

女贞子及其有效成分的保肝作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 女贞子具有保肝的药理作用, 已经证实齐墩果酸、红景天苷、女贞子多糖等化合物是其保肝的有效成分。女贞子提取物及其有效成分能对抗多种化学性肝损伤、对抗免疫性或缺血再灌注性肝损伤以及抗肝纤维化, 其中齐墩果酸的保肝作用被研究得最为广泛而深入; 抗氧化应激、抗炎、抑制肝星状细胞增殖和活化、促进其凋亡以及肝细胞再生可能是它们共同的保肝机制。综述了女贞子粗提物、女贞子多糖和红景天苷保肝作用的研究进展。

关键词: 女贞子; 齐墩果酸; 多糖; 红景天苷; 肝损伤; 肝纤维化; 肝星状细胞

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)03-0280-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.03.022

Research advances on hepatoprotective effects of *Ligustri Lucidi Fructus* and its active constituents

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: *Ligustri Lucidi Fructus* has hepatoprotective effect. It has confirmed that oleanolic acid, salidroside, and polysaccharides are hepatoprotective constituents of *Ligustri Lucidi Fructus*. The extracts and active constituents from *Ligustri Lucidi Fructus* counteract many chemicals-induced liver injuries, immunological liver injury, hepatic ischemic/reperfusion injury, and liver fibrosis. Therein the hepatoprotective effect of oleanolic acid is studied most extensively and deeply. Anti-oxidative stress, anti-inflammation, inhibition on the proliferation and activation of hepatic stellate cells, promoting apoptosis of hepatic stellate cells, and hepatocyte regeneration may be their common hepatoprotective mechanism. This paper reviews the research advances on hepatoprotective effects of crude extracts from *Ligustri Lucidi Fructus*, polysaccharides from *Ligustri Lucidi Fructus*, and salidroside.

Key words: *Ligustri Lucidi Fructus*; oleanolic acid; polysaccharides; salidroside; liver injury; liver fibrosis; hepatic stellate cell

女贞子 (*Ligustri Lucidi Fructus*) 系木犀科女贞子属植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实。《神农本草经》将其列为上品, 称其功效为“补中, 安五脏, 养精神, 除百疾, 久服肥健, 轻身不老”。历代医家将其列为扶正补虚、抗衰老的常用中药。我国女贞子资源非常丰富, 全国年产量达数百万吨, 除一小部分应用于中医药外, 大部分未被利用。即使在中医药领域的应用中, 也主要用于红景天苷 (salidroside) 和齐墩果酸 (oleanolic acid) 提取以及中成药制作。中医师处方中直接用女贞子的量很有限, 大量植物资源被闲置浪费。与之相反, 红景天植物资源有限, 中医临床对红景天的应用量却很大。现代药学研究证实女贞子中所含的红景天苷及其苷元酪醇 (tyrosol) 的含量与红景天的相

当, 甚至更高^[1]。在深入研究的基础上, 女贞子有望代替资源日益减少、价格日益高涨的红景天。为了推动女贞子在临床上的应用, 笔者已经综述了其抗炎、抗肿瘤、免疫调节作用、保肝、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、心血管保护、神经保护以及抗微生物等方面的药理作用^[1-11]。本文综述女贞子粗提物、女贞子多糖和红景天苷的保肝药理作用研究成果, 为临床医生提供更多的女贞子临床新适应症 (如保肝) 的药理学基础资料。

1 女贞子粗提物

1.1 对化学性肝损伤的保护作用

陈厚爱等^[12]报道女贞子配伍雷公藤多苷可使雷公藤多苷减毒增效。给大鼠 ig 雷公藤多苷与女贞子水煎剂剂量比为 60 mg/kg : 4 g 生药/kg 时, 减毒

收稿日期: 2014-01-12

作者简介: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

作用最为显著,可以保护大鼠肝脏和心脏免遭雷公藤多苷损伤,对抗雷公藤多苷升高大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酸激酶(CK)水平的作用。Lin等^[13]给大鼠ig女贞子乙醇提取物0.25、0.5、1 g/kg可显著对抗二叔丁对甲酚(BHT)升高血清ALT、AST、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、三酰甘油、肌酐和血尿素氮水平作用。

殷玉生等^[14]报道各种女贞子炮制品(生品、酒炙品、酒拌品、酒蒸品和清蒸品)水煎剂都有保肝作用。给小鼠ig上述炮制品水煎剂15 g生药/kg连续5 d都能预防四氯化碳对肝脏的损伤,明显降低血清ALT水平,其中女贞子酒蒸品降ALT作用最佳。作者还测定了这些女贞子样品中的齐墩果酸的量,发现这些样品降ALT作用与齐墩果酸含量成正相关。齐墩果酸是女贞子的保肝有效成分,作用及其机制已被广泛而深入研究^[7]。女贞子中还存在其他保肝成分,殷玉生等报道的降ALT作用最佳的酒蒸品在生药15 g/kg剂量时的作用强度与阳性对照品齐墩果酸6 mg/kg组相近,可是15 g生药/kg的女贞子酒蒸品中齐墩果酸仅为2.85 mg/kg,不及对照品的一半。这就提示还有其他成分参与女贞子的保肝作用。

1.2 对高龄退行性肝脏的保护作用

随着年龄的增长,机体内自由基含量也逐渐增高,而清除自由基的防御机能随着年龄增长而下降,导致脂质过氧化物丙二醛(MDA)显著升高。韩志君等^[15]给老龄(6~8月龄)小鼠每天饮用含女贞子醇提物(每只小鼠每天平均服52 mg)饮用水,45 d后能显著降低老龄小鼠肝脏中升高的MDA水平和升高肝脏中低下的超氧化物歧化酶活性,使之恢复到少龄(1月龄)小鼠组水平。

1.3 对断奶应激性损伤的保护作用

哺乳动物的断奶过程是一种应激反应过程,可造成机体代谢紊乱和细胞受损,使细胞内容物逸出细胞,使血液生化指标异常。李建平等^[16]在猪饲料中分别添加0.5%、1%、1.5%女贞子粉,给断奶仔猪喂饲4周,能降低断奶仔猪血清ALT、三酰甘油、尿素氮水平,升高总蛋白、高密度脂蛋白水平,增强仔猪抵抗断奶阶段应激的能力,使仔猪体质量的平均日增加量明显提高。徐建凯等^[17]认为女贞子粉是通过提高断奶仔猪肝脏和血清中的超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,以及降低MDA水

平而产生对抗断奶时的氧化应激反应。

1.4 保肝机制研究

至今对女贞子粗提物的保肝机制研究仅局限在抗氧化应激方面。Lin等^[13]认为女贞子醇提物是通过上调肝、肺等组织中的过氧化物酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶水平,对抗BHT的氧化应激反应,降低这些组织中的脂质过氧化物水平,以及抑制老龄组织过度产生自由基^[15],最终产生对肝、肺等组织的保护作用。

邹韵等^[18]通过测定大鼠离体肝脏组织中的MDA,发现女贞子不同炮制品(生品、清蒸品、盐蒸品、醋蒸品、白酒蒸品、黄酒蒸品和黄酒炙品)水煎剂浓度在0.25、0.5、1.0 g生药/L时剂量相关地抑制MDA生成。在0.25 g生药/L时除女贞子生品外,所有炮制品对MDA生成的抑制率都达到60%以上,其中盐蒸品抗氧化作用最强,抑制率为81.05%。

李杰等^[19]在鸡饲料中分别添加0.5%、1%生品女贞子粉或酒蒸品女贞子粉,喂饲1日龄肉仔鸡,共8周,结果各组女贞子均能降低肉鸡血清、肝脏中的MDA量,提高血清、肝脏超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性和总抗氧化能力。其中在饲料中添加1%酒蒸品女贞子粉组,肉鸡抗氧化能力提高得最佳。郭晓秋等^[20]在鸡饲料中分别添加0.1%、0.2%、0.4%女贞子水提物,喂饲1日龄肉仔鸡6周,其中0.2%女贞子水提物抗氧化作用最佳:显著降低肉鸡肝脏中的MDA含量,提高肝脏中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶活性。0.4%高剂量组女贞子水提物抗氧化作用反而有所下降。

给56日龄肥育猪喂饲94 d含1%女贞子粉饲料或含0.1%女贞子超临界CO₂萃取物饲料都能提高猪肉品质以及血清、心脏和肝脏的抗氧化指标,如提高总抗氧化能力、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性,降低MDA水平^[21]。

2 女贞子多糖

给CCl₄性肝损伤小鼠灌胃50、100、200 mg/(kg·d)女贞子多糖,可剂量相关地对抗四氯化碳致小鼠血清ALT、AST、γ-谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶活性和肝脏指数升高,也能减轻肝脏组织各种损伤性病理改变^[22]。张振明等^[23-24]给D-半乳糖致衰老模型小鼠ig100、200、400 mg/(kg·d)女贞子多糖能剂量相关地提高衰老模型小鼠心、肝、肾组织超氧

化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低这些组织 MDA 和脑组织中脂褐质的量,并且升高衰老小鼠的胸腺指数和脾脏指数。提示女贞子多糖可能是通过提高机体抗氧化酶活性,清除自由基的抗氧化作用而产生保肝作用的。

3 红景天苷

3.1 对急性实验性肝损伤的保护作用

王晓东等^[25]报道给小鼠预先 ig 红景天苷 100、200、400 mg/kg 均能剂量相关地对抗 CCl₄、D-半乳糖胺、卡介苗加脂多糖诱导小鼠肝损伤,阻滞血清 ALT、一氧化氮和肝脏 MDA、三酰甘油升高。ip 红景天苷 20、50、100 mg/kg 可对抗 D-半乳糖胺加脂多糖诱导小鼠发生爆发性肝脏衰竭,削弱肝中毒小鼠血清 ALT、AST、肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮以及肝脏 MDA 水平升高,恢复被耗竭的肝脏还原型谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶水平,减少肝脏组织坏死和半胱天冬酶-3、缺氧诱导因子-1 α 表达^[26]。ig 50、100 mg/kg 红景天苷也能减轻对乙酰氨基酚中毒时的小鼠肝脏组织坏死及半胱天冬酶-3、缺氧诱导因子-1 α 表达,对抗对乙酰氨基酚诱导 ALT、AST 和肿瘤坏死因子- α 水平以及肝脏 MDA 水平升高,阻滞其耗竭肝脏还原型谷胱甘肽,且降低对乙酰氨基酚肝中毒小鼠死亡率的作用强于 N-乙酰半胱氨酸^[27]。他克林(tacrine)是一种老年痴呆治疗药,因为肝脏毒性被淘汰。红景天苷对他克林引起的人肝脏 Hep G₂ 细胞毒性有保护作用,半数有效浓度(EC₅₀)为 51.3 μ mol/L,而阳性对照药水飞蓟宾的 EC₅₀ 为 68.4 μ mol/L^[28]。红景天苷可剂量相关地降低呋喃致肝损伤小鼠的 ALT、AST、谷胱甘肽-S-转移酶活性和直接胆红素、活性氧、MDA 水平^[29]。由于红景天苷有直接清除自由基以及提高机体抗氧化酶活性的能力,因此抗氧化应激是红景天苷的保肝机制之一。

3.2 抗实验性肝纤维化

给 CCl₄ 致肝纤维化大鼠 ig 红景天苷 50、100、200、300 mg/(kg·d),可剂量相关地降低肝纤维化模型大鼠血清中升高的 ALT、AST、一氧化氮、玻璃酸(透明质酸)、层黏蛋白、III型前胶原蛋白、IV型胶原和肝脏组织中过高的羟脯氨酸、MDA 水平。病理组织学检查可见肝细胞脂肪变和纤维化增生程度较轻,肝细胞再生活跃^[30-31]。曾维政等^[32]给 CCl₄ 致肝纤维化大鼠每周 2 次 ip 红景天苷 5 mg/kg,可使肝纤维化组织病理学积分由模型组的 3.6 $\pm$ 0.8

明显降为 2.1 $\pm$ 0.3,肝脏胶原平均面积由(691 $\pm$ 189) μ m² 明显降为(138 $\pm$ 66) μ m²。进一步研究发现红景天苷是通过有效抑制 Smad 3 和 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的结合蛋白(CBP)的基因表达,促进肝脏组织 Smad 7 蛋白表达,从而阻滞肝纤维化时的转化生长因子- β 1-Smad 信号转导通路,干扰肝纤维化的形成。

肝星状细胞是一种基质细胞,肝损伤后其表型发生转变,可大量增殖并产生各种细胞外基质,并分泌金属蛋白酶组织抑制物从而抑制细胞外基质降解。肝星状细胞是肝纤维化发生与发展的关键环节。体外实验发现红景天苷在无细胞毒浓度 1、2、4、8 mg/L 可剂量相关地抑制肝星状细胞增殖,抑制率分别为 17%、43%、53%、80%,并抑制肝星状细胞分泌细胞外基质 I 型胶原、透明质酸、层黏蛋白^[33]。由于浓度相关地对抗氧化剂次氨基三乙酸铁(FeNTA)促进肝星状细胞增殖、升高培养液中 MDA 和 I 型胶原浓度以及降低培养液中超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,认为红景天苷是通过抗氧化作用,抑制肝星状细胞增殖和细胞外基质分泌,产生抗肝纤维化的作用^[34]。

乙醇在机体内的代谢产物乙醛是乙醇性肝纤维化的罪魁祸首。红景天苷在 0.25~2.5 g/L 浓度相关地对抗乙醛促进大鼠肝星状细胞增殖,抑制乙醛刺激肝星状细胞由 G1 $\rightarrow$ S 期转化。红景天苷是通过阻滞乙醛刺激肝星状细胞内的细胞周期蛋白(增殖细胞核抗原)表达和磷酸化细胞外信号调节激酶(ERK2)表达,对抗乙醛促进增殖作用^[35-38]。红景天苷对乙醛激活大鼠肝星状细胞功能也有显著抑制作用,通过抑制转化生长因子- β 1 的 mRNA 表达,阻滞肝星状细胞内的转化生长因子- β 1 自分泌^[36];通过阻滞核因子- κ B(NF- κ B)的抑制因子(I κ B)降解减少 NF- κ B 表达^[37],对抗乙醛刺激肝星状细胞的 I 型胶原蛋白基因表达和 I 型胶原蛋白分泌。红景天苷还通过下调 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)活性,浓度相关地诱导乙醛刺激大鼠肝星状细胞凋亡^[39]。表明红景天苷可通过抑制肝星状细胞增殖和诱导肝星状细胞凋亡以及抑制肝星状细胞的分泌细胞外基质功能,产生抗乙醇性肝纤维化的作用。

3.3 诱导间充质干细胞分化成肝细胞

Ouyang 等^[40-41]报道 10~50 mg/L 的红景天苷诱导大鼠间充质干细胞分化成肝细胞,已分化的间充质干细胞具有典型的肝功能特征:细胞能表达甲胎

蛋白和白蛋白,能摄取低密度脂蛋白和合成尿素,具有细胞色素 P450 活性和诱导性。并认为红景天苷是通过细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和磷脂酰肌酸激酶-3 (PI3K) 信号转导通路诱导干细胞向肝细胞分化。黄伟等^[42]用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 3 种浓度的红景天苷与人脐血间充质干细胞进行体外培养实验,随着培养时间延长,细胞由原来的长梭形逐渐变为三角形、多角形和类圆形(肝样细胞),肝样细胞数量随着培养时间延长而增多,并可在培养细胞的上清液中检测到肝细胞的特征性标志物白蛋白和 ALT。其中 10 $\mu\text{mol/L}$ 红景天苷诱导间充质干细胞向肝细胞分化的作用最强。肝细胞生长因子^[42]或成纤维细胞生长因子-4^[43]与红景天苷联用,对诱导间充质干细胞分化成肝细胞有协同作用。用猪血致肝纤维化模型大鼠实验发现,红景天苷增强移植的大鼠间充质干细胞对肝纤维化的改善作用:抑制肝纤维化大鼠的转化生长因子表达,降低肝脏中胶原含量^[41]。因此红景天苷可能有促进肝细胞再生,抑制肝纤维化形成的作用。

4 结语

女贞子具有保肝药理作用,已经证实齐墩果酸、红景天苷、女贞子多糖是其保肝有效成分。它们能对抗多种化学性肝损伤、对抗免疫性或缺血再灌注性肝损伤以及抗肝纤维化,其中齐墩果酸的保肝作用被研究得最为广泛而深入^[7]。抗氧化应激,抗炎,抑制肝星状细胞增殖和活化、促进其凋亡以及肝细胞再生可能是它们的共同保肝机制。

我国的养殖业正在将女贞子开发成提高动物免疫力,促进生长的饲料添加剂,佐证了女贞子是无毒的补益强壮中药^[16-17,19-21]。女贞子及红景天苷至今还不是治疗肝病的注册药物,但齐墩果酸是已经注册近 40 年的保肝老药。然而其在临床上的应用却远不及以后开发出来的甘草酸类保肝药。甘草酸的苷元是甘草次酸,而甘草次酸是齐墩果酸型化合物。尽管没有齐墩果酸与甘草酸的保肝药理比较研究资料,但从笔者的 3 篇综述^[7, 44-45]可以看出齐墩果酸在保肝动物实验方面并不比 18 β -甘草酸、18 α -甘草酸差。究其原因,笔者认为甘草酸类化合物是水溶性的,而齐墩果酸是难溶性的,齐墩果酸口服制剂溶出度和生物利用度不高,又没有注册的齐墩果酸注射剂,因此严重影响了其临床应用。只有解决了这些制剂问题,齐墩果酸的临床应用才有可能超过甘草酸,因为齐墩果酸几乎没有甘草酸的皮质激素

样不良反应,因此具有开发前景。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 红景天苷的神经保护作用 [J]. 国际脑血管病杂志, 2011, 19(2): 137-141.
- [2] 张明发,沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其抗变态反应 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.
- [3] 张明发,沈雅琴. 女贞子的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 536-542.
- [4] 张明发,沈雅琴. 红景天苷及酪醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 228-234.
- [5] 张明发,沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸的抗消化系统肿瘤作用 [J]. 上海医药, 2011, 32(12): 606-611.
- [6] 张明发,沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗性器官和呼吸系统肿瘤作用 [J]. 中国性科学, 2011, 20(12): 15-18.
- [7] 张明发,沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.
- [8] 张明发,沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗糖尿病药理 [J]. 上海医药, 2010, 31(8): 347-350.
- [9] 张明发,沈雅琴. 红景天苷及其苷元酪醇的心血管保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2521-2525.
- [10] 张明发,沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗微生物和原虫药理研究进展 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(3): 153-156.
- [11] 张明发,沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗皮肤癌与白血病药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(3): 177-181.
- [12] 陈厚爱,赵诗云,李冶武,等. 雷公藤多苷与女贞子配伍对大鼠生化指标的影响 [J]. 四川中医, 2010, 28(12): 60-62.
- [13] Lin H M, Yen F L, Ng L T, et al. Protective effects of *Ligustrum lucidum* fruit extract on acute butylated hydroxytoluene-induced oxidative stress in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(1): 129-136.
- [14] 殷玉生,于传树. 女贞子炮制品化学成分和护肝作用的实验研究 [J]. 中成药, 1993, 15(9): 18-19.
- [15] 韩志君,刘 炜,毕克滨,等. 女贞子、淫羊藿抗脂质过氧化物作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 1998, 5(2): 83.
- [16] 李建平,单安山,陈志辉,等. 女贞子对断奶仔猪生长性能和血液生化指标的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2011, 42(9): 26-30.
- [17] 徐建凯,单安山,李建平,等. 女贞子对断奶仔猪生产性能及抗氧化功能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2010, 41(4): 76-81.
- [18] 邹 韵,徐娟华,蒋惠娣,等. 女贞子不同炮制品的抗脂质过氧化作用研究 [J]. 浙江中医杂志, 1998, 33(11): 522-523.

- [19] 李杰, 田博, 徐良梅, 等. 不同类型女贞子对 AA 肉鸡抗氧化功能的影响 [J]. 中国饲料, 2011(19): 10-13.
- [20] 郭晓秋, 单安山, 赵云, 等. 女贞子水提物对 AA 肉仔鸡抗氧化指标的影响 [J]. 动物营养学报, 2007, 19(1): 81-85.
- [21] 单芝丹, 单安山, 李建平, 等. 女贞子粉及其萃取物对肥育猪肉品质和抗氧化性能的影响 [J]. 东北农业大学学报, 2011, 42(12): 14-19.
- [22] 吕娟涛, 汤浩. 女贞子多糖对肝损伤保护作用的实验研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(12): 1024-1025.
- [23] 张振明, 蔡曦光, 葛斌, 等. 女贞子多糖的抗氧化活性研究 [J]. 中国药师, 2005, 8(6): 489-491.
- [24] 张振明, 葛斌, 许爱霞, 等. 女贞子多糖的抗衰老作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2006, 20(2): 108-111.
- [25] 王晓东, 刘永刚, 苏薇薇. 红景天苷对小鼠实验性肝损伤的保护作用 [J]. 中药材, 2004, 27(3): 198-199.
- [26] Wu Y L, Lian L H, Jiang Y Z, *et al.* Hepatoprotective effects of salidroside on fulminate hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(10): 1375-1382.
- [27] Wu Y L, Piao D M, Han X H, *et al.* Protective effects of salidroside against acetaminophen-induced toxicity in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(8): 1523-1529.
- [28] Song E K, Kim J H, Kim J S, *et al.* Hepatoprotective phenolic constituents of *Rhodiola sachalinensis* on tacrine-induced cytotoxicity in Hep G₂ cells [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(5): 563-565.
- [29] Yuan Y, Wu S J, Liu X, *et al.* Antioxidant effect of salidroside and its protective effect against furan-induced hepatocyte damage in mice [J]. *Food Funct*, 2013, 4(5): 763-769.
- [30] 张奕, 刘永刚. 红景天苷抗肝纤维化的实验研究 [J]. 中国药房, 2006, 17(11): 813-815.
- [31] 潘志浩, 黄清松. 红景天苷对大鼠 CCl₄ 肝纤维化模型干预作用研究 [J]. 新余学院学报, 2012, 17(2): 104-106.
- [32] 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 等. 红景天苷对肝纤维化大鼠组织 CBP、Smad 基因表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(3): 341-345.
- [33] 王晓东, 刘永忠, 刘永刚. 红景天苷体外抗肝纤维化的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(3): 138-139.
- [34] 张奕, 刘永刚. 红景天苷抗大鼠肝星状细胞氧应激脂质过氧化作用的研究 [J]. 中药材, 2005, 28(9): 794-796.
- [35] 蒋明德, 马洪德, 钟显飞, 等. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞周期的影响 [J]. 西南国防医药, 2003, 13(4): 351-354.
- [36] 蒋明德, 马洪德, 钟显飞, 等. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞激活后功能的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(14): 1285-1288.
- [37] 蒋明德, 甘新宇, 解方为, 等. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增殖及胶原基因表达的影响 [J]. 药学报, 2002, 37(11): 841-844.
- [38] 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 等. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞 ERK 活性的影响 [J]. 西南国防医药, 2003, 13(4): 355-357.
- [39] 钟显飞, 蒋明德, 马洪德, 等. 红景天苷对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞凋亡的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(3): 161-164.
- [40] Ouyang J F, Lou J, Yan C, *et al.* In-vitro promoted differentiation of mesenchymal stem cells towards hepatocytes induced by salidroside [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(4): 530-538.
- [41] Ouyang J, Gao Z, Ren Z, *et al.* Synergistic effects of rMSCs and salidroside on the experimental hepatic fibrosis [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(8): 607-613.
- [42] 黄伟, 钱海鑫, 苗宗宁, 等. 红景天苷联合 HGF 对脐血间充质干细胞向肝样细胞分化的诱导作用观察 [J]. 山东医药, 2012, 52(34): 8-10.
- [43] 王珂, 徐建敏, 华玉明, 等. 红景天苷诱导人胎盘间充质干细胞分化为肝细胞样细胞 [J]. 江苏医药, 2011, 37(15): 1765-1767.
- [44] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸防治肝损伤药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(4): 232-236.
- [45] 张明发, 沈雅琴. 18 α -甘草酸保肝药理作用研究近况 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(1): 11-13.