

# 龙葵通过 Bcl-2/Bax/Caspase-3 通路对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的治疗作用及机制

吴闵<sup>1</sup>, 安祯祥<sup>1,2\*</sup>, 何远利<sup>1,2</sup>, 文维农<sup>1</sup>, 苏强<sup>1</sup>, 何松<sup>1,2</sup>

(1. 贵州中医药大学第一临床医学院, 贵阳 550001; 2. 贵州中医药大学第一附属医院, 贵阳 550001)

**[摘要]** 目的:探讨龙葵对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)所致大鼠肝纤维化模型的治疗效果及其潜在的分子机制。方法:将60只SD大鼠随机分为空白组、模型组、龙葵低、中、高剂量组(0.9、1.8、3.6 g·kg<sup>-1</sup>),水飞蓟宾胶囊组(18.9 mg·kg<sup>-1</sup>),除空白组外,均通过腹腔注射40%的CCl<sub>4</sub>溶液构建肝纤维化大鼠模型,灌胃治疗4周后腹腔麻醉后腹主动脉取血,处死大鼠,分离肝脏。通过苏木素-伊红(HE)染色、马松(Masson)染色观察大鼠病理改变;检测大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及肝纤维化指标Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)的含量;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)及蛋白免疫印迹法(Western blot)检测B细胞淋巴瘤-2/B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白/胱天蛋白酶-3(Bcl-2/Bax/Caspase-3)信号通路相关信使核糖核酸(mRNA)及蛋白的表达。结果:病理结果显示,与空白组比较,模型组肝组织呈现明显肝细胞水肿、炎细胞浸润、结缔组织增生及胶原纤维沉积;与模型组比较,龙葵低、中、高剂量组及水飞蓟宾胶囊组能显著改善大鼠肝组织中肝细胞结构、水肿、炎细胞浸润、结缔组织增生及胶原纤维沉积;与空白组比较,模型组大鼠血清中ALT、AST、PCⅢ、ColⅣ、LN、HA含量显著升高( $P<0.01$ ),与模型组比较,各治疗组血清中ALT、AST、PCⅢ、ColⅣ、LN、HA含量明显降低( $P<0.05$ );Real-time PCR及Western blot结果显示,与空白组比较,模型组中Bcl-2 mRNA和蛋白表达显著升高,Bax及Caspase-3 mRNA和蛋白显著下降( $P<0.01$ );与模型组比较,各治疗组中Bcl-2 mRNA和蛋白表达降低,Bax及Caspase-3 mRNA和蛋白表达明显上升( $P<0.05$ ),其中龙葵高剂量组疗效最佳。结论:龙葵通过调节Bcl-2/Bax/Caspase-3通路,调控细胞凋亡改善大鼠肝纤维化进程。

**[关键词]** 肝纤维化; 龙葵; B细胞淋巴瘤-2/B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白/胱天蛋白酶-3(Bcl-2/Bax/Caspase-3)信号通路; 细胞凋亡

**[中图分类号]** R282;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)02-0117-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251208

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250723.1633.004>

**[网络出版日期]** 2025-07-23 17:15:15



## Therapeutic Effect and Mechanism of *Solanum nigrum* on Hepatic Fibrosis Induced by Carbon Tetrachloride in Rats

WU Min<sup>1</sup>, AN Zhenxiang<sup>1,2\*</sup>, HE Yuanli<sup>1,2</sup>, WEN Weinong<sup>1</sup>, SU Qiang<sup>1</sup>, HE Song<sup>1,2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Guiyang 550001, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guizhou University of TCM, Guiyang 550001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the therapeutic effect and mechanism of *Solanum nigrum* on hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) in rats. **Methods:** Sixty SD rats were randomly allocated into blank, model, low-, medium-, and

**[收稿日期]** 2025-04-24

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82160893,81760865);国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号);贵州中医药大学中医脾胃病科技创新人才团队建设项目(贵中医TD[2022]005号);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究项目(QZYY-2024-014);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwmkj2024-120)

**[第一作者]** 吴闵,在读博士,从事中医药、民族医药防治消化系统疾病的基础及临床研究,E-mail:354374573@qq.com

**[通信作者]** \*安祯祥,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中医药、民族医药防治消化系统疾病的基础及临床研究,E-mail:407206115@qq.com

high-dose (0.9, 1.8, 3.6 g·kg<sup>-1</sup>, respectively) *S. nigrum*, and silibinin capsules (18.9 mg·kg<sup>-1</sup>) groups. Except the blank group, the other groups were subjected to intraperitoneal injection of 40% CCl<sub>4</sub> solution for the modeling of hepatic fibrosis. After 4 weeks of gavage, blood was collected from the abdominal aorta following intraperitoneal anesthesia. The rats were sacrificed, and the liver was separated. The pathological changes were observed by hematoxylin-eosin staining and Masson staining. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and liver fibrosis indexes [type III procollagen (PC III), type IV collagen (Col IV), laminin (LN), and hyaluronic acid (HA)] in the rat serum were determined. The mRNA and protein levels of B cell lymphoma-2 (Bcl-2)/Bcl-2-associated X protein (Bax)/cysteiny l aspartate-specific proteinase-3 (Caspase-3) pathway-related factors were determined by Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) and Western blot, respectively. **Results:** Compared with the blank group, the model group exhibited significant hepatocyte edema, infiltration of inflammatory cells, connective tissue proliferation, and collagen fiber deposition in the liver tissue. Compared with the model group, low-, medium-, and high-dose *S. nigrum* and silymarin capsules significantly improved the structure of liver cells and alleviated the edema, inflammatory cell infiltration, connective tissue proliferation, and collagen fiber deposition. Compared with those in the blank group, the serum levels of ALT, AST, PC III, Col IV, LN, and HA were elevated in the model group ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, the serum levels of ALT, AST, PC III, Col IV, LN, and HA were reduced in all the treatment groups ( $P<0.05$ ). Real-time PCR and Western blot results showed that compared with the blank group, the model group had up-regulated mRNA and protein levels of Bcl-2 and down-regulated mRNA and protein levels of Bax and Caspase-3 ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, all the treatment groups showed down-regulated mRNA and protein levels of Bcl-2 and up-regulated mRNA and protein levels of Bax and Caspase-3 ( $P<0.05$ ), with the high-dose *S. nigrum* group showing the best therapeutic effect. **Conclusion:** *S. nigrum* modulates the progression of hepatic fibrosis in rats by regulating apoptosis through the Bcl-2/Bax/caspase-3 pathway.

**[Keywords]** hepatic fibrosis; *Solanum nigrum*; B cell lymphoma-2 (Bcl-2)/Bcl-2-associated X protein (Bax)/cysteiny l aspartate-specific proteinase-3 (Caspase-3) signaling pathway; apoptosis

肝纤维化(HF)作为多种慢性肝病向严重阶段演变的标志性病理过程,其特征在于肝脏细胞外基质(ECM)异常积累,导致肝实质结构紊乱及功能受损。若未能有效遏制其进展,肝纤维化可能演变为不可逆的肝硬化,甚至诱发肝细胞癌,极大地威胁全球公共健康<sup>[1-2]</sup>。细胞凋亡在肝纤维化的病理进程中扮演着重要角色,B细胞淋巴瘤-2/B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白/胱天蛋白酶-3(Bcl-2/Bax/Caspase-3)通路是细胞凋亡调控的关键分子网络,其中Bcl-2抑制凋亡,Bax促进线粒体膜通透性改变,而Caspase-3作为下游效应分子直接执行细胞拆解。在肝纤维化的进展过程中,Bcl-2/Bax/Caspase-3信号通路通过调控肝星状细胞(HSCs)的激活和转化,直接影响纤维化的程度和发展<sup>[3]</sup>。

龙葵,性味苦寒,略具毒性,首次见载于《新修本草》<sup>[4]</sup>,在苗族医药中也具有重要地位。作为苗族传统草药之一,具有清热解毒、活血散瘀、利水消肿等功效。其所含的生物碱、甾体皂苷、三萜及其皂苷、多糖、有机酸和色素等成分,其中,生物碱具有抗炎和抗氧化作用,可减轻肝脏炎症和氧化应激;甾体皂苷和三萜类化合物通过调节免疫功能和抑制纤维化进程,改善肝组织病理状态;多糖则通过增强机体免疫力和抗肿瘤活性,为治疗肝脏疾病提供支持<sup>[5-7]</sup>。含龙葵方剂联合治疗显著改善原发性肝癌患者的HF和免疫功能,可能延长生存期;软肝

化纤汤和龙葵方有效治疗慢性乙型肝炎相关HF,改善肝功能和病毒表达,安全性高<sup>[8-11]</sup>。在HF动物模型中,龙葵对肝纤维化的治疗效果得到了有效验证,龙葵能够显著降低血清中的肝酶标志物,有效抑制肝纤维化相关因子如 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的表达,改善肝脏病理变化<sup>[12-13]</sup>。本研究通过分析Bcl-2/Bax/Caspase-3信号通路在HF中的作用,探讨了龙葵潜在的抗纤维化机制,为其研发和临床应用提供实验基础。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** 本研究使用雄性SD大鼠[体质量(180±20)g,购自贵州中医药大学动物研究所,合格证号SCXK(黔)2021-0003],大鼠在实验期间在贵州中医药大学动物实验中心饲养,环境温度(25±2)°C,相对湿度50%~70%,12h光照周期,实验期间自由进食与饮水,饲料与水源经严格消毒处理。

**1.2 动物伦理** 已获贵州中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号20241028001)。

**1.3 药物** 龙葵配方颗粒由神威药业集团提供,每1g配方颗粒相当于饮片5g(生产批号230528C1),鉴定依据是河北省药品监督管理局中药配方颗粒质量标准(试行)PFKLS-2023017,水飞蓟宾胶囊(国药准字H20040299,生产批号350708053,天津天士力圣特制药有限公司)。麻醉药物:注射用盐酸替

来他明/盐酸唑拉西洋(Zoletil-50,法国维克公司,批号BN8LXLA)。

**1.4 试剂** 四氯化碳( $\text{CCl}_4$ ,上海麦克林生化科技股份有限公司,货号,C805325);橄榄油,欧丽薇兰(益海嘉里食品营销有限公司,货号GZHVL04X); $\text{CCl}_4$ 和橄榄油按4:6的比例混合制成40%的 $\text{CCl}_4$ 橄榄油溶液;苏木素(美国Sigma公司,批号H9627);伊红Y(水溶性)、二甲苯、盐酸、包埋石蜡、中性树脂(国药集团化学试剂有限公司,批号分别为71014544、10023418、10011018、69019361、10004160);马松(Masson)染色试剂盒(珠海贝索生物技术有限公司,批号BA4079);一步法原位末端标记法(TUNEL)检测试剂盒、TRIzol试剂(诺唯赞生物科技股份有限公司,批号分别为A113-03、R401-01);4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI,碧云天生物技术股份有限公司,批号C1002);丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)测定试剂盒(深圳雷杜生命科学股份有限公司,批号分别为S03030、S03040);大鼠肝纤维化指标Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)、透明质酸(HA)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素细胞(IL)-17、IL-6、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(江苏酶免实业有限公司,批号分别为MM-20645R1、MM-0852R1、MM-61483R1、MM-0511R1、MM-0180R1、MM-0088R1、MM-0190R1、MM-0699R1);小鼠单抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、兔多克隆抗体Bcl-2、兔多克隆抗体Bax、兔多克隆抗体细胞色素复合体(Cyt-C)(武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为60004-1-Ig、26593-1-AP、50599-1-Ig、60283-2-Ig);兔多克隆抗体剪切的(cleaved)Caspase-3(澳大利亚Affinity公司,批号AF7022);兔多克隆抗体胱天蛋白酶-9(Caspase-9,美国CST公司,批号9507);辣根过氧化物酶(HRP)标记羊抗小鼠二抗、HRP标记羊抗兔二抗(武汉博士德生物工程有限公司,批号分别为BA1051、BA1054)。

**1.5 仪器** Rayto Chemray240型全自动生化分析仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司);Multiskan FC型酶标仪(美国Thermo Scientific公司);H1-16KR型台式高速冷冻离心机(湖南可成仪器设备有限公司);SJ-CJ-2D型超净工作台(苏州苏洁净化设备有限公司);TS-1型水平摇床(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司);AMW-3000型全自动洗板机(杭州米欧仪器有限公司);LF-600S型电泳仪(北

京龙方科技有限公司);PR-96型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(杭州米欧仪器有限公司);L00686C型eBlot™ L1快速湿转仪(金斯瑞生物科技股份有限公司)。

## 2 方法

**2.1 分组、造模及给药** 将60只雄性SD大鼠进行为期1周的适应性喂养后,所有大鼠按随机数字表法分为空白组、模型组、水飞蓟宾胶囊组、龙葵低剂量组、龙葵中剂量组、龙葵高剂量组6组,每组10只大鼠。除空白组外,余下5组均使用40%的 $\text{CCl}_4$ 橄榄油溶液腹腔注射,注射剂量为 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每周注射2次,持续注射8周。在造模结束后随机选取了龙葵高、低剂量组各1只大鼠并处死,观察其肝脏的病理学变化。根据Metavir评分标准对肝脏进行评估,若评分达到或超过2分,则表明HF模型成功建立<sup>[14]</sup>。

在模型制备完成后,本研究开始进行药物灌胃治疗,药物剂量的设定根据人类体质量折算出相应的大鼠剂量。根据换算系数6.3,大鼠与人类的剂量对比关系为:大鼠的用药剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )= $6.3 \times$ 人用药剂量( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。因此,龙葵的中剂量为 $1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,高剂量为2倍( $3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),低剂量为1/2倍( $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),阳性药物水飞蓟宾胶囊的有效剂量为 $18.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。药物剂量设置依据《中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则》进行(指导原则编号[Z]GPT1-1)。龙葵的配方颗粒和水飞蓟宾胶囊均通过与纯净水混合制备成药物溶液进行灌胃给药,空白组和模型组的大鼠均用等体积的生理盐水进行灌胃,整个治疗周期为4周。

**2.2 实验标本采集与处理** 末次灌胃治疗后,禁水禁食12 h,使用盐酸替来他明/盐酸唑拉西洋腹腔注射麻醉( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),通过腹主动脉采血并分离肝脏。肝脏用生理盐水清洗、滤纸吸干后称质量,计算肝脏指数。部分肝脏组织固定于10%多聚甲醛溶液中供病理分析,剩余部分储存于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱待进一步检测。

**2.3 大鼠肝脏指数** 实验开始前对所有大鼠进行初次体质量测定,麻醉后再次称体质量,记录体质量变化以获取基础数据。腹主动脉采血后,迅速取出肝脏并测量湿质量,计算肝脏指数:肝脏指数=肝脏湿质量/实验结束时大鼠体质量。

**2.4 大鼠肝脏病理学观察** 取4%多聚甲醛溶液固定的大鼠肝脏组织,经过脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、染色和封片步骤后,苏木素-伊红(HE)染色通过

Mayer氏苏木素和伊红染色,显示肝组织细胞结构。Masson染色用于染色胶原纤维,使用Image J软件定量分析Masson染色图像中的蓝色阳性染色区域,并计算阳性染色百分比,以评估肝纤维化(HF)程度。

**2.5 免疫组化法检测大鼠肝组织中 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达** 石蜡切片结合 Masson 染色,依次进行脱水、透明、浸蜡、切片和脱蜡。脱蜡后用二甲苯和梯度乙醇处理,再用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗。通过乙二胺四乙酸(EDTA)缓冲液修复抗原,加入过氧化氢抑制酶活性,血清封闭后添加一抗孵育,接着加入 HRP 标记二抗。用二氨基联苯胺(DAB)显色, Mayer 苏木素复染,最后脱水、风干并封片。

**2.6 TUNEL 检测凋亡水平** 石蜡切片方法按照 Masson 染色技术进行,包括脱水、透明、浸蜡、切片和脱蜡。脱蜡后,切片用二甲苯和乙醇处理, PBS 清洗并去除多余液体。使用  $2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的蛋白酶 K (Proteinase K) 溶液(稀释至  $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )滴加于样本,室温孵育 20 min 后漂洗 3 次。然后滴加平衡液,室温平衡 20 min。复染时,滴加 DAPI 染料孵育 5 min 后漂洗 3 次,最后用封片液封片并在荧光显微镜下观察。

**2.7 全自动生化仪检测大鼠血清 ALT、AST 水平** 根据试剂说明书,用全自动生化仪对大鼠进行 ALT、AST 水平的检测。

**2.8 ELISA 检测大鼠血清中肝纤维化指标 PC III、Col IV、LN、HA 的含量** 根据试剂盒说明书,将标准品稀释为 8 个梯度标准溶 mRNA 液,设置标准孔和样本孔并加入相应溶液,孵育、洗板、加入生物素化抗体溶液、再次孵育,显色后终止反应并使用酶标仪在 450 nm 下测定吸光度  $A$ 。最后,使用 cvxpt32 软件生成标准曲线,根据样本  $A$  计算目标物质浓度。

**2.9 Real-time PCR 检测 HF 大鼠肝组织 Bcl-2、Bax、Caspase-3 的表达** 将大鼠肝脏组织与苯酚和异硫氰酸胍的单相溶液(TRIzol)试剂匀浆后裂解,加入三氯甲烷,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $10\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min(离心半径 8 cm)分层,转移水相并加入异丙醇沉淀核糖核酸(RNA),清洗后溶解于焦碳酸二乙酯(DEPC)水中。测定 RNA 浓度与纯度后,使用 SuperMix II 逆转录为互补 DNA(cDNA)。其反应程序包括预变性( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 min, 1 次循环)、变性( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 15 s, 40 次循环)、退火延伸( $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 60 s, 1 次循环)和熔解曲线采集( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 15 s, 1 次循环)。GAPDH 作为内参,  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法进行定量分析,其引物由北京擎科生物科技股份有限公司合成,引物序列见表 1。

**2.10 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 Bcl-2、**

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	序列(5'-3')	长度/bp
GAPDH	上游 ACAGCAACAGGGTGGTGGAC	252
	下游 TTTGAGGGTGCAGCGAACTT	
Bcl-2	上游 GCCTTCTTTGAGTTCGGTGG	221
	下游 CTGAGCAGCGTCTTCAGAGA	
Bax	上游 GATCGAGCAGAGAGGATGGC	249
	下游 GTAGAAAAGGGCAACCACCC	
Caspase-3	上游 AGCTGGACTGCGGTATTGAG	182
	下游 CGCGTACAGTTTCAGCATGG	

**Bax、cleaved Caspase-3 的蛋白水平** 将肝组织样本剪碎并加入裂解液,使用自动匀浆机匀浆后冰上裂解,离心后分装上清液保存。使用 BCA 法测定蛋白浓度,并通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳分离蛋白。转膜过程中,目标条带被切割并转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,膜经过封闭后,分别孵育一抗和二抗,用封闭液稀释相应的一抗(Bcl-2, 1:2 000; Bax, 1:10 000; cleaved Caspase-3, 1:1 000),用 TBST 稀释相应的二抗 1:10 000 稀释,最后使用 ECL 试剂进行显色曝光。通过 Image J 分析灰度值,并与 GAPDH 内参比对,评估目标蛋白表达水平。

**2.11 统计学方法** 所有实验数据使用 SPSS 26.0 软件分析,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,正态分布且方差齐性的数据显示,采用单因素方差分析或  $t$  检验;不符合正态分布的数据则使用非参数检验。多重比较采用图基的诚实显著差异(Tukey HSD)或邦费罗尼校正(Bonferroni)校正,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 龙葵对 HF 大鼠肝脏指数的影响** 实验结果显示,与空白组比较,模型组的大鼠肝脏指数显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,水飞蓟宾胶囊组、龙葵中、高剂量组肝脏指数较模型组明显下降( $P < 0.05$ ),见表 2。

**3.2 龙葵对 HF 大鼠肝组织病理学的影响**

**3.2.1 HE 染色** 空白组肝脏完整,肝细胞排列不规则,轻度水肿,无炎性细胞。模型组结构完整,但肝细胞排列紊乱,显著水肿、胞质疏松及炎性细胞浸润。龙葵低剂量组肝细胞排列不规则,轻度水肿、少量空泡变性,伴少量炎性细胞。龙葵中剂量组肝脏结构较完整,肝细胞排列不规则,明显水肿、胞质疏松,少量炎性细胞浸润。龙葵高剂量组形态

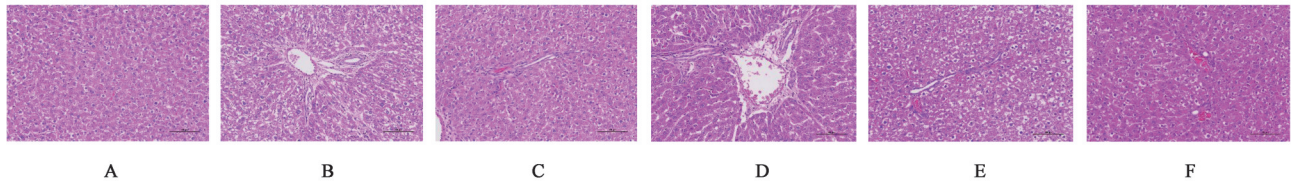
表2 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠的体质量及肝脏指数的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Effect of *Solanum nigrum* on body weight and liver index in CCl<sub>4</sub>-induced HF rats ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	体质量/g	肝脏指数/%
空白组	10		541.20±14.55	2.08±0.09
模型组	9		412.44±8.41 <sup>1)</sup>	3.82±0.08 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	9	0.018 9	468.11±9.65 <sup>2)</sup>	2.90±0.05 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	9	0.9	419.56±6.44	3.79±0.04
龙葵中剂量组	9	1.8	456.00±17.50 <sup>2)</sup>	2.80±0.11 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	9	3.6	482.22±8.18 <sup>2)</sup>	2.63±0.09 <sup>2)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组比较<sup>2)</sup>P<0.05(表3-表9同)

完整,肝细胞排列不规则,少量水肿与轻度胞质疏松,零散炎性细胞。水飞蓟宾胶囊组结构完整,肝细胞排列不规则,部分细胞轻度水肿与膨大,伴少量炎性细胞。见图1。



注:A.空白组;B.模型组;C.水飞蓟宾胶囊组;D.龙葵低剂量组;E.龙葵中剂量组;F.龙葵高剂量组(图2-图7同)

图1 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织HE染色的影响(HE,×200)

Fig. 1 Effect of *Solanum nigrum* on HE staining of liver tissue in CCl<sub>4</sub>-induced HF rats (HE,×200)

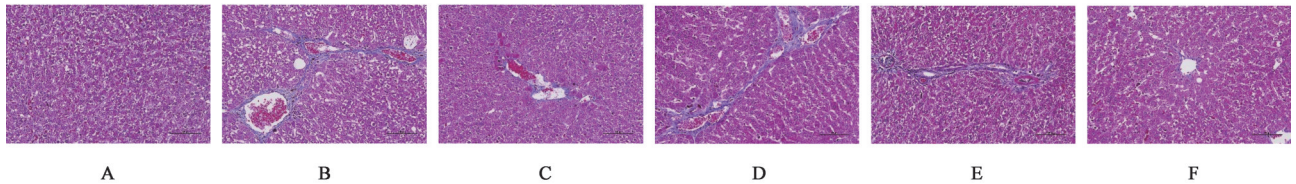


图2 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织Masson染色的影响(Masson,×200)

Fig. 2 Effect of *Solanum nigrum* on Masson staining of liver tissue in CCl<sub>4</sub>-induced HF rats (Masson,×200)

表3 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织胶原纤维的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 3 Effect of *Solanum nigrum* on collagen fibers in liver tissue of CCl<sub>4</sub>-induced HF rats ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	肝纤维化占比面积/%
空白组		1.103±0.006
模型组		8.736±0.213 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	0.018 9	5.486±0.147 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	0.9	8.454±0.123
龙葵中剂量组	1.8	6.494±0.154 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	3.6	5.330±0.170 <sup>2)</sup>

比例显著降低(P<0.01);与模型组比较,各治疗组TUNEL阳性凋亡细胞比例较模型组明显有所上升(P<0.05),但水飞蓟宾胶囊组、龙葵低剂量组和中剂

3.2.2 Masson染色 空白组肝脏结构完整,肝细胞排列规整,无明显胶原纤维沉积。模型组肝细胞排列紊乱,肝间质区域出现明显蓝色胶原纤维沉积,主要集中在汇管区及肝细胞间隙,并伴有炎症细胞浸润及条索状纤维生成。与模型组比较,龙葵低、中、高剂量组及水飞蓟宾胶囊组在减轻肝损伤和炎症细胞浸润方面有所改善,胶原纤维沉积减轻,尤其是龙葵高剂量组,肝组织损伤显著缓解,几乎无炎细胞浸润,仅存少量蓝色胶原纤维沉积。HF面积统计结果显示,与空白组比较,模型组HF面积显著增加(P<0.01);与模型组比较,龙葵中、高剂量组及水飞蓟宾胶囊组HF面积明显下降(P<0.05)。见图2、表3。

3.3 龙葵对HF大鼠肝脏细胞凋亡的影响 空白组中TUNEL阳性凋亡细胞最多,模型组最少。计算结果表明,与空白组比较,模型组TUNEL阳性细胞

量组的差异无统计学意义。见图3和表4。

3.4 龙葵对HF大鼠肝组织Bcl-2、Bax、Caspase-3表达的影响 与空白组比较,模型组Bax、Caspase-3蛋白阳性表达显著降低(P<0.01),Bcl-2蛋白阳性表达显著升高(P<0.01);与模型组比较,水飞蓟宾胶囊及龙葵各剂量组明显升高Bax、Caspase-3蛋白阳性表达(P<0.05),明显降低Bcl-2蛋白阳性表达(P<0.05)。见表5及图4-图6。

3.5 龙葵对HF大鼠血清中肝功能、肝纤维化指标的影响 与空白组比较,模型组大鼠血清中的ALT、AST及HF相关指标LN、HA、PCⅢ和ColⅣ的含量显著升高(P<0.01);与模型组比较,龙葵低、中、高剂量组及水飞蓟宾胶囊组均能明显降低ALT、

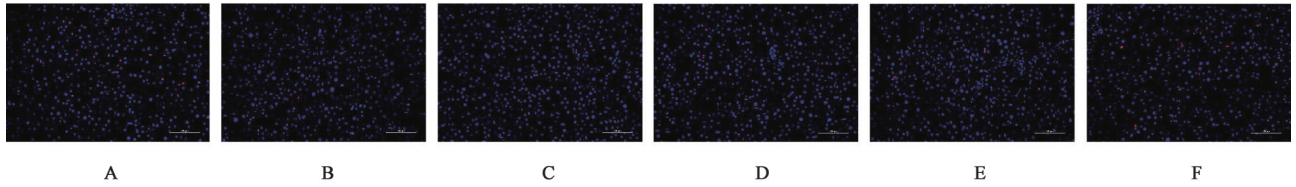


图3 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织细胞凋亡的影响(TUNEL, ×200)

Fig. 3 Effect of *Solanum nigrum* on cell apoptosis in liver tissue of CCl<sub>4</sub>-induced HF rats (TUNEL, ×200)

表4 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织细胞凋亡率的影响( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

Table 4 Effect of *Solanum nigrum* on apoptosis rate in liver tissue of CCl<sub>4</sub>-induced HF rats ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	细胞凋亡率/%
空白组		8.207±0.742
模型组		2.583±0.274 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	0.018 9	5.397±0.267 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	0.9	4.620±0.519 <sup>2)</sup>
龙葵中剂量组	1.8	5.263±0.287 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	3.6	6.610±0.313 <sup>2)</sup>

AST及HF指标的水平(P<0.05)。见表6、表7。

3.6 龙葵对HF大鼠肝组织Bcl-2、Bax、Caspase-3 mRNA表达的影响 与空白组比较,模型组大鼠的Bcl-2 mRNA表达显著升高,而Bax和Caspase-3 mRNA表达显著下降(P<0.01);与模型组比较,各治疗组的Bcl-2 mRNA水平均明显降低(P<0.05),

表5 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织中Bax、Bcl-2、Caspase-3表达的影响( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

Table 5 Effect of *Solanum nigrum* on expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 in liver tissues of CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis rats ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Bax	Bcl-2	Caspase-3
空白组		10.99±0.28	0.42±0.01	6.80±0.14
模型组		2.86±0.05 <sup>1)</sup>	6.83±0.11 <sup>1)</sup>	1.25±0.11 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	0.018 9	5.69±0.07 <sup>2)</sup>	2.56±0.05 <sup>2)</sup>	3.07±0.04 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	0.9	3.92±0.05 <sup>2)</sup>	5.62±0.09 <sup>2)</sup>	1.97±0.06 <sup>2)</sup>
龙葵中剂量组	1.8	4.56±0.05 <sup>2)</sup>	3.92±0.08 <sup>2)</sup>	3.27±0.14 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	3.6	5.98±0.02 <sup>2)</sup>	1.32±0.07 <sup>2)</sup>	4.97±0.31 <sup>2)</sup>

Caspase-3 mRNA表达明显增高,差异具有统计学意义(P<0.05),此外,龙葵中、高剂量组和水飞蓟宾胶囊组的Bax mRNA表达均明显上升,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表8。

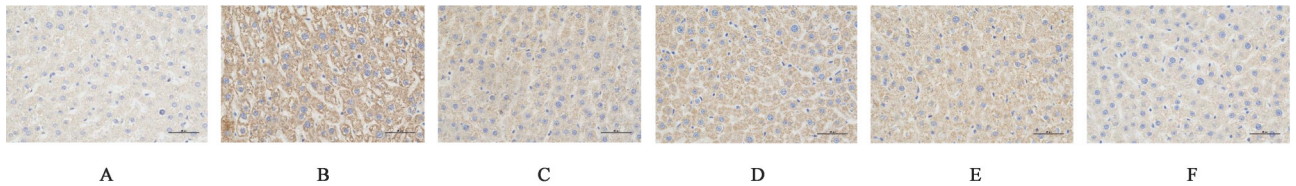


图4 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织Bcl-2表达的影响(IHC, ×400)

Fig. 4 Effect of *Solanum nigrum* on Bcl-2 expression in liver tissue of CCl<sub>4</sub>-induced HF rats (IHC, ×400)

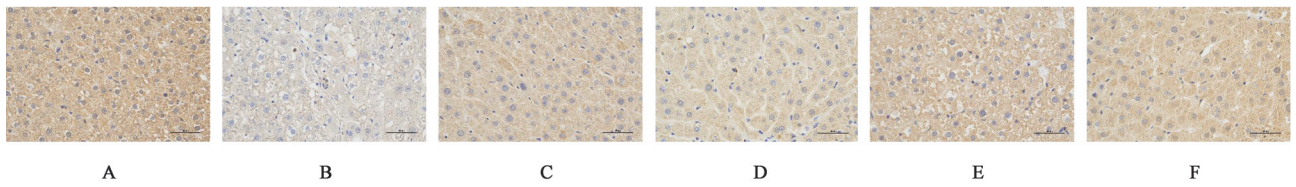


图5 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织Bax表达的影响(IHC, ×400)

Fig. 5 Effect of *Solanum nigrum* on Bax expression in liver tissue of CCl<sub>4</sub>-induced HF rats (IHC, ×400)

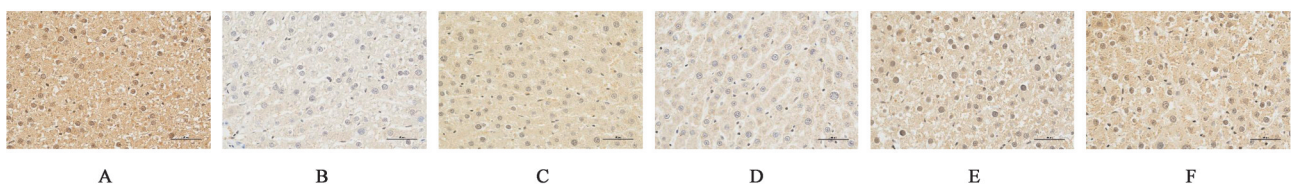


图6 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织Caspase-3表达的影响(IHC, ×400)

Fig. 6 Effect of *Solanum nigrum* on Caspase-3 expression in liver tissue of CCl<sub>4</sub>-induced HF rats (IHC, ×400)

表6 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠血清PCⅢ、ColⅣ、LN、HA含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	PCⅢ	ColⅣ	LN	HA
空白组	10		9.02±0.89	4.00±0.38	91.51±15.28	275.61±29.35
模型组	9		24.34±1.43 <sup>1)</sup>	11.76±0.70 <sup>1)</sup>	337.26±29.32 <sup>1)</sup>	667.61±42.31 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	9	0.018 9	15.84±0.96 <sup>2)</sup>	7.31±0.43 <sup>2)</sup>	228.57±17.77 <sup>2)</sup>	406.08±30.28 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	9	0.9	20.43±1.05 <sup>2)</sup>	9.82±0.68 <sup>2)</sup>	279.66±20.60 <sup>2)</sup>	520.56±32.33 <sup>2)</sup>
龙葵中剂量组	9	1.8	15.08±1.18 <sup>2)</sup>	7.72±0.58 <sup>2)</sup>	215.27±19.31 <sup>2)</sup>	426.61±27.84 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	9	3.6	12.01±0.93 <sup>2)</sup>	5.05±0.38 <sup>2)</sup>	179.48±15.23 <sup>2)</sup>	287.10±24.30 <sup>2)</sup>

表7 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠血清ALT、AST水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ALT	AST
空白组	10		32.76±4.15	85.41±7.27
模型组	9		142.11±16.00 <sup>1)</sup>	260.30±17.80 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	9	0.018 9	83.53±9.10 <sup>2)</sup>	166.90±13.95 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	9	0.9	119.26±8.73 <sup>2)</sup>	220.57±17.72 <sup>2)</sup>
龙葵中剂量组	9	1.8	90.35±9.69 <sup>2)</sup>	179.56±12.37 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	9	3.6	58.80±8.47 <sup>2)</sup>	126.52±12.87 <sup>2)</sup>

表8 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织Bcl-2、Bax、Caspase-3 mRNA的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Bcl-2	Bax	Caspase-3
空白组		1.028±0.103	0.957±0.087	1.005±0.018
模型组		3.080±0.218 <sup>1)</sup>	0.472±0.046 <sup>1)</sup>	0.322±0.074 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	0.018 9	2.129±0.077 <sup>2)</sup>	0.779±0.060 <sup>2)</sup>	0.690±0.050 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	0.9	2.636±0.166 <sup>2)</sup>	0.514±0.032	0.465±0.076 <sup>2)</sup>
龙葵中剂量组	1.8	2.114±0.228 <sup>2)</sup>	0.744±0.076 <sup>2)</sup>	0.660±0.034 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	3.6	1.423±0.080 <sup>2)</sup>	0.910±0.076 <sup>2)</sup>	0.830±0.063 <sup>2)</sup>

3.7 龙葵对HF大鼠肝组织Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组的大鼠Bcl-2蛋白表达显著上调( $P<0.01$ ),而Bax、cleaved Caspase-3蛋白的表达则显著下调( $P<0.01$ );与模型组比较,所有治疗组均显示出Bcl-2蛋白表达明显下降,同时Bax和cleaved Caspase-3蛋白水平明显上升( $P<0.05$ ),其中龙葵高剂量组的变化最为显著。见图7、表9。

#### 4 讨论

HF在中医理论中多归属于“胁痛”“积聚”等范

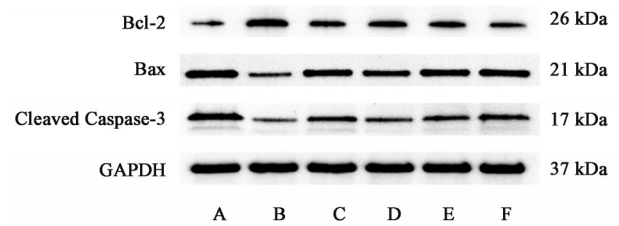


图7 各组大鼠肝组织Bcl-2、Bax、Cleaved Caspase-3蛋白表达电泳

Fig. 7 Electrophoresis of protein expression of Bcl-2, Bax and Cleaved Caspase-3 in liver tissues of rats in each group

表9 龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的HF大鼠肝组织Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3蛋白的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Bcl-2 /GAPDH	Bax /GAPDH	cleaved Caspase-3 /GAPDH
空白组		0.040±0.038	0.905±0.049	0.624±0.035
模型组		0.544±0.084 <sup>1)</sup>	0.157±0.028 <sup>1)</sup>	0.081±0.022 <sup>1)</sup>
水飞蓟宾胶囊组	0.018 9	0.231±0.047 <sup>2)</sup>	0.634±0.129 <sup>2)</sup>	0.385±0.036 <sup>2)</sup>
龙葵低剂量组	0.9	0.350±0.017 <sup>2)</sup>	0.443±0.091 <sup>2)</sup>	0.227±0.071 <sup>2)</sup>
龙葵中剂量组	1.8	0.187±0.084 <sup>2)</sup>	0.644±0.094 <sup>2)</sup>	0.353±0.058 <sup>2)</sup>
龙葵高剂量组	3.6	0.101±0.081 <sup>2)</sup>	0.737±0.038 <sup>2)</sup>	0.462±0.048 <sup>2)</sup>

畴,病因多与肝气郁结、脾虚湿阻、血瘀内阻相关,导致肝脏气血运行不畅,湿毒瘀阻,进而引发肝脏实质性病变。《黄帝内经》中指出“肝主疏泄,喜条达”,若肝气郁滞,易致瘀血内阻,正虚邪实,病程迁延则形成纤维化病变。《本草纲目》记载龙葵性寒味苦,归肝、胃经,具清热解毒、活血散瘀、利湿消肿之效,尤适于湿热瘀阻证。《药性论》进一步指出龙葵能“治肿毒、散血”,提示其在疏通肝络、化解瘀滞中的独特作用。其在苗医药中常用于治疗肝脾不调、湿热瘀阻所致的多种疾患,与中医理论中“通则不痛,痛则不通”的治疗原则相契合。本研究通过体内实验,探讨了龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化模型的治疗作用及其潜在

机制,为龙葵的临床应用提供了科学依据。

HF的核心病理特征在于ECM的异常沉积,导致肝脏结构紊乱与功能损伤。研究表明,血清中HA、LN、PCⅢ和ColⅣ等指标的水平与肝纤维化程度密切相关<sup>[15-19]</sup>。HA作为ECM的重要成分,由HSCs合成,其代谢失衡常导致血清水平升高,反映肝脏纤维化活动的加剧;LN作为基底膜非胶原糖蛋白,与炎症活动性和纤维化程度相关;PCⅢ和ColⅣ分别反映胶原合成与降解的动态变化,是评估纤维化进程的重要标志物。本研究发现,与模型组比较,龙葵各剂量组显著降低了血清中ALT、AST、HA、LN、PCⅢ和ColⅣ的水平,表明龙葵具有保肝降酶作用,能够有效抑制ECM的过度沉积,减轻肝纤维化程度。HE和Masson染色进一步验证了这一结论,与模型组比较,龙葵组大鼠肝组织水肿、炎性细胞浸润及胶原纤维沉积显著改善,其中高剂量组效果尤为显著。这提示龙葵可能通过调控HSCs的活化与ECM代谢平衡,发挥抗纤维化作用。

细胞凋亡在肝纤维化进程中具有双重作用,尤其在HSCs的调控中至关重要。Bcl-2/Bax/Caspase-3信号通路是线粒体介导的内源性凋亡途径的核心,Bcl-2抑制凋亡,Bax通过促进线粒体膜通透性改变释放细胞色素C,进而激活下游Caspase-3,执行细胞凋亡程序<sup>[20-21]</sup>。研究表明,HSCs的过度存活与增殖是肝纤维化持续进展的关键,而促进HSCs凋亡可有效遏制纤维化进程<sup>[22]</sup>。本研究通过免疫组化、Real-time PCR和Western blot检测发现,与模型组比较,龙葵各剂量组显著下调Bcl-2的mRNA和蛋白表达,上调了Bax和Caspase-3的表达水平,TUNEL染色亦显示治疗组凋亡细胞比例显著增加。这一结果表明,龙葵可能通过调控Bcl-2/Bax/Caspase-3通路,诱导HSCs凋亡,从而抑制其活化与ECM过度产生,改善肝纤维化病理变化。值得注意的是,龙葵高剂量组在调控凋亡相关蛋白表达及改善肝组织病理学表现方面的作用尤为突出,提示其疗效具有剂量依赖性。

龙葵的抗HF作用可能与其所含的多种活性成分密切相关。现代药理研究表明,龙葵中富含生物碱、甾体皂苷、多糖等成分,具有抗炎、抗氧化及调控细胞凋亡的生物学活性<sup>[7,23-25]</sup>。这些成分可能通过多靶点、多途径协同作用,抑制HSCs活化,调控凋亡信号通路,进而减轻肝纤维化程度。本研究结果与前期研究一致,龙葵在动物模型中能够显著降低肝纤维化相关指标,改善肝脏病理变化<sup>[26-27]</sup>。结

合中医理论,龙葵的苦寒之性有助于清热解毒、化湿祛瘀,与现代医学中抗炎、促凋亡的机制相呼应,为传统苗药的现代化研究提供了新视角。

本研究通过动物实验验证了龙葵对CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化的治疗作用及其通过Bcl-2/Bax/Caspase-3通路调控HSCs凋亡的机制,但仍存在以下局限性。首先,本研究仅聚焦于Bcl-2/Bax/Caspase-3通路,未深入探讨龙葵是否通过其他信号通路[如TGF- $\beta$ /Sma和Mad相关蛋白(Smad)或磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)]调控肝纤维化进程,未来可通过基因敲除或过表达技术进一步验证其作用机制。其次,龙葵成分复杂,活性物质及其具体靶点尚未明确,未来研究可整合网络药理学、代谢组学和高效液相色谱(HPLC)等技术,系统解析其抗HF机制。此外,本研究为动物实验,缺乏临床数据支持,未来需开展临床试验以验证龙葵在人类肝纤维化治疗中的安全性和有效性。

综上所述,龙葵通过调控Bcl-2/Bax/Caspase-3通路促进HSCs凋亡,显著抑制CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化,为其在苗族医药中清热解毒、活血散瘀的传统应用提供了现代药理学支持。在临床实践中,龙葵主要以复方制剂形式(如软肝化纤汤、龙柴方)用于肝病治疗,而单味药应用较少,多见于苗族地区的民间草药应用或现代药理实验。本研究的抗纤维化机制与其传统功效在抗炎和组织修复方面的作用相一致,为龙葵临床开发提供理论依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] ZHAO Y R, YU Y, WANG S M, et al. Small extracellular vesicles encapsulating lefty1 mRNA inhibit hepatic fibrosis [J]. *Asian Pharm Sci*, 2022, 17(5): 630-640.
- [2] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [3] PANG H, WANG C Z, YE J, et al. Diallyl trisulfide plays an antifibrotic role by inhibiting the expression of Bcl-2 in hepatic stellate cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(8): e23097.
- [4] 胡港,俞赞丰,邓羿馥,等. 经典名方中龙葵的本草考证[J]. *中国野生植物资源*, 2024, 43(3): 101-109.  
HU G, YU Y F, DENG Y J, et al. The therapeutic basis and hepatoprotective activities of *Solanum nigrum* L. [J]. *Chin Wild Plant Res*, 2024, 43(3): 101-109.
- [5] 罗亦灵,石磊,王颖钰,等. 复方龙葵颗粒对四氯化碳致大鼠慢性肝损伤的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(1): 105-109.

- LUO Y L, SHI L, WANG Y Y, et al. Effect of complex granules of *Solanum nigrum* on chronic liver injury induced by CCl<sub>4</sub> in rats [J]. Chin Med Pharmacol Clin, 2014, 30(1): 105-109.
- [ 6 ] 杨云. 龙葵保肝的物质基础及作用机制研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2014.
- YANG Y. Study on the material basis and mechanisms of hepatoprotective effects of *Solanum nigrum* [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2014.
- [ 7 ] WANG X Y, SUN Z Q, WANG X L, et al. *Solanum nigrum* L. berries extract ameliorated the alcoholic liver injury by regulating gut microbiota, lipid metabolism, inflammation, and oxidative stress[J]. Food Res Int, 2024, 188: 114489.
- [ 8 ] 黄东彬, 管静. 龙葵承气汤对原发性肝癌患者TACE术后肝纤维化指标及免疫功能的影响[J]. 新中医, 2016, 48(5): 211-213.
- HUANG D B, GUAN J. Clinical observations of Longkui Chengqi decoction on liver fibrosis indexes and immunologic function of patients with primary liver cancer after TACE [J]. New Chin Med, 2016, 48(5): 211-213.
- [ 9 ] 张团结. 软肝化纤汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化(肝郁脾虚)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(4): 32-35.
- ZHANG T J. Randomized parallel control study of Ruangan Huaxian decoction combined with entecavir in the treatment of hepatic fibrosis after chronic hepatitis B (Ganyu Pixu) [J]. Pract Chin Med Intern, 2019, 33(4): 32-35.
- [ 10 ] 安振涛, 严展鹏, 范晨怡, 等. 龙柴方对阿德福韦酯耐药增敏作用的理论机制探讨[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2230-2232.
- AN Z T, YAN Z P, FAN C Y, et al. Theoretical mechanism of Longchai formula in enhancing sensitivity to adefovir dipivoxil resistance [J]. Shizhen Tradit Chin Med Mater Med, 2016, 27(9): 2230-2232.
- [ 11 ] 赵长城, 王斌, 刘莎. 龙柴方对慢性乙型肝炎(肝郁脾虚证)肝功能及乙肝病毒标志物的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(4): 112-115.
- ZHAO C C, WANG B, LIU S. Effect of Longchai recipe on liver function and hepatitis b virus of patients with chronic hepatitis B (syndrome of liver-depression and spleen-deficiency) [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2019, 37(4): 112-115.
- [ 12 ] LIN H M, TSENG H C, WANG C J, et al. Hepatoprotective effects of *Solanum nigrum* linn extract against CCl<sub>4</sub> (4)-induced oxidative damage in rats[J]. Chem Biol Interact, 2008, 171(3): 283-293.
- [ 13 ] HSIEH C C, FANG H L, LINA W C. Inhibitory effect of solanum nigrum on thioacetamide-induced liver fibrosis in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 119(1): 117-121.
- [ 14 ] 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 胃肠病学, 2019, 24(9): 546-556.
- LU L G, YOU H, XIE W F, et al. Consensus on diagnosis and treatment of hepatic fibrosis in 2019 [J]. Gastroenterol, 2019, 24(9): 546-556.
- [ 15 ] KIM J, SEKI E. Hyaluronan in liver fibrosis: Basic mechanisms, clinical implications, and therapeutic targets[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(4): e0083.
- [ 16 ] 李定富, 唐换灵, 黄健, 等. 血PIIIP、LN、HA水平与慢性肝炎程度、肝纤维化分期及炎症活动度分级的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(10): 1119-1121.
- LI D F, TANG H L, HUANG J, et al. Relationship between the levels of serum P III P, LN and HA and the degree of chronic hepatitis, the stage of hepatic fibrosis and the grade of inflammatory activity [J]. J Clin Exp Med, 2022, 21(10): 1119-1121.
- [ 17 ] ALEKNAVIČIŪTĖ -VALIENĖ G, BANYS V. Clinical importance of laboratory biomarkers in liver fibrosis [J]. Biochem Med, 2022, 32(3): 030501.
- [ 18 ] TANG X, YANG L, ZHANG P, et al. Occult hepatitis B virus infection and liver fibrosis in Chinese patients [J]. J Infect Dis, 2023, 228(10): 1375-1384.
- [ 19 ] PEHRSSON M, MANON-JENSEN T, SUN S, et al. An MMP-degraded and cross-linked fragment of type III Collagen as a non-invasive biomarker of hepatic fibrosis resolution[J]. Liver Int, 2022, 42(7): 1605-1617.
- [ 20 ] KING L E, HOHORST L, GARCÍA-SÁEZ A J. Expanding roles of Bcl-2 proteins in apoptosis execution and beyond[J]. J Cell Sci, 2023, 136(22): jes260790.
- [ 21 ] GROSSER J A, MAES M E, NICKELLS R W. Characteristics of intracellular propagation of mitochondrial BAX recruitment during apoptosis[J]. Apoptosis, 2021, 26(1/2): 132-145.
- [ 22 ] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 397-411.
- [ 23 ] CHEN X F, DAI X F, LIU Y H, et al. *Solanum nigrum* linn.: An insight into current research on traditional uses, phytochemistry, and pharmacology [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 918071.
- [ 24 ] ZAIDI S K, ANSARI S A, TABREZ S, et al. Antioxidant potential of *Solanum nigrum* aqueous leaves extract in modulating restraint stress-induced changes in rat's liver[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2019, 11(1): 60-68.
- [ 25 ] CHANG J J, CHUNG D J, LEE Y J, et al. *Solanum nigrum* polyphenol extracts inhibit hepatic inflammation, oxidative stress, and lipogenesis in high-fat-diet-treated mice [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(42): 9255-9265.
- [ 26 ] TAI C J, CHOONG C Y, SHI Y C, et al. *Solanum nigrum* protects against hepatic fibrosis via suppression of hyperglycemia in high-fat/ethanol diet-induced rats [J]. Molecules, 2016, 21(3): 269.
- [ 27 ] SULTANA S, PERWAIZ S, IQBAL M, et al. Crude extracts of hepatoprotective plants, *Solanum nigrum* and *Cichorium intybus* inhibit free radical-mediated DNA damage [J]. J Ethnopharmacol, 1995, 45(3): 189-192.

[责任编辑 周冰冰]