肠-肝轴紊乱使内毒素水平升高,刺激Kupffer细胞释放促炎因子,进一步加重肝脏炎症和脂质代谢异常^[42]。在NAFLD及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)中,NF- κ B通过上调SREBP-1c(固醇调节元件结合蛋白1c)和FAS(脂肪酸合成酶)等脂质代谢基因,促进甘油三酯堆积和脂质异常合成^[43]。与此同时,NF- κ B激活引起线粒体功能障碍和氧化应激,加剧脂质氧化功能受损和脂肪酸异常积累,并增强胰岛素抵抗^[44]。此外,NF- κ B通过增强TNF- α 和IL-6的释放干扰胰岛素信号通路,降低胰岛素敏感性^[45],进一步加剧肝脏代谢紊乱。NF- κ B还通过抑制AMPK信号通路削弱肝脏的代谢调节能力,导致脂质堆积和胰岛素抵抗加剧^[46]。抑制NF- κ B的活性能够恢复AMPK功能,减轻脂质累积和胰岛素抵抗,缓解肝脏代谢负担^[46]。

综上,NF- κ B通过调控脂质代谢、胰岛素抵抗和炎症反应,在NAFLD、NASH和ALD的病程中扮演重要角色。靶向NF- κ B的治疗策略,如抑制其活性或激活AMPK,可缓解脂质堆积和炎症,为治疗脂肪性肝病提供了新的方向。NF- κ B作为肝病治疗靶点的重要性为未来的研究和临床应用提供了重要启示。

4 NF- κ B作为治疗靶点的潜力

苦参碱通过抑制NF- κ B通路并激活Nrf2(核因子E2相关因子2)通路,显著减少TNF- α 、IL-6的释放,并通过上调Nrf2和HO-1(血红素氧合酶-1)的表达减轻肝脏氧化应激损伤,抑制肝脏免疫炎症反应^[47]。丹酚酸B则通过下调LncRNA-ROR(长链非编码RNA-ROR)的表达,抑制NF- κ B活性,阻止其核转移,减少促炎基因的转录,显著抑制HSC的激活与增殖,减缓肝纤维化进展^[48]。姜黄醇通过PI3K/NF- κ B通路抑制NF- κ B的激活,诱导HSC凋亡,逆转肝纤维化^[49]。五黄素A可同时抑制NF- κ B和MAPK通路,降低由TGF- β 1介导的 α -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白表达,显著缓解纤维化病程,而天黄方通过减少CCL2-CCR2轴的活性,进一步抑制NF- κ B通路,阻断肝脏炎症与肝纤维化进展^[50]。阿帕替尼通过下调I κ B α 和p65的磷酸化,抑制肝癌细胞的侵袭与转移^[51]。飞利肝宁胶囊通过上调沉默信息调节因子1抑制NF- κ B的过度激活,减少TNF- α 、IL-1 β 表达,在NAFLD和急性肝损伤模型中有效减轻肝脏炎症与损伤^[52]。茵陈公英汤通过显著抑制TLR4/NF- κ B通路,减少促炎因子的表达,改

善肝脏脂质代谢紊乱及肝损伤^[53]。红花提取物通过抑制NF- κ B通路,减少促炎细胞因子水平,增强IL-10表达,从而缓解NASH炎症^[54]。石斛合剂则通过抑制NF- κ B p65磷酸化,减少促炎因子IL-1 β 和TNF- α 的表达,同时调节Bax、Caspase-3、Bcl-2等凋亡相关蛋白的水平,从而保护肝细胞免受进一步损伤^[55]。更多研究发现,中药及中药复方可通过调控NF- κ B信号通路有效抑制肝脏炎症反应,减轻NASH的脂肪沉积与肝损伤^[56]。

综上所述,NF- κ B信号通路在肝脏炎症、肝纤维化及脂质代谢紊乱中发挥关键作用。天然植物提取物如苦参碱、丹酚酸B、姜黄醇等可通过靶向作用NF- κ B信号通路,减轻肝脏炎症、氧化应激及肝纤维化等,并通过调控与NF- κ B互作的关键信号途径(如Nrf2、PI3K、TLR4)增强治疗效果。

5 小结和展望

NF- κ B信号通路广泛参与免疫应答、炎症反应、细胞增殖和凋亡等关键生物学过程,在多种肝病中发挥了不可替代的作用。NF- κ B的异常激活调控促炎因子、抗凋亡蛋白以及代谢基因的表达,推动了肝炎、肝纤维化、肝硬化乃至HCC等疾病的进展。因此,NF- κ B不仅是肝脏疾病病理过程的关键靶点,也是开发新型治疗策略的潜在靶点。研究发现,天然产物如苦参碱、丹酚酸B、姜黄醇等通过抑制NF- κ B及其相关通路在缓解炎症、氧化应激,逆转纤维化和抑制肿瘤细胞增殖等方面效果显著,这为新药研发提供了宝贵线索。然而,这些研究多集中于实验模型,临床转化仍面临剂量优化、药物递送系统开发及长期安全性评估等挑战。未来研究应注重多学科整合,结合分子生物学、药物化学和临床医学的最新进展,深入探索NF- κ B信号通路的调控机制及其与其他信号网络的交互作用,加速开发更高效、低毒的NF- κ B靶向药物,并探索联合疗法中如NF- κ B抑制剂与免疫治疗、抗纤维化等药物的协同作用。

总之,深入研究NF- κ B及其信号通路的潜在作用,将提高对多种肝病的病理机制的认识,也将为肝脏疾病的诊治带来突破性进展。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 姚春、毛德文负责研究选题并拟定写作思路;付蕾、陈玮钰负责设计论文框架;杜洋、颜璐怡负责收集、整理文献材料;冯雯倩负责文章撰写;蓝艳梅负责审核。

参考文献:

- [1] POMA P. NF- κ B and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): E9181. DOI: 10.3390/ijms21239181.
- [2] LIU T, ZHANG LY, JOO D, et al. NF- κ B signaling in inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- [3] LI F, ZHANG J, ARFUSO F, et al. NF- κ B in cancer therapy[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(5): 711-731. DOI: 10.1007/s00204-015-1470-4.
- [4] ZHANG Q, LENARDO MJ, BALTIMORE D. 30 years of NF- κ B: A blossoming of relevance to human pathobiology[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 37-57. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.012.
- [5] SEN R. The origins of NF- κ B[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 686-688. DOI: 10.1038/ni.2071.
- [6] BALTIMORE D. NF- κ B is 25[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 683-685. DOI: 10.1038/ni.2072.
- [7] HAYDEN MS, GHOSH S. Shared principles in NF- κ B signaling[J]. *Cell*, 2008, 132(3): 344-362. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.020.
- [8] BONIZZI G, KARIN M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(6): 280-288. DOI: 10.1016/j.it.2004.03.008.
- [9] CAPECE D, VERZELLA D, FLATI I, et al. NF- κ B: Blending metabolism, immunity, and inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(9): 757-775. DOI: 10.1016/j.it.2022.07.004.
- [10] HELD SA, HEINE A, WOLF D, et al. Ruxolitinib inhibits dendritic cell function by interfering with the MAP-kinase/NF- κ B signalling pathways [J]. *Blood*, 2013, 122(21): 3463. DOI: 10.1182/blood.V122.21.3463.3463.
- [11] LINGAPPAN K. NF- κ B in oxidative stress[J]. *Curr Opin Toxicol*, 2018, 7: 81-86. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.11.002.
- [12] SUN E, MOTOLANI A, CAMPOS L, et al. The pivotal role of NF- κ B in the pathogenesis and therapeutics of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8972. DOI: 10.3390/ijms23168972.
- [13] LV J, ZHU J, WANG PH, et al. Artemisinin exerts a protective effect in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by inhibiting microglial activation via the TLR4/Myd88/NF- κ B pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(4): 1012-1023. DOI: 10.1111/cns.14063.
- [14] TRISCIUOGLIO D, TUPONE MG, DESIDERI M, et al. BCL- X_L overexpression promotes tumor progression-associated properties[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(12): 3216. DOI: 10.1038/s41419-017-0055-y.
- [15] ZINATIZADEH MR, SCHOCK B, CHALBATANI GM, et al. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases[J]. *Genes Dis*, 2020, 8(3): 287-297. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.06.005.
- [16] CAO YX, KARIN M. NF-kappa B in mammary gland development and breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2003, 8(2): 215-223. DOI: 10.1023/a:1025905008934.
- [17] STURTZEL C. Endothelial cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003: 71-91. DOI: 10.1007/978-3-319-57613-8_4.
- [18] FOWLER JWM, ZHANG R, TAO B, et al. Inflammatory stress signaling via NF- κ B alters accessible cholesterol to upregulate SREBP2 transcriptional activity in endothelial cells[J]. *eLife*, 2022, 11: e79529. DOI: 10.7554/eLife.79529.
- [19] GULDENPFENNIG C, TEIXEIRO E, DANIELS M. NF- κ B's contribution to B cell fate decisions[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1214095. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1214095.
- [20] ZOULIM F, CHEN PJ, DANDRI M, et al. Hepatitis B virus DNA integration: Implications for diagnostics, therapy, and outcome[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(6): 1087-1099. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.037.
- [21] IRSHAD M, GUPTA P, IRSHAD K. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis C virus infection[J]. *Viral Immunol*, 2019, 32(3): 112-120. DOI: 10.1089/vim.2018.0124.
- [22] LIU DH, ZHONG ZY, KARIN M. NF- κ B: A double-edged sword controlling inflammation[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1250. DOI: 10.3390/biomedicines10061250.
- [23] WEISKIRCHEN R, TACKE F. Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3(6): 344-363. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.03.
- [24] ZHENG HY, WANG XY, ZHANG YQ, et al. Pien-Tze-Huang ameliorates hepatic fibrosis via suppressing NF- κ B pathway and promoting HSC apoptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 244: 111856. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111856.
- [25] LI X, JIN QW, YAO QY, et al. Quercetin attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in mice through modulation of HMGB1-TLR2/4-NF- κ B signaling pathways[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 261: 1-12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.09.002.
- [26] MIN YQ, LI S, LIU XH, et al. Research advances in the cascade interaction between reactive oxygen species/reactive nitrogen species and the NF- κ B signaling pathway in liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
- [27] 闵远涛, 李珊, 刘湘花, 等. 活性氧/活性氮与NF- κ B信号通路级联交互在肝纤维化中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1454-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.031.
- [28] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES JG, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
- [29] WANG PP, XIE DY, LIANG XJ, et al. HGF and direct mesenchymal stem cells contact synergize to inhibit hepatic stellate cells activation through TLR4/NF- κ B pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43408. DOI: 10.1371/journal.pone.0043408.
- [30] FANG Y, ZHOU LL, HU XX, et al. TLR4-MyD88-NF- κ B signaling pathway contributes to the progression of secondary hepatic injury and fibrosis in hepatolithiasis[J]. *Eur J Inflamm*, 2021, 19: 20587392211014762. DOI: 10.1177/20587392211014762.
- [31] ALDABA-MURUATO LR, MORENO MG, SHIBAYAMA M, et al. Protective effects of allopurinol against acute liver damage and cirrhosis induced by carbon tetrachloride: Modulation of NF- κ B, cytokine production and oxidative stress[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(2): 65-75. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.09.018.
- [32] CUI YZ, WANG QJ, CHANG RX, et al. Intestinal barrier function-non-alcoholic fatty liver disease interactions and possible role of gut microbiota[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(10): 2754-2762. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00080.
- [33] ZHONG WH, QIAN KJ, XIONG JB, et al. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF- κ B related signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 302-313. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.06.036.
- [34] YANG F, LI X, WANG LK, et al. Inhibitions of NF- κ B and TNF- α result in differential effects in rats with acute on chronic liver failure induced by d-Gal and LPS[J]. *Inflammation*, 2014, 37(3): 848-857. DOI: 10.1007/s10753-013-9805-x.
- [35] XAVIER BOSCH F, RIBES J, DÍAZ M, et al. Primary liver cancer: World-wide incidence and trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S5-S16. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.011.
- [36] MANN DA, OAKLEY F. NF- κ B: A signal for cancer[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(4): 610-611. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.007.
- [37] HUANG XH, JIAN WH, WU ZF, et al. Small interfering RNA (siRNA)-mediated knockdown of macrophage migration inhibitory factor (MIF) suppressed cyclin D1 expression and hepatocellular carcinoma cell proliferation[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5570-5580. DOI: 10.18632/oncotarget.2141.
- [38] FENG YX, ZHAO JS, LI JJ, et al. Liver cancer: EphrinA2 promotes tumorigenicity through Rac1/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 535-544. DOI: 10.1002/hep.23313.
- [39] FENG Y, ZU LL, ZHANG L. microRNA-26b inhibits the tumor growth of human liver cancer through the PI3K/Akt and NF- κ B/MMP-9/VEGF pathways[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2288-2296. DOI: 10.3892/or.2018.6289.
- [40] BEN-NERIAH Y, KARIN M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as

- the matchmaker[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 715-723. DOI: 10.1038/ni.2060.
- [40] MANCINO A, LAWRENCE T. Nuclear factor- κ B and tumor-associated macrophages[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 784-789. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-1015.
- [41] LIU T, WEI RD, ZHANG YT, et al. Association between NF- κ B expression and drug resistance of liver cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1030-1034. DOI: 10.3892/ol.2018.9640.
- [42] NOWAK AJ, RELJA B. The impact of acute or chronic alcohol intake on the NF- κ B signaling pathway in alcohol-related liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9407. DOI: 10.3390/ijms21249407.
- [43] PARK HY, KANG HS, IM SS. Recent insight into the correlation of SREBP-mediated lipid metabolism and innate immune response[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(3): R123-R131. DOI: 10.1530/JME-17-0289.
- [44] SATAPATI S, KUCEOVA B, DUARTE JAG, et al. Mitochondrial metabolism mediates oxidative stress and inflammation in fatty liver[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1605. DOI: 10.1172/JCI86695.
- [45] YU J, SHEN JY, SUN TT, et al. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(6 Pt B): 483-491. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.07.003.
- [46] FANG CQ, PAN JH, QU N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 970292. DOI: 10.3389/fphys.2022.970292.
- [47] QUE WC, LIN HL, LI XY, et al. Koumine ameliorates concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice: Involvement of the Nrf2, NF- κ B pathways, and gut microbiota[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109573. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109573.
- [48] WANG R, LI SN, CHEN PP, et al. Salvianolic acid B suppresses hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway via miR-6499-3p/LncRNA-ROR[J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154435. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154435.
- [49] CHEN G, WANG YH, LI MQ, et al. Curcumin induces HSC-T6 cell death through suppression of Bcl-2: Involvement of PI3K and NF- κ B pathways[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 65: 21-28. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.09.001.
- [50] WANG HL, CHE JY, CUI K, et al. Schisantherin A ameliorates liver fibrosis through TGF- β 1 mediated activation of TAK1/MAPK and NF- κ B pathways in vitro and in vivo[J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153609. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153609.
- [51] HE XX, HUANG ZZ, LIU P, et al. Apatinib inhibits the invasion and metastasis of liver cancer cells by downregulating MMP-related proteins via regulation of the NF- κ B signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3126182. DOI: 10.1155/2020/3126182.
- [52] ZHOU QM, SONG HY, LIU Y, et al. The effect of Dangfei Liganning Capsules on the SIRT1/NF- κ B/p53 signaling pathway in liver tissues of CCl₄-induced acute liver injury in rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2024, 58(5): 78-85. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.2304046.
- 周岐鸣, 宋海燕, 刘洋, 等. 当飞利肝宁胶囊对CCl₄诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠急性肝损伤肝组织 SIRT1/NF- κ B/p53 信号通路的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(5): 78-85. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.2304046.
- [53] SONG WX, LI S, AN MJ, et al. Yinchen gongying decoction ameliorates NAFLD via IRS/AKT/FoxO1 and TLR4/NF- κ B signaling pathways[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2025, 41(2): 8-15. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240807.003.
- 宋汶轩, 李爽, 安梦娇, 等. 茵陈公英汤通过 IRS/AKT/FoxO1 和 TLR4/NF- κ B 信号通路改善非酒精性脂肪肝病[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(2): 8-15. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20240807.003.
- [54] WANG WX, FU XL, QI M, et al. Mechanism of action of *Carthamus tinctorius* L. extract on alcoholic liver disease through modulation of Nrf2/STAT3/NF- κ B signaling pathway[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(8): 1132-1141. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.08.004.
- 王文萱, 付向磊, 戚曼, 等. 红花提取物通过调控 Nrf2/STAT3/NF- κ B 信号通路对酒精性肝病的作用机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(8): 1132-1141. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.08.004.
- [55] ZOU YQ, SHI H, LIU X, et al. Effect of dendrobii caulis mixture on cell inflammatory response and apoptosis in diabetic rats with non-alcoholic fatty liver disease based on NF- κ B/NLRP3/IL-1 β signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29(18): 78-86. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231064.
- 邹玉卿, 施红, 刘欣, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3/IL-1 β 信号通路探讨石斛合剂对糖尿病伴非酒精性脂肪性肝病大鼠细胞炎症反应及凋亡的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18): 78-86. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231064.
- [56] TIAN GG, XIA ER, ZHANG SY, et al. Research advances in traditional Chinese medicine in improving nonalcoholic steatohepatitis by regulating the Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B signaling pathway[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(12): 2957-2962. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.047.
- 田格格, 夏恩蕊, 张素妍, 等. 中药调控 Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路改善非酒精性脂肪性肝炎的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(12): 2957-2962. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.047.

收稿日期: 2024-12-24; 录用日期: 2025-01-16

本文编辑: 王莹

引证本文: FENG WQ, DU Y, MAO DW, et al. Mechanism of action of the nuclear factor-kappa B signaling pathway in liver diseases and its potential as a therapeutic target[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(9): 1949-1955.

冯雯倩, 杜洋, 毛德文, 等. 核因子 κ B信号通路在肝脏疾病中的作用机制及潜在治疗靶点[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(9): 1949-1955.