

具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展

秦冬梅, 张钰, 李莉

背景资料

肝纤维化是一种可逆的病理过程, 目前尚无良好治疗方法。与此同时, 中药防治肝纤维化的效果及优势日益凸显, 为临床预防和彻底治愈肝纤维化带来了重要转机。

秦冬梅, 张钰, 石河子大学药学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832002

秦冬梅, 李莉, 新疆医科大学药学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

秦冬梅, 副教授, 主要从事天然药物及制剂研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81560680。

作者贡献分布: 本文由秦冬梅定题、文献查阅、写作、审校及修改; 张钰进行文献查阅、写作及修改; 李莉修改并指导。

通讯作者: 李莉, 教授, 博士生导师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路8号, 新疆医科大学药学院。

llxjmu@163.com

电话: 0991-4362505

收稿日期: 2017-02-15

修回日期: 2017-03-08

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-18

Received: 2017-02-15

Revised: 2017-03-08

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-18

Abstract

Hepatic fibrosis is a common pathological process for various kinds of chronic liver diseases to progress to cirrhosis and even liver cancer. Currently, many natural medicines have been reported and demonstrated to be effective in preventing and curing hepatic fibrosis with few side effects. In China, these medicines are easily available because of the wide raw material source here. These medicines exert anti-fibrosis effects via multiple targets at multiple levels. Therefore, they have their own advantages in healing hepatic fibrosis. This paper summarizes the mechanism of hepatic fibrosis and the progress in research of natural medicines and their active ingredients that have anti-hepatic fibrosis activity, with an aim to provide some clues to preventing and curing hepatic fibrosis with Chinese herbal medicines.

Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity

Dong-Mei Qin, Yu Zhang, Li Li

Dong-Mei Qin, Yu Zhang, College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Dong-Mei Qin, Li Li, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560680.

Correspondence to: Li Li, Professor, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, 8 Xinyi Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. llxjmu@163.com

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anti-hepatic fibrosis; Chinese herbal medicines; Compound

Qin DM, Zhang Y, Li L. Progress in research of Chinese herbal medicines with anti-hepatic fibrosis activity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 958-965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/958.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.958>

同行评议者

李欣, 副教授, 河南科技大学食品与生物工程学院; 梁颖, 讲师, 蚌埠医学院药理学系

摘要

肝纤维化是由各类慢性肝病最终发展为肝硬化以及肝癌的必经病理学过程, 常伴随于由各种致病因素引起的多种肝脏疾病的病程中. 目前已被研究报道的多种天然药物均对肝纤维化的预防和治疗均有一定的效果, 在我国这类天然药物种类多, 来源广, 易于获得, 且治疗过程中的不良反应小, 并且通过多靶点多层次发挥其抗肝纤维化的作用, 在防治肝纤维化方面有着独到的优势. 阐述肝纤维化的发病机制和不同种类天然药物的作用效果及机制, 对临床上深入开展中药防治肝纤维化的研究提供一定的参考价值.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抗肝纤维化; 中药; 单体化合物

核心提要: 肝纤维化的发病机制, 以及近年来被证实具有抗肝纤维化作用的中药及单体的防治机制的阐述, 旨在为中药材及单体化合物治疗肝纤维化的研究提供更加明确的理论基础和科学依据.

秦冬梅, 张钰, 李莉. 具有抗肝纤维化作用的植物药研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 958-965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/958.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.958>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis/liver fibrosis, HF/LF)是继发于多种原因而引起的急慢性肝损伤后的一种机体自我损伤修复机制^[1], 这些原因包括某些代谢性疾病、酒精、毒物、药物、病毒感染和寄生虫疾病等多种损伤因素^[2]. 肝纤维化在病理上是由于胶原等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分合成增加和降解不足而导致的, 表现为ECM在肝组织内的过度异常沉积, 从而破坏肝组织结构和肝脏生理功能^[3], 是由慢性肝病最终发展为肝硬化甚至肝癌的必经阶段. 当前大量研究表明, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活和转化是致使肝纤维化发生的最关键环节. 由各种致病因素所引起的多种肝脏疾病的病程中均伴随有不同程度的肝纤维化, 随着近年来对其发病机制的研究不断深入, 认为肝纤维化是完全可以被逆转的过程^[4], 因此深入了解肝纤维化的

病因病机和治疗药物的作用原理, 对临床寻找新的特效药物具有意义^[5,6]. 近年来, 随着临床上对肝纤维化防治工作的重视程度逐渐提升, 使得寻找有效的中药及活性成分的意义逐渐凸显, 本文将从肝纤维化的发病机制、单味植物药和有效活性成分的临床治疗效果及其作用机制进行综述.

1 肝纤维化的发生

肝纤维化是由多种因素, 如某些代谢性疾病、酒精、毒物、药物、病毒感染和寄生虫疾病等原因而引起急慢性肝损伤后, 机体的一种自我损伤修复性反应. 我国是病毒性肝炎的重灾区, 在我国境内, 据不完全统计, 慢性肝炎的患者数千万, 其中约1/10-1/3的慢性肝炎患者有可能发展为肝硬化^[3], 而其他肝脏疾病如自身免疫性肝炎、乙醇性肝病、非乙醇性肝病和自发性胆汁淤积等疾病也可以引起肝纤维化发生甚至最终引发肝癌. 肝纤维化的形成机制十分复杂, 本文将从ECM、HSC及其他细胞因子方面对肝纤维化的发生进行介绍.

1.1 ECM与肝纤维化 肝纤维化在病理上是由于胶原等ECM成分合成增加和/或降解不足而导致的, 病理学上表现为ECM的过量异常沉积. 当肝纤维化发展到中后期时, 肝组织内的ECM含量约为正常时含量的6倍, 其中胶原是ECM的重要组成部分^[7], 此外, ECM还包括蛋白多糖、弹性蛋白和非胶原糖蛋白等其他成分. 肝脏内的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)主要产生于HSC, MMPs可以特异性的水解胶原及其他蛋白, TIMPs是MMPs的特异性组织抑制剂. 在肝损伤的初期病程中, 大量的ECM被MMPs水解, 在肝损伤因子的持续刺激作用下, 纤维的产生量远多于其降解量, 使得ECM过量沉积, 加重肝脏炎症病情. 肝纤维化过程中, TIMPs表达增多, 通过抑制MMPs的合成及活性上调ECM的合成量, 导致ECM的合成和降解失去原有的平衡. 目前有相关研究^[8]表明, 除HSC外, 骨髓、上皮细胞间充质转细胞和门脉区成纤维细胞也可以合成分泌ECM. 羟脯氨酸(hydroxyproline, Hyp)是胶原纤维所独具的氨基酸, 大量科学实验中通过测得Hyp的含量来判断肝组织内

■ 研究前沿

本文对目前具有抗肝纤维化作用的中药进行整理, 详细阐述了肝纤维化发病机制以及药物分子作用机制, 而相关的毒理学及药效学评价, 以及单体物质的有效分离是该领域亟待研究的重点问题.

■ 创新盘点

本文针对每一种抗肝纤维化药物及化学成分的作用机制均进行阐述, 有助于读者从分子层面熟悉并了解药物的具体治疗方式。

的胶原水平。

1.2 HSC与肝纤维化 在正常的生理状态下, HSC是存在于肝脏窦周间隙和肝细胞间窝内的非实质性细胞, 是肝纤维化过程中的重要参与因素, 尤其在肝损伤状态下其对病情的影响十分突出^[9,10]。HSC是肝纤维化病程中主要的纤维源性细胞和ECM的最主要产生细胞, 能够合成降解基质时所需要的关键性成分MMPs及TIMPs。HSC的活化分为启动期和持续期: 启动期是在细胞因子的刺激作用下, 发生细胞表型的改变, 主要依赖于旁分泌机制; 持续期是各种刺激因素维持HSC的活化表型, 引起持续的肝损害导致肝纤维化的发生^[11]。在正常生理状态下, HSC的主要作用是储存维生素A脂滴, 故HSC又名储脂细胞, 位于肝脏窦周Disse间隙和肝细胞间窝内, 不合成或合成少量ECM^[12], 而在肝损伤状态下, HSC由含维生素A脂滴的静止状态转化为被“激活”的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 可以合成并分泌多种ECM成分如 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和I、III型胶原纤维^[13], 并且正反馈作用于肌纤维母细胞的增殖^[14]。完全激活的HSC具有高增殖性, 胞内不再储存有维生素A, 同时由于受到细胞因子等的趋化作用, HSC会迁移至损伤修复的部位, 既产生肝脏内大部分的ECM, 又可以通过合成MMPs和TIMPs调节ECM的降解^[7], 从多个方面影响肝纤维化的发生。因此, 促使ECM降解并抑制其合成, 诱导加速HSC/MFB的凋亡都是防治和逆转肝纤维化病程中的关键所在^[15]。

1.3 细胞因子

1.3.1 血小板衍生生长因子: 目前认为在已知的具有促进HSC增殖活化作用的细胞因子中, 血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)的效果是最强的^[16]。目前有学者认为^[17], PDGF通过直接刺激HSC增殖使其进一步转化为肌成纤维细胞, 合成分泌大量ECM, 并通过上调TIMP-1的表达间接地引起ECM在肝内的过量沉积。Thieringer等^[18]研究的结果表明, PDGF-A转基因小鼠可以自发地出现肝纤维化病征, 其发生机制可能是PDGF-A通过上调转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)的表达激活HSC, 促进肝纤维化发生。除此之外, PDGF还可以促进肌纤维母细胞产生I、III型

胶原, 加重肝纤维化。Borkham-kamphorst等^[19]通过实验发现, 通过胆管结扎术造肝纤维化动物模型, 并将构建PDGF- β 可溶性受体表达载体经尾静脉导入动物模型, 发现 α -SMA和I型胶原表达下降, 肝纤维化的程度有所减轻。

1.3.2 TGF- β 与Smad家族: 在肝脏内, TGF- β 主要由MFB和枯否细胞等非实质细胞合成分泌, 在组织纤维化病变的初期进行主要表达^[20], 其在被合成和分泌时其无生物学活性, 只有当被活化并与受体结合后才会产生活性。TGF- β 家族由TGF- β 1-TGF- β 6组成, 其中TGF- β 1是其中最高效的促发肝纤维化的一种细胞因子, 其最为突出的作用是促使胶原和基质过分合成和沉积在肝组织, 并抑制其降解而引起或加重肝纤维化^[21]。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是TGF- β 1的下游反应元件, 可间接促进HSC的增殖和ECM的积聚^[22]。

Smad蛋白是TGF- β /Smad信号通路中发挥着非常重要的作用, 与肝纤维化过程的联系十分紧密。截至目前, 共有10种Smad蛋白经科学研究被发现和熟知。其中Smad2、Smad3是TGF- β 信号转导通路的下游信号因子, 具有活化HSC的作用, 且Smad2、Smad3具有较高同源性^[23]。经进一步研究发现, 对进行Smad2基因剔除小鼠作为模型研究后发现, 经二甲基亚硝胺处理后的、未做基因剔除的小鼠肝脏坏死的范围和肝组织中的TGF- β 和Smad3的表达均高于Smad2基因剔除的小鼠^[24,25], 故推测, Smad2表达的增多加大肝坏死的范围并加重肝纤维化的病^[26,27]。

2 中药治疗肝纤维化的现状

由于肝纤维化的发病范围广, 给人类健康带来了极大的威胁, 目前各国学者均致力于研究对抗肝纤维化的有效药物, 并发现中药及其提取物在肝纤维化的防治方面有着独到的优势。由于传统中医学诊断肝纤维化属于“积聚”、“胁痛”、“腹胀”的病理范畴, 并无“肝纤维化”一词, 故对此症以湿热、气血蕴结进行治疗, 疗效尤以活血化瘀类中药材和有效单体成分对肝纤维化的效果最佳。因此目前对于中药抗肝纤维化的研究较为充分, 临床及实验室大量研究证实其疗效显著, 并通过药理实验阐明其治疗作用机制, 为更加深入地研究中药对

抗肝纤维化提供了大量可靠的理论基础。

3 抗肝纤维化单味中药

3.1 活血化痰类

3.1.1 丹参: 丹参为唇形科多年生草本植物丹参的干燥根及根茎, 据文献记载, 丹参始见于《神农本草经》, 是一种非常常见的中药。丹参性微寒、味苦、无毒, 归心、肝经, 具备活血化瘀、疏经通络、清心除烦之效。在大鼠肝纤维化模型的试验中, Wasser等发现^[28], 丹参可以在抑制大鼠肝组织TIMP-1 mRNA表达的同时, 促进MMPs mRNA的表达, 达到促进ECM的降解的效果。刘丽等^[29]和王占魁等^[30]通过实验发现丹参的一种水溶性活性提取单体IH764-3在降低大鼠肝脏内胶原沉积的同时, 相较于模型组还能显著下调TIMP-1蛋白表达; 且丹参单体IH764-3组的TGF- β 1合成量比模型组降低32.5%, 说明丹参单体IH764-3可能通过抑制TGF- β 1的合成下调TIMP-1 mRNA的表达。

3.1.2 菊苣: 菊苣是菊科菊苣属2年生多年生的草本植物, 原产于欧洲地区, 目前在国内较为广泛的分布于新疆南部及其周边的地区, 是维吾尔族和蒙古族的常用药材, 常取其地上干燥部位及根和种子入药, 据记载具有清肝利胆、利尿消肿、健胃消食、清热解毒的医疗功效, 维医将其广泛应用于临床上肝肾疾病的治疗。菊苣提取物对乙醇引起的肝损伤小鼠的肝肿胀有一定抑制作用, 使血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、CHO、TG、肝组织超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛及NO向正常水平恢复, 能改善肝脏病变状况, 提示菊苣对乙醇引起的小鼠肝损伤有一定的保护作用^[31]。此外研究^[32,33]表明, 毛菊苣提取物对CCl₄及硫代乙酰胺所致的大鼠肝纤维化具有明显的保肝降酶作用, 对CCl₄及硫代乙酰胺所致大鼠肝纤维化的病理有明显的改善, 可减轻肝细胞浊肿, 气球样变性显著减少, 炎性细胞浸润, 使得肝功能得到一定的改善。我们在前期的研究^[34,35]表明, 毛菊苣萃取物在抗肝细胞损伤、抑制HSC的活化和降低TGF- β 1合成分泌方面有着积极的作用, 能有效的防治由于药物诱导所致的大鼠肝纤维化模型在病情上进一步恶化。

3.2 益气养阴类

3.2.1 黄芪: 黄芪为豆科草本植物蒙古黄芪、膜荚黄芪的根, 黄芪性微温, 味甘, 归肺、脾、肝、肾经, 具备升阳固表、排脓生肌、补中益气、利水消肿之效。徐方明等通过实验发现^[36], 对于胆汁淤积型肝纤维化大鼠模型, 经黄芪多糖干预后的大鼠死亡率和肝组织Hyp含量显著降低, 肝纤维组织的增生程度出现明显改善, 证明黄芪多糖对胆汁淤积型肝纤维化具有良好的治疗效果。孙玉凤等^[37]的研究表明, 在使用c14造肝纤维化的大鼠模型实验中, 黄芪给药组较模型组的肝纤维化程度较轻, 可见有间隙的纤维间隔形成并有少量的胶原纤维沉积。阎小女等^[38]的实验研究表明, 中药丹参和黄芪配伍应用对CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型有非常明显的治疗作用, 使得肝脏内胶原含量有所下降, 纤维化程度较应用单味药有明显减轻。杜宇琼等^[39]亦通过实验发现, 经黄芪灌胃的模型组大鼠肝脏内MMP-1水平明显升高, TIMP-1水平明显下降, 促使ECM降解, 减轻肝纤维化病情。

3.2.2 冬虫夏草: 冬虫夏草简称虫草, 为麦角科真菌寄生在鳞翅目蝙蝠蛾科昆虫蝙蝠蛾上的干燥虫体。虫草性甘平, 归肾、肺经, 具备滋肝益气、止血化痰、补肺阴益肾阳之效。吴建良等^[40]研究发现, 冬虫夏草能通过下调Smad3和TGF- β 的基因表达与蛋白分泌, 抑制ECM在肝脏内的合成和积聚, 从而抑制肝纤维化发展, 在肝纤维化后期, 虫草能够抑制胶原纤维的合成。在吴建良等^[41]的其他研究中也证明, 虫草组Smad3的表达较模型组明显降低, 说明虫草可能通过下调Smad3基因的表达, 抑制肝纤维化的形成。在吴素体等^[42]的研究中显示, 冬虫夏草、发酵虫草菌粉和蛹虫草菌粉胶囊对人HSC(LX-2)有明显的抑制作用。

3.3 清热散结类

3.3.1 苦参: 苦参为豆科苦参属植物的干燥根, 性寒, 味苦, 归心、肝、胃、大肠、膀胱经, 具备清热除湿、抗炎杀菌、利尿之效。苦参素是从苦参中提取出的混合型生物碱, 临床上常用于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗。张建荣等^[43]的实验证明, 经苦参素处理的肝硬化模型大鼠的肝组织中MMP-13表达显著增加, 且I、III型胶原的表达显著降低, 说明苦参素可能通过促进MMP-13的表达来抑制HSC的激活, 减少

应用要点

目前各领域学者对肝纤维化的研究已成为医学界一个热点方向, 本文为更多科研工作者提供研究思路, 为更好地治疗该种疾病提供了大量科学依据。

同行评价

作者查阅大量资料, 对于中药抗肝纤维化的研究做了大量工作, 有一定的学术价值。

I、III型胶原的合成及分泌, 达到改善肝纤维化的目的. 苦参素还能通过使HSC的增殖和凋亡在肝脏内保持动态平衡, 抑制ECM的产生, 起到其抗肝纤维化的作用. 但目前在临床上, 由于苦参对肝纤维化的研究还需进一步深化, 其有效作用成分也不十分明确, 因此苦参多用于与其他药物联合使用对肝纤维化进行治疗.

3.3.2 胡黄连: 胡黄连为玄参科多年生草本植物, 其性寒, 味苦, 无毒, 归心、胃、肝、大肠经, 具备清虚热、除疳热、消湿热之效. 顾伟等发现胡黄连苷II为胡黄连中的一种有效成分, 具有明显的保护肝损伤、抗氧化的功效. 他的实验证明, 胡黄连苷II通过清除肝细胞(L-02细胞株)内的活性氧对H₂O₂引起的肝损伤具有明显的保护作用^[44].

3.3.3 汉防己: 汉防己为防己科植物粉防己的干燥根, 始见于《神农本草经》. 其性寒, 味苦, 入膀胱、脾、肾经, 具备利湿消肿、祛风止痛之效. 汉防己甲素是从粉防己根中提取出的生物碱. 吴国栋等^[45]认为, 防己甲素的抗肝纤维化作用可能与其能够使纤维母细胞发生病变相关. 汉防己甲素还能够使病理模型组动物肝内的I型胶原含量降低, 而III型胶原无明显变化, 说明汉防己甲素能延缓肝纤维化的进展. 此外, 还有动物和临床试验发现^[46], 汉防己甲素具有抑制HSC增殖和转化的作用, 并且抑制HBV的复制, 可以用于肝纤维化的防治.

4 中药有效成分抗肝纤维化

4.1 黄酮类

4.1.1 黄芩苷: 黄芩苷是从唇形科植物黄芩根中分离出来的一种黄酮类化合物. 对于CCl₄所致的小鼠亚急性肝纤维化模型, 黄芩苷有明显的保护作用, 其作用机制可能是通过抑制TGF-β1的表达而发挥抗肝纤维化功效^[47,48]. 经进一步研究^[49]表明, 黄芩苷可能是通过抑制肝纤维化相关因子如TGF-β1、PDGF和TNF-α的表达, 发挥其抗肝纤维化的作用. 黄芩苷还可通过其他途径对肝组织形成保护作用, 在相关实验中, 对CCl₄所致的大鼠慢性肝纤维化模型进行腹腔注射黄芩苷, 能够有效地改善其肝纤维化程度, 分析可能与降低TGF-β1、TNF-α等的含量及抑制PDGF-β受体的表达有关^[50,51].

4.1.2 二氢黄酮: 二氢黄酮为一种黄酮类衍生物, 在植物界中常以游离或结合型存在, 如葡

萄柚皮、佛手果实及橙皮中均有二氢黄酮的存在. 以柚皮素为例, 对于经二甲基亚硝胺所诱导的大鼠肝损伤模型中, 给予柚皮素后的模型大鼠经肝组织检查后发现其肝脏中HSC的数量明显降低, 说明柚皮素对二甲基亚硝胺所致的肝损伤大鼠具有显著的护肝作用和抗肝纤维化功效^[52].

4.1.3 其他黄酮类: 水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟的果实中提取的一种黄酮木质素类化合物, 包括4个同分异构体, 其中其主要药理作用的是水飞蓟宾. 相关科学实验的研究^[53]表明, 对乙醇性肝纤维化模型大鼠经灌胃给予水飞蓟宾高、中、低剂量组后, 其肝内Hyp含量、III型前胶原和IV型胶原含量对比于模型组有明显的下降, 肝细胞水肿、坏死情况得到明显改善, 汇管区结缔组织增生程度不明显, 说明水飞蓟宾对乙醇性肝纤维化具有良好的治疗效果. 此外, 还有研究^[54]表明, 经注射CCl₄所致的肝纤维化模型大鼠灌胃给予水飞蓟宾4 wk和6 wk后, CTGF的表达显著减少, 间接产生抑制HSC增殖和胶原沉积的作用.

4.2 多糖 多糖是由至少10个单糖组成的高聚碳水化合物, 是许多植物药材的主要活性成分之一, 目前临床上已公认多糖具有抗病毒、抗癌、降血糖及免疫调节等诸多功效. 多糖种类繁多, 本文以黄芪多糖和虫草多糖为例介绍其抗肝纤维化的研究进展.

4.2.1 黄芪多糖: 黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)是植物药黄芪中非常重要的一类有效活性成分, 在张晨等^[55]的研究中得出结论, 经APS高剂量组干预后的大鼠肝纤维化程度较模型组有明显的改善, 肝纤维化四项的水平有明显降低, I型胶原含量减少, 说明APS对CCl₄所致的大鼠肝纤维化模型有明显的治疗作用, 其机制可能与抑制胶原合成与分泌有关. 秦哲等^[56]也在研究中发现, 在皮下注射CCl₄制备大鼠肝纤维化模型的同时给予APS的主要组分FAPS干预8 wk后, 大鼠肝组织中Hyp含量、IV型胶原水平、血清ALT、AST、ALP活性均显著降低, 说明APS(FAPS)对CCl₄所致大鼠化学性肝纤维化有一定的修复作用.

4.2.2 虫草多糖: 虫草多糖是从冬虫夏草菌丝中提取的一类半乳甘露聚糖, 据现代药理学研究显示, 虫草多糖具有护肝肾、抗氧化、抗癌和免疫调节等功效^[57,58], 彭景华^[59]的研究表明, 虫

草多糖对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化有显著的治疗效果, 其肝组织内Hyp的含量和血清肝功能指标显著降低, 胶原染色结果也显示胶原含量较模型组有明显下降, 表明虫草多糖具有抗肝纤维化和缓解肝损伤的功效. 李风华等^[60]的研究也能证明上述结论, 并提示其作用机制可能是降低肝组织内I、IV型胶原含量和促使MMP-2的表达增多.

4.3 萜类

4.3.1 倍半萜: 倍半萜如青蒿琥酯, 青蒿琥酯是青蒿素的水溶性衍生物, 青蒿素是从菊科植物黄花蒿中分离纯化得到的倍半萜内酯类化合物, 主要用于疟疾等疾病的治疗. 近来研究表明, 青蒿琥酯可以阻止CCl₄所致肝纤维化小鼠的肝内胶原在肝小叶附近积聚^[61], 并抑制活化的HSC持续增殖, 导致TIMP-1的表达减少, 间接增强MMP-1的活性, 加速对胶原的降解^[62]. 此外, 杨冬娣等^[63]的实验结果表明, 青蒿琥酯有降低I、III型胶原表达的作用. 由此可见, 青蒿琥酯可以通过多种方式发挥其抗肝纤维化的药理作用.

4.3.2 四环三萜: 三七总皂苷(total saponins of panax notoginseng, PNS)又名三七总苷, 是五加科植物三七Panax notoginseng(Burk.)F.H.Chen的主要有效活性成分. 三七总苷主要包括人参皂苷Rb1、人参皂苷Rg1以及三七皂苷R1, 属于四环三萜类化合物. 研究^[64]表明, 经免疫组织化学观察三七总皂苷能减轻CCl₄造成的小鼠肝纤维化程度, 并提示其可能通过抑制I、III型胶原和TGF-β1表达发挥作用. 另外从mRNA水平观察, 三七总皂苷能抑制肝纤维大鼠TIMP-1并促进MMP-13的表达, 促进胶原降解^[65].

4.3.3 五环三萜: 熊果酸(ursolic acid, UA)又名乌索酸, 是一种广泛分布于植物药材(如连翘、山楂、女贞子等)中的五环三萜类化合物, 具有抗炎杀菌、降血糖、抗胆汁淤积及恢复肝功等作用. 日本学者的研究^[66]结果表明, UA在诱导MFB凋亡的同时, 并不会对正常的肝细胞或静息态的HSC产生促凋亡的效果. 此外, UA还可以通过阻止HSC的激活来延缓或改善肝纤维化病情^[67].

5 结语

本文综合阐述了肝纤维化的发病机制, 以及近年来被证实具有抗肝纤维化作用的中药及单

体的防治机制, 旨在为中药材及单体化合物治疗肝纤维化的研究提供更加明确的理论基础和科学依据. 中医药是中华民族文明传承中的无价瑰宝, 目前其治疗理念及手段正在逐渐地为世界各地所接受, 各类科学研究也证实中药对各类无良好诊治手段的疾病有着积极的治疗效果, 和广阔的应用前景. 但在一定程度上, 中药治疗各类疾病的过程中也存在着一些问题: (1)中药有效部位、有效成分的概念较为笼统, 应对此进行更加深入的研究, 分离提纯并最终确定有效单体, 为临床治疗提供更为直接的方案; (2)药物的毒理学评价及药效学评价不够全面充分; (3)目前实验型所用动物肝纤维化模型较为单一, 而实际的病理过程中由于肝纤维化的诱因种类繁多, 发病机制和程度各不相同, 在这一点上单纯的实验型动物模型并不能满足研究需要; (4)在明确中药对肝纤维化的防治效果之后, 应该采取更有效的治疗手段, 如药物与物理治疗相结合, 中医与西医技术相结合等方式达到更理想的治疗效果.

6 参考文献

- Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250 [PMID: 10644669]
- Choi JH, Hwang YP, Choi CY, Chung YC, Jeong HG. Anti-fibrotic effects of the anthocyanins isolated from the purple-fleshed sweet potato on hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine administration in rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 3137-3143 [PMID: 20728498 DOI: 10.1016/j.fct.2010.08.009]
- 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 268-274
- Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G7-G11 [PMID: 10898741]
- Lamireau T, Desmoulière A, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Archives De Pédiatrie Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 2002; 9: 392
- Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 231-242 [PMID: 15115333 DOI: 10.1016/j.dld.2004.01.003]
- 高润平, 齐晓艳. 肝纤维化的发生机制与治疗进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2263-2269
- Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology* 2009; 50: 2007-2013 [PMID: 19824076 DOI: 10.1002/hep.23196]
- Friedman SL, Arthur MJP. Reversing hepatic fibrosis. *J Sci Med* 2002
- Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis:

- signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77 [PMID: 12456323]
- 11 张莎莎, 吕文良, 张旭, 陈兰羽, 杨广栋, 李娟梅, 徐晨光. 肝纤维化的发病机制研究进展. *浙江中医药大学学报* 2011; 5: 797-802
 - 12 陈宵瑜, 杨长青. 肝纤维化发生机制研究新进展. *实用肝脏病杂志* 2016; 1: 121-124
 - 13 Milani S, Herbst H, Schuppan D, Hahn EG, Stein H. In situ hybridization for procollagen types I, III and IV mRNA in normal and fibrotic rat liver: evidence for predominant expression in nonparenchymal liver cells. *Hepatology* 1989; 10: 84-92 [PMID: 2737606 DOI: 10.1002/hep.1840100117]
 - 14 齐海宇, 孙芳芳, 阴赓宏. 肝纤维化的病因及其发病机制. *中国医刊* 2011; 46: 12-14
 - 15 Weiskirchen R, Tacke F. Liver Fibrosis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Dig Dis* 2016; 34: 410-422 [PMID: 27170396 DOI: 10.1159/000444556]
 - 16 Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R. Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1064-1074 [PMID: 17397961 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.029]
 - 17 Shin HW, Park SY, Lee KB, Shin E, Nam SW, Lee JY, Jang JJ. Transcriptional profiling and Wnt signaling activation in proliferation of human hepatic stellate cells induced by PDGF-BB. *Korean J Hepatol* 2009; 15: 486-495 [PMID: 20037267 DOI: 10.3350/kjhep.2009.15.4.486]
 - 18 Thieringer F, Maass T, Czochra P, Klopčič B, Conrad I, Friebe D, Schirmacher P, Lohse AW, Blessing M, Galle PR, Teufel A, Kanzler S. Spontaneous hepatic fibrosis in transgenic mice overexpressing PDGF-A. *Gene* 2008; 423: 23-28 [PMID: 18598744 DOI: 10.1016/j.gene.2008.05.022]
 - 19 Borkham-Kamphorst E, Herrmann J, Stoll D, Treptau J, Gressner AM, Weiskirchen R. Dominant-negative soluble PDGF-beta receptor inhibits hepatic stellate cell activation and attenuates liver fibrosis. *Lab Invest* 2004; 84: 766-777 [PMID: 15077122 DOI: 10.1038/labinvest.3700094]
 - 20 Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Liver Int* 2008; 28: 1065-1079 [PMID: 18783549 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01826.x]
 - 21 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745 DOI: 10.1002/path.2277]
 - 22 Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol* 1991; 114: 1285-1294 [PMID: 1654338]
 - 23 Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science* 2002; 296: 1646-1647 [PMID: 12040180 DOI: 10.1126/science.1071809]
 - 24 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. TGF-β/smad信号转导通路 与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1601-1605
 - 25 孙校男, 王先开, 娄国强. Smad蛋白和肝纤维化. *国外医学流行病学传染病学分册* 2005; 32: 243-245
 - 26 Saile B, Matthes N, Knittel T, Ramadori G. Transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha inhibit both apoptosis and proliferation of activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999; 30: 196-202 [PMID: 10385656 DOI: 10.1002/hep.510300144]
 - 27 付珍珠, 郑婷, 张永生. TGF-β/smad信号转导通路 与肝纤维化研究进展. *中国临床药理学与治疗学* 2014; 19: 1189-1195
 - 28 Wasser S, Ho JM, Ang HK, Tan CE. *Salvia miltiorrhiza* reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats. *J Hepatol* 1998; 29: 760-771 [PMID: 9833914]
 - 29 刘丽, 姜慧卿, 张晓岚. 丹参单体IH764-3对H2O2刺激肝星状细胞增殖和胶原合成的影响及其机制. *中国应用生理学杂志* 2003; 19: 78-81
 - 30 王占魁, 姜慧卿, 刘丽, 张晓岚. 丹参单体IH764-3抗肝纤维化作用研究. *中国中西医结合消化杂志* 2004; 12: 140-142
 - 31 秦冬梅, 胡利萍, 曹文疆, 王新春, 张永军, 张悦新. 维药菊苣提取物对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用. *中国实验方剂学杂志* 2011; 17: 128-131
 - 32 Ahmed B, Bawa S, Siddiqui A B, Alam T, Alam S A. Components from seeds of *Cichorium intybus* Linn. *J Indian Journal of Chemistry* 2002; 41B: 2701-2705
 - 33 Ahmed B, Khan S, Masood MH, Siddique AH. Anti-hepatotoxic activity of cichotyboside, a sesquiterpene glycoside from the seeds of *Cichorium intybus*. *J Asian Nat Prod Res* 2008; 10: 223-231 [PMID: 18335337 DOI: 10.1080/10286020701590764]
 - 34 Qin D, Wen Z, Nie Y, Yao G. Effect of *Cichorium Glandulosum* Extracts on CCl4-Induced Hepatic Fibrosis. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: e10908 [PMID: 24693382 DOI: 10.5812/ircmj.10908]
 - 35 秦冬梅, 文志萍, 王新春, 曹文江, 陈文. 维药毛菊苣 萃取物对肝纤维化大鼠的保护作用. *中国医院药学杂志* 2013; 33: 1480-1483
 - 36 徐方明, 过建春, 包剑锋, 王运发, 徐骥. 黄芪多糖对 继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型TGF-β₁的影响. *中华中医药学刊* 2012; 5: 1026-1029
 - 37 孙玉凤, 冯志杰, 孙泽明, 姚希贤. 黄芪抗肝纤维化 的实验研究. *河北中医药学报* 2008; 23: 9-10
 - 38 阎小女, 王金茹, 韩子岩. 丹参与黄芪配伍干预四氯 化碳诱导大鼠肝损害的实验研究. *山西医科大学学报* 2014; 45: 450-452
 - 39 杜宇琼, 车念聪, 赵晖, 法振鹏, 季巍巍. 黄芪对肝纤 维化大鼠肝组织TIMP-1及MMP-1表达的影响. *北京中医药大学学报* 2013; 36: 775-778
 - 40 吴建良, 刘成海. 冬虫夏草对肝纤维化的作用. *中西 医结合肝病杂志* 2001; 11: 382-384
 - 41 吴建良, 王志勇, 孙丽伟, 郭贻, 付金龙, 刘成海. 冬 虫夏草对肝纤维化小鼠Smad3蛋白表达的影响. *中国中医急症* 2011; 20: 1786-1788
 - 42 吴素体, 白金霞, 王冶, 戴领, 吕青远, 于超, 韩晋, 袁 海龙. 冬虫夏草及人工虫草抗肝纤维化作用谱效关 系研究. *环球中医药* 2013; 6: 801-805
 - 43 张建荣, 刘志刚, 李丽华, 李玉芳, 韩书霞. 苦参素对 肝星状细胞胶原降解蛋白MMP13表达的影响. *河北 医科大学学报* 2011; 32: 928-929
 - 44 顾伟, 范昕建, 吴疆, 牛智强. 胡黄连苷 II 对H2O2损 伤L-02细胞的保护作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3274-3278
 - 45 吴国栋, 罗端德. 汉防己甲素抑制大鼠肝纤维化的实 验研究. *中西医结合肝病杂志* 2002; 4: 228-230

- 46 权启镇, 王要军, 权源, 权华, 贾爱芹, 江学良, 孙自勤. 复方汉防己冲剂抗肝纤维化的实验研究. *中华肝病杂志* 2007; 15: 873-874
- 47 刘世杰, 姜宏齐, 马英杰. 黄芩苷通过抑制大鼠转化生长因子 $\beta 1$ 的表达发挥抗肝纤维化作用. *哈尔滨医科大学学报* 2011; 45: 128
- 48 刘志勇, 叶军, 薛东英. 黄芩苷对肝纤维化大鼠相关细胞因子表达的影响. *中国当代医药* 2013; 20: 18-21
- 49 吴芙蓉, 姜玲, 何晓丽, 张琼, 李培芳, 王静. 橙皮苷对化学性肝纤维化大鼠的保护作用. *中药材* 2015; 38: 2390-2393
- 50 Peng XD, Dai LL, Huang CQ, He CM, Chen LJ. Correlation between anti-fibrotic effect of baicalin and serum cytokines in rat hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4720-4725 [PMID: 19787836]
- 51 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]
- 52 Lee MH, Yoon S, Moon JO. The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 72-76 [PMID: 14709902]
- 53 黄静, 龙子江, 李丽, 陆松侠. 水飞蓟宾胶囊对酒精性肝纤维化大鼠的保护作用. *中成药* 2016; 38: 229-234
- 54 宋维芳, 许瑞龄, 王登妮, 王明亮, 宋彬好, 徐军全. 水飞蓟宾对大鼠实验性肝纤维化发生发展作用机制的研究. *山西医科大学学报* 2009; 40: 423-426
- 55 张晨, 黄进, 詹菲, 张进. 黄芪多糖对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的保护作用. *世界中医药* 2015; 6: 887-890
- 56 秦哲. 黄芪发酵后主要有效成分变化分析及多糖对大鼠实验性肝纤维化影响. 甘肃省: 甘肃农业大学, 2012
- 57 Ji NF, Yao LS, Li Y, He W, Yi KS, Huang M. Polysaccharide of *Cordyceps sinensis* enhances cisplatin cytotoxicity in non-small cell lung cancer H157 cell line. *Integr Cancer Ther* 2011; 10: 359-367 [PMID: 21382957 DOI: 10.1177/1534735410392573]
- 58 Shen W, Song D, Wu J, Zhang W. Protective effect of a polysaccharide isolated from a cultivated *Cordyceps mycelia* on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells. *Phytother Res* 2011; 25: 675-680 [PMID: 21043033 DOI: 10.1002/ptr.3320]
- 59 彭景华, 李雪梅, 胡义扬, 冯琴. 虫草多糖对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠脂质过氧化及肝细胞再生的影响. *中国中药杂志* 2013; 38: 391-396
- 60 李风华, 刘平, 熊卫国, 徐光福. 虫草多糖逆转DMN诱导大鼠肝纤维化的作用及机制研究. *中国中药杂志* 2006; 31: 1968-1971
- 61 方步武, 来丽娜, 林雅军, 马敏, 甄山林, 林秀珍, 崔志清, 高卫真, 张才丽, 姜建石. 青蒿琥酯抗四氯化碳致大鼠肝纤维化的作用. *中国药理学通报* 2005; 21: 762-763
- 62 陈津岩, 刘金元, 杨冬娣, 何赞厚. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中MMP-1及TIMP-1的影响. *中医药信息* 2009; 26: 129-131
- 63 杨冬娣, 刘金元, 张慧婕, 何赞厚. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中I型、III型胶原表达的影响. *河南中医* 2009; 29: 654-655
- 64 石小枫, 徐曼, 刘杞. 三七总皂甙对肝纤维化大鼠I、III型胶原及TGF- $\beta 1$ 的影响. *中药药理与临床* 2001; 17: 7-8
- 65 姜辉, 夏伦祝, 李颖, 李翔, 吴健. 三七总皂甙对肝纤维化大鼠基质金属蛋白酶-13及其抑制因子-1表达的影响. *中国中药杂志* 2013; 38: 1206-1210
- 66 Wang X, Ikejima K, Kon K, Arai K, Aoyama T, Okumura K, Abe W, Sato N, Watanabe S. Ursolic acid ameliorates hepatic fibrosis in the rat by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2011; 55: 379-387 [PMID: 21168456 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.040]
- 67 周娟娟, 朱莹. 熊果酸抗肝纤维化作用及其机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3390-3395

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





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

