

莱菔硫烷对代谢性疾病的药理作用机制研究进展

马欣雨, 赵佳鹤, 赵弋曈, 祝文婕, 张雪纯, 李宝龙*

黑龙江中医药大学 药物安全性评价中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 代谢性疾病发病缓慢且难以治愈, 包括代谢相关脂肪性肝病、糖尿病、痛风等。莱菔硫烷是广泛存在于十字花科植物的异硫氰酸盐类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性, 而且可以通过减少脂肪积累、改善线粒体功能障碍、调节氧化平衡以及减少炎症因子表达对代谢性疾病发挥调节作用。对莱菔硫烷调节代谢性疾病的药理作用机制进行总结, 以期食源性植物化学成分用于代谢性疾病的预防和治疗提供新思路。

关键词: 莱菔硫烷; 代谢性疾病; 代谢相关脂肪性肝病; 糖尿病; 作用机制; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 09-1887-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.026

Research progress on pharmacological mechanism of sulforaphane in regulating metabolic diseases

MA Xinyu, ZHAO Jiahe, ZHAO Yize, ZHU Wenjie, ZHANG Xuechun, LI Baolong

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

Abstract: Metabolic diseases are slow in onset and difficult to cure, including metabolic related fatty liver disease, diabetes and gout. Sulforaphane is a kind of isothiocyanate compound widely existing in Cruciferae plants, which has many biological activities such as anti-inflammatory, anti-oxidation and anti-tumor. Pharmacological studies have found that sulforaphane can play a regulatory role in metabolic diseases by reducing fat accumulation, improving mitochondrial dysfunction, regulating oxidative balance and reducing the expression of inflammatory factors. The pharmacological mechanism of sulforaphane in regulating metabolic diseases was summarized in order to provide new ideas for the prevention and treatment of food borne phytochemical components and metabolic diseases.

Key words: sulforaphane; metabolic diseases; metabolic related fatty liver disease; diabetes; mechanism of action; anti-inflammatory; antioxidant

代谢性疾病是一类与遗传、环境、生活方式、运动等因素有关的疾病, 其病因复杂、发病缓慢且难以治愈, 包括2型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、肥胖症、胰岛素抵抗、高血脂和痛风等^[1]。近年来, 随着人们生活水平的提高, 代谢性疾病的患病率不断增加。据世界卫生组织(WHO)统计, 全球约有3.47亿人患糖尿病^[2]; 约25%的人口患有代谢相关脂肪性肝病^[3]。代谢性疾病与日常饮食密切相关, 寻找

食源性植物化学成分作为候选药物, 已经成为预防和治疗代谢性疾病的优选策略。

莱菔硫烷(sulforaphane)又称萝卜硫素^[4], 分子式 $C_6H_{11}S_2NO$, 相对分子质量177.3^[5], 是一类异硫氰酸盐(isothiocyanates, ITC), 主要存在于十字花科植物中^[6], 在西兰花、卷心菜等蔬菜中含量较高, 在西兰花嫩芽中含量最高。莱菔硫烷由其前体物硫代葡萄糖苷(glucosinolates, GS)在黑芥子酶的作用下

收稿日期: 2022-06-23

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(81573135); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12541763); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2022yjscx013)

第一作者: 马欣雨, 硕士, 研究方向为中药及植物化学物的肝保护作用及其机制。E-mail: 15084572204@163.com

*通信作者: 李宝龙, 博士, 研究方向为中药及植物提取物。E-mail: lb173@163.com

转化而来^[7],其中的N=C=S基团容易发生极化,获得正电荷,因而容易与氨基、羟基和羧酸等亲核试剂发生反应,是其发挥多种生物活性的关键结构^[8]。

莱菔硫烷在抗癌、抗氧化、抗炎和抗肿瘤等方面具有显著作用^[9-12],并有抗病毒作用,可作为预防或治疗冠状病毒感染的潜在药物^[13-14]。越来越多的研究证实莱菔硫烷对代谢紊乱有很好的调控作用^[15-17]。本文总结了莱菔硫烷在糖尿病及其并发症、肥胖、代谢相关脂肪性肝病和痛风方面的研究进展,以期对相关疾病的预防和治疗及新药研发提供依据。

1 糖尿病及其并发症

糖尿病是以高血糖为特征的糖代谢紊乱性疾病,可分为1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)、妊娠糖尿病和其他类型糖尿病,以T2DM最为常见^[18]。糖尿病的特征是高血糖和氧化应激增加,这两种改变也是主要的糖尿病并发症的原因。莱菔硫烷对糖尿病及其并发症均有调节作用。

1.1 糖尿病

Guerini-de-Souza等^[19]选择雄性Wistar大鼠,注射链脲佐菌素(STZ)建立糖尿病大鼠模型,莱菔硫烷组ig给予莱菔硫烷0.1、0.25、0.5 mg·kg⁻¹共3 d,与模型组比较,莱菔硫烷组大鼠的血清三酰甘油(TG)、尿素、肌酐和血糖水平显著降低。有研究选择雄性Wistar大鼠,注射STZ建立糖尿病大鼠模型,研究组给予莱菔硫烷0.5 mg·kg⁻¹治疗21 d,结果胰岛素反应性明显高于未接受该化合物的模型组动物,莱菔硫烷改善了糖尿病某些症状,胰岛素反应性明显提高^[20]。以上研究表明莱菔硫烷在糖尿病治疗方面发挥积极作用。

1.2 糖尿病并发症

糖尿病容易引发多种并发症,如心血管疾病、视网膜病、肾病和周围神经病等。

1.2.1 糖尿病肾病 糖尿病肾病表现为尿蛋白水平升高、肾小球高滤过,最终导致肾功能障碍^[21]。Cui等^[22]选择低剂量STZ诱导小鼠的T1DM,每天sc莱菔硫烷0.5 mg·kg⁻¹,持续3个月,结果莱菔硫烷增加了肾脏核因子红细胞2相关因子2(Nrf2)的表达和转录,抑制肾小球基底膜增厚、系膜细胞增殖、系膜基质增多和肾小管上皮损伤,减少转化生长因子(TGF-β1)和结缔组织生长因子(CTGF)两种促纤维化肾脏蛋白的生成。研究表明,以3个月为时间节点,莱菔硫烷通过增加肾脏Nrf2表达,可以对糖尿病所致肾脏炎症和纤维化起到预防作用。

1.2.2 糖尿病心肌病 糖尿病心肌病的典型病理改变包括过度的细胞外纤维化、炎症反应和氧化损伤。Sun等^[23]选择AMP依赖的蛋白激酶α2(AMPKα2)基因整体敲除的雄性小鼠(AMPKα2-KO)及其C57BL/6的野生型(WT)小鼠,高脂饮食(HFD)饲喂3个月后注射STZ建立T2DM模型。T2DM组sc莱菔硫烷0.5 mg·kg⁻¹,每周5 d,共3个月。分别以3个月和6个月作为时间节点,在处死前后进行超声检查心功能。莱菔硫烷处理后抑制心肌肥厚,心肌细胞肥大标志物心房钠尿肽(ANP)表达减少,纤维化标志物纤维蛋白连接素(FN)和I型胶原蛋白α1链(COL1A1)的蛋白水平表达减少,阻止Nrf2下游抗氧化剂血红素加氧酶-1(HO-1)和过氧化氢酶(CAT)的mRNA和蛋白水平下调。在AMPKα2-KO小鼠中,莱菔硫烷无法改善心功能障碍(包括心肌肥厚、纤维化和氧化应激),脂质聚集程度无变化,HO-1和CAT蛋白水平有明显的下降。

莱菔硫烷诱导的Nrf2介导的抗氧化效应的激活依赖AMPK途径,在缺乏AMPKα2的情况下,莱菔硫烷无法改善T2DM所致的心肌损伤,莱菔硫烷可通过上调腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的表达,对T2DM所致心肌病发挥预防作用。

1.2.3 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变可观察到视网膜基底膜增厚、视网膜血管高通透性和微动脉瘤的形成等特征性变化。晚期糖基化终产物(AGEs)不仅抑制DNA合成,而且与AGE受体(RAGE)相互作用引起视网膜周细胞凋亡。单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)介导白细胞向炎症病变的募集。莱菔硫烷显著抑制AGE诱导的视网膜周细胞DNA合成减少,呈剂量相关地抑制周细胞内活性氧(ROS)生成,使周细胞RAGE蛋白表达降低,抑制周细胞MCP-1 mRNA水平的上调。莱菔硫烷可以抑制阻断AGE诱导的视网膜周细胞DNA合成、细胞凋亡和炎症反应,莱菔硫烷抑制AGE-RAGE轴可能是治疗糖尿病视网膜病变的新靶点^[24]。

莱菔硫烷激活抗氧化Nrf2途径并抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症体的形成,可减轻高糖诱导的视网膜炎症和氧化应激。Li等^[25]选择STZ致糖尿病的雄性大鼠模型,实验组动物给予莱菔硫烷0.5、1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,持续12周,结果表明莱菔硫烷显著减少糖尿病大鼠视网膜中促炎细胞因子的产生,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-1β(IL-1β),并增强了抗氧化酶谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)和CAT的活

性。此外,莱菔硫烷增强了Nrf2的核积累,并增加了HO-1和醌氧化还原酶1(NQO1)在受损视网膜中的表达。

1.2.4 糖尿病性生殖系统病变 糖尿病引起的睾丸细胞凋亡主要是由于氧化应激增加所致。Jiang等^[26]选择低剂量多次STZ诱导T1DM小鼠模型,莱菔硫烷治疗组给予莱菔硫烷0.5 mg·kg⁻¹,每周5 d,持续3个月。模型小鼠的睾丸细胞凋亡,炎症和氧化应激增加;经过莱菔硫烷治疗可显著改善以上情况,使线粒体相关细胞死亡通路中B淋巴细胞瘤基因-2相关X蛋白(Bax)和B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)的表达减少,抑制了睾丸细胞凋亡。Wang等^[27]选择C57BL/6J雄性小鼠,HFD饲喂3个月,腹腔注射STZ建立T2DM,莱菔硫烷组sc莱菔硫烷0.5 mg·kg⁻¹,共4个月。糖尿病模型小鼠明显增加睾丸氧化损伤和炎症,线粒体诱导凋亡,包括Bax/Bcl-2表达和半胱氨酸蛋白酶-8(caspase-8)活化增加,莱菔硫烷治疗可逆转以上病理改变。

2 代谢相关脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(AFLD)是以肝细胞脂肪变性、坏死、炎症细胞浸润和脂肪积贮等为特征的临床病理综合征^[28]。2020年4月,国际专家组建议更名为代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)^[29]作为更合适的疾病名称,提出MAFLD的诊断标准,论证了MAFLD的高度异质性。MAFLD是指以代谢异常为主要致病因素的脂肪性肝病,目前发病率居高不下。有研究表明莱菔硫烷可通过抗氧化应激、抑制炎症细胞因子释放、抑制肝细胞凋亡等机制,对肝损伤发挥较好的防治作用^[30]。

线粒体涉及各种生理过程,包括活性氧(ROS)的产生、脂质代谢、细胞凋亡、产热和胰岛素分泌等^[31],线粒体在细胞能量代谢中十分重要,线粒体功能障碍不仅会促进脂肪堆积,还会导致ROS的产生和脂质过氧化,从而导致肝细胞发生氧化应激,ROS过量会攻击线粒体的内外膜,使线粒体膜电位降低。莱菔硫烷可以通过改善线粒体功能障碍、控制能量平衡和代谢,调节MAFLD。Lei等^[32]选择雄性Wister大鼠饲喂HFD 10周建立MAFLD模型,实验组动物ig给予莱菔硫烷20 mg·kg⁻¹,每周3次,连续10周,结果莱菔硫烷抑制了总胆固醇(TC)、TG、低密度脂蛋白(LDL)的升高,与模型组比较,脂肪滴(LD)含量显著降低。采用游离脂肪酸(FFA)250 μmol·L⁻¹诱导人胚胎HHL-5肝细胞建立脂质蓄积模型,用莱菔硫烷1、5、10 μmol·L⁻¹处理24、48 h,

结果表明莱菔硫烷显著降低TG水平,脂肪分化相关蛋白(ADRP)负责LD的运输和形成,莱菔硫烷10 μmol·L⁻¹作用48 h后,ADRP蛋白表达大幅下降,LD数量减少、面积减小,降低幅度随莱菔硫烷浓度增加而增大,透射电镜观察发现莱菔硫烷明显减轻线粒体损伤,线粒体膜电位上调,ATP产生增加。

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^[30]。口服莱菔硫烷抑制可NLRP3炎症小体活化,对MAFLD有缓解作用。Yang等^[34]选择C57BL/6雄性小鼠饲喂HFD9周,同时ig莱菔硫烷30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,结果表明莱菔硫烷抑制NLRP3炎性体成分,包括NLRP3、接头蛋白凋亡相关点状样蛋白(ASC)和效应器蛋白半胱氨酸蛋白酶1前体(pro-caspase-1),降低了caspase-1 mRNA水平,抑制caspase-1酶活性,抑制IL-1β蛋白水平的增加。体外实验选择小鼠原代肝细胞,用莱菔硫烷0、1、5、10、20 μmol·L⁻¹处理后,AMP/ATP值以及磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)的表达提高,表明莱菔硫烷可以修复线粒体功能,激活AMPK,减轻氧化应激水平。

3 肥胖

肥胖是体内脂肪积聚过多,当人体进食热量多于消耗热量时,多余热量以脂肪形式储存于体内,其量超过正常生理需要量,且达一定值变为肥胖症。近年来,肥胖患病率不断提高,临床上多用氯卡色林、芬特明托吡酯缓释胶囊、安非他酮纳曲酮缓释片以及利拉鲁肽注射剂等^[35]治疗。

肥胖通常伴随着氧化应激标志物升高和低度全身炎症(SI),部分是由过量的FFA和葡萄糖引起的。FFA作用于Toll样受体4(TLR4)以启动趋化性促炎信号的表达,包括TNF-α和IL-6。TNF-α增加胰岛素受体底物1(IRS1)磷酸化。IL-6可以抑制骨骼肌中葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)和IRS1的表达,导致进一步的胰岛素抵抗。胰岛素抵抗降低了葡萄糖摄取并增加了脂肪细胞中的FFA消耗,导致线粒体中的β-氧化增加,过量的ROS生成,从而导致促炎分子的进一步激活。因此,增加线粒体生物合成和β-氧化酶的干预可能会减少ROS的产生并减轻伴随肥胖的炎症和胰岛素抵抗。

3.1 减少脂质生成,减轻瘦素抵抗

脂肪生成与胰岛素信号通路和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)调节通路有关,胰岛素受体(IR)催化能力取决于IR表达水平和IRS1酪氨酸磷酸化。IR信号传导会导致丝氨酸/苏氨酸蛋白激

酶B(Akt/PKB)激活,随后激活CCAAT增强子结合蛋白 α (C/EBP α)-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)通路。激活PPAR γ 是脂肪细胞分化的主要调节因子,而C/EBP α 与PPAR γ 一起诱导脂肪细胞分化。莱菔硫烷降低3T3-L1细胞的TG水平,减少脂肪细胞数量,使C/EBP α 和PPAR γ 表达降低,减少脂质生成,达到控制肥胖^[36]。

Tian等^[37]给C57BL/6J小鼠饲喂HFD诱导肥胖,莱菔硫烷组每天给予10 mg·kg⁻¹莱菔硫烷,阳性对照组每天给予300 mg·kg⁻¹二甲双胍,2组均治疗8周。结果莱菔硫烷可减轻成纤维细胞生长因子21(FGF21)抗性,对c-Jun N-末端激酶(JNK)失活和阻断胰岛素信号通路起抑制作用,进而调节葡萄糖和脂质代谢,控制肥胖。

瘦素可以抑制食物摄入,增加能量消耗,莱菔硫烷可以增强瘦素敏感性,对肥胖起缓解作用。Çakır等^[38]选择野生型C57BL/6小鼠,饲喂HFD 16~20周诱导肥胖,然后ip莱菔硫烷5 mg·kg⁻¹共2周,莱菔硫烷治疗后小鼠出现体质量减轻和摄食减少的现象,与外源性瘦素共同给药时会引起厌食反应,瘦素缺陷小鼠和瘦素受体突变小鼠对莱菔硫烷的减肥作用表现出抗性,小鼠肝脏和白色脂肪组织中脂肪酸合成基因的表达减少。因此认为莱菔硫烷可以减轻瘦素抵抗,抑制脂肪酸形成,减少ROS积累,减轻炎症。

3.2 诱导白色脂肪褐变

哺乳动物中有2种主要的脂肪组织:白色脂肪组织(WAT)和棕色脂肪组织(BAT)^[39]。WAT由皮下和内脏脂肪组成,专门储存能量,并通过分泌各种脂肪因子直接调节新陈代谢^[40]。BAT高表达解偶联蛋白1(UCP1),并含有相当数量的线粒体^[41]。BAT和WAT容易相互转化,WAT转化为BAT的过程被称为“褐变”,该过程可能会对细胞生物能量和代谢动态平衡做出积极贡献^[42]。莱菔硫烷可以抑制脂肪细胞分化过程中核心成脂基因(PPAR γ 、Fas、Cebp β 和Scd1)的表达,增强褐变基因(Chop、Temem 26、Ucp1、Pgc-1 α 、Prdm16)表达,减少脂质积累,通过诱导WAT的褐变来预防HFD诱导的肥胖^[43]。Williams等^[44]发现莱菔硫烷可减少脂肪组织巨噬细胞(ATM)中细胞因子产生和炎症体基因表达,减少单核细胞中的TNF- α 和IL-1 β ,莱菔硫烷可以调节免疫细胞中的炎症反应,并可能降低肥胖症中的SI程度。

4 痛风

在过去20年,痛风年发病率大幅增加,全球患

者人数持续上升^[45]。痛风特征是关节或皮下组织中单钠尿酸盐(MSU)晶体沉积,引起急性炎症发作或慢性关节炎^[46]。MSU晶体诱导的急性痛风发作的特征是白细胞介素-1 β (IL-1 β)驱动的急性炎症、发热和关节中中性粒细胞聚集和激活引起的剧烈疼痛^[47]。现已证实,MSU晶体引起的炎性痛风发作是通过激活髓系细胞中的NOD样受体家族,即NLRP3炎症小体,导致生物活性IL-1 β 和白细胞介素-18(IL-18)的释放^[48]。因此,NLRP3炎症小体和IL-1 β 被认为是痛风炎症治疗中的关键。

NLRP3炎症体由NLRP3、ASC和pro-caspase-1组成,MSU导致pro-caspase-1激活,产生活性caspase-1。激活的caspase-1将原-IL-1 β 裂解为其成熟和活跃的形式IL-1 β ,并分泌到细胞外基质中^[49]。研究表明,莱菔硫烷可阻断肝细胞中NLRP3炎症体的激活^[50],通过阻断caspase-1的激活和IL-1 β 的分泌,对急性痛风炎症起缓解作用。Yang等^[51]选择C57BL/6小鼠,ig莱菔硫烷1、5、10、30 mg·kg⁻¹,1 h后右足垫注射MSU。结果显示ig莱菔硫烷30 mg·kg⁻¹可减少由MSU晶体引起的足部厚度增加,阻止了MSU晶体诱导的中性粒细胞向足部组织的募集,阻断caspase-1的激活和IL-1 β 的分泌。研究表明,莱菔硫烷可抑制MSU晶体诱导的痛风炎症,其机制与下调NLRP3炎症小体的表达有关。

5 结语

莱菔硫烷作为一种天然的植物化学成分,在抗癌、抗氧化、抗炎和抗肿瘤等方面具有显著活性。糖尿病及其并发症主要表现为高血糖和氧化应激增加;MAFLD发病机制复杂,包括脂代谢紊乱、氧化应激和炎症等;肥胖通常伴随氧化应激和全身低度炎症的发生;痛风发作的特征是IL-1 β 驱动的急性炎症以及剧烈疼痛。其中MAFLD的主要致病因素包括肥胖、胰岛素抵抗、T2DM以及多种引起代谢异常的因素。对于代谢性疾病,莱菔硫烷主要发挥抗炎、抗氧化作用,其作用机制包括减少脂肪积累、改善线粒体功能障碍、调节氧化平衡以及减少炎症因子表达。

Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)-核因子E2相关因子2(Nrf2)-抗氧化反应元件(ARE)信号通路,即Keap1/Nrf2/ARE信号通路,是机体重要的抗氧化应激通路。Nrf2是重要的抗氧化信号调节剂,可作为细胞防御氧化应激的细胞毒性作用的主要防御手段。莱菔硫烷是有效的天然Nrf2诱导剂,当线粒体中ROS生成或脂质过氧化时,Keap1会

感知细胞氧化应激并释放 Nrf2, Nrf2 变为游离状态,使 NQO1、GST、SOD、CAT 等抗氧化剂产生。莱菔硫烷可以通过促进 Nrf2 转录、增强 Nrf2 和 Keap1 解离来调节氧化平衡,减轻氧化应激损伤。莱菔硫烷可通过 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路发挥抗炎、抗氧化作用,相关药理机制研究较为完善,今后可以从这个通路入手,探究更多的作用靶点以揭示其对代谢性疾病的作用机制。

当前,代谢性疾病的病因复杂、发病缓慢且难以治愈,严重危害人类健康。莱菔硫烷作为天然来源的植物化学成分,生物活性好,且作用显著,市场需求日益增加,具有一定的开发潜力。通过大量实验研究,目前对于一些代谢性疾病动物模型的造模方法明确,成功率高,得到的实验结果较为准确,为深入研究药理机制奠定了一定基础。且对于莱菔硫烷的给药剂量也较为明确,为临床用药提供了理论支持。尽管目前已经有一定的研究基础,但主要是通过动物实验和细胞实验进行研究,缺乏人体的研究资料。因此,应通过血清药理学、人体内的药动学、设计严谨的临床研究等对莱菔硫烷调节代谢性疾病的作用靶点及疗效进行深入探讨,为明确其在代谢性疾病防治中的临床应用价值提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heindel J J, Blumberg B, Cave Met al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 68: 3-33.
- [2] Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2568-2569.
- [3] Younossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metabolic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64: 73-84.
- [4] 王玉金,白明悦,田颖,等.莱菔硫烷应用于肿瘤治疗的机制研究[J].*实用肿瘤杂志*, 2021, 36(1): 81-88.
Wang Y J, Bai M Y, Tian Y, et al. The mechanism of application of lysinethione to tumor therapy [J]. *J Pract Oncol*, 2021, 36(1): 81-88.
- [5] Soni K, Kohli K. Sulforaphane-decorated gold nanoparticle for anti-cancer activity: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, 24: 427-438.
- [6] 梁浩,袁其朋,东惠茹.十字花科植物种子中莱菔硫烷含量的比较[J].*中国药理学杂志*, 2004, 16(12): 18-19, 29.
- [7] Liang H, Yuan Q P, Dong H R. Comparison of sulforaphane content in seeds of Cruciferous plant [J]. *Chin Pharm J*, 2004, 16(12): 18-19, 29.
- [8] Janczewski L. Sulforaphane and its bifunctional analogs: Synthesis and biological activity [J]. *Molecules*, 2022, 27 (5): 1750.
- [9] Ioannides C, Konsue N. A principal mechanism for the cancer chemopreventive activity of phenethyl isothiocyanate is modulation of carcinogen metabolism [J]. *Drug Metab Rev*, 2015, 47: 356-373.
- [10] Greco G, Schnekenburger M, Catanzaro E, et al. Discovery of sulforaphane as an inducer of ferroptosis in U-937 leukemia cells: Expanding its anticancer potential [J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 76.
- [11] Lu Z M, Zhang Y L, Xu Y J, et al. mTOR inhibitor PP242 increases antitumor activity of sulforaphane by blocking Akt/mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49: 451-461.
- [12] Canto A, Martínez-González J, Miranda M, et al. Sulforaphane modulates the inflammation and delays neurodegeneration on a retinitis pigmentosa mice model [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 811257.
- [13] Villavicencio-Tejo F, Olesen M A, Aránguiz A, et al. Activation of the Nrf2 pathway prevents mitochondrial dysfunction induced by caspase-3 cleaved tau: Implications for Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(3): 515.
- [14] Ordóñez A A, Bullen C K, Villabona R A F, et al. Sulforaphane exhibits antiviral activity against pandemic SARS-CoV-2 and seasonal HCoV-OC43 coronaviruses in vitro and in mice [J]. *Commun Biol*, 2022, 5: 242.
- [15] Gasparello J, D'Aversa E, Papi C, et al. Sulforaphane inhibits the expression of interleukin-6 and interleukin-8 induced in bronchial epithelial IB3-1 cells by exposure to the SARS-CoV-2 Spike protein [J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153583.
- [16] Castelão-Baptista J P, Barros A, Martins T, et al. Brassica three in one: The potential of by-products against economic waste, environmental hazard, and metabolic disruption in obesity [J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4194.
- [17] Kim Y J, Park S Y, Lee J H. Berberoin ameliorates lipid accumulation through AMPK-mediated regulation of hepatic lipid metabolism and inhibition of adipocyte differentiation [J]. *Life Sci*, 2021, 282: 119668.
- [18] Tian S H, Li X F, Wang Y F, et al. The protective effect of sulforaphane on type II diabetes induced by high-fat diet and low-dosage streptozotocin [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9: 747-756.
- [19] 孙瑶,张英春,田思聪,等.莱菔硫烷对糖尿病及脂肪

- 肝病的调控作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(8): 628-632.
- Sun Y, Zhang Y C, Tian S C, et al. Research progress in regulatory effect of sulforaphane on diabetes and fatty liver disease [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2019, 33(8): 628-632.
- [19] Guerini-de-Souza C, Sattler J A, Martimbianco-de-Assis A, et al. Metabolic effects of sulforaphane oral treatment in streptozotocin-diabetic rats [J]. J Med Food, 2012, 15: 795-801.
- [20] Guerini-de-Souza C, Lisbôa-da-Motta L, Martimbianco-de-Assis A, et al. Sulforaphane ameliorates the insulin responsiveness and the lipid profile but does not alter the antioxidant response in diabetic rats [J]. Food Funct, 2016, 7: 2060-2065.
- [21] Lin Q, Chen O, Wise J P, et al. FGF1 delays the progression of diabetic nephropathy in late-stage type 2 diabetes mouse model by alleviating renal inflammation, fibrosis, and apoptosis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(8): 166414.
- [22] Cui W P, Bai Y, Miao X et al. Prevention of diabetic nephropathy by sulforaphane: Possible role of Nrf2 upregulation and activation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012: 821936.
- [23] Sun Y K, Zhou S S, Guo H, et al. Protective effects of sulforaphane on type 2 diabetes-induced cardiomyopathy via AMPK-mediated activation of lipid metabolic pathways and NRF2 function [J]. Metabolism, 2020, 102: 154002.
- [24] Maeda S, Matsui T, Ojima A, et al. Sulforaphane inhibits advanced glycation end product-induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products [J]. Nutr Res, 2014, 34: 807-813.
- [25] Li S, Yang H W, Chen X L. Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: Activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation [J]. Exp Anim, 2019, 68: 221-231.
- [26] Jiang X, Bai Y, Zhang Z G, et al. Protection by sulforaphane from type 1 diabetes-induced testicular apoptosis is associated with the up-regulation of Nrf2 expression and function [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 279: 198-210.
- [27] Wang Y G, Zhang Z G, Guo W Y, et al. Sulforaphane reduction of testicular apoptotic cell death in diabetic mice is associated with the upregulation of Nrf2 expression and function [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 307: E14- E23.
- [28] Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease [J]. Hepatology, 2018, 67(1): 123-133.
- [29] 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: 202-209.
- [30] 马欣雨, 段婷婷, 徐敬娅, 等. 莱菔硫烷对肝损伤的保护作用及相关机制研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 206-209.
- Ma X Y, Duan T T, Xu J Y, et al. Research advances in the protective effect of sulforaphane against liver injury and related mechanisms [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 206-209.
- [31] Brand M D, Orr A L, Perevoshchikova I V, et al. The role of mitochondrial function and cellular bioenergetics in ageing and disease [J]. Br J Dermatol, 2013, 169(Suppl 2): 1-8.
- [32] 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, 2021, 65: e2170023.
- [33] 赵佳鹤, 马欣雨, 徐敬娅, 等. 莱菔硫烷调节脂肪肝的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1105-1110.
- Zhao J H, Ma X Y, Xu J Y, et al. Research progress on pharmacological effects of sulforaphane in regulating fatty liver disease [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(5): 1105-1110.
- [34] 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.
- [35] 崔家玉, 谢晓慧. 肥胖症的药物治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(2): 163-169.
- Cui J Y, Xie X H. The development of pharmacotherapy for obesity [J]. Chin J New Drugs, 2016, 25(2): 163-169.
- [36] Sakuma S, Yasuda K, Kitahara R, et al. Comparative effects of sulforaphane and allyl isothiocyanate on 3T3-L1 adipogenesis [J]. J Nutr Metab, 2022, 2022: 8705163.
- [37] Tian S H, Wang Y F, Li X F, et al. Sulforaphane regulates glucose and lipid metabolisms in obese mice by restraining JNK and activating insulin and FGF21 signal pathways [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69: 13066-13079.
- [38] Çakır I, Lining P P, Hadley C K, et al. Sulforaphane reduces obesity by reversing leptin resistance [J]. Elife, 2022, 11: e67368.
- [39] Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi S C. Browning of white fat: Novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(1): 61-68.

- [40] Plaza A, Pérez-Castells J, Fernández-Alfonso M S, et al. Cholecystokinin is involved in triglyceride fattyacid uptake by rat adipose tissue [J]. *Endocrinol*, 2018, 236 (3): 137-150.
- [41] Bargut T C L, Souza-Mello V, Aguila M B, et al. Browning of white adipose tissue: Lessons from experimental models [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2017, 31(1): 1-13.
- [42] Herz C T, Kiefer F W. Adipose tissue browning in mice and humans [J]. *Endocrinol*, 2019, 241(3): R97-R109.
- [43] Liu Y L, Fu X Z, Chen Z Y, et al. The protective effects of sulforaphane on high-fat diet-induced obesity in mice through browning of white fat [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 665894.
- [44] Williams E J, Guilleminault L, Berthon B S, et al. Sulforaphane reduces pro-inflammatory response to palmitic acid in monocytes and adipose tissue macrophages [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 104: 108978.
- [45] Safiri S, Kolahi A A, Cross M, et al. Prevalence, Incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990 — 2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72: 1916-1927.
- [46] Wu Z D, Yang X K, He Y S, et al. Environmental factors and risk of gout [J]. *Environ Res*, 2022, 212(Pt C): 113377.
- [47] Liu C X, Zhou M Z, Jiang W J, et al. GPR105-targeted therapy promotes gout resolution as a switch between NETosis and apoptosis of neutrophils [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870183.
- [48] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2006, 440: 237-241.
- [49] Zhao J N, Hu Y Y, Peng J H. Targeting programmed cell death in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): A promising new therapy [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 17 .
- [50] Kiser C, Gonul C P, Olcum M, et al. Inhibitory effects of sulforaphane on NLRP3 inflammasome activation [J]. *Mol Immunol*, 2021, 140: 175-185.
- [51] Yang G, Yeon S H, Lee H E, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by oral treatment with sulforaphane alleviates acute gouty inflammation [J]. *Rheumatology*, 2018, 57: 727-736.

[责任编辑 李红珠]