

甘草酸铵联合苦参素抗大鼠肝纤维化作用及初步机制探讨

孟雅坤^{1,2}, 柴焯^{2,3}, 赵宏伟², 张振芳², 章从恩², 崔鹤蓉²,
王亚², 李光全², 柏兆方^{2*}, 肖小河^{2*}

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004; 2. 解放军302医院全军中药研究所, 北京 100039;
3. 军事医学科学院, 北京 100039)

[摘要] 目的:研究甘草酸铵联合苦参素对四氯化碳(CCl₄)导致的大鼠肝纤维化的抑制作用,并探讨其相关机制。方法:SD大鼠随机分为6组,每组10只,分别为正常组,模型组,秋水仙碱阳性药组(2 mg·kg⁻¹),甘草酸铵组(15 mg·kg⁻¹),苦参素组(30 mg·kg⁻¹),甘草酸铵联合苦参素(15 mg·kg⁻¹+30 mg·kg⁻¹)组,除正常组外,其余各组均采用CCl₄诱导的大鼠肝纤维化模型,治疗组分别给予等同于临床剂量的相应药物,正常组和模型组给予生理盐水进行对照。通过检测血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及肝组织中羟脯氨酸(Hyp)和观察肝组织病理切片来评价肝纤维化程度,检测血清中白细胞介素6(IL-6),乙酰胆碱酯酶(AchE),高迁移率族蛋白1(HMGB1),内毒素(LPS)变化趋势。结果:与正常组比较,模型组大鼠血清ALT,AST,IL-6,AchE,LPS,HMGB1水平及肝组织Hyp含量明显升高($P < 0.01$),模型组肝组织病变较为明显;与正常组比较模型组胶原面积显著增加;与模型组比较,治疗组明显降低大鼠血清中ALT,AST,IL-6,AchE,LPS,HMGB1水平及肝组织Hyp含量($P < 0.05$),肝组织病变明显减轻,胶原面积明显降低;同时苦参素组与模型组比AchE显著降低($P < 0.05$),联合用药与苦参素组比AchE显著升高($P < 0.05$)。结论:甘草酸铵联合苦参素可抗由CCl₄诱导的大鼠肝纤维化,抗肝纤维化主要可能是通过减少大鼠体内LPS的含量和降低IL-6,HMGB1的表达来实现的,并且联合用药可改善临床上单独使用苦参素降低乙酰胆碱酯酶下降的情况。

[关键词] 甘草酸铵; 苦参素; 肝纤维化; 乙酰胆碱酯酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)21-0110-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016210110

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160906.0924.046.html>

[网络出版时间] 2016-09-06 9:24

Anti-hepatic Fibrosis Effect of Ammonium Glycyrrhetate Combined Oxymatrine and Its Mechanism

MENG Ya-kun^{1,2}, CHAI Xuan^{2,3}, ZHAO Hong-wei², ZHANG Zhen-fang², ZHANG Cong-en²,
CUI He-rong², WANG Ya², LI Guang-quan², BAI Zhao-fang^{2*}, XIAO Xiao-he^{2*}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;
2. China Military Institute of Chinese Medicine, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China;
3. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100039, China)

[Abstract] **Objective:** To research the anti-hepatic fibrosis effect of ammonium glycyrrhetate combined oxymatrine in hepatic fibrosis rat induced by CCl₄ and its mechanism. **Method:** SD rats were randomly divided into six groups, namely normal group, model group, colchicine positive group (2 mg·kg⁻¹), ammonium glycyrrhetate group (15 mg·kg⁻¹), oxymatrine group (30 mg·kg⁻¹), ammonium glycyrrhetate combined

[收稿日期] 20151107(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(813300486)

[第一作者] 孟雅坤, 硕士, 从事中药药理学研究, Tel:13121253023, E-mail:534890126@qq.com

[通讯作者] * 柏兆方, 博士, 助理研究员, 从事中药药理学研究, Tel:010-66933325, E-mail:baiz2008@Hotmail.com;

* 肖小河, 博士, 研究员, 从事中药鉴定学研究, Tel:010-66933256, E-mail:pharmacy302xxh@126.com

oxymatrine group ($15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), with 10 in each group. Except for normal group, in the remaining groups, the rat liver fibrosis model were induced by CCl_4 . Normal group and model group were given the saline, treatment groups were administered with the corresponding drugs of equal clinical doses. Their liver fibrosis were assessed by detecting serum alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and liver hydroxyproline (Hyp) and observing liver tissue pathology biopsy. Besides, serum interleukin-6 (IL-6), acetylcholin esterase (AChE), high mobility group protein 1 (HMGB1), and lipopolysaccharide (LPS) were also detected. **Result:** Compared with model group, model group showed remarkable increases in ALT, AST, IL-6, AChE, LPS, HMGB1 and liver Hyp ($P < 0.01$), significant liver tissue pathological changes, and notable expansion in collagen area. Compared with model group, ALT, AST and IL-6, AChE, LPS, HMGB1 levels and liver Hyp significantly decreased in treatment group ($P < 0.05$), At the same time, compared with model group, oxymatrine group showed obvious decrease in the expression of AChE ($P < 0.05$), and combination group showed a higher AChE expressions than oxymatrine group ($P < 0.05$), and significant alleviation in liver tissue pathological changes and collagen area. **Conclusion:** Ammonium glycyrrhetate combined oxymatrine can inhibit CCl_4 -induced liver fibrosis in rats by reducing the levels of LPS and the expression of IL-6, HMGB1. The combined administration can improve the clinical effect in declining acetyl cholinesterase by using oxymatrine alone.

[**Key words**] ammonium glycyrrhetate; oxymatrin; liver fibrosis; acetylcholin esterase

肝纤维化是慢性肝病发展的一个重要环节,晚期的肝纤维化最终会导致肝硬化、肝癌、肝功能衰竭等,故及早的阻断和治疗肝纤维化是防治上述疾病发生的关键因素^[1]。甘草酸铵为甘草的主要活性成分,在 1958 年由山本佑夫首次尝试应用于临床治疗肝病^[2],而后被广泛用于乙肝,慢性肝炎,肝纤维化,肝硬化等各种肝病。苦参素即氧化苦参碱为山豆根中的有效成分,近年来研究发现,苦参素具有保肝,治疗乙肝,肝纤维化,肝癌等作用,并已有大量临床报道^[3-5]。近几年临床文献报道^[6-7],两者合用可治疗慢性乙型肝炎等肝病,但对联合治疗的机制研究较少,故本文从动物实验角度进行机制研究。同时苦参素在临床上长期单独使用治疗慢性乙型肝炎,会出现乙酰胆碱酯酶 (acetylcholin esterase, AChE) 下降的现象,停药后又可恢复正常,而文献报道甘草可通过提高胃窦部 AChE 含量改善功能性消化不良大鼠胃液体排空延迟^[8]。因此本实验同时研究联合甘草酸铵用药后是否可以改善在临床上单独使用苦参素使 AChE 下降的情况。

Toll 样受体属模式识别受体家族,不仅在人体的非特异性免疫和特异性免疫中至关重要,在心脑血管、肺脏和肝脏的非感染性炎症等研究中也尤为关键^[9-10]。其中 TLR4 在肝纤维化中起到了重要的调节作用。在肝脏中, Kupffer 细胞和星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 都能产生 Toll 样受体 4 (TLR4)^[11],同时 TLR4 与其两大配体内毒素 (lipopolysaccharide, LPS) 和高迁移率族蛋白 1 (high

mobility group protein 1, HMGB1) 识别后,启动下游信号通路,产生大量炎症因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等并引起炎症反应,促进 HSC 活化,引发细胞外基质沉积,最终造成肝纤维化^[12]。故本文通过分析 LPS, HMGB1, IL-6 等指标进一步考察甘草酸铵和苦参素联合应用抗 CCl_4 导致的大鼠肝纤维化的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠,雄性,周龄 40 d,体重 (180 ± 20) g,购于中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,动物合格证号 SCXK (军)2007-0004。饲养于解放军 302 医院实验动物中心,许可证号 SYXK (军)2002-0050,自由饮水进食,室内温度 (25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度 60% ~ 80%,12 h 照明,12 h 黑暗,定期消毒。

1.2 药物及试剂 甘草酸铵(纯度大于 98%,美国 Sigma 公司,批号 BCBM3608V),苦参素(纯度大于 98%,购于陕西昂盛生物技术有限公司,批号 RL20150210),秋水仙碱片(西双版纳版纳药业有限责任公司,批号 150205),四氯化碳(CCl_4 ,分析纯,国药集团化学试剂有限公司,批号 20130820),橄榄油(化学纯,国药集团化学试剂有限公司,批号 2013090),戊巴比妥钠(美国 Sigma 公司,批号 57-33-1);丙氨酸氨基转移酶 (ALT),天门冬氨酸氨基转移酶 (AST),羟脯氨酸 (Hyp) 及 AChE(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20150522,20150522,20150520,20150428);大鼠 HMGB1, LPS, IL-6 酶联

免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒 (美国 Cloud-Clone 生物技术公司, 批号分别为 L150107201, L141230640, L150128751)。

1.3 仪器 SynergyH2 型多功能微孔板检测仪 (美国 Bio-Tek 公司), PL602-L 型电子天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司), NikonE200 型光学显微镜及 Mini-6k 微型离心机 (杭州奥盛仪器有限公司), 2016 型石蜡切片机 (上海莱卡仪器有限公司), HC-3018R 型高速冷冻离心机 (安徽中科中佳科学仪器有限公司), KPJ-1A 型生物组织摊片烤片机 (天津天利航空有限公司)。

2 方法

2.1 造模与样本采集 大鼠适应环境 1 周后, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为正常组, 模型组, 秋水仙碱阳性药组 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 甘草酸铵组 ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 苦参素组 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 及甘草酸铵联合苦参素 ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} + 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组^[13]。正常组给予橄榄油, 其他 5 组给予 CCl_4 和橄榄油配制的油剂 (CCl_4 -橄榄油 = 40:60), *ip*, 按实际体重给药, $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每周 2 次。造模 8 周后, 各组开始按剂量 *ig*, 正常组和模型组给予相同体积的生理盐水, 每天 1 次, 连续给

药 6 周。给药结束后, 大鼠下腔静脉取血, 进行生化指标检查, 取大鼠取肝脏组织做 Hyp 含量检测, 取左叶相同部位制备病理切片。

2.2 观察指标 血清 ALT, AST, IL-6, AchE, HMGB1, LPS 的测定及肝组织 Hyp 的测定 均按试剂盒说明书进行检测。大鼠肝组织 10% 多聚甲醛固定, 脱水石蜡包埋, 常规苏木素-伊红 (HE) 染色, 天狼星红染色。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计学方法为单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对肝纤维化大鼠纤维化指标的影响 与正常组比较, 模型组 ALT, AST, Hyp 的水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 秋水仙碱组、甘草酸铵组、苦参素组和甘草酸铵联合苦参素组 ALT, AST, Hyp 的水平明显降低 ($P < 0.05$), 治疗效果较好, 但治疗药组与阳性药组比较无显著性差异, 同时甘草酸铵联合苦参素组与单独用药组比也无显著性差异, 表明联合治疗肝纤维化的效果与单独用药治疗效果相当。见表 1。

表 1 甘草酸铵联合苦参素对肝纤维化大鼠纤维化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of ammonium glycyrrhetate combined oxymatrine on expression of fibrosis indexes on rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	Hyp/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$
正常	-	34.72 ± 4.17	123.80 ± 19.32	0.17 ± 0.05
模型	-	65.59 ± 9.68 ¹⁾	247.37 ± 41.36 ¹⁾	0.40 ± 0.06 ¹⁾
秋水仙碱	2	48.74 ± 9.71 ²⁾	144.16 ± 26.18 ²⁾	0.31 ± 0.05 ²⁾
甘草酸铵	15	45.37 ± 5.26 ²⁾	136.35 ± 21.02 ²⁾	0.28 ± 0.06 ²⁾
苦参素	30	42.71 ± 8.41 ²⁾	130.36 ± 27.86 ²⁾	0.32 ± 0.14 ²⁾
甘草酸铵联合苦参素	15 + 30	40.27 ± 7.31 ²⁾	125.27 ± 27.07 ²⁾	0.30 ± 0.06 ²⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

3.2 对肝纤维化大鼠肝组织的影响 大鼠肝组织 HE 染色结果显示正常组肝小叶结构正常, 细胞排列整齐。模型组与正常组比较, 肝组织纤维条索状物增生增多, 肝小叶紊乱, 肝细胞伴有严重的空泡变性, 并且汇管区有大量炎症细胞浸润。其他给药组肝纤维化程度和炎症表达都有不同程度的缓解和下降。其中以联合给药组治疗效果更好。见图 1。

天狼星红染色结果及胶原面积测定结果显示, 每组选取 6 个大鼠的天狼星红染色切片进行分析, 每张切片随机选取 5 个视野进行拍照, 通过分析视野中染色区域占总区域的百分比来评价纤维化程度。

模型组与正常组比较胶原面积显著增加 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 治疗给药组可明显抑制胶原面积的增加 ($P < 0.05$), 特别是联合给药组效果更为明显, 但是与单独用药组无统计学差异。见图 2 及表 2。

3.3 对肝纤维化大鼠血清中 IL-6, LPS, HMGB1 的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清 IL-6, LPS, HMGB1 显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$); 与模型组比较, 其他给药组明显降低大鼠血清 IL-6, LPS, HMGB1 ($P < 0.05$), 并且联合给药组降低程度高于单独给药组; 秋水仙碱组与其他治疗药组比无显著性差异。见表 3。

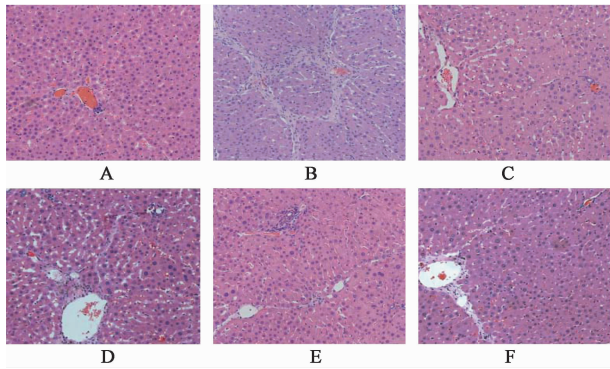


图 1 甘草酸铵联合苦参素对肝纤维化大鼠肝组织病理学的影响 (HE, ×200)

A. 正常组; B. 模型组; C. 秋水仙碱组; D. 甘草酸铵组; E. 苦参素组; F. 甘草酸铵联合苦参素组 (图 2 同)

Fig. 1 Effect of ammonium glycyrrhetate combined oxymatrine on liver tissue pathology in rats of liver fibrosis (HE, ×200)

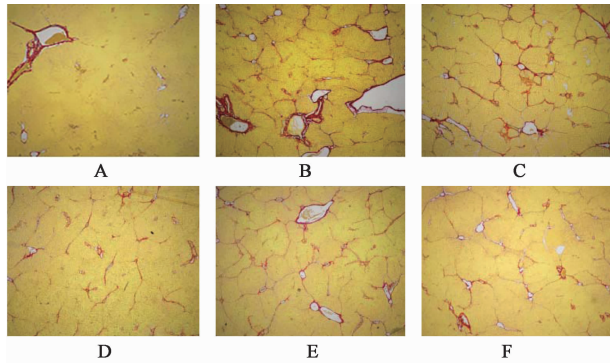


图 2 甘草酸铵联合苦参素对肝纤维化大鼠肝组织胶原纤维的影响 (天狼星红染色, ×200)

Fig. 2 Effect of ammonium glycyrrhetate combined oxymatrine on liver tissue collagen fibers in rats of liver fibrosis (Sirius red, ×200)

表 3 甘草酸铵联合苦参素对肝纤维化大鼠血清中 IL-6, LPS, HMGB1 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	LPS/μg·L ⁻¹	HMGB1/μg·L ⁻¹
正常	-	4.43 ± 0.76	80.26 ± 6.33	242.95 ± 93.09
模型	-	6.31 ± 0.74 ¹⁾	113.69 ± 4.82 ²⁾	461.90 ± 50.45 ²⁾
秋水仙碱	2	4.20 ± 0.58 ³⁾	90.13 ± 11.76 ³⁾	258.60 ± 102.86 ³⁾
甘草酸铵	15	3.80 ± 0.89 ³⁾	80.43 ± 10.01 ³⁾	222.23 ± 93.16 ³⁾
苦参素	30	3.54 ± 0.73 ³⁾	70.32 ± 7.83 ³⁾	139.38 ± 32.06 ³⁾
甘草酸铵联合苦参素	15 + 30	2.02 ± 0.67 ³⁾	60.78 ± 8.74 ³⁾	78.70 ± 87.95 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与模型组比较³⁾ P < 0.05。

药组比较, 抗肝纤维化疗效相当, 无统计学差异。尽管疗效相当, 但联合用药可协同降低炎症因子的表达, 可有效减轻肝损伤。

HMGB1 是一种核蛋白, 在体内的各个器官广泛表达, 主要由坏死和凋亡的细胞被动释放及激活的巨噬细胞主动释放^[20]。HMGB1 可与 RAGE 以及

表 2 甘草酸铵联合苦参素对肝纤维化大鼠肝组织胶原面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of ammonium glycyrrhetate combined oxymatrine on liver tissue collagen area in rats of liver fibrosis ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	胶原面积/%
正常	-	2.56 ± 0.45
模型	-	23.67 ± 5.56 ¹⁾
秋水仙碱	2	12.04 ± 3.57 ²⁾
甘草酸铵	15	11.16 ± 3.16 ²⁾
苦参素	30	11.32 ± 1.85 ²⁾
甘草酸铵联合苦参素	15 + 30	9.36 ± 2.34 ²⁾

3.4 对肝纤维化大鼠血清中 AchE 的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清 AchE 水平升高, 但无统计学差异; 苦参素组与模型组比较, AchE 明显降低 (P < 0.05); 联合用药组与模型组比无显著性差异, 但显著高于苦参素组 (P < 0.05), 表明甘草酸铵与苦参素联合用药能提高 AchE, 可以缓解单独服用苦参素降低 AchE 的现象。见表 4。

4 讨论

现代研究表明, 肝纤维化是可逆的, 阻止其发展为肝硬化是治疗肝纤维化的最佳时机^[14]。甘草酸铵具有抗病毒、抗炎、保肝等功能, 已被用于治疗乙肝, 肝纤维化, 肝硬化等各种慢性肝病^[15-19]。苦参素是临床上治疗慢性肝炎首选中药制剂之一。本文从动物实验角度来考察甘草酸铵与苦参素联合用药抗肝纤维化的疗效, 从 ALT, AST, Hyp 的结果看, 两者联合用药与模型组比较有显著疗效, 但与单独用

TLR4 结合活化 NF-κB 信号通路, 最终导致炎症级联反应发生^[21-22]。甘草酸铵为 HMGB1 的抑制剂, 可直接与 HMGB1 结合, 降低炎症因子表达缓解肝损伤^[21, 23], 而苦参素和甘草酸联合治疗组降低 HMGB1 更为显著, 通过文献分析笔者认为苦参素可抑制肝实质细胞的坏死和凋亡, 降低 HMGB1 的被

表 4 甘草酸铵联合苦参素对肝纤维化大鼠血清中 AchE 的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of ammonium glycyrrhetate combined oxymatrine on AchE in rats serum of liver fibrosis($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	AchE/U·mL ⁻¹
正常	-	45.78 ± 8.20
模型	-	55.76 ± 9.93
秋水仙碱	2	50.32 ± 5.43
甘草酸铵	15	39.48 ± 8.60
苦参素	30	27.51 ± 5.21 ^{1,2)}
甘草酸铵联合苦参素	15 + 30	41.86 ± 7.74 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与苦参素组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

动释放,同时苦参素可直接作用于 TLR4 通路抑制巨噬细胞活化,从而减少 HMGB1 的主动释放^[24-27]。同时苦参素可以降低体内 LPS 保护肠黏膜,缓解肝损伤^[28]。本实验的结果与文献报道一致,采用甘草酸铵和苦参素联合用药可协同抑制 HMGB1 和 LPS,降低 IL-6 等炎症因子的表达,减轻炎症细胞浸润和肝损伤。

临床上单独使用苦参素治疗慢性乙肝会导致 AchE 下降的现象受到很多临床专家的关注,已做了大量的临床及动物实验^[29-30]。有临床文献报道在诊疗中苦参素虽然会使 AchE 下降,但反映肝脏合成功能及肝功能损伤程度的指标无任何改变,表明 AchE 下降并不代表病情的恶化^[31]。本文采用甘草酸铵与苦参素联合用药可以改善 AchE 下降情况,与苦参素单独给药组比具有显著性差异,其临床意义需进一步研究。

本文研究甘草酸铵联合苦参素治疗 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化,从生化指标及肝纤维化指标中观察到,联合用药组与模型组比具有显著的治疗效果,与单独给药组治疗效果比无明显差异,疗效相当;炎症因子的检测结果发现联合用药发挥协同作用可显著减低 HMGB1, LPS, IL-6, 减轻肝损伤。同时联合用药组 AchE 的显著升高可为解决临床上单独使用苦参素治疗慢性乙型肝炎时出现的 AchE 下降的现象提供依据。

[参考文献]

[1] Huang X, Wang X, Lv Y, et al. Protection effect of kallistatin on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats via antioxidative stress [J]. PLoS One, 2014, 9 (2): e88498.

[2] 山本, 祐夫. 抗アレルギー剤アミノ酸制剂による肝炎の治療[J]. 臨床内科小兒科, 1958, 13: 73.

[3] 梁建新, 屈杏芬, 曾文铤, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(11): 1505-1507.

[4] 柴宁莉, 徐世平, 石卉, 等. 氧化苦参碱减轻大鼠肝纤维化的机制研究[J]. 中国医药导报, 2012, 30(9): 16-18.

[5] 郑幼兰, 彭华毅. 氧化苦参碱(苦参素)治疗慢性乙型肝炎、肝纤维化的基础与临床[J]. 海峡药学, 2007, 19(1): 1-4.

[6] 何桂香. 复方甘草酸单铵联用苦参素治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 443-444.

[7] 钟辉. 复方甘草酸苷联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 临床合理用药, 2009, 2(8): 18-19.

[8] 曹峰, 指导, 傅延龄. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠胃液体排空及胃窦一氧化氮及乙酰胆碱酯酶的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(2): 256-257.

[9] Jiang D, Liang J, Fan J, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan[J]. Nat Med, 2005, 11(11): 1173-1179.

[10] Björkbacka H, Kunjathoor V V, Moore K J, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serumcholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways [J]. Nat Med, 2004, 10(4): 416-421.

[11] Seki E, De Minicis S, Osterreicher C H, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis [J]. Nat Med, 2007, 13(11): 1324-1332.

[12] Friedman S L. Evolving challenges in hepatic fibrosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8): 425-436.

[13] 杨文卓, 曾民德, 陆伦根, 等. 氧化苦参碱预防肝纤维化的实验研究[J]. 肝脏, 2002, 7(3): 165-167.

[14] Pan T L, Wang P W, Huang C H, et al. Herbal formula, Scutellariae radix and Rhei Rhizoma attenuate dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in a rat model [J]. Sci Rep, 2015, doi: 10.1038/srep11734.

[15] Jeong H G, You H J, Park S J, et al. Hepatoprotective effects of 18 beta-glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced liver injury: inhibition of cytochrome P4502E1 expression [J]. Phnnaeol Res, 2002, 46(3): 221-227.

[16] Tanahashi T, Mune T, Morita H, et al. Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 beta-hydroxysteroiddehydrogenase expression *in vivo* [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 80(4/5): 441-447.

[17] 贾道全, 张正, 罗成福, 等. 甘草甜素逆转肝纤维化及早期肝硬化的作用探讨[J]. 中华消化杂志, 2001, 21

- (12):754-756.
- [18] 汪俊韬,于少军,肖炜.复方甘草甜素(美能)在肝病领域的临床应用[J].中国药房,2002,13(6):500-502.
- [19] 陈绍兵,陈军华,王玉婷,等.甘草甜素对幼龄大鼠实验性肝纤维化疗效的研究[J].第三军医大学学报,2007,29(23):2261-2263.
- [20] Gwak G Y, Moon T G, Lee D H, et al. Glycyrrhizin attenuates HMGB1-induced hepatocyte apoptosis by inhibiting the p38-dependent mitochondrial pathway[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(7): 679-684.
- [21] Tsoyi K, Nizamutdinova I T, Jang H J, et al. Carbon monoxide from CORM-2 reduces HMGB1 release through regulation of IFN β /JAK2/STAT1/INOS/NO signaling but not COX-2 in TLR-activated macrophages [J]. Shock, 2010, 34(6): 608-614.
- [22] Li J, Kokkola R, Tabibzadeh S, et al. Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box1 [J]. Mol Med, 2003, 9(1/2): 37-45.
- [23] Girard J P. A direct inhibitor of HMGB1 cytokine [J]. Chem Biol, 2007, 14(4): 345-347.
- [24] 王俊学,王国俊,蔡雄,等.氧化苦参碱及甘草甜素对小鼠肝细胞凋亡的影响[J].第二军医大学学报, 1999, 20(4): 222-224.
- [25] 向晓星,王国俊,蔡雄,等.氧化苦参碱对小鼠暴发型肝衰竭的保护作用[J].临床肝胆病杂志, 2005, 16(2): 92-93.
- [26] 吴璟,赵迎华,杨文博,等.氧化苦参碱对 BCG + LPS 诱导小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J].华西药学杂志, 2010, 25(3): 349-350.
- [27] 张红菱.氧化苦参碱对四氯化碳损伤大鼠肝细胞的保护作用[J].郟阳医学院学报, 2002, 21(5): 273-275.
- [28] Wen J B, Zhu F Q, Chen W G, et al. Oxymatrine improves intestinal epithelial barrier function involving NF- κ B-mediated signaling pathway in CCl $_4$ -induced cirrhotic rats [J]. PLoS One, 2014, 9(8): 1-7.
- [29] 杨福伟,彭相林,李大磊,等.苦参素对大鼠体内外全血乙酰胆碱酯酶的影响[J].山东中医药杂志, 2008, 27(3): 190-192.
- [30] 罗生强,张玲霞,王晓峰,等.氧化苦参碱对胆碱酯酶影响的临床研究[J].中华实验和临床病毒学杂志, 2004, 18(2): 186-189.
- [31] 陆海英,斯崇文,田秀兰,等.氧化苦参碱对拟胆碱酯酶和乙酰胆碱酯酶的影响及其机制的初步研究[J].中国内科杂志, 2005, 44(4): 304-306.

[责任编辑 周冰冰]