

· 综述 ·

中药单体抗肝纤维化作用研究进展

郭雨菲 李雪 迟莉

【摘要】 本文通过查阅近几年国内外相关文献,对较为新颖的 10 种中药单体抗肝纤维化的作用及机制进行分析和综述。这 10 种单体包括橙皮苷、羟基红花黄色素 A、灯盏花素、番茄红素、甲基莲心碱、木犀草素、青蒿琥酯、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1、红景天苷,经分析,这 10 种中药单体作用特点各有不同,但对肝纤维化均具有一定的治疗效果;目前对这些中药单体的研究以药效学为主,机制的研究还较少。本文可为未来治疗肝纤维化的新药研发方向提供参考。

【关键词】 肝纤维化; 中药单体; 作用机制

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.09.040

Research advance on the effect of Chinese medicine monomer on anti-hepatic fibrosis GUO Yu-fei, LI Xue, CHI Li. Major of Traditional Chinese Medicine, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: CHI Li, E-mail: 13911824903@163.com

【Abstract】 This paper is to review the recent research progress in domestic and abroad of Chinese medicine monomer for the treatment of liver fibrosis. The effect and mechanism of 10 kinds of traditional Chinese herbal medicine on hepatic fibrosis are analyzed and summarized. The monomer including Hesperidin, Hydroxysafflor yellow A, Breviscopine, Lycopene, Nerefine, Luteolin, Artesunate, Ginsenoside Rg1, Ginsenoside Rb1 and Salidroside. The ten kinds of Chinese medicine monomer have their unique characteristics and all have certain effect in the treatment of liver fibrosis. At present, the study on the Chinese medicine monomer is mainly based on pharmacodynamics, but the mechanism is still less. This paper can provide reference for the future development of new drugs for the treatment of liver fibrosis.

【Key words】 Hepatic fibrosis; Chinese medicine monomer; Mechanism

肝纤维化是多种慢性肝脏疾病的共同阶段。多种因素引起肝细胞的损伤,激活枯否细胞和窦内皮细胞,分泌细胞因子,进而激活肝星状细胞,大量合成以胶原为主的细胞外间质,沉积在肝内,导致肝纤维化的发生。肝纤维化的发生涉及多个细胞的多个环节,目前尚无有效治疗药物。中药具有多靶点、多途径的作用特点,在难治性疾病的治疗方面有一定的优势。本文对近年来较为新颖的中药

单体治疗肝纤维化的报道进行综述。

1 橙皮苷

橙皮苷(hesperidin)为存在于陈皮、柑桔、代代花等柑橘属植物果皮中的黄酮类成分,研究发现其对肝纤维化动物模型有治疗作用。Elshazly SM 等^[1]研究发现橙皮苷不仅能降低二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)诱导的大鼠谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平,而且能抑制模型动物肝脏一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成和谷胱甘肽的表达,200 mg/kg 组优于阳性对照药水飞蓟素,认为橙皮苷对肝纤维化的治疗作用和其抗氧化应激作用密切相关。另一项研究则表明橙皮苷能显著降低四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导肝

基金项目:首都中医药研究专项基金(ZM08);首都医科大学2015年度本科科研创新项目

作者单位:100069 北京,首都医科大学中医药学院[郭雨菲(本科生)、李雪、迟莉]

作者简介:郭雨菲(1995-),女,2014级在读本科生。研究方向:中医基础理论。E-mail:654714030@qq.com

通讯作者:迟莉(1980-),女,博士,讲师。研究方向:肝脏疾病文献和实验研究。E-mail:13911824903@163.com

纤维化大鼠模型的白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和核因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)水平,促进白介素-10(interleukin-10, IL-10)的分泌,降低转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达,因此有理由认为橙皮苷抗肝纤维化的作用不仅和抗氧化作用相关,也和其免疫调节及直接抗纤维化的作用有关^[2]。Xiang Lin 等^[3]研究了橙皮苷衍生物 Hesperetin derivative-7 的抗肝纤维化作用,认为其抑制肝纤维化的机制与靶向作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路部分有关。

2 羟基红花黄色素 A

羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HYSA)是从红花中提取的水溶性单体成分,是活血化瘀的主要效应成分之一,目前在扩张冠状动脉、减轻缺血/再灌注损伤等方面作用研究较多。王艺蓉等^[4]发现 HYSA (10 mg/kg)腹腔注射对 CCl₄诱导的肝纤维化大鼠有治疗作用,其效果优于 1 g/mL 红花注射液,用药后模型大鼠肝组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量显著升高,丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量显著降低,其机制既可能和 HYSA 抗氧化的作用有关,也有学者研究发现 HYSA 对肝纤维化大鼠的 TGF- β 1 和 CTGF 有抑制作用^[5],提示 HYSA 抗肝纤维化的作用也应是多靶点、多途径进行。

3 灯盏花素

灯盏花素(brevicapsin)以灯盏花乙素为主要成分,是灯盏花中的黄酮类成分,具有保护心脑血管、抗肿瘤等作用,对多种纤维化疾病动物模型如肺纤维化、肾间质纤维化、肝纤维化等也有治疗作用。王银辉等^[6]观察灯盏花素对猪血清诱导的肝纤维化大鼠模型的作用,发现其能降低模型大鼠血清 ALT、AST、透明质酸(hyaluronic acid, HA)和层粘连蛋白(laminin protein, LN)的水平,也能抑制肝组织 I 和 III 型胶原的表达。孟庆媛等^[7]研究发现灯盏花素能降低肝纤维化大鼠模型基质金属蛋白酶 13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)的表达水平,而且能够抑制 Caspase-3、NF- κ B p65 的表达,提示其机制可能是通过抑制星形细胞的激活,促使其凋亡,并

促进胶原的降解而达到抗肝纤维化作用^[8]。

4 番茄红素

番茄红素(lycopene)是存在于成熟番茄中的一种色素,具有良好的抗氧化活性。Kitade Y^[9]等在 2002 年即发现 0.005% 的番茄红素能减轻长伊万斯大鼠肝纤维化的程度。赵凯^[10]研究发现番茄红素对刀豆蛋白 A (concanavalin A, Con A)诱导的小鼠肝纤维化也有治疗作用,认为其可能是通过减轻氧化损伤、保护肝细胞等作用减轻模型动物的肝纤维化程度。张楠楠等^[11]研究也证实,番茄红素能降低 CCl₄诱导的肝损伤小鼠模型肝组织匀浆中超氧化物歧化酶(superoxide Dismutase, SOD)活力和丙二醛(malondialdehyde, MDA)和乳酸脱氢酶活性。以上研究都提示番茄红素抗肝纤维化的机制可能与抗氧化作用有关。

5 甲基莲心碱

甲基莲心碱(nerefine)是从莲子中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱。以往研究发现甲基莲心碱可通过抗炎、抗氧化等作用抑制肺纤维化的发生,最近研究者发现甲基莲心碱对肝纤维化也有一定治疗作用。Chen MS 等^[12]发现甲基莲心碱能减轻 CCl₄诱导的肝纤维化小鼠的纤维化程度。另有研究者发现甲基莲心碱可抑制 HSC-T6 细胞的活化并诱导细胞凋亡,其途径可能是作用于细胞线粒体,促进 bax 和 caspase 3 的表达,进而促进星形细胞的凋亡^[13]。

6 木犀草素

木犀草素(luteolin)以糖苷的形式存在于野菊花、金银花、紫苏等多种药用植物中,具有抗炎、抗过敏等作用。研究发现木犀草素对肝纤维化和肺纤维化动物模型均有治疗作用。Domitrović R 等^[14]发现木犀草素对 CCl₄诱导的肝纤维化动物模型有治疗作用。Li J 等^[15]研究发现木犀草素对 CCl₄、DMN 和胆管结扎三种方式诱导的肝纤维化动物模型都有治疗作用。李星霞等^[16]认为木犀草素抗肝纤维化的作用与抑制肝脏上皮间质转化有关。

7 青蒿琥酯

青蒿琥酯(artemisinin)存在于黄花蒿叶中,具有良好的抗疟疾作用。目前研究发现青蒿琥酯对肺

纤维化和肝纤维化都有治疗作用。Xu Y 等^[17]等发现青蒿琥酯能显著减轻牛血清白蛋白诱导的肝纤维化大鼠的病变程度,抑制 MMP-2、MMP-9、 α -平滑肌动蛋白和 I 型胶原的表达,促进 MMP-13 表达,提示其抗肝纤维化的作用可能和其对胶原纤维的降解有关系。也有研究发现青蒿琥酯能抑制肝 Kupffer 细胞分泌肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、TGF- β 1 和白介素-6 等致肝纤维化相关细胞因子,抑制肝 Kupffer 细胞的活化^[18]。此外青蒿琥酯还可抑制肝星状细胞系 LX-2 胶原的生成和 KLF6 蛋白的表达^[19]。

8 人参皂苷 Rg1 和 Rb1

Rg1 和 Rb1 是存在于人参、西洋参、三七等根茎中的四环三萜类成分,是上述药物发挥药理作用的重要活性成分。Li JP 等^[20]发现 Rg1 对酒精和 CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠模型有治疗作用,能显著提高肝组织中抗氧化酶 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的活力,降低 MDA 水平,并且显著增加了 Nrf2 的核移位,敲除 Nrf2 基因可大大减弱 Rg1 抗肝纤维化的作用。Geng J 等^[21]发现 Rg1 对 TAA 诱导的肝纤维化大鼠模型也有治疗作用,体外实验结果表明 Rg1 能抑制 PDGF-BB 诱导的星形细胞的增殖、活化,减少活性氧簇的产生。肝线粒体质子跨膜转运能力下降和线粒体膜的流动性下降是导致肝纤维化的重要原因之一,Rg1 可以通过增加肝线粒体质子跨膜转运能力和线粒体膜的流动性而防治肝纤维化^[22],Rg1 促线粒体质子跨膜转运的作用强于三七总甙^[23]。Hou YL 等^[24]研究发现 50 mg/kg 的 Rb1 对 CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠模型有治疗作用,能降低 IL-1 β 、前列腺素 E2 水平,下调 TIMP-1 水平。Lo YT 等^[25]研究发现人参皂苷 Rb1 5 ~ 40 $\mu\text{g/mL}$ 能显著抑制胶原的分泌,减少细胞 α -SMA 的表达,降低 TGF- β 1、MMP-2、TIMP-1 等分泌,推测 Rb1 可能是通过抑制星形细胞的活化、增殖和胶原的表达而发挥抑制纤维化作用。

9 红景天苷

红景天苷 (salidroside) 是红景天属景天科植物的活性成分之一,已有大量研究表明其具抗氧化作用,近年来发现其有较好的抗纤维化作用。陈磊^[26]发现红景天苷能明显减轻 CCl_4 诱导的肝纤维化小

鼠模型的纤维化程度,对脂多糖诱导的 HSC-T6 细胞的一氧化氮 NO 通路有抑制作用,其机制可能是作用于 ROS 相关的 TGF- β 1、MPP/TIMP、NF- κ B 通路。Ouyang J 等^[27]用红景天苷和骨髓干细胞协同治疗肝纤维化,在细胞水平上发现红景天苷 10 μM 及以上浓度具有单独诱导 MSCs 分化为肝细胞的作用,动物水平上发现红景天苷能保护肝纤维化大鼠模型受损肝细胞,抑制胶原合成,红景天苷和 MSCs 合用产生协同作用,既可提高移植 MSCs 的成活、增殖和分化能力,又可明显改善肝功能,逆转肝纤维化。除此之外,红景天苷对乙醛诱导的肝星形细胞增殖^[28]和 PDGF-BB 诱导的肝星形细胞迁移都有作用^[29]。据此推测,红景天苷是有前景的一种治疗肝纤维化的中药单体。

10 结语

肝纤维化的发生是一个复杂的病理过程。Christian Trautwein 等^[30]认为肝纤维化的最终解决途径应是不同途径和不同靶点药物的联合应用。中药单体的药理作用广泛,可从多环节、多靶点抑制疾病的进展。从有前景的中药单体出发,研究开发新型的抗肝纤维化药物非常有意义。目前对中药单体抗肝纤维化的作用研究已经取得了一定成就,但其机制阐述仍不够明确,有些单体还停留在药效学水平的研究阶段。对有价值的抗肝纤维化中药单体深入研究,阐述其作用机制,是今后研究的重要内容。

参 考 文 献

- [1] Elshazly SM, Mahmoud AA. Antifibrotic activity of hesperidin against dimethylnitrosamine -induced liver fibrosis in rats [J]. Naunyn-schmiedeberg's archives of pharmacology, 2014, 387(6): 559-567.
- [2] Pérez-Vargas JE, Zarco N, Shibayama M, et al. Hesperidin prevents liver fibrosis in rats by decreasing the expression of nuclear factor- κ B, transforming growth factor- β and connective tissue growth factor [J]. Pharmacology, 2014, 94(1-2): 80-89.
- [3] Xiang Lin, Ling-Na Kong, Cheng Huang, et al. Hesperetin derivative-7 inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting Wnt/ β -catenin pathway [J]. Immunopharmacol, 2015, 25(2): 311-320.
- [4] 王艺蓉, 李雅娜, 李京敏, 等. 羟基红花黄色素 A 对肝纤维化大鼠血清学指标及脂质过氧化的影响 [J]. 四川解剖学杂志, 2011, 19(1): 1-4.
- [5] 李红星, 王东, 时彦, 等. 羟基红花黄色素 A 对实验性大鼠肝纤维化 TGF- β 1-CTGF 的影响 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2014, 8(4): 652-655.

- [6] 王银辉, 耿玲, 李辉. 灯盏乙素抗大鼠肝纤维化作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 1999-2003.
- [7] 孟庆媛, 苏亚楠, 郭梦凡, 等. 灯盏花素对肝纤维化模型大鼠 MMP-13 及 TIMP-1 表达的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(3): 96-97.
- [8] 林明华, 孟庆媛, 郭梦凡. 灯盏花素干预大鼠肝星状细胞 Caspase-3、NF- κ B 表达的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(5): 46-48.
- [9] Kitade Y, Watanabe S, Masaki T, et al. Inhibition of liver fibrosis in LEC rats by a carotenoid, lycopene, or a herbal medicine, Sho-saiko-to [J]. Hepatol Research, 2002, 22(3): 196-205.
- [10] 赵凯. 番茄红素对小鼠肝纤维化的保护作用[J]. 江苏大学学报(医学版), 2014, 24(4): 290-293.
- [11] 张楠楠, 陶瑾, 姜民, 等. 番茄红素对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(1): 14-17.
- [12] Chen MS, Zhang JH, Wang JL, et al. Anti-fibrotic effects of neferine on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in mice [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(2): 231-240.
- [13] Ding H, Shi J, Wang Y, et al. Neferine inhibits cultured hepatic stellate cell activation and facilitates apoptosis: A possible molecular mechanism [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650(1): 163-169.
- [14] Domitrović R, Jakovac H, Tomac J, et al. Liver fibrosis in mice induced by carbon tetrachloride and its reversion by luteolin[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 241(3): 311-321.
- [15] Li J, Li X, Xu W, et al. Antifibrotic effects of luteolin on hepatic stellate cells and liver fibrosis by targeting AKT/mTOR/p70S6K and TGF β /Smad signalling pathways [J]. Liver Int, 2015, 35(4): 1222-1233.
- [16] 李星霞, 李婕, 王绍展, 等. 木犀草素对肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的抑制作用[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1729-1732.
- [17] Xu Y, Liu W, Fang B, et al. Artesunate ameliorates hepatic fibrosis induced by bovine serum albumin in rats through regulating matrix metalloproteinases [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 744: 1-9.
- [18] 张晓燕, 马淑晶, 徐亚洁, 等. 青蒿琥酯对人源肝星状细胞 LX-2 增殖、胶原产生以及 KLF6 表达的影响[J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(4): 257-259.
- [19] 张晓勇, 周春祥. 青蒿琥酯对大鼠肝 Kupffer 细胞分泌肝纤维化相关细胞因子的影响[J]. 安徽医学, 2014, 35(10): 1437-1439.
- [20] Li JP, Gao Y, Chu SF, et al. Nrf2 pathway activation contributes to anti-fibrosis effects of ginsenoside Rg1 in a rat model of alcohol- and CCl4-induced hepatic fibrosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(8): 1031-1044.
- [21] Geng J, Peng W, Huang Y, et al. Ginsenoside-Rg1 from Panax notoginseng prevents hepatic fibrosis induced by thioacetamide in rats [J]. European Journal of Pharmacology, 2010, 634(1-3): 162-169.
- [22] 李剑瑜, 刘鹏年, 张霞, 等. 三七皂苷 Rg1 对肝纤维化大鼠线粒体质子跨膜转运的作用机制[J]. 环球中医药, 2015, 8(5): 523-526.
- [23] 董向前, 段丽平, 梁兵, 等. 人参皂苷 Rg1 和 Rb1 抗肝纤维化的体视学研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 43(27): 3599-3616.
- [24] YL Hou, YH Tsai, YH Lin, et al. Ginseng extract and ginsenoside Rb1 attenuate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14(1): 1-11.
- [25] Lo YT, Tsai YH, Wu SJ, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits cell activation and liver fibrosis in rat hepatic stellate cells [J]. J Med Food, 2011, 14(10): 1135-1143.
- [26] 陈磊. 红景天苷抗肝纤维化: 涉及 ROS 相关的 TGF- β 1, NF- κ B, MMPs/TIMPs 及 NO 通路[D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [27] Ouyang J, Gao Z, Ren Z, et al. Synergistic effects of rMSCs and salidroside on the experimental hepatic fibrosis [J]. Pharmazie, 2010, 65(8): 607-613.
- [28] 殷鹏昌. 红景天苷和沙棘黄酮对乙醛诱导肝星状细胞增殖的影响[D]. 西宁: 青海大学, 2014.
- [29] 张展, 徐列明. 红景天苷抑制肝星状细胞迁移的作用机制研究[C]//第二届国际中西医结合肝病学术会议论文汇编, 2010: 3.
- [30] Christian Trautwein, Scott L. Friedman, Detlef Schuppan, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment [J]. Journal of Hepatology, 2015, 62(1): 15-24.

(收稿日期: 2015-12-15)

(本文编辑: 韩虹娟)

· 启事 ·

本刊“综述”栏目征稿

《环球中医药》杂志一贯重视综述文章,辟有“综述”栏目。综述是作者通过广泛的查阅文献吸收经验、教训,为自己的课题研究进行充分的准备的过程。可以帮助读者较短时间内了解掌握相关研究课题的研究现状、争论焦点、已解决和尚未解决的问题、前景展望,寻找科研课题的研究线索。

本刊“综述”栏目文章格式要求:(1)须有中、英文摘要;(2)正文不少于 4000 汉字;(3)近 5 年文献不少于 65%;(4)须综中有述,有作者的见解和评议;(5)可以有西医内容,但主体必须是中医药相关研究。

海外学者十分看重综述的写作,本刊既欢迎某领域有一定造诣的专家撰写述评、综述,同样欢迎年轻学子把课题开题资料认真整理,写作综述投稿。对于观点新颖、写作优秀的综述,本刊会先于其他栏目文章,优先安排刊期。