中国药业
China Pharmaceuticals
2021年12月20日 第30卷第24期
Vol. 30, No. 24, December 20, 2021

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.24.034

抗肝损伤天然药物活性成分研究进展*

李军民[1],高秉红[2],李　平[1,3△]

(1. 兰州大学第二医院,甘肃 兰州　730030;　2. 济川药业集团有限公司,江苏 泰兴　225441;　3. 甘肃省消化系肿瘤重点实验室,甘肃 兰州　730030)

摘要:目的　总结天然药物活性成分对肝损伤的防护作用,解析天然药物对肝损伤影响的分子生物学表达机制。**方法**　分别从化学性肝损伤、免疫性肝损伤、酒精性肝损伤、药物性肝损伤及其他类型肝损伤5个方面总结天然药物活性成分对肝损伤的防护作用。**结果与结论**　天然药物活性成分对肝损伤具有确切的防护作用,应用前景广阔,值得深入研究。

关键词:天然药物;肝损伤;活性成分;分子生物学

中图分类号:R932;R285　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1006－4931(2021)24－0128－07

Research Progress of Active Ingredients of Natural Medicines Against Hepatic Injury

LI Junmin[1], *GAO Binghong*[2], *LI Ping*[1,3]

(*1. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu, China　730030;　2. Jumpcan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taixing, Jiangsu, China　225441;　3. Gansu Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou, Gansu, China　730030*)

Abstract: Objective　To summarize the protective effects of active ingredients of natural medicine on hepatic injury, and to analyze the molecular biological expression mechanism of the effect of natural medicine on hepatic injury. **Methods**　The protective effects of active ingredients of natural medicine on the hepatic injury were summarized from five aspects: chemical hepatic injury, immunity hepatic injury, alcohol hepatic injury, drug－induced hepatic injury and other hepatic injuries. **Results and Conclusion**　The active ingredients of natural medicine had a obvious protected effects on hepatic injury. The protective effect of natural medicine on hepatic injury has broad prospects, which is worthy of in－depth study.

Key words: natural medicine; hepatic injury; active ingredients; molecular biology

近年来,随着大数据和循证医学的迅速发展[1],天然药物在抗肝损伤方面独特的药理活性得到进一步发掘。为探讨优良的抗肝损伤天然活性成分,获取各类天然药物对不同类型肝损伤研究的文献内容,本研究中从化学性肝损伤、免疫性肝损伤、酒精性肝损伤、药物性肝损伤和其他类型肝损伤5个方面对天然药物活性成分保护肝损伤作用的相关研究进行了综述。

1　化学性肝损伤

1.1　糖和苷类

包括葫芦茶苷[2]、黄花倒水莲多糖[3]、蕨麻多糖[4]、白芨多糖[5]、黑木耳根多糖[6]、北冬虫夏草多糖[7]、白芍总苷、三七总皂苷[8－9]、灵芝多糖[10]、大豆皂苷[11－12]等成分。其中,葫芦茶苷通过半胱氨酸蛋白酶－3(caspase－3)和半胱氨酸蛋白酶－8(caspase－8)的活性,阻碍脂质过氧化,对四氯化碳(CCl_4)造成的肝损伤有明显改善作用[2]。黄花倒水莲多糖对CCl_4所致肝损伤有防护作用,这与其降低氧化应激水平、最大限度地减轻炎性反应有关[3]。蕨麻多糖可明显减少肝损伤模型小鼠体内丙二醛(MDA)生成,增强谷胱甘肽过氧化物酶(GSH－Px)及超氧化物歧化酶(SOD)的活性,增加谷胱甘肽(GSH)含量,对 *D*－氨基半乳糖(*D*－GalN)引起的急性肝损伤有改善效用[4]。不同剂量白芨多糖能降低刀豆蛋白A及CCl_4所致肝损伤模型小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)的活性[5]。黑木耳根多糖对CCl_4所致肝损伤的干预机制与白芨多糖类似[6]。北冬虫夏草多糖可降低CCl_4致模型小鼠血清中ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)和血清总胆红素的含量及 *N*－乙酰－*β*－*D*氨基葡萄糖苷酶(NAGase)的活性,增强SOD活性,增加GSH含量,减小肝组织MDA含量[7],表明其对急性肝损伤模型小鼠的肝脏有修复作用。白芍总苷和三七总皂苷可明显降低肝损伤模型小鼠血清ALT和AST及肝组织MDA水平,增强GSH－Px和SOD的活性,增加GSH含量,减轻化学性肝损伤程度。此外,三七总皂苷可抑制肝组织中TNF－α表达[8－9]。灵芝多糖可显著降低 *D*－GalN诱导的急性肝损伤模型小鼠肝组织中MDA和脂质过氧化物(LPO)水平,增加

*基金项目:甘肃省自然科学基金[145RJZA207];兰州大学第二医院院内课题[ynbskyjj2015－2－17];兰州大学第二医院院内中医药科研项目[YJzy2013－26]。

第一作者:李军民,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0931－8942355(电子信箱)2326899262@qq.com。

△通信作者:李平,男,博士研究生,主任药师,研究方向为中西药新制剂,(电话)0931－8942043(电子信箱)gsliping@163.com。

GSH 含量，增强多种抗氧化酶活性，体现出灵芝多糖能降低自由基脂质过氧化反应水平，阻止肝细胞脂质过氧化，对 *D* - GalN 造成的肝损伤具有良好的修复作用[10]。大豆皂苷通过减弱血清 ALT，AST，ALP 活性，增强 SOD 和过氧化氢酶（CAT）、GSH - Px 活性，升高肝还原型谷胱甘肽水平，降低肝 MDA 水平；升高肝线粒体 Na^+，K^+ - ATP；Ca^{2+}，Mg^{2+} - ATP；Mn - SOD 活性，升高血清白蛋白水平，减少肝线粒体 MDA 含量，对 CCl_4 所致肝损伤有一定防护作用，同时对 *D* - GalN 及内毒素（LPS）联合诱发的急性肝损伤也有一定防护作用[11]。

1.2 黄酮类

包括槲皮素[13-14]、槲皮素固体分散体[15]、槲皮黄酮[16]等成分。槲皮素可拮抗 CCl_4 所致化学性肝损伤，高剂量槲皮素可介导 Nrf2 转位，上调血红素氧合酶 1（HO - 1），谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基（GCLC），醌氧化还原酶 1（NQO1）基因表达，对雷公藤甲素引起的免疫性肝损伤有防护效用[13-14]。采用固体分散技术优化后的槲皮素可降低 CCl_4 所致肝损伤模型的肝指数及血清中ALT 及 AST 水平，升高血清 GSH - Px 和肝组织中 SOD 水平，降低肝组织中 MDA 水平，从而减轻肝损伤程度[15]。槲皮黄酮可降低酒精性肝损伤模型大鼠血液中肿瘤坏死因子 - α（TNF - α）和白细胞介素（IL）- 18，IL - 1，LPS，以及肝组织中 CD_{14}，TNF - α，脂多糖结合蛋白（LBP），IL - 18，IL - 1 蛋白的表达水平，从而减轻模型大鼠肝脏的炎性反应和肝脏坏死程度。

桑枝总黄酮[17]、拳卷地钱总黄酮[18]、啤酒花总黄酮[19]、蓬子菜总黄酮[20]等多种总黄酮对化学性肝损伤有重要改善作用。桑枝总黄酮对于由神经酰胺（AP），CCl_4，*D* - GalN 造成的肝损伤有一定防护作用，这与桑枝总黄酮的抗氧化损伤作用及阻碍肝纤维化，阻碍肝星状细胞增殖，阻碍转化生长因子 - β_1/Smad3 信号路径相关[17]。拳卷地钱总黄酮可降低血清中 AST，ALT，MDA 水平，升高 SOD 水平，明显降低肝组织中 IL - 1β，TNF - α，IL - 6 蛋白的表达水平，对 CCl_4 所致肝损伤具有一定改善作用[18]。啤酒花总黄酮可明显抑制核因子 κB（NF - κB）受体阳性产物的活性，降低 Bax 蛋白表达水平，升高 Bcl - 2 蛋白表达水平，对肝损伤起防护作用[19]。蓬子菜总黄酮促进自由基消除过程，阻碍脂质过氧化，维持细胞膜的正常形态，维持线粒体膜的正常形态，而明显减轻 CCl_4 所致肝损伤[20]。

葡萄籽原花青素[21]（GSPE）、矮地茶总黄酮[22]、泽泻醇 B - 23 醋酸酯[23]、龙胆苦苷[24]、虫茶黄酮[25]、大豆异黄酮和皂苷[26]、山竹子素[27]等对化学性肝损伤有防护作用。葡萄籽原花青素可显著降低肝脏系数及 AST 和 ALT 水平，升高肝组织中 p62，Bcl - 2，Bax，PCNA 蛋白表达水平，对 CCl_4 所致肝损伤具有良好改善作用[21]。矮地茶总黄酮能降低 CCl_4 所致肝损伤模型小鼠血清中 ALT，TNF - α，AST，IL - 6，IL - 1β 水平[22]。泽泻醇 B - 23 醋酸酯可减轻 α - 萘异硫氰酸酯造成肝损伤，与其能降低 NTCP 蛋白及 CYP8B1 基因和 CYP7A1 基因表达水平，升高肝胆膜转运蛋白和 SULT2A1 基因表达水平有关[23]。川西獐芽菜中的活性单体龙胆苦苷可促进 MRP3，MRP2，MRP4，BSEP 基因表达，调节胆汁酸含量均衡[24]。虫茶黄酮可降低乳酸脱氢酶（LDH）、γ 干扰素（IFN - γ）及 ALT，AST，三酰甘油（TG），MDA，IL - 6，IL - 1β，TNF - α 和炎性相关基因 NF - κB 的表达水平，升高血清中的 GSH 和炎性相关基因 IκB - α 的表达水平[25]。大豆异黄酮和皂苷可降低肝损伤模型小鼠血清中 AST，ALT，MDA 及过氧化脂质（LOOH）水平，提高白蛋白（Alb），GSH，SOD，GSH - Px，CAT；山竹子素可显著抑制细胞外基质（ECM）过度堆积，降低转化生长因子 - β_1（TGF - β_1），α - 平滑肌肌动蛋白（α - SMA）的表达，阻碍 Smad3 磷酸化及降低 Smad2 磷酸化水平，从而对 *N* - 亚硝基二甲胺所致肝损伤有较好的改善作用[27]。

1.3 生物碱类

包括莲子心总生物碱[28]、巴莲莲子生物碱提取物[29]、红背叶根总生物碱[30]、己酮可可碱[31]等成分。莲子心总生物碱通过恢复受损肝组织中氧化酶的活性、清除自由基、阻碍肝细胞脂质过氧化达到保护肝脏的作用[28]。巴莲莲子生物碱提取物可通过抗氧化、抑制炎性反应，上调 Mn - SOD mRNA，Cu/Zn - SOD mRNA，CAT mRNA，GSH - Px mRNA，IκB - α mRNA 的表达，下调 NF - κB - p65 mRNA，iNOS mRNA，COX - 2 mRNA，TNF - α mRNA，IL - 1β mRNA，IL - 6 mRNA 的表达，从而减轻 CCl_4 引起的肝损伤[29]。红背叶根总生物碱能显著降低 ALT，AST，血清总胆红素（TBiL）水平，以减轻肝受损伤的程度[30]。己酮可可碱可通过降低自由基含量和抑制脂质过氧化损伤，对硫代乙酰胺所致肝损伤起防护作用[31]。此外，辣椒素[32]也因和己酮可可碱有类似的机制对 CCl_4 所致肝损伤有一定防护作用。

1.4 萜类化合物

包括山茱萸环烯醚萜苷[33]、女贞总苷[34]、银杏内酯[35]等成分。山茱萸环烯醚萜苷可明显升高 *D* - GalN 联合 TNF - α 所致肝损伤细胞的 SOD，总抗氧化能力（T - AOC）水平，显著降低内质网应激关联蛋白 p - eIF - 2α，p - PERK，caspase - 3 蛋白表达及 MDA 水平[33]。不同剂量女贞总苷通过升高 SOD 水平，提高清除自由基能力，最大限度地避免脂质过氧化及减少炎性因子的表达量，从而减轻急性化学性肝损伤[34]。银杏内酯可显著增强肝脏 PXRRXR，CYP3A11，CYP3A13 基因表达，对 CCl_4 所

致的肝损伤有防护作用，且与剂量呈正相关[35]。

2 免疫性肝损伤

2.1 糖和苷类

包括芍药苷[36]、岩藻糖[37]、山茱萸总苷[38]、沙棘多糖[39]、沙棘多糖提取物[40]、褐藻胶寡糖[41]、冬虫夏草菌丝体多糖[42]等成分。其中，芍药苷可明显减少血液尿素氮及肌酐的含量，阻碍 IL－1 mRNA 的表达及 CXCR3/CXCL11 信号轴的过度激活，明显改善刀豆蛋白所致肝损伤[36]。岩藻糖能显著降低卡介苗（BCG）和 LPS 诱导的免疫性肝损伤模型小鼠脏器指数和 ALT，AST，MDA，一氧化氮（NO），TNF－α，IL－1β，NF－κB 水平，显著升高 SOD，CAT，IκB－α 水平，表明岩藻糖对免疫性肝损伤的改善作用良好[37]。山茱萸总苷可降低 ALT，AST，阻碍 TNF－α，IL－1，IFN－γ，IL－6 生成，增强抗氧化能力，从而减轻刀豆蛋白 A 诱导的肝损伤模型小鼠症状[38]。沙棘多糖可剂量依赖性阻碍 LPS 所致急性肝损伤模型小鼠血清中 ALT 水平升高，抑制血清 AST 和肝组织 MDA，IL－6，TNF－α 水平，对肝损伤有良好的改善作用[39]。沙棘多糖提取物可显著降低 LPS＋*D*－GalN 诱导的免疫性肝损伤模型小鼠血清中 ALT 和 AST 水平，从而阻碍 Toll 样受体 4（TLR4）表达[40]。褐藻胶寡糖通过减轻肝脏炎性反应，升高 Bcl－2 蛋白表达水平，降低 Bax 蛋白表达水平，调控肝细胞凋亡过程，对刀豆蛋白 A 引发的肝损伤具备一定防护作用[41]。冬虫夏草菌丝体多糖可明显降低 BCG 联合 LSP 所致免疫性肝损伤模型小鼠血清中 ALT 和 AST 水平及血清 NO 和肝组织 IL－1β 和 TNF－α 水平，以及 IL－6 mRNA 和 iNOS mRNA 表达水平，对肝损伤有一定改善作用[42]。

2.2 黄酮类

包括萱草花黄酮[43]、饿蚂蝗总黄酮[44]、荞麦花叶中芦丁[45]等成分。萱草花黄酮可降低 ALT 和 MDA 水平，升高 SOD 和 GSH－Px 水平，从而减弱 Bax 表达，增强 Bcl－2 表达，对 BCG 与 LSP 合用引起的肝损伤具备改善作用[43]。饿蚂蝗总黄酮降低肝脏指数、脾脏指数，升高胸腺指数，降低 ALT，MDA，AST 水平，升高 SOD 及外周血 CD_8^+ 和 CD_4^+ 水平[44]。荞麦花叶中芦丁可降低血清中 ALT 水平和肝脏指数，对 BCG 与 LPS 合用造成的肝损伤有一定改善作用[45]。

2.3 生物碱类

氧化苦参碱可剂量依赖性地降低刀豆蛋白 A 诱导的免疫性肝损伤模型小鼠血清中 ALT 和 AST 活性与 TBiL 表达，升高血清中 IL－27 和 IL－10 水平，下调 CD_4^+IL－17A 表达，促进 $CD_4^+CD_{25}^+FoxP_3^+$Treg 增殖分化，从而减轻肝损伤[46]。

2.4 萜类化合物

山茱萸萜类成分通过清除自由基、抗氧化应激、调节免疫功能及抑制炎性因子的产生而减轻免疫性肝损伤[47]。

3 酒精性肝损伤

3.1 糖和苷类

包括蛹虫草多糖[48]、金丝桃苷[49]、牡荆苷[50]、乌龙茶多糖[51]、人参皂苷提取物[52]、三七总皂苷[53]、牡蛎多糖[54]、鸡枞菌多糖[55]、霍山石斛多糖[56]等成分。蛹虫草多糖和金丝桃苷均可通过抗氧化作用而降低脂质过氧化损伤，对乙醇所致急性肝损伤有一定防护作用[48－49]。牡荆苷可上调 Sirt1 和 Bcl－2 表达，降低 ac－p53，p53，ac－p53／53p，caspase－3 水平，干预线粒体凋亡通路，抑制肝细胞凋亡，从而有效拮抗酒精所致的肝损伤[50]。乌龙茶多糖和人参皂苷提取物可通过降低小鼠血清中自由基的水平、抑制脂质过氧化及肝内脂肪堆积，从而对酒精所致肝损伤起到防护作用[51－52]。三七总皂苷可抑制 CYP2E1 mRNA 表达，减少肝脏脂质过度积聚，降低 CYP2E1 介导的 Oxidative Stress 水平，从而达到改善酒精性肝损伤的目的[53]。牡蛎多糖通过上调肝细胞的抗氧化水平，对肝脏有一定保护作用[54]。鸡枞菌多糖通过上调乙醇脱氢酶 2 和乙醛脱氢酶 2 mRNA 的表达而改善模型小鼠酒精性肝损伤的程度[55]。霍山石斛多糖可干预脂肪酸、甘油磷脂、氨基酸的代谢及 CYP450 代谢途径，对亚急性酒精性肝损伤有一定防护作用[56]。

3.2 黄酮类

包括萱草花黄酮[57]、黑枸杞花色苷[58]、山楂叶总黄酮[59－60]、大叶藻黄酮[61]等成分。萱草花黄酮可降低 AST，ALT，MDA，caspase－3 蛋白水平，以及 Bax／Bcl－2 之比，对乙醇造成的肝损伤有防护作用[57]。黑枸杞花色苷对肝损伤的防护作用是通过清除自由基及炎性因子、减轻氧化应激程度，阻碍脂质过氧化及调节脂代谢而实现的[58]。山楂叶总黄酮通过调节 Bax 和 Bcl－2 的表达，对酒精所致急性肝损伤有一定防护作用[59]。还有研究证明，山楂叶总黄酮可降低脲佐菌素所致糖尿病肝损伤模型大鼠空腹血糖水平及 ALT，AST，MDA 水平，升高 SOD，CAT，ALP，GSH－Px 水平，对肝损伤有一定防护作用[60]。大叶藻黄酮可降低血清 AST，ALT，γ－GT，MDA 水平，升高 GSH－Px 和 SOD 水平，减轻酒精所致肝损伤[61]。

3.3 生物碱类

不同剂量苦参碱可不同程度地降低慢性酒精性肝损伤模型大鼠血清总胆固醇（TC）和 TG 水平，升高血清高密度脂蛋白胆固醇（HDL）水平，这与其下调氧化应激水平、抑制脂质过氧化和调控血脂代谢有关[62]。

3.4 萜类化合物

科罗索酸可通过激活 BRL－3A 和 HepG2 细胞的 AMPK 通路，下调 ACC 通路的生物效应和 SREBP－1c 的表达，减少 TG 积存，抑制肝细胞凋亡，从而改善酒精所致肝损伤[63]。海藻萜类化合物可降低酒精所致急性肝损伤模型大鼠血清 ALT，AST，TG，TC 水平，平衡脂质代谢，减轻肝损伤[64]。

4 药物性肝损伤

4.1 糖和苷类

沙棘多糖可通过抗炎和氧化作用，清除自由基，阻碍肝细胞凋亡基因的表达，促进肝细胞中抗凋亡基因的表达，此外还可降低 Keap－1 表达水平、促进 Nrf－2 核转位及其下游靶基因 HO－1 和 SOD－2 的活化，调控 Nrf－2/HO－1－SOD－2 及 TLR4－p－JNK 信号通路，从而发挥辅助保肝作用[65]。

对乙酰氨基酚（APAP）可造成药物性肝损伤，刺糖提取物对其具有肝保护功能，其机制为降低模型小鼠血清中 AST 和 ALT 水平[66]。三七总皂苷可通过升高 GSH 水平和降低 MDA 水平而减轻异烟肼与利福平合用造成的肝损伤[67]。白芍总苷通过降低 TGF－β_1 表达水平，减少胶原纤维合成，对放射性肝损伤起防护作用[68]。红景天苷通过增强 Bcl－2 阳性细胞的表达及减弱 Bax 阳性细胞的表达而抑制肝细胞凋亡，从而减轻肝缺血再灌注肝损伤程度[69]。

竹荪多糖可降低砷所致肝损伤模型大鼠肝组织中 IκBKG mRNA 及 DUSP6 mRNA 表达水平，改善肝功能[70]。灵芝多糖因有良好的抗氧化特性而对 α－鹅膏毒肽中毒所致肝损伤有一定改善作用[71]。玉郎伞多糖可降低血清中 ALT，AST，MDA 水平，升高 GSH，SOD，GSH－Px 水平，从而对 CTX 所致肝损伤有较好的改善作用[72]。

4.2 黄酮类

包括杠板归总黄酮[73]、高剂量丁香叶黄酮[74]、姜黄素[75]、原花青素[76]、芹菜素[77]、柚皮素－β环糊精包合物[78]等成分。杠板归总黄酮可通过控制 Fas 通路、降低模型小鼠血清中 AST 和 ALT 水平及肝组织 TNF－α，IL－6，IL－1，Fas 表达水平，对异烟肼与利福平合用造成的肝损伤有一定防护作用[73]。高剂量丁香叶黄酮可降低 APAP 诱导急性肝损伤模型小鼠的 ALT 和 AST 及肝组织中 MDA 和 NO 水平，升高 SOD，GSH－Px，GSH，Ⅱ相药物代谢酶（GSTA1）水平[74]。姜黄素和原花青素通过抗氧化作用，减轻 APAP 所致肝损伤[75－76]。芹菜素通过降低 AST 和 ALT 水平，对退热净所致肝损伤起到一定防护作用[77]。柚皮素－β环糊精包合物通过柚皮素的抗氧化作用对 APAP 所致药物性肝损伤起到一定防护作用[78]。

4.3 萜类化合物

红没药醇可通过抗炎、抗肝细胞凋亡对 APAP 所致肝损伤起到一定防护作用[79]。

5 其他类型肝损伤

5.1 黄酮类

姜黄素可通过促进抗炎因子和细胞增殖因子 mRNA 的表达，抑制 TLR4 和 NF－κB 通路及促炎性因子 mRNA 的基因表达，进而减轻黄曲霉毒素 B1（AFB1）亚慢性暴露所致肝损伤[80]。同时，姜黄素还可通过抗氧化作用，降低 GRP78 蛋白及其 mRNA，肝组织中 Bip 蛋白及 mRNA 的表达水平，而减轻衣霉素所致肝损伤[81]。

5.2 生物碱类

包括己酮可可碱[82]、小檗胺[83]等成分。己酮可可碱可降低高龄大鼠血清中 ALT，AST，TBiL，MDA 水平，升高 Alb 及 GSH 水平，从而增强肝脏 Nrf2 mRNA，HO－1 mRNA，NQO1 mRNA 及蛋白的表达，从而改善肝功能[82]。小檗胺可升高 p21 和 p27 的表达水平及降低 CyclinB1 和 CyclinD1 的表达水平，从而抑制人肝癌 SMMC－7721 细胞的增殖[83]。

5.3 萜类化合物

包括山茱萸环烯醚萜总苷[84]、灵芝总三萜[85]、草苁蓉环烯醚萜苷[86]成分。山茱萸环烯醚萜总苷可降低肥胖模型小鼠血清中 AST，ALT，TG，HDL，TC，IL－1，IL－6，TNF－α及胰岛素水平，减轻因过度肥胖所致肝损伤及非酒精性肝损伤[84]。灵芝总三萜通过其抗氧化及清除自由基作用，减弱 α－鹅膏毒肽所致肝损伤[85]。草苁蓉环烯醚萜苷可降低肝纤维化模型大鼠的 ALT，TBiL，AST 水平，减轻肝纤维化程度，下调肝组织中 α－SMA 表达，抑制肝星状细胞的激活，从而对肝损伤有一定防护作用[86]。

5.4 苯丙素类化合物

五味子乙素可上调核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）蛋白及 HO－1 mRNA，NQO1 mRNA 的表达水平，表明其可通过激活 Nrf2/ARE 通路而减轻氯氮平所致模型小鼠肝损伤[87]。此外，五味子乙素可升高刀豆蛋白 A 所致肝损伤模型小鼠热休克蛋白（HSP27 和 HSP70）、mRNA 表达水平，从而减轻肝损伤程度[88]。

4 种水飞蓟素单体（水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟亭和水飞蓟宁）均能降低肝细胞膜的流动性，可明显抑制鹅膏毒蕈毒素升高 ALT 和 AST 水平，并升高 SOD 和 CAT 水平，降低 MDA 水平，其中水飞蓟宾效果最明显，其防护肝损伤作用也与增强 RNA 聚合酶的活性有关[89]。丹参总酚酸拮抗肝损伤的机制与降低炎性因子水平有关，但与其抗氧化作用无关[90]。丹酚酸 B 通过减轻氧化

应激反应，促进 Bcl－xL 蛋白和 SIRT1 mRNA 的表达，下调 Cleaved，NF－κB，caspase－3 及乙酰化 p53 蛋白的表达，从而发挥对酒精性肝损伤的防护作用[91]。

5.5 多酚类化合物

白藜芦醇可抑制 APAP 转化成乙酰苯胺醌（NAPQI）及 c－Jun 氨基末端激酶（JNK）和 p53 信号通路，促进细胞周期蛋白表达，进而加快肝细胞再生，减轻肝损伤[92]。白藜芦醇可减轻酒精性肝损伤，其机制可能与增强 SIRT1 的表达、减弱 NF－κB 和 TNF－α 的表达有关[93]。白藜芦醇作为 SIRT1 激动剂，可通过激活 SIRT1 介导的氧化应激及内质网应激通路而减轻异烟肼联合利福平所致大鼠肝损伤[94]。虫茶粗多酚可通过降低氧化应激因子水平、清除自由基及抗炎、抗氧化作用来预防肝损伤[95]。石榴叶多酚和鞣花酸可通过抗氧化起到防护肝损伤的作用[96－97]。

5.6 甾体类化合物

白首乌 C21 甾体酯苷能降低肝损伤模型小鼠血清中 AST，ALT，MDA 水平，升高 SOD 水平，从而减轻肝损伤程度[98]。

6 结语

天然药物对肝损伤具有较好的保护作用，研究前景广阔。随着分子生物学和分子药理学研究技术的日趋发展，将会发现更多临床疗效可靠、不良反应少、抗肝损伤机制明确的天然药物活性成分，进而开发为新药，为临床服务，造福患者。

参考文献

[1] 阎小妍，董冲亚，姚 晨. 大数据时代的循证医学研究[J]. 中国循证医学杂志，2017，17(3)：249－254.
[2] 唐爱存，陈兆霓，卢秋玉，等. 葫芦茶苷对肝损伤大鼠肝组织 Caspase－3 与 Caspase－8 活性的影响及保肝作用研究[J]. 中华中医药学刊，2017，35(3)：689－692.
[3] 曹后康，韦日明，张可锋，等. 黄花倒水莲多糖对四氯化碳致急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中药材，2018，41(1)：208－211.
[4] 闵光涛，王利军，段钟平，等. 蕨麻多糖保护 D－氨基半乳糖急性肝损伤小鼠的作用机制[J]. 第二军医大学学报，2016，37(7)：916－919.
[5] 贺国芳，丁伊玲，徐清霞，等. 白芨多糖预防免疫及化学性肝损伤[J]. 医药导报，2016，35(7)：714－717.
[6] 郭国丽，陈 悦，佟长青，等. 水溶性黑木耳根多糖对四氯化碳所致小鼠肝损伤的保护作用[J]. 食品工业科技，2015，36(24)：341－344.
[7] 呼 晨. 北冬虫夏草多糖对 CCl_4 致小鼠急性肝损伤的影响[D]. 福州：福建农林大学，2015.
[8] 刘 芬. 白芍总苷对急性化学性肝损伤小鼠的保护作用研究[J]. 中药药理与临床，2015，31(4)：100－102.
[9] 黄玉霞. 三七总皂苷对急性化学性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 山西中医学院学报，2014，15(3)：11－19.
[10] 周 婕，周宏星，陈玉胜. 灵芝多糖对 D－氨基半乳糖所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床，2014，30(5)：84－86.
[11] 王玉娇，赵文玺，金梅花，等. 大豆皂苷对四氯化碳致肝损伤小鼠肝脏氧化应激的干预作用[J]. 食品与生物技术学报，2013，32(6)：633－638.
[12] 许惠仙，赵文玺，全吉淑，等. 大豆皂苷对 D－半乳糖胺及内毒素所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志，2013，38(13)：2187－2190.
[13] MA JQ，LI Z，XIE WR，et al. Quercetin protects mouse liver against CCl_4－induced inflammation by the TLR2/4 and MAPK/NF－κB pathway[J]. International Immunopharmacology，2015，28(1)：531－539.
[14] 魏彩冰，周莲娣，张育珍，等. 槲皮素通过核因子 E2 相关因子/抗氧化应答元件（Nrf2/ARE）信号通路发挥对免疫性肝损伤的保护作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2017，33(3)：300－304.
[15] 王 超，李 侃，张燕翔，等. 槲皮素固体分散体对小鼠四氯化碳急性肝损伤氧化应激的影响[J]. 现代预防医学，2013，40(15)：2872－2874.
[16] 冯莉芳，张玲莉. 槲皮黄酮对酒精性肝损伤大鼠的治疗研究[J]. 医学研究杂志，2017，46(10)：135－138.
[17] 邓 媛. 桑枝总黄酮对肝损伤的保护作用及机制研究[D]. 杭州：浙江中医药大学，2017.
[18] 王跃峰，张可锋，周雨晴，等. 拳卷地钱总黄酮对四氯化碳致急性肝损伤大鼠的保护作用及其作用机制[J]. 时珍国医国药，2017，28(2)：277－279.
[19] 景 婧，王洪崑，王 宇，等. 啤酒花总黄酮对硫代乙酰胺所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报，2017，34(5)：409－415.
[20] 向秋玲，李雪兰. 蓬子菜总黄酮对四氯化碳诱导的小鼠肝损伤的保护作用及机制[J]. 中国现代应用药学，2017，34(10)：1392－1396.
[21] 李小丽，王楷扬，胡建辉，等. 葡萄籽原花青素对 CCl_4 诱导小鼠氧化性肝损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国药房，2016，27(13)：1752－1755.
[22] 曹庆生，李志超，杨宝友，等. 矮地茶黄酮对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 华西药学杂志，2016，31(1)：43－45.
[23] MENG Q，CHEN XL，WANG CY，et al. Alisol B 23－acetate protects against ANIT－induced hepatotoxity and cholestasis，due to FXR－mediated regulation of transporters and enzymes involved in bile acid homeostasis[J]. Toxicology and Applied Pharmacology，2015，283(3)：178－186.
[24] 封欣婵. 龙胆苦苷对肝细胞表面膜转运蛋白 MRP3、MRP4 的表达影响[D]. 重庆：第三军医大学，2014.
[25] 王 睿，孙 鹏. 化香虫茶总黄酮对 CCl_4 诱导小鼠肝损伤的预防效果[J]. 食品工业科技，2015，36(11)：361－364.

[26] 尹学哲,金延华,王玉娇,等. 大豆异黄酮和皂甙对 *D*-氨基半乳糖所致肝损伤小鼠肝脏抗氧化活力的影响[J]. 大豆科学,2014,33(1):139-141.
[27] HUNG WL,TSAI ML,SUN PP,et al. Protective effects of garcinol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats[J]. Food and Function,2014,5(11):2883-2891.
[28] 彭 燕,杨小青,张 翔,等. 莲子心总碱毒性和对四氯化碳急性肝损伤的保护作用[J]. 中国医药导报,2017,14(13):25-28.
[29] 冯 霞,孙 鹏,易若琨,等. 巴莲莲子生物碱提取物对CCl_4诱导小鼠肝损伤的预防效果[J]. 食品科学,2017,38(17):216-222.
[30] 黄洁春,熊 苗,刘 强,等. 红背叶根生物碱对急性肝损伤小鼠的预防保护作用[J]. 陕西中医,2016,37(5):628-630.
[31] 罗妙莎,董 蕾,郭晓燕,等. 己酮可可碱预处理对硫代乙酰胺致大鼠急性肝损伤的影响[J]. 山西医科大学学报,2015,46(5):404-407.
[32] 张雪良,翁卿华,杨金招,等. 辣椒素对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的影响[J]. 中国现代应用药学,2018,35(3):379-381.
[33] 马艳霞,吴勉华,姜泽群,等. 山茱萸环烯醚萜苷对 *D*-GalN/TNF-α 损伤肝细胞的保护作用研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(1):118-122.
[34] 陆 杨,胡冬梅,文爱东,等. 女贞总苷对急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国药理学通报,2016,32(4):588-589.
[35] 吴碧莲,陈玲珑,郑 鸣. 银杏内酯对CCl_4诱导的小鼠肝损伤的作用研究[J]. 中国当代医药,2014,21(5):11-14.
[36] LIU C,CHENG Z,WANG Y,et al. Paeoniflorin exerts a nephroprotective effect on Concanavalin A-induced damage through inhibition of macrophage infiltration[J]. Diagn Pathol,2015,10(1):120-124.
[37] 肖 瑶,李晓斐,丁 虹. 岩藻糖对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 食品科学,2017,38(13):155-159.
[38] 赵晨翔,张雅敏,刘宏胜,等. 山茱萸总苷对刀豆蛋白 A 诱导免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中华中医药学刊,2017,35(8):1968-1971.
[39] 张晓慧,宋 亮,赵世敏,等. 沙棘多糖对脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 内蒙古农业大学学报(自然科学版),2017,38(3):1-7.
[40] 王 雪,张 威,刘 欢,等. 沙棘多糖提取物对 LPS/*D*-GalN 诱导的小鼠肝损伤的保护作用及其对 TLR4,SOCS3 表达的调控[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(11):1457-1460.
[41] 孙媛媛,敦云楼,胡 婷,等. 褐藻胶寡糖对刀豆蛋白 A 诱导的急性肝损伤保护作用及机制初探[J]. 中国海洋药物,2017,36(1):34-40.
[42] 董开忠,高永盛,王小恒,等. 冬虫夏草菌丝体多糖对免疫性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 解放军医学杂志,2016,41(4):284-288.
[43] 沈 楠,黄晓东,王艳春,等. 萱草花黄酮对免疫性肝损伤小鼠保护作用及机制[J]. 中国公共卫生,2017,33(2):202-205.
[44] 刘舒凌,吴燕春,钟振国,等. 饿蚂蝗总黄酮对刀豆蛋白 A 所致小鼠免疫肝损伤的影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(4):60-63.
[45] 储金秀,李光民,王建行,等. 荞麦芦丁对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(24):21-24.
[46] 桑秀秀,王睿林,韩延忠,等. 氧化苦参碱通过免疫调节保护刀豆蛋白 A 诱导的小鼠免疫性肝损伤[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(6):125-130.
[47] 来丽娜,刘 芳,韦 茴,等. 山茱萸不同有效部位抗肝损伤作用的比较及急性毒性试验研究[J]. 长治医学院学报,2014,28(5):328-332.
[48] 黄小莉,朱培欣,胡远亮. 葛向阳蛹虫草多糖对急性酒精性肝损伤改善作用的研究[J]. 菌物学报,2017,36(2):242-250.
[49] 乔靖怡,汪保英,栗俞程,等. 金丝桃苷对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床,2017,33(3):30-33.
[50] 袁慧琦. 基于 Sirt1/p53 介导的凋亡通路探讨牡荆苷拮抗酒精性肝损伤的保护作用[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
[51] 陈永旻. 乌龙茶多糖的提取及其对小鼠急性酒精肝损伤的保护作用研究[D]. 福州:福建农林大学,2015.
[52] 李晓宇,李 晶,王一博,等. 人参皂苷对酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 药物评价研究,2015,38(5):512-515.
[53] DING RB,TIAN K,CAO YW,et al. Protective effect of panax notoginseng saponins on acute Ethanol-induced liver injury is associated with ameliorating hepatic lipid accumulation and reducing ethanol-mediated oxidative stress[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry,2015,63(9):2413-2422.
[54] 侯 丽,汪秋宽,何云海,等. 牡蛎多糖提取及其对小鼠急性酒精肝损伤的保护作用[J]. 食品工业科技,2014,35(22):356-358.
[55] 赵云霞,陶明煊,程光宇,等. 鸡枞菌多糖对急性酒精肝损伤小鼠超微病理结构及 ADH2、ALDH2 mRNA 表达的影响[J]. 食品科学,2015,36(5):195-199.
[56] 王晓玉. 霍山石斛多糖干预小鼠亚急性酒精性肝损伤的蛋白质组学及代谢组学研究[D]. 合肥:合肥工业大学,2014.
[57] 徐 博,李 妍,纪朋艳,等. 萱草花黄酮对酒精性肝损伤氧化应激及肝细胞凋亡机制的探讨[J]. 重庆医学,2017,46(10):1304-1307.
[58] 贾东升,崔施展,谢晓亮,等. 黑枸杞花色苷对酒精性肝损伤的保护作用[J]. 食品研究与开发,2017,38(12):166-168.
[59] 李素婷,王 琳,许 倩,等. 山楂叶总黄酮对急性酒精性肝损伤小鼠肝细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(14):3375-3377.
[60] 周少英,苏 静. 山楂叶总黄酮对链脲佐菌素所致糖尿病大鼠肝损伤的保护作用及其机制研究[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(3):333-337.
[61] 李 静,张朝辉,段筱杉,等. 大叶藻黄酮对酒精性肝损伤的保护作用[J]. 水产学报,2016,40(5):799-806.

[62] 高 艳,郑 萍,闫 琳,等. 苦参碱对大鼠慢性酒精性肝损伤的作用及初步机制研究[J]. 中国药理学通报,2013,29(7):1012-1016.
[63] 郭晓兰. 科罗索酸对酒精性肝损伤的作用及机制研究[D]. 济南:山东大学,2017.
[64] 张艾玲,梁 惠,逄 丹,等. 海藻菇类化合物对大鼠急性酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 中国食品学报,2008,8(3):23-27.
[65] 王 雪. 沙棘多糖提取物对扑热息痛诱导的小鼠肝损伤的保护作用及其机制研究[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学,2017.
[66] 艾力·艾尔肯,库尔班江·麦麦提敏,蒋志惠,等. 提刺糖对对乙酰氨基酚诱导的肝损伤的保护作用[J]. 中国畜牧兽医,2017,44(7):2185-2190.
[67] 马加庆,云 宇,后文俊,等. 三七总皂苷对药物性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):246-249.
[68] 高世乐,胡宗涛,董六一,等. 白芍总苷防治放射性肝损伤形成的临床研究及其作用机制[J]. 中国中药杂志,2017,42(7):1390-1394.
[69] 张 华,高伟忠. 红景天苷对肝缺血再灌注大鼠肝损伤及Bcl-2、Bax的影响[J]. 现代医药卫生,2018,34(5):690-692.
[70] 张 豫. 竹荪多糖的图谱分析及对砷致肝损伤的干预作用机制研究[D]. 贵阳:贵阳医学院,2015.
[71] 黄昭琴. 灵芝多糖对鹅膏毒肽所致肝损伤的保护作用研究[D]. 长沙:湖南师范大学,2015.
[72] 梁 园,龙腾云,陈红霞,等. 玉郎伞多糖对环磷酰胺致小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国药师,2014,17(11):1800-1803.
[73] 葸博婷,朱梦琳,高 雅,等. 杠板归总黄酮对抗结核药物致肝损伤小鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床,2017,33(5):51-54.
[74] 赵常伟,刘芳萍,左咏梅,等. 丁香叶黄酮对小鼠药物性肝损伤的保护作用研究[J]. 中国兽医杂志,2017,53(2):90-92.
[75] 郭 兵,王海凤. 姜黄素对对乙酰氨基酚诱导大鼠肝损伤模型的保护作用[J]. 中国兽医科学,2016,46(5):630-634.
[76] 陈 欢. 原花青素在对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤中的保护作用及机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2015.
[77] 邢海军,翟海燕,赵建虎. 芹菜素对扑热息痛致急性肝损伤的保护作用及其机制分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(17):66.
[78] 潘海华,曹 宇,胡少洋,等. 柚皮素-β-环糊精包合物对对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2018,32(1):1-4.
[79] 张全书,王翔鹏,武璐璐,等. 红没药醇对对乙酰氨基酚致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 湖北民族学院学报(医学版),2018,35(1):5-7.
[80] 王兴赫. 姜黄素干预AFB1致肉鸡亚慢性肝损伤的分子机制[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2017.
[81] 马晓磊,李晓明,储 菲,等. 姜黄素对内质网应激诱导小鼠肝损伤的保护作用[J]. 安徽医科大学学报,2014,49(11):1629-1633.
[82] 葛路岩. 己酮可可碱通过激活Nrf2-ARE信号通路改善老年大鼠肝脏功能[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.
[83] 曹 莺,余彬彬,张忠伟. 小檗胺对人肝癌SMMC-7721细胞增殖作用及其机制的初步研究[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(19):1661-1665.
[84] 王世伟,徐 宁. 山茱萸环烯醚萜总苷对小鼠胰岛素抵抗和非酒精性肝损伤的改善作用及其机制研究[J]. 天津中医药,2017,34(3):195-199.
[85] 吴 鑫,周 茜,唐珊珊,等. 灵芝总三萜对鹅膏毒肽中毒小鼠所致肝损伤的保护作用研究[J]. 菌物学报,2016,35(10):1244-1249.
[86] 李香丹,金永日,金海燕,等. 草苁蓉环烯醚萜苷对大鼠肝纤维化的保护作用及其机制[J]. 延边大学医学学报,2016,39(3):175-178.
[87] 白慧媛,傣 珊. 五味子乙素对氯氮平致小鼠肝损伤的保护作用[J]. 药学学报,2017,52(3):390-396.
[88] 李丽波,王玉祥,杨宏艳,等. 五味子乙素诱导的HSP27和HSP70对Con A诱导小鼠肝损伤的保护作用[J]. 第三军医大学学报,2013,35(12):1210-1214.
[89] 郭秀彩,张紫萍,邓英光,等. 4种水飞蓟素单体对鹅膏毒蕈中毒大鼠肝损伤的保护作用[J]. 今日药学,2017,27(1):9-12.
[90] 何佳丽,刘 焱,温 韬. 丹参总酚酸对刀豆蛋白A所致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制[J]. 山东医药,2016,56(29):4-6.
[91] 李明珠. 丹酚酸B通过SIRT1对p53去乙酰化保护急性酒精所致的大鼠肝损伤[D]. 大连:大连医科大学,2014.
[92] WANG Y,JIANG YM,FAN XM,et al. Hepato-protective effect of resveratrol against acetaminophen-induced liver injury is associated with inhibition of CYP-mediated bioactivation and regulation of SIRT1-p53 signaling pathways[J]. Toxicology Letters,2015,236(2):82-89.
[93] 张 璐. SIRT1及相关因子在白藜芦醇预防酒精性肝损伤中的作用研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨商业大学,2015.
[94] 俞 楼. SIRT1激活剂白藜芦醇及褪黑素对抗结核药物致大鼠肝损伤的作用及机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2016.
[95] 孙 鹏,冯 霞,易若琨,等. 虫茶多酚对乙酰氨基酚致小鼠肝损伤的预防效果(英文)[J]. 食品科学,2016,37(21):257-264.
[96] 王美菊,陶明煊,牛文颖,等. 石榴叶多酚对急性酒精性肝损伤小鼠肾脏、心脏及免疫器官的抗氧化作用[J]. 食品科学,2016,37(1):208-212.
[97] 杨丽娜,乔 楠,胡敏予,等. 鞣花酸对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报(医学版),2015,41(5):956-960.
[98] 尹家乐,李 心,张士侠,等. 白首乌C21甾体酯苷对小鼠急性四氯化碳肝损伤的保护作用[J]. 安徽医药,2007,11(3):198-200.

(收稿日期:2021-02-04;修回日期:2021-06-23)