

基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物的研究概况^Δ

李桂^{1*},董松涛²,董占军^{1#}(1.河北省人民医院药学部,石家庄 050057;2.中国医科大学药学院,沈阳 110001)

中图分类号 R575.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)19-2731-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.19.27

摘要 目的:总结基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物的研究概况,为天然产物的开发及应用提供参考。方法:以“天然产物”“肝纤维化”“氧化应激”“肝损伤”“Natural products”“Hepatic fibrosis”“Oxidative stress”“Liver injury”等为关键词,组合查询2000年1月—2019年6月中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中的相关文献,归纳总结可通过抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物种类,并明确其具体抗氧化应激作用机制。结果与结论:共检索到相关文献745篇,其中有效文献56篇。基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物有黄酮类化合物(如黄芩素、高良姜素、水飞蓟素、五味子素等)、萜类化合物(如甘草酸苷、甘草次酸、黄芪甲苷、熊果酸等)、生物碱类化合物(如苦参碱、小檗碱、杏黄甾碱等)、多酚类化合物(如姜黄素、白藜芦醇、迷迭香酸等)等。上述天然产物主要通过增强肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GST)的活性,降低活性氧(ROS)的活性和丙二醛的水平,抑制核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路等发挥抗氧化应激作用改善肝纤维化。目前,天然产物基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的研究主要以动物模型为主,因此,在后续研究中可探索其临床应用价值,以期为临床使用天然产物治疗肝纤维化提供参考。

关键词 肝纤维化;抗氧化应激作用;天然产物

- 430.
- [2] 王凤玲.利用小干扰RNA沉默长非编码RNA ZFAS 1能够促进安罗替尼对非小细胞肺癌的抗肿瘤活性[J].生物技术通讯,2018,29(4):506-510.
- [3] 辛涛,金发光,刘伟.盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中华肺部疾病杂志,2018,11(5):559-562.
- [4] 岳萍,项轶,高蓓莉.靶向肿瘤血管生成的晚期非小细胞肺癌治疗策略进展[J].中国医学前沿杂志,2018,10(7):17-29.
- [5] 正大天晴药业集团股份有限公司.盐酸安罗替尼胶囊说明书[EB/OL].(2018-05-08)[2019-05-06].<https://www.cttq.com/product/zhongliudetail-25102.htm>.
- [6] 斯晓燕,王汉萍,张晓彤,等.安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌16例临床分析[J].中华内科杂志,2018,57(11):830-834.
- [7] 杨晓瑞,梁明杰,王伟兰.从1例溃疡型胃癌患者上消化道出血探讨抗血管生成药物的安全应用[J].中国药物应用与监测,2016,13(5):280-283.
- [8] 栾利文.酚妥拉明和垂体后叶素联合治疗肺结核咯血临床疗效和安全性观察[J].黑龙江医药,2016,29(3):444-445.
- [9] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会.盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(44):3561-3567.
- [10] 刘业成,杜铁宽,朱华栋,等.非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见[J].中华急诊医学杂志,2017,26(8):850-856.
- [11] 杨鲸蓉,曾志勇,吴波.咯血的诊断与治疗进展[J].临床肺科杂志,2016,21(6):1117-1120.
- [12] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组.药物性肝损伤诊治指南[J].临床肝胆病杂志,2015,31(11):1752-1767.
- [13] 王金爽,韩正祥.抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(5):800-803.
- [14] 宇文利霞,时绘绘,孙鑫晔,等.抗血管生成药物致高血压的降压治疗的合理用药[J].临床药物治疗杂志,2017,15(1):59-61.
- [15] 国家卫生和计划生育委员会合理用药专家委员会,中国医师协会高血压专业委员会.高血压合理用药指南[J].中国医学前沿杂志,2015,7(6):22-60.
- [16] 马兴群,成远. VEGF 信号通路抑制剂相关蛋白尿的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2015,20(4):357-361.
- [17] 刘亮,李明春.以表皮生长因子受体为作用靶点的抗肿瘤药物研究进展[J].中国药房,2015,26(5):711-714.

^Δ基金项目:河北省自然科学基金资助项目(No.H2018307055);河北省中医药管理局中医药类科研课题计划(No.2018073)

* 主管药师。研究方向:中药临床用药。电话:0311-85988604。E-mail:1911734345@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:中药临床用药。电话:0311-85988604。E-mail:13313213656@126.com

(收稿日期:2019-05-21 修回日期:2019-08-02)

(编辑:邹丽娟)

肝疾病包括慢性肝炎、脂肪肝、肝硬化以及肝癌等,已成为了威胁人类健康的重要疾病之一^[1-3]。肝纤维化是肝炎、肝硬化、肝癌等疾病的先导反应,其是由病毒感染、炎症反应、高脂饮食、过量饮酒以及自身免疫疾病所引起的肝损伤的愈合过程,其特点是胶原蛋白的沉积和细胞外基质的积聚^[4-5]。肝纤维化会导致正常肝结构、肝细胞的萎缩,从而导致肝衰竭,最终导致肝坏死甚至患者死亡;因此,对于肝纤维化的预防与治疗是防止进一步的恶性肝疾病产生的重要环节^[6]。

近年来,随着分子生物学的发展,对疾病产生的分子机制的研究也更加深入。研究发现,氧化应激过程是疾病产生过程中的重要环节,机体受到外界有害因素刺激,细胞的自由基产生与消除过程严重失衡,产生过多的氧化自由基,从而导致肝损伤以及炎症的产生,进而导致肝纤维化的产生^[7]。目前,越来越多的研究已经开始关注抗氧化应激对于肝纤维化的作用,其中天然产物因具有良好的抗氧化作用以及较低的副作用而显示出了治疗肝纤维化的潜力。为了归纳总结可通过抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物种类,并明确其具体抗氧化应激作用机制,笔者以“天然产物”“肝纤维化”“氧化应激”“肝损伤”“Natural products”“Hepatic fibrosis”“Oxidative stress”“Liver injury”等为关键词,组合查询2000年1月—2019年6月中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献745篇,其中有效文献56篇。现基于文献查询结果,阐述肝纤维化的形成机制及氧化应激作用,归纳基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物的研究概况,以期临床使用天然产物治疗肝纤维化提供参考。

1 肝纤维化病理形成机制

肝损伤的特征是肝的局部炎症反应、肝细胞坏死和凋亡^[8]。肝损伤会引起肝细胞外基质的沉积,改变肝的生理状态,随着损伤程度的加深以及细胞外基质沉淀的持续聚集,进而导致肝纤维化的产生^[9]。肝纤维化程度的加深会形成肝硬化,进而导致肝癌。健康肝细胞中,细胞外基质保持着生成与降解的动态平衡,而维持这种平衡的关键酶是基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs),激活MMPs能够去除肝中的细胞外基质,从而保护肝免受损害^[10]。

肝星状细胞维持着肝纤维母细胞中近90%细胞基质的生成。在正常生理情况下,肝星状细胞能够调节局部血管收缩以及控制细胞外基质的产生,此过程对肝细胞的发育、代谢、血管生成以及免疫反应具有重要意义,一旦调节失衡将会导致肝细胞外基质的异常积累,从而导致肝纤维化的产生^[11]。因此,对于细胞外基质和肝星状细胞的调控是预防与治疗肝纤维化的有效策略。

2 肝纤维化与氧化应激反应的关系

氧化应激能破坏核酸、蛋白质、脂类以及碳水化合物等生物大分子的结构和功能^[7]。在肝细胞中,活性氧(Reactive oxygen species, ROS)主要由线粒体中的电子传递链以及在蛋白质折叠过程中产生。在体内氧化应激反应产生后,过量的ROS会使肝产生炎症反应,进而导致肝损伤和肝功能障碍^[12]。

肝损伤后,库普弗细胞、内皮细胞以及炎症细胞均会分泌转化生长因子 β 1(Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)^[13],从而激活肝星状细胞,进一步导致细胞外基质的生成从而导致肝纤维化。肝细胞和肝星状细胞具有紧密的双向调节机制,一方面,损伤的肝细胞、激活的库普弗细胞以及浸润中性粒细胞能够产生过量的ROS、炎性细胞因子和TGF- β 1,从而激活肝星状细胞,导致细胞外基质和金属蛋白特异性抑制剂的过量生成;另一方面,激活的肝星状细胞会产生ROS破坏肝细胞,激活库普弗细胞;除此之外,TGF- β 1还会诱导肝星状细胞自身的表达,从而形成一个自分泌的回路^[14],从而将肝星状细胞再次激活并导致细胞外基质的积累。

肝细胞的抗氧化防御体系是由相关抗氧化酶和相关细胞因子共同构成,其中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽转移酶、血红素氧合酶和过氧化氢酶是主要参与抗氧化防御体系构建的酶^[15]。相关信号通路中的细胞因子如核转录因子 κ B(NF- κ B)也参与到肝细胞抗氧化防御体系中^[16]。因此,这些酶以及相关激活细胞因子能增强肝细胞的抗氧化防御体系,从而增加其抗氧化应激的能力。

3 基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物

天然产物由于其可靠的效果以及较高的安全性和耐受性,越来越受到医药学界的关注。基于文献查询结果,抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物有黄酮类化合物、萜类化合物、生物碱类化合物、多酚类化合物等,以下对这些天然产物分别进行阐述。

3.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物是一类具有C3-C6-C3核结构的多酚类化合物,且大多数黄酮类化合物均具有抗氧化性,部分还具有护肝作用^[17-29]。

3.1.1 黄芩素 黄芩素是从黄芩根中提取的一种黄酮类化合物,具有抗病毒、抗炎、清除自由基以及诱导肝癌细胞凋亡的作用^[17]。将黄芩素尾静脉注射入由亚硝酸诱导的肝纤维化模型大鼠中,结果显示,黄芩素对肝纤维化具有改善作用^[18]。此外,还有文献报道其能够去除大鼠体内的ROS,诱导氧化应激防御性转录(NF-E2-related factor 2-antioxidant response element, Nrf2-ARE)通路刺激抗氧化酶的表达来减轻丙二醛诱导的肝损伤^[19]。

3.1.2 高良姜素 高良姜素是从高良姜中提取的一种

黄酮醇^[20]。对四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠灌胃高良姜素 12 周后发现,模型大鼠的透明角质酸、黏连蛋白、血清总蛋白、白蛋白、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平均显著降低,透明角质酸、黏连蛋白、血清总蛋白以及白蛋白的降低表明了肝纤维化状态的好转,而丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶活性的降低表明了氧化应激状态的改善,这表明了氧化应激水平的降低能够改善肝纤维化状态;病理机制研究表明,高良姜素能够显著降低肝组织中丙二醛和羟脯氨酸的含量,同时提高肝组织中超氧化物歧化酶和过氧化氢转移酶的活性^[20]。另有研究发现高良姜素能够通过刺激 Nrf2-ARE 通路来防御氧化应激^[21-22]。由此可见,高良姜素能够通过清除自由基、降低脂质过氧化,改善由四氯化碳诱导的肝纤维化症状。

3.1.3 水飞蓟素 水飞蓟素是从水飞蓟中提取到的由水飞蓟素、异水飞蓟素、硅脂素等黄酮类化合物组成的混合物^[23]。水飞蓟常用于治疗肝、脾以及胆囊等疾病,在治疗肝病中应用广泛^[23-24]。相关研究表明,水飞蓟素能够通过减少自由基和降低脂质过氧化水平来护肝^[25]。对四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠灌胃 100 mg/kg 水飞蓟素 10 d 后显示,大鼠体内的丙二醛水平降低、谷胱甘肽水平升高,这表明水飞蓟素具有显著的抗氧化能力且能够保护肝免受损伤^[26]。研究发现,水飞蓟素还能通过降低大鼠体内结缔组织生长因子水平来改善纤维化状态^[27]。另有研究发现,水飞蓟素还能增强肝中抗氧化还原酶的活性,从而改善机体的氧化应激状态^[28]。

3.1.4 五味子素 五味子素是从五味子中分离提取的一种黄酮类化合物^[29]。肝纤维化模型大鼠灌胃五味子素 4 周后发现,五味子素能够通过降低大鼠体内 ROS 的产生和丙二醛的水平,恢复谷胱甘肽的消耗,增加抗氧化酶的活性,从而保护肝免受损伤^[29]。

3.2 萜类化合物

萜类化合物是从异戊二烯单元中分离出来的一大类天然产物,现已有相关文献^[30-40]报道了部分萜类化合物具有改善肝纤维化的作用。

3.2.1 甘草酸苷、甘草次酸 甘草酸苷和甘草次酸是从甘草根中提取的主要萜类活性成分^[30]。以水飞蓟素(100 mg/kg)为阳性对照,甘草次酸(25、50、100 mg/kg)皮下注射给药四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠 30 d 后,结果显示,甘草次酸能显著降低小鼠血清单胺氧化酶和丙二醛水平并增加 Nrf2 的表达,表明甘草次酸可能具有改善肝纤维化的作用。甘草酸苷(12.5、25 mg/kg)腹腔注射肝纤维化模型大鼠 8 周后显示,甘草酸苷能通过下调生成 ROS 的特异性蛋白 1 的转录和翻译来改善其肝纤维化的症状^[30]。在由果糖诱导的代谢综合征模型大鼠中,腹腔注射甘草酸苷(50 mg/kg)能防止脂质过

氧化、蛋白质羧基化以及线粒体 ROS 生成等代谢综合征,并能通过抑制 NF- κ B 信号通路降低肝细胞中 ROS 的生成^[31]。

3.2.2 黄芪甲苷 黄芪甲苷是从黄芪中提取的活性成分,具有抗肝纤维化及抗氧化的潜能^[32]。通过对肝纤维化模型大鼠注射黄芪甲苷后发现,其能降低大鼠体内脂质过氧化水平、升高谷胱甘肽水平并刺激机体的免疫反应。与此同时,黄芪甲苷还能增强肝纤维化模型大鼠血清中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶和超氧化物歧化酶的活性,从而改善肝纤维化的状态;黄芪甲苷还能通过抑制大鼠肝星状细胞的半胱氨酸蛋白酶家族[半胱天冬酶 3 (Caspase-3) 和 Caspase-9]mRNA 的表达,从而降低大鼠体内 ROS 的水平,改善大鼠肝氧化应激状态^[33]。

3.2.3 熊果酸 熊果酸是一种从枇杷叶中提取的天然类五环三萜类化合物,具有抗氧化和抗炎等多种生物活性^[34]。熊果酸(25、50 mg/kg)灌胃给予四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠 6 周后发现,其能通过调节 Nrf2-ARE 通路,抑制 ROS 水平的升高以及肝组织中的炎症反应^[35]。

3.2.4 穿心莲内酯 穿心莲内酯是一种从穿心莲中分离的二萜类化合物,具有抗炎、抗血小板凝集以及抗肿瘤等生物活性^[36]。相关研究发现,穿心莲内酯(20、40 mg/kg)灌胃给予对乙酰氨基酚诱导的肝胶原沉积模型小鼠 4 周后,其能减少模型小鼠肝组织中 ROS 的生成,并能上调 Nrf2 的表达,从而增加其下游基因的表达,进而改善小鼠肝纤维化^[36]。另有研究发现,对硫代乙酰胺诱导的小鼠肝纤维化模型大鼠灌胃穿心莲内酯后发现,穿心莲内酯能通过上调抗氧化应激酶的活性以及下调肝组织中 α -平滑肌肌动蛋白、促纤维化效应转化生长因子来改善肝纤维化^[37]。

3.2.5 栀子苷 栀子苷是从栀子的果实中提取出的一种环烯醚萜苷,具有改善高脂血症和脂肪肝的作用^[38]。相关研究发现,50、100 mg/kg 栀子苷灌胃给予高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型大鼠 6 周后,其能减少模型大鼠体内游离脂肪酸的含量,并能增强内源性抗氧化酶的活性,降低丙二醛水平,保护大鼠肝细胞免受氧化损伤^[38]。由此可见,栀子苷改善肝纤维化的能力与减少自由基的形成与增强自由基的清除能力有关。此外,栀子苷还能够通过降低碱性磷酸酶的水平来发挥其护肝作用^[39]。另有研究发现,四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠给予栀子苷后,小鼠体内谷胱甘肽水平升高,超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性增强^[40]。

3.3 生物碱类化合物

3.3.1 苦参碱 苦参碱是从苦参根中提取分离的一种生物碱,具有抗炎、免疫调节、抗病毒以及抗肝纤维化的作用^[41-43]。苦参碱能够显著降低肝纤维化模型大鼠血清中透明质酸水平和羟脯氨酸的含量,改善大鼠肝纤维化

水平^[41]。研究发现,苦参碱能恢复非酒精性脂肪肝模型大鼠体内丙二醛的水平,降低谷胱甘肽的含量,促进Nrf2向细胞核转移,抑制NF-κB通路的激活,从而阻止肝纤维化的发展^[42]。苦参碱联合扁桃苷灌胃给予四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠后,发现其能够下调大鼠体内丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶的活性,从而改善肝纤维化^[43]。

3.3.2 小檗碱 小檗碱是一种存在于多种药用植物中的天然生物碱^[44]。相关研究发现,小檗碱(50 mg/kg)灌胃给予四氯化碳诱导的模型小鼠6周后,其能够降低大鼠血清中天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶活性,增强肝组织中抗氧化酶活性,从而改善肝纤维化^[44]。

3.3.3 杏黄甾萜碱 杏黄甾萜碱是一种从莲藕科植物中提取的活性化合物。相关研究发现,杏黄甾萜碱可以降低肝纤维化大鼠血浆中天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶水平、肝组织中α-平滑肌表达^[45]。另有研究发现,其还能通过降低TGF-β1,金属蛋白酶组织抑制因子1和一氧化氮合酶mRNA水平,上调金属硫蛋白基因的表达,改善肝纤维化^[46]。

3.3.4 甜菜碱 甜菜碱是从甜菜中提取的一种生物碱^[47-48]。相关研究发现,甜菜碱灌胃给予四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠14周后,其能够降低大鼠体内三酰甘油、α-SMA、TGF-β1的蛋白水平以及金属蛋白酶2、金属蛋白酶组织抑制因子1以及金属蛋白酶组织抑制因子2的mRNA水平^[47]。另有研究发现,甜菜碱能通过抑制肝纤维化模型大鼠中NF-κB的信号通路,减轻大鼠肝纤维化水平^[48]。

3.4 多酚类化合物

3.4.1 姜黄素 姜黄素是从姜黄中分离提取的一种多酚化合物^[49]。肝纤维化模型大鼠灌胃给予姜黄素后,发现其能够减少大鼠体内ROS含量,降低丙二醛、TGF-β1及肝星状细胞的活性,从而改善肝纤维化^[49]。

3.4.2 白藜芦醇 白藜芦醇是从虎杖中分离的一种多酚类化合物,具有抗衰老、抗癌、抗炎以及抗氧化的作用^[50]。相关研究发现,白藜芦醇(10 mg/kg)灌胃给予肝纤维化模型大鼠7 d后,其能够通过降低丙二醛水平以及增强肝组织中抗氧化酶的活性来改善大鼠的肝纤维化^[50]。另有研究发现,白藜芦醇注射给予甲胺诱导的肝纤维化模型大鼠后,其能显著降低损伤标志物的水平(丙二醛、超氧化物歧化酶以及膜结合酶),以改善肝纤维化^[51]。

3.4.3 迷迭香酸 迷迭香酸作为一种天然多酚存在于多种植物当中,尤其是乌毛蕨科和唇形科植物^[52]。相关研究发现,迷迭香酸灌胃给予四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠后,其能减少3-硝基酪氨酸和衡量脂质氧化水平的标志物硫代巴比妥酸反应产物(TBARS)的形成,增

强超氧化物歧化酶的活性,降低大鼠体内的ROS水平,从而改善肝纤维化^[52]。

3.5 其他类化合物

3.5.1 红景天苷 红景天苷是从红景天中提取的化合物。相关研究发现,红景天苷灌胃给予四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠后,大鼠体内脂质积累减少,抗氧化酶活性增强,从而阻止肝自由基的产生,改善肝纤维化^[53]。

3.5.2 大黄素 大黄素是从大黄中提取的化合物,具有抗炎、抗氧化以及抗菌的活性^[54-55]。相关研究发现,大黄素灌胃给予肝损伤模型大鼠后,其能降低大鼠体内ROS、一氧化氮、丙二醛水平,并增加谷胱甘肽的含量,从而改善肝纤维化^[54]。另有研究发现,大黄素灌胃给予四氯化碳诱导的肝纤维化模型大鼠后,大鼠体内TGF-β1的转运蛋白、Smad家族 mRNA 和蛋白表达降低,进而降低肝内TGF-β1通路的表达,从而改善肝纤维化^[55]。

3.5.3 蛇床子素 蛇床子素是从蛇床子果实中提取的化合物,具有抗氧化、抗炎等多种活性^[56]。相关研究发现,蛇床子素(10 mg/kg)灌胃给予肝纤维化模型大鼠4周后,其能通过降低大鼠血浆中天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶水平,改善肝组织结构等从而改善肝纤维化^[56]。另有研究发现,蛇床子素还能降低肝纤维化相关基因(Smad家族)的表达,减弱TGF-β1诱导的肝星状细胞的迁移而发挥抗氧化作用,从而改善肝纤维化^[56]。

4 结语

肝纤维化作为肝炎、肝硬化甚至肝癌等各种肝病的前期病理状态,已经成为有效预防与治疗肝病的关键;近年来,氧化应激与肝纤维化的关系已成为研究热点,基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的药物也成为临床研究的关键。天然产物具有稳定的疗效和较高的安全性及耐受性。因此,基于抗氧化应激改善肝纤维化的天然产物,也逐渐被发掘和研究。本文对基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的天然产物进行了归纳和总结,并对其机制进行详细分析。结果发现,天然产物主要通过增强肝组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低ROS的活性和丙二醛的水平,抑制NF-κB信号通路等发挥抗氧化应激作用,从而改善肝纤维化。目前,天然产物基于抗氧化应激作用改善肝纤维化的研究主要以动物模型为主,因此,在后续研究中可探索其临床应用价值,以期为临床使用天然产物治疗肝纤维化提供参考。

参考文献

- [1] THRIFT AP, EL SERAG HB, KANWAL F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(2): 122-132.
- [2] HARIRI M, ZOHDHI S. Effect of vitamin D on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of random-

- ized controlled clinical trials[J]. *Int J Prev Med*, 2019, 10(14):11-15.
- [3] SINGAL AG, EL SERAG HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12):2140-2151.
- [4] FRIEDMAN SL. Liver fibrosis : from bench to bedside[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(Suppl 1):38-53.
- [5] CAMPANA L, IREDALE JP. Regression of liver fibrosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(1):1-10.
- [6] MARTINEZ FJ, COLLARD HR, PARDO A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, DOI:10.1038/nrdp.2017.74.
- [7] YANG C, ZEISBERG M, MOSTERMAN B, et al. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1):147-159.
- [8] FRIEDMAN SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(8):425-436.
- [9] KRIZHANVSKY V, YON M, DICKINS RA, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis[J]. *Cell*, 2008, 134(4):657-667.
- [10] JIANG Y, WANG C, LI YY, et al. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF-beta/Smad interference[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014. DOI:10.1016/j.jep.2014.10.028.
- [11] LIU M, XU Y, HAN X, et al. Dioscin alleviates alcoholic liver fibrosis by attenuating hepatic stellate cell activation via the TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2015. DOI: 10.1038/srep18038.
- [12] KAKIMOTO PA, KOWALTOWSKI AJ. Effects of high fat diets on rodent liver bioenergetics and oxidative imbalance[J]. *Redox Biol*, 2016. DOI: 10.1016/j.redox.2016.01.009.
- [13] SUTTI S, JINDAL A, LOCATELLI I, et al. Adaptive immune responses triggered by oxidative stress contribute to hepatic inflammation in NASH[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):886-897.
- [14] MALHOTRA JD, MIAO H, ZHANG K, et al. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(47):18525-18530.
- [15] MATHEWS S, FENG D, MARICIC I, et al. Invariant natural killer T cells contribute to chronic-plus-binge ethanol-mediated liver injury by promoting hepatic neutrophil infiltration[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2):206-216.
- [16] TAGAKI T, SHIMIZU I, CHENG X, et al. Opposing effects of oestradiol and progesterone on intracellular pathways and activation processes in the oxidative stress induced activation of cultured rat hepatic stellate cells[J]. *Gut*, 2005, 54(12):1782-1789.
- [17] DONG LL, FU YJ, ZU YG, et al. An enhanced preparation and purification of the major antioxidants baicalein and wogonin from *Scutellariae radix*[J]. *Food Chem*, 2012, 133(2):430-436.
- [18] LEE H, KIM YO, KIM H, et al. Flavonoid wogonin from medicinal herb is neuroprotective by inhibiting inflammatory activation of microglia[J]. *FASEB J*, 2003, 17(13):1943-1944.
- [19] LI-WEBER M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of scutellaria and its main active constituents wogonin, baicalein and baicalin[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1):57-68.
- [20] WANG X, GONG G, YANG W, et al. Antifibrotic activity of galangin, a novel function evaluated in animal liver fibrosis model[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36(2):288-295.
- [21] 霍仕霞, 彭晓明, 高莉, 等. 高良姜素对过氧化氢诱导的A375细胞氧化损伤后Nrf2、 γ -GCS基因表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(11):69-72.
- [22] 陈晓素, 杨晓凯, 林一均, 等. 高良姜素对PC12细胞氧化损伤的保护作用及其机制研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(3):93-96.
- [23] 曹力波, 李兵, 李佐军, 等. 水飞蓟素对肝纤维化小鼠的保护作用及机制探讨[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(6):794-796.
- [24] 赵新颜, 王宝恩, 王泰龄, 等. 水飞蓟素阻断二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的实验研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(36):2563-2566.
- [25] GAZAK R, WALTEROVA D, KREN V. Silybin and silymarin: new and emerging applications in medicine[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(3):315-338.
- [26] 王宇, 贾继东. 水飞蓟素的抗肝脏纤维化作用及其机制[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(17):1219-1221.
- [27] CROCENZI FA, ROMA MG. Silymarin as a new hepatoprotective agent in experimental cholestasis: new possibilities for an ancient medication[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(9):1055-1074.
- [28] ABENAVOLI L, MILIC N, CAPASSO F. Anti-oxidant therapy in non-alcoholic fatty liver disease: the role of silymarin[J]. *Endocrine*, 2012, 42(3):754-755.
- [29] WANG A, LIN L, WANG Y. Traditional Chinese herbal medicine penthorum chinense pursh: a phytochemical and pharmacological review[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(4):601-620.
- [30] CINATL J, MORGENSTERN B, BAUER G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374):2045-2046.

- [31] SIL R, RAY D, CHAKRABORTI AS. Glycyrrhizin ameliorates metabolic syndrome-induced liver damage in experimental rat model[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 409(1/2):177-189.
- [32] 蒋园,白云,刘萍,等.黄芪甲苷对CCl₄所致小鼠肝损伤的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(6):24-27.
- [33] 王键,宋瑞鹏,孙丹. 黄芪甲苷对大鼠肝星状细胞氧化损伤的作用研究[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(9):1-4.
- [34] 张男男,戈娜.熊果酸对实验性肝损伤的保护作用研究进展[J]. *华夏医学*, 2018, 31(4):173-177.
- [35] MA JQ, DING J, ZHANG L, et al. Protective effects of ursolic acid in an experimental model of liver fibrosis through Nrf2/ARE pathway[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(2):188-197.
- [36] DAI Y, CHEN SR, CHAI L, et al. Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound andrographolide[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018. DOI:10.1080/10408398.2018.1501657.
- [37] 刘志勇,易坚,邹小明.穿心莲内酯调控硫代乙酰胺诱发小鼠肝纤维化的作用机制[J]. *华西药学杂志*, 2016, 31(4):368-374.
- [38] ZHANG WL, ZHU L, JIANG JG. Active ingredients from natural botanicals in the treatment of obesity[J]. *Obes Rev*, 2014, 15(12):957-967.
- [39] PARK JH, YOON J, LEE KY, et al. Effects of geniposide on hepatocytes undergoing epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis by targeting TGFbeta/Smad and ERK-MAPK signaling pathways[J]. *Biochimie*, 2015. DOI:10.1016/j.biochi.2015.03.015.
- [40] WANG J, MIAO M, QU L, et al. Protective effects of geniposide against tripterygium glycosides (TG)-induced liver injury and its mechanisms[J]. *J Toxicol Sci*, 2016, 41(1):165-173.
- [41] SUN N, SUN P, LV H, et al. Matrine displayed antiviral activity in porcine alveolar macrophages co-infected by porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus type 2[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI:10.1038/srep24401.
- [42] ZHANG Y, CUI L, GUAN G, et al. Matrine suppresses cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta/Smad pathway in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1775-1781.
- [43] 闫冰川,江鹏,江伟焱,等.苦参素联合扁桃苷治疗小鼠肝纤维化的相关研究[J]. *新中医*, 2018, 50(12):25-27.
- [44] LI J, PAN Y, KAN M, et al. Hepatoprotective effects of berberine on liver fibrosis via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Life Sci*, 2014, 98(1):24-30.
- [45] LIU CP, TSAI WJ, SHEN CC, et al. Inhibition of (S)-armepavine from *Nelumbo nucifera* on autoimmune disease of MRL/MpJ-lpr/lpr mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 531(1/2/3):270-279.
- [46] WENG TC, SHEN CC, CHIU YT, et al. Inhibitory effects of armepavine against hepatic fibrosis in rats[J]. *J Biomed Sci*, 2009, 16(78):100-101.
- [47] BINGUL I, BASARAN-KUCUKGERGIN C, AYDIN AF, et al. Betaine treatment decreased oxidative stress, inflammation, and stellate cell activation in rats with alcoholic liver fibrosis[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 45(1):170-178.
- [48] 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.
- [49] 何雅军,舒建昌,吕霞,等.姜黄素预防肝纤维化作用与肝星状细胞的关系[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(5):337-340.
- [50] ATHAR M, BACK JH, KOPELOVICH L, et al. Multiple molecular targets of resveratrol: anti-carcinogenic mechanisms[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 486(2):95-102.
- [51] HONG SW, JUNG KH, ZHENG HM, et al. The protective effect of resveratrol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats[J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(4):601-609.
- [52] DOMITROVIC R, SKODA M, VASILJEV MARCHESI V, et al. Rosmarinic acid ameliorates acute liver damage and fibrogenesis in carbon tetrachloride-intoxicated mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013. DOI:10.1016/j.fct.2012.10.021.
- [53] YANG ZR, WANG HF, ZUO TC, et al. Salidroside alleviates oxidative stress in the liver with non-alcoholic steatohepatitis in rats[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2016. DOI:10.1016/j.fct.2012.10.021.
- [54] ZHAO YL, ZHOU GD, YANG HB, et al. Rhein protects against acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(8):1705-1710.
- [55] 董妙先,邹宇,刘玉章,等.大黄素对肝纤维化大鼠肝脏组织 Smad3 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(2):529-531.
- [56] LIU YW, CHIU YT, FU SL, et al. Osthole ameliorates hepatic fibrosis and inhibits hepatic stellate cell activation [J]. *J Biomed Sci*, 2015. DOI:10.1186/s12929-015-0168-5.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-07-11)

(编辑:唐晓莲)