

乌药提取物及有效成分抗肝损伤的药理作用研究进展

欧阳婷¹, 刘涛², 欧阳林旗^{1, 3*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007
2. 长沙市第一医院, 湖南 长沙 410005
3. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

摘要: 乌药为樟科山胡椒属植物乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. 的干燥块根, 主要成分包括倍半萜类、生物碱类、黄酮类和挥发油等, 具有抗氧化、抑菌、抗炎镇痛、抗肿瘤等多种药理作用。近年, 诸多研究表明乌药对酒精性肝损伤、化学性肝损伤、免疫性肝损伤、糖尿病合并肝损伤、脂肪肝、肝癌等肝脏相关疾病都有防治作用。综述了乌药水提取物、醇提取物、醇提取物的萃取物、叶提取物、根挥发油及乌药醚内酯抗肝损伤的药理作用及研究现状, 以期为后续乌药相关保肝药物的开发及利用提供理论基础。

关键词: 乌药; 乌药醚内酯; 肝损伤; 脂肪肝; 肝癌; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 01-0197-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.024

Research progress on anti-hepatic injury effects of extracts of *Lindera aggregata* and its active components

OUYANG Ting¹, LIU Tao², OUYANG Linqi^{1, 3}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China
2. The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China
3. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: *Lindera aggregata* was the dried root tubers of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. The main components include sesquiterpenoids, alkaloids, flavonoids and volatile oils, which have various pharmacological effects such as antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory and analgesic, and anti-tumour. In recent years, many studies have shown that *Lindera aggregata* has been effective against alcoholic liver injury, chemical liver injury, immune liver injury, diabetes combined with liver injury, fatty liver, liver cancer and other liver-related diseases. This article reviewed the pharmacological effects on liver injury and research status of water extract, alcohol extract, various extracts of alcohol extract, leaf extract, volatile oil of *Lindera aggregata* and linderane, providing a theoretical basis for the subsequent development and utilization of *Lindera aggregata* related drugs.

Key words: *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm; linderane; liver injury; fatty liver; liver cancer; mechanism

肝脏是人体新陈代谢的重要器官, 承担着代谢、生物转化、解毒、免疫等多种生理功能^[1]。肝损伤主要是指肝细胞损伤, 是各种肝脏疾病共有的病理状态, 其持续恶化会导致脂肪肝、肝硬化、肝纤维化, 甚至肝癌, 严重危害身体健康。尽管现代医学快速发展, 较多抗肝损伤的化学药已被开发应用于

临床, 但大多面临疗效有限且不良反应多等问题。因此, 开发安全有效的防治肝脏疾病的药物迫在眉睫。中医药防治肝脏疾病历史悠久, 具有疗效好、不良反应小、安全性高等独特优势, 从传统中药开发新的治疗药物, 可为临床防治肝脏疾病提供更多的选择。

收稿日期: 2023-07-30

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2020JJ5434); 湖南省卫生健康委科研项目(C202313057956, D202302048806); 湖南中医药大学校级科研基金(2019XJJ033, 2021XJJ040, 2022XYLH004); 湖南省“十四五”中医重点专科: 中药学资助项目(湘中医药函[2023]4号)

第一作者: 欧阳婷, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床中医学。E-mail: 592507033@qq.com

*通信作者: 欧阳林旗, 男, 副主任药师, 研究方向为临床中医学。E-mail: oylq03@163.com

乌药为樟科山胡椒属植物乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. 的干燥块根, 始载于唐代《本草拾遗》, 有行气止痛、温肾散寒的功效, 主要用于治疗寒凝气滞、胸腹胀痛、膀胱虚冷、遗尿频等证^[2]。乌药在我国资源丰富, 多地均有栽培, 现主产于浙江、江西、福建、湖南等地。乌药的化学成分复杂, 主要包括倍半萜类、生物碱类、黄酮类和挥发油等^[3-4]。乌药提取物及有效成分具有抗氧化、抑菌、抗病毒、抗炎镇痛、抗肿瘤等广泛药理活性^[3,5-6], 对肺、肾脏、胃、肝脏等具有多脏器保护作用。现代药理研究表明乌药提取物及有效成分对酒精性肝损伤、化学性肝损伤、免疫性肝损伤等肝脏相关疾病均有保护作用, 在防治肝脏疾病方面有广阔的应用和开发前景。本文结合国内外文献研究, 就乌药提取物及有效成分在酒精性肝损伤、化学性肝损伤、免疫性肝损伤、糖尿病合并肝损伤、脂肪肝、肝癌的应用及研究现状进行综述, 以期对乌药的进一步研究及新药开发提供参考。

1 酒精性肝损伤

酒精是肝损伤的主要致病因素之一, 药物抗酒精性肝损伤实验常见的机制为抗氧化应激、修复肝脏炎症损伤、减少肠源性内毒素释放、改善胰岛素抵抗等。研究表明, 乌药可通过抗炎、抗氧化、调控内毒素释放等机制发挥保护酒精性肝损伤的作用。

1.1 抗炎

降低或抑制炎症因子的表达能更好保护肝脏, 修复肝脏炎症。在酒精性肝损伤模型中, 乌药能抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子- κ B (NF- κ B)、白细胞介素- 1β (IL- 1β) 等炎症因子的表达, 从而减轻炎症反应, 保护肝脏。王军伟等^[7]采用梯度 ig 法建立急性酒精性肝损伤大鼠模型, 造模的同时 ig 乌药不同提取物 (即水提取物、醇提取物、醇提取物石油醚萃取物、醇提取物醋酸乙酯萃取物、醇提取物正丁醇萃取物、醇提取物部位萃取后水部位), 质量浓度为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 每日 1 次, ig 容积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续 10 d, 阳性对照为 $0.225 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 联苯双酯。结果发现乌药各受试物能不同程度地保护肝脏, 疗效与联苯双酯相近, 部分提取物优于联苯双酯; 乌药各受试物能不同程度地抑制模型大鼠肝组织 NF- κ B、TNF- α 和 IL- 1β 的表达, 减少炎症介质的生成, 其中以乌药醇提取物及醇提石油醚萃取物作用最为明显。

有研究发现在酒精性肝损伤大鼠模型中, 分别用 1、2、3 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 乌药乙醇提取物连续 ig 给药 10 d^[8]。结果发现乌药乙醇提取物可以显著降低大鼠血清

中的胆固醇 (TC)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰胺转移酶 (GGT) 和总胆红素 (TBIL), 并通过上调沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 和核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 以及下调环氧合酶 2 (COX-2) 和 NF- κ B 来缓解炎症, 证明乌药乙醇提取物通过 SIRT1/Nrf2/NF- κ B 信号通路缓解酒精诱发的肝损伤炎症。

1.2 抗氧化

酒精在代谢过程中可直接诱导细胞色素 P450 家族成员 2E1 (CYP2E1) 的活性, 产生大量自由基和活性氧 (ROS), CYP2E1 的活化是酒精导致氧化应激的主要通路^[9]。给予酒精后, 体内 CYP2E1 的表达增加, 由其所引起的氧化应激和膜磷脂过氧化可在短期内使肝脏损伤, 是酒精性肝损伤的重要发病机制。汤小刚等^[10]建立了急性酒精性肝损伤大鼠模型, 造模的同时分别 ig 给予乌药水提取部位、醇提取部位、醇提取石油醚萃取部位、醇提取醋酸乙酯萃取部位、醇提取正丁醇萃取部位、醇提取萃取后水部位, 质量浓度均为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 体积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 1 次, 连续 10 d, 阳性对照为联苯双酯, 测定了超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 水平。结果显示在大鼠急性酒精性肝损伤模型中, 肝组织 CYP2E1 表达显著增加, 且与血清和肝组织 MDA 含量呈正相关, 与 SOD 活性呈负相关, 提示此时肝组织 CYP2E1 过度表达, 诱发产生了强烈的肝脏脂质过氧化反应, 肝组织损伤严重。乌药不同提取物能不同程度地抑制肝组织 CYP2E1 mRNA 的表达, 降低血清及肝组织 MDA 含量, 升高血清及肝组织 SOD 活性, 提示乌药不同提取部位对模型大鼠急性酒精性肝损伤均有一定的保护作用, 该作用与其抑制 CYP2E1 mRNA 表达, 提高肝组织抗氧化能力, 减轻脂质过氧化反应有关。

其他研究者亦发现乌药醇提取物能降低模型大鼠血清及肝组织 MDA 含量, 升高 SOD 活性, 提示乌药有保护急性酒精性肝损伤及抗氧化作用^[11]。此外, 乌药乙醇提取物还可通过 SIRT1/Nrf2/NF- κ B 信号通路缓解酒精性肝损伤诱发的氧化应激^[8]。

1.3 调控内毒素

酒精过量可致肝损伤, 且易致肠道菌群紊乱, 细菌死亡后, 细胞壁破裂产生大量内毒素。肠黏膜损伤, 肠通透性增加, 肠道中内毒素经肠黏膜以及功能受损的 Kupffer 细胞进入血液, 进行体循环, 进入肝脏损害肝细胞, 进一步加重肝损伤程度^[12]。因此, 通过调节肠道菌群, 减轻肠通透性、减少内毒素

渗漏和加快内毒素清除来保护肝脏,是治疗酒精性肝病的重要途径。

采用50%乙醇建立酒精性肝损伤大鼠模型,造模同时ig乌药不同提取物(即乌药水提取物、醇提取物、醇提取物石油醚萃取物、醇提取物醋酸乙酯萃取物、醇提取物正丁醇萃取物)4 g·kg⁻¹,ig体积10 mL·kg⁻¹,每日1次,连续33 d,阳性对照为蒙脱石散(0.9 g·kg⁻¹)^[13]。结果发现大鼠体内下腔静脉及门静脉血清ALT、AST以及炎症因子TBIL、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、脂多糖(LPS)含量降低,说明乌药可以抑制酒精引起的肠通透性增加,减少内毒素渗漏,从而减轻肝损伤;乌药不同提取部位的保肝及减轻门静脉内毒素血症作用强弱不一,呈正相关,以乌药醇提石油醚萃取物和醇提正丁醇萃取物效果较好,水提物较弱。

谭明明等^[14]建立了大鼠急性酒精性肝损伤模型,ig不同剂量乌药醇提物(1、2、3 g·kg⁻¹),ig容积10 mL·kg⁻¹,每日1次,连续20 d,阳性对照为蒙脱石散(0.6 g·kg⁻¹),发现不同剂量乌药醇提物均能降低血清ALT、AST、TBIL含量,降低血清TNF- α 、IL-6、IL-8、NF- κ B、内毒素水平,减轻大鼠肝组织病理损伤,降低肠道黏膜的通透性,保护肠道的细菌微生态。结果提示乌药醇提物通过调节肠道微生态,减轻肠道通透性,恢复肠道运动功能,减轻内毒素与Kupffer细胞表面受体结合,减少NF- κ B的激活,最终减轻炎症因子的释放而保护肝脏。

此外,乌药提取物不仅可以通过抑制内毒素-TNF- α 通路,改善酒精引起的肠黏膜损伤,减轻肠源性内毒素血症^[15],还可通过增强小鼠的小肠运动功能,加快内毒素排泄来保护肝脏^[16]。

2 化学性肝损伤

化学性物质如四氯化碳(CCl₄)、D-氨基半乳糖、二甲基亚硝胺等经肝脏代谢所产生的代谢产物与肝细胞中的大分子物质结合,会引起膜系统发生脂质过氧化反应,导致肝细胞坏死,肝组织不同程度损伤。研究表明乌药醚内酯、乌药复方对CCl₄肝损伤具有一定的拮抗作用。

陈方亮等^[17]采用CCl₄建立肝损伤大鼠模型,造模期间分组ig乌药醚内酯低、中、高剂量(5、15、45 mg·kg⁻¹)及联苯双酯(200 mg·kg⁻¹),给药体积均为10 mL·kg⁻¹,连续6周,发现乌药醚内酯能剂量相关地降低模型大鼠血清ALT、AST活性;高剂量组还能显著升高血清SOD、谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低MDA含量和肝脏组织的病理变化评分,说

明乌药醚内酯通过提高抗氧化能力抑制CCl₄诱导的肝损伤。

陈雅静等^[18]采用注射CCl₄化学诱导建立慢性肝损伤和肝纤维化模型,造模的同时ig给予低、中、高剂量百合乌药汤(分别为生药5、15、45 g·kg⁻¹),每天1次,对照组给予甘利欣,剂量58.5 g·kg⁻¹。结果发现3种剂量的百合乌药汤不仅降低了模型小鼠血清中ALT、AST含量,改善了肝功能,还改善了肝脏组织的病理学变化,减少了胶原纤维的沉积,表明百合乌药汤对CCl₄所致的慢性肝损伤及肝纤维化具有较好的保护作用。

3 免疫性肝损伤

免疫性肝损伤是由免疫反应介导的肝实质炎症性病变,其重要特征是血清自身抗体阳性,肝组织内有大量的炎症细胞浸润,进而导致肝损伤。免疫性肝损伤是肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝脏疾病转归和发生发展的诱发因素,治疗免疫性肝损伤有着重要意义。刀豆凝集素A(ConA)致小鼠肝损伤是常用的免疫性肝损伤模型。潘建强等^[19]预先ig给予小鼠高、中、低剂量(5.0、2.5、0.5 g·kg⁻¹)乌药乙醇提取物,每日1次,连续10 d,阳性药物组给予联苯双酯溶液(0.10 g·kg⁻¹),末次给药后4 h尾iv ConA 25 mg·kg⁻¹诱导ConA免疫性肝损伤模型,结果发现高、中、低剂量乌药提取物能降低ConA模型小鼠肝、脾指数,高剂量组抑制肝脏指数增大的效果与阳性药物联苯双酯组相似,说明乌药提取物抑制肝脏、脾脏的增大与剂量有一定的相关性;中、高剂量乌药提取物组可使血清ALT、AST水平显著降低,且变化趋势与药物浓度成正比;各剂量组的MDA和TNF- α 水平均显著下降,高剂量组显著提高SOD活性($P < 0.05$),说明乌药可通过提高肝细胞中抗氧化酶活性,抑制肝细胞发生脂质过氧化等来降低ConA所致免疫性肝损伤小鼠氧化应激程度,从而改善肝损伤情况。

4 糖尿病合并肝损伤

糖尿病合并肝损伤在临床较为常见,为血糖、蛋白质、脂肪或水电解质紊乱引发炎症和氧化应激反应,进而导致肝功能、肝脏糖脂代谢异常。目前没有针对糖尿病并发肝损伤的特效药^[20],乌药醚内酯和乌药复方可通过不同机制改善糖尿病合并肝损伤。

谢巍等^[21]发现大鼠原代肝细胞经不同浓度乌药醚内酯(2.5、5、10、20 μ mol·L⁻¹)预孵育1.5 h后,5 μ mol·L⁻¹乌药醚内酯即可显著降低基础水平下的

糖异生, 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 乌药醚内酯对糖异生的抑制率达 59.2%, 阳性化合物二甲双胍(500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对糖异生的抑制率为 46.5%, 说明乌药醚内酯抑制糖异生能力强, 进一步研究发现乌药醚内酯通过间接激活磷酸二酯酶(PDE)来减少大鼠原代肝细胞中环磷酸腺苷(cAMP)含量, 降低环磷酸腺苷结合蛋白磷酸化水平, 发挥肝糖异生抑制作用。此外, 2型糖尿病小鼠模型实验结果显示, C57小鼠单次ig给予乌药醚内酯 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后肝脏PDE活性升高, cAMP含量减少, 说明乌药醚内酯可以有效激动肝脏PDE, 进而抑制肝脏糖异生。

另有研究者^[22]采用ip链脲佐菌素(STZ)诱导小鼠1型糖尿病并发肝损伤, 阳性对照组sc胰岛素 0.091 $\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每日2次, 乌药百合汤组分别ig 15、5、2.5、1.25 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的乌药百合汤, 连续6周。结果显示乌药百合汤可缓解1型糖尿病小鼠血清ALT和AST水平, 改善肝脏病理形态结构, 1.25 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 乌药百合汤组肝脏组织中SOD含量升高, MDA降低, 炎症因子TNF- α 、NF- κ B、IL-6和IL-8在mRNA水平的表达减少, 肝脏中磷酸化蛋白激酶B/蛋白激酶B的比值升高, 提示乌药可通过抗炎、抗氧化、改善胰岛素信号通路等机制发挥对1型糖尿病并发肝损伤的保护作用。

5 高脂血症及脂肪肝

高脂血症的发展可能导致肝细胞中脂肪过多蓄积, 肝细胞中炎症因子大量表达, 肝组织肿胀变性, 损伤肝功能, 因此保护和修复肝脏功能是防治高脂血症的重要环节。刘慧芳等^[23]建立高脂血症大鼠模型, 造模成功后, ig给予乌药醇提取物低、中、高剂量(1、2、4 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 每日1次, 连续5周, 阳性对照为阿托伐他汀 6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。结果显示乌药醇提取物低、中剂量组能有效降低模型大鼠血清TC、TG含量, 乌药醇提取物高剂量组能升高模型大鼠的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 各剂量乌药醇提取物组中大鼠肝脏TC、TG水平显著下降, 肝脏脂肪病变减轻, 炎症细胞浸润减少, 提示乌药醇提取物对高脂血症介导的肝脏脂肪变有一定的改善作用。

韩月丹等^[24]采用高脂饲料诱导高脂血症大鼠模型, 乌药叶低、高剂量组分别按 0.8、1.6 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量ig乌药叶提取物, 连续给药8周。结果显示, 低、高剂量组大鼠肝脏病理形态接近正常组, 肝细胞排列较为整齐, 炎症细胞浸润明显减轻, 肝细胞内小脂滴数量显著减少, 细胞空泡化改善, Toll样受体4(TLR-4)、NF- κ B、TNF- α 、IL-2蛋白表达均降

低($P<0.05$), 其中以乌药叶高剂量组效果更优, 提示乌药叶提取物对高脂血症模型大鼠的肝组织病理改变有显著改善作用, 其作用机制与阻断TLR-4/NF- κ B信号通路, 减少TNF- α 、IL-2蛋白表达有关。

孙嫣等^[25]通过高脂饮食建立高脂血症大鼠模型, 以低、高剂量(0.8、1.6 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 以生药量计)的乌药叶提取物ig, 阳性对照组给予非诺贝特 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 均连续给药8周。结果发现, 连续给药4周, 阳性药组血清TG水平有显著降低; 连续给药8周, 高剂量乌药叶提取物组血清中TC、TG和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平显著降低, 肝细胞脂质蓄积和脂肪变性程度均有不同程度的改善, 低、高剂量组均可显著提高模型大鼠肝脏腺苷酸活化蛋白激酶 α (AMPK α)蛋白磷酸化水平。该研究证实乌药叶提取物能降低血清脂质水平, 改善肝细胞脂质蓄积, 并且增加AMPK α 蛋白磷酸化水平, 激活AMPK α , 从而促进脂质代谢。

此外, 研究发现酒精性肝损伤大鼠模型血脂动态改变规律为先升高后降低, 第3周末血脂达高峰, 乌药可以抑制酒精引起的高脂血症^[26]。

6 肝癌

肝癌是世界第3大恶性肿瘤, 每年新增病例约84万例, 病死率较高。原发性肝癌在中国新发病例排第5位, 死亡病例排第2位^[27]。细胞增殖的失控和细胞凋亡的抑制是肿瘤发生发展的重要特征。细胞形态学变化、DNA梯形化及sub-G₁期细胞出现等一系列细胞和分子生物学特征, 是细胞凋亡的显著特征。晏润纬等^[28]采用MTT法检测并比较乌药根挥发油(12.5~400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)对人肝癌HepG2细胞和正常肝细胞HL-7702增殖的影响, 并采用琼脂糖凝胶电泳及流式细胞仪法研究乌药根挥发油诱导HepG2细胞凋亡的作用。结果观察到乌药根挥发油明显抑制人肝癌HepG2细胞的增殖, 并具有浓度相关性, 也能抑制人正常肝细胞HL-7702的生长, 但在低浓度范围时, 其对肝癌细胞的毒性作用要明显强于对正常细胞的作用, 提示乌药根挥发油有一定的癌细胞选择性; 经过80、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 乌药根挥发油处理24h的HepG2细胞可以观察到典型的DNA梯形化, 经100、150、200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 乌药根挥发油处理8h后, sub-G₁期细胞的含量逐渐升高, 提示乌药根挥发油是通过诱导HepG2细胞凋亡来抑制其增殖的, 且呈浓度相关。

7 结语与展望

乌药为我国特色传统中药,民间及临床应用历史悠久,资源丰富,具有广泛药理活性。现代药理研究发现乌药水提取物、醇提取物、醇提取物的萃取物、叶提取物、根挥发油、乌药醚内酯及乌药复方有抗肝损伤作用,其作用机制为调节抗氧化能力,减少炎症因子释放,减轻炎症反应,调控内毒素,调节肠道菌群,减少肝脏脂质沉积,激动肝脏PDE,改善胰岛素信号通路,阻断TLR-4/NF- κ B信号通路等,证实了乌药提取物及有效成分对酒精性肝损伤、化学性肝损伤、免疫性肝损伤、糖尿病合并肝损伤、脂肪肝、肝癌等有良好的预防和治疗作用,提示乌药在防治肝脏疾病方面具有广阔的应用前景。

尽管当前研究显示乌药具有成为治疗肝脏疾病药物的潜力,但仍存在一些亟待解决的问题,总结为以下4点:(1)乌药抗肝损伤相关的药效物质基础研究较少,现有研究多集中于动物实验、体外细胞方面,未对乌药具体活性成分进行全面系统的药效物质筛选;(2)乌药抗肝损伤作用研究尚处于初始阶段,其抗肝损伤作用的作用机制、分子靶点、信号通路尚不明确;(3)乌药临床研究较为缺乏,需更多的临床试验来验证乌药对肝脏疾病的防治效果;(4)药物作用具有双重性,目前未见乌药及其保肝活性成分的不良反应及作用机制的研究,未来应加大、加深该方面研究。

因此,未来可对乌药活性成分进行全面系统的药效物质筛选,明确抗肝损伤药效成分;可基于乌药某一或某类活性成分开展相关肝脏疾病防治作用、作用靶点、信号通路及基因组学等方面研究,为保肝新药的开发提供基础。考虑到将来乌药保肝作用的临床应用,乌药在保肝应用的同时会不会存在潜在的肝脏毒性,可对乌药及其活性成分的毒理作用以及作用机制、吸收和代谢进行深入研究,从而确定相对安全有效的使用剂量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓艳,刘洪,吴新玉,等. 虎杖苷的保肝作用研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 136-140.
Deng Y, Liu H, Wu X Y, et al. Research progress on the hepatoprotective effects of polydatin [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9):136-140.
- [2] 中华人民共和国药典[S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [3] 邢梦雨,田崇梅,夏道宗. 乌药化学成分及药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(12): 2147-2151.
Xing M Y, Tian C M, Xia D Z, et al. Review on chemical constituents and pharmacological effects of *Lindera aggregata* Kosterm [J]. Nat Prod Res Devel, 2017, 29(12): 2147-2151.
- [4] 邓桂明,向彪,肖小芹,等. 基于GC-MS和UPLC-ESI-MS/MS法研究乌药化学成分[J]. 中药材, 2016, 39(10): 2229-2236.
Deng G M, Xiang B, Xiao X Q, et al. Pharmacodynamic effects of main chemical components of *Lindera aggregata* based on network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 39(10): 2229-2236.
- [5] Weng M, You S, Luo J, et al. Antibacterial mechanism of polysaccharides from the leaves of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. by metabolomics based on HPLC/MS [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 221: 303-313.
- [6] 刘自尧,杨芳,赵崇妍,等. 异乌药内酯对人乳腺癌MCF-7细胞的生长抑制作用及其机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2922-2927.
Liu Z R, Yang F, Zhao C Y, et al. Inhibitory effect of isolinderalactone on growth of human breast cancer MCF-7 cells and its mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(12): 2922-2927.
- [7] 王军伟,胡培阳,陈昕昞. 乌药对急性酒精性肝损伤模型大鼠炎症因子的影响[J]. 中华灾害救援医学, 2014, 2(7): 373-376.
Wang J W, Hu P Y, Chen X Y. Effect of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm on inflammation-related factors in rats with acute alcoholic liver injury [J]. Chin J Disaster Med, 2014, 2(7): 373-376.
- [8] Zhao X, Tan M, He Y, et al. The ethanolic extract of *Lindera aggregata* modulates gut microbiota dysbiosis and alleviates ethanol-induced acute liver inflammation and oxidative stress SIRT1/Nrf2/NF- κ B pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, doi:10.1155/2022/6256450.
- [9] Shi Y Y, Liu Y, Wang S J, et al. Endoplasmic reticulum-targeted inhibition of CYP2E1 with vitamin E nanoemulsions alleviates hepatocyte oxidative stress and reverses alcoholic liver disease [J]. Biomaterials, 2022, doi:10.1016/j.biomaterials.2022.121720.
- [10] 汤小刚,王军伟,胡培阳,等. 乌药不同提取部位对急性酒精性肝损伤模型大鼠的抗氧化作用研究[J]. 中华中

- 医药学刊, 2014(12): 2934-2936.
- Tang X G, Wang J W, Hu P Y, et al. Anti-oxidant activity of different extracts on *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm in acute alcoholic liver injury rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2014(12): 2934-2936.
- [11] 谭明明, 张泓, 王军伟. 乌药对急性酒精性肝损伤的保护作用及机制初探 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(12): 1773-1775, 1780.
- Tan M M, Zhang H, Wang J W. Protective effects of linderane on alcoholic-induced acute liver injury in SD rats [J]. Acta Univ Med Anhui, 2015, 50(12): 1773-1775, 1780.
- [12] Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(8): 1541-1558.
- [13] 王军伟, 谭明明, 季梦漂, 等. 酒精性肝损伤与肠内毒素渗漏的关系及乌药的干预作用 [J]. 中华中医药学刊, 2017(10): 53-55.
- Wang J W, Tan M M, Ji M P, et al. Relationship between alcoholic liver injury and endotoxin leakage from gut and intervention effects of *Linderae Radix* extracts [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017(10): 53-55.
- [14] 谭明明. 乌药醇提物保护急性酒精性肝损伤的肠源性机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- Tan M M. The enterogenous mechanism research of *Lindera* alcohol extract to protection acute alcoholic liver injury [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2016.
- [15] 季梦漂, 楼招欢, 谭明明, 等. 乌药提取物对酒精性肝损伤大鼠门静脉内毒素及小肠组织形态学的干预研究 [J]. 浙江医学, 2018, 40(6): 551-553, 572.
- Ji M P, Lou Z H, Tan M M, et al. Extracts from *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm for intervention of alcoholic liver disease in rats [J]. Zhejiang Med, 2018, 40(6): 551-553, 572.
- [16] 季梦漂, 谭明明, 王军伟, 等. 乌药不同提取物对急性酒精性肝损伤小鼠肠推进率的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2017(9): 700-701.
- Ji M P, Tan M M, Wang J W, et al. Effects of different extracts of *Lindera* on intestinal propulsion rate in mice with acute alcoholic liver injury [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2017(9): 700-701.
- [17] 陈方亮, 黄瑞平, 陈青华, 等. 乌药醚内酯对肝损伤模型大鼠的保护作用 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(12): 1512-1515.
- Chen F L, Huang R P, Chen Q H, et al. Hepatoprotective effects of the linderane on liver injury model of rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2016, 33(12): 1512-1515.
- [18] 陈雅静. 百合乌药汤对 CCl₄ 诱导的慢性肝损伤及肝纤维化的保护作用 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- Chen Y J. Protective effect of Baihe Wuyao Decoction on chronic liver injury and liver fibrosis caused by CCl₄ [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2020.
- [19] 潘建强, 彭昕. 乌药提取物对伴刀豆凝集素 A 致免疫性肝损伤小鼠保护作用的研究 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(10): 76-77.
- Pan J Q, Peng X. Protective effect of extracts of *Lindera* on mice with canaliculin A-induced immune liver injury [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2018, 53(10): 76-77.
- [20] Sahinturk V, Kkcar S, Sahin E, et al. Investigation of endoplasmic reticulum stress and sonic hedgehog pathway in diabetic liver injury in mice [J]. Life Sci, 2020, doi:10.1016/j.lfs.2020.117416.
- [21] 谢巍. 天然活性产物乌药醚内酯和姜黄素 A 对肝脏糖代谢的调控作用及机制研究 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2018.
- Xie W. Effects and mechanism studies of linderane and coronarin A on hepatic glucose metabolism [D]. Beijing: Shanghai Institutes of Materia Medica, 2018.
- [22] 薛丽会, 宋宏宇, 高旗, 等. 百合乌药汤对 1 型糖尿病并发肝损伤的保护作用及其机制分析 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(2): 376-383.
- Xue L H, Song H Y, Gao Q, et al. Protective effect and its mechanism analysis of Baihe Wuyao Decoction on treatment of type 1 diabetes mellitus and associated hepatic injury [J]. Scie Technol Food Ind, 2022, 43(2): 376-383.
- [23] 刘慧芳, 黄建波, 黄敏聪, 等. 乌药调节胆固醇逆转运抗高脂血症作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1795-1802.
- Liu H F, Huang J B, Huang M C, et al. Study on anti-hyperlipidemia effect of *Linderae Radix* via regulating reverse cholesterol transport [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(7): 1795-1802.
- [24] 韩月丹, 业康, 黄晶晶, 等. 乌药叶提取物对高脂血症大鼠肝脏组织病理学及 TLR-4/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 新中医, 2020, 52(15): 15-18.
- Han Y D, Ye K, Huang J J, et al. Effect of extract of

- Linderae aggregata* leaf on pathology of the liver tissues and TLR-4/NF- κ B signaling pathway in rats with hyperlipidemia [J]. *J New Chin Med*, 2020, 52(15): 15-18.
- [25] 孙嫣, 黄晶晶, 业康, 等. 乌药叶提取物对高脂血症模型大鼠降脂作用以及肝脏 LKB1-AMPK 通路的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(7): 821-825.
- Sun Y, Huang J J, Ye K, et al. Effect of *Lindera aggregata* extract on lipid-lowering and hepatic LKB1-AMPK pathway in hyperlipidemic rat model [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2020, 37(7): 821-825.
- [26] 王军伟, 陈英俊, 余力, 等. 酒精性肝损伤大鼠模型血脂水平动态变化及乌药的干预研究 [J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(11): 852-853.
- Wang J W, Chen Y J, Yu L, et al. Dynamic changes of blood lipid levels in alcoholic liver injury rat models and intervention study of *Lindera* [J]. *Zhejiang J Tradit Chin Med*, 2017, 52(11): 852-853.
- [27] Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783-791.
- [28] 晏润纬, 花金红. 乌药根挥发油对 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *南昌大学学报: 理科版*, 2014, 38(5): 483-487.
- Yan R W, Hua J H. Effect of *Lindera strychnifolia* root essentialoil on proliferation and apoptosis of HepG2 cells [J]. *J Nanchang Univ: Nat Sci*, 2014, 38(5): 483-487.

[责任编辑 李红珠]