

水飞蓟宾及其衍生物生物活性及作用机制的研究进展

张志鹏¹, 孟艳秋^{1*}, 王 赓²

1. 沈阳化工大学制药与生物工程学院, 辽宁 沈阳 100142

2. 沈阳化工大学 分析测试中心, 辽宁 沈阳 100142

摘 要: 水飞蓟宾从水飞蓟 *Silybum marianum* 的种子中提取分离得到, 属于黄酮木脂素类化合物, 临床上常用于治疗急、慢性肝炎或肝功能异常的恢复。近年来研究发现水飞蓟宾具有抗肿瘤和抗代谢功能失调作用, 通过调节活性氧水平实现对肿瘤的抑制作用, 对糖尿病的治疗作用主要是通过保护靶器官和提高胰高血糖素样肽受体的表达实现的。对水飞蓟宾及其衍生物在治疗肝病、肿瘤、糖尿病等方面的生物活性及作用机制的研究进展进行综述, 为深入研究水飞蓟宾及其衍生物的生物活性以及拓展其临床应用提供依据。

关键词: 水飞蓟; 水飞蓟宾; 衍生物; 抗氧化; 抗肿瘤; 糖尿病

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)12-3717-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.12.030

Research progress on biological activities and mechanism of silybin and their derivatives

ZHANG Zhi-peng¹, MENG Yan-qi¹, WANG Zan²

1. School of Pharmacy and Bioengineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 100142, China

2. Analysis and Test Center, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 100142, China

Abstract: Silybin originates from the seeds of *Silybum marianum*, and belongs to the flavonoid lignin family. Clinically, silybin is used in treatment of acute and chronic hepatitis or recovery of abnormal liver function. In recent years, studies have found that silybin has anti-tumor and anti-metabolic dysfunction effects. Moreover, the inhibitory effect on tumor can be achieved by regulating the level of reactive oxygen species. Some studies have shown that the therapeutic effect of silybin on diabetes can be achieved by protecting target organs and increasing the expression of glucagon-like peptide receptor. Research progress on biological activities and mechanism of silybin and their derivatives in treatment of liver disease, tumor, diabetes mellitus were described and discussed in detail in this paper, which provide a reference for studying the biological activity of silybin and their derivatives and expanding their clinical application.

Key words: *Silybum marianum* (L.) Gaertn.; silybin; derivative; anti-oxidation; anti-tumor; diabetes

水飞蓟宾属于黄酮木脂素类化合物, 从水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 的种子中提取分离得到。水飞蓟宾由 2 种非对映异构体水飞蓟宾 A (2R,3R,10R,11R) 和水飞蓟宾 B (2R,3R,10S,11S) 等比例混合组成^[1], 具有多种生物活性, 尤为突出的是保护肝脏和清除自由基的作用。研究发现, 水飞蓟宾对非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 的疗效已有临床验证。水飞蓟宾治疗前列腺癌已进入临床试验阶段^[2]。此外,

水飞蓟宾对糖尿病也具有一定的治疗作用。本文主要对水飞蓟宾及其衍生物的生物活性及作用机制的研究进展进行综述。

1 护肝作用

1.1 水飞蓟宾治疗 NASH

马来西亚隆坡医院开展了水飞蓟宾治疗 NASH 的临床试验, 结果表明, 试验效果理想^[3], 但没有明确作用机制。

1.1.1 抗炎与抗氧化作用 水飞蓟宾对 NASH 的治

收稿日期: 2020-10-26

基金项目: 辽宁省重点研发计划项目 (2019JH2/10300034); 沈阳化工大学重点攻关项目 (LDB2019001)

作者简介: 张志鹏, 硕士, 主要从事天然产物的结构修饰及生物活性研究。

*通信作者: 孟艳秋, 教授, 硕士生导师。Tel: (024)89383903 E-mail: myq6581@163.com

疗作用依赖于抗氧化与抗炎作用相互协同。在双酚 A 诱导类固醇激素代谢导致的细胞增殖 NASH 模型中, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 与磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 通路被激活, 导致肝脏发生氧化应激与炎症损伤, 水飞蓟宾能够抑制这一过程, 并同时激活半胱氨酸蛋白酶-3 (cysteine proteinase-3, Caspase-3) 促进增殖细胞凋亡^[4]。核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 是一条经典的炎症通路, 水飞蓟宾抑制 *O*-N-乙酰葡萄糖胺糖基化 (glycosylation of *O*-N-acetylglucosamine, *O*-GlcNAcylation) 可降低 NF- κ B 及其下游的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL)-6、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的过度表达, 减轻 NASH 炎症反应, 从而改善肝脏功能^[5]。此外, 在棕榈酸酯诱导的小鼠 NASH 模型中, 较小剂量的水飞蓟宾即可恢复由棕榈酸酯引起的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 水平降低, 从而激活 2 型去乙酰化酶 (sirtuin type 2, SIRT2) 通路并调控其下游蛋白, 最终抑制 IL-1 β 炎性因子的产生, 从而抑制炎症反应^[6]。水飞蓟宾也可通过抑制聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶 (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP) 的激活, 恢复 NAD⁺水平, 增加 SIRT1 与腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 的表达与活性对抗炎症治疗 NASH^[7]。

水飞蓟宾对氧化应激与炎症的抑制作用极大程度地依赖于降低组织活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平实现。Ou 等^[8]研究发现水飞蓟宾通过激活核因子相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路, 可直接降低 ROS 水平, 减轻 ROS 对肝脏的氧化损伤。另一方面, 游离脂肪酸氧化可导致 ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 增加, 并导致炎症通路被激活, 水飞蓟宾作为天然抗氧化剂能降低 ROS 水平, 进而抑制下游的 NF- κ B (p50/p65 亚型) 与 p65 下游的 iNOS 表达与活性, 从而对抗炎症^[9]。

1.1.2 调节脂代谢 水飞蓟宾可在一定程度上抑制胆固醇代谢酶 CYP27A1 活性和核转录因子法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-

activated receptors γ , PPAR γ)、肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 表达, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (6-phosphate glucose dehydrogenase, G6PD)、脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein, FABP4)、脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL)、分化簇 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 水平, 从而抑制脂肪生成, 最终降低三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平^[10]。硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearyl coenzyme A dehydrogenase-1, SCD-1) 是一种将饱和脂肪酸 (saturated fatty acid, SFA) 转化为单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA) 的酶, 水飞蓟宾可显著增强 (甚至明显高于对照组) SCD-1 的表达与活性, 调节脂代谢, 缓解 NASH^[9]。

在脂质代谢方面, 上调 PPAR α 、PPAR δ 水平可促进脂质分解, 脂肪酸引起的固醇调节元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1) 过表达可被水飞蓟宾逆转, 使得其下游的脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FAS) 被降低至正常水平, 且负责调控脂肪代谢的肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A (recombinant carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 表达水平提高, 这一机制也被认为是水飞蓟宾减轻肝脏脂质堆积与过氧化的主要途径^[7]。此外, 在多种 NASH 动物模型中, 水飞蓟宾能激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK), 调控其下游代谢, 同时, 下调 PI3K-Akt 增加 2-[N-(7-硝基苯并-2-氧杂-1,3-二唑-4-基)-2-脱氧-D-葡萄糖 [2-[N-(7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)amino]-2-deoxy-D-glucose, 2-NBDG] 的摄取, 在一定程度上改善脂质/胆固醇在肝脏的堆积从而对抗 NASH^[11]。

1.1.3 改善线粒体功能 在 NASH 模型中可明显观察到线粒体形态与功能的改变, 水飞蓟宾可增加线粒体体积, 改善线粒体嵴功能, 增加细胞线粒体 CPT-1 与微粒体 CYP2E1 的表达, 对抗脂肪酸诱导的线粒体损伤与脂肪酸依赖性脂质过氧化 (降低丙二醛水平) 及 DNA 氧化损伤 [提高脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 (apurinic-apyrimidinendonuclease 1, APE1) 和 DNA 指导聚合酶 (recombinant polymerase DNA directed gamma, Polg) 的表达], 并增加过氧化氢酶活性, 极大程度地恢复线粒体功能^[12]。水飞蓟宾通过作用线粒体功能蛋白极长链酰基辅酶 A 脱氢酶 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD) 及解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2), 抑制环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 活

性,同时,上调脂代谢调控因子 miR-122 表达水平,进而增加了水通道蛋白 9 (aquaporin protein-9 polypeptide, AQP9) 的表达与甘油通透性,从而增强细胞内外的脂质交流缓解细胞脂质负担,且有报道提示, AQP9 可能是水飞蓟宾治疗 NASH 的新型靶标^[13]。

上述研究表明,在 NASH 疾病发展过程中,水飞蓟宾主要通过 ROS 和 PPAR α 、 δ 、 γ 抑制炎症反应与脂代谢紊乱,缓解甚至逆转 NASH 病程发展(图 1),为临床上应用水飞蓟宾治疗 NASH 提供理论基础。

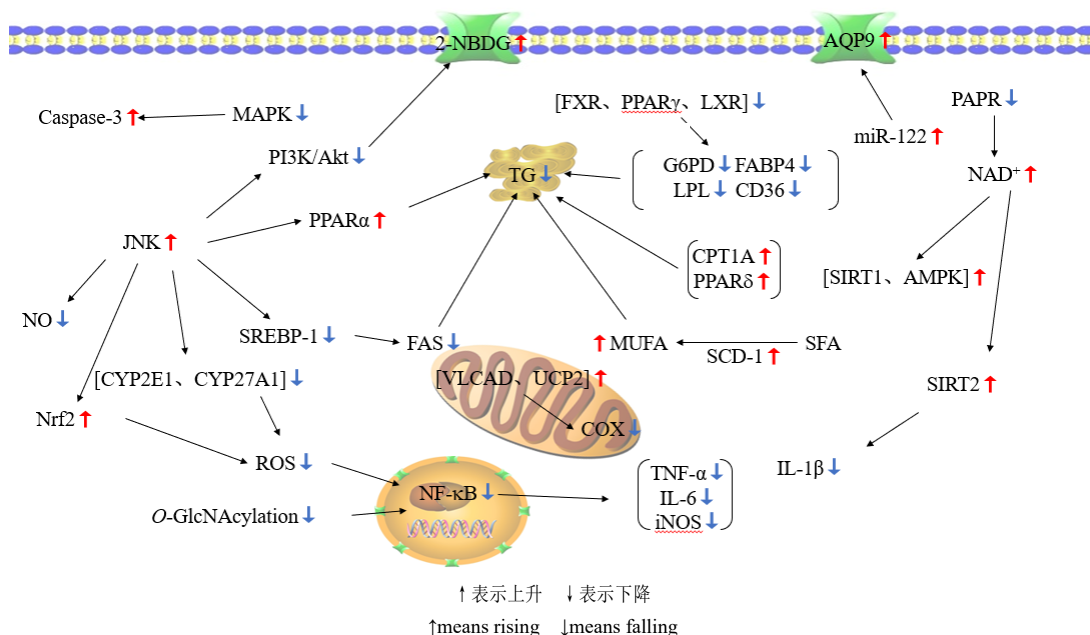


图 1 水飞蓟宾治疗 NASH 的机制

Fig. 1 Mechanism of silybin in treatment of NASH

1.2 水飞蓟宾治疗肝炎

水飞蓟宾临床上目前被用于解救蘑菇中毒与治疗急慢性肝病^[14]。近年来,对水飞蓟宾护肝作用有了更深入的研究。在硫代乙酰胺诱导的大鼠肝炎模型中,水飞蓟宾可抑制 NF- κ B 通路,使血清 TNF- α 、IL-6 水平降低,并可逆转硫代乙酰胺诱导的丙二醛水平升高,但对肝脏还原型谷胱甘肽无明显影响,这表明水飞蓟宾的治疗肝炎作用主要通过抗炎而不是抗氧化过程。

1.3 水飞蓟宾抗肝纤维化

肝炎可能继续发展形成肝纤维化,导致肝脏进一步损伤。在大鼠肝纤维化模型中,水飞蓟宾 100 mg/kg 可显著下调肝组织中天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、血清碱性磷酸酶水平,激活超氧化物歧化酶与过氧化氢酶活性、逆转三磷酸腺苷酶活性下降与羟脯氨酸和胶原蛋白水平的升高,提示水飞蓟宾具有保肝与抗纤维化的作用^[15]。血小板活化因子是一种广泛的炎症因子,可引起肝硬化及纤维化,溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶(lysophosphatidylcholine, LPCAT)在血小板活化因子重构过程中扮演重要角

色,水飞蓟宾可激活肝硬化大鼠 LPCAT1 与 LPCAT2 的活性与表达,缓解血小板活化因子对肝脏的损伤从而抑制肝纤维化^[16]。此外,基质金属蛋白酶 MMP-2/9 (matrix metalloproteinase-2/9, MMP-2/9) 作为一种参与胶原降解的主要蛋白酶,在 NASH 肝炎向肝纤维化发展过程中同样具有关键作用,在游离脂肪酸诱导的 NASH 肝癌 Huh7 细胞中,水飞蓟宾可上调 MMP-2/9 的表达并恢复其生物活性^[17]。这 2 项研究提示 LPCAT 或 MMP-2/9 可能是水飞蓟宾治疗肝纤维化的重要靶点。

1.4 水飞蓟宾衍生物的抗氧化作用

2,3-脱氢水飞蓟宾(2,3-dehydrosilybin, DHS)是水飞蓟宾抗氧化衍生物中最具代表性的化合物之一。在 2,2-联苯基-1-苦基肼基(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, PDDH)法抗氧化实验中, DHS 对自由基的清除能力是水飞蓟宾的 25 倍^[18],根据密度泛函原理, DHS 结构中扩大的电子共轭体系使其成为更好的电子供体对抗自由基^[19]。在四氯化碳诱导异型组蛋白(DNA 损伤标志物)水平升高的大鼠肝细胞损伤模型中, DHS 可通过部分降低 ROS 水

平与活性抑制脂质过氧化对 DNA 造成的损伤, 并且降低血清中 TNF- α 、IL-6、 γ 干扰素、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和 iNOS 的表达水平, 提示 DHS 作为较水飞蓟宾更强的抗氧化剂同样可通过减轻氧化应激与炎症反应对抗肝损伤^[20]。

水飞蓟宾衍生物 **1**~**7**、**10**、**11** (图 2) 可能作为更好的抗氧化剂对抗肝脏或其他组织的氧化应激损

伤^[21-26]。Gazák 等^[27]在采用 PDDH 法对水飞蓟宾中羟基抗氧化作用时发现, C-20-OH 是抗氧化、清除自由基的必须基团, C-7-OH 的存在会降低水飞蓟宾的抗氧化能力。其他研究显示, 对 C-20-OH 进行修饰, 如衍生物 **2**、**3**、**5**, 在大鼠肝脏匀浆脂质过氧化实验中均表现出较水飞蓟宾更好的抗氧化活性, 这可能是由于抗氧化测定方式不同造成的系统差异。

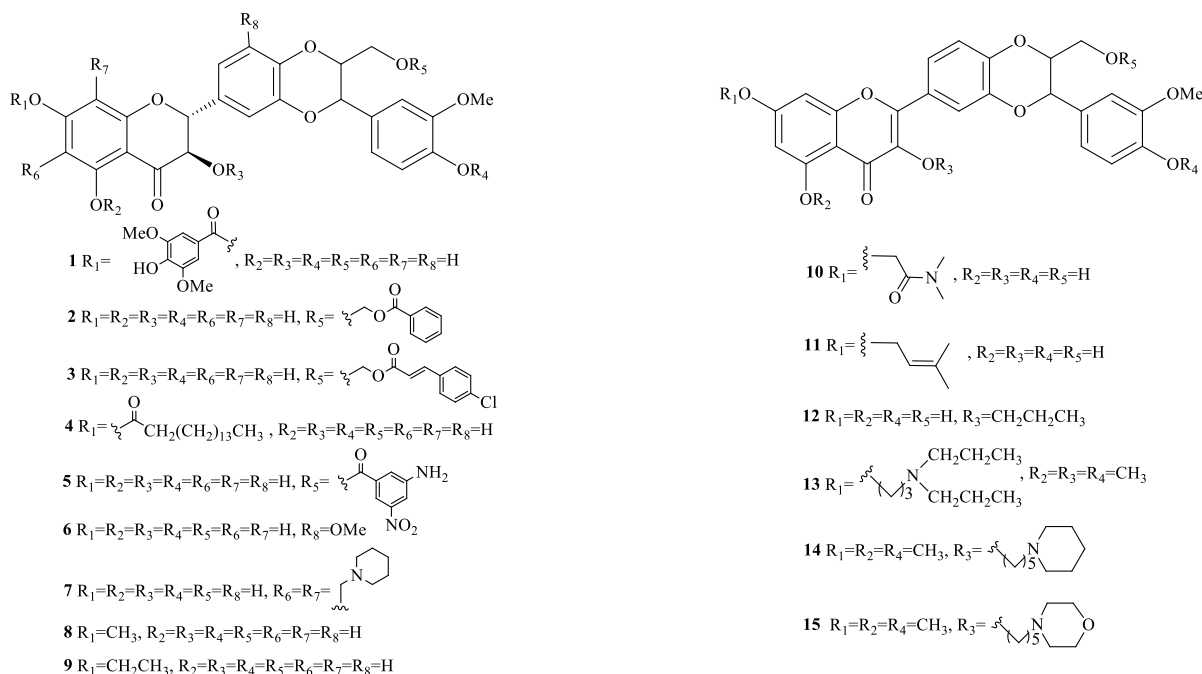


图 2 水飞蓟宾衍生物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of silybin derivatives

2 抗肿瘤作用

2.1 水飞蓟宾抗肿瘤作用机制

水飞蓟宾的抗肿瘤机制复杂 (表 1), 其中通过增加肿瘤细胞 ROS 水平, 使癌细胞发生快速氧化应激, 导致细胞死亡是水飞蓟宾最主要的抗肿瘤机制。研究发现, 水飞蓟宾诱导 ROS 水平的升高与细胞内钙离子蓄积有关, 大量钙离子可能影响线粒体功能导致 ROS 的过量释放, 因为细胞外钙离子螯合剂可阻断水飞蓟宾诱导的 ROS 水平增加^[37]。研究发现, 水飞蓟宾增加胰腺癌细胞线粒体中细胞色素 C 水平, 进而诱导 ROS 的产生, 致使细胞发生快速氧化应激死亡^[38]。Zheng 等^[39]在乳腺癌 MCF-7 细胞中发现大剂量 (200~300 $\mu\text{mol/L}$) 水飞蓟宾诱导的细胞死亡过程存在 2 种相互冲突的机制: 一方面水飞蓟宾可通过下调雌激素受体 α 表达增强细胞自噬凋亡; 另一方面水飞蓟宾诱导的 ROS 上调可对抗自噬过程。早在 2012 年, Yu 等^[40]在人表皮样癌 A431

细胞中发现水飞蓟宾 200~500 $\mu\text{mol/L}$ 作用 24 h/48 h 可降低细胞 ROS 水平, 在诱导细胞死亡过程中发

表 1 水飞蓟宾在不同癌细胞中的分子靶点/通路

Table 1 Molecular targets/pathways of silybin in different cancer cells

靶点/通路	肿瘤类型	影响	文献
Notch 通路	肝细胞癌	下调	28
凋亡抑制蛋白	喉鳞癌	下调	29
β -连环蛋白	结直肠癌	下调	30
MAPK1/2	黑色素瘤	下调	31
纤维黏连蛋白	前列腺癌	下调	32
Hedgehog 通路	基底细胞癌	下调	33
Akt	结直肠癌	下调	34
血管内皮生长因子受体	前列腺癌	下调	35
MMP-9	肾癌	下调	36
动力蛋白相关蛋白 1	乳腺癌	上调	2

面水飞蓟宾充当了抗氧化剂角色通过降低线粒体体现，线粒体膜电位下降导致线粒体功能障碍，一方面呼吸作用与增加谷胱甘肽的表达降低了 ROS 水平；另一方面水飞蓟宾增加了细胞内 NO 水平，诱导细胞自噬与凋亡。这些研究表明，水飞蓟宾在抗肿瘤过程中对 ROS 的影响具有“双刃剑”的作用，这一现象的发生可能具有细胞差异性，但是否存在剂量差异性还未得到证实。

2.2 水飞蓟宾衍生物的抗肿瘤作用

近年来，水飞蓟宾衍生物的抗肿瘤作用也受到广泛关注，研究发现多种水飞蓟宾衍生物（8、9、12~15，图 2），表现出较水飞蓟宾更强的抗肿瘤活性，见表 2。

表 2 水飞蓟宾衍生物对不同肿瘤细胞株的抑制活性
Table 2 Inhibitory activity of silybin derivatives on different cancer cells

化合物	细胞株	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)	文献
12	前列腺癌 PC-3 细胞	1.71	41
8	肝癌 Huh7.5.1 细胞	9.50	42
8	前列腺 LNCaP 细胞	0.44	42
9	LNCaP 细胞	0.35	42
13	PC-3 细胞	2.03	43
14	前列腺癌 DU145 细胞	2.69	43
15	DU145 细胞	3.06	43

关于水飞蓟宾衍生物抗肿瘤活性提高的原因，认为可能与衍生物结构中引入了烷基等脂溶性基团导致化合物脂溶性增加有关。遗憾的是国内外对衍生物抗肿瘤机制的研究还未展开。

3 治疗糖尿病

3.1 降低血糖

胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）是一种肠道 L 细胞分泌的肠促胰岛素，激动 GLP-1 受体（GLP-1 receptor，GLP-1R），具有降低血糖、保护胰岛 β 细胞等作用，但内源性 GLP-1 或人工合成类肽半衰期极短。水飞蓟宾能增加十二指肠 GLP-1R 数量的表达，降低肝脏葡萄糖的产生，从而有效降低血糖^[44]。此外，水飞蓟宾与 DHS 均可通过直接与葡萄糖转运蛋白（glucose transporters，GLUT）相互作用抑制细胞对葡萄糖摄取，该作用为水飞蓟宾或 DHS 的葡萄糖饥饿疗法抗肿瘤提供了理论基础，并提示水飞蓟宾及 DHS 可能作用于肠道 GLUT 抑制葡萄糖吸收治疗糖尿病^[45]。

3.2 保护靶器官

水飞蓟宾可保护雌激素受体，增强雌激素受体的表达与激活，并通过促进细胞自噬与抑制凋亡途径保护胰岛细胞免受 TNF-α 与 IL-1β 所致的细胞损伤^[46]，还可保护胰腺 β 细胞免受由胰淀素与 β-淀粉样蛋白诱导产生的 ROS 和 RNS 对细胞造成的损伤^[47]，同时促进 SIRT-1 表达，生理性恢复自噬，逆转高血糖，修复受损胰腺 β 细胞^[48]，因此水飞蓟宾在胰腺保护过程中，可能具有积极作用。此外，水飞蓟宾通过上调胰岛素诱导基因 1（insulin induced gene，Insig-1），进而抑制 SREBP-1c 的表达，调控下游一系列信号通路，可改善胰岛 β 细胞功能障碍，阻断细胞凋亡恢复细胞活力，促进胰岛素分泌并抑制脂质合成^[49]。由链脲佐菌素介导的糖尿病大鼠 DNA 损伤情况在水飞蓟宾治疗组中被明显改善，这得益于水飞蓟宾优良的抗氧化活性尤其是对羟基自由基的高反应性，这能保护 DNA 免受 ROS 损伤，一定程度上解释了水飞蓟宾恢复胰岛素分泌的机制^[50]。

3.3 治疗糖尿病并发症

高糖环境对血管内皮细胞的损伤是糖尿病的主要并发症，不对称二甲基精氨酸是 NOS 的内源性抑制剂，水飞蓟宾通过降低血管内不对称二甲基精氨酸水平，显著改善糖尿病小鼠内皮功能障碍^[51]。此外，单独使用水飞蓟宾即可恢复还原型谷胱甘肽与抗氧化酶活性，保护血管内皮细胞免受氧化应激损伤^[52]。另一方面，糖尿病可引起肾脏慢性病变甚至纤维化，水飞蓟宾通过激活 Akt 信号通路，降低糖原合成酶激酶-3β、细胞凋亡因子与 Caspase-3 水平，保护肾脏免受高糖诱导的损伤，而在肾纤维化过程中，水飞蓟宾降低了以 I 型胶原、纤维连接蛋白及 α 平滑肌肌动蛋白为代表的纤维化标志物，并下调 NF-κB 表达水平抑制糖尿病肾病及纤维化^[53-54]。

4 结语与展望

水飞蓟宾对多种疾病表现出良好的治疗效果，由于其抗炎、抗纤维化与稳定细胞膜作用机制的清晰，水飞蓟宾临床治疗适应症可能进一步扩大。在抗肿瘤方面，水飞蓟宾天然的低毒性优势，具有极大的发展潜力，但对其作用机制有待进一步研究。水飞蓟宾的抗糖尿病活性也是目前的研究热点之一。对水飞蓟宾研究的难点是如何高效的分离水飞蓟宾非对映异构体，这对于研究水飞蓟宾 A、B 的生物活性及确定异构体中有效的分子构象至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Smith W A, Lauren D R, Burgess E J, *et al.* A silychristin isomer and variation of flavonolignan levels in milk thistle (*Silybum marianum*) fruits [J]. *Planta Med*, 2005, 71(9): 877-880.
- [2] Si L L, Liu W W, Hayashi T, *et al.* Silibinin-induced apoptosis of breast cancer cells involves mitochondrial impairment [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671: 42-51.
- [3] Wah Kheong C, Nik Mustapha N R, Mahadeva S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12): 1940-1949.
- [4] Lama S, Vanacore D, Diano N, *et al.* Ameliorative effect of Silybin on bisphenol A induced oxidative stress, cell proliferation and steroid hormones oxidation in HepG2 cell cultures [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3228.
- [5] Lee S J, Nam M J, Lee D E, *et al.* Silibinin ameliorates O-GlcNAcylation and inflammation in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): E2165.
- [6] Zhang B L, Xu D, She L L, *et al.* Silybin inhibits NLRP3 inflammasome assembly through the NAD⁺/SIRT2 pathway in mice with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 757-767.
- [7] Salomone F, Barbagallo I, Godos J, *et al.* Silibinin restores NAD⁺ levels and induces the SIRT1/AMPK pathway in non-alcoholic fatty liver [J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): E1086.
- [8] Ou Q, Weng Y Y, Wang S W, *et al.* Silybin alleviates hepatic steatosis and fibrosis in NASH mice by inhibiting oxidative stress and involvement with the NF- κ B pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3398-3408.
- [9] Salamone F, Galvano F, Cappello F, *et al.* Silibinin modulates lipid homeostasis and inhibits nuclear factor κ B activation in experimental nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Transl Res*, 2012, 159(6): 477-486.
- [10] Suguro R, Pang X C, Yuan Z W, *et al.* Combinational application of silybin and tangeretin attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice via modulating lipid metabolism [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104519.
- [11] Liu Y Y, Yu Q Q, Chen Y. Effect of silibinin on CFLAR-JNK pathway in oleic acid-treated HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 716-723.
- [12] Vecchione G, Grasselli E, Cioffi F, *et al.* The nutraceutical silybin counteracts excess lipid accumulation and ongoing oxidative stress in an *in vitro* model of non-alcoholic fatty liver disease progression [J]. *Front Nutr*, 2017, 4: 42.
- [13] Baldini F, Portincasa P, Grasselli E, *et al.* Aquaporin-9 is involved in the lipid-lowering activity of the nutraceutical silybin on hepatocytes through modulation of autophagy and lipid droplets composition [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(3): 158586.
- [14] Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, *et al.* Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002, 40(6): 715-757.
- [15] Ezhilarasan D, Karthikeyan S, Vivekanandan P. Ameliorative effect of silibinin against N-nitrosodimethylamine-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 34(3): 1004-1013.
- [16] Stanca E, Serviddio G, Bellanti F, *et al.* Down-regulation of LPCAT expression increases platelet-activating factor level in cirrhotic rat liver: Potential antiinflammatory effect of silybin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 2019-2026.
- [17] Anfusio B, Giraudi P J, Tiribelli C, *et al.* Silybin modulates collagen turnover in an *in vitro* model of NASH [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): E1280.
- [18] Gazák R, Svobodová A, Psotová J, *et al.* Oxidised derivatives of silybin and their antiradical and antioxidant activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(21): 5677-5687.
- [19] Reina M, Martínez A. Silybin and 2,3-dehydrosilybin flavonolignans as free radical scavengers [J]. *J Phys Chem B*, 2015, 119(35): 11597-11606.
- [20] Cho B O, Ryu H W, So Y, *et al.* Hepatoprotective effect of 2,3-dehydrosilybin on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats [J]. *Food Chem*, 2013, 138(1): 107-115.
- [21] Yang L X, Huang K X, Li H B, *et al.* Design, synthesis, and examination of neuron protective properties of alkenylated and amidated dehydro-silybin derivatives [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(23): 7732-7752.
- [22] Yang L X, Gong J X, Wang F, *et al.* Synthesis and antioxidant evaluation of novel silybin analogues [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2006, 21(4): 399-404.
- [23] Wang F, Huang K X, Yang L X, *et al.* Preparation of C-23 esterified silybin derivatives and evaluation of their lipid peroxidation inhibitory and DNA protective properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(17): 6380-6389.
- [24] Schramm S, Huang G Z, Gunesch S, *et al.* Regioselective synthesis of 7-O-esters of the flavonolignan silibinin and SARs lead to compounds with overadditive neuroprotective

- effects [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 146: 93-107.
- [25] Huang K X, Gong J X, Xiong W, *et al.* Preparation of silybin 23-esters and evaluation of their inhibitory ability against LPO and DNA protective properties [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20(9): 1030-1033.
- [26] Gazák R, Purchartová K, Marhol P, *et al.* Antioxidant and antiviral activities of silybin fatty acid conjugates [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(3): 1059-1067.
- [27] Gazák R, Sedmera P, Vrbacký M, *et al.* Molecular mechanisms of silybin and 2, 3-dehydrosilybin antiradical activity: Role of individual hydroxyl groups [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(6): 745-758.
- [28] Zhang S, Yang Y, Liang Z X, *et al.* Silybin-mediated inhibition of Notch signaling exerts antitumor activity in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83699.
- [29] Bang C I, Paik S Y, Sun D I, *et al.* Cell growth inhibition and down-regulation of survivin by silibinin in a laryngeal squamous cell carcinoma cell line [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117(10): 781-785.
- [30] Velmurugan B, Gangar S C, Kaur M, *et al.* Silibinin exerts sustained growth suppressive effect against human colon carcinoma SW480 xenograft by targeting multiple signaling molecules [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(10): 2085-2097.
- [31] Lee M H, Huang Z N, Kim D J, *et al.* Direct targeting of MEK1/2 and RSK2 by silybin induces cell-cycle arrest and inhibits melanoma cell growth [J]. *Cancer Prev Res*, 2013, 6(5): 455-465.
- [32] Deep G, Kumar R, Jain A K, *et al.* Silibinin inhibits fibronectin induced motility, invasiveness and survival in human prostate carcinoma PC3 cells via targeting integrin signaling [J]. *Mutat Res*, 2014, 768: 35-46.
- [33] Dheeraj A, Rigby C M, O'Bryant C L, *et al.* Silibinin treatment inhibits the growth of hedgehog inhibitor-resistant basal cell carcinoma cells via targeting EGFR-MAPK-Akt and hedgehog signaling [J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(4): 999-1007.
- [34] Singh R P, Gu M, Agarwal R. Silibinin inhibits colorectal cancer growth by inhibiting tumor cell proliferation and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 2043-2050.
- [35] Deep G, Gangar S C, Rajamanickam S, *et al.* Angiopreventive efficacy of pure flavonolignans from milk thistle extract against prostate cancer: Targeting VEGF-VEGFR signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34630.
- [36] Liang L, Li L, Zeng J, *et al.* Inhibitory effect of silibinin on EGFR signal-induced renal cell carcinoma progression via suppression of the EGFR/MMP-9 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(3): 999-1005.
- [37] Kim K W, Choi C H, Kim T H, *et al.* Silibinin inhibits glioma cell proliferation via Ca^{2+} /ROS/MAPK-dependent mechanism *in vitro* and glioma tumor growth *in vivo* [J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(8): 1479-1490.
- [38] Zhang X K, Jiang J W, Chen Z W, *et al.* Silibinin inhibited autophagy and mitochondrial apoptosis in pancreatic carcinoma by activating JNK/SAPK signaling [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(9): 152530.
- [39] Zheng N, Liu L, Liu W W, *et al.* Crosstalk of ROS/RNS and autophagy in silibinin-induced apoptosis of MCF-7 human breast cancer cells *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 277-289.
- [40] Yu Y, Fan S M, Yuan S J, *et al.* Nitric oxide (NO) generation but not ROS plays a major role in silibinin-induced autophagic and apoptotic death in human epidermoid carcinoma A431 cells [J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(11): 1346-1360.
- [41] Zhang S, Vue B, Huang M, *et al.* 3-O-Alkyl-2,3-dehydrosilibinins: Two synthetic approaches and *in vitro* effects toward prostate cancer cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(14): 3226-3231.
- [42] Vue B, Zhang S, Zhang X J, *et al.* Silibinin derivatives as anti-prostate cancer agents: Synthesis and cell-based evaluations [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 109: 36-46.
- [43] Vue B, Zhang S, Vignau A, *et al.* O-Aminoalkyl-O-trimethyl-2,3-dehydrosilybins: Synthesis and *in vitro* effects towards prostate cancer cells [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3142.
- [44] Xu F X, Yang J, Negishi H, *et al.* Silibinin decreases hepatic glucose production through the activation of gut-brain-liver axis in diabetic rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9(9): 4926-4935.
- [45] Zhan T Z, Digel M, Küch E M, *et al.* Silybin and dehydrosilybin decrease glucose uptake by inhibiting GLUT proteins [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(3): 849-859.
- [46] Yang J, Sun Y, Xu F X, *et al.* Involvement of estrogen receptors in silibinin protection of pancreatic β -cells from TNF α - or IL-1 β -induced cytotoxicity [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 102: 344-353.
- [47] Yang J, Sun Y, Xu F X, *et al.* Silibinin protects rat pancreatic β -cell through up-regulation of estrogen receptors' signaling against amylin- or A β 1-42-induced

- reactive oxygen species/reactive nitrogen species generation [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 998-1009.
- [48] Wang Q, Liu M, Liu W W, *et al.* In vivo recovery effect of silibinin treatment on streptozotocin-induced diabetic mice is associated with the modulations of Sirt-1 expression and autophagy in pancreatic β -cell [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(5): 413-423.
- [49] Chen K, Zhao L L, He H H, *et al.* Silibinin protects β cells from glucotoxicity through regulation of the Insig-1/SREBP-1c pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(4): 1073-1080.
- [50] Toğay V A, Sevimli T S, Sevimli M, *et al.* DNA damage in rats with streptozotocin-induced diabetes; protective effect of silibinin [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2018, 825: 15-18.
- [51] Li Volti G, Salomone S, Sorrenti V, *et al.* Effect of silibinin on endothelial dysfunction and ADMA levels in obese diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 62.
- [52] Palomino O M, Gouveia N M, Ramos S, *et al.* Protective effect of *Silybum marianum* and silibinin on endothelial cells submitted to high glucose concentration [J]. *Planta Med*, 2017, 83(1/2): 97-103.
- [53] Liu Y, Ye J, Cao Y H, *et al.* Silibinin ameliorates diabetic nephropathy via improving diabetic condition in the mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845: 24-31.
- [54] Liu K, Zhou S J, Liu J Y, *et al.* Silibinin attenuates high-fat diet-induced renal fibrosis of diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3117-3126.

[责任编辑 崔艳丽]