

天然产物抗肝纤维化作用及其机制研究进展

杨华蕊¹, 徐妍¹, 杨永寿², 肖培云^{1*}

(1. 大理大学 药学与化学学院, 云南 大理 671000;

2. 云南省昆虫生物医药研发重点实验室, 云南 大理 671000)

[摘要] 肝纤维化(liver fibrosis/hepatic fibrosis, LF/HF)是多数慢性肝病所共有的病理特征,其持续恶化会逐步发展形成肝硬化,最终导致肝癌。目前临床用于治疗肝纤维化的药物种类繁多,但西药靶点单一、不良反应多,中药大多作用机制、活性成分不明确,缺乏统一的诊疗标准。因此,寻找物质基础明确的抗肝纤维化有效药物至关重要。天然产物具有结构多样性、毒性较低、来源广泛等特点,在抗肝纤维化方面有着独特的优势和巨大的潜力。本文主要通过 CNKI, Scimedirect, 百度学术等数据库对近年来国内外有抗肝纤维化作用的天然产物进行综述,归纳为生物碱类、多糖类、黄酮类、多肽类、萜类、多酚类,并总结其抗肝纤维化的作用机制,包括抑制肝脏炎症反应,抗脂质过氧化损伤,抑制肝星状细胞的活化和增殖,影响促纤维化因子的合成与分泌,调节细胞外基质合成与降解等,以期抗肝纤维化药物的研制提供参考。

[关键词] 天然产物; 抗肝纤维化; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R24;R256;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0214-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181428

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180425.1122.001.html>

[网络出版时间] 2018-04-25 15:46

Anti-hepatic Fibrosis Effect and Mechanism of Natural Products

YANG Hua-rui¹, XU Yan¹, YANG Yong-shou², XIAO Pei-yun^{1*}

(1. School of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Dali 671000, China;

2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D, Dali 671000, China)

[Abstract] Hepatic fibrosis is the common pathological feature in almost all patients with chronic liver injury, which leads to cirrhosis gradually. Though many kinds of drugs can be used to treat hepatic fibrosis diseases, western medicines are limited to treat hepatic fibrosis, because of their single target and plentiful adverse reactions. And the mechanisms and active ingredients of most traditional Chinese medicines are not clear, with no uniform diagnosis and treatment standard. Therefore, it is essential to find an effective anti hepatic fibrosis drug with a clear material basis. Due to the structural diversity, less side effects and abundant resources, products from natural resources have unique advantages and a good potential in treatment of hepatic fibrosis. This article reviews the natural products with the effect of anti-liver fibrosis, including alkaloids, polysaccharides, flavonoids, polypeptides, terpenes and phenols, retrieved through CNKI, Scimedirect, Xueshu. baidu. com and other databases. Besides, it also summarizes the anti-hepatic fibrosis mechanisms, including inhibiting inflammation of liver, resisting lipid peroxidation, inhibiting hepatic stellate cell activation and proliferation, impacting synthesis and secretion of profibrotic cytokines, and regulating synthesis and degradation of extracellular matrix, in order to provide a reference for the development of anti-hepatic fibrosis drugs.

[Key words] natural products; anti-liver fibrosis; mechanism; research progress

[收稿日期] 20180106(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360634,81560634);云南省科技厅应用基础研究重点项目(2015FA025)

[第一作者] 杨华蕊,在读硕士,从事美洲大蠊抗肝纤维化研究,E-mail:1373418758@qq.com

[通信作者] *肖培云,教授,硕士生导师,从事昆虫药物开发研究,E-mail:xpy990120@126.com

肝纤维化(liver fibrosis/hepatic fibrosis, LF/HF)是一个可逆的病理生理过程,是继发于各种慢性致病因素引起的肝脏损伤和炎症后组织修复过程中的代偿反应,是慢性肝病发展到肝硬化的必经阶段,表现为肝内细胞外间质(ECM)成分过度异常地沉积^[1-2]。根据最新数据显示,全球肝癌及肝硬化死亡人数在不断上升,由于肝癌通常于末期才可确诊,故死亡率颇高。此外,我国是病毒性肝炎的高流行区,乙型肝炎(HBV)慢性感染者约有 1.2 亿^[3]。因此,在 HF 演变成肝硬化甚至肝癌前进行药物治疗尤为重要。在 Clinical Trials. gov 网站对 HF 的临床研究进行搜索,可检索到很多相关研究,可见临床上对 HF 防治工作的重视程度在逐渐提升,因此寻求有效的抗 HF 药物及活性成分意义重大。

天然产物一般泛指自然界中包括植物、动物和微生物等活体生物体内源性的化学成分或其代谢产物^[4]。天然产物因其多样的骨架结构和广泛的生物活性一直是药物研发的重要来源,全球天然产物来源的药物制剂占临床药物的 30%,使用天然产物类药物的人口数占全世界的 65%^[5-6]。近年来,越来越多的研究及数据表明, HF 甚至是早期肝硬化如能及时接受治疗是可以逆转的^[7-8],但传统的西药治疗效果不理想,带来一系列不良反应,且由于

HF 病理机制的多环节性、复杂性,靶向治疗效果一直不理想,临床上仍然缺乏特异有效的药物。天然产物中存在大量结构多样性、生物活性多样性、不良反应小的活性成分,因此,从天然产物中寻找抗 HF 药物对治愈 HF 疾病具有重要意义。在天然产物抗 HF 方面,已有大量报道,研究表明其对 HF 具有很好的防治和改善作用,但缺乏较为详细的归纳报道。本文就近 10 年来的天然产物抗 HF 研究进展作一综述,以期对抗 HF 药物的研制提供参考。

1 天然产物的抗 HF 作用

从天然产物中寻找和发现抗 HF 药物或先导化合物成为当前研究的热点领域之一,近年来广大国内外研究者已对其进行了大量研究,并取得了一些成果。通过查阅文献笔者发现了一些生物碱类、多糖类、黄酮类、多肽类、萜类、多酚类等天然产物均具有抗 HF 的活性,下面将以此为分类法综述天然产物的抗 HF 作用。

1.1 生物碱类 生物碱作为一类重要的天然产物,其数量众多,结构类型复杂。大多数生物碱具有显著的生理活性,其中一些生物碱的抗 HF 作用也逐渐被发现,在肝病日益严重的今天,生物碱在抗 HF 方面的作用受到了广泛关注。近年来研究者发现的具有较为显著的抗 HF 作用的生物碱见表 1。

表 1 具有抗 HF 作用的生物碱类成分

Table 1 Alkaloids with anti-hepatic fibrosis function

分类	名称	来源	实验模型	作用效果	参考文献
单一生物碱	苦参碱	苦参 <i>Sophora flavescens</i>	A	对大鼠 HF 有抑制作用	[9]
	氧化苦参碱	苦参 <i>Sophora flavescens</i>	B	降低血清和结缔组织沉积	[10]
	粉防己碱	粉防己 <i>Stephania tetrandra</i>	D	显著改善纤维化程度并改善组织学	[11]
	咖啡因	咖啡 <i>Coffea</i>	E	抑制环磷酸腺苷(cAMP)信号转导,减少纤维化	[12]
	川芎嗪	川芎 <i>Ligusticum chuanxiong</i>	G	明显改善四氯化碳(CCl ₄)所致肝组织病理改变	[13]
	老鼠簕生物碱 A	老鼠簕 <i>Acanthus ilicifolius</i>	G	具有逆转 HF 的作用	[14]
总生物碱	别隐品碱	博落回 <i>Macleaya cordata</i>	F	纤维分布减少,病变程度和范围减轻	[15]
	排钱草生物碱	排钱草 <i>Phyllodium pulchellum</i>	H	抑制 LX-2 增殖和减少 ECM 的合成	[16]
	槲寄生生物碱	槲寄生 <i>Viscum coloratum</i>	G	HF 明显减少	[17]
	岩黄连生物碱	岩黄连 <i>Corydalis saxicola</i>	G	通过代谢调节改善 HF	[18]

注:A. 二甲基亚硝胺诱导大鼠 HF; B. 胆管结扎大鼠诱导 HF; C. 二甲基亚硝胺及胆总管结扎诱导大鼠 HF; D. 硫代乙酰胺诱导 HF; E. 乙醇灌胃建立阿尔夫模型; F. 日本血吸虫尾蚴皮肤敷贴法诱导小鼠 HF; H. 乙酰刺激的人源肝星状细胞增殖; G. 四氯化碳诱导 HF。

1.2 多糖类 多糖是自然界中含量最为丰富的一种天然高分子聚合物,具有多组分,多靶点的作用特点。近年来,多糖类药物的研究成为医药领域

的又一新热潮点。在抗 HF 方面,大量研究表明,多糖对 HF 具有很好的防治和改善作用,见表 2。

表 2 具有抗 HF 作用的多糖类成分

Table 2 Polysaccharides with anti-hepatic fibrosis function

名称	来源	实验模型	作用效果	参考文献
黄芪多糖	黄芪 <i>Astragalus membranaceus</i>	A	对 HF 具有防治作用	[19-20]
虫草多糖	冬虫夏草 <i>Cordyceps sinensis</i>	B	可显著抑制大鼠 HF	[21]
杜仲多糖	杜仲 <i>Eucommia ulmoides</i>	A	具有显著的抗 HF 作用	[22]
莪术多糖	莪术 <i>Curcuma phaeocaulis</i>	C	具有明显的抗 HF 作用	[23]
狗肝菜多糖	狗肝菜 <i>Dicliptera chinensis</i>	B	改善 HF, 减少胶原沉积	[24-25]
褐藻多糖	褐藻 <i>Phaeophyta</i>	A	抑制肝星状细胞增殖	[26]
黑木耳多糖	黑木耳 <i>Auricularia auricula</i>	D	减少胶原纤维形成	[27]
六月青多糖	六月青 <i>Goldfussia psilostachys</i>	A	减轻 CCl ₄ 诱导的 HF	[28]
裂蹄木层孔菌多糖	裂蹄木层孔菌 <i>Phellinus linteus</i>	A/E	抑制 HF	[29-30]
红芪多糖	红芪 <i>Hedysarum polybotrys</i>	B	明显改善肝组织纤维化	[31]
芦根多糖	芦根 <i>Phragmites communis</i>	C	可改善 HF 模型大鼠肝功能	[32]
金钗石斛多糖	金钗石斛 <i>Dendrobium nobile</i>	A	下调转化生长因子 β_1 (TGF β_1), 基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) mRNA 表达	[33]
羊栖菜多糖	羊栖菜 <i>Sargassum fusiforme</i>	A	对 HF 大鼠具有保护作用	[34]
五味子多糖	五味子 <i>Schisandra chinensis</i>	A	减轻肝脂质过氧化和 HF	[35]

注: A. 四氯化碳诱导大鼠 HF; B. 二甲基亚硝酸诱导大鼠 HF; C. 猪血诱导 HF; D. 胆总管结扎术诱导 HF; E. 硫代乙酰胺诱导 HF。

1.3 黄酮类 黄酮是一类具有 2-苯基色原酮结构的化合物, 在自然界中的分布极为广泛, 在水果、蔬菜、中药中都有发现, 具有生理活性广泛, 毒副作用低的特点。一直是药物研究的热点领域, 临床应用的多种治疗 HF 中药均含有黄酮类成分^[36-37]。近年来大量研究也证实了多种从天然物中提取的黄酮类产物均对 HF 具有明显的抑制作用, 见表 3。

1.4 多肽类 多肽是 α -氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物, 也是蛋白质水解的中间产物。随着分离、纯化技术和结构鉴定等研究方法的飞速发展, 研究者们已从动物、植物和微生物中分离出多种多样的生物活性多肽。一些研究成果表明一些多肽类天然产物对 HF 也是具有显著的改善作用, 见表 4。

1.5 萜类 萜类化合物是指分子式为异戊二烯的整数倍的烯烃类化合物, 在自然界中广泛存在。研究报道, 某些萜类天然产物有一定的抗 HF 活性, 我国许多传统中药如甘草、柴胡、三七、人参等均含有这类天然产物, 见表 5。

1.6 酚类 酚类化合物是一族结构中含有多羟基的化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗病毒等生物活性。近年研究发现, 一些多酚类天然化合物也具有抗 HF 作用, 见表 6。

2 天然产物抗 HF 作用机制

2.1 保护肝细胞, 减轻肝损伤 肝损伤是 HF 的启

动因素, 长期的肝损伤可以导致脂肪肝、肝硬化和 HF 甚至肝癌。因此, 保护肝细胞, 减轻肝损伤是抗 HF 的重要作用机制。

2.1.1 抑制肝脏炎症反应 炎症是 HF 的潜在起点。黄芩苷通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 蛋白表达对 CCl₄ 诱导的大鼠 HF 有保护作用^[38]。程新燕^[54]发现鬼针草黄酮能显著降低血清 TNF- α 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 含量, 能有效地阻止核转绿因子 (NF- κ B) 的表达, 通过抑制细胞因子的产生对 HF 起保护作用。半枝莲黄酮可升高大鼠 HF 模型中白细胞介素-10 (IL-10) 的表达而抑制炎症反应, 减轻肝损伤从而实现 CCl₄ 所致大鼠 HF 的改善作用^[57]。HOU 等^[76]用实验证明人参提取物和人参皂苷 Rb₁ 抑制血浆转氨酶和肝脏炎症, 并通过肝前列腺素 E₂ 和 TIMP-1 表达下调抑制 CCl₄ 诱导的 HF。

2.1.2 抗脂质过氧化损伤 在抗 HF 的研究中, 抗氧化和清除氧自由基是一项常见研究。韩光磊等^[32]发现芦根多糖可降低模型大鼠血清天门冬氨酸转氨酶 (AST), 丙氨酸转氨酶 (ALT) 活性, 降低血清和肝组织丙二醛 (MDA) 含量, 升高血清和肝组织超氧化物歧化酶 (SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活力, 通过降低脂质过氧化和激活抗氧化系统从而改善 HF 模型大鼠肝功能, 减轻纤维化。张硕等^[41]研究发现橙皮苷可使 HF 模型小鼠血清

表 3 具有抗 HF 作用的黄酮类成分

Table 3 Flavonoids with anti-hepatic fibrosis function

分类	名称	来源	实验模型	作用效果	参考文献
单一黄酮	黄芩苷	黄芩 <i>Scutellaria baicalensis</i>	A	能够有效地改善 HF 程度	[38]
	柚皮素	梗树 <i>Amcardium occidentale</i>	B	有显著护肝作用和抗 HF 功效	[39]
	水飞蓟素	水飞蓟 <i>Silybum marianum</i>	C	能显著改善大鼠肝组织损伤	[40]
	芹菜素	旱芹 <i>Apium graveolens</i>	A	具有抗 CCl ₄ 致小鼠 HF 的作用	[41]
	原花青素	蓝莓 <i>Vaccinium</i>	A	具有抗 CCl ₄ 致小鼠 HF 的作用	[41]
	橙皮苷	柑橘 <i>Citrus reticulata</i>	A	具有抗 CCl ₄ 致小鼠 HF 的作用	[41]
	灯盏花素	短葶飞蓬 <i>Erigeron breviscapus</i>	A	能明显降低肝组织 Hyp 含量	[42]
	淫羊藿素	淫羊藿 <i>Epimedium brevicornu</i>	A	可以阻止或逆转 HF 的进展	[43]
	白杨素	木蝴蝶 <i>Oroxylum indicum</i>	A	改善大鼠肝组织纤维化的病理改变	[44]
	总黄酮	木犀草素	全叶青兰 <i>Dracocephalum integrifolium</i>	A	具有明显抗 HF 的作用
玉郎伞黄酮		玉郎伞 <i>Millettia pulchra</i>	A	对 CCl ₄ 诱导的大鼠有一定治疗作用	[46]
甘草黄酮		甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	D	具有抗大鼠 HF 的作用	[47]
豹皮樟黄酮		豹皮樟 <i>Litsea coreana</i> var. <i>sinensis</i>	A	有效预防 CCl ₄ 诱导的大鼠 HF	[48]
垂盆草黄酮		垂盆草 <i>Sedum sarmentosum</i>	A	能显著抑制 HSC-T6 细胞增殖	[49]
杠板归黄酮		杠板归 <i>Polygonum perfoliatum</i>	B	对大鼠 HF 具有良好的拮抗作用	[50]
木棉花黄酮		木棉花 <i>Gossampinus malabarica</i>	A	对肝纤维大鼠具有保护作用	[51]
筋骨草黄酮		筋骨草 <i>Ajuga decumbens</i>	A	ECM 沉积减少,抑制 HF 发生	[52]
金银花黄酮		金银花 <i>Lonicera japonica</i>	F	降低纤维化程度,减轻肝细胞损伤	[53]
鬼针草黄酮		鬼针草 <i>Bidens pilosa</i>	A	改善大鼠 HF 程度	[54]
野菊花黄酮		野菊花 <i>Chrysanthemum indicum</i>	A	对 HF 有明显治疗作用	[55]
萱草花黄酮		萱草 <i>Hemerocallis fulva</i>	A	降低 TGF- β_1 表达,改善肝损伤	[56]
半枝莲黄酮		半枝莲 <i>Scutellaria barbata</i>	A	抑制炎症反应,减轻肝损伤	[57]
荔枝核黄酮		荔枝 <i>Litchi chinensis</i>	F	改善胆汁淤积及减轻肝组织纤维化	[58]

注:A. 四氯化碳诱导大鼠 HF;B. 二甲基亚硝胺诱导大鼠 HF;C. 乙醇诱导大鼠 HF;D. 硫代乙酰胺诱导 HF 大鼠 HF;E. 猪血清腹腔注射诱导大鼠 HF;F. 胆总管结扎诱导大鼠 HF。

表 4 具有抗 HF 作用的多肽类成分

Table 4 Polypeptides with anti-hepatic fibrosis function

分类	名称	来源	实验模型	作用效果	参考文献
总多肽	鳖甲多肽	鳖甲 <i>Trionyx sinensis</i>	A	有效抑制大鼠 HF	[59]
	鹿茸多肽	鹿茸 <i>Cervus nippon</i>	A	修复肝细胞损伤,减轻 HF 病变	[60]
	乳清蛋白多肽	牛奶	B	改善 HF 程度	[61]

注:A. 四氯化碳诱导大鼠 HF;B. uPA 基因敲除小鼠(uPA^{-/-})构建肝脏纤维化动物模型。

中 ALT,AST 的活性、肝组织中羟脯氨酸的含量降低,病检证明了各组小鼠的肝细胞变性、坏死和 HF 均有不同程度的减轻。玉郎伞黄酮显著降低大鼠血清中 AST 及肝组织 MDA 水平,并显著提高肝组织中 SOD 活性从而实现 HF 的改善作用^[46]。Tsai 等^[73]发现丹酚酸 A 和 B 抑制血小板衍生因子(PDGF)诱导的活性氧(ROS)在 HSC 的形成,可能

是通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶。茶多酚可通过抑制 HF 组织血管内皮生长因子(VEGF)表达,降低肝组织氧化应激水平而发挥抗 HF 作用^[75]。

2.2 抑制细胞外基质的合成

2.2.1 抑制肝星状细胞的活化和增殖

肝星状细胞是 HF 时产生细胞外基质的主要细胞,大量研究

表 5 具有抗 HF 作用的萜类成分

Table 5 Terpenes with anti-hepatic fibrosis function

分类	名称	来源	实验模型	作用效果	参考文献
单一萜类	青蒿琥酯	黄花蒿 <i>Artemisia annua</i>	A	有抗 HF 作用	[62]
	蓝萼甲素	蓝萼香茶菜 <i>Rabdosia japonica</i>	B	抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA), TGF- β_1 mRNA 的表达	[63]
	甘草皂苷	甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	C	抑制 HSC 激活而发挥抗 HF 作用	[64]
	柴胡皂苷 D	柴胡 <i>Bupleurum chinense</i>	C	有较强的抗 HF 作用	[65]
总萜	桦木酸	白桦 <i>Betula platyphylla</i>	D	具有抗 HF 的活性	[66]
	熊果酸	枇杷叶 <i>Eriobotrya japonica</i>	C	明显减轻实验动物 HF 程度	[67]
	三七皂苷	三七 <i>Panax notoginseng</i>	C	减轻大鼠 HF 程度	[68]
	人参皂苷	人参 <i>P. ginseng</i>	C	明显降低 HF 程度	[69]

注:A. 牛血清白蛋白诱导大鼠 HF; B. 四氯化碳诱导小鼠 HF; C. 四氯化碳诱导大鼠 HF; D. 四氯化碳及乙醇复合诱导大鼠 HF; E. 二甲基亚硝酸诱导大鼠 HF。

表 6 具有抗 HF 作用的多酚类成分

Table 6 Phenols with anti-hepatic fibrosis function

分类	名称	来源	实验模型	作用效果	参考文献
单一酚类	姜黄素	姜黄 <i>Curcuma longa</i>	A	抑制 I 型胶原的表达, 降低 HF	[70-71]
	白芦藜醇	藜芦 <i>Veratrum nigrum</i>	B	对 HF 组织有明显的治疗作用	[72]
	丹酚酸	丹参 <i>Salvia miltiorrhiza</i>	B	改善纤维化肝脏的脂质过氧化损伤	[73]
总酚	绿原酸	忍冬 <i>Lonicera japonica</i>	A	具有显著的抗 HF 的作用	[74]
	茶多酚	茶叶 <i>Camellia sinensis</i>	C	改善 HF 程度	[75]

注:A. 四氯化碳诱导大鼠 HF; B. 二甲基亚硝酸致大鼠慢性 HF; C. 酒精灌胃诱导酒精性 HF。

表明, HSC 的活化, 增殖并大量生成 ECM 的过程是 HF 病理机制的关键环节^[78], 因此, 采取有效药物抑制肝星状细胞的活化和增殖也就抑制了 HF 的发生。在川芎嗪抗 HF 研究中发现川芎嗪干扰了 HSC 中 TNF- α /NF- κ B 通路, 进而促进细胞凋亡, 抑制了细胞外基质的生成^[13]。薛海波等^[34]发现羊栖菜多糖能有效抑制大鼠肝星状细胞增殖, 且这种抑制与时间和浓度有关。甘草皂苷通过抑制 HSC 激活对 CCl₄ 诱导的大鼠 HF 起保护作用^[64]。张彦亮等^[77]通过流式细胞仪检测发现, 大黄素能够对肝星状细胞的细胞周期产生浓度依赖性阻滞作用, 对 HSC-T6 的增殖具有明显的抑制作用。

2.2.2 影响促纤维化因子的合成与分泌 促纤维化因子通过其信号转导机制在 HF 发生发展中发挥重要作用, 其分泌大量的 ECM 成分, 导致纤维化。苦参碱可抑制纤维化的肝组织 TGF- β_1 的表达, 明显改善 HF 大鼠的肝组织结构, 抑制 HF 的进展^[9]。相关研究发现狗肝菜多糖可以明显抑制二甲基亚硝酸(DMN)所致的大鼠 HF 模型中 α -SMA, TGF- β_1 , 转录激活因子(Smad2/3)的蛋白表达, 抑制 DMN 诱导的大鼠 HF^[24-25]。甘草黄酮能够剂量依赖性的下调纤维化肝组织中 TGF- β_1 , 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3

(Caspase-3)蛋白的表达, 同时下调肝组织中 TGF- β_1 的 mRNA 的表达, 最终改善 HF 程度^[47]。甘草皂苷显著抑制 I 型胶原 $\alpha 2$ 链(COL1A2)基因启动子的激活和 HF 进展, 对 HF 起保护作用^[64]。

2.2.3 调节细胞外基质合成与降解 HF 是 ECM 过量沉积的不良结果, 胶原是 ECM 的主要成分。韦明中等通过逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测肝组织中 I, III 型胶原(PC I, PC III) mRNA 的表达, 发现老鼠筋生物碱 A 能降低 HF 大鼠的 PC I, PC III 表达, 具有逆转 HF 的作用^[14]。在莪术多糖抗 HF 研究中, 通过测定透明质酸(HA), PC III, 层粘连蛋白(LN)的含量, 发现其通过抑制 HF 大鼠胶原蛋白过表达而起抗 HF 作用^[23]。红芪多糖能抑制胶原增生, 对 HF 起保护作用^[31]。筋骨草黄酮促进基质金属蛋白酶-13(MMP-13), TIMP-1 mRNA 表达, 促进 PC I 降解, 抑制细胞外基质积聚, 最终发挥抗 HF 作用^[52]。柴胡皂苷 D 抗 HF 功效是通过减少 PC I 沉积来实现的^[65]。

3 总结与展望

抗 HF 药物的研究已然成为国内外学者研究的重点, 而从天然资源中寻找有效成分, 既顺应研究热潮, 也是我国开发具有自主知识产权药物的一条捷

径。我国自然资源丰富,来源广泛,因此,从天然资源中寻找有效的抗 HF 药物有着广阔而美好的发展前景。

目前,对于天然产物在抗 HF 方面的研究已有很多,但还不够成熟。首先大多数天然产物结构复杂、难于纯化,因此很难得到单体,在已知的抗 HF 天然产物中,笔者不难发现大多数都是混合物,这造成了抗 HF 机制的不明确,同时也极大的限制了其研究和推广应用。其次,绝大多数抗 HF 天然产物由于作用机制、活性成分不明确,缺乏统一的诊疗标准,导致多数研究还处于动物实验阶段,进入临床试验的较少。此外, HF 是一个主动进展与动态变化的复杂病理过程,涉及多个环节与因素,仅靠某个单一的天然化合物是难以解决复杂的 HF 的。因此,建立一个系统、完整、可行的研究方法至关重要。首先,加强天然产物分离纯化技术的研究,明确天然产物结构及抗 HF 的构效关系;其次,建立更贴近临床病理表现的实验动物模型,阐明天然产物抗 HF 机制;然后,明确了天然产物对 HF 的防治效果后,应该更加深入研究,从药理学、药效学、毒理学等方面做综合研究分析,为进入临床试验而准备。最后,抗 HF 天然产物联合用药,多靶点综合调治应该成为今后 HF 治疗的一个方向。随着天然产物分离技术,抗 HF 作用机制的不断深入研究,自然来源的天然产物必将在抗 HF 的防治中发挥重要作用,必将大大加快和促进抗 HF 新药的开发和应用。

[参考文献]

[1] CHEN R J, WU H H, WANG Y J. Strategies to prevent and reverse liver fibrosis in humans and laboratory animals[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(10): 1727-1750.
[2] 宋献美, 石科, 葛文静, 等. 不同引经药配伍大黄-丹参药对抗大鼠肝纤维化的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 132-137.
[3] 邹美银, 章幼奕, 朱勇根等. 乙肝病毒相关肝细胞肝癌与 IL-32 表达相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(12): 835-838.
[4] 徐悦, 程杰飞. 基于天然产物衍生优化的小分子药物研发[J]. 科学通报, 2017, 62(9): 908-919.
[5] Baker D D, CHU M, Oza U, et al. The value of natural products to future pharmaceutical discovery [J]. Cheminform, 2008, 39(13): 1225-1244.
[6] Butler M S. Natural products derived compounds in clinical trials [J]. Nat Prod Rep, 2005, 36(31): 475-516.
[7] Al-Dbass A M, Al-Daihan S K, Ramesa Shafi B. *Agaricus*

blazei Murill as an efficient hepatoprotective and antioxidant agent against CCl₄-induced liver injury in rats[J]. Saudi J Biol Sci, 2012, 19(3): 303-309.
[8] Ramachandran P, Iredale J P. Reversibility of liver fibrosis[J]. Ann Hepatol, 2009, 8(4): 283-291.
[9] 黄亮, 陈志良, 李亦蕾, 等. 甘草甜素联合苦参碱对 TAA 引致大鼠肝纤维化的抑制作用[J]. 中药材, 2012, 35(11): 1836-1838.
[10] YANG J, HOU Y, JI G, et al. Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats[J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 52(1): 180-190.
[11] YIN M F, LIAN L H, PIAO D M, et al. Tetrandrine stimulates the apoptosis of hepatic stellate cells and ameliorates development of fibrosis in a thioacetamide rat model [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(8): 1214-1220.
[12] WANG Q, DAI X, YANG W, et al. Caffeine protects against alcohol-induced liver fibrosis by dampening the cAMP/PKA/CREB pathway in rat hepatic stellate cells [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(2): 340-352.
[13] 孔德松, 张自力, 张峰, 等. 川芎嗪联合丹皮酚对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化的抑制作用及其机制研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(12): 1741-1746.
[14] 韦明中, 莫思燕, 邱金慧, 等. 老鼠箭生物碱 A 对肝纤维化大鼠 I、III 型胶原表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(6): 891-894.
[15] 钟明. 博落回主要生物碱的分离、纯化及生物活性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2011.
[16] 钟鸣, 张宝璟, 王超. 排钱草生物碱对乙醛刺激的人源肝星状细胞增殖及细胞外基质的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(1): 4-7.
[17] JIANG Y, WANG C, LI Y Y, et al. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF- β /Smad interference [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 158: 230-238.
[18] WU F, ZHENG H, YANG Z T, et al. Urinary metabolomics study of the hepatoprotective effects of total alkaloids from *Corydalis saxicola* Bunting on carbon tetrachloride-induced chronic hepatotoxicity in rats using 1H NMR analysis[J]. J Pharmaceut Biomed, 2017, 140(5): 199-209.
[19] 张晨, 黄进, 詹菲, 等. 黄芪多糖对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 世界中医药, 2015, 10(6): 887-890.
[20] Hamid M, LIU D, Abdulrahim Y, et al. Amelioration of CCl₄-induced liver injury in rats by selenizing *Astragalus*

- polysaccharides: role of proinflammatory cytokines, oxidative stress and hepatic stellate cells [J]. *Res Vet Sci*, 2017, 114: 202-211.
- [21] 彭景华, 李雪梅, 胡义扬, 等. 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[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(3): 391-395.
- [22] 周程艳, 艾凌艳, 王美, 等. 杜仲多糖抗肝纤维化作用的实验研究[J]. *中草药*, 2011, 42(2): 324-329.
- [23] 何科, 梁韬. 莜术多糖对猪血清所致肝纤维化大鼠的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(1): 64-66.
- [24] 高雅, 张可兰, 黄思茂, 等. 狗肝菜多糖对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠 TGF- β_1 /Smads 信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 113-117.
- [25] ZHANG K, GAO Y, ZHONG M, et al. Hepatoprotective effects of *Dicliptera chinensis* polysaccharides on dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis rats and its underlying mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179(17): 38-44.
- [26] Hayashi S, Itoh A, Isoda K, et al. Fucoidan partly prevents CCl₄-induced liver fibrosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 580(3): 380-384.
- [27] 王波, 马琪, 麻鑫, 等. 黑木耳多糖提取物对肝纤维化大鼠肝功能及 MPO, MDA, TGF- β 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(19): 3638-3641.
- [28] 何巧玲, 罗秀, 吕鹏. 六月青多糖对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 194-197.
- [29] Uyanoglu M, Canbek M, Van Griensven L J, et al. Effects of polysaccharide from fruiting bodies of *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, and *Phellinus linteus* on alcoholic liver injury [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2014, 65(4): 482-488.
- [30] WANG H, WU G, Park H J, et al. Protective effect of *Phellinus linteus* polysaccharide extracts against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: a proteomics analysis [J]. *Chin Med*, 2012, 7(1): 23.
- [31] 韩涛, 王一丹, 吴国泰, 等. 红芪多糖抗肝纤维化的药效作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(12): 2810-2812.
- [32] 韩光磊, 李立华, 高家荣, 等. 芦根多糖抗免疫性肝纤维化作用及机制研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(7): 42-43.
- [33] 安祯祥, 何远利, 王敏. 金钗石斛多糖对肝纤维化大鼠转化生长因子及基质金属蛋白酶的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(3): 530-533.
- [34] 薛海波, 马丽丽, 林贤凡, 等. 羊栖菜多糖抗肝纤维化的作用机制的实验研究 [J]. *现代实用医学*, 2016, 28(10): 1317-1319.
- [35] 许珂玉, 肖建英. 五味子粗多糖提取物对大鼠肝纤维化的防治作用研究 [J]. *中国药房*, 2011, 22(19): 1743-1745.
- [36] Mahboubi M, Kazempour N, Nazar A. Total phenolic, total flavonoids, antioxidant and antimicrobial activities of *scrophularia striata* boiss extracts [J]. *Pharmaceutical Products*, 2013, 8(1): 15-19.
- [37] Wehr A, Baeck C, Heymann F, et al. Chemokine receptor CXCR6-dependent hepatic NK T cell accumulation promotes inflammation and liver fibrosis [J]. *J Immunol*, 2013, 190(10): 5226-5236.
- [38] PENG X D, DAI L L, HUANG C Q. Correlation between anti-fibrotic effect of baicalin and serum cytokines in rat hepatic fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(37): 4720-4725.
- [39] Lee M H, Yoon S, Moon J O. The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(1): 72-76.
- [40] 黄静, 龙子江, 李丽, 等. 水飞蓟宾胶囊对酒精性肝纤维化大鼠的保护作用 [J]. *中成药*, 2016, 38(2): 229-234.
- [41] 张硕, 洪波, 王庆林, 等. 4种黄酮类化合物对 CCl₄ 致小鼠肝纤维化的防治作用 [J]. *华西药学杂志*, 2012, 27(2): 141-143.
- [42] 杨淑艳, 钟秀宏, 赵丽微. 灯盏花素对大鼠肝纤维化保护作用 [J]. *中国公共卫生*, 2011, 27(11): 1460-1461.
- [43] LI J, LIU P, ZHANG R, et al. Icaritin induces cell death in activated hepatic stellate cells through mitochondrial activated apoptosis and ameliorates the development of liver fibrosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 714-723.
- [44] Balta C, Herman H, Boldura O M, et al. Chrysin attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation through TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Chemi Biol Interact*, 2015, 240(5): 94-101.
- [45] 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.
- [46] 郭又嘉, 蒙明瑜, 焦杨, 等. 玉郎伞黄酮对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18): 198-202.
- [47] 景晶, 赵金英, 华冰, 等. 甘草总黄酮抑制硫代乙酰胺诱导肝纤维化大鼠肝组织中 TGF- β_1 及 Caspase-3 的表达 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(15): 3034-3040.
- [48] 黄成, 马陶陶, 李浩, 等. 豹皮樟总黄酮调控瘦素、TGF- β_1 对肝纤维化大鼠的预防作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(12): 1666-1671.
- [49] 林远灿, 骆海, 金乾兴. 垂盆草总黄酮影响肝星状细胞凋亡的作用机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40

- (16):3273-3277.
- [50] 高雅,李豪,钟明利,等. 杠板归总黄酮抗肝纤维化大鼠的作用及其机制研究[J]. 华西药理学杂志,2015,30(2):181-183.
- [51] 唐爱存,卢秋玉,伍小燕,等. 木棉花总黄酮对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠 Col I 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(2):159-164.
- [52] 应雄,赖文芳,许力伟,等. 筋骨草总黄酮抗小鼠肝纤维化的作用机制[J]. 福建中医药,2016,47(5):13-15.
- [53] 丘志春,陈玉兴,周瑞玲. 金银花总黄酮抗大鼠免疫性肝纤维化的实验研究[J]. 中药材,2010,33(60):974-976.
- [54] 程新燕. 鬼针草总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织 TGF- β_1 /smad 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(21):253-257.
- [55] 毕明,居靖,吴繁荣,等. 野菊花总黄酮对肝纤维化大鼠治疗作用及机制探讨[J]. 中国药理学杂志,2014,49(5):367-370.
- [56] 沈楠,黄晓东,李治伟,等. 萱草花总黄酮改善 CCl₄ 致大鼠肝纤维化的作用[J]. 药理学学报,2015,50(5):547-551.
- [57] 李中华,涂燕云,赵晓芳,等. 半枝莲总黄酮对肝纤维化大鼠血清白介素-10 表达的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(2):44-46.
- [58] 喻勤,傅向阳,罗伟生,等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化 TGF- β /Smad 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):223-227.
- [59] 孔菲菲. 鳖甲活性多肽的制备工艺及其抗肝纤维化的药效学研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014.
- [60] 段冷昕. 梅花鹿茸多肽的化学结构及其抗肝纤维化作用[D]. 长春:吉林大学,2007.
- [61] 成倩倩. 乳清蛋白多肽对肿瘤抑制作用及尿激酶型纤溶酶原激活物基因缺失型小鼠肝纤维化的研究[D]. 上海:复旦大学,2012.
- [62] 彭龙希,高思南,王媛,等. 蒿琥酯在大鼠体内外抗肝纤维化的作用[J]. 中国药理学通报,2016,32(5):658-663.
- [63] LIU Q, WANG X, ZHANG Y, et al. Leukamenin F suppresses liver fibrogenesis by inhibiting both hepatic stellate cell proliferation and extracellular matrix production[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(7):839-848.
- [64] Moro T, Shimoyama Y, Kushida M, et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis[J]. Life Sci, 2008, 83(15):531-539.
- [65] DANG S S, WANG B F, CHENG Y A, et al. Inhibitory effects of saikosaponin on CCl₄ induced hepatic fibrogenesis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(4):557.
- [66] 刘妙娜,王腾,李威,等. 桦木酸抗肝纤维化作用的实验研究[J]. 华中科技大学学报,2015,44(6):682-690.
- [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[J]. 世界华人消化杂志,2015,21(23):3390-3395.
- [68] 姜辉,夏伦祝,李颖,等. 三七总皂苷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[J]. 中国中药杂志,2013,38(8):1206-1210.
- [69] 孙媛媛,赵玉洁,赵金畅,等. 人参皂苷抗肝纤维化作用机制研究进展[J]. 中草药,2017,48(9):1912-1915.
- [70] FU Y, ZHENG S, LIN J, et al. Curcumin protects the liver from CCl₄ caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation[J]. Mol Pharmacol, 2008, 73(2):399-401.
- [71] 何航,沈晓君,华海婴,等. 姜黄素对人肝星状细胞 LX-2 凋亡及 Collagen $\alpha 1(I)$ mRNA 表达的影响[J]. 中药材,2009,32(12):1880-1882.
- [72] HONG S W, JUNG K H, ZHENG H M, et al. The protective effect of resveratrol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats[J]. Arch Pharm Res, 2010, 33(4):601-609.
- [73] Tsai M, LIN Y L, HUANG Y T. Effects of salvianolic acids on oxidative stress and hepatic fibrosis in rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 242(2):155-164.
- [74] 戚晓渊,史秀灵,高银辉,等. 绿原酸抗肝纤维化作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):139-143.
- [75] 王旭霞,刘震雄,赵曙光,等. 茶多酚对 NASH 大鼠肝脏组织 VEGF 及氧化应激的影响[J]. 现代生物医学进展,2012,7(8):1205-1207.
- [76] HOU Y L, Tsai Y H, LIN H, et al. Ginseng extract and ginsenoside Rb1 attenuate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14(1):415.
- [77] 张彦亮,倪海滨,杨大明,等. 大黄素抗肝纤维化的细胞学研究[J]. 江苏医药,2009,35(6):691-693.
- [78] CHEN P J, CAI S P, YANG Y, et al. PTP1B confers liver fibrosis by regulating the activation of hepatic stellate cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 292:8-18.

[责任编辑 周冰冰]