

槲皮素防治急性肝损伤作用机制的研究进展

张冬梅¹, 杨强², 刘敏^{3*}

1. 重庆市大足区人民医院 急诊科, 重庆 402360

2. 重庆市大足区人民医院 感染科, 重庆 402360

3. 重庆市大足区人民医院 口腔科, 重庆 402360

摘要: 急性肝损伤是一种严重的疾病, 其发病机制和影响因素多种多样, 其中药物治疗是目前急性肝损伤的主要治疗方法。槲皮素为黄酮醇类化合物, 可通过抗炎、抗氧化应激反应、抗肝纤维化、抗细胞凋亡、增强细胞自噬、抑制转运体 NTCP 的表达降低胆汁酸重吸收、调节肝脏脂质代谢, 多途径减轻肝损伤, 发挥肝保护作用。总结了槲皮素防治急性肝损伤的作用机制, 为急性肝损伤治疗提供参考。

关键词: 槲皮素; 急性肝损伤; 抗炎; 抗氧化应激; 抗肝纤维化; 抗细胞凋亡; 细胞自噬; 肝脏脂质代谢

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-3166-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.044

Research progress on mechanism of quercetin in prevention and treatment of acute liver injury

ZHANG Dong-mei¹, YANG Qiang², LIU Min³

1. Department of Emergency, The People's Hospital of Dazu, Chongqing 402360, China

2. Department of Infection, The People's Hospital of Dazu, Chongqing 402360, China

3. Department of Stomatology, The People's Hospital of Dazu, Chongqing 402360, China

Abstract: Acute liver injury is a serious disease with diverse pathogenesis and influencing factors. Drug therapy is currently the main treatment method for acute liver injury. Quercetin is a flavonol, and can alleviate liver injury through multiple pathways and exert liver protective effects through anti-inflammatory, anti-oxidative stress, anti-liver fibrosis, anti-apoptosis, enhancing autophagy, inhibiting the expression of transporter NTCP to reduce bile acid reabsorption, regulating liver lipid metabolism. This article summarizes the mechanism of quercetin in prevention and treatment of acute liver injury, providing reference for the treatment of acute liver injury.

Key words: quercetin; acute liver injury; anti-inflammatory; anti-oxidation; anti-liver fibrosis; anti-apoptosis; autophagy; liver lipid metabolism

急性肝损伤是一种严重的疾病, 其发病机制和影响因素多种多样, 治疗方法也不断更新和完善^[1]。急性肝损伤的发病机制非常复杂, 包括直接肝毒性、免疫性、代谢性、病毒感染等多种因素, 其中直接肝毒性因素包括药物、酒精、化疗药物等对肝细胞的直接损伤, 免疫性因素包括自身免疫性肝炎、药物过敏等, 代谢性因素包括肝脏疾病、肝衰竭等, 病毒感染因素包括乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒^[2]。药物治疗是目前急性肝损伤的主要治疗方

法, 可以采用肝保护剂、免疫抑制剂等药物^[3]。随着中医药在急性肝损伤研究的深入, 中药获取方便、安全性高、多途径、多靶点等优势逐渐受到广大研究者的关注^[4]。槲皮素是从多种中药、食物中提取的黄酮醇类化合物, 具有抗炎、抗病毒、抗菌、降血压、调血糖、保护心血管、抗氧化、抗凋亡等多种生物活性, 对多种器官损伤具有保护作用^[5]。槲皮素及其衍生物在药物性肝损伤、免疫性肝损伤、酒精性肝损伤、病毒性肝炎、病理学肝损伤、化学性肝损

收稿日期: 2023-09-18

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2018MSXM089)

作者简介: 张冬梅 (1994—), 女, 重庆人, 主管护师, 本科, 从事急性肝损伤、感染、急诊的全科护理。E-mail: zhangdongmei202306@163.com

*通信作者: 刘敏 (1993—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为全科护理。E-mail: 506392585@qq.com

伤、代谢相关脂肪性肝炎具有多途径、多靶点的肝保护作用,包括 Tol 样受体 (TLR)、核因子 κ B (NF- κ B) /STAT、血红素加氧酶-1 (HO-1)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、细胞外信号调节激酶 (ERK) 等多种信号通路^[6]。槲皮素可通过抗炎、抗氧化应激反应、抗肝纤维化、抗细胞凋亡、增强细胞自噬、抑制 Na^+ 牛磺胆盐共转运体 (NTCP) 的表达降低胆汁酸重吸收、调节肝脏脂质代谢,多途径减轻肝损伤,发挥肝保护作用。本文总结了槲皮素防治急性肝损伤的作用机制,为急性肝损伤治疗提供参考。

1 抗炎

1.1 抑制 TLR4/NF- κ B 相关信号通路

TLR 是慢性肝病炎症反应的中枢介质,炎症与纤维化之间的关键因子,TLR2、TLR4 信号能激活 MAPK/NF- κ B 信号通路,加剧肝细胞的炎症损伤^[7]。MAPK 信号通路是细胞内源性级联反应,参与多种细胞因子的表达,与肝损伤的炎症反应密切相关^[8]。TLR-4/NF- κ B 信号通路是主要的炎症信号通路,TLR4 可通过激活关键 MyD88 蛋白,进而激活 NF- κ B 的信号传导,促进多种促炎因子的分泌,参与急性肝损伤的炎症损伤^[9]。Sanjay 等^[10]研究证实,槲皮素能显著降低异烟肼和利福平诱导的大鼠肝损伤,抑制丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 和胆红素升高,减轻肝细胞中的炎症反应和肝细胞坏死,降低 γ -干扰素 (IFN- γ)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB-1) 的水平,表明槲皮素能通过阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻肝细胞的炎症损伤。Ma 等^[11]将槲皮素用于四氯化碳诱导的肝损伤小鼠的实验发现,50 mg/kg 槲皮素能降低小鼠血清中 AST、ALT 的水平,减轻肝细胞坏死和炎症细胞浸润,降低活性氧 (ROS)、硫代巴比妥酸反应物 (TBARS)、细胞色素 P450E1 (CYP2E1) 的水平,强烈抑制肝脏中 NF- κ B、核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α) 的活性,降低 TLR2、TLR4 的水平,阻滞小鼠肝脏组织中 p38、JNK1/2、ERK1/2 的磷酸化,抑制环氧化酶-2 (COX-2)、白细胞介素 (IL) -1 β 、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的上调,结果表明,槲皮素能通过抑制 TLR/MAPK/NF- κ B 信号通路的活化减轻肝脏的炎症反应。Wei 等^[12]通过雷公藤内脂诱导的肝损伤小鼠模型显示,20、50、80 mg/kg 槲皮素能降低 AST、ALT 的水平,减轻肝细胞坏死和炎症细胞浸润,减轻丙二醛 (MDA) 的水平和升高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽

(GSH) 的水平,抑制肝细胞中 IL-6、IL-17、TLR4、MyD88、NF- κ B 蛋白和基因的表达,增强 IL-10 蛋白和基因的表达,证明槲皮素能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 的激活减轻肝脏炎症反应有关。

1.2 抑制 NF- κ B 相关信号通路

IKK/NF- κ B 复合物存在于所有细胞内,该复合物崩解可导致大量 NF- κ B 的释放和激活,促使多种炎症因子的转录和表达,加重肝细胞损伤^[13]。Peng 等^[14]运用槲皮素治疗脂多糖/D-半乳糖胺诱导的急性肝损伤小鼠,结果显示,25、50、100 mg/kg 槲皮素能显著减轻肝组织空泡化和肝结构改变,有效降低 ALT、AST、三酰甘油 (TG)、MDA、ROS 的水平,提高 GSH、SOD、过氧化氢酶 (CAT) 的水平,有效降低 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达,明显抑制 p65、I κ B、IKK 等基因的表达,阻断 p65 蛋白由细胞质向细胞核转移,有效抑制 ERK、p38MARK、JNK 蛋白的活化,以浓度相关性抑制 Bax、半胱天冬酶 3、8、9 的表达,显著抑制肝细胞凋亡,证实槲皮素可通过抑制 IKK/NF- κ B 信号通路减轻肝组织的炎症损伤。Liu 等^[15]通过酒精诱导建立急性肝损伤大鼠模型,使用 100 mg/kg 槲皮素治疗后,能显著抑制 IL-18、IL-1、TNF- α 的表达,促进 IL-10、HO-1 的分泌,进一步阻止 NF- κ B p65 的活化,结果表明,槲皮素可通过上调 HO-1 的水平抑制 NF- κ B p65 活化发挥抗炎活性。Alqahtani 等^[16]通过对乙酰氨基酚建立急性肝损伤大鼠模型,结果显示,50 mg/kg 槲皮素能显著降低肝组织中 TNF- α 、NF- κ B、iNOS 蛋白的表达,有效减少大鼠血清和肝组织中 ALT、AST 的水平,且发现 ALT 与 NF- κ B、iNOS 表达呈正相关,结果证实槲皮素能通过下调 TNF- α /NF- κ B/iNOS 轴的表达显著减轻肝脏细胞的炎症损伤。

1.3 促进吞噬细胞 M2 表型极化

脂多糖/D-半乳糖胺作为细胞内毒素能促使肝细胞发生炎症反应,促使吞噬细胞活化,并向 M1 表型极化,释放 IL-1、IL-6、TNF- α 等多种炎症因子的表达,加重肝细胞炎症损伤^[17]。Wei 等^[18]使用半乳糖基化壳聚糖修饰的负载脂质体槲皮素治疗急性肝损伤大鼠的实验发现,半乳糖基化壳聚糖修饰的负载脂质体槲皮素能提高生物利用度,促使活化的巨噬细胞 M2 极化,促进 CD206、CD163、Arg-1 等抗炎相关蛋白的分泌,降低巨噬细胞的破坏功能,降低 ALT、AST、ALP、MDA、乳酸脱氢酶 (LDH)

的水平,结果证实 60 mg/kg 槲皮素可通过促进吞噬细胞 M2 表型极化减轻炎症反应。Liu 等^[19]使用槲皮素纳米脂质体治疗四氯化碳建立的急性肝损伤大鼠,结果显示,50 mg/kg 槲皮素能经纳米脂质体处理后显著提高药物浓度,显著降低肝脏指数、ALT、AST、直接胆红素 (DBil) 的水平,有效减轻肝索动脉、胶原纤维增生等病理学改变,结果表明槲皮素纳米脂质体能显著提高生物利用度,显著减轻肝细胞炎症浸润。Ashkani-Esfahani 等^[20]将槲皮素用于治疗硫代乙酰胺诱导的急性肝损伤大鼠的实验发现,300 mg/kg 槲皮素能显著降低 ALT、AST、总胆红素 (TBil)、ALP 的水平,显著降低肝损伤程度和门脉炎症评分,减轻局灶性凋亡和坏死,提示槲皮素具有抗炎活性。

1.4 调节 Th17/Treg 平衡

Th17/Treg 参与肝脏损伤的发生、发展,前者可分泌 IL-17,介导多种炎症因子的分泌,后者可促进 IL-10 的分泌,Th17/Treg 失衡可诱导 TLR4 的分泌,加重肝损伤程度^[21]。魏彩冰等^[22]使用槲皮素治疗雷公藤甲素诱导的肝损伤小鼠,结果发现,20、80 mg/kg 槲皮素能显著降低肝细胞变性、坏死、肝索结构紊乱,降低血清 AST、ALT、MDA 的水平,增加 SOD、GSH 的水平,提高 IL-10 的表达,降低 IL-6、IL-17 和肝脏 TLR4 蛋白的表达,可见槲皮素可通过调节 Th17/Treg 平衡减轻肝损伤的炎症反应,发挥肝脏保护作用。

2 抗氧化应激反应

2.1 调节多种氧化酶活性

当自由基的产生超过抗氧化防御系统清除自由基的能力时,生物体内就会发生脂质过氧化反应,进而造成肝脏组织细胞的损伤,引起肝功能标志物的水平异常^[23]。谷胱甘肽 S-转移酶 (GST)、GSH、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 是与谷胱甘肽相关的抗氧化酶,能促进过氧化氢分解,减轻氧化自由基的水平,CAT、CuZn-SOD 可通过催化过氧化氢生成分子氧和水来保护细胞免受过氧化氢的损伤^[24]。Wang 等^[25]通过雷公藤多苷诱导建立肝损伤小鼠,ig 10、20、40 mg/kg 槲皮素,结果显示,槲皮素能显著降低 ALT、AST、ALP、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT) 的水平,降低 CAT、CuZn-SOD、GST、GSH、GPx 的活性和基因的分泌,证实槲皮素可通过降低氧化应激反应降低急性肝损伤。1 项将槲皮素用于多氯联苯诱导的肝损伤大鼠的实验发现,50

mg/kg 槲皮素能降低 AST、ALT、ALP、GPx、CAT 的水平,提高 TBARS、SOD 的水平,显著减轻肝细胞索排列紊乱和坏死,结果表明槲皮素可通过减轻脂质过氧化反应减轻肝损伤^[26]。杨晓敏等^[27]研究证实,100 mg/kg 槲皮素对四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠具有更高的肝保护作用,其作用机制与槲皮素包括羟基未成苷、多羟基结构特点有关,具有更高抗氧化活性。1 项槲皮素用于治疗乙醇诱导的急性肝损伤大鼠的实验发现,10、20、50 mg/kg 槲皮素能有效降低大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、TG、 γ -GT、乙醇脱氢酶 (ADH) 的水平,提高肝脏 GSH 的水平和降低 MDA、NO 的水平,结果表明,槲皮素通过抗氧化反应减轻肝损伤程度^[28]。Zhang 等^[29]证实 150、300、450 mg/kg 槲皮素能显著降低左旋肉碱建立的肝损伤小鼠血清 ALT、AST 水平,降低肝细胞中 TG、总胆固醇 (TC)、MDA 水平,显著提高抑制羟自由基能力、GSH-Px、SOD 的水平,证实槲皮素通过抗氧化应激反应以减轻肝细胞氧化应激损伤。

2.2 激活 Nrf2/ARE 信号通路

Nrf2 是 ARE 调控基因的关键转录因子,当细胞暴露于与氧化应激相关的因子时,Nrf2 从 Nrf2/ARE 复合物中释放,并从细胞质转移到细胞核中,与 ARE 结合以促进靶基因 HO-1 的转录,Nrf2/ARE 途径在防止急性肝损伤发展的防御系统起着关键作用^[30]。

1 项槲皮素用于乙醇处理的人源性肝细胞系的体外实验发现,10、20 μ mol/L 槲皮素能显著提高肝细胞的活力,抑制乙醇诱导的 AST、ALT 释放,显著降低 ROS、MDA 的生成,提高 Nrf2、ARE、HO-1、谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基 (GCLC)、NQO-2 的表达,结果证实,槲皮素能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥抗氧化应激作用^[31]。魏彩冰等^[32]使用槲皮素治疗雷公藤甲素建立的急性肝损伤小鼠,结果显示,20、50、80 mg/kg 槲皮素能呈剂量相关性降低血清 AST、ALT 的水平和肝细胞坏死、炎症浸润、坏死等病理改变,提高 GSH、SOD 的水平,提高肝细胞 Nrf2、HO-1、GCLC、NQO1 基因的水平,结果显示,槲皮素能激活 Nrf2/ARE 信号通路减轻脂质过氧化反应。张红娜等^[33]通过对乙酰氨基酚建立的肝损伤小鼠模型,结果显示,50、100 mg/kg 槲皮素能降低小鼠的死亡率,降低肝脏肿大、变性、坏死等病理性损伤,降低小鼠血清 AST、ALT 的水

平,降低 GSH、SOD、IL-1 β 、TNF- α 的水平,显著降低肝脏 Nrf2、NF- κ B p65 蛋白的水平,结果表明,槲皮素能通过降低 Nrf2 信号通路激活减轻肝损伤。

Çomaklı 等^[34]使用长春新碱建立肝损伤大鼠模型,结果显示,50 mg/kg 槲皮素能降低大鼠血清 AST、ALT、ALP 的水平,降低 MDA 的表达,提高 GPx、CAT、SOD、GSH 的活性,激活 Nrf2/HO-1 信号通路,降低大鼠肝细胞中 NF- κ B/STAT3 和沉默信息调节因子 1 (SIRT1) /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α) 的活性,抑制半胱天冬酶 3、Bax 基因的表达,减轻肝细胞中坏死、水肿变性的病理改变和胶原纤维沉积,提示槲皮素能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路发挥抗氧化应激活性。Zhang 等^[35]将槲皮素治疗四氯化碳诱导急性肝损伤小鼠,实验中发现 20、80 mg/kg 槲皮素能显著降低 ALT、AST 的水平,降低肝脏中 MDA、脂质过氧化物 (LPO) 的水平,升高 GSH、4-羟基壬烯酸的水平,提高肝细胞 Prx-1、Prx-2、Prx-5、Prx-6、TrxR2 基因的表达,增加肝脏 Nrf2、HO-1 基因的表达,结果证实槲皮素能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路促进多种抗氧化酶的表达以减轻氧化应激反应。吕云龙等^[36]使用槲皮素治疗四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠发现,100 mg/kg 槲皮素能减轻肝细胞炎性浸润、水肿、结构紊乱等病理改变,降低血清中 ALT、TNF- α 的水平,提高肝匀浆 GSH、异染色蛋白 1 (HP-1) 蛋白和基因的水平,表明槲皮素能通过提高 HO-1 表达减轻肝细胞氧化应激损伤。Ji 等^[37]通过吡咯里西啶生物碱建立肝损伤小鼠模型,结果显示,60、90 mg/kg 槲皮素能显著降低 ALT、AST 的水平和减轻肝细胞结构破坏,降低半胱天冬酶 3 的水平以减轻肝细胞凋亡,降低肝脏 LPO、MDA 的水平,提高 GSH 的表达,诱导的 Fmo5、Po2k、Sod2、Ephx2、sod1、Hmox2 和 Hmox1 的表达,结果提示槲皮素可通过减轻氧化应激损伤以降低急性肝损伤。

3 抗肝纤维化

3.1 抑制 Rac1/NOX1 的过表达

RNOX1 是由多种蛋白质组成的复合体,在各种刺激下产生 ROS,在肝星状细胞活性和肝纤维化中的关键作用,Rac1 的过表达能促使 NOX1 产生过多的 ROS,增加肝星状细胞的活性,最终导致肝纤维化的加重^[38]。Kabirifar 等^[39]使用槲皮素治疗胆管结扎建立的肝损伤大鼠的实验发现,30 mg/kg 槲

皮素能降低 ALP、ALT、AST 等肝损伤标志物及羟脯氨酸的水平,阻止肝细胞 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、I 型胶原蛋白、人转化生长因子 1 (TGF-1) 基因的表达,降低 Rac1、Rac1-gtp、NOX1 的蛋白表达,结果表明,槲皮素能通过抑制 Rac1/NOX1 的过表达以减轻肝组织纤维化进程。

3.2 下调 TGF- β 1/Smad 的活性

人转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 是关键的纤维化介质,能促进星状细胞纤维化基因表达,增强细胞外基质沉积和胶原酶活性,激活 Smad2/3 下游信号分子,促进结缔组织生长因子 (CTGF) 的表达,加快肝细胞纤维化进程^[40]。Lin 等^[41]通过胆总管结扎建立胆汁淤积性肝损伤大鼠模型,使用 20 mg/kg 槲皮素能显著降低肝实质形态改变,降低 AST、ALP、TG、TG、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、TGF- β 1、 γ -谷氨酰基转移酶 (GGT) 的水平,抑制基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9、胶原蛋白、CTGF 中基因的表达,减轻肝成纤维细胞的活化,证实槲皮素可通过下调 TGF- β 1/Smad 的活性以减轻肝组织纤维化进程。

3.3 抑制 β -catenin/Wnt 信号通路激活

β -catenin/Wnt 信号通路在细胞发育可发挥关键作用,能增强成纤维化细胞增殖,促使多种炎症因子的坟墓,加快肝组织纤维化^[42]。陈文龙等^[43]使用槲皮素治疗四氯化碳诱导肝损伤大鼠,结果显示,15、30、50 mg/kg 槲皮素能降低肝细胞形态、空泡等病理损伤,显著提高肝/体质量比例,呈剂量相关性降低羟脯氨酸 (Hyp)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,阻止肝脏中 I 型胶原蛋白 (collagen-I)、 α -SMA 的蛋白表达和 COL1A1、COL3A1 基因的表达,结果表明,槲皮素能通路抑制 β -catenin/Wnt 信号通路激活发挥抗肝纤维化活性,对肝脏发挥保护作用。

4 抗细胞凋亡

4.1 调节凋亡相关蛋白分泌

Bcl-2 蛋白家族在调控内源性凋亡途径中发挥作用,Bcl-2 的功能是防止细胞死亡,而与 Bcl-2 形成异二聚体的 Bax 似乎可加速细胞死亡信号,ROS 生成和 MAPK 激活的增加导致抗凋亡和促凋亡 Bcl-2 家族蛋白之间的失衡,导致肝细胞凋亡^[44]。David 等^[45]采用槲皮素处理硫代乙酰胺诱导肝损伤大鼠,结果显示,50 mg/kg 槲皮素能显著降低氨基转移酶水平,有助于降低肝细胞的炎症浸润和胞质、胞核坏死,提高 CAT、GPx、SOD 的水平,提

高 Bax/Bcl-2 比值,证实槲皮素通过干预凋亡途径减轻肝脏细胞凋亡。

4.2 降低 TRAF6/JNK 的信号通路活性

TRAF6/JNK 信号通路参与肝损伤进程,肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 能促使 TLR4 的激活,进一步诱导 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 1/2 磷酸化,诱导细胞因子、毒素、代谢等多种病理改变,还能是 Bcl-2 的失活,促使 Beclin-1 诱导的自噬,进而促进肝细胞的凋亡^[46]。JNK 参与器官组织的生存、凋亡、应激等多种病理生理进程,能促进 MAPK 激活,能调控下游靶基因表达介导细胞凋亡^[47]。Wu 等^[48]使用槲皮素治疗二甲亚砷诱导的急性肝损伤小鼠,100、200 mg/kg 槲皮素能显著降低小鼠血清中 IL-6、TNF- α 、AST、ALT 的水平,显著降低肝脏的病理损伤,抑制肝细胞中 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 基因表达,降低半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-9、LC3、Bax、Beclin-1 的表达,结果证实,槲皮素能通过降低 TRAF6/JNK 的信号通路减少细胞凋亡和自噬。1 项槲皮素治疗对乙酰氨基酚建立的急性肝损伤小鼠实验发现,100 mg/kg 槲皮素能显著减轻肝脏细胞病理损伤,减轻肝小叶结构、水肿、坏死、炎症细胞浸润等病理改变,降低肝脏和血清 GSH 和 p-JNK/JNK 比值的水平,表明槲皮素能通过降低凋亡通路 JNK 的表达以减轻肝组织损伤^[49]。

4.3 阻止 PI3K/Akt 信号通路激活

磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 是典型的细胞生存信号通路,参与葡萄糖代谢的调节,能激活 NF- κ B 通路,提高半胱天冬酶-3 的活性,进而促使细胞凋亡^[50]。Zhu 等^[51]通过乙醇建立肝损伤小鼠的模型,经 30 mg/kg 槲皮素能降低 AST、ALT、TG、TBil 的水平,提高 SOD、GSH-Px 的水平,降低 IL-1 β 、IL-6、IL-10 的水平,降低半胱天冬酶-3、Bax/Bcl-2 的水平,并降低 STAT3、NF- κ B、多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP)、Akt 的蛋白水平,结果表明,槲皮素能通过阻止 PI3K/Akt 信号通路激活有关。

4.4 调节 SIRT1/NLRP3 信号通路

SIRT1 参与细胞代谢、氧化应激、炎症、细胞凋亡等多种进程,能通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,抑制多种细胞凋亡相关蛋白的表达,以阻止细胞凋亡^[52]。Zhang 等^[53]使用槲皮素治疗异烟肼建立的肝损伤大鼠的动物实验和用于 L02 肝细胞的体外实验发现,100、300 mg/kg 槲皮素能降低 AST、ALT

的水平,降低肝细胞炎症浸润和细胞凋亡,可显著抑制肝细胞中 NLRP3 炎症小体的活性,提高 SIRT1 的表达,降低 p53、Bax/Bcl-2、半胱天冬酶-3 的水平,在体外实验也显示出此变化,结果证实,槲皮素可通过调节 SIRT1 途径减弱 NLRP3 炎症小体活化发挥抗细胞凋亡作用。陈冬琳等^[54]采用槲皮素治疗顺铂诱导肝损伤小鼠,40 mg/kg 槲皮素能减轻肝组织炎症浸润和坏死,降低小鼠血清 AST、ALT、ROS、MDA 的水平,提高 GSH-Px 的水平,抑制 Bax、半胱天冬酶-3 的表达,降低肝细胞凋亡,阻止顺铂引起的 NLRP3 炎症小体的激活,结果表明,槲皮素能抑制 NLRP3 炎症小体激活阻止细胞凋亡减轻急性肝损伤程度。

4.5 抑制 HMGB1 的表达

HMGB1 参与各种肝损伤,抑制中性粒细胞清除和巨噬细胞的吞噬,与细胞 DNA 结合,激活半胱天冬酶-3 信号通路,从而促进细胞凋亡^[55]。Peng 等^[56]将槲皮素处理 D-半乳糖胺诱导人肝细胞 L02 肝损伤的体外实验,1、25、50 μ mol/L 槲皮素能显著降低 L02 细胞的毒性和凋亡,提高细胞活力,降低 ROS、Bax/Bcl-2、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-9 的水平,降低 TLR4、HMGB1 的表达,结果表明,槲皮素能通过抑制 HMGB1 的表达减轻细胞凋亡。

5 增强细胞自噬

5.1 增强线粒体自噬

乙醇可促使肝细胞线粒体 DNA 损伤和 ROS 产生,导致线粒体功能障碍,FOXO3a 可促进线粒体自噬,加快线粒体降解,促进线粒体功能恢复,AMPK 和 ERK2 的表达可促进 FOXO3a 的活性^[57]。Xiao 等^[58]使用槲皮素治疗乙醇诱导的肝损伤小鼠,结果发现,100 mg/kg 槲皮素能有效减轻乙醇引起的肝脏线粒体形态、肿胀、坏死等病理改变,能有效激活线粒体自噬,促进线粒体降解,增强 FOXO3a、LC3II、P62、Parkin、电压依赖性阴离子通道蛋白 1 (VDAC1) 的表达和核易位,结果表明,槲皮素可通过调节 FOXO3a 的活性上调 AMPK 和 ERK2 的表达以促进线粒体自噬减轻肝损伤。李艳艳等^[59]采用槲皮素治疗乙醇诱导的肝损伤小鼠,结果显示,100 mg/kg 槲皮素能显著降低线粒体结构的损伤,减轻内质网和线粒体损伤,降低血清 AST、ALT、MDA 的水平,提高肝脏 GSH 的水平,有效降低 LC3-II、p62 等自噬相关蛋白的表达,显著增加 LAMP2A 溶酶体的水平,结果证实,槲皮素可通

过促进肝脏细胞自噬减轻肝损伤。

5.2 调节 AMPK/mTOR 信号通路增强细胞自噬

AMPK/mTOR 信号通路介导细胞自噬,能激活巨噬细胞 NLRP3 炎症小体,加重肝细胞缺血再灌注损伤^[60]。沈钦海等^[61]通过氯喹建立的肝损伤大鼠模型,结果显示,100 mg/kg 槲皮素能降低 AST、ALT 水平和肝细胞结构紊乱、坏死等病理损伤,降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、AST、ALT 的水平,降低肝组织中 AMPK、Beclin1 蛋白和基因表达,提高 mTOR 蛋白和基因的表达,显著提高肝细胞的阳性细胞率,结果证明槲皮素能通过调节 AMPK/mTOR 信号通路促进细胞自噬对肝损伤发挥保护作用。

6 抑制转运体 NTCP 的表达降低胆汁酸重吸收

涂君雪等^[62]使用槲皮素治疗胆汁淤积性急性肝损伤大鼠的实验发现,50、100 mg/kg 槲皮素可显著降低肝细胞水肿、坏死、炎性浸润等病理变化,降低 ALT、AST、ALP、胆汁酸、胆汁流量,降低肝脏组织中 MRP2、BSEP 的表达,降低 CYP7A1、CYP8B1 的表达,促进 SULT2A1 的表达,结果证实槲皮素能抑制转运体 NTCP 的表达降低胆汁酸重吸收有关。

7 调节肝脏脂质代谢

李自发等^[63]使用槲皮素治疗镉致肝损伤小鼠的实验发现,2.5 mg/kg 槲皮素能显著降低小鼠血清 AST、ALT 的水平和肝脏组织的小叶结构改变,提高体质量,显著提高肝脏中 FAS、LPL 蛋白的表达,结果证实,槲皮素能通过调节肝脏脂质代谢来保护肝功能。

8 结语

有效防治急性肝损伤成为广大医生一直探讨的焦点。槲皮素可通过抗炎、抗氧化、抗肝纤维化、抗细胞凋亡、增强细胞自噬、降低胆汁酸重吸收、调节脂质代谢,多途径多靶点减轻急性肝损伤程度,对肝功能发挥保护作用,有望为急性肝损伤的治疗提供补充。但目前槲皮素防治急性肝损伤的研究多停留于基础研究阶段,在人体的作用机制尚未得到确认。同时人体对槲皮素吸收较差,纳米脂质体、半乳糖基化壳聚糖修饰的负载脂质体可显著提高槲皮素的生物利用度,可为槲皮素的成药提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 吕晓梅,马丽杰. 中药治疗急性肝损伤的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(2): 170-174.

- [2] Chung R T, Stravitz R T, Fontana R J, et al. Pathogenesis of liver injury in acute liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(3): 1-7.
- [3] Wang Y H, Wu D B, Chen B, et al. Progress in mesenchymal stem cell-based therapy for acute liver failure [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 1-9.
- [4] Zhao P, Wang C, Liu W, et al. Acute liver failure associated with traditional Chinese medicine: Report of 30 cases from seven tertiary hospitals in China [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(4): 296-299.
- [5] Francescato H D C, Coimbra T M, Costa R S, et al. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-induced acute tubular necrosis [J]. *Kidney Blood Press R*, 2004, 27(3): 148-158.
- [6] 张娟,毛文静,白庆云. 槲皮素及其衍生物防治肝损伤作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7348-7357.
- [7] Doğanyigit Z, Okan A, Kaymak E, et al. Investigation of protective effects of apilarnil against lipopolysaccharide induced liver injury in rats via TLR 4/HMGB-1/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109967.
- [8] Hou X, Liu Q, Gao Y, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor reprograms macrophages to ameliorate acetaminophen-induced acute liver injury via p38 MAPK pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 100.
- [9] Mohammed E T, Safwat G M. Grape seed proanthocyanidin extract mitigates titanium dioxide nanoparticle (TiO₂-NPs)-induced hepatotoxicity through TLR-4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 196(2): 579-589.
- [10] Sanjay S, Girish C, Toi P C, et al. Quercetin modulates NRF2 and NF- κ B/TLR-4 pathways to protect against isoniazid-and rifampicin-induced hepatotoxicity in vivo [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2021, 99(9): 952-963.
- [11] Ma J Q, Li Z, Xie W R, et al. Quercetin protects mouse liver against CCl₄-induced inflammation by the TLR2/4 and MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 531-539.
- [12] Wei C B, Tao K, Jiang R, et al. Quercetin protects mouse liver against triptolide-induced hepatic injury by restoring Th17-Treg balance through Tim-3 and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 73-82.
- [13] Kondylis V, Kumari S, Vlantis K, et al. The interplay of IKK, NF - κ B and RIPK 1 signaling in the regulation of cell death, tissue homeostasis and inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 113-127.
- [14] Peng Z X, Gong X B, Yang Y, et al. Hepatoprotective effect of quercetin against LPS/d-GalN induced acute liver

- injury in mice by inhibiting the IKK/NF- κ B and MAPK signal pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 281-289.
- [15] Liu S, Tian L, Chai G R, *et al*. Targeting heme oxygenase-1 by quercetin ameliorates alcohol-induced acute liver injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4184-4193.
- [16] Alqahtani S M, Dawood A F, Kamar S S, *et al*. Quercetin and resveratrol are associated with the downregulation of TNF- α /NF- κ B/iNOS axis-mediated acute liver injury in rats induced by paracetamol poisoning [J]. *Int J Morphol*, 2023, 41(1): 1159-1162.
- [17] Rahman N, Pervin M, Kuramochi M, *et al*. M1/M2-macrophage polarization-based hepatotoxicity in D-galactosamine-induced acute liver injury in rats [J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(7): 764-776.
- [18] Wei X B, Yang D P, Xing Z, *et al*. Quercetin loaded liposomes modified with galactosylated chitosan prevent LPS/D-GalN induced acute liver injury [J]. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2021, 131: 112527.
- [19] Liu X Y, Zhang Y, Liu L, *et al*. Protective and therapeutic effects of nanoliposomal quercetin on acute liver injury in rats [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 1-7.
- [20] Ashkani-Esfahani S, Bagheri F, Azarpira N, *et al*. Protective effects of quercetin on thioacetamide-induced acute liver damage and its related biochemical and pathological alterations [J]. *J Intern Med*, 2016, 28(3): 123-127.
- [21] Wang X, Jiang Z, Cao W, *et al*. Th17/Treg imbalance in triptolide-induced liver injury [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 245-251.
- [22] 魏彩冰, 周莲娣, 张家维, 等. 槲皮素拮抗雷公藤甲素诱导的小鼠肝损伤的机制研究 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2019, 50(5): 684-688.
- [23] Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2011, 26: 173-179.
- [24] Raja S, Ahamed K F H N, Kumar V, *et al*. Antioxidant effect of *Cytisus scoparius* against carbon tetrachloride treated liver injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109(1): 41-47.
- [25] Wang J M, Miao M S, Zhang Y Y, *et al*. Quercetin ameliorates liver injury induced with *Tripterygium glycosides* by reducing oxidative stress and inflammation [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2015, 93(6): 427-433.
- [26] da-Silva J, Reyes J M, Marroni N P, *et al*. Effects of quercetin on polychlorinated biphenyls-induced liver injury in rats [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 29(5): 1141-1148.
- [27] 杨晓敏, 张天娇, 许可嘉, 等. 葛根素、大豆素、槲皮素及芦丁对 CCl₄ 诱导小鼠急性肝损伤保护作用的比较研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 12(10): 2024-2028.
- [28] Chen X. Protective effects of quercetin on liver injury induced by ethanol [J]. *Pharmacogn Mag*, 2010, 6(22): 135.
- [29] Zhang L, Wu Q Y, Wang N, *et al*. Quercetin inhibits hepatotoxic effects by reducing trimethylamine-N-oxide formation in C57BL/6J mice fed with a high l-carnitine diet [J]. *Food Funct*, 2023, 14: 206-214.
- [30] Bataille A M, Manautou J E. Nrf2: A potential target for new therapeutics in liver disease [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3): 340-348.
- [31] Li S Y, Li X J, Li H, *et al*. Relative protective activities of quercetin, quercetin - 3 - glucoside, and rutin in alcohol - induced liver injury [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(11): e13002.
- [32] 魏彩冰, 周莲娣, 张育珍, 等. 槲皮素通过核因子 E2 相关因子/抗氧化应答元件(Nrf2/ARE)信号通路发挥对免疫性肝损伤的保护作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(3): 300-304.
- [33] 张红娜, 周玉法, 刘敬博, 等. 基于 NF- κ B 和 Nrf2 信号通路探讨槲皮素的护肝功效及其作用机理 [J]. *西北农业学报*, 2020, 29(1): 143-149.
- [34] Çomaklı S, Özdemir S, Küçükler S, *et al*. Beneficial effects of quercetin on vincristine - induced liver injury in rats: Modulating the levels of Nrf2/HO - 1, NF - κ B/STAT3, and SIRT1/PGC - 1 α [J]. *J Biochem Mol Toxic*, 2023: e23326.
- [35] Zhang J Q, Shi L, Xu X N, *et al*. Therapeutic detoxification of quercetin against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice and its mechanism [J]. *J Zhejiang Univ-Sc B*, 2014, 15(12): 1039.
- [36] 吕云龙, 殷强, 罗沿源, 等. 赶黄草活性成分槲皮素和没食子酸对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(4): 352-356.
- [37] Ji L J, Ma Y B, Wang Z Y, *et al*. Quercetin prevents pyrrolizidine alkaloid clivorine-induced liver injury in mice by elevating body defense capacity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98970.
- [38] Spencer N Y, Zhou W, Li Q, *et al*. Hepatocytes produce TNF- α following hypoxia-reoxygenation and liver ischemia-reperfusion in a NADPH oxidase-and c-Src-dependent manner [J]. *Am J Physiol-Gastr L*, 2013, 305(1): G84-G94.
- [39] Kabirifar R, Safari F, Karimollah A, *et al*. Quercetin protects liver injury induced by bile duct ligation via

- attenuation of Rac1 and NADPH oxidase1 expression in rats [J]. *Hepatob Pancreat Dis*, 2017, 16(1): 88-95.
- [40] Niu L, Cui X, Qi Y, *et al.* Involvement of TGF- β 1/Smad3 signaling in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156090.
- [41] Lin S Y, Wang Y Y, Chen W Y, *et al.* Beneficial effect of quercetin on cholestatic liver injury [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11): 1183-1195.
- [42] Monga S P S. Role and regulation of β -catenin signaling during physiological liver growth [J]. *Gene Expression*, 2014, 16(2): 51.
- [43] 陈文龙, 戴富臻, 邵正勇, 等. 槲皮素对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化抑制作用和肝保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(1): 46-50.
- [44] Cengiz M, Ayhanci A, Akkemik E, *et al.* The role of Bax/Bcl-2 and Nrf2-Keap-1 signaling pathways in mediating the protective effect of boric acid on acrylamide-induced acute liver injury in rats [J]. *Life Sci*, 2022, 307: 120864.
- [45] David D C, Rodrigues G, Bona S, *et al.* Role of quercetin in preventing thioacetamide-induced liver injury in rats [J]. *Toxicol Pathol*, 2011, 39(6): 949-957.
- [46] Yu Q, Liu T, Li S, *et al.* The protective effects of levotetrahypalpmatine on ConA-induced liver injury are via TRAF6/JNK signaling [J]. *Mediat Inflamm*, 2018, 21(9): 116-119.
- [47] Win S, Than T A, Han D, *et al.* c-Jun N-terminal kinase (JNK)-dependent acute liver injury from acetaminophen or tumor necrosis factor (TNF) requires mitochondrial Sab protein expression in mice [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 35071-35078.
- [48] Wu L W, Wang C F, Li J J, *et al.* Hepatoprotective effect of quercetin via TRAF6/JNK pathway in acute hepatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1137-1146.
- [49] 覃萍, 张薇, 陈紫莹, 等. 槲皮素对对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 广东化工, 2022, 49(12): 63-66.
- [50] Li Y, Lu L, Luo N, *et al.* Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway protects against D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver failure by chaperone-mediated autophagy in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 544-553.
- [51] Zhu M L, Zhou X F, Zhao J P. Quercetin prevents alcohol-induced liver injury through targeting of PI3K/Akt/nuclear factor- κ B and STAT3 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 6169-6175.
- [52] Jiao F, Wang Y, Chen Q, *et al.* Role of SIRT1 in hepatic encephalopathy: *In vivo* and *in vitro* studies focusing on the NLRP3 inflammasome [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 20(20): 229-231.
- [53] Zhang Y M, Qu X Y, Gao H, *et al.* Quercetin attenuates NLRP3 inflammasome activation and apoptosis to protect INH-induced liver injury via regulating SIRT1 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106634.
- [54] 陈冬琳, 刘煜, 纪翠芳, 等. 槲皮素通过 NLRP 炎症小体相关通路对顺铂诱导肝损伤的保护作用 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2105-2109.
- [55] Yamamoto T, Tajima Y. HMGB1 is a promising therapeutic target for acute liver failure [J]. *Expert Rev Gastroent*, 2017, 11(7): 673-682.
- [56] Peng F, Liang J J, Jiang X J, *et al.* Quercetin attenuates D-GaLN-induced L02 cell damage by suppressing oxidative stress and mitochondrial apoptosis via inhibition of HMGB1 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 608.
- [57] Ni H M, Du K, You M, *et al.* Critical role of FoxO3a in alcohol-induced autophagy and hepatotoxicity [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(6): 1815-1825.
- [58] Xiao Y Y, Xu Y Y, Zhang S S, *et al.* Quercetin attenuates chronic ethanol-induced hepatic mitochondrial damage through enhanced mitophagy [J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 27.
- [59] 李艳艳, 于微, 冯里茹, 等. 槲皮素对慢性酒精暴露小鼠肝脏自噬的调控 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 82-86.
- [60] Shi C, Xue W, Han B, *et al.* Acetaminophen aggravates fat accumulation in NAFLD by inhibiting autophagy via the AMPK/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 15-22.
- [61] 沈钦海, 张盟辉, 秦召敏, 等. 槲皮素预处理调节 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬途径改善大鼠肝缺血再灌注损伤 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 16-22.
- [62] 涂君雪, 黄婉然, 何储君, 等. 槲皮素对 17 α -乙炔雌二醇诱导胆汁淤积的肝保护作用研究 [J]. 浙江医学, 2020, 42(17): 1802-1808.
- [63] 李自发, 张浩, 任萌, 等. 槲皮素对镉致小鼠肝脏脂质代谢紊乱模型的保护效应 [J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(4): 305-312.