

Notch1 信号通路在肝细胞毒性的作用及机制

张 靖

桂林师范高等专科学校 广西桂林 541199

摘 要: 自雷公藤甲素作为天然药物成分被广泛应用以来,其在肝细胞毒性方面潜在风险有所体现。即便有关雷公藤甲素所致肝细胞毒性研究已取得明显成效,但因复杂分子机制并未明确,致使临床应用存在安全性问题。而 Notch1 信号通路在雷公藤甲素所致肝细胞毒性中的作用优势得到凸显。本研究简要探讨 Notch1 信号通路在雷公藤甲素所致肝细胞毒性中的作用及其机制,对雷公藤甲素临床应用进行风险评估,并针对性地提出了基于 Notch1 信号通路的减毒方法,以期为雷公藤甲素安全应用提供理论支持与实践指导。

关键词: Notch1 信号通路;雷公藤甲素;肝细胞毒性

引言

近年来,Notch1 信号通路在肝细胞损伤中作用得到充分发挥,且与雷公藤甲素诱导肝细胞毒性之间有本质关联,为分析病理过程提供全新方向。对 Notch1 信号通路在雷公藤甲素所致肝细胞毒性中的作用及机制进行深入分析,便于对肝细胞损伤分子机制全面理解,也为开发针对性减毒策略、拓宽雷公藤甲素的临床应用范围奠定坚实基础^[1]。

1. Notch1 信号通路与肝细胞毒性的关联性

Notch1 信号通路异常激活将加速肝细胞凋亡与坏死,还会加重肝细胞毒性。例如,在一项涉及小鼠模型研究中,研究人员发现 Notch1 信号通路抑制剂可有效降低雷公藤甲素引起的肝细胞损伤,降低肝细胞凋亡率,还能够对肝功能指标进行改善。且 Notch1 信号通路与氧化应激、炎症反应等肝细胞毒性相关生物学过程紧密相连,因此,对 Notch1 信号通路进行调控,可有效减轻肝细胞毒性,调整治疗方法。

2. 雷公藤甲素对肝细胞的毒性表现

雷公藤甲素对肝细胞毒性表现较为明显,其在不同浓度下均可对肝细胞造成损伤。在大鼠肝细胞实验中,雷公藤甲素处理组细胞上清液中的 AST(谷草转氨酶)及 ALT(谷丙转氨酶)活性将高于未给药细胞,这表明肝细胞受损,细胞膜通透性增加,知识点细胞内酶释放到上清液中。在雷公藤甲素浓度不断增加基础上,肝细胞凋亡率也有所上升,且 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)及 IL-10(白细胞介素-10)等细胞因子含量在给药组中也显著增加,进一步对雷公藤甲素可引发肝细胞炎症和免疫反应结果进行证实。相关毒性表

现将引发肝细胞功能障碍,情节严重时还会恶化为肝炎、肝硬化等病症。因此,应对雷公藤甲素对肝细胞毒性予以重视,并采取有效治理方式降低其对肝脏损伤。

3. Notch1 信号通路在雷公藤甲素所致肝细胞毒性的主要机制

3.1 细胞凋亡

在对雷公藤甲素处理后,肝细胞中 Notch1 信号通路将会被激活,出现细胞凋亡率上升情况。在这一过程中,Notch1 配体与受体结合后,将引发一系列细胞内信号转导事件,如与凋亡相关基因的转录及表达。与未处理组相比较来看,雷公藤甲素处理组肝细胞中 Notch1 表达水平持续上升,同时伴随着 Caspase-3 等凋亡相关蛋白的活性也不断增强。再者,抑制 Notch1 信号通路可明显降低雷公藤甲素诱导肝细胞凋亡,从而说明 Notch1 信号通路在雷公藤甲素所致肝细胞毒性中具有重要作用^[2]。

3.2 影响细胞色素 P450 超家族

细胞色素 P450 超家族是一组在生物体内大量存在的多功能氧化酶,其作用优势在大部分生理及病理过程中充分发挥,在药物代谢与解毒方面尤为明显。雷公藤甲素作为一种天然药物成分,其代谢及毒性作用与细胞色素 P450 超家族有本质关联。雷公藤甲素将对细胞色素 P450 超家族活性产生影响,从而改变药物代谢动力学及药理学特性。从某种程度上来讲,雷公藤甲素可抑制部分细胞色素 P450 同工酶活性,使用雷公藤甲素后,人体内同工酶活性将会明显降低。这种抑制作用也会导致其他共服药物代谢受到影响,从而增

加药物浓度及潜在副作用风险。此外,雷公藤甲素还将诱导细胞色素 P450 同工酶表达,诱导作用将增加肝脏对某些药物氧化代谢,从而改变药物在体内分布与清除。

3.3 氧化应激

氧化应激是指细胞内活性氧(ROS)及活性氮(RNS)产生与清除之间失衡状态,此状态将对细胞结构及功能造成损害。雷公藤甲素在处理肝细胞时,也可显著增加细胞内 ROS 水平,从而诱发氧化应激反应。使用雷公藤甲素对肝细胞进行处理,其 ROS 水平比未处理组高出约 50%—80%。这种高水平 ROS 可导致细胞膜、DNA 及蛋白质等细胞组分氧化损伤,加速细胞凋亡及坏死。为验证氧化应激在雷公藤甲素所致肝细胞毒性中作用,可使用抗氧化剂进行干预。抗氧化剂也可明显降低雷公藤甲素诱导 ROS 水平,以便减轻肝细胞损伤。使用抗氧化剂及调节 ROS 产生和清除平衡方法,可为减轻雷公藤甲素引起的肝细胞毒性提供全新治疗方法。在对雷公藤甲素诱导氧化应激具体机制进行分析时,可明确毒性作用,为药物研发及临床应用提供科学依据。

4. 缓解雷公藤肝细胞毒性方法

4.1 炮制减毒

雷公藤作为一种具有显著药理活性的中药材,其肝细胞毒性是制约其临床应用的主要因素。为降低雷公藤肝细胞毒性,应科学使用炮制减毒方法,炮制过程中,通过对温度、时间及介质等条件进行控制,可对雷公藤中 Toxic 成分进行有效转化或是去除,以降低其毒性。炮制后雷公藤中某些毒性成分含量可降低 30%—50% 左右,可保留其有效成分,保证药效不受影响。例如,可采用炒制或蒸煮等方法对雷公藤进行妥善处理,可降低其毒性成分,如雷公藤碱等。在实际应用中,炮制后雷公藤在临床使用中显示出更低肝细胞毒性。经过炮制处理雷公藤制剂,在相同剂量下,将导致肝细胞损伤程度降低,患者肝功能指标也有显著改善。炮制减毒作为一种传统方式,为雷公藤安全应用提供有力保障。在炮制技术不断改进与优化基础上,雷公藤药理作用将得到充分发挥,可有效降低其潜在毒性风险。

4.2 配伍减毒

配伍减毒是中医药学中的一种重要策略,旨在通过组合使用不同的药物,以达到降低单一药物毒性的目的。对于雷公藤这种具有一定肝细胞毒性的药物,配伍减毒显得尤为重要。在雷公藤的应用中,当雷公藤与其他具有保肝作用或

能够调节机体代谢的药物配伍使用时,可显著降低其肝细胞毒性。例如,当雷公藤与丹参、枸杞等中药配伍时,可明显增强药效,还能减少雷公藤对肝细胞损伤。与单独使用雷公藤相比,配伍使用后的肝细胞凋亡率降低 30%—50% 作用。现代药理研究也可展现药物成分与雷公藤产生影响,从而减少其毒性。例如,某些抗氧化剂及多糖类物质在与雷公藤配伍使用时,能够清除细胞内产生的自由基,减轻氧化应激反应,从而降低肝细胞损伤。在实际应用中,配伍减毒的方法已被广泛应用于雷公藤的临床治疗中。医生会根据患者具体情况及需要,可选择合适药物与雷公藤进行配伍,以达到最佳治疗效果,以降低潜在肝细胞毒性^[1]。

4.3 抗病毒治疗

抗病毒治疗目的在于抑制病毒复制、减轻病毒对机体的损害,促进机体康复。在肝细胞损伤和疾病中,有时病毒感染是引发或加重病情的重要因素。对于雷公藤甲素所致的肝细胞毒性,抗病毒治疗将起到重要作用。雷公藤甲素处理肝细胞后,可引发细胞内病毒复制或活跃,从而加重肝细胞损伤。在这种情况下,使用抗病毒药物可抑制病毒复制,减轻肝细胞负担,缓解毒性作用。在使用抗病毒药物后,肝细胞内病毒载量将下降 50%—70% 作用。肝细胞凋亡率与坏死率也随之降低,肝功能指标得到显著改善。抗病毒治疗在减轻雷公藤甲素所致肝细胞毒性方面具有积极效果。抗病毒治疗并非适用于所有情况的通用解决方案,在实际应用中,医生需要根据患者的具体情况、病毒感染类型和程度,以及抗病毒药物的作用机制和安全性等因素进行综合评估。此外,抗病毒治疗也需要与其他治疗手段相结合,如保肝药物、免疫调节剂等,以达到最佳治疗效果。

结论:

Notch1 信号通路在雷公藤甲素所致的肝细胞毒性中至关重要,雷公藤甲素激活 Notch1 通路,进而引发细胞凋亡及氧化应激反应,知识点肝细胞损伤。这一机制为理解雷公藤甲素肝细胞毒性提供了方向,并为开发针对性的减毒方法给予了便利。通过调控 Notch1 信号通路,有望为减轻雷公藤甲素引起的肝细胞毒性提供新治疗思路。

参考文献:

- [1] 吴秋雨. 甲氨蝶呤和雷公藤甲素通过靶向 Nedd4-Numb 轴调节 Notch 信号通路 [D]. 苏州大学, 2023.
- [2] 周星言, 戴国瑶. 雷公藤甲素通过调节沉默信息调

节因子 1/p53 途径抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖和迁移 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31 (10) :1178-1182.

[3] 卫博文, 王海燕, 曹丹等. 基于网络药理学探讨雷公藤治疗免疫性肝损伤“有故无殒”思想内涵 [J]. 中国中医

药信息杂志, 2022, 29 (06) :29-35.

基金项目:

2020 年桂林师范高等专科学校科研项目“探讨白芍总苷减轻雷公藤甲素肝毒性的机制研究” (KYB202007)