

# 基于 TLR4 信号通路的中药抗肝脏疾病作用研究进展

农汝楠<sup>1</sup>, 王竞静<sup>1</sup>, 吴燕春<sup>2</sup>, 刘舒凌<sup>2</sup>, 刘偲翔<sup>1</sup>, 周至品<sup>1\*</sup>

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530011; 2. 广西中医药大学药学院, 南宁 530001)

**[摘要]** 肝脏疾病是发生在肝脏的所有疾病的总称。近年来中药在治疗肝脏疾病中有一定优势,其实验研究作用显著或临床应用疗效较好,不良反应较少,呈现了广阔的前景。Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路和肝脏疾病息息相关,其抑制机制是通过 TLR4 介导的信号通路活化核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B),抑制白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ),白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子的分泌,抑制肝细胞的炎症损伤,进一步抑制了 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  等对肝星状细胞 (HSC) 等细胞的激活,其阻断 TLR4 通路的方式为①抑制 TLR4 的表达;②抑制 TLR4 二聚体化;③阻断胞内信号转导,通过作用于衔接蛋白,作用于激酶 IL-1 受体相关激酶 (IRAKs),作用于去泛素化酶指蛋白 A20 (TLRAFst)。通过这几个方面阻断 TLR4 通路,抑制炎症反应发生,达到抗肝脏疾病的作用。因此,抑制或增强 TLR4 信号通路或针对 TLR4 信号通路中某些环节进行干预成为肝病治疗的新策略。目前 TLR4 信号通路成为中药抗肝脏疾病的靶点之一。本文对近年中药抗 TLR4 信号通路活化,通过中药单体及有效部位、中药提取物、中药复方等发挥抗肝脏疾病作用的文献进行整理,为下一步中西医治疗肝脏疾病提供重要的指导意义和方向。

**[关键词]** 中药; Toll 样受体 4 (TLR4); 抗肝脏疾病; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0; R22; R285.5; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0201-12

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20191405

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190403.1457.007.html>

**[网络出版时间]** 2019-04-04 17:13

## Effect of Traditional Chinese Medicine on Hepatic Disease by Inhibiting TLR4 Signaling Pathway

NONG Ru-nan<sup>1</sup>, WANG Jing-jing<sup>1</sup>, WU Yan-chun<sup>2</sup>, LIU Shu-ling<sup>2</sup>, LIU Si-xiang<sup>1</sup>, ZHOU Zhi-pin<sup>1\*</sup>

(Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China;

2. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

**[Abstract]** Liver disease is the general term for all diseases that occur in the liver. In recent years, traditional Chinese medicine has certain advantages in the treatment of liver diseases. With a high experimental study value, good clinical efficacy and less adverse reactions, it has broad prospects. Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway is closely related to liver diseases. Its mechanism is to activate nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) through tlr4-mediated signaling pathway, inhibit the secretion of such inflammatory factors as interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and the inflammatory damage of liver cells, so as to further inhibit the effect of IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  in activating Hepatic Stellate Cell (HSC). The ways of blocking TLR4 pathway are as follows: Inhibiting the expression of TLR4, Inhibiting the dimerization of TLR4. Blocking intracellular signal transduction: ①acting on the binding protein; ②acting on the kinase IRAKs; ③acting on TLRAFst. In these ways, the TLR4 pathway is blocked, the inflammation is inhibited, and the anti-liver disease effect is achieved. Therefore, inhibiting or enhancing TLR4 signaling pathway or intervening in some links of TLR4

**[收稿日期]** 20181214(007)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81760751)

**[第一作者]** 农汝楠,在读硕士,从事中药药理研究,E-mail:910828747@qq.com

**[通信作者]** \*周至品,博士,主任药师,硕士生导师,从事中药药理与临床药学研究,E-mail gxzhouzhipin@126.com

signaling pathway has become a new strategy for the treatment of liver diseases. Toll-like receptor 4 signaling pathway has become one of the targets of traditional Chinese medicine (TCM) against liver diseases. In this paper, the recent literatures on the effect of TCM in resisting activation of TLR4 signaling pathway and the effect of anti-liver diseases through monomers and effective parts of TCM, extracts of TCM and compound prescriptions of TCM were collected and summarized to provide important guiding significance and direction for the treatment of liver diseases by TCM and WM in the next step.

**[ Key words ]** traditional Chinese medicine; Toll-like receptor 4 (TLR4); anti-liver disease; research progress

肝脏疾病仍严重危害人类健康。Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路在肝脏疾病发生发展中起重要作用<sup>[1-2]</sup>, 如酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、病毒性肝炎、肝纤维化和肝癌等。研究发现多种中药通过抑制 TLR4 信号通路达到抗肝脏疾病作用。本文就中药通过下调 TLR4 信号通路抗肝脏疾病作用的研究进展进行综述, 以供参考。

## 1 TLR4 通路概况与肝脏疾病关系

TLR4 为 TLR 相关蛋白中最早被发现的蛋白, 几乎分布于所有的细胞系中, 在参与宿主防御功能的细胞表达。TLR4 又是一种通过识别真菌和病毒的细胞壁成分发挥天然的免疫识别作用的蛋白, TLR4 属于 I 型跨膜受体蛋白, 主要分别由胞膜外区、跨膜区和胞浆区三部分构成。TLR4 胞外结构中含有多个亮氨酸重复序列, 主要包括有特异识别病原相关分子模式 (PAMP) 和损伤相关分子模式 (DAMP); 而且胞内含有 Toll 受体结构。其通路发生机制为 TLR4 受体与相应的配体结合后, 将信号转导到 TLR4 区域, 然后进一步激活核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 促进各种炎性细胞因子基因表达激活。在脂多糖 (LPS) 激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路主要有 2 条, 一条为髓样分化因子 88 (MyD88) 依赖通路; 而另一条为 MyD88 非依赖的通路。MyD88 依赖途径是信号转导中最经典的途径, 它的作用机制为通过介导 NF- $\kappa$ B 和促炎性细胞因子的产生后激发下游炎症效应而导致炎症的大量释放。而 MyD88 既是 TLR4 的一个关键的下游信号配体又是 NF- $\kappa$ B 信号通路的一个重要蛋白。他们作用的机制为一些胞外炎性信号通过 TIR 结构域呈递给 MyD88, 使 MyD88 与白细胞介素-1 (IL-1) 受体相关激酶 4 (IRAK4) 作用, 致使 IRAK4 磷酸化。MyD88 招募 IRAK4 后使 IL-1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 磷酸化, 接着在作用于泛素连接酶 (TRAF6), 其活化后在转生长因子- $\beta$  活化激酶 1 结合蛋白 (TAB-1/TAB2) 作用下, 与 TGF- $\beta$  活化激

酶 1 (TAK-1) 结合, 然后激活 TAK-1, 致 I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 被激活, 从而使转录因子活化, 然后通过核内启动信号转导。可知 NF- $\kappa$ B 信号途径参与调节多种免疫应答反应和致癌反应的生理和病理过程。而另外的一个途径为 MyD88 非依赖途径, 主要是 Toll/白细胞介素-1 受体结构域衔接蛋白 (TRIF) 依赖性的信号通路, TRIF 与相关接头分子 (TRAM) 构成复合物, 经过活化干扰素因子 3 (IFN-3) 及诱导干扰素  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 的转录来实现。笔者可以通过抑制 TLR4 信号通路上介导的炎性反应, 下调 TLR4 mRNA 和蛋白的表达, 来抑制肝脏疾病的进展。

阻断 TLR4 通路, 通过抑制炎症反应, 下调 TLR4 mRNA 和蛋白表达, 从而作为干预肝脏疾病的有效途径。其阻断 TLR4 通路的方式为抑制 TLR4 的表达、抑制 TLR4 二聚体化、阻断胞内信号转导 [通过作用于衔接蛋白, 作用于激酶 IRAKs, 作用于去泛素化酶锌指蛋白 A20 (TLRAFst)]。通过这几个方面阻断 TLR4 通路, 抑制炎症反应发生, 成为抗肝脏疾病的关键。

## 2 中药调控 TLR4 通路抗肝脏疾病

笔者通过阻断 TLR4 通路抑制炎症反应, 下调 TLR4 mRNA 的表达, 干预肝脏疾病进展等方面的作用机制现成为研究的热点。据目前西药的长期服用会造成胃肠道反应、上呼吸道感染等不良反应较多, 而中药具有多途径、多靶点、多层面作用, 其安全、副作用少、价格便宜, 优于西药, 符合广大群众的需求。随着时代的变迁, 中药药理的发展越来越具有潜能, 目前越来越多中药被发现可以通过调控 TLR4 通路发挥其治疗作用, 在通过 TLR4 信号通路为靶点使中药在临床治疗中发挥其应用价值。

## 3 中药抗酒精性肝病

### 3.1 中药单对抗酒精性肝病

**3.1.1 黄芩苷** 研究发现, 黄芩苷可抑制酒精性脂肪肝缺血/再灌注损伤, 血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6 的水平显著

降低,减弱肝组织中 TLR4, MyD88 mRNA 的表达以及 NF- $\kappa$ B 核易位,结果表明黄芩苷可以通过抑制 TLR4 通路介导的酒精性脂肪肝的炎症反应从而减轻缺血/再灌注所致的肝细胞损伤<sup>[3]</sup>。见表 1。

表 1 中药抗酒精性肝病

Table 1 Traditional Chinese medicine fights alcoholic liver disease

药物	TLR4 信号通路 相关分子	相关细胞 因子	肝脏 疾病
黄芩苷	TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$ , IL-6	酒精性脂肪肝缺血/再灌注损伤
桔梗素 D	TLR4, MyD88, CD14, TRAF-6, NF- $\kappa$ Bp65	TNF- $\alpha$ , IL-6	乙醇和鱼油诱导大鼠酒精性脂肪肝
清肝活血汤	CD14, TLR4	TNF- $\alpha$	复合因素(酒精、高脂饮食,腹腔注射 CCl <sub>4</sub> )诱导大鼠酒精性肝病

**3.1.2 桔梗素 D** 研究发现,桔梗素 D 对乙醇和鱼油诱导大鼠酒精性脂肪肝病具有治疗作用,桔梗素 D 能降低血清丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST),总胆红素(TBIL)水平,甘油三酯(TG)含量,同时显著降低血清中脂多糖(LPS)水平,下调髓鞘分化蛋白-2(MD-2)水平,降低肝组织中 TLR4, MyD88, 白细胞分化抗原 14(CD14)和 TNF-受体相关因子-6(TRAF-6)mRNA 表达,从而抑制真核细胞转录因子  $\kappa$ B p65(NF- $\kappa$ B p65)及 LPS 介导的炎症因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-6。结果表明桔梗 D 通过下调 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路改善酒精性肝损伤<sup>[4]</sup>。见表 1。

**3.2 中药复方对酒精性肝病** 研究发现,清肝活血汤对复合因素[酒精、高脂饮食,腹腔注射四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)]诱导大鼠酒精性肝病具有防治作用,治疗组肝脏的脂肪病变及炎症明显改善,血清中 AST, ALT 水平明显降低,肝组织中 CD14, TLR4 mRNA, TNF- $\alpha$  表达和蛋白表达显著抑制<sup>[5]</sup>。结果表明,清肝活血方可通过调控 CD14/TLR4 信号通路,抑制炎症产生,达到抗肝细胞损伤作用。见表 1。

## 4 中药抗非酒精性肝病

### 4.1 中药单体及有效部位抗非酒精性肝病

**4.1.1 绿原酸** 研究发现,绿原酸对刀豆蛋白 A 诱导的小鼠肝炎具有保护作用,与模型组相比,治疗组血清 AST, ALT 活性显著下降, TNF- $\alpha$  和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )水平也显著下降,肝组织病理损伤和肝细胞凋亡减轻<sup>[6]</sup>。此外,能够下调黏附分子细胞间黏

附分子-1(ICAM-1),血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)和 E-选择素(ELAM-1)mRNA 和蛋白的表达,并抑制 TLR4 信号通路的相关分子的表达,包括 TLR4,磷酸化 IRAK1(p-IRAK1),p-I $\kappa$ B 激酶和磷酸化 p38(p-p38)表达。

**4.1.2 胡桃素** 研究发现,胡桃素对果糖诱导的大鼠肝炎具有治疗作用,胡桃素能明显降低大鼠血清 ALT, AST, 碱性磷酸酶(ALP), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 和 IL-18, 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs), NF- $\kappa$ B 和凋亡蛋白相关激酶 2(DRAK2), 转录活化因子 3(STAT3)分子表达<sup>[7]</sup>。表明胡桃素分别通过 TLR4 调节的 MAPK/NF- $\kappa$ B 和 JAK2/STAT3 信号通路抑制肝脏炎症反应和细胞凋亡。

**4.1.3 豹皮樟总黄酮** 研究表明,豹皮樟总黄酮对脂肪乳剂诱导大鼠非酒精性脂肪肝病具有治疗作用,与模型组比较治疗组血清 ALT, AST, TG, 血清总胆固醇(TC), TNF- $\alpha$  水平明显降低,并显著抑制 TLR4 及 NF- $\kappa$ B mRNA 表达<sup>[8]</sup>,表明其治疗作用机制与抑制 TLR4 介导的炎症细胞信号转导通路有关。

**4.1.4 白藜芦醇** 研究表明发现,白藜芦醇对脂多糖诱导的大鼠肝脏炎症具有治疗作用,治疗组 IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, 一氧化氮(NO), 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧酶(COX-2)水平明显降低<sup>[9]</sup>。下调 MyD88, 肿瘤坏死因子受体相关分子(TRAF6), I $\kappa$ B $\alpha$ , p38 MAPK, c-Jun 氨基末端激酶(JNK), 胞外信号调节激酶 1(ERK1), 胞外信号调节激酶 2(ERK2), 细胞外信号调节激酶 5(ERK5), TLR4, NF- $\kappa$ B p65 和 MAPK mRNA 表达,结果表明白藜芦醇抑制肝脏炎症的作用机制是通过抑制 TLR4 及信号级联来介导的。

### 4.2 中药提取物对抗非酒精性肝病

**4.2.1 蓝靛果浆果提取物** 研究表明,蓝靛果浆果提取物对 LPS 诱导的大鼠慢性肝炎具有保护作用,蓝靛果浆果提取物显著抑制 TLR4 的表达,同时抑制 C-反应蛋白(CRP)和 IL-6 水平,AST 和 ALT 的活性下降,阻断 p38 MAPK 和 c-JunN-末端激酶 MAPKs 的磷酸化<sup>[10]</sup>,表明蓝靛果浆果提取物能抑制 LPS/TLR4 信号通路的活化,下调肝脏组织炎症,达到护肝作用。

**4.2.2 银杏叶提取物** 研究表明,银杏叶提取物对高脂饲料致大鼠非酒精性脂肪肝具有保护作用,治疗组血清 ALT, AST, TNF- $\alpha$  水平明显降低,肝细胞中 TLR4 mRNA 及蛋白表达显著降低,抑制肝脏

炎症反应的发生<sup>[11]</sup>。

**4.2.3 白芍总苷** 研究表明,白芍总苷对对高脂果糖诱导大鼠非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 具有抑制作用,与模型组相比,白芍总苷显著抑制低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), TG, TC, 游离脂肪酸 (FFA), ALT, AST, 同时下调高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1), TLR4 蛋白表达<sup>[12]</sup>, 表明白芍总苷能通过 HMGB1/TLR4 信号通路的表达抑制大鼠 NSFLD 炎症的发展。

#### 4.3 中药复方抗非酒精性肝病

**4.3.1 复方楂金颗粒剂** 研究发现,复方楂金颗粒对高脂高糖饮食诱导小鼠非酒精性脂肪肝具有保护作用,治疗组小鼠肝指数,AST,ALT 水平明显下降,TLR4, MyD88 mRNA 及蛋白表达均明显降低。向晶等<sup>[13]</sup> 研究结果也表明复方楂金颗粒剂抑制大鼠 NASH 肝组织 TLR4, MyD88 的表达,与模型组比较,治疗组中 TLR4, MyD88 蛋白和 mRNA 水平显著降低,通过抑制 TLR4 表达,下调大鼠肝组织 NF- $\kappa$ B 核转移率,减少 TNF- $\alpha$  等促炎因子的生成,从而减轻肝脏炎症损伤<sup>[14]</sup>。

**4.3.2 加味泽泻汤** 研究发现,加味泽泻汤对高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝病具保护作用,与模型组比较,治疗组大鼠肝组织中 TLR4 蛋白表达被显著抑制,其下游相关分子 NF- $\kappa$ B p65, 磷酸化 p65 (p-p65), 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1), MAPK, p38 MAPK, 磷酸化的 p38 MAPK (p-p38 MAPK) 表达被显著抑制,表明加味泽泻汤通过抑制 TLR4 信号通路活化,从而抑制炎症,达到保肝作用<sup>[15]</sup>。

**4.3.3 逍遥丸** 研究发现,逍遥丸能改善肝郁脾虚证非酒精性脂肪肝病,与模型组比较,逍遥丸组 TC, TG, ALT 含量降低,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 5-羟色胺 (5-HT), 去甲肾上腺素 (NE), *D*-木糖排泄率升高,肝组织 TLR4 蛋白表达明显降低,表明逍遥丸可通过抑制 TLR4 信号传导途径减少肝损伤<sup>[16]</sup>。

**4.3.4 逍遥散** 研究发现,逍遥散对(高糖高脂饲料+饥饿失常+慢性束缚应激)法诱导的大鼠肝郁脾虚证非酒精性脂肪肝病具有治疗作用,与模型组比较,治疗组中尿 *D*-木糖排泄率和大鼠脑组织内 5-HT, NE 明显升高,肝组织内的 TLR4 和 TRIF mRNA 表达以及 TLR4 和 TRIF 蛋白表达量显著降低<sup>[17]</sup>。表明逍遥散通过调节 TLR4/TRIF 信号通路,以达到抑制炎症的作用。

**4.3.5 解毒化痰颗粒** 临床研究发现,解毒化痰颗

粒对慢性重型肝炎患者外周血单个核细胞 (PBMC) 的 TLR4 表达具有调控作用,治疗组慢性重型肝炎患者 PBMC 的 TLR4 表达显著降低,改善 LPS 血症,表明其作用机制与抑制 LPS/TLR4 信号通路有关<sup>[18]</sup>。

**4.3.6 疏肝健脾方** 研究表明,疏肝健脾方对高脂饲料诱导的大鼠非酒精性脂肪肝病具有防治作用,疏肝健脾方能够下调 NASH 大鼠血清 TC, TG, LDL-C 的水平,改善大鼠肝脏的病理病变,血清炎症因子 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  水平显著降低,肝组织 TLR4, p38 MAPK mRNA 及 p-p38 MAPK 表达明显下调<sup>[19-20]</sup>, 表明疏肝健脾方通过 TLR4/p38MAPK 发挥抗非酒精性脂肪肝病的作用。

**4.3.7 三黄茵赤汤** 研究表明,三黄茵赤汤对 CCl<sub>4</sub> 致小鼠急性肝损伤具有保护作用,三黄茵赤汤能够显著降低 AST, ALT 和 IL-6 水平,显著降低肝组织匀浆中高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1), TLR4 和 Caspase-3 蛋白的表达,结果表明三黄茵赤汤能通过调控 HMGB/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,减轻细胞炎症反应<sup>[21]</sup>。

**4.3.8 温肾方** 研究表明,温肾方对高 ALT 水平慢性乙型肝炎肾阳虚证患者外周血单个核细胞 (PBMC) 的 TLR4, IL-6 mRNA 表达具有调控作用,与对照组相比,治疗组外周血 IL-6 水平, TLR4 mRNA 呈先升高后降低的趋势,于治疗 12, 24 周后,其水平明显比对照组高,表明温肾方对高 ALT 水平慢性乙型肝炎肾阳虚证患者调控作用的机制可能是提高 TLR4 活性,促进 IL-6/STAT3 信号通路表达<sup>[22]</sup>。总体情况见表 2。

#### 5 中药抗肝损伤作用

**5.1 单味中药及中药单体或有效成分抗肝损伤**

**5.1.1 沙棘多糖** 研究发现,沙棘多糖提取物对 LPS 联合 *D*-半乳糖胺 (*D*-GalN) 诱导小鼠的肝损伤具有保护作用,治疗组血清 ALT 和 AST 水平和 TLR4 蛋白表达显著抑制,沙棘多糖提取物通过抑制 TLR4 的表达来有效发挥抗肝损伤作用<sup>[23]</sup>。

**5.1.2 刺五加** 研究发现,刺五加对 *D*-半乳糖/脂多糖诱导大鼠肝损伤具有治疗作用,治疗组血清 ALT 和 AST, TNF- $\alpha$ , IL-6, 一氧化氮 (NO) 水平显著降低,肝组织 TLR4 和 CD14 mRNA 表达明显下调,表明刺五加降低肝毒性减轻肝损伤,其机制是减轻 TLR4 依赖性细胞因子的释放<sup>[24]</sup>。

**5.1.3 紫花苜蓿提取物** 研究发现,中药紫花苜蓿提取物对刀豆蛋白 A 诱导小鼠的急性肝损伤具有

表 2 中药抗非酒精性肝病

Table 2 Traditional Chinese medicine fights non-alcoholic liver disease

药物	TLR4 信号通路相关分子	相关细胞因子	相关肝脏疾病
绿原酸	TLR4, p-IRAK1, p-I $\kappa$ B, p-p38 MAPK, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1	TNF- $\alpha$	刀豆蛋白 A 致小鼠肝炎
胡桃素	NF- $\kappa$ B, STAT3, TLR4, MAPK	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18	果糖致大鼠肝炎
豹皮樟总黄酮	TLR4, NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$	脂肪乳剂诱导大鼠非酒精性脂肪肝病
白藜芦醇	MyD88, TRAF6, I $\kappa$ B $\alpha$ , p38 MAPK, JNK, ERK1, ERK2, ERK5, TLR4, NF- $\kappa$ B p65, MAPK	IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6	脂多糖致大鼠肝脏炎症
白芍总苷	HMGB1, TLR4		高脂果糖诱导大鼠非酒精性脂肪肝病
蓝靛果浆果提取物	TLR4, p38 MAPK	IL-6	LPS 致大鼠慢性肝炎
银杏叶提取物	TLR4	TNF- $\alpha$	高脂饲料致大鼠非酒精性脂肪肝病
复方楂金颗粒剂	TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$	高脂高糖饮食致小鼠非酒精性脂肪肝病
加味泽泻汤	TLR4, NF- $\kappa$ B p65, p-NF- $\kappa$ B p65, Caspase-1, p38 MAPK, p-p38 MAPK		高脂饮食致大鼠非酒精性脂肪肝病
逍遥丸	TLR4		高糖高脂饲料及饮食不节, 慢性束缚应激刺激所致大鼠肝郁脾虚证非酒精性脂肪肝病
逍遥散	TLR4, TRIF		(高糖高脂饲料 + 饥饱失常 + 慢性束缚应激) 法诱导的大鼠肝郁脾虚证非酒精性脂肪肝病
解毒化瘀颗粒	TLR4		慢性重型肝炎患者
疏肝健脾方	TLR4, p38 MAPK, p-p38 MAPK	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$	高脂饲料致大鼠非酒精性脂肪肝病
三黄茵赤汤	HMGB1, TLR4, Caspase-3	IL-6	CCl <sub>4</sub> 致小鼠急性肝损伤
温肾方	TLR4	IL-6	高 ALT 水平慢性乙型肝炎肾阳虚证

保护作用, 紫花苜蓿显著降低 AST, ALT, 髓过氧化物酶 (MPO), 丙二醇 (MPD) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 肝组织中 TLR4 基因表达显著降低, 抑制 NF- $\kappa$ B 和 I $\kappa$ B $\alpha$  激酶的活化, 表明紫花苜蓿通过下调 TLR4/NF- $\kappa$ B 活化达到抗急性肝损伤作用<sup>[25]</sup>。

**5.1.4 虎杖苷** 研究发现, 虎杖苷对乙醇诱导大鼠肝损伤具有保护作用, 显著改善组织病理学的改变。治疗组血清 ALT, AST, 碱性磷酸酶 (ALP), 乳酸脱氢酶 (LDH), 丙二醇 (MDA), TG, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 水平显著降低, 活性氧 (ROS) 生成受到抑制, SOD, 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px), 过氧化氢酶 (CAT), 乙醇脱氢酶 (ADH) 和醛脱氢酶 (ALDH) 活性显著提高, 肝组织 TLR4 和 NF- $\kappa$ B p65 表达下调, 表明虎杖苷通过下调 TLR4 信号途径达到抗肝损伤作用<sup>[26]</sup>。

**5.1.5 牛黄酸** 研究发现, 牛黄酸对酒精诱导的大鼠肝损伤具有治疗作用, 与模型组相比较, 治疗组 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS), C 反应蛋白 (CRP), TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  (I $\kappa$ B- $\alpha$ ), NF- $\kappa$ B 水平显著降低, 表明牛黄酸保肝作用机制可能是通过下调 TLR4/MyD88 信号通路实

现的<sup>[27]</sup>。

**5.1.6 姜黄素** 研究发现, 姜黄素对刀豆蛋白 A 诱导小鼠急性肝损伤具有保护作用, 治疗组血清 AST, ALT 水平明显降低, 肝组织 TNF- $\alpha$ , 干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-10, TLR2, TLR4, TLR9 mRNA 表达显著降低, 表明姜黄素通过抑制 TLR4 mRNA 表达来缓解肝脏损伤<sup>[28]</sup>。

**5.1.7 人参皂苷 R<sub>1</sub>** 研究表明, 人参皂苷 R<sub>1</sub> 对 LPS/D-Gal N 诱导小鼠急性肝损伤具有保护作用, 人参皂苷提高小鼠的存活率和肝重比, 显著降低 MDA 和 MPO, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , 巨噬细胞炎性蛋白-2 (MIP-2), 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1), iNOS 水平, 显著抑制 TLR4, NF- $\kappa$ B/MAPK mRNA 表达<sup>[29]</sup>。表明人参皂苷通过抑制 TLR4 通路达到抗肝损伤作用。

**5.1.8 桑色素** 研究表明, 桑色素对 LPS/D-Gal N 诱导的小鼠急性肝损伤具有保护作用, 对 HepG3 细胞具有抑制作用, 桑色素显著抑制血清 ALT, AST, IL-6, TNF- $\alpha$ , MPO 的水平, 核因子 E2 的相关因子 2 (NRF2), NF- $\kappa$ B, TLR4 在肝脏中的表达受到抑制,

结果表明桑色素通过激活 NRF2 信号,抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 活化达到抗急性肝损伤作用<sup>[30]</sup>。

**5.1.9 薯蓣皂苷** 研究表明,薯蓣皂苷对体内 LPS 诱导的小鼠肝损伤具有治疗作用,对 LPS 诱导的 AML-12 细胞和 HEPG-2 细胞有抑制作用。结果表明薯蓣皂苷显著降低血清 ALT,AST 水平,TLR4,MyD88,白细胞介素-1 受体相关激酶 (IRAK1),肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6),核转录因子  $\kappa$ B 激酶抑制剂 (p-IKK),p-I $\kappa$ B $\alpha$ ,p-NF- $\kappa$ B p65,高迁移率族蛋白 B1 (HMGB-1),IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平显著下调,薯蓣皂苷通过 TLR4/MyD88 途径对 LPS 诱导的肝损伤有保护作用<sup>[31]</sup>。

**5.1.10 白藜芦醇** 研究表明,白藜芦醇对大鼠肝缺血/再灌注肝损伤具有改善作用,与模型组比较,治疗组 AST,ALT,TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$  水平显著降低,肝细胞凋亡减轻,肝组织 TLR4,NF- $\kappa$ B 表达明显下降。白藜芦醇提高大鼠缺氧/复氧刺激 BRL-3A 细胞活性,抑制细胞凋亡,显著降低细胞培养上清液乳酸脱氢酶 (LDH),TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的产生,能够改善 BRL-3A 缺氧/复氧刺激细胞 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 及 I $\kappa$ B $\alpha$  的表达,抑制 NF- $\kappa$ B p65 易位<sup>[32]</sup>。表明白藜芦醇对大鼠缺氧/复氧和肝缺血/再灌注肝损伤具有保护作用,部分机制可能通过抑 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路。

**5.1.11 槐定碱** 研究发现,槐定碱对小鼠内毒素血症急性肝损伤具有保护作用,治疗组 ALT,TNF- $\alpha$ ,CD14,TLR4 表达显著下调,表明槐定碱减轻

内毒素血症急性肝损伤作用机制与抑制 TLR4 信号活化有关<sup>[33]</sup>。

**5.2 中药复方抗肝损伤**

**5.2.1 加味茵陈蒿汤** 研究发现,加味茵陈蒿汤 (茵陈蒿,栀子,大黄)对 D-GalN 诱导的大鼠急性肝损伤具有治疗作用,治疗组肝组织 TLR4 mRNA 及蛋白表达明显下降<sup>[34]</sup>,表明加味茵陈汤通过对 TLR4 信号通路活化抑制达到抗急性肝损伤作用。

**5.2.2 糖肝康** 研究发现,糖肝康对链脲佐菌素 (STZ)和硫代乙酰胺 (TAA)造成糖尿病大鼠急性肝损伤具有保护作用,治疗组血糖,AST,ALT 明显降低,肝脏 TLR4 的表达显著抑制<sup>[35]</sup>,表明糖肝康通过抑制 TLR4 信号活化达到保肝作用。

**5.2.3 海珠益肝加味方** 研究发现,海珠益肝加味方对刀豆蛋白 A (Con A) 诱导小鼠的慢性免疫肝损伤具有保护作用,与模型组比较,治疗组血清 ALT,AST,TBIL,TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平显著下降,肝组织 TLR4,MyD88,NF- $\kappa$ B 的蛋白表达显著下调,海珠益肝加味方通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路达到保肝作用<sup>[36]</sup>。

**5.2.4 灵芪蠲肝液** 研究发现,灵芪蠲肝液能够显著改善四氯化碳诱导的大鼠肝损伤,治疗组血清 ALT,AST,白蛋白 (ALB),LPS,IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  水平降低,枯否细胞的 TLR4 mRNA 和金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1) 蛋白表达显著下调,表明灵芪蠲肝液改善肝损伤的机制为抑制 TLR4 信号活化,减少炎症损伤<sup>[37]</sup>。中药抗肝损伤作用情况见表 3。

表 3 中药抗肝损伤作用

Table 3 Chinese traditional medicine can resist liver injury

药物	TLR4 信号通路相关因子	相关细胞因子	肝脏疾病
沙棘多糖	TLR4		LPS/D-Gal N 致小鼠肝损伤
刺五加	TLR 4, CD14	IL-6, TNF- $\alpha$	D-半乳糖/脂多糖致大鼠肝损伤
紫花苜蓿提取物	TLR4, NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$		刀豆蛋白 A 致小鼠急性肝损伤
虎杖苷	TLR4, NF- $\kappa$ B p65	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6	乙醇诱导大鼠肝损伤
牛黄酸	TLR4, MyD88, I $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$	乙醇致大鼠肝损伤
姜黄素	IFN- $\gamma$ , TLR4	TNF- $\alpha$ , IL-10	乙醇致大鼠肝损伤
人参皂苷 R1	MCP-1, INOS, TLR4, NF- $\kappa$ B/MAPK	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$	LPS/D-Gal N 致小鼠肝损伤
桑色素	NRF2, NF- $\kappa$ B, TLR4	IL-6, TNF- $\alpha$	LPS/D-Gal N 致小鼠肝损伤
薯蓣皂苷	TLR4, MyD88, IRAK1, TRAF6, p-IKK, p-I $\kappa$ B $\alpha$ , p-NF- $\kappa$ B p65, HMGB-1	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$	LPS 致小鼠肝损伤
白藜芦醇	TLR4, NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$ , NF- $\kappa$ B p65	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$	大鼠肝缺血/再灌注肝损伤
槐定碱	CD14, TLR4	TNF- $\alpha$	鼠内毒素血症急性肝损伤
加味茵陈蒿汤	TLR4		D-GalN 致大鼠急性肝损伤
糖肝康	TLR4		STZ + TAA 致糖尿病大鼠急性肝损伤
海珠益肝加味方	TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$ , IL-6	刀豆蛋白致小鼠慢性免疫肝损伤
灵芪蠲肝液	LPS, TLR4, TIMP-1	IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$	CCl <sub>4</sub> 致大鼠肝损伤

## 6 中药抗肝纤维化作用

### 6.1 中药单体抗肝纤维化

**6.1.1 槐果碱** 研究发现,槐果碱能够明显地改善二甲硝基和胆道结扎法诱导大鼠肝纤维化。槐果碱能够抑制大鼠血清中转氨酶和胆红素水平,下调  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA), 转生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta_1$ ), IL-6, TLR4 mRNA 表达。进一步研究表明槐果碱对 LPS 诱导的原代 HSC 细胞活化也具有抑制作用,下调 HSC 的  $\alpha$ -SMA, I 型胶原 (Collagen I), III 型胶原 (Collagen III), TGF- $\beta_1$ , IL-6, TNF- $\alpha$  及单核趋化蛋白-1 (MCP-1), 抑制 TLR4, 磷酸化细胞外相关激酶 (p-ERK), 磷酸化氨基末端蛋白激酶 (p-JNK), p-MAPK p38 和 p-IKK 蛋白水平<sup>[38]</sup>。体内外实验表明槐果碱通过抑制 TLR4 信号通路达到抗肝纤维化作用。

**6.1.2 葛根素** 研究发现,葛根素对 CCl<sub>4</sub> 所诱导大鼠肝纤维化具有改善作用,与模型组相比,治疗组 AST, ALT 活性降低, IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  水平明显降低,肝组织中 TLR4, NF- $\kappa$ B, 活化子蛋白-1 (AP-1) 的蛋白水平显著下调,表明葛根素通过抑制 TLR4 信号通路缓解肝脏炎症发生的损伤,发挥抗肝纤维化作用<sup>[39]</sup>。

**6.1.3 青蒿琥酯** 研究表明,青蒿琥酯对 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化具有改善作用,治疗组 LPS, TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显降低,肝组织  $\alpha$ -SMA, TLR4, MyD88 和 TGF- $\beta_1$  的蛋白表达明显下调, NF- $\kappa$ B p65 核转移显著抑制<sup>[40]</sup>, 表明青蒿琥酯通过抑制 LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路改善肝纤维化。

**6.1.4 穿心莲内酯** 研究表明,穿心莲内酯具有改善 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化作用,血清中 ALT 和 AST 显著降低。进一步研究表明,穿心莲内酯对肝组织及 HSC 细胞的  $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta_1$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, 单核趋化蛋白-1 (MCP-1) 有抑制作用,并且能够抑制 TLR4, NF- $\kappa$ B p50, p-p50 表达<sup>[41]</sup>, 表明穿心莲内酯抗肝纤维化与抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路有关。

**6.1.5 苦参碱** 研究发现,氧化苦参碱对 CCl<sub>4</sub> 诱导大鼠肝纤维化有改善作用,治疗组血清 AST, ALT, 羟脯氨酸 (HYP), Collagen I 蛋白, IL-6, TNF- $\alpha$  水平显著降低。体内实验表明,氧化苦参碱能够抑制 HSC 细胞的 TLR4, TGF- $\beta_1$  的水平<sup>[42]</sup>。

**6.1.6 绿原酸** 研究发现,绿原酸对 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化具有改善作用,与模型组相比,绿原酸能够显著降低血清中 ALT, AST 活性, Collagen-I,  $\alpha$ -SMA, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , TLR4, MyD88, NOS, 环氧

合酶 2 (COX-2) 表达均明显降低, NF- $\kappa$ B 的活化显著抑制<sup>[43]</sup>, 表明绿原酸通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路实现抗肝纤维化作用。

**6.1.7 甜菜碱** 研究发现,甜菜碱对复合致病因素 (高脂低胆碱, 酒精, 皮下注射 CCl<sub>4</sub>) 诱导大鼠肝硬化具有保护作用,甜菜碱组血浆 ALT, LPS 活性明显降低,肝组织中 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平均显著降低, TLR4, NF- $\kappa$ B 表达显著降低, NF- $\kappa$ B p65 核转位明显降低,结果表明甜菜碱有效减轻肝脏炎症和纤维化程度,其机制之一是通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号途径<sup>[44]</sup>。

**6.1.8 槲皮素** 研究发现,槲皮素对四氯化碳所致大鼠肝纤维化具有减轻作用,肝组织 HMGB1, TLR2, TLR4, I $\kappa$ B $\alpha$  基因表达明显下降,并且减弱了 NF- $\kappa$ B p65 核转位。槲皮素抗肝纤维化作用机制可能与下调 HMGB1/TLR2/4/NF- $\kappa$ B 信号传导途径有关<sup>[45]</sup>。

**6.1.9 薯蓣皂苷** 研究表明,薯蓣皂苷具有改善酒精诱导小鼠肝纤维化作用,进一步研究表明,薯蓣皂苷对 LPS 诱导的 HSC-T6 细胞活化有抑制作用,改善胶原聚集,减轻炎症反应。体内外实验证实薯蓣皂苷能下调 TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B, IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达<sup>[46]</sup>。表明薯蓣皂苷通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路抗肝纤维化作用。

**6.1.10 鼠尾草酸** 相关报道,发现鼠尾草酸对胆管结扎的大鼠肝纤维化具有改善作用,进一步研究表明,鼠尾草酸对活化肝细胞具有抑制作用。体内实验表明鼠尾草酸抑制肝组织  $\alpha$ -SMA, Collagen I 型胶原水平,下调 HMGB1, TLR4, NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达明显降低。体外实验表明鼠尾草酸通过下调 HMGB1/TLR4 信号通路抑制肝细胞活化和增殖<sup>[47]</sup>。结果表明,鼠尾草酸通过下调 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路达到抗肝纤维化的效果。

**6.1.11 白桦酯酸** 相关研究表明,白桦酸通过 TAA 诱导的大鼠具有改善肝纤维化的作用,白桦酸能够显著降低 HYP 和  $\alpha$ -SMA 水平。进一步研究表明,体外实验中白桦酸对 HSC-6 具有抑制作用,明显降低  $\alpha$ -SMA 和基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 水平,提高基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) 水平,显著下调 TLR4, MyD88 和 NF- $\kappa$ B 表达,白桦酸抗肝纤维化的作用机制之一是通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号途径<sup>[48]</sup>。

**6.1.12 百里香醌** 研究表明,百里香醌对硫代乙酰胺诱导小鼠肝纤维化具有保护作用,能够减少肝

组织的炎性细胞浸润,且能够明显降低肝组织 Collagen-I,  $\alpha$ -SMA 及 TIMP-1 的水平。在体外实验也表明,百里香醌对活化的 T-HSC/Cl-6 具有抑制作用,能够明显降低 Collagen-I,  $\alpha$ -SMA 及 TIMP-1 的水平,并且显著降低 TLR4, MyD88 及 NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平<sup>[49]</sup>。另外研究表明,百里香醌对脂多糖诱导肝星状细胞 T-HSC/Cl-6 具有抑制作用,抑制 Collagen-I,  $\alpha$ -SMA, TLR4, 磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 磷酸化表达,提高 LPS 攻击半乳糖激化的小鼠的生存率<sup>[50]</sup>。表明百里香醌通过抑制 HSC 的 TLR4 表达及 PI3K 的表达和磷酸化来发挥部分抗肝纤维化作用。

**6.1.13 柴胡皂苷 d, 黄芩苷** 研究表明,柴胡皂苷 d 和黄芩苷配伍对 CCl<sub>4</sub> 诱导肝星状细胞活化具有抑制作用,与模型组相比,治疗组透明质酸 (HA), 层黏连蛋白 (LN), 胶原 III (PC III) 释放水平, TLR4 及 NF- $\kappa$ B 基因表达显著降低<sup>[51]</sup>, 表明柴胡皂苷-黄芩苷抗肝纤维化的机制可能为 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路。

## 6.2 中药有效成分抗肝纤维化

**6.2.1 枸杞多糖** 研究发现,枸杞多糖对 CCl<sub>4</sub> 诱导大鼠肝纤维化具有减轻作用,实验表明枸杞多糖能够减轻肝脏损伤程度,显著降低  $\alpha$ -SMA, AST, ALT, ALP, TNF- $\alpha$ , 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平,枸杞多糖减轻 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝脏氧化损伤,下调 TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B, p-p65 的蛋白表达<sup>[52]</sup>。表明枸杞多糖通过抑制 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号传导减轻肝纤维化。

**6.2.2 荔枝核总黄酮** 研究表明,荔枝核总黄酮对胆总管结扎制备大鼠肝纤维化具有治疗作用,与模型组相比较,治疗组肝组织中 TLR4, NF- $\kappa$ B 表达显著降低。董勇等<sup>[53]</sup> 研究发现,荔枝核总黄酮对 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 诱导 HSC-6 活化具有抑制作用,阻滞细胞增殖和诱导细胞凋亡,显著降低 TLR4 表达<sup>[54-55]</sup>。结果表明荔枝核总黄酮抑制 TLR4 通路来改善肝纤维化。

## 6.3 单味中药抗肝纤维化

**6.3.1 三叶香茶菜** 三叶香茶菜是广西壮瑶药,研究表明三叶香茶菜具有抗肝纤维化作用<sup>[56-58]</sup>。三叶香茶菜能显著改善 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化,与模型组比较,三叶香茶菜治疗组大鼠血清 AST, ALT 水平显著降低,IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌显著减少,进一步研究表明治疗组大鼠肝组织 TLR4 mRNA, NF- $\kappa$ B 蛋白的表达显著下降,表明三叶香茶

菜抗肝纤维化作用机制之一是通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的活化,下调下游炎症因子的释放,从而减轻肝脏炎症损害,达到抗肝纤维化作用。

**6.3.2 老鼠簕** 研究发现,老鼠簕能够改善四氯化碳致的大鼠肝纤维化,与模型组相比,治疗组肝组织 TLR4 mRNA 的表达显著降低,能够抑制肝星状细胞 (HSC) 活化,促进细胞外基质 (ECM) 降解,具有潜在的抗肝纤维化作用<sup>[59]</sup>。

**6.3.3 蓝莓** 研究发现,蓝莓能够改善腹腔注射猪血清诱导的大鼠肝纤维化,与模型组对比,治疗组血清 AST, ALT, 肝组织中 SOD 活性,丙二醇 (MDA), HYP, 谷胱甘肽 (GSH) 明显降低,并且下调大鼠肝组织中 TLR4 蛋白的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,减少炎症因子的释放,达到抗肝脏炎症损伤作用<sup>[60]</sup>。

**6.3.4 川芎** 研究发现,川芎含药血清对脂多糖诱导大鼠肝星状细胞的活化具有抑制作用,川芎含药血清组 TLR4, MyD88 mRNA 和蛋白的表达显著减少,结果表明川芎含药血清可通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路达到抗肝纤维作用<sup>[61]</sup>。

## 6.4 中药复方抗肝纤维化

**6.4.1 益脾养肝方** 研究表明,益脾养肝方 (熟地黄, 枸杞, 白术, 党参, 郁金, 姜黄, 鳖甲, 白花蛇舌草, 半枝莲) 对二乙基二硫胺诱导的大鼠肝癌前病变具有改善作用,与模型组相比,治疗组血清 ALT, AST, ALP, TBIL 明显降低,肝组织 TLR4, NF- $\kappa$ B 表达水平下调,表明益脾养肝方通过对 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号下调,抑制肝癌前病变进展<sup>[62]</sup>。

**6.4.2 八宝丹** 研究发现,八宝丹 (天然牛黄, 蛇胆, 珍珠, 羚羊角, 麝香, 三七粉) 对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化具有保护作用,对肝星状细胞活化具有抑制作用。八宝丹显著降低肝组织 AST, ALT 活性, IL-6, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, TNF- $\alpha$ , MCP-1,  $\alpha$ -SMA, TLR4 表达,能抑制 HSC 细胞 Collagen I, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1,  $\alpha$ -SMA, TLR4, p-IKK, IKK, p-I $\kappa$ B $\alpha$  表达<sup>[63]</sup>, 表明抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路是八宝丹治疗肝脏损伤和肝纤维化的机制。总体情况见表 4。

## 7 中药对病毒性肝炎和肝癌作用

**7.1 中药单体抗肝癌** 研究表明,茶多酚对大鼠移植性肝癌具有治疗作用,治疗组肿瘤体积明显降低,肿瘤组织中 TLR4, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , 血管内皮生长因子 (VEGF) mRNA 的表达显著降低<sup>[64]</sup>, 表明茶多酚通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路活化是其抗肿瘤作用机制之一。

表 4 中药抗肝纤维化作用

Table 4 Chinese traditional medicine can resist liver fibrosis

药物	TLR4 信号通路相关分子	相关细胞因子	肝脏疾病
槐果碱	TLR4, p-ERK, p-JNK, p-p38 MAPK, p-IKK	TGF- $\beta_1$ , IL-6, TNF- $\alpha$	二甲硝基和胆道结扎法诱导大鼠肝纤维化
葛根素	TLR4, NF- $\kappa$ B, AP-1	IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$	CCl <sub>4</sub> 所诱导大鼠肝纤维化
青蒿琥酯	TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B p65	TGF- $\beta_1$	CCl <sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化
穿心莲内酯	MCP-1, TLR4, NF- $\kappa$ B p50, p-p50	TGF- $\beta_1$ , IL-1 $\beta$ , IL-6	CCl <sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化
苦参碱	TLR4	IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$	CCl <sub>4</sub> 诱导大鼠肝纤维化
绿原酸	TLR 4, MyD88, NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$	CCl <sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化
甜菜碱	TLR4, NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B p65	TNF- $\alpha$ , IL-6	复合致病因素(高脂低胆碱,酒精,皮下注射 CCl <sub>4</sub> )诱导大鼠肝硬化
槲皮素	HMGB1, TLR4, I $\kappa$ B $\alpha$ , NF- $\kappa$ B p65		CCl <sub>4</sub> 所致大鼠肝纤维化
薯蓣皂苷	TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B	IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$	酒精诱导小鼠肝纤维化
鼠尾草酸	HMGB 1, TLR4, NF- $\kappa$ B p65		胆管结扎的大鼠肝纤维化
白桦酯酸	TIMP-1, MMP-13, TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B		TAA 诱导的大鼠肝纤维化
百里香醌	TIMP-1, TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B, PI3K		体外硫代乙酰胺诱导小鼠肝纤维化
柴胡皂苷 d, 黄芩苷	TLR4, NF- $\kappa$ B		
枸杞多糖	MCP-1, TLR4, MyD88, NF- $\kappa$ B, p-NF- $\kappa$ B p65	TNF- $\alpha$	诱导大鼠肝纤维化
荔枝核总黄酮	TLR4, NF- $\kappa$ B		胆总管结扎制备大鼠肝纤维化
三叶香茶菜	TLR4, NF- $\kappa$ B	IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6	CCl <sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化
老鼠筋	TLR4		CCl <sub>4</sub> 致的大鼠肝纤维化
蓝莓	TLR4, NF- $\kappa$ B		腹腔注射猪血清诱导的大鼠肝纤维化
川芎	TLR4, MyD88		LPS 诱导大鼠肝星状细胞
益脾养肝方	TLR4, NF- $\kappa$ B		二乙基二硫胺诱导的大鼠肝癌前病变
八宝丹	MCP-1, $\alpha$ -SMA, TLR4, p-IKK, IKK, p-I $\kappa$ B $\alpha$	IL-6, TGF- $\beta_1$ , TNF- $\alpha$	二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化

## 7.2 中药复方对肝癌作用

**7.2.1 消癌解毒方** 研究发现,消癌解毒方对人肝癌细胞 SMMC-7721 增殖具有抑制作用,抑制肝癌细胞 TLR4 mRNA 及蛋白的表达<sup>[65-66]</sup>。表明其抗肝癌作用机制为下调 TLR4 信号转导通路,促进肿瘤细胞凋亡。

**7.2.2 甘露消毒丹** 研究发现,甘露消毒丹对小鼠病毒性肝炎湿热证具有治疗作用,结果表明甘露消毒丹能降低湿热证小鼠体温,增加小鼠耗食量、饮水量,对肝组织中 TLR4, NF- $\kappa$ B p65 基因表达均有抑制作用,减轻肝脏炎症损伤<sup>[67]</sup>。总体情况见表 5。

## 8 小结

目前肝脏疾病仍然是危害人们健康的“杀手”,近年来开展了不少中药抗肝脏疾病的研究,中药具有多途径、多靶点、多层面作用,对多种肝脏疾病具有一定效果。研究发现 TLR4 信号通路是中药抗肝脏疾病的靶点之一,中药通过抑制 TLR4 信号通路

表 5 中药对病毒性肝炎和肝癌作用

Table 5 Effect of traditional Chinese medicine on viral hepatitis and liver cancer

中药单体 抗肝癌	TLR4 信号通路 有关影响因子	相关细胞 因子	相关肝脏 疾病
茶多酚	TLR4, NF- $\kappa$ B, VEGF	TNF- $\alpha$	大鼠移植性 肝癌
中药复方对肝 癌,病毒性肝炎作 用	TLR4 信号通路 有关影响因子	相关细 胞因子	相关肝脏疾 病
消癌解毒方	TLR4	-	人肝癌细胞 SMMC-7721
甘露消毒丹	TLR4, NF- $\kappa$ B p65	-	小鼠病毒性 肝炎湿热证

的活化,从而抑制肝脏的炎症损害,达到抗肝损伤作用。总之中药在抗肝脏疾病有一定优势,今后要加强中药抗肝脏疾病作用机制研究,为中药的临床

应用提供科学的理论基础。

[参考文献]

- [1] Soares J, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, et al. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases [J]. *Hepato Int*, 2010,4(4): 659-672.
- [2] Guo J, Friedman S L. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2010, doi: 10.1186/1755-1536-3-21.
- [3] Kim S J, Lee S M. Effect of baicalin on toll-like receptor 4-mediated ischemia/reperfusion inflammatory responses in alcoholic fatty liver condition [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012,258(1): 43-50.
- [4] WU J T, YANG G W, QI C H, et al. Anti-inflammatory activity of playtcodind on alcohol-induced fatty liver rats via TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B signal path [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2016, 13 (4): 176-183.
- [5] 吴涛,柳涛,郑培永,等.清肝活血方及其拆方对酒精性肝病大鼠 CD14、TLR4 表达的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008,16(30): 3372-3380.
- [6] YUAN Y, XIA G, LI Z, et al. Chlorogenic acid ameliorated concanavalin A-induced hepatitis by suppression of Toll-like receptor 4 signaling in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017,44: 97-104.
- [7] ZHOU G Y, YI Y X, JIN L X, et al. The protective effect of juglanin on fructose-induced hepatitis by inhibiting inflammation and apoptosis through TLR4 and JAK2/STAT3 signaling pathways in fructose-fed rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016,81: 318-328.
- [8] 王建青,李俊,邹宇宏,等.豹皮樟总黄酮对非酒精性脂肪性肝炎治疗作用及部分机制 [J]. *中国药理学通报*, 2012,28(3): 412-416.
- [9] WANG G, HU Z, FU Q, et al. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide-mediated acute inflammation in rats by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ Bp65/MAPKs signaling cascade [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/srep45006.
- [10] WANG Y, LI B, ZHU J, et al. Lonicera caerulea berry extract suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation via Toll-like receptor and oxidative stress-associated mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Food Funct*, 2016,7(10): 4267-4277.
- [11] 龚毅,范伟,张莹,等.银杏叶提取物对大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝脏保护作用的研究 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(30): 4190-4192.
- [12] 杨以琳,魏毅,张贵平,等.白芍总苷对 NAFLD 大鼠 HMGB1、TLR4 通路的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017,23(14): 146-151.
- [13] 向晶,施军平,陈海君,等.复方楂金颗粒剂对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 Toll 样受体 4 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017,35(7): 1719-1723,1930.
- [14] 刘静,庄振杰,田静,等.复方楂金颗粒对 NASH 小鼠肝脏内 TLR4 信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016,36(4): 460-465.
- [15] 郭雨雅,孙晓琦,方晶,等.加味泽泻汤对 NAFLD 大鼠肝脏炎症信号通路相关蛋白表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017,23(5): 90-94.
- [16] 贾飞,苗宇船,苏赵威,等.逍遥丸对肝郁脾虚证非酒精性脂肪肝病大鼠 TLR4 表达的影响 [J]. *山西中医*, 2016,32(3): 48-50.
- [17] 刘杨,李明磊,贾飞,等.逍遥散对非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证大鼠 TLR4/TRIF 信号转导通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (17): 108-113.
- [18] 石清兰,袁果,毛德文,等.解毒化瘀颗粒对慢性重型肝炎患者外周血单个核细胞 Toll 样受体 4 表达调控的研究 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2013, 23 (2): 76-78.
- [19] 李媛媛,杨钦河,张金文,等.疏肝健脾方药对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝细胞 TLR4/p38MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (23): 6649-6653.
- [20] 杨钦河,黄进,张玉佩,等.疏肝健脾方药对 NASH 大鼠肝组织 TLR4 mRNA 及其蛋白表达的影响 [J]. *中药材*, 2013,36(1): 78-84.
- [21] 吴家扬,全景羽,周燕鑫,等.三黄茵赤汤通过调节 HMGB1 信号通路防治急性小鼠肝损伤 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019,25(6): 58-64.
- [22] 张扬,扈晓宇,杨芳.温肾方对高 ALT 水平慢性乙型肝炎肾虚证患者 TLR4/IL-6 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018,24(11): 150-155.
- [23] 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.
- [24] Myunggi J, Gyeongmin D, Jaeho S, et al. *Acanthopanax koreanum* Nakai modulates the immune response by inhibiting TLR 4-dependent cytokine production in rat model of endotoxic shock [J]. *Nutr Res Pract*, 2013,7(6): 460-465.
- [25] ZHAI K F, DUAN H, CAO W G, et al. Protective effect of *Rabdosia amethystoides*, (Benth) Hara extract on acute liver injury induced by concanavalin A in mice through inhibition of TLR4-NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2016,130(2): 94-100.
- [26] HUANG Q H, XU L Q, LIU Y H, et al. Polydatin protects rat liver against ethanol-induced injury: involvement of CYP2E1/ROS/Nrf2 and TLR4/NF- $\kappa$ B p65 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat*

- Med, 2017, doi: 10.1155/2017/7953850.
- [27] LIN C J, CHIU C C, CHEN Y C, et al. Taurine attenuates hepatic inflammation in chronic alcohol-fed rats through inhibition of TLR4/MyD88 signaling[J]. J Med Food, 2015, 18(12): 1291-1298.
- [28] TU C T, HAN B, YAO Q Y, et al. Curcumin attenuates concanavalin A-induced liver injury in mice by inhibition of Toll-like receptor TLR2, TLR4 and TLR9 expression[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(1): 151-157.
- [29] NING C, GAO X, WANG C, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury in mice through inhibiting Toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61: 266-276.
- [30] TIAN Y, LI Z, SHEN B, et al. Protective effects of morin on lipopolysaccharide/ d-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2/HO-1 signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 45: 148-155.
- [31] YAO H, HU C, YIN L, et al. Dioscin reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory liver injury via regulating TLR4/MyD88 signal pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36: 132-141.
- [32] HE D, GUO Z, PU J L, et al. Resveratrol preconditioning protects hepatocytes against hepatic ischemia reperfusion injury via Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway *in vitro*, and *in vivo* [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 35: 201-209.
- [33] 王琳琳, 周娅, 梁锦屏, 等. 槐定碱预防小鼠内毒素性肝损伤的作用及对肝脏 CD14、TLR4 表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(6): 709-712, 722.
- [34] 周兴华, 钟振东, 钟森, 等. 加味茵陈蒿汤对肝损伤大鼠 TLR4 mRNA 及其蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15): 239-242.
- [35] 钱卫斌, 钱秋海. 糖肝康对 TAA 致糖尿病模型大鼠肝损伤肝脏 TLR4 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 295-296.
- [36] 崔翔, 于慧杰, 盛国光. 海珠益肝加味方对慢性免疫性肝损伤小鼠 LPS/TLR4 信号途径的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5192-5195.
- [37] 盛云建, 陈焯, 邓存良. 灵芪薏肝液对四氯化碳实验性肝纤维化大鼠 Toll 样受体 4、转化生长因子  $\beta_1$  等表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1170-1173.
- [38] QIAN H, SHI J, FAN T T, et al. Sophocarpine attenuates liver fibrosis by inhibiting the TLR4 signaling pathway in rats [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7): 1822-1832.
- [39] 莫晓晖, 梁韬. 葛根素对四氯化碳所诱导肝纤维化大鼠的干预作用及对 TLR4、NF- $\kappa$ B、AP-1 的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(14): 1348-1351.
- [40] LAI L, CHEN Y, TIAN X, et al. Artesunate alleviates hepatic fibrosis induced by multiple pathogenic factors and inflammation through the inhibition of LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 765: 234-241.
- [41] LIN L, LI R, CAI M, et al. Andrographolide ameliorates liver fibrosis in mice: involvement of TLR4/NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta_1$ /Smad2 signaling pathways [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, doi: 10.1155/2018/7808656.
- [42] ZHAO H W, ZHANG Z F, CHAI X, et al. Oxymatrine attenuates CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis via modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF- $\beta_1$  signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36: 249-255.
- [43] SHI H, DONG L, JIANG J, et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of Toll-like receptor 4 signaling pathway [J]. Toxicology, 2013, 303(1): 107-114.
- [44] 田小霞, 来丽娜, 李旭炯, 等. 甜菜碱对复合致病因素诱导肝硬化大鼠的作用及机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(4): 372-377, 383.
- [45] LI X, JIN Q, YAO Q, et al. Quercetin attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in mice through modulation of HMGB1-TLR2/4-NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. Toxicol Lett, 2016, 261: 1-12.
- [46] MIN L, XU Y, XU H, et al. Dioscin alleviates alcoholic liver fibrosis by attenuating hepatic stellate cell activation via the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Sci Rep, 2015, doi: 10.1038/srep18038.
- [47] ZHANG S, WANG Z, ZHU J, et al. Carnosic acid alleviates BDL-induced liver fibrosis through miR-29b-3p-mediated inhibition of the high-mobility group box 1/toll-like receptor 4 signaling pathway in rats [J]. Front Pharmacol, 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00976.
- [48] WAN Y, WU Y L, LIAN L H, et al. The anti-fibrotic effect of betulinic acid is mediated through the inhibition of NF- $\kappa$ B nuclear protein translocation [J]. Chem Biol Interact, 2012, 195(3): 215-223.
- [49] 白婷, 杨勇, 吴艳玲, 等. 百里香醌通过抑制 TLR4 信号通路介导的炎症反应抗肝纤维化作用研究 (英文) [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1541-1547.
- [50] BAI T, LIAN L H, WU Y L, et al. Thymoquinone attenuates liver fibrosis via PI3K and TLR4 signaling pathways in activated hepatic stellate cells [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(2): 275-281.
- [51] 李敏, 高凯, 王华林, 等. 柴胡皂苷 d-黄芩苷配伍对 CCl<sub>4</sub> 诱导大鼠 HSC 的 TLR4-NF- $\kappa$ B 通路作用研究

- [J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 3-5.
- [52] GAN F, LIU Q, LIU Y, et al. Lycium barbarum polysaccharides improve CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis, inflammatory response and TLRs/NF- $\kappa$ B signaling pathway expression in wistar rats[J]. Life Sci, 2018, 192: 205-212.
- [53] 董勇, 赵永忠, 肖绪华, 等. 荔枝核总黄酮对活化大鼠肝星状细胞的增殖抑制作用及 TLR4 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(4): 432-43.
- [54] 何志国, 赵永忠, 卢青, 等. 荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织 Toll 样受体 2、4 表达的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(19): 2926-2930.
- [55] 何志国, 赵永忠, 卢青, 等. 荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 医药导报, 2014, 33(3): 286-290.
- [56] 周至品, 肖喜泉, 王勤, 等. 三叶香茶菜对 CCl<sub>4</sub> 肝纤维化大鼠 NF- $\kappa$ B/IL-6 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 150-153.
- [57] 夏星, 覃洪含, 王勤, 等. 三叶香茶菜防治大鼠肝纤维化作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 238-241.
- [58] 周至品, 肖喜泉, 王勤, 等. 三叶香茶菜对四氯化碳致肝纤维化大鼠 TLR4 信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 183-186, 262.
- [59] 梅燕, 侯软玲, 林军. 老鼠筋对四氯化碳致肝纤维化大鼠 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(2): 93-95.
- [60] 李宏, 杨勤, 程明亮, 等. 蓝莓对免疫性肝纤维化大鼠肝组织 TLR4, TLR9 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(18): 1609-1615.
- [61] 王海兰, 何娟, 曹文富, 等. 川芎含药血清对肝星状细胞 Toll 样受体 4 及下游信号因子 MyD88 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2191-2194.
- [62] 魏海梁, 李京涛, 闫曙光, 等. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路研究益脾养肝方对大鼠肝癌前病变的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(10): 54-57.
- [63] LIANG L, YANG X, YU Y, et al. Babao Dan attenuates hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cells activation and proliferation via TLR4 signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(50): 82554-82566.
- [64] 王晓露, 解方为, 欧阳学农. 茶多酚对大鼠移植性肝癌的抑制作用[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(3): 26-28.
- [65] 李栋, 程海波, 王明艳, 等. 消癌解毒方加入 LPS 及 CD284 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号转导通路影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2818-2822.
- [66] 吴勉华, 李栋. 消癌解毒方加入脂多糖及 CD284 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号转导通路 TLR4 等 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3047-3051.
- [67] 张志明, 刘叶, 林培政. 甘露消毒丹干预小鼠病毒性肝炎湿热证 Toll 受体通路的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1047-1049.

[责任编辑 周冰冰]