

中药调控Nrf2信号通路改善胆汁淤积性肝病的研究进展^Δ

毕晓飞^{1*}, 黄洁瑶², 黄娟², 孙秋艳², 方伟², 肖亚平^{2#} (1. 重庆大学附属三峡医院消化内科, 重庆 404000; 2. 重庆大学附属三峡医院药学部, 重庆 404000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2471-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.20



摘要 胆汁淤积性肝病(CLD)的发生与胆汁酸稳态失衡、氧化应激、炎症反应、线粒体损伤及肝纤维化等密切相关。核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)可调控抗氧化、解毒及胆汁酸转运相关分子表达,并与法尼醇X受体(FXR)、沉默信息调节因子1/AMP活化的蛋白激酶、核因子κB等信号通路共同参与CLD的发生发展。本文综述了Nrf2在CLD发生发展中的作用,以及中药活性成分和复方/中成药调控Nrf2干预CLD的研究进展。结果显示,萜类、皂苷类、黄酮类、多糖类等中药活性成分,以及清热利湿、疏肝利胆和扶正护肝类复方/中成药,可通过调控Nrf2相关信号通路,改善胆汁酸代谢与转运,减轻氧化应激、炎症反应及肝纤维化。现有研究仍主要依据Nrf2表达、核转位及下游分子表达变化进行判断,对Nrf2与FXR等信号通路间的调控关系及复方多成分协同机制的认识尚不充分。后续研究可加强基因干预与功能验证,借助肝或胆管类器官、共培养体系等手段,结合胆汁酸谱及多组学分析,进一步阐明中药调控Nrf2改善CLD的作用机制。

关键词 胆汁淤积性肝病;核转录因子红系2相关因子2;中药活性成分;中药复方;中成药;氧化应激

Research progress on the regulation of the Nrf2 signaling pathway by traditional Chinese medicine in ameliorating cholestatic liver disease

BI Xiaofei¹, HUANG Jieyao², HUANG Juan², SUN Qiuyan², FANG Wei², XIAO Yaping² (1. Dept. of Gastroenterology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China)

ABSTRACT Cholestatic liver disease (CLD) is closely associated with bile acid homeostasis imbalance, oxidative stress, inflammatory responses, mitochondrial damage, and hepatic fibrosis. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) can regulate molecules related to antioxidation, detoxification, and bile acid transport, and together with signaling pathways such as farnesoid X receptor (FXR), silent information regulator 1/AMP-activated protein kinase, and nuclear factor-κB, participates in the development and progression of CLD. This review summarizes the role of Nrf2 in the development and progression of CLD, as well as the research progress on traditional Chinese medicine (TCM) active constituents and formulas/Chinese patent medicine in regulating Nrf2 for the intervention of CLD. The results indicate that TCM active constituents such as terpenoids, saponins, flavonoids, and polysaccharides, as well as formulas/Chinese patent medicine with the effects of heat-clearing and dampness-draining, liver-soothing and choleric-promoting, and body-strengthening and liver-protecting, can improve bile acid metabolism and transport and alleviate oxidative stress, inflammatory responses, and hepatic fibrosis by regulating Nrf2-related signaling pathways. However, existing studies still primarily judge based on Nrf2 expression, nuclear translocation, and downstream molecular expression changes, and the understanding of the regulatory relationship between Nrf2 and signaling pathways such as FXR, as well as the synergistic mechanisms of multiple constituents in formulas, remains insufficient. Future studies can strengthen gene intervention and functional validation, utilize liver or bile duct organoids, co-culture systems, and other approaches, and combine bile acid profiling and multi-omics analysis to further elucidate the mechanism by which TCM regulates Nrf2 to ameliorate CLD.

KEYWORDS cholestatic liver disease; nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; TCM active constituents; TCM formulas; Chinese patent medicine; oxidative stress

Δ基金项目 国家自然科学基金项目(No.82405004);重庆市科卫联合中医药科研项目(No.2026ZYQN004);重庆市教育委员会科学技术研究项目(No.KJQN202500116);重庆市万州区博士“直通车”科研项目(No.wzstc-20220124)

* **第一作者** 主治医师,博士。研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。E-mail:bixiaofei1989@163.com

通信作者 副研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中医药防治肝胆疾病作用机制。E-mail:xyp10908@163.com

胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CLD)是一类以胆汁生成、分泌或排泄障碍为主要特征的肝胆系统疾病,可由遗传、免疫、药物及环境等多种因素诱发。患者早期多表现为乏力、瘙痒、黄疸等,病情持续进展可导致肝纤维化、肝硬化、肝功能衰竭,甚至肝癌^[1]。当前CLD的治疗药物较为有限,例如,熊去氧胆酸虽是一线

用药,但仍有部分患者对其反应不佳或耐受性较差;奥贝胆酸也存在瘙痒、腹痛等不良反应^[2]。因此,进一步挖掘安全有效的CLD治疗药物具有重要的临床意义。

核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)是机体抗氧化应激反应中的关键转录因子,在维持氧化还原稳态、促进解毒代谢、调控炎症反应及维持细胞存活等方面发挥重要作用^[3]。Nrf2与胆汁酸转运、炎症调控、线粒体损伤及细胞死亡等密切相关,是连接氧化应激与胆汁酸代谢紊乱的重要分子,现已成为CLD治疗领域的研究热点之一^[4]。

根据CLD的临床表现,中医学将其归为“黄疸”“胁痛”等范畴,其病机多与湿热蕴结、肝胆疏泄失常有关^[5]。中药治疗肝胆疾病历史悠久,具有清热利湿、疏肝利胆和扶正护肝等特点。现代研究发现,多种中药活性成分及复方可通过调控Nrf2及其下游信号通路,减轻氧化应激和炎症反应,调节胆汁酸代谢,改善线粒体功能并抑制肝纤维化,从而改善CLD。基于此,本文围绕Nrf2信号通路及其在CLD发生发展中的作用,综述中药活性成分及复方通过调控Nrf2干预CLD的研究进展,以期为中药防治CLD作用机制阐明及相关药物研发提供参考。

1 Nrf2信号通路的概述及调控机制

Nrf2属于Cap'n'Collar亚家族碱性亮氨酸拉链转录因子。生理状态下,Nrf2主要受Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)调控,Keap1可促进Nrf2泛素化并经蛋白酶体降解,从而维持细胞内Nrf2的低水平表达。当细胞受到活性氧(reactive oxygen species,ROS)、活性氮或炎症刺激时,Keap1的关键半胱氨酸残基可发生氧化或共价修饰,引起其构象改变,进而减弱Keap1对Nrf2的泛素化及降解作用;随后,Nrf2在胞质中积累并转位入核,与小Maf蛋白形成异二聚体,进一步结合抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE),启动下游细胞保护相关基因的转录^[6]。Nrf2可调控多种抗氧化和解毒相关基因的转录,其下游靶点主要包括血红素氧合酶1(heme oxygenase-1,HO-1)、NAD(P)H:醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1,NQO1]、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit,GCLC)和谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit,GCLM)等,以上分子通过增强细胞抗氧化和解毒能力、维持谷胱甘肽稳态及减轻脂质过氧化等途径,共同提高细胞对氧化应激的耐受能力^[7]。

2 Nrf2信号通路在CLD发生发展中的作用

CLD的发生涉及胆汁酸代谢稳态失衡、氧化应激、炎症反应、线粒体损伤及肝纤维化等多个环节。Nrf2作为重要的抗氧化应激转录因子,可调节肝细胞抗氧化防御、胆汁酸转运及解毒过程,是连接胆汁酸蓄积与肝细

胞损伤的重要分子^[4]。胆汁淤积时,疏水性胆汁酸在肝内蓄积,可导致线粒体损伤和ROS过量生成。Nrf2激活后可促进谷胱甘肽合成及抗氧化、胆汁酸外排相关分子的表达,从而减轻胆汁酸蓄积所致损伤^[8-9]。研究显示,在石胆酸诱导的胆汁淤积性肝损伤小鼠模型中,Nrf2缺失可加重肝损伤^[9];在以胆总管结扎(bile duct ligation,BDL)法建立的胆汁淤积小鼠模型中,Keap1敲低所致的Nrf2持续激活可增强肝脏抗氧化和解毒能力,减轻肝组织损伤^[8]。胆汁酸代谢与转运障碍是CLD发生发展的重要环节。在1-萘异硫氰酸酯(1-naphthyl isothiocyanate,ANIT)诱导的胆汁淤积模型中,Nrf2可影响多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2,Mrp2)等肝胆转运体的表达^[10]。法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)则主要通过调节胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase,又称CYP7A1)、胆盐输出泵(bile salt export pump,BSEP)等胆汁酸合成和转运相关分子的表达来维持胆汁酸稳态^[1]。Nrf2和FXR均参与胆汁酸稳态调节,但二者间的关系尚未完全明确。

炎症反应同样与CLD进展有关。胆汁淤积导致的ROS过量生成可促进核因子 κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B)和核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3,NLRP3)炎症小体活化,加重肝脏炎症损伤;Nrf2激活后可增强抗氧化防御、降低ROS水平,并对炎症反应产生调节作用;此外,胆汁酸蓄积还可损伤线粒体,进一步促进ROS生成^[4]。Nrf2在CLD中的作用具有一定的复杂性,在特定化学性胆汁淤积小鼠模型中,持续激活Nrf2/HO-1信号通路也可能因胆红素过度生成和蓄积而加重肝损伤^[11]。

总体来看,Nrf2参与CLD中的抗氧化防御、胆汁酸代谢、炎症反应及线粒体稳态调节。在多数胆汁淤积模型中,Nrf2激活表现出肝保护作用;但在特定化学性胆汁淤积模型中,Nrf2/HO-1持续激活也可能因胆红素生成和蓄积增加而加重肝损伤。因此,Nrf2在CLD中的作用可能受模型类型及具体病理状态的影响。Nrf2在CLD中的激活过程及主要调控作用可扫描本文首页二维码查看“增强出版”中的附图1。

3 中药活性成分调控Nrf2信号通路改善CLD

3.1 萜类

萜类是中药抗胆汁淤积研究中报道较多的一类成分,包括环烯醚萜苷、单萜苷、二萜及三萜类。环烯醚萜苷栀子苷可上调ANIT诱导的胆汁淤积模型小鼠及HepG2细胞中Nrf2、FXR和BSEP的表达,促进胆汁酸外排;敲低Nrf2或FXR后,栀子苷对BSEP的调控作用减弱,表明Nrf2/FXR/BSEP信号通路参与了该成分对胆汁酸转运的调节^[12]。芍药苷属单萜苷类,可减轻ANIT诱导的胆汁淤积模型大鼠和小鼠肝损伤,并上调沉默信息

调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)、FXR、Nrf2和HO-1表达,抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B信号通路及NLRP3炎症小体活化;*Nrf2*敲除小鼠及*Nrf2*过表达或敲低的LO2细胞实验进一步证实,该成分的保肝作用与Nrf2密切相关^[13-14]。穿心莲内酯属二萜类内酯,可减轻ANIT诱导的胆汁淤积模型大鼠的肝损伤,其作用机制与激活SIRT1/Nrf2信号通路、增强抗氧化能力及抑制NF- κ B/环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)信号通路介导的炎症反应有关^[15]。五环三萜类成分熊果酸、齐墩果酸和甘草次酸亦具有抗胆汁淤积作用。熊果酸在ANIT诱导的大鼠模型及HepG2细胞中可激活Nrf2信号通路,上调尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶2家族多肽B7(UDP glucuronosyltransferase 2 family peptide B7, UGT2B7)、BSEP和Mrp2表达;*Nrf2*敲低后上述作用减弱^[16]。齐墩果酸在ANIT诱导的大鼠模型及*Nrf2*基因敲低大鼠中可改善胆汁酸代谢紊乱;在FXR或*Nrf2*敲低的大鼠原代肝细胞及LO2细胞中,其对FXR、BSEP、钠牛磺胆酸共转运多肽(Sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、UGT1A1和CYP7A1等胆汁酸代谢、转运相关分子的调控作用也受到影 响^[17-18]。苦龙胆酯苷属裂环烯醚萜苷类, Wang等^[19]报道,在ANIT诱导的胆汁淤积大鼠模型中,苦龙胆酯苷可改善肝功能和胆汁流量,减轻肝组织损伤,并通过磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, 又称Akt)/Nrf2信号通路调节胆汁酸转运蛋白表达,改善胆汁酸代谢紊乱。甘草次酸在ANIT诱导的小鼠胆汁淤积模型中可激活FXR/Nrf2信号通路,促进胆汁酸外排,减轻炎症反应并减少线粒体凋亡^[20];18 β -甘草次酸在BDL及ANIT诱导的大鼠胆汁淤积模型中可调控SIRT1/FXR/Nrf2信号通路,改善胆汁酸外排、自噬功能紊乱及肝损伤^[21-22]。

3.2 皂苷类

皂苷类成分具有一定的抗胆汁淤积作用。人参皂苷在ANIT诱导的小鼠胆汁淤积模型及HepG2细胞中可减轻氧化应激损伤,并调节SIRT1/AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/Nrf2信号通路;*SIRT1*沉默或特异性敲除后,其保护作用明显减弱^[23]。人参皂苷Rg₁对苯甲酸雌二醇联合黄体酮诱导的妊娠期胆汁淤积大鼠模型、ANIT诱导的小鼠胆汁淤积模型及HepG2细胞均具有保护作用,主要表现为激活SIRT1/Nrf2/ARE信号通路、减轻炎症反应和氧化应激;*SIRT1*敲除后上述作用减弱^[24-25]。人参皂苷F2可上调ANIT诱导的胆汁淤积模型小鼠中Nrf2、HO-1、NQO1表达,并抑制TLR4/髓系分化初级反应蛋白质88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/NF- κ B及转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)/Smad相关信号通路,减轻肝组织损伤^[26]。甾体皂苷类成

分薯蓣皂苷在ANIT诱导的Wistar大鼠、C57BL/6J小鼠胆汁淤积模型及ANIT处理的Wistar大鼠原代三明治培养肝细胞中,可调节NTCP、BSEP、Mrp2等转运体表达,并上调Nrf2及其下游抗氧化分子GCLC、GCLM、NQO1、HO-1表达,改善胆汁酸转运障碍及氧化损伤^[27]。

3.3 黄酮类

黄酮类成分在中药抗胆汁淤积研究中报道较多,主要涉及Nrf2介导的抗氧化反应、胆汁酸转运及炎症调控。黄酮苷类成分甘草苷在ANIT诱导的小鼠胆汁淤积模型中可激活SIRT1/FXR/Nrf2信号通路,促进Nrf2核转位,并上调BSEP、NTCP、Mrp3、Mrp4等胆汁酸转运蛋白的表达,减轻氧化应激和炎症反应^[28]。异黄酮类成分鸢尾苷元在ANIT诱导的胆汁淤积小鼠模型中可调控FXR及PI3K/Akt/Nrf2信号通路,上调BSEP、Mrp2、HO-1、NQO1、GCLC、GCLM等的表达,改善胆汁酸代谢紊乱和氧化损伤^[29]。同为黄酮苷类的黄芩苷在17 α -乙炔雌二醇诱导的大鼠胆汁淤积模型及HepG2细胞中可调节SIRT1/Nrf2信号通路,促进Nrf2核转位并上调HO-1、GCLC、GCLM、NQO1等抗氧化分子的表达;*SIRT1*敲低后,其细胞保护作用明显减弱^[30]。黄酮醇类成分槲皮素在ANIT诱导的大鼠胆汁淤积模型中可调控Nrf2/ARE信号通路,并抑制TLR4/NF- κ B及NLRP3/白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)信号通路介导的炎症反应和细胞焦亡^[31]。

3.4 多糖类

茵陈蒿多糖在ANIT诱导的小鼠胆汁淤积模型中可促进Nrf2核转位,上调胆汁酸外排转运蛋白及解毒酶的表达,改善胆汁酸稳态并减轻氧化性肝损伤;*Nrf2*敲除后其肝保护作用明显减弱或消失^[32]。进一步研究发现,茵陈蒿多糖可改善胆汁淤积小鼠肠道菌群紊乱,促进短链脂肪酸产生菌增殖并增加微生物来源的丁酸生成;粪菌移植实验表明,丁酸可能参与肝脏Nrf2激活以及胆汁酸外排和解毒过程,提示茵陈蒿多糖的抗胆汁淤积作用可能与肠道菌群调节、丁酸生成及Nrf2激活有关^[32]。在ANIT诱导的大鼠胆汁淤积模型中,夏勇等^[33]研究发现,枸杞多糖可上调SIRT1和Nrf2的表达,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,同时抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路及相关炎症因子的表达,从而减轻肝组织炎症、胆管增生及胶原纤维沉积。

3.5 苯乙醇苷类

连翘苷A为苯乙醇苷类成分,在3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶(3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine, DDC)诱导的小鼠胆汁淤积模型中可减轻肝损伤、胆管增生、炎症浸润及肝纤维化;在石胆酸诱导的胆管上皮细胞损伤模型中,可减轻氧化应激和细胞凋亡。其作用

与调控 FXR/BSEP 及 Brahma 相关基因 1 (Brahma-related gene 1, BRG1)/Nrf2/HO-1 信号通路有关,可促进胆汁酸转运并增强抗氧化能力^[34]。

3.6 醌类

白花丹素为萘醌类成分,在 BDL 诱导的大鼠胆汁淤积模型中可减轻胆汁酸潴留、胆管反应、氧化应激及肝纤维化,并改善自噬功能,其作用与调控 FXR/Nrf2/转录因子 EB(transcription factor EB,TFEB)信号通路、促进胆汁酸外排有关^[35]。大黄素为蒽醌类成分,在 ANIT 诱导的大鼠胆汁淤积模型中可上调 FXR 及其下游 BSEP、NTCP 的表达,促进胆汁酸转运和外排。进一步研究发现,在 Nrf2 抑制或敲除条件下,大黄素诱导的 FXR 转录活性进一步增强,BSEP、NTCP 等胆汁酸转运相关蛋白的表达随之升高;该过程与 AMP 活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)/原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src,Src)信号通路的变化有关^[36]。上述结果表明,大黄素的抗胆汁淤积作用并不依赖 Nrf2 激活,提示 Nrf2 对胆汁酸稳态的调节可能受具体病理状态及相关信号通路的影响。

3.7 香豆素类

蟛蜞菊内酯为香豆素类天然成分,在 ANIT 诱导的小鼠胆汁淤积模型中可剂量依赖性地减轻肝损伤和胆

汁酸蓄积。研究表明,蟛蜞菊内酯可激活 FXR,上调 BSEP 等胆汁酸转运相关基因表达,改善胆汁酸转运;同时,其可通过 FXR 介导的 NF-κB/Nrf2 信号通路,减轻炎症反应和氧化应激^[37]。

3.8 苯酚类

洋川芎内酯 I 是川芎等中药的苯酚类活性成分,在 DDC 诱导的小鼠胆汁淤积模型中能上调 Nrf2、HO-1、SOD 表达,并抑制 Janus 激酶 2(Janus kinase 2,JAK2)/信号转导及转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路,减轻氧化应激和肝细胞损伤^[38]。

综上,萜类、皂苷类、黄酮类等中药活性成分可通过调控 Nrf2 及其相关信号通路,增强抗氧化防御,改善胆汁酸代谢和转运,并抑制炎症反应和肝纤维化,从而减轻 CLD 损伤。中药活性成分调控 Nrf2 信号通路改善 CLD 的作用机制见表 1。

4 中药复方调控 Nrf2 信号通路改善 CLD

CLD 在中医学中多归属“黄疸”“胁痛”等范畴,病机主要涉及湿热、气滞、脾虚及血瘀等。结合方剂功效、证候特点及现有药理研究,本文将相关复方归纳为清热利湿、疏肝利胆和扶正护肝三类,重点阐述其通过调控 Nrf2 相关信号通路干预 CLD 的作用机制。

表 1 中药活性成分调控 Nrf2 信号通路改善 CLD 的作用机制

分类	成分	模型及作用对象	作用机制	参考文献
萜类	栀子苷	ANIT 诱导小鼠模型、HepG2 细胞	上调 Nrf2/FXR/BSEP 信号通路,促进 BSEP 转录和胆汁酸外排;Nrf2 或 FXR 敲低后作用减弱	[12]
	芍药苷	ANIT 诱导大鼠或小鼠模型、Nrf2 敲除小鼠及 Nrf2 过表达或敲低的 LO2 细胞	上调 SIRT1、FXR、Nrf2、HO-1 表达,抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路;Nrf2 沉默或敲除后保护作用减弱	[13-14]
	穿心莲内酯	ANIT 诱导大鼠模型	上调 SIRT1/Nrf2 抗氧化通路,并抑制 NF-κB/COX-2 介导的炎症反应	[15]
	熊果酸	ANIT 诱导大鼠模型、HepG2 细胞	激活 Nrf2 相关信号通路,上调 UGT2B7、BSEP、Mrp2 表达,促进胆汁酸解毒和外排;Nrf2 沉默后作用减弱	[16]
	齐墩果酸	ANIT 诱导大鼠模型、Nrf2 基因敲除大鼠、FXR 或 Nrf2 敲低的大鼠原代肝细胞及 LO2 细胞	调控 Nrf2/FXR 相关信号通路,影响胆汁酸转运、代谢和合成;Nrf2 或 FXR 干预后保护作用减弱	[17-18]
	苦龙胆酯苷	ANIT 诱导大鼠模型	通过 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路调节胆汁酸转运蛋白,改善胆汁酸代谢紊乱	[19]
	甘草次酸	ANIT 诱导小鼠模型	上调 FXR/Nrf2 信号通路,促进胆汁酸外排,并减轻炎症反应和线粒体凋亡	[20]
	18β-甘草次酸	BDL 及 ANIT 诱导大鼠模型	上调 SIRT1/FXR/Nrf2 信号通路,促进胆汁酸外排,改善自噬功能紊乱和胆汁淤积性肝损伤	[21-22]
	人参皂苷	ANIT 诱导小鼠模型、HepG2 细胞	调控 SIRT1/AMPK/Nrf2 信号通路,改善脂质代谢紊乱并增强抗氧化防御	[23]
	人参皂苷 Rg ₁	苯甲酸雌二醇联合黄体酮诱导的妊娠大鼠、ANIT 诱导小鼠模型、HepG2 细胞、SIRT1 敲除小鼠	调控 SIRT1/Nrf2/ARE 信号通路,减轻炎症反应和氧化应激;SIRT1 敲除后保护作用减弱	[24-25]
皂苷类	人参皂苷 F ₂	ANIT 诱导小鼠模型	上调 Nrf2、HO-1、NQO1 等抗氧化分子表达,抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 和 TGF-β ₁ /Smad 信号通路	[26]
	薯蓣皂苷	ANIT 诱导大鼠模型、小鼠模型及三明治培养肝细胞	调节胆汁酸转运,增强 Nrf2 相关抗氧化防御,并抑制线粒体凋亡	[27]
	甘草苷	ANIT 诱导小鼠模型	上调 SIRT1/FXR/Nrf2 信号通路,促进胆汁酸转运,并减轻炎症和氧化应激损伤	[28]
	鸢尾苷元	ANIT 诱导小鼠模型	调控 FXR 和 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路,促进胆汁酸外排和抗氧化防御	[29]
	黄芩苷	17α-乙炔雌二醇诱导大鼠模型及 HepG2 细胞	调控 SIRT1/Nrf2 信号通路,促进 Nrf2 核转位,上调 HO-1、GCLC、GCLM、NQO1 等抗氧化分子,减少 ROS 生成和肝细胞凋亡	[30]
黄酮类	槲皮素	ANIT 诱导大鼠模型	调控 Nrf2/ARE、TLR4/NF-κB 和 NLRP3/IL-1β 信号通路,抑制炎症反应和细胞焦亡	[31]
	茵陈蒿多糖	ANIT 诱导小鼠模型及 Nrf2 敲除小鼠	调节肠道菌群并增加丁酸生成,促进 Nrf2 激活,上调胆汁酸外排转运蛋白和解毒酶表达;Nrf2 敲除后保护作用明显减弱或消失	[32]
多糖类	枸杞多糖	ANIT 诱导大鼠模型	上调 SIRT1、Nrf2 相关抗氧化分子表达,抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路	[33]
	连翘苷 A	DDC 诱导小鼠模型、石胆酸诱导的胆管上皮细胞	调控 FXR/BSEP 及 BRG1/Nrf2/HO-1 信号通路,减轻胆管上皮细胞氧化应激和凋亡	[34]
苯乙醇苷类	白花丹素	BDL 诱导大鼠模型	调控 FXR/Nrf2/TFEB 信号通路,改善胆汁酸代谢、自噬功能紊乱和肝纤维化	[35]
	大黄素	ANIT 诱导大鼠、Nrf2 抑制或敲除大鼠	通过 FXR/BSEP/NTCP 信号通路促进胆汁酸转运与外排;Nrf2 抑制或敲除可经 AMPK/Src 信号通路增强 FXR 转录活性	[36]
醌类	蟛蜞菊内酯	ANIT 诱导小鼠模型	调控 FXR-胆汁酸-NF-κB/Nrf2 信号轴,减少胆汁酸蓄积及炎症氧化损伤	[37]
香豆素类	洋川芎内酯 I	DDC 诱导小鼠模型	上调 Nrf2、HO-1、SOD 表达,抑制 JAK2、STAT3 磷酸化,减轻氧化应激和肝细胞凋亡	[38]

4.1 清热利湿类复方

清热利湿类复方多用于湿热蕴结、肝胆湿热相关证候。茵陈蒿汤出自《伤寒论》，由茵陈、栀子和大黄组成。研究者在CLD湿热证大鼠模型中发现，茵陈蒿汤可改善肝功能并减轻肝胆组织损伤，其作用与调控Keap1/Nrf2信号通路、上调Nrf2和SOD表达及减轻氧化应激有关^[39]。茵陈五苓散由茵陈、泽泻、猪苓、茯苓、白术和桂枝组成，在ANIT诱导的幼龄大鼠肝内胆汁淤积模型中可增加胆汁流量，减轻肝损伤，并下调Keap1、上调Nrf2、NQO1和HO-1表达，增强抗氧化能力^[40]。消炎利胆片是由穿心莲、溪黄草和苦木组成的中成药，在ANIT诱导的小鼠胆汁淤积模型中可减轻肝损伤和氧化应激，促进肝组织Nrf2核转位，并上调NQO1、GCLC和GCLM等抗氧化基因表达。进一步研究发现，穿心莲是其发挥抗胆汁淤积作用的关键药材；穿心莲内酯和新穿心莲内酯可减轻脂多糖刺激的RAW264.7细胞炎症反应，其中穿心莲内酯还可促进ARE报告基因转染的LO2细胞中Nrf2的核转位和活化，进一步证实Nrf2相关信号通路参与了其作用的发挥^[41]。三黄柴术方在ANIT诱导的大鼠急性胆汁淤积模型中可上调Nrf2、SOD1、SOD2、SOD3、CAT基因的表达，上调Nrf2蛋白表达及提高SOD、GSH-Px和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性，从而增强肝脏抗氧化能力并减轻肝组织损伤^[42]。

4.2 疏肝利胆类复方

疏肝利胆类复方多用于肝郁气滞、胆汁排泄不畅等证候。四逆散出自《伤寒论》，在ANIT诱导的大鼠胆汁淤积模型中可减轻肝损伤并增加胆汁流量，其作用机制与激活Nrf2/HO-1信号通路、增强抗氧化能力有关^[43]。柴胡疏肝散在ANIT诱导的大鼠胆汁淤积模型中可增加胆汁流量，改善肝功能并减轻肝组织损伤；采用靶向FXR的短发夹RNA沉默FXR表达后，其保护作用减弱，表明FXR/Nrf2/ARE信号通路可介导其抗胆汁淤积作用^[44]。化肝煎出自《景岳全书》，在ANIT诱导的大鼠胆汁淤积模型中可减轻肝损伤；血清药物化学、网络药理学及代谢组学研究提示，其作用机制可能与PI3K/Akt/Nrf2信号通路及谷胱甘肽代谢调节有关^[45]。

4.3 扶正护肝类复方

扶正护肝类复方多用于病程迁延、正虚邪恋等证候。黄芪汤由黄芪、白芍、桂枝、生姜、大枣、甘草组成，

具有益气健脾、温阳化湿的功效。在ANIT诱导的小鼠胆汁淤积模型中，黄芪汤可促进Nrf2核转位，恢复谷胱甘肽稳态，并调节细胞色素P450 2B10、UGT1A1、Mrp2、Mrp3、Mrp4等胆汁酸代谢及转运相关分子的表达，减轻胆汁酸蓄积与氧化损伤^[46]；在DDC诱导的小鼠慢性胆汁淤积模型中，黄芪汤还可诱导Nrf2表达，抑制NF-κB介导的炎症反应，并减轻胆管反应和肝纤维化^[47]。

综上所述，茵陈蒿汤、茵陈五苓散、消炎利胆片等中药复方/中成药，可通过调控Nrf2及其相关信号通路，增强抗氧化防御，减轻氧化应激与炎症反应，改善胆汁酸代谢紊乱，从而改善CLD。中药复方调控Nrf2信号通路改善CLD的作用机制见表2。

5 总结与展望

Nrf2参与CLD的氧化应激、胆汁酸代谢及炎症反应调控。已有研究表明，多种中药活性成分及复方/中成药可调控Nrf2及其相关信号通路，并调控FXR、SIRT1/AMPK、PI3K/Akt、NF-κB及NLRP3炎症小体等，改善胆汁酸代谢与转运，减轻氧化应激、炎症反应、线粒体损伤及肝纤维化。部分萜类成分的作用已通过Nrf2沉默、敲除或过表达等方法验证，而皂苷类、黄酮类、多糖类及其他成分的作用则多依据Nrf2表达、核转位及下游分子表达变化判断，具体因果关系尚需进一步验证。

中药复方/中成药成分复杂，现有研究多从单一通路进行评价，对其整体作用机制的认识仍有限。已有研究显示，清热利湿、疏肝利胆及扶正护肝类复方/中成药可在不同CLD模型中调控Nrf2相关抗氧化反应，并影响胆汁酸代谢、炎症反应及肝纤维化进程，但多数研究仍集中于Nrf2、NF-κB、胆汁酸转运及纤维化相关指标的变化，尚难以解释复方多成分共同作用的机制。未来可结合拆方、药对配伍、入血成分分析、胆汁酸谱及多组学技术，进一步明确发挥药效的主要物质基础及其与Nrf2相关信号通路的关系。

Nrf2与FXR等胆汁酸稳态相关核受体的关系仍需深入研究。现有研究表明，Nrf2和FXR均参与胆汁酸合成、解毒及转运，并可影响BSEP、Mrp2、Mrp3、Mrp4、NTCP等相关分子的表达。但多数中药研究仅观察到药物干预后Nrf2、FXR及其下游分子表达发生变化，难以判断二者是上下游调控还是平行作用。已有研究通过基因干预验证齐墩果酸、大黄素等与Nrf2、FXR的关系，

表2 中药复方调控Nrf2信号通路改善CLD的作用机制

分类	中药复方/中成药	模型及作用对象	作用机制	参考文献
清热利湿类	茵陈蒿汤	CLD湿热证大鼠模型	调控 Keap1/Nrf2 信号通路,上调Nrf2、SOD表达,降低ROS、MDA水平,减轻氧化应激损伤	[39]
	茵陈五苓散	ANIT 诱导幼龄大鼠模型	下调Keap1,上调Nrf2、NQO1、HO-1 表达,提高SOD、CAT、GSH-Px 活性,增强抗氧化防御	[40]
	消炎利胆片	ANIT 诱导小鼠模型、RAW264.7细胞和ARE 报告基因转染 LO2 细胞	促进 Nrf2 核转位,上调 <i>NQO1</i> 、 <i>GCLC</i> 和 <i>GCLM</i> 基因表达,减轻氧化应激	[41]
	三黄柴术方	ANIT 诱导大鼠模型	上调Nrf2 及抗氧化相关基因表达,提高Nrf2 蛋白表达及SOD、GSH-Px、CAT 活性	[42]
疏肝利胆类	四逆散	ANIT 诱导大鼠模型	调控Nrf2/HO-1 信号通路,上调Nrf2、HO-1、NQO1 表达,降低ROS、MDA 水平	[43]
	柴胡疏肝散	ANIT 诱导大鼠模型	调控 FXR/Nrf2/ARE 信号通路,增强抗氧化防御,改善胆汁酸代谢;FXR 沉默后保护作用减弱	[44]
	化肝煎	ANIT 诱导大鼠模型	通过 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路,促进谷胱甘肽合成,减轻氧化应激损伤	[45]
扶正护肝类	黄芪汤	DDC 及 ANIT 诱导小鼠模型	调控Nrf2 介导的抗氧化防御,提高谷胱甘肽及抗氧化酶水平,调节胆汁酸代谢转运及NF-κB 信号通路	[46-47]

其中针对大黄素的研究发现, *Nrf2* 抑制或缺失反而增强 *FXR* 转录活性及胆汁酸转运相关分子的表达, 提示二者在 CLD 中的作用关系并非简单协同。因此, 后续研究应更多采用基因干预与功能验证手段, 明确 *Nrf2* 与 *FXR* 在中药调节胆汁酸稳态中的具体作用及机制。

现有研究模型亦存在一定局限性: ANIT、BDL 及胆汁酸诱导的动物或细胞模型虽能反映胆汁淤积性肝损伤的部分病理变化, 但与人类 CLD 的慢性进展、胆管反应及纤维化进程仍有差异。在常用模型基础上, 未来研究可借助肝或胆管类器官、共培养体系等手段, 结合胆汁酸谱及多组学分析, 深化对中药物质基础和 *Nrf2* 相关机制的探索。同时, 尚需加强临床研究, 为评价中药干预 CLD 的有效性与安全性提供更多依据。

综上所述, *Nrf2* 参与 CLD 的氧化应激、胆汁酸代谢、炎症反应、线粒体损伤及肝纤维化等多个环节, 是中药干预 CLD 的重要调控靶点。今后研究不宜仅以 *Nrf2* 表达或核转位变化作为作用依据, 还应结合基因干预与功能验证, 进一步明确 *Nrf2* 及其相关信号通路在中药改善胆汁酸代谢、减轻氧化应激及炎症损伤中的作用, 为阐明中药抗胆汁淤积作用机制及临床应用提供依据。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mol B, Werner E, Culver E L, et al. Epidemiological and economic burden of cholestatic liver disease[J]. *Hepatology*, 2025, 82(4):813-833.
- [2] Bhushan S, Sohal A, Kowdley K V. Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis therapy landscape[J]. *Am J Gastroenterol*, 2025, 120(1):151-158.
- [3] 贾素霞, 徐晓敏, 杨慧聪, 等. 中药调控 *Nrf2*/HO-1 信号通路干预心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中国药房*, 2024, 35(1):124-128.
- [4] He L F, Guo C C, Peng C, et al. Advances of natural activators for *Nrf2* signaling pathway on cholestatic liver injury protection: a review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910:174447.
- [5] Wei C L, Qiu J, Wu Y Y, et al. Promising traditional Chinese medicine for the treatment of cholestatic liver disease process (cholestasis, hepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297:115550.
- [6] Hayes J D, Dayalan N S, Dinkova-Kostova A T. Regulating *Nrf2* activity: ubiquitin ligases and signaling molecules in redox homeostasis[J]. *Trends Biochem Sci*, 2025, 50(3):179-205.
- [7] Dinkova-Kostova A T, Copple I M. Advances and challenges in therapeutic targeting of *Nrf2*[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(3):137-149.
- [8] Okada K, Shoda J, Taguchi K, et al. *Nrf2* counteracts cholestatic liver injury via stimulation of hepatic defense systems[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(3):431-436.
- [9] Tan K P, Wood G A, Yang M, et al. Participation of nuclear factor (erythroid 2-related), factor 2 in ameliorating lithocholic acid-induced cholestatic liver injury in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(5):1111-1121.
- [10] Tanaka Y, Aleksunes L M, Cui Y J, et al. ANIT-induced intrahepatic cholestasis alters hepatobiliary transporter expression via *Nrf2*-dependent and independent signaling [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108(2):247-257.
- [11] Wang Y, Fu X L, Zeng L, et al. Activation of *Nrf2*/HO-1 signaling pathway exacerbates cholestatic liver injury[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):621.
- [12] Wu G X, Wen M, Sun L, et al. Mechanistic insights into geniposide regulation of bile salt export pump (BSEP) expression[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(65):37117-37128.
- [13] Chen L S, Wei S Z, Liu H H, et al. Paeoniflorin protects against ANIT-induced cholestatic liver injury in rats via the activation of SIRT1-*FXR* signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:8479868.
- [14] Mao L L, Chen J, Cheng K, et al. *Nrf2*-dependent protective effect of paeoniflorin on α -naphthalene isothiocyanate-induced hepatic injury[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(5):1331-1348.
- [15] 王雷. 穿心莲内酯对 ANIT 诱导的大鼠肝损伤的保护作用及其机制研究[D]. 大连:大连医科大学, 2016:12-51.
- [16] Wang X, Xiong W Q, Wang X, et al. Ursolic acid attenuates cholestasis through *Nrf2*-mediated regulation of UGT2B7 and BSEP/Mrp2[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(4):2257-2267.
- [17] Liu J M, Liu J W, Meng C, et al. Oleanolic acid alleviates ANIT-induced cholestatic liver injury by activating *FXR* and *Nrf2* pathways to ameliorate disordered bile acids homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102:154173.
- [18] Liu J M, Liu J W, Meng C, et al. *Nrf2* and *FXR* dual signaling pathways cooperatively regulate the effects of oleanolic acid on cholestatic liver injury[J]. *Phytomedicine*, 2023, 108:154529.
- [19] Wang W X, Xiong W, Mao J X, et al. Amarogentin relieves cholestatic liver injury caused by ANIT in rats by regulating the *FXR* and *Nrf2* pathways[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2026, 29(1):65-73.
- [20] Yan M, Guo L, Yang Y, et al. Glycyrrhetic acid protects α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis through regulating transporters, inflammation and apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:701240.
- [21] Wu S Y, Cui S C, Wang L, et al. 18 β -glycyrrhetic acid protects against α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis through activation of the SIRT1/*FXR* signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(12):1865-1873.
- [22] Pan P H, Wang Y Y, Lin S Y, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid

- acid protects against cholestatic liver injury in bile duct-ligated rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5):961.
- [23] Li G D, Xu Y J, Gao Q Y, et al. Ginsenosides restore lipid and redox homeostasis in mice with intrahepatic cholestasis through SIRT1/AMPK pathways[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19):3938.
- [24] 阮俊霞,王成群,杨柏柳,等. 人参皂苷 Rg₁ 调节 Nrf2/ARE 信号通路对大鼠妊娠期肝内胆汁淤积症的影响[J]. *解剖学研究*, 2024, 46(1):40-45.
- [25] Gao Q Y, Li G D, Zu Y, et al. Ginsenoside Rg₁ alleviates ANIT-induced cholestatic liver injury by inhibiting hepatic inflammation and oxidative stress via SIRT1 activation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt. 1):117089.
- [26] 徐华明,杨柳,闫五玲,等. 人参皂苷 F₂ 对胆汁淤积肝损伤小鼠抗炎、抗氧化、抗纤维化和抗凋亡的作用机制[J]. *药物评价研究*, 2025, 48(1):38-50.
- [27] Yao H, Xu Y W, Yin L H, et al. Dioscin protects ANIT-induced intrahepatic cholestasis through regulating transporters, apoptosis and oxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:116.
- [28] Yan M, Guo L, Ma J T, et al. Liquiritin alleviates alpha-naphthylisothiocyanate-induced intrahepatic cholestasis through the SIRT1/FXR/Nrf2 pathway[J]. *J Appl Toxicol*, 2023, 43(3):350-359.
- [29] Cao P, Gan J, Wu S L, et al. Molecular mechanisms of hepatoprotective effect of tectorigenin against ANIT-induced cholestatic liver injury: role of FXR and Nrf2 pathways[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 178:113914.
- [30] 杨金玉. 基于 SIRT1 通路探究黄芩苷对胆汁淤积大鼠肝损伤的保护作用机制[D]. 武汉:华中科技大学, 2022:58-74.
- [31] Fawzy M A, Nasr G, Ali F E M, et al. Quercetin potentiates the hepatoprotective effect of sildenafil and/or pentoxifylline against intrahepatic cholestasis: role of Nrf2/ARE, TLR4/NF- κ B, and NLRP3/IL-1 β signaling pathways[J]. *Life Sci*, 2023, 314:121343.
- [32] Cai J Y, Zhu Z Y, Li Y Y, et al. *Artemisia capillaris* Thunb. polysaccharide alleviates cholestatic liver injury through gut microbiota modulation and Nrf2 signaling pathway activation in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327:118009.
- [33] 夏勇,陈钢,董晓岚,等. 枸杞多糖对胆汁淤积性肝损伤大鼠的炎症反应和氧化应激的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2025, 42(7):1116-1124.
- [34] Fu K, Dai S, Li Y Z, et al. The protective effect of forsythiaside A on 3, 5-diethoxycarbonyl-1, 4-dihydrocollidine-induced cholestatic liver injury in mice based on targeted metabolomics and molecular biology technology[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(8):166822.
- [35] Pan P H, Wang Y Y, Lin S Y, et al. Plumbagin ameliorates bile duct ligation-induced cholestatic liver injury in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151:113133.
- [36] 黄超. 抑制 Nrf2 增强大黄素基于 FXR 介导的抗胆汁淤积性肝损伤的作用研究[D]. 南昌:南昌大学, 2024:4-50.
- [37] Wang M Q, Zhang K H, Liu F L, et al. Wedelolactone alleviates cholestatic liver injury by regulating FXR-bile acid-NF- κ B/Nrf2 axis to reduce bile acid accumulation and its subsequent inflammation and oxidative stress[J]. *Phyto-medicine*, 2024, 122:155124.
- [38] 蒋廷婷,刘东声,陈莹. 洋川芎内酯 I 通过 STAT3 信号通路对胆汁淤积性肝损伤的影响[J]. *徐州医科大学学报*, 2024, 44(12):876-881.
- [39] 袁顺. 茵陈蒿汤调控 Keap1/Nrf2 信号通路防治胆汁淤积性肝病湿热证大鼠肝损伤的作用机制研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2022:39.
- [40] 王新芳,胡晨旻,赵真,等. 茵陈五苓散对胆汁淤积幼龄大鼠肝功能的保护作用[J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(10):1521-1526.
- [41] Wu Z Q, Shi J H, Zhang Y, et al. Uncovering the pharmacological mechanism and the main herbal medicine contributing to the efficacy of Xiaoyanlidan tablet (XYLDT) in treating cholestatic liver injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340:119163.
- [42] 刘彬彬,姚嘉明,杨晴柔,等. 三黄柴术方调控 Nrf2 抗氧化应激防治急性肝内胆汁淤积性肝损伤[J]. *浙江临床医学*, 2024, 26(5):637-639.
- [43] 曹丹,陈祺,陈小橹,等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨四逆散对胆汁淤积性肝炎大鼠氧化应激反应的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12):1-7.
- [44] 姜静,赵雷,朱岩洁,等. 柴胡疏肝散调控 FXR/Nrf2/ARE 通路对肝内胆汁淤积大鼠肝损伤的保护作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(20):5610-5616.
- [45] Dong Q, Chen J, Jiang Y P, et al. Integrating network analysis and metabolomics to reveal the mechanism of Huaganjian decoction in treatment of cholestatic hepatic injury[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:773957.
- [46] Wu J S, Li Y F, Li Y Y, et al. Huangqi decoction alleviates alpha-naphthylisothiocyanate induced intrahepatic cholestasis by reversing disordered bile acid and glutathione homeostasis in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:938.
- [47] Li W K, Wang G F, Wang T M, et al. Protective effect of herbal medicine Huangqi decoction against chronic cholestatic liver injury by inhibiting bile acid-stimulated inflammation in DDC-induced mice[J]. *Phytomedicine*, 2019, 62:152948.

(收稿日期:2026-06-03 修回日期:2026-07-17)

(本文责编:舒安琴)