

中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展

吴艳玲, 廉丽花, 南极星

■背景资料

肝损伤和肝纤维化是临床多发病和常见病, 目前现代医学缺乏较为理想的治疗药物。近年研究表明多种中药有效成分对于肝损伤和肝纤维化具有一定的预防和治疗作用, 作用机制与保护肝细胞、抗氧化以及抗炎相关。

吴艳玲, 廉丽花, 南极星, 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室 延边大学药学院 吉林省延吉市 133002

南极星, 教授, 主要从事中药肝保护与抗肝纤维化研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260497, 81360658, 81460564; 吉林省科技厅基金资助项目, No. 20140311042YY; 吉林省教育厅“十二五”科学技术研究基金资助项目, No. 2015-26; 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室国家级优秀中青年培育基金项目, No. NRFM-YF201605.

作者贡献分布: 课题设计由南极星教授完成; 论文写作由南极星教授与吴艳玲执笔; 研究过程由南极星教授、吴艳玲及廉丽花共同完成。

通讯作者: 南极星, 教授, 133002, 吉林省延吉市公园路977号, 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室, 延边大学药学院, jxnan@ybu.edu.cn
电话: 0433-2435061
传真: 0433-2435072

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-10-28

Protective effects of Chinese traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved

Yan-Ling Wu, Li-Hua Lian, Ji-Xing Nan

Yan-Ling Wu, Li-Hua Lian, Ji-Xing Nan, Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education; College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260497, 81360658, and 81460564; Scientific Research Fund of Science and Technology Department of Jilin Province, No. 20140311042YY;

Scientific Research Fund of Education Department of Jilin Province, No. 2015-26; Outstanding Young Talent Cultivation Fund of Key Laboratory at Yanbian University, No. NRFM-YF201605.

Correspondence to: Ji-Xing Nan, Professor, Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education, College of Pharmacy, Yanbian University, 977 Gongyuan Road, Yanji 133002, Jilin Province, China. jxnan@ybu.edu.cn

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-10-28

Abstract

Liver injury and liver fibrosis are clinically common, and there is currently a lack of ideal drugs for these conditions. Recent studies have indicated that the effective components of traditional Chinese medicine show certain efficacy in prevention and treatment of liver injury and liver fibrosis, and the mechanisms are related to the protection of liver cells, anti-oxidation and anti-inflammation. This paper discusses the protective effects of the effective components of traditional Chinese medicine against liver injury and liver fibrosis and the mechanisms involved, with an aim to promote the development of therapeutic drugs for liver injury and liver fibrosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine; Liver injury; Liver fibrosis; Mechanism

Wu YL, Lian LH, Nan JX. Protective effects of Chinese

□同行评议者

张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(30): 4144-4150 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i30.4144>

摘要

肝损伤和肝纤维化是临床多发病和常见病, 目前现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 近年研究表明多种中药有效成分对于肝损伤和肝纤维化具有一定的预防和治疗作用, 作用机制与保护肝细胞、抗氧化以及抗炎相关. 本文对中药有效成分抗肝损伤和抗肝纤维化的作用及机制进行总结, 期望对预防和治疗肝损伤和肝纤维化以及治疗药物的研发起到一定的推动作用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中药; 肝损伤; 肝纤维化; 作用机制

核心提要: 总结刺五加、红景天、龙胆等中药有效成分抗肝损伤和抗肝纤维化的作用及机制, 为肝损伤及肝纤维化防治提供了丰富的有新意的中药有效成分信息, 推动肝损伤及肝纤维化防治研发新药.

吴艳玲, 廉丽花, 南极星. 中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(30): 4144-4150 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i30.4144>

0 引言

肝损伤及肝纤维化的防治一直是临床研究热点. 目前, 现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 基于中医药的长期肝病临床治疗经验, 研发中药有效成分/组分, 是探寻治疗肝损伤和肝纤维化的捷径. 天然中药成分复杂, 阐明确切作用机制较为困难, 但多途径、多层次、多靶点的综合药理作用是中药的优势. 因此, 深入研究中药组分/有效成分, 可为阐明中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化的物质基础提供更多科学依据.

1 中药有效成分及组分抗肝损伤研究

1.1 肝损伤 肝损伤是一种递进性破坏性肝病, 可在急性/慢性肝病、其他系统器官衰竭等的过

程中发生^[1]. 肝损伤原因可包括药物性肝损伤、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、休克或低灌注, 另外有近20%的肝损伤无病因可寻^[2-4]. 欧美国家, 对乙酰氨基酚过量服用和其他药物毒性是导致肝损伤最常见的原因^[5,6]. 我国则以病毒性肝炎为主, 约占75%左右^[7]. 诱发的原因虽然各异, 但临床表现颇为相似. 寻找有效的治疗药物及药物作用靶点已成为研究者们的重要课题^[8,9].

1.2 肝损伤的治疗 临床上肝损伤的治疗以针对不同基础病因进行药物治疗, 但可供选择的药物非常少. 目前较公认N-乙酰半胱氨酸作为自由基消除剂, 可消除对乙酰氨基酚中毒症状. 临床多以维生素类、核苷类似物、护肝降酶药物、干扰素- α (interferon- α , IFN- α)为主. 若为药物性肝损伤, 治疗以停药及对症支持治疗为主. 病毒性肝炎引起肝损伤可给予核苷类似物(如拉米夫啉/恩替卡韦)抗病毒治疗, 但尚缺乏大样本研究资料. 研发安全有效抗肝损伤药物, 明确其作用机制和作用靶点, 是临床合理用药的迫切需要.

1.2.1 刺五加酸: 刺五加酸是由朝鲜刺五加的根皮部提取的一种海松二烯二萜类物质. 常用于滋补剂和镇静剂, 还可以用于治疗风湿病和糖尿病. 目前已发现刺五加酸可以抑制致炎细胞因子, 如白介素-1(interleukin-1, IL-1), 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-8等, 包括许多炎症介质和合成与释放^[10-16]. 刺五加酸对CCl₄、对乙酰氨基酚以及D-氨基半乳糖/内毒素诱导肝损伤均具有较好的肝保护作用. 给药后动物血清生化指标和病理组织变化均获得大幅改善. 在急性肝衰竭模型中, 刺五加酸显著降低血清转氨酶、TNF- α 、一氧化氮(nitric oxide, NO)以及过氧化物指标. 研究发现刺五加酸通过抗氧化作用、调控细胞凋亡途径以及小分子NO、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)等干预机制发挥肝保护作用^[17,18]. HIF-1 α 是介导细胞对缺氧微环境进行适应性反应的关键性转录调控因子, 与肝损伤的发生、发展密切相关, 可见通过抑制HIF-1 α 活性可能是刺五加酸肝保护作用的核心^[19]. D-氨基半乳糖/内毒素诱导肝损伤模型中, 刺五加酸减轻TLR4依赖性的细胞因子的释放^[20]. 民间刺五加与人参具有相似的疗效和作用, 刺五加酸作为刺五加中有效成分, 不仅

■ 研究前沿

中药有效成分或组分抗肝损伤及肝纤维化药物的研究多停留于治疗效果观察层次上, 在揭示治疗作用机制研究的深度和广度上还较为欠缺, 亟待从分子水平上阐明其调控信号转导的途径.

□ 相关报道
刺五加酸、红景天苷、龙胆苦苷、百里香酚、白桦脂醇和白桦脂酸等中药有效成分具有较好的肝保护和抗肝纤维化作用, 并对其作用机制也进行了深入的研究。

本身几乎没有毒性, 而且表现出较好的肝保护作用, 对于刺五加酸以及刺五加传统中药材的临床应用具有重要的意义。

1.2.2 红景天苷: 高山红景天具有抗疲劳、抗缺氧、抗衰老、抗辐射、防肿瘤及消炎、解毒、提高自身免疫力作用, 在国内主要用于高山缺氧症的治疗。红景天苷是高山红景天主要成分之一。现代药理研究^[21]表明红景天苷改善对心肌缺血、抑制心肌细胞凋亡、维持细胞膜稳定性和抗氧化能力、抑制大鼠缺血再灌注引起的IL及TNF表达、提高运动疲劳大鼠的耐力、抑制I型胶原、透明质酸和层黏连蛋白分泌以及抑制人脐静脉内皮细胞等药理作用。研究证实红景天苷对急性肝衰竭具有较好的保护作用, 有效降低谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST), 抑制细胞凋亡, 且这种抑制作用具有明显的量效关系。同时分别在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤动物模型组织切片中发现HIF-1 α 的表达^[22]。红景天苷对肝损伤中HIF-1 α 表达的抑制作用也是其抗缺氧作用的表现。另外, 研究^[23]发现红景天苷对刀豆蛋白A诱导肝损伤具有保护作用, 保护机制可能与红景天苷抑制趋化因子CXCL-10表达、降低CD4⁺T及CD8⁺T淋巴细胞在肝脏组织浸润, 以及抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65和I κ B α 表达, 调控TNF- α 、IFN- γ 、IL-6及IL-10等炎症因子分泌有关。红景天苷对吗啡诱导肝损伤发挥预防保护作用, 其机制可能与其抗氧化性质相关^[24]。

1.2.3 龙胆苦苷: 龙胆苦苷是东北龙胆主要有效成分, 具有保护肝脏、抗氧化、抗炎以及抗肿瘤等作用。研究发现龙胆苦苷对D-氨基半乳糖/内毒素诱导的肝损伤具有明显保护作用, 而且该作用与抗凋亡有关。龙胆苦苷显著降低血清转氨酶浓度和脂质过氧化产物水平, 降低小鼠血清TNF- α 水平, 通过抑制Caspase 3和PARP裂解, 抑制Caspase 8和9的裂解, 降低细胞质内细胞色素C, 增高Bax和Bcl-2比值, 阻断JNK和ERK被磷酸化, 从而减轻D-氨基半乳糖/内毒素所致肝细胞凋亡^[25]。体外研究发现龙胆苦苷对人肝细胞中CYP1A2、CYP3A4和CYP2B6无明显诱导作用, 对CYP2A6和CYP2E1抑制呈剂量依赖关系, 结果表明龙胆苦苷对肝脏的保护作用与其对P450酶的影响无关, 对CYP2A6影响

值得进一步研究^[26]。龙胆苦苷对CCl₄诱导肝损伤具有明显的保护作用, 降低血清转氨酶, 增加肝组织过氧化物酶活力, 提高胆红素含量^[27-30]。东北龙胆提取物也可以改善对乙酰氨基酚诱导肝损伤, 通过维持肝脏内抗氧化物平衡和抗凋亡活性、抑制JNK/Erk MAPK通路, 从而达到肝保护效果^[31]。

1.2.4 垂盆草: 垂盆草是景天科植物, 具有利湿退黄、清热解毒之功效, 临床上单品用于治疗传染性肝炎, 包括黄疸型肝炎、迁延性肝炎, 慢性肝炎活动期, 对降低血清转氨酶有一定作用。研究发现垂盆草提取物对D-氨基半乳糖/内毒素所致小鼠肝损伤具有较好的肝保护作用, 降低小鼠死亡率并降低了TNF- α 水平和血清转氨酶, 减少肝细胞凋亡和阻断了DNA片段化和Caspase 3裂解。另外, 垂盆草提取物抑制了TLR4表达, 降低MAPK信号通路的磷酸化, 并抑制NF- κ B转录因子活性。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的RAW264.7细胞中, 垂盆草提取物可以抑制TLR4表达, 降低TNF- α 分泌^[32]。垂盆草提取物对乙醇诱导小鼠肝损伤具有保护作用, 可降低血清转氨酶, 调控氧化应激^[33]。CCl₄诱导小鼠肝损伤模型纵, 垂盆草也表现出较好的保护作用, 显著降低血浆转氨酶和乳酸脱氢酶, 提高小鼠肝损伤模型生存率^[34]。垂盆草由于降低血浆转氨酶效果突出^[35], 临床上常用于保肝降酶药物使用。

1.2.5 黄芩素: 黄芩素是黄芩中主要有效成分, 是一种天然类黄酮物质, 具有抗炎、解热作用。预处理黄芩素可有效预防D-氨基半乳糖/内毒素所致小鼠肝损伤, 黄芩素能够降低血清AST和ALT水平, 降低TNF- α 和NO的水平以及iNOS的表达。黄芩素通过保护线粒体功能, 升高Bcl-2和Bax比例, 降低细胞质内细胞色素C表达以及阻断I κ B α 、ERK和JNK磷酸化而抑制了D-氨基半乳糖/内毒素所致肝细胞凋亡。此外, 黄芩素能够激活c-FLIPL、XIAP and cIAP2的表达, 从而阻断NF- κ B信号分子。结果表明黄芩素能够抑制细胞凋亡从而起到治疗急性肝损伤的作用^[36]。黄芩素通过调控TNF- α 和IL-6通路加速肝脏再生, 改善CCl₄诱导小鼠肝损伤^[37]。黄芩素选择性诱导活化的淋巴细胞凋亡和抑制刀豆蛋白A诱导肝损伤, 抑制血清TNF- α 和IFN- γ 水平, 降低单核细胞肝脏浸润, 促进肝脏浸润单核细胞和脾细胞的凋亡率; 体

外同样促进小鼠脾细胞、刀豆蛋白A刺激脾细胞、LPS刺激小鼠脾细胞的凋亡^[38]。黄芩素可以防止脓毒症引起的肝损伤,改善脓毒症小鼠的存活,其保护作用机制与其减少炎症反应,抑制肝细胞凋亡,并抑制MAPK和NF- κ B的激活有关^[39]。黄芩素可降低心肌缺血再灌注诱导的肝损伤,降低血清转氨酶和TNF- α 、IL-1水平,增加肝脏Bcl-2降低Bax表达,促进Akt和Erk磷酸化,结果提示在急性心肌梗死和心脏手术中黄芩素可用于预防肝损伤^[40]。

2 中药有效成分及组分抗肝纤维化作用机制研究

2.1 肝纤维化及动物模型 肝纤维化是肝脏对各种刺激因素(肝炎病毒、肝脏感染、毒性损伤等)所致慢性损伤的修复过程,是一种损伤愈合反应,表征为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积^[41]。肝纤维化为一可逆过程,不及时治疗可进展为失代偿期肝硬化,以及各种终末期肝病并发症,严重者只能依靠肝移植等方法维持生命。因此,阻断/逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的一个非常重要的目标。ECM主要来源于肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs)。正常情况下HSCs呈静止状态,在肝脏中生理功能主要参与维生素A的代谢,储存脂肪的功能,HSCs的胞浆中含有视黄酯、甘油三酯和胆固醇酯的脂滴。肝脏损伤时,HSCs被激活并转化为肌成纤维样细胞,失去其脂滴内容物、增殖、进入纤维形成过程^[42]。

2.2 肝纤维化的治疗 随着对肝纤维化发生机制认识的不断深入,特别是对ECM的合成与降解的调控有了更多的了解,人们提出了在各环节上进行治疗的方法,但目前多数仍处于实验研究阶段,经过临床研究者较少,证明临床有效者更少。肝纤维化的形成机制非常复杂,许多体外及动物实验证实有效的治疗手段,用于临床后并未达到预期效果。理想的抗肝纤维化药物及手段应仅作用于肝脏,通过某种调控作用特异性抑制胶原等,而对机体无其他不良反应^[43]。因此,开发作用靶点明确、安全有效、无不良反应的中药有效成分为主的抗肝纤维化药物是临床亟待解决的问题。

2.2.1 刺五加酸: 刺五加酸可能通过激活LXR α 和LXR β 抑制NF- κ B的核转录进而改善CCl₄诱导的肝纤维化,体外通过激活LXR β 抑制HSCs

的激活。刺五加酸抑制CCl₄导致的肝纤维化小鼠血清中ALT、AST、TNF- α 活力的升高,降低 α -SMA、Collagen-1的表达,调整MMP-13/TIMP-1,上调LXR α 和LXR β 表达,同时抑制NF- κ B核转录;刺五加酸体外显著抑制TGF- β 刺激的 α -SMA表达,同时显著增加LXR β 表达,与LXR激动剂GW3965相似,可显著活化LXR表达,促进NF- κ B p65从细胞浆转录到细胞核。结果表明刺五加酸是一种天然LXR β 激动剂,通过增加LXR活性,抑制 α -SMA、Collagen-1表达,也可能通过调控NF- κ B的核转录抑制HSCs的激活,进一步表明刺五加酸在抗肝纤维化中具有潜在的治疗价值^[44]。

2.2.2 百里香醌: 百里香醌(thymoquinone, TQ)是黑种草中一种主要活性成分,东北霍香中也含量较高。很多体内外结果表明TQ具有抑制多肿瘤细胞生长的作用。近年发现TQ对肝纤维化具有较好的调控作用。TQ有效改善硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导小鼠肝纤维化,显著逆转肝组织损伤,减少TAA造成炎症浸润和细胞外基质蛋白的沉积,降低 α -SMA、Collagen-1的表达,下调TIMP-1;对TQ降低TAA诱导肝纤维化机制研究中发现其能够降低TLR4的升高以及PI3K的磷酸化,同时增加LKB1-AMPK的磷酸化,体内表明TQ通过调控LKB1-AMPK信号通路改善肝纤维化^[45]。体外实验结果表明,TQ能够有效降低HSCs细胞活性。TQ能够抑制CD14、TLR4的蛋白水平。同时,TQ明显抑制PI3K/Akt的磷酸化,以及Collagen-1、 α -SMA蛋白的表达^[46]。可见TQ可能是肝纤维化治疗的一个潜在候选药物。另外研究也发现TQ对CCl₄诱导肝纤维化模型也具有较好的改善作用,TQ显著降低COL1A1和 α -SMA mRNA表达水平;体外TQ显著降低活化HSC和LX2细胞 α -SMA mRNA水平,降低IL-6、MCP-1 mRNA表达从而抑制LPS诱导LX-2细胞炎症反应,其抗炎作用可能与降低NF- κ B活性有关^[47]。

2.2.3 白桦脂醇和白桦脂酸: 白桦脂醇和白桦脂酸由白桦树皮中提取获得,白桦脂酸可由白桦脂醇合成,具有消炎、抗病毒、抑制头发纤维中蛋白质溶解等活性,目前广泛应用于食品、化妆品及医药等行业。白桦脂酸对TAA诱导大鼠肝纤维化表现较好的预防和治疗作用,白桦脂酸通过衰减TAA介导的肝组

创新盘点
针对中药有效成分肝保护和抗肝纤维化作用进行总结提炼,可以为临床成药提供参考依据。

应用要点

近年已发现不少抗肝损伤和肝纤维化的中药组分和有效成分, 必将为中医药发展带来新的契机, 并打下了良好的基础。相信中医药的进一步深入研究必将有所创新, 阐明中药抗肝损伤和肝纤维化的调控机制和物质基础, 最终将服务于临床。

组织中羟脯氨酸和 α -SMA的增加改善肝纤维化; 在体外实验中, 白桦脂酸能够有效地降低TNF- α 诱导的大鼠HSCs的活性, 同时又在人正常的细胞中表现出较低的毒性。此外, 白桦脂酸能显著减弱TIMP-1和 α -SMA的表达同时又能增加MMP-13的表达。白桦脂酸也能抑制TLR4、MyD88的表达, 抑制NF- κ B的活化, 具有明显的时间依赖性。研究^[48]表明, 白桦脂酸通过调节TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路进而达到抗肝纤维化的作用。另有研究^[49]表明白桦脂醇和白桦脂酸可以降低大鼠HSCs α -SMA和Collagen-1表达, 抑制活性氧、TNF- α 、TGF- β , 调控MMP-2和TIMP1、TIMP-2。体外研究发现保护大鼠HSCs不受乙醛诱导毒性影响的是白桦脂醇而不是白桦脂酸, 但白桦脂醇和白桦脂酸均能抑制乙醛诱导大鼠HSCs释放ROS, 抑制细胞迁移, 下调一圈又到产生的TIMP-1和TIMP-2, 结果可见白桦脂醇和白桦脂酸均可抑制乙醛诱导的HSCs活化。白桦脂醇和白桦脂酸可抑制乙醇诱导HSC活化, 发挥抗氧化剂作用, 抑制细胞因子产生, 抑制TGF- β 和NF- κ B的信号转导途径。白桦脂醇抑制JNK和p38 MAPK信号转导, 而白桦脂酸仅抑制JNK^[50]。以白桦脂醇、白桦脂酸为代表的三萜类物质, 可能通过一定组方后会成果更有希望的抗纤维化治疗药物。

3 结论

中药有效成分/组分抗肝损伤及肝纤维化药物的研究多停留于治疗效果的观察层次上, 在揭示治疗作用机制研究的深度和广度上还较为欠缺, 从分子水平上阐明其调控信号转导途径的研究还不够。肝脏疾病发展较为复杂, 病程进展是动态过程, 真正实现肝脏损伤的修复和肝纤维化的逆转, 任重道远。

近年已发现不少抗肝损伤和肝纤维化的中药组分和有效成分, 如扶正化癥片, 美国II期临床验证了较好的药物安全性和患者耐受性, 也为中医药发展带来新的契机, 并打下了良好的基础。相信中医药的进一步深入研究必将有所创新, 阐明中药抗肝损伤和肝纤维化的调控机制和物质基础, 最终将服务于临床。

4 参考文献

- Zhang J, Gao S, Duan Z, Hu KQ. Overview on acute-on-chronic liver failure. *Front Med* 2016; 10:

- 1-17 [PMID: 26976617 DOI: 10.4254/wjh.v8.i7.345]
- Galun E, Axelrod JH. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 345-358 [PMID: 12421677 DOI: 10.1016/S0167-4889(02)00326-9]
- Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 203-215 [PMID: 14523674 DOI: 10.1055/s-2003-42639]
- Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015; 17: [PMID: 26712744 DOI: 10.3390/ijms17010014]
- Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1135-1151 [PMID: 17451560 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x]
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schjødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-1372 [PMID: 16317692 DOI: 10.1002/hep.20948]
- Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1127-1134 [PMID: 17406349 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603649]
- Chen M, Suzuki A, Thakkar S, Yu K, Hu C, Tong W. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016; 21: 648-653 [PMID: 26948801 DOI: 10.1016/j.drudis.2016.02.015]
- Tan HY, San-Marina S, Wang N, Hong M, Li S, Li L, Cheung F, Wen XY, Feng Y. Preclinical Models for Investigation of Herbal Medicines in Liver Diseases: Update and Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 1-26 [PMID: 26941826 DOI: 10.1155/2016/4750163]
- Suh YG, Lee KO, Moon SH, Seo SY, Lee YS, Kim SH, Paek SM, Kim YH, Lee YS, Jeong JM, Lee SJ, Kim SG. Synthesis and anti-inflammatory effects of novel pimarane diterpenoid analogs. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 3487-3490 [PMID: 15177458 DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.04.054]
- Li Y, Zhang XS, Yu JL. Acanthoic acid inhibits LPS-induced inflammatory response by activating LXR α in human umbilical vein endothelial cells. *Int Immunopharmacol* 2016; 32: 111-115 [PMID: 26803523 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.12.042]
- Qiushi W, Guanghua L, Guangquan X. Acanthoic acid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Eur J Pharmacol* 2015; 750: 32-38 [PMID: 25620130 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.023]
- Wei C, Tan CK, Xiaoping H, Junqiang J. Acanthoic acid inhibits LPS-induced inflammatory response in human gingival fibroblasts. *Inflammation* 2015; 38: 896-901 [PMID: 25373915 DOI: 10.1007/s10753-014-0051-7]
- Kok BP, Saez E. Activating PI3-kinase to dampen

- inflammation. *Chem Biol* 2014; 21: 917-918 [PMID: 25126986 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.07.012]
- 15 Través PG, Pimentel-Santillana M, Rico D, Rodriguez N, Miethke T, Castrillo A, Theodorakis EA, Martín-Sanz P, Palladino MA, Boscá L. Anti-inflammatory actions of acanthoic acid-related diterpenes involve activation of the PI3K p110 γ / δ subunits and inhibition of NF- κ B. *Chem Biol* 2014; 21: 955-966 [PMID: 25065531 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.06.005]
 - 16 Kim KN, Ham YM, Moon JY, Kim MJ, Jung YH, Jeon YJ, Lee NH, Kang N, Yang HM, Kim D, Hyun CG. Acanthoic acid induces cell apoptosis through activation of the p38 MAPK pathway in HL-60 human promyelocytic leukaemia. *Food Chem* 2012; 135: 2112-2117 [PMID: 22953963 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.05.067]
 - 17 Nan JX, Jin XJ, Lian LH, Cai XF, Jiang YZ, Jin HR, Lee JJ. A diterpenoid acanthoic acid from *Acanthopanax koreanum* protects against D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 738-742 [PMID: 18379074]
 - 18 Wu YL, Jiang YZ, Jin XJ, Lian LH, Piao JY, Wan Y, Jin HR, Joon Lee J, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, protects acetaminophen-induced hepatic toxicity in mice. *Phytomedicine* 2010; 17: 475-479 [PMID: 19836221 DOI: 10.1016/j.phymed.2009.07.011]
 - 19 Ju C, Colgan SP, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factors as molecular targets for liver diseases. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94: 613-627 [PMID: 27094811 DOI: 10.1007/s00109-016-1408-1]
 - 20 Jung MG, Do GM, Shin JH, Ham YM, Park SY, Kwon O. *Acanthopanax koreanum* Nakai modulates the immune response by inhibiting TLR 4-dependent cytokine production in rat model of endotoxic shock. *Nutr Res Pract* 2013; 7: 460-465 [PMID: 24353831 DOI: 10.4162/nrp.2013.7.6.460]
 - 21 Mehrhof FB, Müller FU, Bergmann MW, Li P, Wang Y, Schmitz W, Dietz R, von Harsdorf R. In cardiomyocyte hypoxia, insulin-like growth factor-I-induced antiapoptotic signaling requires phosphatidylinositol-3-OH-kinase-dependent and mitogen-activated protein kinase-dependent activation of the transcription factor cAMP response element-binding protein. *Circulation* 2001; 104: 2088-2094 [PMID: 11673351 DOI: 10.1161/hc4201.097133]
 - 22 Wu YL, Piao DM, Han XH, Nan JX. Protective effects of salidroside against acetaminophen-induced toxicity in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1523-1529 [PMID: 18670083]
 - 23 Hu B, Zou Y, Liu S, Wang J, Zhu J, Li J, Bo L, Deng X. Salidroside attenuates concanavalin A-induced hepatitis via modulating cytokines secretion and lymphocyte migration in mice. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 314081 [PMID: 24808635 DOI: 10.1155/2014/314081]
 - 24 Yuan Y, Wu SJ, Liu X, Zhang LL. Antioxidant effect of salidroside and its protective effect against furan-induced hepatocyte damage in mice. *Food Funct* 2013; 4: 763-769 [PMID: 23507802 DOI: 10.1039/c3fo00013c]
 - 25 Lian LH, Wu YL, Wan Y, Li X, Xie WX, Nan JX. Anti-apoptotic activity of gentiopicroside in D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 127-133 [PMID: 20558151 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.06.004]
 - 26 Deng Y, Wang L, Yang Y, Sun W, Xie R, Liu X, Wang Q. In vitro inhibition and induction of human liver cytochrome P450 enzymes by gentiopicroside: potent effect on CYP2A6. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 339-344 [PMID: 23419353 DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-090]
 - 27 刘占文, 陈长勋, 金若, 史国庆, 宋纯清, 胡之璧. 龙胆苦苷的保肝作用研究. *中草药* 2002; 31: 47-50
 - 28 刘涛, 才谦, 付玉芹, 杨松松. 中药龙胆的研究进展. *辽宁中医杂志* 2004; 31: 85-86
 - 29 李艳玲, 赵德化. 龙胆苦甙抗鼠肝损伤的作用. *第四军医大学学报* 2001; 22: 1645-1649
 - 30 Kondo Y, Takano F, Hojo H. Suppression of chemically and immunologically induced hepatic injuries by gentiopicroside in mice. *Planta Med* 1994; 60: 414-416 [PMID: 7997467 DOI: 10.1055/s-2006-959521]
 - 31 Wang AY, Lian LH, Jiang YZ, Wu YL, Nan JX. *Gentiana manshurica* Kitagawa prevents acetaminophen-induced acute hepatic injury in mice via inhibiting JNK/ERK MAPK pathway. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 384-391 [PMID: 20082487 DOI: 10.3748/WJG.v16.i3.384]
 - 32 Lian LH, Jin X, Wu YL, Cai XF, Lee JJ, Nan JX. Hepatoprotective effects of *Sedum sarmentosum* on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure. *J Pharmacol Sci* 2010; 114: 147-157 [PMID: 20838028 DOI: 10.1254/jphs.10045FP]
 - 33 李清, 刘姣, 曹秀莲, 张雪静, 任艳青. 垂盆草提取物对乙醇致小鼠肝损伤的保护作用研究. *时珍国医国药* 2011; 22: 25-26
 - 34 刘三海, 李蕊, 乔艳雪, 陈蕊, 张楠楠, 张剑平. 垂盆草水煎液对不同小鼠急性肝损伤模型的疗效作用. *中国肝脏病杂志* 2015; 7: 37-42
 - 35 潘金火, 何满堂, 罗兰, 严娟. 垂盆草不同提取部位保肝降酶试验. *时珍国医国药* 2001; 12: 888-890
 - 36 Wu YL, Lian LH, Wan Y, Nan JX. Baicalein inhibits nuclear factor- κ B and apoptosis via c-FLIP and MAPK in D-GalN/LPS induced acute liver failure in murine models. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 526-534 [PMID: 20850421 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.09.008]
 - 37 Huang HL, Wang YJ, Zhang QY, Liu B, Wang FY, Li JJ, Zhu RZ. Hepatoprotective effects of baicalein against CCl₄-induced acute liver injury in mice. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6605-6613 [PMID: 23236235 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6605]
 - 38 Zhang Y, Shan L, Hua Y, Wang D, Zeng H, Liu R, Zhang W, Hu Z. Baicalein selectively induces apoptosis in activated lymphocytes and ameliorates concanavalin a-induced hepatitis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e69592 [PMID: 23894507 DOI: 10.1371/journal.pone.0069592]
 - 39 Liu A, Wang W, Fang H, Yang Y, Jiang X, Liu S, Hu J, Hu Q, Dahmen U, Dirsch O. Baicalein protects against polymicrobial sepsis-induced liver injury via inhibition of inflammation and apoptosis in mice. *Eur J Pharmacol* 2015; 748: 45-53 [PMID: 25533331 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.014]

□ 同符评价
肝损伤及肝纤维化防治一直是研究的热点问题。近年来发现不少中药有效成分具有抗肝损伤和肝纤维化作用。本文就此进行了总结, 为肝损伤及肝纤维化防治提供了丰富的有新意的中药有效成分信息, 对于肝损伤及肝纤维化防治及其研发新的治疗药物可能会起到一定的推动作用。

- 40 Lai CC, Huang PH, Yang AH, Chiang SC, Tang CY, Tseng KW, Huang CH. Baicalein Reduces Liver Injury Induced by Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Am J Chin Med* 2016; 44: 531-550 [PMID: 27109160 DOI: 10.1142/S0192415X16500294]
- 41 Shouval D, Friedman SL. Focusing on the past, present, and future of hepatology. *J Hepatol* 2014; 61: 1196-1198 [PMID: 25195549 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.039]
- 42 Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473-1492 [PMID: 24265236 DOI: 10.1002/cphy.c120035]
- 43 Friedman SL. Hepatic Fibrosis: Emerging Therapies. *Dig Dis* 2015; 33: 504-507 [PMID: 26159266 DOI: 10.1186/s13613-016-0114-z]
- 44 Bai T, Yao YL, Jin XJ, Lian LH, Li Q, Yang N, Jin Q, Wu YL, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, ameliorates the development of liver fibrosis via LXRs signals. *Chem Biol Interact* 2014; 218: 63-70 [PMID: 24802811 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.04.016]
- 45 Bai T, Yang Y, Wu YL, Jiang S, Lee JJ, Lian LH, Nan JX. Thymoquinone alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis and inflammation by activating LKB1-AMPK signaling pathway in mice. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 351-357 [PMID: 24560906 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.006]
- 46 Bai T, Lian LH, Wu YL, Wan Y, Nan JX. Thymoquinone attenuates liver fibrosis via PI3K and TLR4 signaling pathways in activated hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol* 2013; 15: 275-281 [PMID: 23318601 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.12.020]
- 47 Ghazwani M, Zhang Y, Gao X, Fan J, Li J, Li S. Anti-fibrotic effect of thymoquinone on hepatic stellate cells. *Phytomedicine* 2014; 21: 254-260 [PMID: 24182989 DOI: 10.1016/j.phymed.2013.09.014]
- 48 Wan Y, Wu YL, Lian LH, Xie WX, Li X, Ouyang BQ, Bai T, Li Q, Yang N, Nan JX. The anti-fibrotic effect of betulinic acid is mediated through the inhibition of NF- κ B nuclear protein translocation. *Chem Biol Interact* 2012; 195: 215-223 [PMID: 22285267 DOI: 10.1016/j.cbi.2012.01.002]
- 49 Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Kandefer-Szerszeń M. Betulin, betulinic acid and butein are inhibitors of acetaldehyde-induced activation of liver stellate cells. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1109-1123 [PMID: 22180353 DOI: 10.1016/S1734-1140(11)70630-2]
- 50 Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Daniluk J, Kandefer-Szerszeń M. Betulin and betulinic acid attenuate ethanol-induced liver stellate cell activation by inhibiting reactive oxygen species (ROS), cytokine (TNF- α , TGF- β) production and by influencing intracellular signaling. *Toxicology* 2011; 280: 152-163 [PMID: 21172400 DOI: 10.1016/j.tox.2010.12.006]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

