

莱菔硫烷调节脂肪肝的药理作用研究进展

赵佳鹤¹, 马欣雨¹, 徐敬娅¹, 段婷婷¹, 张春蕾², 李宝龙^{1*}

1. 黑龙江中医药大学 药物安全性评价中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学 佳木斯学院, 黑龙江 佳木斯 154007

摘要: 莱菔硫烷是一种富含于十字花科植物的天然活性成分, 对于脂肪肝具有良好的防治作用。药理研究发现莱菔硫烷通过减少脂肪积累、缓解线粒体功能障碍以及恢复氧化平衡缓解饮食因素引起的代谢相关脂肪性肝病; 通过加速体内乙醛的代谢、减轻细胞内的氧化应激、修复肠道屏障功能缓解酒精性脂肪肝。莱菔硫烷缓解代谢相关脂肪性肝病的作用机制研究较多, 并体现出明显的优势, 综述其调节脂肪肝的药理作用研究进展, 以期为新药研发提供理论依据。

关键词: 莱菔硫烷; 脂肪肝; 代谢相关脂肪性肝病; 酒精性脂肪肝

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 05-1105-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.030

Research progress on pharmacological effects of sulforaphane in regulating fatty liver disease

ZHAO Jiahe¹, MA Xinyu¹, XU Jingya¹, DUAN Tingting¹, ZHANG Chunlei², LI Baolong¹

1. Center for Safety Evaluation of Drugs, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Jiamusi College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi 154000, China

Abstract: Sulforaphane is a natural active ingredient rich in cruciferous plants and has a good preventive effect on fatty liver disease (FLD). Pharmacological studies have found that SFN reduces fat accumulation, relieves mitochondrial dysfunction, and restores oxidative balance to alleviate metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) caused by dietary factors; accelerates the metabolism of acetaldehyde in the body, reduces intracellular oxidative stress, and repairs the intestinal barrier function to relieve alcoholic liver disease. There are many studies on the mechanism of SFN in relieving MAFLD, and it has shown obvious advantages. The research progress of its pharmacological effect on regulating FLD is reviewed in order to provide a theoretical basis for the research and development of new drugs.

Key words: sulforaphane; fatty liver disease; metabolic-associated fatty liver disease; alcoholic liver disease

脂肪肝又称肝脂肪变性, 根据是否有长期大量酒精摄入史又分为酒精性脂肪肝 (alcoholic liver disease, ALD) 和非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 两类^[1]。NAFLD 病因具有异质性, 单纯以非酒精因素对其归类影响临床诊治效果。中、英、法等 20 个国家的 32 名专家发表国际专家共识声明, 以代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) 取代 NAFLD, 明确代谢异常在该病的发生中的重要作用^[2]。脂肪肝的发生不仅与肝细胞中脂肪酸的

合成与分解稳态失衡有关^[3-5], 其他胞内事件如内质网应激、线粒体功能障碍^[6-11]等也会影响该病的发生。因此, 寻找高效而安全的脂肪肝治疗药物显得尤为重要。

莱菔硫烷 (sulforaphane) 是一种存在于十字花科蔬菜中的有机硫化合物, 分子式为 $C_6H_{11}NOS_2$, 其中的 $N=C=S$ 基团是其发挥活性作用的关键结构, 其具有亲脂性和相对分子质量低等特点, 生物利用度明显高于其他膳食补充剂^[12]。莱菔硫烷主要富含于西兰花的嫩芽中^[13], 在咀嚼作用下借助于肠道菌

收稿日期: 2020-12-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81573135); 黑龙江中医药大学优秀青年学术带头人支持计划项目

第一作者: 赵佳鹤 (1997—) 男, 硕士, 研究方向为中药及植物化学物的肝保护作用及机制研究。E-mail: ssrsdyjccrane@163.com

*通信作者: 李宝龙 (1973—) 男, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中药及植物提取物。E-mail: lb173@163.com

群进行水解,之后以被动扩散的方式进入到胃肠道内,入血后与血浆蛋白上的巯基结合,到达靶组织来发挥生物学作用^[14]。目前已发现莱菔硫烷对多种疾病(如神经精神类疾病、癌症、代谢性疾病等)具有防控作用^[15-16]。

Chen等^[17]研究发现小鼠食用西兰花可以防止其脂肪肝的发展。在1项小范围的人群研究中发现,服用莱菔硫烷后,血清中肝损伤标志物丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰基转肽酶(γ -GTP)降低,碱性磷酸酶(ALP)的活性下降;尿液中氧化应激标志物(8-OHdG)下降,且与ALT和 γ -GTP的降低显著相关^[18]。以上结果表明,莱菔硫烷具有缓解肝损伤、逆转肝脂肪变性的作用。考虑到脂肪肝病分为MAFLD和ALD两种,笔者从这两个方面探讨莱菔硫烷防治脂肪肝药理作用的研究进展。

1 调节MAFLD

MAFLD自1980年首次被描述之后,已成为世界范围内慢性肝脏疾病的主要发病因素,调查数据显示其发病率已达到25%~30%,且发病率仍在逐年上升^[19]。研究发现MAFLD一般都伴有肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病(T2DM)、血脂异常以及代谢综合征等^[20],其中7%~30%的患者可能会进展为非酒精性脂肪型肝炎(NASH)。热量摄入过多或机体缺乏运动等情况不仅会引发MAFLD,还可导致胰岛素抵抗和氧化应激的出现^[21]。MAFLD主要发病机制包括脂肪积累、线粒体功能障碍和氧化平衡障碍3个方面^[22]。

1.1 缓解肥胖

肥胖与MAFLD的患病率和严重程度增加具有相关性,肥胖是一种低度的炎症状态,通过引起氧化应激导致MAFLD的产生。一些减肥药品(如奥利司他、利拉鲁肽)已被证实可以缓解MAFLD,因此靶向肥胖治疗是缓解MAFLD的有效手段^[23]。莱菔硫烷的前体硫代葡萄糖苷通过提高能量消耗和白色脂肪组织的褐变来改善肥胖,并通过极化M2巨噬细胞和降低代谢内毒素血症来减轻肥胖相关的炎症和胰岛素抵抗^[24]。

莱菔硫烷可以抑制脂肪细胞分化,促进脂肪分解。其中,莱菔硫烷对脂肪细胞的分化抑制作用具有浓度和剂量相关,莱菔硫烷促进脂肪的分解受激素敏感脂酶(HSL)调控^[25]。莱菔硫烷通过促进转录的方式上调三酰甘油水解酶(ATGL)和HSL的表达,激活脂肪分解作用。饮食诱导的肥胖与高瘦素血症和瘦素抵抗有关,瘦素主要是通过抑制食物摄

入、增加能量消耗,达到抑制体质量增加的目的。莱菔硫烷可以有效改善高糖高脂诱导的肥胖小鼠对腹腔注射瘦素的抵抗作用,增强瘦素敏感性^[26]。

上述结果表明莱菔硫烷可以通过减轻脂肪积累的方式实现对肥胖的缓解,继而达到减轻氧化应激所导致的MAFLD的效果。

1.2 调节线粒体功能障碍

线粒体功能障碍在MAFLD发病机制中起到关键作用,在脂肪肝患者的肝组织中均可以检测到线粒体超微结构受损、动力学改变、呼吸链复合物活性以及ATP合成受损^[8]。线粒体功能障碍会引起脂质积累、活性氧(ROS)产生、脂质过氧化进而导致肝细胞氧化应激损伤。核因子红样2相关因子2(Nrf2)是抗氧化信号的重要调节因子,缓解因氧化应激带来的细胞毒性作用^[21]。莱菔硫烷和其前体硫代葡萄糖苷是最有效的天然Nrf2诱导剂,可能通过保护线粒体功能抑制NASH的发展。

Lei等^[27]用莱菔硫烷20 mg/kg给Wistar雄性大鼠ig给药10周,探究莱菔硫烷对饮食诱导的MAFLD的影响。结果显示,与模型组相比莱菔硫烷组线粒体生物活性相关标志蛋白核呼吸因子1(NRF1)和线粒体转录因子(TFAM)的表达均增加。过氧化物酶体增殖物激活受体 α 共激活剂(PGC-1 α)和Nrf2的表达水平也提高。体外实验采用250 μ mol/L游离脂肪酸(FFA)诱导HHL-5细胞4 d成功建立细胞脂质蓄积模型,之后采用不同浓度(1、5、10 μ mol/L)莱菔硫烷进行干预24、48 h。检测不同处理条件下细胞内的脂肪滴数量和面积、线粒体膜电位以及ATP的含量。结果显示随着莱菔硫烷浓度的增加,细胞中脂肪滴的数量和面积降低,ATP含量提高,线粒体得到修复。其中参与脂肪滴形成的关键蛋白脂肪细胞分化相关蛋白(ADPR)在10 μ mol/L莱菔硫烷处理48 h条件下,与模型组相比含量下降了35%。表明莱菔硫烷可以促进线粒体的生物发生、改善线粒体功能障碍、提高脂质利用。

NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体是天然免疫的重要组成部分,既参与机体免疫反应又参与疾病发生,有研究发现NLRP3与高脂饮食引起的MAFLD的发生发展密切相关。莱菔硫烷既可以缓解高脂饮食诱导的肝脂肪变性,同时可以减轻胰岛素抵抗,恢复代谢紊乱。Yang等^[28]采用高脂饮食诱导C57BL/6雄性小鼠9周,同时ig莱菔硫烷

30 mg/(kg·d),以奥利司他 10 mg/(kg·d)作为阳性对照药。结果发现,与对照组相比莱菔硫烷可明显降低肝脏中NLRP3炎性小体的转录水平,Caspase-1的转录水平和表达水平也明显降低。之后分别用不同浓度(0、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$)的莱菔硫烷处理小鼠原代肝细胞。结果显示,随着莱菔硫烷浓度的增加,AMP/ATP的比值以及磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)的表达均提高,表明莱菔硫烷既可以修复线粒体功能,又可以激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)。在研究莱菔硫烷对哺乳动物中酵母细胞自噬相关基因1的同源物(Ulk1)的Ser317的磷酸化影响中发现,莱菔硫烷可以提高Ser317的磷酸化水平。表明莱菔硫烷可以通过AMPK-Ulk1的途径激活自噬,缓解高脂饮食诱导的肝细胞中线粒体功能障碍并下调NLRP3炎性小体的激活,发挥对肝细胞的保护作用。

以上研究表明,莱菔硫烷可通过抗氧化或自噬的方式缓解饮食诱导的线粒体功能障碍,促进细胞中脂质的氧化利用,维持胞内脂质代谢的平衡状态。

1.3 调节氧化平衡障碍

氧化平衡障碍是MAFLD发生的又一主要原因,其中单纯性脂肪变性在向NASH进展过程中氧化应激起到了促进作用。Nrf2是细胞内氧化还原稳态的主要调节因子,激活Nrf2可以抑制NASH^[4]。

Okada等^[29]以C57BL/6雄性野生型小鼠、Nrf2^{-/-}小鼠以及Keap1^{-/-}小鼠为研究对象,探讨饮食中缺乏蛋氨酸和胆碱对肝脏的影响效果。通过对比各组6周和13周的肝组织中总胆固醇(TC)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)的变化发现,野生型小鼠肝组织中TC、MDA含量明显升高,GSH含量降低;Nrf2^{-/-}小鼠肝组织中TC、MDA含量升高以及GSH含量降低变化程度更为明显;而Keap1^{-/-}小鼠肝组织中TC、MDA、GSH含量均降低。病理检测结果也提示野生型小鼠出现肝损伤,Nrf2^{-/-}小鼠肝损伤程度加重,而Keap1^{-/-}小鼠肝损伤程度最轻。这可能与正常肝脏中Nrf2与Keap1结合而致Nrf2活性低,在没有Keap1存在的情况下Nrf2活性提高有关。与普通饮食相比,缺乏蛋氨酸和胆碱的饮食可以引起野生型和Nrf2^{-/-}小鼠肝组织中炎性细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)]以及纤维生成相关因子[转化生长因子- β (TGF- β)、前胶原I型 α 1(α 1-procollagen)]转录水平升高;Keap1^{-/-}小鼠肝组织中TNF- α 转录水平无变化,且低

于其他两种小鼠转录水平,MCP-1、TGF- β 、前胶原I型 α 1的转录水平变化与TNF α 相似。表明Nrf2具有保护饮食因素引起的肝细胞氧化应激损伤的功能,通过触发抗氧化防御基因抵抗氧化平衡失调。

莱菔硫烷是天然的Nrf2激活剂,具有促进Nrf2转位以及增强Nrf2在细胞核中表达的功能^[30]。莱菔硫烷还可通过促进Nrf2抑制因子Keap1解离而激活Nrf2。研究发现莱菔硫烷可以通过诱导Nrf2缓解肝功能损伤甚至可以明显减少肝坏死面积^[31]。雷鹏等^[32]在研究莱菔硫烷对肝细胞抗氧化能力的影响中发现,20 mg/kg莱菔硫烷以每周3次的频率给Wistar雄性大鼠ig 10周可以明显降低高脂饮食引起的肝组织中MDA升高,Western blotting结果显示与模型组相比,莱菔硫烷可明显上调肝细胞中血红素加氧酶-1(HO-1)、磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸醌氧化还原酶-1(NQO1)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)的表达。细胞中ROS的过度积累是造成氧化损伤的重要因素,10 $\mu\text{mol/L}$ 的莱菔硫烷作用于250 $\mu\text{mol/L}$ 游离脂肪酸诱导HHL-5细胞产生的氧化应激细胞模型48 h可明显减少ROS含量,模型组和莱菔硫烷组ROS的相对含量分别为 6.30 ± 1.32 、 3.60 ± 1.63 。此外莱菔硫烷还可显著增加HHL-5细胞中GSH、超氧化物歧化酶(SOD)的表达。可见莱菔硫烷具有恢复肝细胞中氧化平衡,减轻肝细胞氧化应激损伤,提高肝细胞抗氧化的能力。

以上结果表明,莱菔硫烷发挥调节氧化平衡的作用依赖于Nrf2,具体包括促进Nrf2的转录、增强Nrf2与Keap1的解离两种方式。

2 调节ALD

酒精滥用已成为世界公共卫生问题,因酒精所致死亡人数占美洲死亡总数的6%,其中很大一部分死亡原因为肝脏疾病。从疾病谱系来看,由于饮酒引起的酒精性脂肪肝病进展为酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至是肝癌^[33]。酒精对脂肪肝的形成主要涉及以下几方面:酒精刺激肝脏吸收外周循环中的脂肪酸,引起细胞中脂肪酸积累;酒精刺激脂肪的从头生成,引起细胞中脂质积累;酒精抑制肝脏线粒体中氧化酶的活性,脂肪酸氧化受阻;酒精抑制肝脏分泌VLDL,最终导致三酰甘油在肝细胞中的积累^[34]。

酒精摄入会导致肠道微生物群的组成发生变化,这种改变随着疾病进展而恶化,表明肠道微生物失调可能参与ALD的进展。肠道微生物可以通过参与胆汁酸代谢调节酒精引起的相关损伤,包括

酒精性肝炎和肝硬化,肠-肝轴可能是相关药物介入ALD治疗的潜在途径^[35]。

2.1 促进乙醇代谢

乙醇在体内的代谢物乙醛是引起肝损伤的重要因素,乙醛的代谢需要借助于乙醛脱氢酶(ALDH),通过转换成乙酸后经过分解排出体外。ALDH基因具有多态性,这也是很多人出现对酒精不耐受的原因。莱菔硫烷可以诱导ALDH加速乙醛的代谢,既可以缓解酒精不耐受,也可以减少乙醛在体内过度积累造成的肝细胞损伤事件^[36]。莱菔硫烷可以缓解乙醇导致的细胞损伤事件。莱菔硫烷可以通过增加Bcl-2启动子处组蛋白乙酰化作用,恢复Bcl-2的表达并减弱乙醇诱导的细胞凋亡^[37]。莱菔硫烷可以缓解因乙醇刺激导致的细胞中过量ROS产生、抗氧化酶活性降低以及内质网应激等事件,缓解乙醇产生的细胞毒性作用^[38]。

2.2 抗氧化应激

酒精通过引起肝细胞中的脂质过氧化以及氧化应激等现象造成肝细胞损伤,细胞色素P4502E1(CYP2E1)生成的ROS有助于乙醇诱导的氧化应激,抑制CYP2E1活性可降低乙醇诱导的脂肪肝。莱菔硫烷可以通过激活Nrf2提高HO-1的水平,起到减少因乙醇诱导造成的脂质过氧化的目的。体外实验也证实莱菔硫烷可以减少酒精诱导的肝细胞中脂质的积累,但是莱菔硫烷对CYP2E1的活性和表达没有影响^[39]。有氧运动可以缓解急性酒精性肝损伤,通过对比莱菔硫烷和有氧运动对酒精性肝损伤的治疗效果,莱菔硫烷对酒精性肝损伤的保护作用强于有氧运动,莱菔硫烷联合有氧运动的肝损伤保护作用最强,这可能归因于莱菔硫烷具有的抗氧化应激作用^[40]。

2.3 调节肠-肝轴

酒精通过激活肿瘤坏死因子-核因子 κ B(TNF- κ B)信号通路以及相关的促炎因子(IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 等)引起肠道通透性增加,细菌产物(如脂多糖、肽聚糖等)通过肠腔进入到门静脉和体循环中,最后到达其他器官(如肝脏等)引起局部甚至全身的炎症反应。动物实验研究结果表明,采用益生菌治疗、补充长链脂肪酸以及补充膳食纤维等方法可以改善肠道屏障功能,缓解酒精所致肝损伤^[41]。

丁酸盐是肠道上皮细胞能量的主要来源,肠道中丁酸盐水平的降低可能会引起肠道屏障功能障碍。通过比较慢性摄入乙醇后的代谢组学差异发现,大鼠胃肠道中的丁酸盐浓度显著下降^[42]。因

此,提高胃肠道中的丁酸盐水平可能是修复肠道功能损伤的潜在方式。肠道菌群是莱菔硫烷的重要作用途径,莱菔硫烷可以增加小鼠肠道中丁酸盐水平,上调紧密连接蛋白和GLP2的表达使肠道微生物群的组成正常化,修复肠道屏障的生理破坏,降低炎症和免疫反应^[43]。以上表明,莱菔硫烷可能借助肠-肝轴,上调肠道中丁酸盐水平修复肠道屏障功能缓解ALD。

3 结语

脂肪肝作为一种常见多发病,目前尚无有效的应对策略和专门治疗药物。莱菔硫烷可以诱导肝癌细胞凋亡^[44],在缓解脂肪肝的相关实验研究中体现出了积极作用。其中,莱菔硫烷可能通过减少脂肪积累、缓解线粒体功能障碍以及恢复氧化平衡等途径缓解饮食因素导致的MAFLD。但是,MAFLD的产生不仅与饮食有关,还受基因和环境的影响,莱菔硫烷在相关方面是否仍然具有积极作用是需要研究的课题。

尽管莱菔硫烷的调节具有剂量和时间相关性,但是莱菔硫烷是否有最适剂量和作用时间仍待研究。以往研究发现莱菔硫烷对脂质的分解主要依赖于传统的脂解途径,莱菔硫烷是否有其他的途径可以促进脂质的代谢也需要进一步的研究。在应对ALD方面,莱菔硫烷主要是通过加速体内乙醛的代谢、减轻细胞内的氧化应激等途径发挥作用,肠-肝轴可能是莱菔硫烷缓解ALD的潜在作用途径。在肠道屏障功能破坏的同时,入血的肠道菌群或其分泌物如何被清除,是否与酒精的代谢物产生反应,莱菔硫烷是否参与这个过程尚不清楚。

莱菔硫烷缓解MAFLD的作用机制研究较多并体现出明显的优势,开发莱菔硫烷用于治疗MAFLD具有重要意义。莱菔硫烷也具有缓解ALD的作用,但是相关研究较少还存在大量的空白。综上,莱菔硫烷调节脂肪肝作用及相关机制仍需深入研究,开发莱菔硫烷用于治疗脂肪肝病具有广阔的应用前景和重要的现实意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sharma P, Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: spectrum and diagnosis [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2020, 5: 19.
- [2] Eslam M, Newsome P N, Sarin S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver

- disease: An international expert consensus statement [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.
- [3] Lopes B P, Gaique T G, Souza LL, et al. Cinnamon extract improves the body composition and attenuates lipogenic processes in the liver and adipose tissue of rats [J]. *Food Funct*, 2015, 6(10): 3257-3265.
- [4] Doherty J, Bachrecke E H. Life, death and autophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1110-1117.
- [5] Gluchowski N L, Becuwe M, Walther T C, et al. Lipid droplets and liver disease: from basic biology to clinical implications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 343-355.
- [6] Cakir I, Nillni E A. Endoplasmic reticulum stress, the hypothalamus, and energy balance [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(3): 163-176.
- [7] Maiers J L, Malhi H. Endoplasmic reticulum stress in metabolic liver diseases and hepatic fibrosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(2): 235-248.
- [8] Mansouri A, Gattolliat C H, Asselah T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 629-647.
- [9] Wang X, Chen X J. A cytosolic network suppressing mitochondria-mediated proteostatic stress and cell death [J]. *Nature*, 2015, 524(7566): 481-484.
- [10] Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1145-1159.
- [11] Webb M, Sideris D P, Biddle M. Modulation of mitochondrial dysfunction for treatment of disease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(11): 1270-1277.
- [12] Houghton C A, Fassett R G, Coombes J S. Sulforaphane and other nutrigenomic Nrf2 activators: can the clinician's expectation be matched by the reality? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7857186.
- [13] Vanduchova A, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Isothiocyanate from broccoli, sulforaphane, and its properties [J]. *J Med Food*, 2019, 22(2): 121-126.
- [14] Patel B, Mann G E, Chapple S J. Concerted redox modulation by sulforaphane alleviates diabetes and cardiometabolic syndrome [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 122: 150-160.
- [15] Huang C, Wu J, Chen D, et al. Effects of sulforaphane in the central nervous system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 153-168.
- [16] Martins T, Colaço B, Venâncio C, et al. Potential effects of sulforaphane to fight obesity [J]. *J Sci Food Agric*, 2018, 98(8): 2837-2844.
- [17] Chen Y J, Myracle A D, Wallig M A, et al. Dietary broccoli protects against fatty liver development but not against progression of liver cancer in mice pretreated with diethylnitrosamine [J]. *J Funct Foods*, 2016, 24: 57-62.
- [18] Kikuchi M, Ushida Y, Shiozawa H, et al. Sulforaphane-rich broccoli sprout extract improves hepatic abnormalities in male subjects [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(43): 12457-12467.
- [19] Idalsoaga F, Kulkarni A V, Mousa O Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: two intertwined entities [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 448.
- [20] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6): 1121-1140.
- [21] Xu L, Nagata N, Ota T. Impact of glucoraphanin-mediated activation of Nrf2 on non-alcoholic fatty liver disease with a focus on mitochondrial dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5920.
- [22] Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(23): 4146-4157.
- [23] Polyzos S A, Kountouras J, Mantzoros C S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics [J]. *Metabolism*, 2019, 92: 82-97.
- [24] Xu L, Nagata N, Ota T. Glucoraphanin: a broccoli sprout extract that ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Adipocyte*, 2018, 7(3): 218-225.
- [25] Martins T, Colaço B, Venâncio C, et al. Potential effects of sulforaphane to fight obesity [J]. *J Sci Food Agric*, 2018, 98(8): 2837-2844.
- [26] Shawky N M, Segar L. Sulforaphane improves leptin responsiveness in high-fat high-sucrose diet-fed obese mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 835: 108-114.
- [27] Lei P, Tian S C, Teng C Y, et al. Sulforaphane Improves lipid metabolism by enhancing mitochondrial function and biogenesis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(4): e1800795.
- [28] Yang G, Lee H E, Lee J Y. A pharmacological inhibitor of NLRP3 inflammasome prevents non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model induced by high fat diet [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24399.
- [29] Okada K, Warabi E, Sugimoto H, et al. Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(8): 924-935.
- [30] Zhao F, Zhang J, Chang N. Epigenetic modification of Nrf2 by sulforaphane increases the antioxidative and anti-

- inflammatory capacity in a cellular model of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 1-10.
- [31] Panda H, Keleku-Lukwete N, Kuga A, et al. Dietary supplementation with sulforaphane attenuates liver damage and heme overload in a sickle cell disease murine model [J]. *Exp Hematol*, 2019, 77: 51-60.
- [32] 雷 鹏, 田思聪, 滕春莹, 等. 莱菔硫烷对肝细胞的抗氧化能力和线粒体功能的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(2): 141-147.
- Lei P, Tian S C, Teng C Y, et al. Effect of sulforaphane on antioxidant capacity and mitochondrial function of hepatocytes *in vitro* and in rats with hepatic oxidative stress [J]. *J Third Milit Med Univ*, 2020, 42(2): 141-147.
- [33] Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders [J]. *Lancet*, 2009, 373(9682): 2223-2233.
- [34] Clugston R D, Gao M A, Blaner W S. The hepatic lipidome: a gateway to understanding the pathogenesis of alcohol-induced fatty liver [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2017, 10(3): 195-206.
- [35] Bajaj J S. Alcohol, liver disease and the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 235-246.
- [36] Ushida Y, Talalay P. Sulforaphane accelerates acetaldehyde metabolism by inducing aldehyde dehydrogenases: relevance to ethanol intolerance [J]. *Alcohol Alcohol*, 2013, 48(5): 526-534.
- [37] Yuan F, Chen X, Liu J, et al. Sulforaphane restores acetyl-histone H3 binding to Bcl-2 promoter and prevents apoptosis in ethanol-exposed neural crest cells and mouse embryos [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 60-66.
- [38] Wang G, Nie J H, Bao Y, et al. Sulforaphane rescues ethanol-suppressed angiogenesis through oxidative and endoplasmic reticulum stress in chick embryos [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(36): 9522-9533.
- [39] Zhou R, Lin J, Wu D. Sulforaphane induces Nrf2 and protects against CYP2E1-dependent binge alcohol-induced liver steatosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(1): 209-218.
- [40] Wang J, Zhou H. Protective effects of sulforaphane and aerobic exercise on acute alcoholic hepatic injury in mice [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(11): 3145-3149.
- [41] Stärkel P, Leclercq S, de Timary P, et al. Intestinal dysbiosis and permeability: the yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(2): 199-212.
- [42] Xie G, Zhong W, Zheng X, et al. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(7): 3297-3306.
- [43] He C X, Huang L, Lei P, et al. Sulforaphane normalizes intestinal flora and enhances gut barrier in mice with BBN-induced bladder cancer [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(24): e1800427.
- [44] 季宇彬, 张志坚, 邹翔. 莱菔硫烷诱导人肝癌HepG2细胞凋亡与Fas/FasL途径的相关性研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2489-2491.
- Ji Y B, Zhang Z J, Zou X. Correlation between sulforaphane-induced human liver cancer HepG2 cell apoptosis and Fas/FasL pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2011, 42(12): 2489-2491.

[责任编辑 李红珠]