

补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展

杨 阔^{1,2}, 高 茸², 马亚中², 申宝德², 杭凌宇^{1,2}, 袁海龙^{2*}

1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

2. 中国人民解放军空军特色医学中心药学部, 北京 100142

摘要: 补骨脂素是源于补骨脂 *Psoralea corylifolia* 的香豆素成分, 具有抗骨质疏松、神经保护、抗肿瘤、雌激素样、抗炎等多重药理作用, 有着良好的临床应用潜力。随着对补骨脂用药安全问题的持续关注, 近年来关于补骨脂素的肝脏毒性研究也逐渐增多。通过查阅近 20 年国内外相关文献, 对补骨脂素的药理作用和肝毒性研究概况进行整理和总结, 为补骨脂素的进一步研究和临床应用提供参考。

关键词: 补骨脂; 补骨脂素; 药理作用; 肝毒性; 作用机制; 抗骨质疏松; 神经保护; 抗肿瘤; 雌激素样; 抗炎

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)01-0289-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.01.034

Research progress on mechanism of pharmacological effects and hepatotoxicity of psoralen

YANG Kuo^{1,2}, GAO Rong², MA Ya-zhong², SHEN Bao-de², HANG Ling-yu^{1,2}, YUAN Hai-long²

1. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Department of Pharmacy, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China

Abstract: Psoralen is a coumarin component derived from *Psoralea corylifolia*. It has multiple pharmacological effects, such as anti-osteoporosis, neuroprotective, anti-tumor, estrogen-like, and anti-inflammatory, which has a good application potential in clinic. With the increasing attention paid to the safety of psoralen, studies on liver toxicity caused by psoralen have been gradually increasing in recent years. The pharmacological effects and hepatotoxicity of psoralen in the past 20 years were reviewed in this paper, in order to provide reference for the further research and clinical application of psoralen.

Key words: *Psoralea corylifolia* L.; psoralen; pharmacological effect; liver toxicity; mechanism of action; anti-osteoporosis; neuroprotective; anti-tumor; estrogen-like; anti-inflammatory

补骨脂是豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实, 具有补肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等功效, 是青娥丸、壮骨关节丸等经典方剂的重要组成药物^[1]。补骨脂素是源于补骨脂中的呋喃香豆素类化合物, 也广泛存在于北沙参、防风 and 独活等中药中^[2-4], 具有抗肿瘤、神经保护、抗炎、抗氧化等药理活性, 可用于治疗类风湿性关节炎、白血病、阿尔茨海默病等疾病。补骨脂和含补骨脂的成方制剂用药过程中产生的肝毒性引发了学者对于补骨脂中毒性成分的关注。补骨脂素含量是补骨脂药材质量控制的限定标准, 也是补骨脂水煎液体内

吸收的主要活性成分, 目前已被证实补骨脂素在长期、大剂量给药情况下可引起大鼠、斑马鱼等动物严重肝损伤。本文对近 20 年来补骨脂素的药理作用和肝毒性探究进行系统综述, 以期对补骨脂素后续研究和临床用药安全提供参考。

1 补骨脂素的药理作用及机制

1.1 抗骨质疏松

骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 是具有增殖和多向分化能力的多潜能干细胞, 受相关细胞激素、生长因子和细胞因子调控, 可诱导分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细

收稿日期: 2020-08-12

基金项目: 国家新药创制重大专项 (2016ZX09101073); 军队后勤重点项目 (BKJ15J005)

作者简介: 杨 阔, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂。Tel: (010)66928506 E-mail: 15270805390@163.com

*通信作者: 袁海龙, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药制剂。Tel: (010)66928505 E-mail: yhlpharm@126.com

胞和其他组织细胞^[5]。当 BMSCs 成脂分化能力大于成骨分化时，体内骨形成量降低，形成骨吸收大于骨形成的代谢失衡状态，进一步诱发骨质疏松^[6]。补骨脂素能够通过影响骨代谢相关通路，在促进成骨细胞增殖、分化和抑制破骨细胞增殖方面进行骨稳态调控。其中，作用于骨形成相关信号途径有 BMP-Smads、Wnt/ β -catenin、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Hedgehog 和雌激素信号通路；抑制骨吸收相关信号通路包括丝苏氨酸蛋白激酶 (serine-threonine protein kinase, AKT)、激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、OPG/RANKL/RANK 和雌激素通路。除直接作用外，补骨脂素还可通过作用于白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 信号通路来抑制炎症反应引起的骨病变，见表 1。

表 1 补骨脂素抗骨质疏松的作用及机制

Table 1 Anti-osteoporosis effect and mechanism of psoralen

受试对象	药理作用	作用机制	文献
人胎成骨细胞 hFOB1.19	促进成骨细胞增殖	通过 ERK/MAPK、JNK/MAPK、p38/MAPK 和 NF- κ B 途径提升细胞内 BMP-2 表达，诱导成骨细胞标志蛋白 ALP 激活	7
乳鼠颅骨成骨细胞	促进成骨细胞分化成熟	增强成骨相关因子 <i>IGF-1</i> 、 <i>Osterix</i> 和 <i>Runx-2</i> 的基因表达、促进骨钙素和 I 型胶原的分泌、增加碱性磷酸酶阳性克隆数、钙盐沉积量及钙化结节数量	8
原代小鼠颅骨成骨细胞	促进成骨细胞分化成熟	作用于 BMP 信号途径上调成骨细胞因子 <i>Coll</i> 、 <i>Alp</i> 、 <i>Oc</i> 和 <i>Bsp</i> 的基因表达	9
大鼠颅骨成骨细胞	抑制破骨细胞分化成熟	作用于 OPG/RANKL/RANK 信号通路，上调骨保护素 <i>OPG</i> 、下调 <i>RANKL</i> 的 mRNA 表达	10
大鼠头盖骨成骨细胞	抑制成骨细胞凋亡	上调 Bcl-2 抗凋亡蛋白家族中 Bid、Bcl-2 蛋白的表达、抑制执行凋亡的关键蛋白酶 caspase-9 的表达	11
BMSCs	提高 BMSCs 细胞活性、促进其成骨分化	通过抑制 mir-488 表达来靶向上调 <i>Runx2</i> 的 mRNA 水平、增加 <i>Osterix</i> 、 <i>ALP</i> 的 mRNA 和蛋白表达	12
	促进成骨分化、抑制成脂分化	介导 Hedgehog 信号通路上调 <i>Shh</i> 、 <i>Gli1</i> 的 mRNA 及蛋白表达，下调 <i>Ptch1</i> 的 mRNA 及蛋白表达	13
		提高 Wnt/ β -catenin 信号通路中成骨分化关键调控因子 <i>Runx2</i> 和 <i>OCN</i> 蛋白表达；抑制成脂分化关键转录因子 <i>C/EBP-β</i> 和 <i>PPAR-γ</i> 蛋白表达	14
去卵巢大鼠骨质疏松模型	抗骨质疏松	提高血清中 E2 水平和股骨 ER β 水平、降低骨组织中 <i>IL-17</i> 、 <i>TNF-α</i> 的基因表达	15
RANKL 诱导的 RAW264.7 破骨分化模型	抑制破骨细胞形成、降低溶骨活性	增强雌激素受体 ER α 表达、降低 <i>IL-17R</i> 的表达而抑制 <i>IL-17</i> 信号传导	16
		促进 CD4 ⁺ T 细胞中 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Tregs/Th17 平衡向 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Tregs 发展、抑制 CD4 ⁺ T 细胞的 ROR γ t、 <i>IL-17</i> 和 <i>TNF-α</i> 的表达	17
M-CSF+RANKL 诱导的 BMSCs 破骨分化模型	抑制破骨细胞形成	作用于 AKT 和 AP-1 途径、抑制 M-CSF 联合 RANKL 诱导的 TRACP 酶活性、磷酸化 c-jun 的表达和核移位	18
MIA 诱导的大鼠关节炎模型	增强软骨基质的合成、抗炎	抑制滑膜细胞分泌的 MMPs 和 ILs 的表达、下调了软骨细胞 ECM 的产生	19
IL-1 β 诱导的大鼠腰椎间盘退变模型	抗炎、延缓腰椎间盘退变	通过 IL-1 β 信号通路上调 <i>Col2a1</i> 和软骨细胞聚集蛋白 <i>aggrecan</i> 的表达，下调炎症因子 <i>ADAMTS-5</i> 和 <i>COX-2</i> 的蛋白表达	20
Pg-LPS 诱导的小鼠牙周炎模型	减少模型小鼠牙槽骨丢失、抗炎	剂量相关性降低 THP-1 细胞炎症因子 <i>IL-8</i> 、 <i>IL-1β</i> 的释放；增强牙周膜细胞 hPDLCs 细胞的 ALP 活性、上调 <i>RUNX2</i> 、 <i>DLX5</i> 和 <i>OPN</i> 的表达	21

M-CSF-重组人巨噬细胞集落刺激因子 MIA-碘乙酸钠 LPS-脂多糖 BMP-2-重组人骨形态发生蛋白-2 ALP-碱性磷酸酶 Bcl-2-B 细胞淋巴瘤-2 Shh-音猬因子 Gli1-转录因子锌指蛋白 1 PPAR- γ -过氧化物酶增殖受体 γ ER β -雌激素受体 β TRACP-抗酒石酸酸性磷酸酶 MMPs-基质金属蛋白酶 ECM-细胞外基质 Col2a1-II型胶原 α 1 COX-2-环氧化物酶 2 DLX5-远端缺失同源盒 5 OPN-骨桥蛋白 M-CSF-recombinant human macrophage colony stimulating factor MIA-sodium iodoacetate LPS-lipopolysaccharide BMP-2-recombinant human bone morphogenetic protein-2 ALP-alkaline phosphatase Bcl-2-B-cell lymphoma-2 Shh-sonic hedgehog Gli1-glioma-associated oncogene homolog1 PPAR- γ -peroxisome proliferator-activated receptor γ ER β -estrogen receptor TRACP-tartaric acid phosphatase MMPs-matrix metalloproteinases ECM-extracellular matrix Col2a1-collagen type IIAlpha 1 COX-2-cyclooxygenase-2 DLX5-distal-less homeobox 5 OPN-osteopontin

1.2 神经保护

阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病，发病机制暂不明确，主要病理表现为 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 沉积引发老年斑、Tau 蛋白过度磷酸化引发神经纤维缠结。补骨脂素对阿尔茨海默病引发的神经损伤有很好的保护作用，可从抑制 A β 的形成、抗炎、抑制神经细胞凋亡和抗氧化应激等方面发挥治疗作用。补骨脂素能够通过 ER β 介导磷酸化的细胞外调节蛋白激酶 (p -ERK) 信号通路下调 β 淀粉样前体蛋白、 β 分泌酶的蛋白表达，减少 A β 的形成和异常沉积^[22]；以竞争的方式剂量相关性抑制乙酰胆碱酶活性，破坏酶与 A β 肽的相互作用，抑制阿尔茨海默病形成^[23]；抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 COX-2 的 mRNA 表达，减缓 A β 1-42 诱导的神经炎症损伤；通过 MAPK 信号通路调控凋亡调节因子 Bcl-2/Bax 的表达，抑制线粒

体中 cytochrome C 的转出，降低 caspase-3、caspase-9 表达水平，抑制神经细胞凋亡^[24]；提高去卵巢痴呆大鼠脑组织海马区超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 氧化酶活性，降低丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 含量，减少氧化应激引起的神经元损伤，提高认知能力^[25]。

1.3 抗肿瘤

补骨脂素具有良好的抗肿瘤作用，能够体外抑制乳腺癌、前列腺癌、肺癌、胃癌、肝癌、白血病等肿瘤细胞，作用机制与抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞转移、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管内皮生成、逆转多药耐药多个环节密切相关。近年来，脂质-聚合物杂化纳米颗粒作为药物载体与补骨脂素的结合应用，也从靶向给药治疗和逆转多药耐药方面提高了补骨脂素的抗肿瘤效果^[26-28]。补骨脂素的抗肿瘤作用及机制见表 2。

表 2 补骨脂素的抗肿瘤作用及机制
Table 2 Anti-tumor effect and mechanism of psoralen

作用机制	作用途径	文献
抑制肿瘤细胞增殖	诱导细胞增殖周期阻滞于 G ₀ /G ₁ 、G ₂ /M 期，抑制 DNA 与蛋白质的合成	29-32
	剂量-时间相关性下调增殖细胞核抗原蛋白表达，抑制雄激素受体 AR mRNA 和蛋白水平	33
	提高磷酸化 β -catenin 的水平，抑制总 β -catenin 及其下游靶向 Fra-1 的表达，调控 Wnt/ β -catenin 通路	34
逆转多药耐药	提高细胞内拓扑异构酶 II α mRNA 和蛋白表达，增加化疗药物对其作用靶点	35
	下调谷胱甘肽-S-转移酶 π 基因和蛋白表达，抑制 NF- κ B 活性	36
	通过 PPAR 和 P53 通路减少细胞外泌体的形成和分泌，抑制转移耐药相关基因 <i>Mdr-1</i> 和外排蛋白 P-gp 的表达，逆转药物耐药	37-39
	上调 miR-196a-5p 表达、下调 HOXB7-HER2 信号轴，逆转顺铂耐药	40
诱导肿瘤细胞凋亡	剂量相关性上调 caspase-3 和抑癌基因 <i>p53</i> 活性；下调凋亡基因 Bcl-2 蛋白表达	30、41
	持续诱发内质网应激反应，引起内质网扩张和功能紊乱	42
	引起细胞骨架蛋白 F-actin 解聚，进而诱导细胞凋亡	43
抑制肿瘤细胞转移	降低波形蛋白和 SMA mRNA 表达，抑制 NF- κ B 介导的上皮-间质转化抑制细胞迁移	44
抗肿瘤血管生成	剂量相关性增加内皮细胞内 Ga ²⁺ 浓度，诱导内皮细胞凋亡	45

SMA-平滑肌肌动蛋白
SMA-smooth muscle actin

1.4 抗炎

补骨脂素具有抗炎作用，在类风湿性关节炎、牙周炎、气道炎症和神经炎症模型中均得到验证，抗炎作用与抑制炎症因子的合成、分泌密切相关。张引红等^[46]利用类风湿性关节炎小鼠模型探究发现，补骨脂素可显著减少病变处炎性细胞的浸润，减轻足踝的肿胀程度，抑制 CD4⁺ 细胞向 Th1 细胞分化，减少 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放。

Du 等^[47]也证实了补骨脂素可通过降低肺部前白介素-1 β (pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β) 和转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达，抑制博莱霉素 (bleomycin, BLM) 刺激引起的小鼠肺实质性炎症，降低炎症性级联反应或呼吸功能障碍。体外细胞实验发现^[48]，补骨脂素可显著抑制 Th2 细胞分化关键转录因子 GATA 结合蛋白 3 的表达，降低 Th2 型炎症因子 IL-4、IL-5

和 *IL-13* 的 mRNA 水平, 改善肺组织的炎性浸润和黏液分泌, 缓解哮喘大鼠的高反应性和气道炎症。此外, 补骨脂素对人牙周膜细胞^[49]、RAW264.7 细胞^[50]、THP-1 细胞^[21]中炎症因子分泌也有很好的抑制作用。

1.5 雌激素样作用

植物雌激素是存在于植物体中的杂环多酚类化合物, 同内源性雌激素一样具有双向调节作用, 可根据体内内源性雌激素水平、ER 类型和数量发挥协同或拮抗作用^[51]。补骨脂素可通过介导 ER α 或 ER β , 作用于拥有雌激素受体的靶器官, 如骨骼、生殖系统等, 从而发挥雌激素样作用。赵丕文等^[52]在培养基中雌激素耗竭的情况下观察到, 补骨脂素能够促进 ER 阳性细胞 Ishikawa 和 T47D 细胞增殖, 上调 T47D 细胞中 ER α 和 ER β 的表达, 且其诱导效应可被雌激素受体拮抗剂阻断, 表明补骨脂素具有类雌激素样作用。此外, 补骨脂素还能够提高去卵巢大鼠体内雌激素 E2 和 ER β 水平, 从而发挥抗绝经后骨质疏松的治疗作用^[15]。

1.6 抗色素沉着

酪氨酸酶是黑色素合成过程中的关键限速酶, 可催化底物酪氨酸羟基化形成多巴, 多巴进一步氧化后形成黑色素。补骨脂素主要通过抑制酪氨酸酶的活性影响黑色素合成。文献报道, 补骨脂素能够作用于 p38/MAPK、JNK/MAPK 和 ERK/MAPK 信号通路下调小眼畸形相关转录因子的蛋白表达, 抑制酪氨酸酶启动子活性; 下调酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白-1、酪氨酸酶相关蛋白-2 的水平, 影响黑色素合成, 减缓色素沉着^[53-55]。

1.7 抗皮肤光老化

皮肤是人体抵抗紫外线损伤的第 1 道屏障, 长期紫外线照射会引起皮肤角质形成 HaCaT 细胞、皮肤成纤维 ESF-1 细胞等的损伤及系列病理变化, 造成皮肤光老化。补骨脂素可在抑制 HaCaT 细胞凋亡、抗氧化、抗炎反应、促进胶原蛋白形成和抑制胶原蛋白异常降解等方面抵抗皮肤光老化形成, 作用机制涉及下调细胞凋亡因子 p53、Bcl-2 及 caspase-3 的蛋白表达, 降低细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 抑制中波紫外线诱导的 HaCaT 细胞凋亡^[56]; 上调抗氧化酶 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和过氧化氢酶活性, 下调 *IL-8* mRNA 水平, 减少由活性氧自由基和炎症因子引发的 HaCaT 细胞损伤^[57];

上调 ESF-1 细胞中 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白的 mRNA 水平, 促进胶原蛋白合成; 上调基质金属蛋白酶抑制剂-1、2 的 mRNA 表达, 下调基质金属蛋白酶 1 的 mRNA 表达来抑制细胞外基质中胶原蛋白的异常降解, 延缓皮肤衰老^[58]。

1.8 抗氧化

补骨脂素具有抗氧化能力, 可通过增强抗氧化酶 SOD、GSH 的活性, 减少氧自由基含量, 降低 MDA 等过氧化物引起的细胞损伤, 减缓氧化应激反应参与的阿尔茨海默病、皮肤光老化、抑郁症等疾病进程。Seo 等^[59]在 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡模型中发现, 补骨脂素能够上调抗氧化酶血红素氧合酶 1 的 mRNA 表达, 增强 GSH-Px 和 SOD 活性, 降低细胞内 ROS 含量, 减少氧化应激反应引发的胰腺 β 细胞凋亡。

1.9 抗纤维化

纤维化是由多种因素引起的 ECM 代谢异常、成纤维细胞过度增殖分化, 致使纤维结缔组织在炎症或受损组织中过度积聚, 从而引发器官形态结构改变和功能障碍的一种病理变化^[60]。补骨脂素可从抑制炎症进程和纤维化改变方面在肺、肾组织中发挥抗纤维化作用。在 BLM 诱发的小鼠肺纤维化模型中, 补骨脂素能够通过降低 BLM 诱导的 I 型和 III 型胶原蛋白表达, 减少小鼠肺内胶原合成和异常沉积; 降低平滑肌肌动蛋白 α -SMA 的 mRNA 表达, 抑制成纤维细胞增殖; 下调 TGF- β 1、*IL-1 β* 和 TNF- α 的 mRNA 水平, 减少间质组织内炎症细胞浸润^[47]。Seo 等^[61]研究发现, 补骨脂素可下调高糖处理的小鼠肾小球系膜 MES-13 细胞中纤维结合蛋白和凋亡标志基因内皮细胞型纤溶酶原激活物抑制因子 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的 mRNA 表达水平, 保护高糖诱导的系膜细胞损伤。

1.10 其他

研究表明, 补骨脂素可体外诱导大鼠胸主动脉血管舒张^[62]。瞿晶田等^[63]研究发现, 补骨脂素能够上调内皮细胞中一氧化氮合酶的蛋白表达, 通过作用于内皮细胞依赖的 NO 途径发挥舒张血管的药理作用; 抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞中内皮因子的释放, 减缓因内皮因子聚集引起的凝血状态的产生, 降低血栓的形成^[64]。

此外, 补骨脂素还具有减缓肝细胞炎症损伤和抗抑郁的药理作用。补骨脂素对乙酰胆碱酶抑制剂诱导的肝 Hep-G2 细胞损伤具有保护作用^[65]。文献

报道, 补骨脂素可通过抑制 NF-κB 活性减少 IL-6、TNF-α、IL-8 和人单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子分泌, 减缓 LO2 细胞炎症损伤; 下调 TGF-β1 的 mRNA 表达, 抑制脂肪细胞进一步变性, 从而保护棕榈酸诱导的 LO2 细胞损伤^[66]。补骨脂素抗抑郁作用的发挥与其抑制机体氧化应激反应相关。Kong 等^[67]于 2001 年首次提出补骨脂素对大鼠脑中线粒体单胺氧化酶活性具有抑制作用, 提示其具有治疗情感障碍的潜能。利用抑郁小鼠模型探究发现^[68], 补骨脂素可通过改善 5-羟色胺能和 HPA 轴系统的异常发挥抗抑郁作用。作用机制涉及逆转被迫游泳实验引起的小鼠额叶皮质和海马组织中 5-羟色胺和 5-羟基吲哚乙酸的 mRNA 水平变化; 降低被迫游泳实验诱导的小鼠血清促肾上腺皮质激素释放因子和皮质酮浓度的升高, 使 HPA 轴活动正常化。

综上所述, 补骨脂素作为补骨脂中的活性成分, 具有多样的药理作用。现代药理研究中补骨脂素的抗骨质疏松、抗肿瘤、抗炎和雌激素样等作用与补骨脂的促进骨生长、抗肿瘤、消炎、调节激素水平等药理作用具有一致性, 与中药复方中补骨脂治疗妊娠腰痛(通气散)、脚膝肿胀(补骨脂散)等的功效相似。从单味中药和中药复方功效出发, 探究中药主成分的潜在药理作用, 可为中药药效物质基础和后续开发利用提供思维导向。如破故纸丸中补骨脂可温肾助阳、固精缩尿而治肾气虚冷、小便无度,

二神丸中补骨脂可温脾纳气而治脾胃虚弱, 全不进食, 因此后续可对补骨脂素是否具有治疗尿频、遗精以及消化不良等药理作用进行探究。

2 肝脏毒性机制

肝脏是机体的主要代谢器官也是重要的解毒器官, 药物吸收入血后在体内经肝脏进行代谢转化, 产生的代谢产物或原型药物本身会对肝脏造成直接或间接的损害。毒理学研究显示, 补骨脂素用药引起机体的不良反应涉及生殖系统、免疫系统、神经系统和肝、肾等实质性脏器, 尤其对肝脏损伤最为严重^[69-70]。补骨脂素引发的肝毒性存在显著种属差异和性别差异, 且肝损伤程度具有剂量、时间相关性。动物实验发现, 补骨脂素引起的肝损伤具有可逆性, 停止给药一段时间后机体可自行恢复^[71]。补骨脂素致肝损伤机制并非单一, 目前已被证实肝毒性与引起机体胆汁淤积、干扰肝再生、氧化应激反应与线粒体功能障碍、内质网应激反应、抑制肝药酶活性、氨基酸代谢异常相关, 补骨脂素肝损伤相关机制见图 1。

2.1 胆汁淤积

胆汁酸主要在肝脏中进行合成、代谢, 并通过肝细胞基膜和肝细胞膜上的转运体进行运输。肝内胆汁淤积现象是由多种因素引起胆汁酸合成、分泌和转运等过程紊乱导致的, 进一步发展通常会导致肝纤维化、肝硬化, 甚至肝衰竭。其中, 胆汁酸的

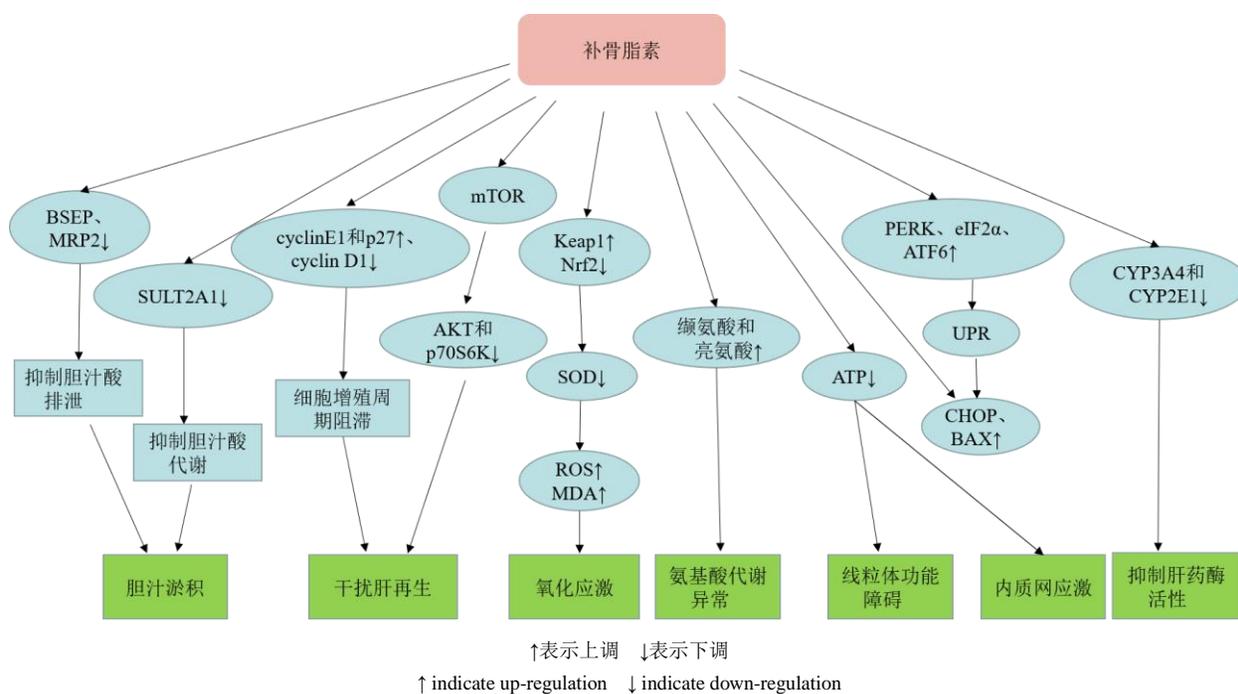


图 1 补骨脂素肝损伤相关机制
Fig. 1 Related mechanism of psoralen in liver injury

转运是由肝细胞基底外侧和胆管的转运蛋白如胆盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP)、多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance associated protein 2, MRP2) 等共同协作完成。Wang 等^[72]分别 ig ICR 小鼠和 Wistar 大鼠 160、40 mg/kg 补骨脂素溶液 28 d 后, 小鼠未见肝损伤, 但大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 γ 谷酰基转肽酶、总胆汁酸和总胆红素水平升高; 病理切片观察到部分肝局灶性坏死, 肿大的肝细胞中含有大量胆汁色素和脂质, 其中雌性大鼠肝损伤更为严重。提示补骨脂素肝毒性存在种属差异, 且更易造成雌性大鼠的肝脏胆汁淤积性损伤。作用机制涉及下调胆汁酸转运体 BSEP 和 MRP2 的 mRNA 表达, 抑制胆汁酸排泄; 降低胆汁酸主要代谢酶 SULT2A1 的 mRNA 表达, 抑制胆汁酸葡萄糖化和硫酸化。

2.2 干扰肝再生

肝脏受损后会激活自身细胞进行补偿性增长以弥补丢失的组织^[73]。补骨脂素可通过阻滞细胞周期来抑制细胞的补偿性增殖, 降低肝脏自愈能力。雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是多种细胞内和细胞外信号的传感器, 能够调节细胞增殖、代谢和细胞周期进程。Zhou 等^[74]通过 2/3 肝切除急性肝损伤模型和体外细胞实验发现, 补骨脂素能够上调 cyclin E1、p27 的蛋白表达, 降低 cyclin D1 的蛋白表达, 诱导细胞 G₁/S 期阻滞; 激活 AMPK, 剂量相关性地降低 AKT 和 p70S6K 的蛋白表达, 抑制哺乳动物 mTOR 信号通路来影响 LO2 细胞增殖。梁佩诗等^[75]通过四氯化碳致小鼠肝损伤模型研究发现, 补骨脂素还可以通过上调 p27、p21 和 p53 的蛋白表达引起肝细胞 G₁/S 期阻滞。

2.3 氧化应激与线粒体功能障碍

氧化应激是一种体内 ROS 形成超过细胞抗氧化能力的不平衡状态。转录因子 NF-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) / Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Keap1) 系统是氧化应激的防御者, 当受到外界刺激时, Nrf2 与 Keap1 解离进入细胞核, 刺激 SOD、谷胱甘肽转移酶等相关抗氧化基因和 II 相解毒酶的转录^[76]。文献报道, 补骨脂素能够增加斑马鱼幼虫体内 Keap1 的 mRNA 水平, 下调 Nrf2 的 mRNA 表达, 显著降低 Mn-Sod 的 mRNA 水平; 剂量相关性抑制 SOD 活性, 引起 ROS 以及脂质过氧化终产物 MDA 水平升高^[69]。提示补骨脂素诱导斑马鱼肝损伤的分子机制可能是通

过产生大量 ROS 或抑制机体抗氧化系统清除能力, 激发氧化应激状态, 产生大量自由基和脂质过氧化物, 从而引起生物膜损害产生肝损伤。

线粒体是细胞内能量代谢的主要场所, 在 ATP 合成和细胞凋亡等进程中发挥重要作用。补骨脂素能够破坏大鼠肝细胞和 LO2 细胞线粒体膜完整性, 引起 ATP 合成障碍^[74]; 降低 HepG2 细胞中 ATP 含量, 增强膜间 LDH 渗漏性, 激活 caspase-8 和 caspase-3, 上调 CHOP 和 Bax 表达; 上调斑马鱼幼虫体内促凋亡蛋白 p53、puma、apaf-1、caspase-9 和 caspase-3 的基因表达, 下调凋亡抑制因子 Bcl-2 表达, 通过线粒体依赖途径诱导细胞凋亡^[69]。

2.4 内质网应激反应

内质网能够通过控制蛋白质的合成、折叠和修饰以及钙离子运输来维持细胞内的稳态。未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 在恢复内质网稳态过程中发挥重要作用, 但持续的内质网应激反应又可通过 UPR 途径诱导细胞凋亡。UPR 通路由双链 RNA 激活激酶样 ER 激酶 (doublestranded RNA-activated protein kinase like ER kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 和激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 3 种传感器蛋白组成。补骨脂素可通过激活内质网应激和 UPR 通路诱导 HepG2 细胞凋亡。Yu 等^[77]研究发现, 补骨脂素显著增加了内质网应激相关标记物如 Grp78、PERK、eIF2 α 、ATF4 和 ATF6 的 mRNA 表达和转录水平; 上调磷酸化 JNK 和 CHOP、Bax 的 mRNA 表达, 表明补骨脂素激活了内质网应激反应并通过 UPR 通路诱导细胞凋亡。

2.5 抑制肝药酶活性

细胞色素 P450 (CYP450) 主要分布于肝微粒体中, 是药物在肝脏中进行氧化代谢的主要酶系, 其中 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4 6 种亚系参与了 90% 的药物代谢。部分毒性药物可通过抑制 CYP450 酶活性来减慢原型药物的代谢转化速率, 引起体内毒性药物的蓄积, 诱发更为严重的毒性损伤^[78]。补骨脂素在肝脏中主要经 CYP450 酶进行代谢, 研究表明, 补骨脂素可体外抑制 HepaRG 细胞和原代人肝细胞中 CYP3A4、CYP1A2 和 CYP2E1 酶活性^[70,79]; 性别相关性抑制大小鼠肝中 CYP2D6 和 CYP2E1 的 mRNA 表达^[80]。提示补骨脂素可能通过抑制

CYP450 酶对其降解速率, 提高肝脏中补骨脂素的分布量, 引发机体肝损伤。

2.6 氨基酸代谢异常

Zhang 等^[81]采用 ¹H-NMR 代谢组学技术结合常规血清生化进行补骨脂素致肝损伤的作用机制探究, 结果发现, 补骨脂素可引起生物体内氨基酸代谢紊乱, 并在血清和肝脏中分别筛选得到 7、9 种肝损伤潜在生物标志物。对差异代谢物进行通路分析得出, 补骨脂素可能是通过干扰缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸在血清和肝脏中的生物合成引起的机体肝损伤。Yu 等^[71]进一步探究发现, 长期给予低剂量补骨脂素会引起雌性大鼠血清中丙氨酸代谢、谷氨酸代谢、尿素循环、葡萄糖-丙氨酸循环、氨循环、甘氨酸和丝氨酸代谢途径的紊乱, 提示补骨脂素可能在抑制游离氨基酸合成蛋白质的同时阻止了其作为底物进入糖异生。

3 结语

补骨脂素具有抗骨质疏松、抗肿瘤、抗氧化和神经保护等药理作用^[82], 在疾病治疗过程中, 通常是由多种途径相互影响、共同发挥治疗的作用。因此全面了解补骨脂素药理作用机制, 可为其进一步的药理研究和制剂研发提供参考。

伴随补骨脂及其复方制剂用药过程中引起的肝脏毒性报道日益增多, 补骨脂肝脏毒性的物质基础也受到学者的广泛关注。现已发现, 补骨脂中补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚具有肝毒性^[83]。补骨脂素可通过影响肝再生、胆汁酸平衡、氧化应激和线粒体功能障碍等途径引起肝毒性。补骨脂诱导的肝毒性也表现在机体胆汁淤积、氧化应激反应和肝再生受到影响等方面, 提示补骨脂素是补骨脂产生肝毒性的物质基础。建议在优化补骨脂炮制减毒方法的过程中重点关注补骨脂素等兼具药效和毒效的成分含量变化情况, 以确保在降低不良反应的同时又能最大程度地发挥其药理作用。

此外, 补骨脂素既具有抗氧化的药理作用又可引起机体过氧化应激反应; 既能缓解肝脏慢性炎症, 抑制炎症推进导致肝纤维化的发生, 又能引发机体肝损伤, 目前暂未有学者对此现象进行探究。补骨脂素的量-效-毒关系和其对肝脏的保护和损伤双重作用机制等问题仍是其药理毒理研究中待解决的关键问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 鲁亚奇, 张晓, 王金金, 等. 补骨脂化学成分及药理作

用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 180-189.

[2] 周璐丽, 曾建国. 独活化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(12): 1739-1748.

[3] 柏桂顺, 王成功, 李江勇, 等. 中药防风活性成分及生理作用研究进展 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(12): 116-117.

[4] 李彩峰, 伊乐泰, 李旻辉. 北沙参化学成分及影响因素研究进展 [J]. 中药材, 2019, 42(7): 1697-1701.

[5] Mohammadian M, Shamsasenjan K, Lotfi Nezhad P, et al. Mesenchymal stem cells: New aspect in cell-based regenerative therapy [J]. *Adv Pharm Bull*, 2013, 3(2): 433-437.

[6] Brown J P, Dempster D W, Ding B Y, et al. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: Off-treatment biopsy study [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(11): 2737-2744.

[7] Li F M, Li Q H, Huang X Q, et al. Psoralen stimulates osteoblast proliferation through the activation of nuclear factor- κ B-mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2385-2391.

[8] 翟远坤, 潘亚磊, 牛银波, 等. 补骨脂素与异补骨脂素对乳鼠颅骨成骨细胞分化成熟影响的比较研究 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(3): 355-360.

[9] Tang D Z, Yang F, Yang Z, et al. Psoralen stimulates osteoblast differentiation through activation of BMP signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(2): 256-261.

[10] 王建华, 郭敏, 郑丽, 等. 补骨脂素干预大鼠成骨细胞骨保护素/核因子 κ B 受体激活因子配体 mRNA 的表达 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37): 6927-6930.

[11] 李颖, 黄宏兴, 白波, 等. 补骨脂素对成骨细胞 Caspase-3、8、9 蛋白和 Bcl-2、Bax、Bid 蛋白的调控机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 336-341.

[12] Huang Y Q, Hou Q K, Su H T, et al. miR-488 negatively regulates osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by psoralen by targeting Runx2 [J]. *Mol Med Report*, 2019, 20(4): 3746-3754.

[13] 韩宇, 郭晏华, 于艳. 补骨脂素介导 Hedgehog 信号通路促进骨髓 MSC 成骨分化作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1133-1137.

[14] 张洪跃, 周潘宇, 汪洋, 等. 补骨脂素对大鼠骨髓间充质干细胞成骨及成脂分化的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(15): 2813-2816.

[15] 杨琳, 曾英, 李劲平, 等. 补骨脂素对去势雌鼠 E₂、ER β 、TNF- α 、IL-17 的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志,

- 2016, 22(4): 387-392.
- [16] 章文娟, 谢保平, 李伟娟, 等. 补骨脂素抑制破骨细胞形成及其机制的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(7): 641-645.
- [17] 李劲平, 谢保平, 章文娟, 等. 补骨脂素通过调控 CD4⁺ T 细胞分化抑制 RAW264.7 向破骨细胞分化和骨吸收 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1228-1234.
- [18] Chai L J, Zhou K, Wang S X, *et al.* Psoralen and bakuchiol ameliorate M-CSF plus RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption via inhibition of AKT and AP-1 pathways *in vitro* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(5): 2123-2133.
- [19] Wang C L, Al-Ani M K, Sha Y Q, *et al.* Psoralen protects chondrocytes, exhibits anti-inflammatory effects on synoviocytes, and attenuates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 229-238.
- [20] Yang L, Sun X, Geng X. Effects of psoralen on chondrocyte degeneration in lumbar intervertebral disc of rats [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(2): 667-670.
- [21] Li X T, Yu C B, Hu Y, *et al.* New application of psoralen and angelicin on periodontitis with anti-bacterial, anti-inflammatory, and osteogenesis effects [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 178.
- [22] 高海南, 刘斌, 刘国良, 等. 补骨脂素对 A β 损伤 PC12 细胞的保护作用研究 [J]. 中药材, 2019, 42(1): 174-177.
- [23] Somani G, Kulkarni C, Shinde P, *et al.* *In vitro* acetylcholinesterase inhibition by psoralen using molecular docking and enzymatic studies [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2015, 7(1): 32-36.
- [24] 王苏雷, 徐运. 补骨脂素调控 MAPK 信号通路抑制 A β 1-42 诱导的神经细胞凋亡及神经炎症 [A] //第十七次全国神经病学学术会议论文集 [C]. 厦门: 中华医学会, 2014: 614.
- [25] 潘永梅, 王建华, 方敬, 等. 补骨脂素对去卵巢痴呆大鼠脑组织海马区的病理形态学影响 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(26): 9-11.
- [26] Yuan Y L, Chiba P, Cai T G, *et al.* Fabrication of psoralen-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles and their reversal effect on drug resistance of cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 1055-1063.
- [27] Huang Q, Cai T, Li Q, *et al.* Preparation of psoralen polymer-lipid hybrid nanoparticles and their reversal of multidrug resistance in MCF-7/ADR cells [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1056-1066.
- [28] Yuan Y L, Cai T G, Callaghan R, *et al.* Psoralen-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles enhance doxorubicin efficacy in multidrug-resistant HepG2 cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 2207-2218.
- [29] 李少鹏, 蔡建通, 翁铭芳, 等. 补骨脂素对前列腺癌 LNCaP-AI 细胞增殖和周期调控及雌激素受体 β 表达的影响 [J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2018, 8(1): 1-5.
- [30] 赵万忠, 程凯, 王晓红, 等. 补骨脂素对乳腺癌耐药细胞株周期和细胞凋亡的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(14): 2111-2115.
- [31] 翁铭芳. 补骨脂素对前列腺癌 PC3 细胞株增殖的抑制作用及其机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [32] 刘继新, 高庆剑, 陆铖, 等. 同分异构体补骨脂素和异补骨脂素对 HepG2 细胞及细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5): 438-441.
- [33] 陈书尚, 翁铭芳, 王水良, 等. 补骨脂素对前列腺癌 LNCaP-AD 细胞增殖的影响及其分子机制研究 [J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2017, 7(4): 219-223.
- [34] Wang X H, Xu C F, Hua Y T, *et al.* Psoralen induced cell cycle arrest by modulating Wnt/ β -catenin pathway in breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14001.
- [35] 沙新海, 邢广琳, 黄强. 补骨脂素对乳腺癌干细胞的毒性作用及 TopoII α 基因 mRNA 和蛋白表达水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(22): 2397-2400.
- [36] 花义同, 王晓红, 许乘风, 等. 补骨脂素逆转谷胱甘肽-S-转移酶 π 介导的乳腺癌干细胞耐药性 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(13): 2003-2008.
- [37] Wang X H, Xu C F, Hua Y T, *et al.* Exosomes play an important role in the process of psoralen reverse multidrug resistance of breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 186.
- [38] Jiang J R, Wang X H, Cheng K, *et al.* Psoralen reverses the P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human breast cancer MCF-7/ADR cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4745-4750.
- [39] Hsieh M J, Chen M K, Yu Y Y, *et al.* Psoralen reverses docetaxel-induced multidrug resistance in A549/D16 human lung cancer cells lines [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 970-977.
- [40] Jin L, Ma X M, Wang T T, *et al.* Psoralen suppresses cisplatin-mediated resistance and induces apoptosis of gastric adenocarcinoma by disruption of the miR196a-HOXB7-HER2 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2803-2827.
- [41] Jiang Z Y, Xiong J. Induction of apoptosis in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells *in vitro* by psoralen from *Psoralea corylifolia* [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1075-1081.
- [42] Wang X M, Peng P K, Pan Z Q, *et al.* Psoralen inhibits

- malignant proliferation and induces apoptosis through triggering endoplasmic reticulum stress in human SMMC7721 hepatoma cells [J]. *Biol Res*, 2019, 52: 34.
- [43] 闫伟伟, 章永红, 刘军楼, 等. 补骨脂素对胃癌细胞株 BGC-803 增殖和凋亡的影响及其机制 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(10): 1064-1067.
- [44] Wang X H, Cheng K, Han Y, *et al.* Effects of psoralen as an anti-tumor agent in human breast cancer MCF-7/ADR cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(5): 815-822.
- [45] 余绍蕾, 白莉, 蔡宇. 补骨脂素对肿瘤血管内皮细胞抑制作用的实验研究 [J]. 数理医药学杂志, 2013, 26(4): 458-459.
- [46] 张引红, 李美宁, 王春芳, 等. 补骨脂素对类风湿性关节炎小鼠模型的免疫调节作用 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(2): 207-210.
- [47] Du M Y, Duan J X, Zhang C Y, *et al.* Psoralen attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through inhibiting myofibroblast activation and collagen deposition [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(1): 98-107.
- [48] Jin H L, Wang L M, Xu C Q, *et al.* Effects of psoraleae fructus and its major component psoralen on Th2 response in allergic asthma [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(3): 665-678.
- [49] 李笑甜, 周薇, 宋忠臣. 补骨脂素和异补骨脂素对人牙周膜细胞的抗炎作用 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2018, 38(2): 128-132.
- [50] 柴丽娟, 王安红, 徐金虎, 等. 补骨脂 4 种组分对 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞炎症因子的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(4): 360-363.
- [51] Liu T, Li N, Yan Y Q, *et al.* Recent advances in the anti-aging effects of phytoestrogens on collagen, water content, and oxidative stress [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(3): 435-447.
- [52] 赵丕文, 牛建昭, 王继峰, 等. 补骨脂素的植物雌激素作用及其机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 59-63.
- [53] 崔悦, 单孟瑶, 张丽宏, 等. 补骨脂素对 A375 细胞黑色素合成及 ER/MAPK 信号通路调控机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 153-158.
- [54] 王月莹, 刘斌, 雷双媛, 等. 补骨脂素对 A375 细胞黑色素合成的影响及 p38-MAPK 信号通路调控机制的研究 [J]. 中药材, 2018, 41(10): 2408-2412.
- [55] 王帅, 耿放, 张明磊, 等. 补骨脂素对 A375 细胞黑色素合成及相关细胞信号通路调控的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(6): 704-708.
- [56] 傅云, 廖建, 王业秋, 等. 补骨脂素对 UVB 诱导 HaCaT 细胞凋亡及相关细胞因子表达的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37(9): 30-34.
- [57] 李建民, 杨柳, 王业秋, 等. 补骨脂素对中波紫外线导致人皮肤 HaCaT 细胞光老化的保护作用 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 214-219.
- [58] 胡中花, 祁永华, 熊辉, 等. 补骨脂素对人皮肤成纤维细胞衰老相关基因的调控作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(6): 751-754.
- [59] Seo E, Lee E K, Lee C S, *et al.* *Psoralea corylifolia* L. seed extract ameliorates streptozotocin-induced diabetes in mice by inhibition of oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 897296.
- [60] Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 2-15.
- [61] Seo E, Kang H, Oh Y, *et al.* *Psoralea corylifolia* L. seed extract attenuates diabetic nephropathy by inhibiting renal fibrosis and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): 828.
- [62] Kassahun Gebremeskel A, Wijerathne T D, Kim J H, *et al.* *Psoralea corylifolia* extract induces vasodilation in rat arteries through both endothelium-dependent and -independent mechanisms involving inhibition of TRPC₃ channel activity and elaboration of prostaglandin [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 2136-2144.
- [63] 瞿晶田, 王家龙, 柴士伟, 等. 补骨脂素和补骨脂酚舒张血管的作用机制研究 [J]. 中国药房, 2019, 30(24): 3364-3368.
- [64] 钟佩茹, 高秀梅, 陈彤, 等. 补骨脂素对人脐静脉内皮细胞活力及 TNF- α 诱导组织因子产生的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2247-2249.
- [65] Cho H, Jun J Y, Song E K, *et al.* Bakuchiol: a hepatoprotective compound of *Psoralea corylifolia* on tacrine-induced cytotoxicity in Hep G2 cells [J]. *Planta Med*, 2001, 67(8): 750-751.
- [66] 周姗姗, 鄢素琪, 熊小丽, 等. 补骨脂素和异补骨脂素下调 NF- κ B 活性改善 LO2 细胞脂代谢紊乱的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(10): 2118-2123.
- [67] Kong L D, Tan R X, Woo A Y H, *et al.* Inhibition of rat brain monoamine oxidase activities by psoralen and isopsoralen: Implications for the treatment of affective disorders [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2001, 88(2): 75-80.
- [68] Xu Q, Pan Y, Yi L T, *et al.* Antidepressant-like effects of psoralen isolated from the seeds of *Psoralea corylifolia* in the mouse forced swimming test [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(6): 1109-1114.
- [69] Xia Q, Wei L Y, Zhang Y, *et al.* Psoralen induces developmental toxicity in zebrafish embryos/larvae through oxidative stress, apoptosis, and energy

- metabolism disorder [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1457.
- [70] Wang X, Lou Y J, Wang M X, *et al.* Furocoumarins affect hepatic cytochrome P450 and renal organic ion transporters in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(1): 67-77.
- [71] Yu Y L, Wang P L, Yu R L, *et al.* Long-term exposure of psoralen and isopsoralen induced hepatotoxicity and serum metabolites profiles changes in female rats [J]. *Metabolites*, 2019, 9(11): E263.
- [72] Wang Y, Zhang H, Jiang J M, *et al.* Hepatotoxicity induced by psoralen and isopsoralen from *Fructus psoraleae*: Wistar rats are more vulnerable than ICR mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 133-140.
- [73] 乔露瑶, 张晓伟. “异常肝再生”的发生机制及其在肝纤维化治疗中的作用 [J/OL]. 药科学报, [2020-01-16]. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-0282.html>.
- [74] Zhou W, Chen X, Zhao G L, *et al.* Psoralen induced liver injury by attenuating liver regenerative capability [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1179.
- [75] 梁佩诗, 周旺, 江振洲, 等. 补骨脂素通过延缓肝再生加重四氯化碳所致肝毒性的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2916-2923.
- [76] Lee M T, Lin W C, Yu B, *et al.* Antioxidant capacity of phytochemicals and their potential effects on oxidative status in animals - A review [J]. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2017, 30(3): 299-308.
- [77] Yu Y L, Yu R L, Men W J, *et al.* Psoralen induces hepatic toxicity through PERK and ATF6 related ER stress pathways in HepG2 cells [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2020, 30(1): 39-47.
- [78] 侯健, 孙娥, 宋捷, 等. 肝脏药物代谢酶 CYP450 与中药肝毒性的关系 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2774-2780.
- [79] Liu Y T, Flynn T J. CYP3A4 inhibition by *Psoralea corylifolia* and its major components in human recombinant enzyme, differentiated human hepatoma HuH-7 and HepaRG cells [J]. *Toxicol Rep*, 2015, 2: 530-534.
- [80] 王昭昕, 翟玉霞, 于英莉, 等. 补骨脂素对大小鼠肝 CYP450 酶 4 种亚型表达的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 733.
- [81] Zhang Y, Wang Q, Wang Z X, *et al.* A study of NMR-based hepatic and serum metabolomics in a liver injury sprague-dawley rat model induced by psoralen [J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31(9): 852-860.
- [82] 陈楠楠, 张晨, 向阳, 等. 补骨脂素加长波紫外线光化学疗法诱导人白血病细胞凋亡时对线粒体膜电位的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 252-254.
- [83] 白茹玉, 张盼阳, 毕亚男, 等. 补骨脂素和异补骨脂素的急性毒性和相互作用 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1068-1072.

[责任编辑 崔艳丽]