

余甘子及其活性成分肝保护作用及机制的研究进展

尹可欢¹, 罗晓敏¹, 丁翼¹, 阙涵韵¹, 谭睿², 李大鹏³, 龚普阳^{1*}, 顾健¹

1. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

2. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

3. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041

摘要: 余甘子来源于余甘子 *Phyllanthus emblica* 的干燥成熟果实, 是我国重要的药食同源品种, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和免疫调节等广泛的生物活性。通过对余甘子提取物及其所含没食子酸、鞣花酸及柯里拉京等活性成分的药理作用进行总结, 发现其对肝损伤、病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝、肝纤维化及肝癌等具有治疗作用, 主要通过抑制脂质过氧化、降低炎症反应、抗肝细胞凋亡、调节脂质代谢、维持肝星状细胞稳态及促肝癌细胞凋亡等发挥肝保护作用。对余甘子及其单体活性成分治疗肝脏疾病的药理作用及其机制进行归纳分析, 以期为其在防治肝脏疾病中的深入研究以及开发应用提供参考依据。

关键词: 余甘子; 没食子酸; 鞣花酸; 柯里拉京; 肝损伤; 病毒性肝炎; 非酒精性脂肪肝; 肝纤维化; 肝癌

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)01-0295-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.034

Research progress on hepatoprotective effect and mechanism of *Phyllanthus emblica* and its active components

YIN Ke-huan¹, LUO Xiao-min¹, DING Yi¹, QUE Han-yun¹, TAN Rui², LI Da-peng³, GONG Pu-yang¹, GU Jian¹

1. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. College of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Yuganzi (*Phyllanthi Fructus*) is derived from dried ripe fruits of *Phyllanthus emblica*, and is an important medicinal and food homologous variety in China, which possessed a wide range of biological activities including anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-tumor and immune regulation. By summarizing the pharmacological effects of *P. emblica* extracts and its active ingredients such as gallic acid, ellagic acid and corilagin, it is indicated that the extracts and monomer components have therapeutic effects on liver damage, viral hepatitis, non-alcoholic fatty liver, liver fibrosis and liver cancer mainly through inhibiting lipid peroxidation, reducing inflammation, anti-apoptosis of hepatocytes, regulating lipid metabolism, maintaining the homeostasis of hepatic stellate cells and promoting apoptosis of hepatoma cells. Hepatoprotective effects and related mechanisms of *P. emblica* and its components are summarized and analyzed in this paper, in order to provide a reference for further research and development of *P. emblica* in prevention and treatment of liver diseases.

Key words: *Phyllanthus emblica* L.; gallic acid; ellagic acid; corilagin; liver damage; viral hepatitis; non-alcoholic fatty liver; liver fibrosis; liver cancer

余甘子是广泛分布于热带和亚热带的大戟科叶下珠属落叶小乔木余甘子 *Phyllanthus emblica* L. 的干燥成熟果实^[1]。余甘子又名滇橄榄、庵摩勒、油甘子等, 在我国拥有近两千年的食用或药用历史, 既是我国西南地区重要的经济作物, 也是重要的中药

及多民族药物资源^[2]。现代植物化学与药理学研究表明, 余甘子含有酚酸类、维生素、氨基酸、黄酮类、多糖类、甾醇类等生物活性物质^[3], 具有较好的抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、保肝和免疫调节等作用^[4], 是联合国卫生组织指定在全世界推广种

收稿日期: 2021-09-22

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82004069); 四川省重点研发计划项目(20ZDYF3291); 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金项目(校 2021121)

作者简介: 尹可欢(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: kehyin@163.com

*通信作者: 龚普阳(1990—), 讲师, 博士, 主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: gongpuyang1990@163.com

植的 3 种保健植物之一^[5], 同时也被原卫生部列入“药食同源”名单^[6]。自 1977 年始, 余甘子以藏族习用药材先后收载于各版《中国药典》, 其味甘、酸、涩, 性凉, 具有清热凉血、消食健胃及生津止咳等功效^[7]。藏医常以余甘子治疗“血病”“赤巴病”及“培根病”, 这与中医中的血热血瘀及现代医学中的高血压、肝胆疾病及消化系统疾病的临床表现有很多相似之处^[8]。近年来, 余甘子及相关复方制剂对多种肝脏疾病具有良好的改善作用, 且鲜见毒性相关报道, 使之成为肝病领域的大健康产品及药品开发的重要“药食同源”品种之一^[9]。本文通过总结国内外学者关于余甘子的研究报道, 对其提取物及单体成分的抗肝病药理作用及相关机制进行系统归纳

分析, 以期余甘子中保肝新机制及新物质的发现提供一定的理论基础, 并为其临床合理应用及相关功能产品的开发提供参考依据。

1 主要活性成分

研究表明, 现已从余甘子中提取分离获得百余种化合物, 其中鞣质类 48 个, 酚酸类 34 个, 黄烷醇及其衍生物 8 个, 黄酮类 20 个, 萜类 8 个, α -糖醛等挥发性成分 43 个以及多糖、甾醇、蛋白质、氨基酸、微量元素等多种活性物质^[10]。其中, 酚酸、鞣质等多酚类物质被认为是余甘子的主要活性成分。余甘子中没食子酸、鞣花酸、柯里拉京及诃子酸等多种单体化合物已被证实具有显著的体内外肝保护活性, 其化学结构见图 1。

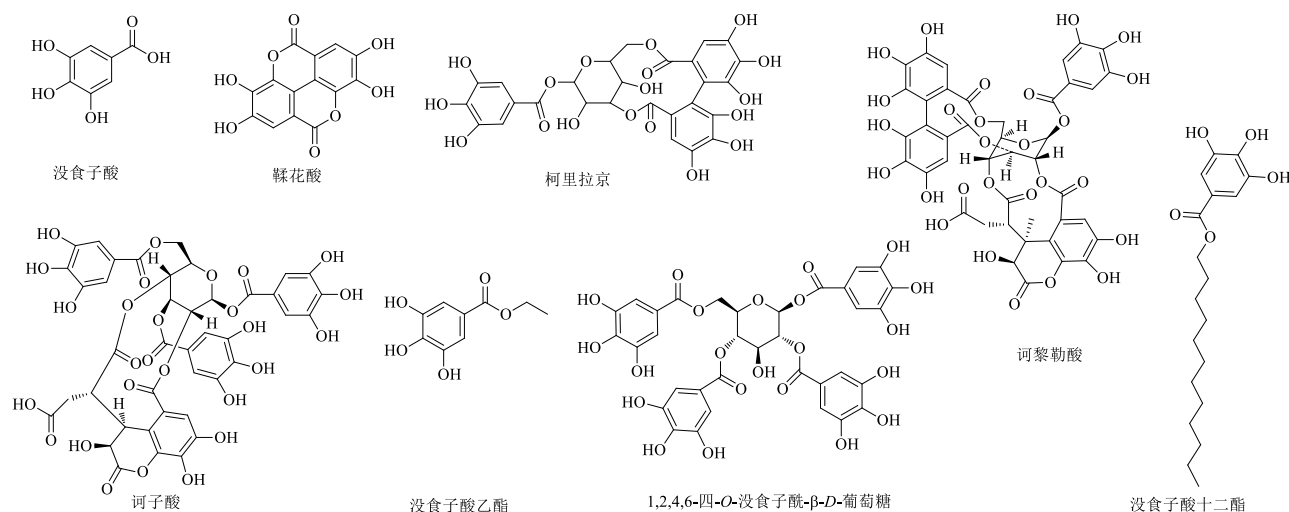


图 1 余甘子中保肝单体成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of monomer components with hepatoprotective activities from *P. emblica*

2 对肝损伤的改善作用及机制

已有大量研究基于多种诱因导致的肝损伤体内外生物学模型探讨余甘子提取物及所含单体成分的保肝作用及机制。

2.1 余甘子提取物

余甘子水、醇提取物及多酚部位可对乙醇诱导的体内、外肝损伤生物学模型具有改善作用, 其机制可能与调节乙醇代谢酶活性、调控脂质代谢、抗氧化、抗炎或抗凋亡等有关^[11-14]。余甘子对抗结核药物(异烟肼、利福平和吡嗪酰胺)和对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)引起的药源性肝损伤亦具有显著改善作用, 如其水提醇沉物可通过调控核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor NF-E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路, 诱导下游靶基因 *mNQO-1*、

mG6pdx、*mSOD2* 的表达, 降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 进而改善 APAP 引发的肝细胞损伤^[15-17]。在环磷酰胺^[18]、硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)^[19]、*D*-半乳糖胺(*D*-galactosamine, *D*-Gal-N)^[20]、六氯环己烷(hexachlorocyclohexane, HCH)^[21]、四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)^[22-24]等化学毒物诱导的肝损伤动物模型中, 余甘子可升高体内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平, 降低丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平^[18-24], 提示余甘子的抗氧化作用是发挥保肝的主要机制之一。除此之外, 在铁^[25]、砷^[26]、镉^[27]、赭曲霉毒素^[28]等造成的重金属或毒物性肝损伤模型

中, 余甘子也可以降低动物血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 及天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 含量, 从而减少肝细胞受损, 改善肝功能, 其机制亦主要与调节氧化应激平衡有关。

2.2 余甘子单体成分

2.2.1 没食子酸 没食子酸是余甘子质量控制的重要指标性成分, 具有抗菌、抗炎、抗氧化及抗癌等广泛的生物活性。研究表明, 没食子酸可通过清除自由基、抑制 MDA 水平、激活抗氧化酶和下调促炎标志物、增加肝再生基因 *p53* 的表达来改善 CCl₄ 诱导的肝损伤^[29-30]。此外, 没食子酸也被证实对阿霉素^[31]、APAP^[32]、过氧化叔丁醇^[33]、亚砷酸钠^[34]、甲氨蝶呤^[35]、氟西汀^[36]、乙醇^[37]等因素诱导的肝损伤具有改善作用。在过氧化叔丁醇诱导的肝 L02 细胞模型中, 没食子酸通过干扰 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 和 Nrf2 之间的蛋白-蛋白相互作用, 诱导细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal-regulated kinases, ERK) /Nrf2 介导的抗氧化信号通路来减轻肝细胞损伤^[33]。没食子酸还可改善亚砷酸钠引起的大鼠肝损伤, 其机制可能与清除自由基和增加细胞内抗氧化能力有关^[34]。

2.2.2 鞣花酸 鞣花酸是一种天然多酚, 存在于多种植物药材中, 在余甘子中质量分数为 1.00%~3.81%^[38], 其对于酒精^[39]、化学毒物^[40]、重金属^[41-42]和药物^[43]等造成的肝损伤以及免疫性肝损伤^[44]均有显著的改善作用。鞣花酸可通过抑制核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 通路, 调节 Nrf2 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) -3

通路, 改善 CCl₄ 诱导的肝损伤^[40]。对于右旋糖酐铁诱导的小鼠肝损伤, 鞣花酸可以清除自由基、抑制过量 ROS 的产生以及上调 Caspase-3 和多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的表达, 显示其对铁过负荷诱导的肝损伤有保护功能^[42]。在刀豆球蛋白 A 诱导的小鼠免疫性肝损伤中, 鞣花酸可通过 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) /NF-κB 信号通路改善 T 细胞介导的肝炎^[44]。

2.2.3 柯里拉京 柯里拉京是一种在余甘子中含量较高的水溶性鞣质, 具有较强的抗炎、抗氧化、保肝和抗肿瘤等药理活性^[45]。据报道, 在被敲除 Nrf2 的肝 HepG2 细胞模型中, 柯里拉京被证实可通过增强腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) /糖原合酶激酶 3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK3β) -Nrf2 信号通路减轻 APAP 导致的肝细胞损伤; 柯里拉京可通过调控 AMPK/GSK3β-Nrf2 信号通路缓解被敲除 Nrf2 的小鼠急性肝功能衰竭^[46]。对于 α-异硫氰酸酯诱导的胆汁淤积型肝损伤, 柯里拉京可升高 SOD, 降低 MDA 水平, 减少 NF-κB p65 的表达^[47]。此外, 从余甘子中分离的没食子酸十二酯也被证明能减轻 CCl₄ 诱导的急性肝损伤和慢性肝纤维化程度^[30]。余甘子提取物及单体成分对肝损伤的保护作用及机制见表 1。

上述研究表明升高机体抗氧化酶活性或水平, 减少氧化应激缓解肝脏炎症反应可能是其对不同诱因导致肝损伤发挥保护作用的重要共性机制之一, 一定程度上体现了余甘子中多成分协同保肝的功能特点。然而, 余甘子中除酚酸类的其他类型成分是否亦有抗肝损伤作用仍需进一步深入挖掘。

表 1 余甘子提取物及单体成分对肝损伤的保护作用及机制

Table 1 Protective effects and mechanisms of extracts and monomer components of *P. emblica* on liver injury

余甘子提取物及单体成分	诱导因素	动物模型/细胞系	主要结果	文献
余甘子精粉 (主要成分为多酚)	乙醇	小鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, ADH↑, CAT↑, <i>CYP2E1</i> mRNA↓, FAS↓, ADRP↓, TNF-α↓, IL-6↓, Caspase-3↓, PPARα↑	11
余甘子水提取物	乙醇	Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, MDA↓, 线粒体蛋白羰基↓, NO↓, γ-GT↓, SOD↑, GSH-Px↑, GSH↑, SDH↑, 细胞色素 C 氧化酶↑, NADH↑, 细胞色素↑	12
余甘子 50%乙醇提取物	赭曲霉毒素	Swiss 小鼠	DNA↑, RNA↑, 总蛋白↑	28
	乙醇	大鼠原代肝细胞、Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, 血清 TG↓, 肝组织 TG↓, TNF-α↓, IL-1β↓	13
余甘子多酚	抗结核药	Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, GSH↑, GSH-Px↑, LPO↓, <i>CYP2E1</i> ↓	16
	乙醇	肝 BRL-3A 细胞株	细胞存活率↑, MDA↓, SOD↑, ALT↓, AST↓, GSH↑, <i>Nrf2</i> mRNA↑, <i>HO-1</i> mRNA↓, Nrf2↑, HO-1 蛋白↓	14

续表 1

余甘子提取物及单体成分	诱导因素	动物模型/细胞系	主要结果	文献
余甘子水提醇沉物	APAP	HepG2 细胞、C57BL/6J 小鼠	细胞存活率↑, ALT↓, AST↓, GSH↑, MDA↓, Nrf2/ARE↑, mNQO-1↑, mG6pdx↑, mSOD2↑, ROS↓	17
余甘子总水提物	环磷酸胺	Swiss 小鼠	GSH↑, GSH-Px↑, CAT↑	18
水提醇沉上清液	TAA	昆明小鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, 肝糖元↑, 肝指数↓	19
	D-Gal-N	昆明小鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, SOD↑, MDA↓, 肝糖元↑, 肝指数↓	20
余甘子粉末饲料	HCH	Wistar 大鼠	SOD↑, MDA↓, GSH↑, GSH-Px↑, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶↑, GGT↓, 氢过氧化物↓, CAT↑	21
余甘子甲醇提取物	CCl ₄	SD 大鼠	ALT↓, GOT↓, SOD↑, GSH↑, GSH-Px↑	22
余甘子水煎液	CCl ₄	ICR 小鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, SOD↑	23
余甘子甲醇萃取物	CCl ₄	Wistar 大鼠	ALT↓, GOT↓, LDH↓, GSH↑, GST↓, GR↑, GSH-Px↑, LPO↓	24
余甘子可水解单宁	硫酸亚铁	大鼠	MDA↓, ALT↓, AST↓, LDH↓	25
余甘子水蒸馏提取物	亚砷酸钠	Swiss 小鼠	GOT↓, ALT↓, ALP↑, LPO↓, SOD↑, CAT↑, GST↑	26
余甘子鲜果汁	CdCl ₂	大鼠	MDA↓, GOT↓, ALT↓, ALP↓, GGT↓, 总巯基↓, MT↓, LPO↓	27
没食子酸	CCl ₄	Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, GGT↓, TP—, 胆红素↓, Alb↑, MDA↓, CAT↑, SOD↑, GSH↑, TNF-α↓, COX-2↓, IL-1β↓, IL-6↓	29
	CCl ₄	Wistar 大鼠	TG↓, TC↑, Alb—, TP↓, ALT↓, AST↓, GGT↓, GSH↑, CAT↑, GSH-Px↑, GR↑, GST↑, p53 基因↑	30
	阿霉素	Wistar 大鼠	ALT↓, ALP↓, TB↓, GSH↑, MDA↓, NO↓, GSH-Px↑, 非蛋白巯基↑, SOD↓, H ₂ O ₂ ↓, GSH-Px↑, CAT↑	31
	APAP	Swiss 小鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, LPO↓, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, GR↑, GST↑, TRG↑, MDA↓, TNF-α↓	32
	过氧化叔丁醇	L02 细胞	ROS↓, GSH↑, Nrf2↑, ERK1/2↑, GCLC↑, HO-1↑	33
	亚砷酸钠	Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, GSH-Px—, SOD↑, CAT↑, MDA↓, NO↓	34
	甲氨蝶呤	Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, GSH↑, MDA↓, CAT↑, SOD↑, GSH-Px↑	35
	氟西汀	Wistar 大鼠	GOT↓, ALT↓, 血脂↓, BUN↓, FBS↓, Cr↓, PC↓, MDA↓, TNF-α↓, FRAP↑, CAT↑, SOD↑, 维生素 C↑	36
鞣花酸	乙醇	L02 细胞系	ALT↓, AST↓, LDH↓, RIP1↓, RIP3↓, DAMP↓, Nrf2↑	37
	酒精	昆明小鼠	ALT↓, AST↓, SOD↑, TG↓, GSH↑, MDA↓	39
	CCl ₄	Wistar 大鼠	MDA↓, CAT↑, Caspase-3↑, Bcl-2↓, Nrf2↑, NF-κB↓, 凋亡指数↓	40
	亚砷酸钠	Wistar 大鼠	AST↓, ALT↓, ALP↓, NO↑, SOD↑, GSH↑, MDA↓, Cr↓, BUN↓	41
	右旋糖酐铁	Swiss 小鼠	AST↓, ALT↓, ALP↓, SOD↑, CAT↑, GST↑, GSH↑, 胆红素↓, GGT↓, LPO↓, PC↓, 胶原含量↓	42
	氨甲喋呤	Wistar 大鼠	AST↓, ALT↓, ALP↓, PC↓, MPO↓, MDA↓, NO↓, GSH↑, CAT↑, GSH-Px↑, SOD↑, GSH-Px↑	43
	刀豆蛋白 A	BALB/c 小鼠	AST↓, ALT↓, TLR2 mRNA↓, TLR4 mRNA↓, p-JNK↓, p-ERK↓, p-p38↓, NF-κB↑, TNF-α↓, IL-6↓, IL-1β↓, iNOS↓	44
柯里拉京	APAP	HepG2 细胞被敲除 Nrf2	GCLC↑, GCLM↑, NQO-1↑, HO-1↑, Keap1-Nrf2/ARE↑, LKB1-AMPK/ACC-GSK3β↑	46
	APAP	C57BL/6 小鼠被敲除 Nrf2	ALT↓, AST↓, ROS↓, MDA↓, MPO↓, SOD↑, GSH/GSSG↑, JNK↓, AMPK/GSK3β-Nrf2↑	46
	α-异硫氰酸苯酯	大鼠	ALT—, AST—, NF-κB p65↓, MPO↓, MDA↓, SOD↑, NO↑	47

“↑”表示上升,“↓”表示下降,“—”表示无显著变化,下表同 TG-三酰甘油 ADH-乙醇脱氢酶 CYP2E1-细胞色素 P450 2E1 FAS-脂肪酸合成酶 ADRP-脂肪分化相关蛋白 TNF-α-肿瘤坏死因子-α IL-6-白细胞介素-6 PPARα-过氧化酶体增殖激活受体 α ALP-碱性磷酸酶 γ-GT-γ-谷氨酰基转移酶 SDH-琥珀酸脱氢酶 NADH-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 HO-1-血红素加氧酶-1 LPO-脂质过氧化物 GGT-谷氨酰转氨酶 GOT-谷氨酸转氨酶 LDH-乳酸脱氢酶 GST-谷胱甘肽-S-转移酶 GR-谷胱甘肽还原酶 COX-2-环氧化酶-2 TC-总胆固醇 Alb-白蛋白 MT-金属硫蛋白 TB-胆红素 TRG-总谷胱甘肽 GCLC-谷氨酸半胱氨酸连接酶催化修饰亚基 NO-一氧化氮 Cr-肌酐 BUN-血尿素氮 FBS-空腹血糖 PC-蛋白羰基 FRAP-血浆铁还原能力 RIP1-受体相互作用蛋白 1 DAMP-损伤相关分子模式 MPO-髓过氧化物酶 iNOS-诱导型一氧化氮合酶 GCLC-谷氨酸半胱氨酸连接酶 GCLM-谷氨酸半胱氨酸连接酶修饰亚基 LKB1-肝激酶 B1 ACC-乙酰辅酶 A 羧化酶 “↑” means rising, “↓” means falling, “—” means no significant change, same as the below tables TG-triglyceride ADH-alcohol dehydrogenase CYP2E1-cytochrome P450 2E1 FAS-fatty acid synthetase ADRP-adipose differentiation related proteins TNF-α-tumor necrosis factor-α IL-6-interleukin-6 PPARα-peroxidase body proliferation activates alpha receptors ALP-alkaline phosphatase γ-GT-γ-glutamyl transferase SDH-succinodehydrogenase NADH-nicotinamide adenine dinucleotide hydrate HO-1-heme oxygenase-1 LPO-lipid peroxidation GGT-gamma glutamyl transpeptidase GOT-glutamate-oxalate-transaminase LDH-lactin dehydrogenase GST-glutathione-S-transferase GR-glutathione reductase COX-2-cyclooxygenase-2 TC-total cholesterol Alb-albumin MT-metallotionein TB-total bilirubin TRG-total glutathione GCLC-glutamate cysteine ligase catalytic modify subunit NO-nitric oxide Cr-creatinine BUN-blood urea nitrogen FBS-fasting blood sugar PC-protein carbonyl FRAP-ferric reducing ability of plasma RIP1-receptor-interacting protein 1 DAMP-damage-associated molecular patterns MPO-myeloperoxidase iNOS-inducible nitric oxide synthase GCLC-glutamate-cysteine ligase catalytic GCLM-glutamate-cysteine ligase modifier LKB1-liver kinase B1 ACC-acetyl-CoA carboxylase

3 抗病毒性肝炎作用及机制

现代临床表明余甘子对乙型肝炎有治疗作用, 实验研究也证明其有抗乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 活性。惠安县医院收集 30 例乙型肝炎患者, 经余甘冲剂治疗可显著改善肝功能, 临床总有效率达 89.9%^[48]。在实验研究方面, 有学者对 28 种藏药提取物进行抗 HBV 活性筛选, 结果显示仅余甘子提取物对肝 HepG2.215 细胞的乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和 e 抗原 (HBeAg) 表达具有抑制作用^[49]。一项余甘子抗 HBV 活性成分筛选研究表明, 从余甘子中分离得到的双没食子酸、elaecarpusin、1,6-二-O 没食子酰基- β -D-葡萄糖和没食子酸具有显著的抗 HBV 活性^[50]。Lv 等^[51]从余甘子中分离出 8 个新的倍半萜苷类化合物和 3 个已知化合物, 并对其抗 HBV 活性进行评价, 结果表明 phyllaemblic G6 对 HBsAg 和 HBeAg 的分泌有抑制作用。

另外, 有研究采用表达丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 非结构蛋白的 HCV 复制子亚基因组细胞培养系统探究没食子酸对 HCV 表达的影响, 结果发现没食子酸较强的抗氧化能力可能抑制了肝癌细胞中 HCV 的复制^[52]。鞣花酸也可抑制 HBV 诱导的病毒复制的转录激活, 有效降低 HBeAg 的产生及其在血清中的积累, 阻断 HBeAg 对免疫耐受的抑制作用, 恢复 B 细胞产生抗 HBeAg 免疫球蛋白, 维持 T 细胞的活化和增殖, 增强淋巴细胞的产生^[53]; 鞣花酸在体外可抑制非结构蛋白 3/4A (non-structural protein 3/4A, NS3/4A) 蛋白酶活性, 并通过这种方式抑制 NS4B/5A 和 NS5A/5B 连接的蛋白水解过程, 从而降低 NS5B 活性和 HCV RNA 水平^[53]。在 HCV 复制子携带肝癌细胞系和 *HCV-1b* 基因嵌合小鼠模型中, 柯里拉京通过抑制关键酶 NS3 蛋白酶和 NS5B RNA 依赖的 RNA 聚合酶, 调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 通路抑制 HCV 复制^[54]。此外, 还有研究者从余甘子中提取得到其他单体成分, 如没食子酸乙酯和 1,2,4,6-四-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖, 能抑制 HepG2.2.15 细胞表达 HBsAg 和 HBeAg, 表明其具有抗 HBV 活性^[49-55]。

目前, 余甘子抗病毒性肝炎的研究主要集中于乙型肝炎和丙型肝炎, 而对其他类型病毒性肝炎的相关研究鲜见报道。此外, 余甘子的抗 HCV 研究仅停留在体外细胞实验水平, 考虑到相关成分的体内代谢过程, 其体内药效及作用机制仍需确认和进一

步阐明。

4 抗非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的作用及机制

NAFLD 是目前发生率超过病毒性肝炎的一种临床常见肝脏疾病^[56]。余甘子及多种主要活性成分对 NAFLD 具有显著改善作用。

4.1 余甘子提取物

Lu 等^[57]采用游离脂肪酸混合物刺激下的 HepG2 细胞为研究载体, 观察到余甘子水提物可降低其脂肪累积和减少 ROS, 推测其机制可能与调控脂肪生成相关基因表达及激活 AMPK 信号通路有关。基于余甘子调脂、抗炎、抗氧化的作用, 朱炜等^[58]探究其对高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠的改善作用, 发现其水提物可降低大鼠 ALT、AST 活性的升高, 改善肝脏损伤和减少炎症的发生。在采用幼鼠 NAFLD 模型进行余甘子乙醇提取物的药效评价研究中, 发现其可降低肝组织中胆固醇 (cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 含量从而减轻肝脂肪病变^[59]。在高脂饮食^[60]和蛋氨酸-胆碱缺乏饲料 (methionine-choline deficiency, MCD)^[61]诱导的 NAFLD 模型中, 余甘子水提物通过减少脂肪变性, 降低 ALT 和 AST 活性来减慢 NAFLD 的快速发展, 其可能通过抑制促炎因子表达、上调抗氧化酶、抑制脂质过氧化和肝脏特异性酶、降低脂肪生成基因固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding proteins-1c, SREBP-1c) 的表达等阻止 NAFLD 的恶化^[59-60]。

4.2 余甘子单体成分

没食子酸对 NAFLD 的调节作用也被相关实验研究证实, 其可通过激活 HepG2 细胞中的 AMPK 来减弱棕榈酸诱导的脂肪积累, 抑制凋亡相关基因的表达和 Caspase-3/7 活性。在含脂的肝癌 Hepa 1-6 细胞和 RAW264.7 细胞的共同培养中, 没食子酸可显著降低炎症介质水平, 并诱导抗氧化酶的表达^[62]。没食子酸能改善高脂饮食、粉尘等导致的 NAFLD 模型动物的血清肝功能生化指标异常, 这可能与抗氧化以及调节脂质代谢作用相关^[63-65]。鞣花酸可通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达, 提高抗氧化能力来改善蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 质粒导入 FVB 小鼠中导致的 NAFLD^[66]。有研究者通过肝 AML12 细胞和动物的生物学模型探究了柯里拉京对 NAFLD 的作用, 发现其可通过减轻氧化应激, 降低自噬通量来改善 NAFLD^[67]。余甘子提取物及单

体成分对 NAFLD 的保护作用及机制见表 2。

上述研究表明余甘子提取物及单体成分抗 NAFLD 的机制主要与调控脂肪生成基因、降低脂肪积聚、改善氧化应激及降低炎症反应等相关。且

已有研究广泛地证实了余甘子水提物抗 NAFLD 的体内有效性, 鉴于水提物中除酚酸类成分外存在多糖等含量较高的大分子类物质, 该类成分是否也具有抗 NAFLD 作用仍需进一步深入探索。

表 2 余甘子提取物及单体成分对 NAFLD 的保护作用及机制

Table 2 Protective effects and mechanisms of extracts and monomer components of *P. emblica* on NAFLD

余甘子提取物及 单体成分	诱导因素	动物模型/细胞系	主要结果	文献
余甘子水提物	游离脂肪酸 混合物	HepG2 细胞	ROS↓, PPARα↓, CPT-1↓, ACC↓, FAS↓, AMPK↑	57
	高脂饮食	SD 大鼠	ALT↓, AST↓, TNF-α↓, IL-1β↓, COX-2↓	58
	高脂饮食	SD 大鼠	ALT↓, AST↓, GLU↓, TG—, CHOL↓, LDL↓, HDL↓, Cr—, UA—, CAT↑, GSH-Px↑, GR↑, GST↑, SREBP-1c↓	60
	MCD	C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, CHOL↓, TG↑, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, GR↑, GST↑, CYP2E1↓, TNF-α↓, IL-1β↓	61
余甘子 70%乙醇 回流提取物	高脂饮食	SD 幼鼠	ALT↓, AST↓, GLU↓, TG—, CHO↓, LDL↓, INS↓, HOMA-IR↓	59
没食子酸	棕榈酸	小鼠 HepG2 细胞、 Hepa 1-6 小鼠巨噬 细胞 RAW264.7	脂质沉积↓, CD36↓, SLC27A2↓, ACACA↓, SREBP-1c↓, LXR α↓, AMPK↓, p-AMPK/AMPK↑, Bax/Bcl-2↓, ATF3 mRNA↓, Caspase-3/7↑, TNF-α↓, IL-1β↓, HO-1↑, MCP-1↑, iNOS↓, CAT↑	62
	高脂饮食	C57BL/6 小鼠	HDL↓, TCHO↓, INS↓, 葡萄糖↓, TG↓, ALT↓, AST↓	63
	HPD	Swiss 小鼠	ACC↓, AST—, ALT—, FAS↑, TG—, TC↓, INS↑, SREBP-1↓	64
	粉尘	Wistar 大鼠	LDL—, TG↓, TC—, MDA↓, NF-κB↓, TNF-α↓, IL-6↓, HO1↓, HDL—	65
鞣花酸	Akt 质粒	FVB 小鼠	AST↓, ALT↓, MDA↓, SOD↑, NF-κB↓, TNF-α↓, IL-6↓, COX-2↓	66
柯里拉京	高脂饮食	AML12 细胞、 C57BL/6 小鼠	FASN↓, ACC1↓, SREBP-1c↓, PPARα↑, CPT-1α↓, ACOX1↑, MCP-1↓, F4/80↓, TNF-α↓, IL-6↓, TG↓, TC↓, LDL↓, LDH↓, CAT↑, GSH-Px↑, SOD↑, MDA↓, ROS↑	67

CPT-1-肉碱棕榈酰转移酶-1 CHOL-胆固醇 UA-尿酸 LXR α-肝 X 受体 α MCP-1-单核细胞趋化蛋白-1 HOMA-IR-稳态模型胰岛素抵抗指数 TCHO-总胆固醇 ACACA-乙酰辅酶 A 羧化酶 Bax-细胞凋亡促进基因 IR-胰岛素抵抗 GLU-血糖 INS-胰岛素 HDL-高密度脂蛋白 FASN-脂肪酸合酶 ACOX1-过氧化物酶酰基辅酶 A 氧化酶 1

CPT-1-carnitine palmitoyl transferase-1 CHOL-cholesterol UA-uric acid LXR α-liver X receptor-alpha MCP-1-monocyte chemoattractant protein-1 HOMA-IR-homeostasis model assessment-insulin resistance TCHO-total cholesterol ACACA-acetyl-CoA carboxylase Bax-Bcl-2-associated X IR-insulin resistance GLU-blood glucose INS-insulin HDL-high density lipoprotein FASN-fatty acid synthase ACOX1-peroxidase acyl-coA oxidase 1

5 抗肝纤维化作用及机制

5.1 余甘子提取物

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化及肝癌等终末期肝病转变的重要病理过程, 其中肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 的激活是肝纤维化发生的核心环节。Lu 等^[57]借助瘦素刺激下的 HSC 活化模型, 发现余甘子水提物能减少其 α-平滑肌肌动蛋白 (α-smooth muscle actin, α-SMA) 及 I 型胶原表达, 并促进 HSC 凋亡。Mir 等^[68]使用 CCl₄ 和 TAA 联合诱导大鼠肝纤维化, 结果显示余甘子可逆转肝

脏纤维化病理改变。在 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型中, 同样证实余甘子乙醇提取物能减少胶原纤维的形成^[69]。李萍等^[70]制备得到余甘子水提醇沉上清液, 发现其能降低 CCl₄ 诱导肝纤维化小鼠的 ALT 和 AST 活性, 升高 Alb 及白蛋白/球蛋白值, 降低羟脯氨酸 (hydroxyproline, Hyp) 含量, 并认为与其抗脂质过氧化相关。在猪血清诱导的大鼠肝纤维化模型中, 余甘子提取物也可抑制其 TGF-β 表达, 降低 Hyp 含量, 并升高 SOD 活性, 提示其保护作用可能与减少氧自由基及炎症因子释放、抑制

HSC 活化等有关^[71-72]。此外,余甘子还能通过较强的铁螯合能力显著减少右旋糖酐铁诱导的小鼠肝组织 PC 和 Hyp 的生成^[73]。

5.2 余甘子单体成分

没食子酸在体内外生物学模型中均被证实能减轻肝纤维化进程。对大鼠原代 HSC 于不同时间给予不同剂量的没食子酸干预,结果发现没食子酸以剂量和时间相关性方式选择性地抑制 HSC 激活,而对正常肝细胞无显著影响^[74]。Wang 等^[75]在 CCl₄ 小鼠纤维化实验中,得出没食子酸可抑制 HSC 活化,降低基质金属蛋白酶的表达式以此降低纤维化等级。有学者采用二甲基亚硝胺 (dimethylnitrosamine, DMNA) 诱导肝纤维化模型评价没食子酸的体内药效作用,结果表明其能通过 TGF- β /Smad 通路来改善纤维化进程^[76]。没食子酸还可下调肝组织中 miR-21 的表达,上调 miR-30 和 miR-200 的表达,抑制 TGF-

β 1/Smad3 信号来减轻 TAA 诱导大鼠肝纤维化^[77]。

此外,在双氯芬酸钠诱导大鼠慢性肝病的肝组织病理切片中观察到鞣花酸可以改善纤维延伸,减少大纤维间隔形成及纤维堆积^[78]。鞣花酸还可通过抗氧化能力维持 HSC 静止状态,降低胶质纤维酸性蛋白和 α -SMA 的表达^[79]。在血吸虫病诱导的肝纤维化小鼠中,柯里拉京可通过干扰 miR-21/Smad7/ERK 信号通路抑制纤维化进程^[45],另有研究证实其也可通过调节 IL-13/信号转导和转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 信号通路,直接影响 IL-13 介导的肝纤维化信号通路^[80]。诃子酸和诃黎勒酸在余甘子中含量也较高,研究发现其能通过抑制 Smad 信号通路来增加对 HSC-T6 细胞的毒性从而减少增殖,具有抗肝纤维化的潜在作用^[81-83]。余甘子提取物及单体成分的抗肝纤维化作用及机制见表 3。

表 3 余甘子提取物及单体成分的抗肝纤维化作用及机制

Table 3 Anti-liver fibrosis effects and mechanisms of extracts and monomer components of *P. emblica*

余甘子提取物及 单体成分	诱导因素	动物模型/细胞系	主要结果	文献
余甘子水提物	瘦素	HSC-T6 细胞	α -SMA $\downarrow$, I 型胶原 $\downarrow$, MMP-9 $\downarrow$, MMP-2 $\downarrow$, Caspase-3/-9 $\uparrow$, Bax/Bcl-2 $\uparrow$	57
余甘子 70%乙醇 提取物	CCl ₄	昆明小鼠	HA $\downarrow$, PIIINP $\downarrow$, LN $\downarrow$, MDA $\downarrow$, Hyp $\downarrow$, SOD $\uparrow$	69
	猪血清	SD 大鼠	ALT $\downarrow$, AST $\downarrow$, GLO $\downarrow$, TP $\downarrow$, Alb $\uparrow$, HA $\downarrow$, PIIINP $\downarrow$, LN $\downarrow$, MDA $\downarrow$, Hyp $\downarrow$, TNF- α $\downarrow$, TGF- β $\downarrow$, SOD $\uparrow$	71-72
余甘子水提醇沉 上清液	CCl ₄	昆明小鼠	ALT $\downarrow$, AST $\downarrow$, Alb $\uparrow$, A/G $\uparrow$, Hyp $\downarrow$	70
余甘子 70%甲 醇提取物	右旋糖酐铁	Swiss 小鼠	AST $\downarrow$, ALT $\downarrow$, SOD $\uparrow$, GSH $\uparrow$, CAT $\uparrow$, ALP $\downarrow$, GST $\uparrow$, Hyp $\downarrow$, PC $\downarrow$	73
没食子酸		大鼠原代 HSCs	HSCs $\downarrow$, CAL $\uparrow$, caspase $\uparrow$, ROS $\uparrow$, Ca ²⁺ $\downarrow$	74
	CCl ₄	BALB/c 小鼠	纤维化等级 $\downarrow$, HA $\downarrow$, cIV $\downarrow$, ALT $\downarrow$, AST $\downarrow$, γ -GT $\downarrow$, MMP-2 $\downarrow$, TIMP-1 $\downarrow$	75
	DMNA	SD 大鼠	ALT $\downarrow$, AST $\downarrow$, ALP $\downarrow$, TB $\downarrow$, SOD $\uparrow$, CAT $\uparrow$, GSH $\uparrow$, MDA $\downarrow$, TGF- β 1 $\downarrow$, EGF $\downarrow$, Hyp $\downarrow$, α -SMA $\downarrow$, PDGFR $\downarrow$, TIMP-1 $\downarrow$, TIMP-2 $\downarrow$, I 型胶原 $\downarrow$, p-Smad2 $\downarrow$, p-Smad3 $\downarrow$,	76
	TAA	Wistar 大鼠	ALT $\downarrow$, AST $\downarrow$, ALP $\downarrow$, SOD $\uparrow$, CAT $\uparrow$, GSH $\uparrow$, MDA $\downarrow$, TGF- β 1 $\downarrow$, p-Smad3 $\downarrow$, 总 Smad3 $\downarrow$, CAT $\uparrow$, miR-30 $\downarrow$, miR-200 $\uparrow$, miR-21 $\downarrow$, TGF- β 1/Smad 3 $\downarrow$	77
鞣花酸	双氯芬酸钠	Wistar 大鼠	AST $\downarrow$, ALT $\downarrow$, ALP $\downarrow$, Cr $\downarrow$, 总蛋白 $\downarrow$, 尿酸 $\downarrow$, SOD $\uparrow$, CAT $\uparrow$	78
		HSCs	GFAP $\downarrow$, α -SMA $\downarrow$	79
柯里拉京	吸血虫	Balb/c 小鼠	IL-13 $\downarrow$, 吸血虫抗原 $\downarrow$, miR-21 mRNA $\downarrow$, Smad7 mRNA $\uparrow$, p-Smad 1 $\downarrow$, p-Smad2 $\downarrow$, p-Erk1/2 $\downarrow$, Erk1/2 $\downarrow$, TGF- β 1 $\downarrow$, CTGF $\downarrow$	45
	吸血虫	Balb/c 小鼠	IL-13 α 1 $\downarrow$, IL-4 α $\downarrow$, SOCS1 $\downarrow$, KLF4 $\downarrow$, PPAR γ $\downarrow$, PPAR δ $\downarrow$, Phospho-STAT6 $\downarrow$	80

MMP-9-基质金属蛋白酶-9 HA-透明质酸 PIIINP-III 型前胶原氨基端肽 LN-层黏连蛋白 TP-总蛋白 GLO-球蛋白 TIMP-基质金属蛋白酶抑制剂 cIV-IV 胶原 EGF-表皮生长因子 PDGFR-血小板衍生生长因子受体 GFAP-胶质纤维酸性蛋白 SOCS1-细胞因子信号抑制物 1 KLF4-Krüppel 样因子 4

MMP-9-matrix metalloproteinase-9 HA-hyaluronic acid PIIINP-amino-terminal propeptide of type III procollagen LN-laminin TP-total protein GLO-globulin TIMP-matrix metallo-proteinase inhibitor cIV-type IV collagen EGF-epidermal growth factor PDGFR-platelet-derived growth factor receptor GFAP-glial fibrillary acidic protein SOCS1-suppressor of cytokine signaling 1 KLF4-Krüppel-like factor 4

综上所述,多数研究证实余甘子水提醇沉上清液及 70%醇提物具有减轻肝纤维化的作用,主要机制涉及抑制 HSC 活化及减轻胶原沉积等。然而,相关研究大多停留在药效评价层面,缺乏深入的分子机制探讨。没食子酸、鞣花酸及柯里拉京等可通过多种信号通路途径抑制 HSC 增殖、降低炎症从而减轻肝纤维化,这为余甘子抗肝纤维化的整合作用机制阐释提供了有益启示和研究方向。

6 抗肝癌的作用及机制

6.1 余甘子提取物

肝细胞癌是世界范围内常见的恶性肿瘤,动物实验研究表明余甘子可有效防止化学性物质诱导肝癌的发生。有学者观察到余甘子可以降低二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, NDEA)诱导的大鼠肝肿瘤,并通过降低血清 GGT、ALP、ALT 和 TB 水平介导余甘子的抗肝癌作用^[84]。在 NDEA 诱导大鼠肝细胞瘤中,余甘子显著降低大鼠血清 ALP、ALT、TB、GST 和 GSH 水平^[85]。在另外的 NDEA 诱导肿瘤、2-乙酰氨基氟(2-acetylaminofluorene, 2-AAF)促进肝癌的大鼠实验中,余甘子甲醇提取物预防治疗可显著抑制 γ -GT 病灶的出现、病理表现和肿瘤的形成,并抑制细胞增殖标志物的表达^[86]。此外,采用余甘子预防性治疗可逆转 TAA 诱导的氧化应激和原发性肝癌的发生^[87]。余甘子提取物也可诱导肝癌细胞株的凋亡^[88-89],没食子酸乙酯通过上调 Bax 蛋白表

达、下调 Bcl-2 蛋白表达诱导人肝细胞癌 BEL-7404 凋亡,这可能与 G₀/G₁ 和 G₂/M 周期阻滞有关^[89]。

6.2 余甘子单体成分

没食子酸对肝癌的抑制作用也被报道。钟振国等^[90]研究显示没食子酸 5~80 mg/mL 对肝癌 BEL-7404 细胞有不同程度的抑制作用,且测得其半数抑制浓度(median inhibitory concentration, IC₅₀)值为 24.61 μ g/mL。在 NDEA 诱导大鼠体内肝癌模型中,没食子酸降低了肝功能生化指标和癌症标志物增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)水平^[91]。Aglan 等^[92]同样使用 NDEA 诱导大鼠肝癌发生,研究表明没食子酸能下调血清甲胎蛋白(serum alpha-fetoprotein, AFP)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC-3)、STAT3、细胞因子信号通路 3(cytokine signaling pathway 3, SOCS3)、肝脏 GGT 和 HSPgp96 基因,并通过调节信号转导因子和 STAT3 信号通路来达到其抗氧化、抗炎、促凋亡和抗肿瘤效果。鞣花酸可通过减少肝细胞凋亡、抗血管生成和抗肝癌细胞增殖等活性来达到预防大鼠肝癌的作用^[93]。在 NDEA 诱导的大鼠肝癌研究中,发现柯里拉京可通过线粒体凋亡途径和死亡受体途径显著促进肝癌细胞凋亡^[94]。诃黎勒酸通过下调 COX-2 增强了 HepG2 细胞的凋亡,显示出潜在抗肝癌活性^[82]。余甘子提取物及单体成分的抗肝癌作用及机制见表 4。

表 4 余甘子提取物及单体成分的抗肝癌作用及机制

Table 4 Anti-liver cancer effects and mechanisms of extracts and monomer components of *P. emblica*

余甘子提取物及单体成分	诱导因素	动物模型/细胞系	主要结果	文献
余甘子 10%水提物	NDEA	Wistar 大鼠	GST ↓, GGT ↓, ALP ↓, ALT ↓, TB ↓, LPO ↓, ALT ↓	84
余甘子多酚部位	NDEA	DLA 肿瘤细胞系、Wistar 大鼠	γ -GT ↓, GSH ↓, GST ↓, ALP ↓, ALT ↓, LPO ↓, TB ↓	85
余甘子石油醚提取, 甲醇萃取物	NDEA、2-AAF	Wistar 大鼠	GSH ↑, GST ↓, γ -GT ↓	86
	TAA	Wistar 大鼠	GSH ↑, MDA ↓, SGOT ↓, SALT ↓, GGT ↓, ST ↓, GSH-Px ↑, GR ↓, G6PD ↓	87
余甘子醋酸乙酯部位		BEL-7404 细胞株	BEL-7404 细胞 ↓, Bax ↑, Bcl-2 ↓	89
没食子酸	NDEA	Wistar 大鼠	AST ↓, ALT ↓, ACP ↓, ALP ↓, LDH ↓, GGT ↑, AFP ↓, CEA ↓, AgNORs ↓, PCNA ↓, 结合胆红素 ↓, TB ↓, 非结合胆红素 ↓	91
	NDEA	Wistar 大鼠	AFP ↓, GPC-3 ↓, STAT3 ↓, SOCS3 ↓, 肝 GGT ↓, HSPgp96 基因 ↓	92
鞣花酸	NDEA	Wistar 大鼠	AFP ↓, GPC-3 ↓, STAT3 ↓, SOCS3 ↑, VEGF ↓	93
柯里拉京		SMMC-7721、Bel-17402、MHCC97-H 细胞	细胞增殖 ↓, p-Akt ↓, Bcl-2 ↓, p53 ↑, Caspase-9 ↓, Caspase-3 ↓, PARP ↓, Fas ↑, FasL ↑, Caspase-8 ↓	94

G6PD-葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 CEA-癌胚抗原 CAL-钙蛋白酶 VEGF-血管内皮生长因子 AgNORs-核仁组成区嗜银蛋白 FasL-Fas 配体

G6PD-glucose 6-phosphate dehydrogenase CEA-carcinoembryonic antigen CAL-Calpain VEGF-vascular endothelial growth factor AgNORs-argyrophilic nucleolar organizer regions FasL-Fas ligand

由上述研究结果可知, 余甘子对肝癌的治疗改善作用与其清除自由基、抗脂质过氧化、抑制肿瘤细胞增殖相关。

7 结语与展望

余甘子作为一种药食同源植物药, 在印度医药、我国中医药及多个民族医药中具有广泛且悠久的历史。近几十年来, 大量研究报道了余甘子的化学成分、药理作用及相关功能产品, 进一步证实了其药用价值的有效性和多向性。其中, 对肝脏的保护和修复作用是余甘子功能活性研究的重要热点之一。余甘子水提物和醇提物对肝损伤、NAFLD、病毒性肝炎、肝纤维化和肝癌等肝脏疾病均有较好的防治作用。从已报道的实验研究结果来看, 余甘子中含量较

高的单体成分如没食子酸、柯里拉京、鞣花酸等显示出与提取物相似的抗肝病作用, 包括酒精、化学毒物、抗结核药、高脂饲料等诱导的肝脏疾病等, 其共同作用机制主要包括抗氧化、抗炎、抗肝细胞凋亡、调节脂质代谢、抗肿瘤、维持 HSC 形态、减少细胞外基质沉降等。余甘子提取物及单体成分对不同肝病的作用机制有所不同, 涉及到的信号通路也不同, 主要包括 Nrf2/HO-1、Nrf2/ARE、AMPK/NF- κ B、TGF- β /Smad、IL-13/STAT6 等, 体现了余甘子多成分、多环节及多通路干预肝脏疾病的作用优势。通过对余甘子提取物及单体成分作用及机制的关联分析, 一定程度上反映了酚酸类成分可能是余甘子抗肝病的主要活性组分 (图 2)。

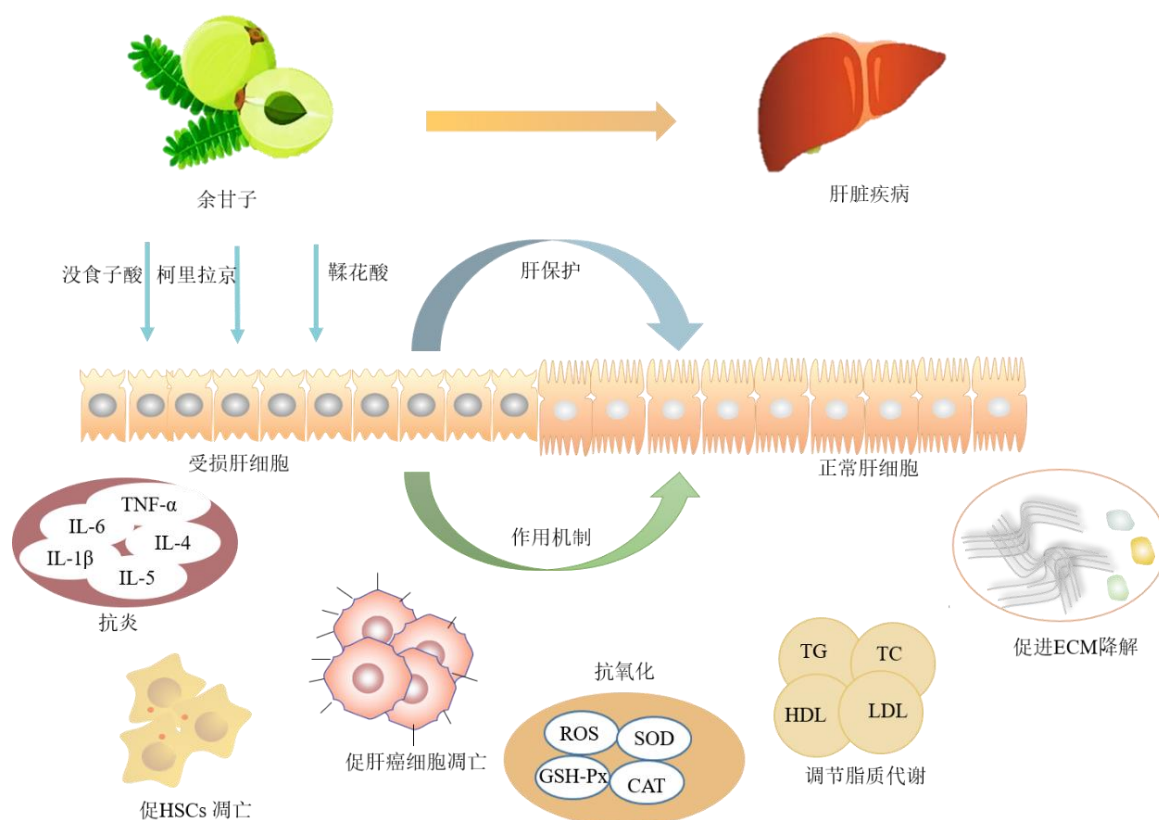


图 2 余甘子保肝活性成分与作用机制

Fig. 2 Hepatoprotective active components and mechanism of *P. emblica*

目前对余甘子保肝作用研究取得了一定的进展, 但多数仍以粗提取物和酚酸组分为研究对象, 缺乏系统的药效物质筛选和评价。如余甘子中的多糖含量较高且具有显著的抗氧化等生物活性, 而是否具有保肝活性却鲜见报道。因此, 今后可从余甘子整体化学物质组出发, 系统筛选其保肝活性组分

或成分, 并基于此进行组分提取和配伍优化, 从而提高该药物资源的有效利用, 并为相关功能产品的质量标志物参考。此外, 关于余甘子及单体成分的保肝研究主要集中于药效评价层面, 未来可结合代谢组学、蛋白质组学及转录组学等系统生物学手段探究其作用机制, 以阐释其整合作用

特点, 为扩大余甘子抗肝病的临床应用提供参考, 并为其相关药物及功能保健品的开发提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 仇敏, 黄浩洲, 林俊芝, 等. 基于专利视角的余甘子全产业链开发现状分析与评述 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3355-3364.
- [2] 杨崇仁, 张颖君, 王海涛, 等. 余甘子应用源流考 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(2): 197-200.
- [3] Sriwatcharakul S. Evaluation of bioactivities of *Phyllanthus emblica* seed [J]. *Energy Rep*, 2020, 6: 442-447.
- [4] Krishnaveni M, Mirunalini S. Therapeutic potential of *Phyllanthus emblica* (Amla): The ayurvedic wonder [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2010, 21(1): 93-105.
- [5] 罗维. 余甘子干果活性成分的分离鉴定与生理活性研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2010.
- [6] 刘延泽, 李海霞, 许利嘉, 等. 药食兼用余甘子的现代研究概述及应用前景分析 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1700-1706.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 186.
- [8] 周涛, 邱德文. 民族药余甘子的本草学概况 [J]. 贵阳中医学院学报, 2002, 24(3): 3-5.
- [9] 朱华伟, 李伟, 陈运娇, 等. 余甘子化学成分及其抗炎作用的研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(3): 670-674.
- [10] 吴玲芳. 藏药余甘子鞣质部位体内成分分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [11] 张志毕, 张媛, 于浩飞, 等. 余甘子提取物对小鼠急性酒精肝损伤的保护作用研究 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(5): 350-356.
- [12] Reddy V D, Padmavathi P, Varadacharyulu N. *Emblica officinalis* protects against alcohol-induced liver mitochondrial dysfunction in rats [J]. *J Med Food*, 2009, 12(2): 327-333.
- [13] Pramyothin P, Samosorn P, Pongshompoo S, et al. The protective effects of *Phyllanthus emblica* Linn. extract on ethanol induced rat hepatic injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(3): 361-364.
- [14] 杨冰鑫. 余甘子多酚对酒精性肝损伤的保护作用研究 [D]. 广州: 广东工业大学, 2020.
- [15] Panchabhai T S, Ambarkhane S V, Joshi A S, et al. Protective effect of *Tinospora cordifolia*, *Phyllanthus emblica* and their combination against antitubercular drugs induced hepatic damage: An experimental study [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(5): 646-650.
- [16] Tasduq S A, Kaisar P, Gupta D K, et al. Protective effect of a 50% hydroalcoholic fruit extract of *Emblica officinalis* against anti-tuberculosis drugs induced liver toxicity [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(3): 193-197.
- [17] 姚亮亮, 张丁, 刘家琛, 等. 余甘子对对乙酰氨基酚 (APAP) 诱发的肝损伤的保护机制研究 [J]. 现代食品科技, 2019, 35(3): 7-14.
- [18] Haque R, Bin-Hafeez B, Ahmad I, et al. Protective effects of *Emblica officinalis* Gaertn. in cyclophosphamide-treated mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2001, 20(12): 643-650.
- [19] 李萍, 谢金鲜, 林启云. 民族药余甘子对 D-半乳糖胺致小鼠急性肝损伤的影响 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2003, 12(3): 161-164.
- [20] 李萍, 谢金鲜, 林启云. 余甘子对 D-半乳糖胺致小鼠急性肝损伤的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2003, 24(1): 31-33.
- [21] Anilakumar K R, Nagaraj N S, Santhanam K. Reduction of hexachlorocyclohexane-induced oxidative stress and cytotoxicity in rat liver by *Emblica officinalis* Gaertn [J]. *Indian J Exp Biol*, 2007, 45(5): 450-454.
- [22] Lee C Y, Peng W H, Cheng H Y, et al. Hepatoprotective effect of *Phyllanthus* in Taiwan on acute liver damage induced by carbon tetrachloride [J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(3): 471-482.
- [23] 王锦菊, 王瑞国, 林久茂, 等. 余甘子对急性肝损伤的干预作用 [J]. 福建中医学院学报, 2006, 16(1): 42-43.
- [24] Sultana S, Ahmad S, Khan N, et al. Effect of *Emblica officinalis* (Gaertn) on CCl₄ induced hepatic toxicity and DNA synthesis in Wistar rats [J]. *Indian J Exp Biol*, 2005, 43(5): 430-436.
- [25] Bhattacharya A, Kumar M, Ghosal S, et al. Effect of bioactive tannoid principles of *Emblica officinalis* on iron-induced hepatic toxicity in rats [J]. *Phytomedicine*, 2000, 7(2): 173-175.
- [26] Sharma A, Sharma M K, Kumar M. Modulatory role of *Emblica officinalis* fruit extract against arsenic induced oxidative stress in Swiss albino mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 180(1): 20-30.
- [27] Khandelwal S, Shukla L J, Shanker R. Modulation of acute cadmium toxicity by *Emblica officinalis* fruit in rat [J]. *Indian J Exp Biol*, 2002, 40(5): 564-570.
- [28] Verma R, Chakraborty D. Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by *Emblica officinalis* aqueous extract [J]. *Acta Pol Pharm*, 2008, 65(1): 3-9.
- [29] Ojeaburu S I, Oriakhi K. Hepatoprotective, antioxidant and, anti-inflammatory potentials of gallic acid in carbon tetrachloride-induced hepatic damage in Wistar rats [J]. *Toxicol Rep*, 2021, 8: 177-185.
- [30] Perazzoli M R, Perondi C K, Baratto C M, et al. Gallic acid and dodecyl gallate prevents carbon tetrachloride-induced

- acute and chronic hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status and increasing p53 expression [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(4): 425-434.
- [31] Omobowale T O, Oyagbemi A A, Ajufu U E, *et al*. Ameliorative effect of gallic acid in doxorubicin-induced hepatotoxicity in Wistar rats through antioxidant defense system [J]. *J Diet Suppl*, 2018, 15(2): 183-196.
- [32] Rasool M K, Sabina E P, Ramya S R, *et al*. Hepatoprotective and antioxidant effects of gallic acid in paracetamol-induced liver damage in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(5): 638-643.
- [33] Feng R B, Wang Y, He C, *et al*. Gallic acid, a natural polyphenol, protects against tert-butyl hydroperoxide-induced hepatotoxicity by activating ERK-Nrf2-Keap1-mediated antioxidative response [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 479-488.
- [34] Gholamine B, Houshmand G, Hosseinzadeh A, *et al*. Gallic acid ameliorates sodium arsenite-induced renal and hepatic toxicity in rats [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2021, 44(4): 341-352.
- [35] Safaei F, Mehrzadi S, Khadem Haghighian H, *et al*. Protective effects of gallic acid against methotrexate-induced toxicity in rats [J]. *Acta Chir Belg*, 2018, 118(3): 152-160.
- [36] Karimi-Khouzani O, Heidarian E, Amini S A. Anti-inflammatory and ameliorative effects of gallic acid on fluoxetine-induced oxidative stress and liver damage in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(4): 830-835.
- [37] Zhou Y, Jin H, Wu Y, *et al*. Gallic acid protects against ethanol-induced hepatocyte necroptosis via an NRF2-dependent mechanism [J]. *Toxicol in Vitro*, 2019, 57: 226-232.
- [38] 罗兰, 黄慧, 饶雪娥, 等. UPLC 测定余甘子产地、采收时间和炮制对其质量关系影响 [J]. *海峡药学*, 2020, 32(1): 30-34.
- [39] 杨丽娜, 乔楠, 胡敏予, 等. 鞣花酸对小鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2015, 41(5): 956-960.
- [40] Aslan A, Gok O, Erman O, *et al*. Ellagic acid impedes carbontetrachloride-induced liver damage in rats through suppression of NF- κ B, Bcl-2 and regulating Nrf-2 and caspase pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 662-669.
- [41] Mehrzadi S, Fatemi I, Malayeri A R, *et al*. Ellagic acid mitigates sodium arsenite-induced renal and hepatic toxicity in male Wistar rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(4): 712-719.
- [42] Shendge A K, Basu T, Panja S, *et al*. An ellagic acid isolated from *Clerodendrum viscosum* leaves ameliorates iron-overload induced hepatotoxicity in Swiss albino mice through inhibition of oxidative stress and the apoptotic pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 454-465.
- [43] Mehrzadi S, Mehrabani M, Malayeri A R, *et al*. Ellagic acid as a potential antioxidant, alleviates methotrexate-induced hepatotoxicity in male rats [J]. *Acta Chir Belg*, 2019, 119(2): 69-77.
- [44] Lee J H, Won J H, Choi J M, *et al*. Protective effect of ellagic acid on concanavalin A-induced hepatitis via toll-like receptor and mitogen-activated protein kinase/nuclear factor κ B signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(41): 10110-10117.
- [45] Yang F, Wang Y, Xue J, *et al*. Effect of corilagin on the miR-21/smad7/ERK signaling pathway in a schistosomiasis-induced hepatic fibrosis mouse model [J]. *Parasitol Int*, 2016, 65(4): 308-315.
- [46] Lv H, Hong L H, Tian Y, *et al*. Corilagin alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity via enhancing the AMPK/GSK3 β -Nrf2 signaling pathway [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 2.
- [47] Jin F, Cheng D, Tao J Y, *et al*. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of corilagin in a rat model of acute cholestasis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 79.
- [48] 陈章荣. 余甘冲剂治疗乙型肝炎 30 例疗效观察 [J]. *福建中医药*, 1985, 16(1): 32.
- [49] 吉守祥, 鞠怀强, 向阳飞, 等. 余甘子等 28 种藏药提取物体外抗乙型肝炎病毒的实验研究 [J]. *中药材*, 2011, 34(3): 438-440.
- [50] 侯海燕. 中药余甘子抗 HBV 活性成分研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2006.
- [51] Lv J J, Wang Y F, Zhang J M, *et al*. Anti-hepatitis B virus activities and absolute configurations of sesquiterpenoid glycosides from *Phyllanthus emblica* [J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(43): 8764-8774.
- [52] Govea-Salas M, Rivas-Estilla A M, Rodríguez-Herrera R, *et al*. Gallic acid decreases hepatitis C virus expression through its antioxidant capacity [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(2): 619-624.
- [53] García-Niño W R, Zazueta C. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 97: 84-103.
- [54] Reddy B U, Mullick R, Kumar A, *et al*. A natural small molecule inhibitor corilagin blocks HCV replication and modulates oxidative stress to reduce liver damage [J]. *Antiviral Res*, 2018, 150: 47-59.
- [55] Xiang Y F, Ju H Q, Li S, *et al*. Effects of 1,2,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucose from *P. emblica* on HBsAg and

- HBeAg secretion in HepG2.2.15 cell culture [J]. *Virol Sin*, 2010, 25(5): 375-380.
- [56] 余虹, 武俊紫, 宋波, 等. 基于 Notch 信号通路研究银杏内酯 B 对非酒精性脂肪肝病的影响 [J]. 康复学报, 2021, 31(2): 138-144.
- [57] Lu C C, Yang S H, Hsia S M, *et al*. Inhibitory effects of *Phyllanthus emblica* L. on hepatic steatosis and liver fibrosis *in vitro* [J]. *J Funct Foods*, 2016, 20: 20-30.
- [58] 朱炜, 俞宏斌, 戴闯, 等. 余甘子对大鼠非酒精性脂肪肝病中肝损伤和炎症的抑制作用研究 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(2): 140-143.
- [59] 林敏华, 欧宇轩, 邓桂清, 等. 余甘子提取物对幼鼠非酒精性脂肪肝病的防治作用 [J]. 解剖学研究, 2019, 41(5): 412-417.
- [60] Huang C Z, Tung Y T, Hsia S M, *et al*. The hepatoprotective effect of *Phyllanthus emblica* L. fruit on high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in SD rats [J]. *Food Funct*, 2017, 8(2): 842-850.
- [61] Tung Y T, Huang C Z, Lin J H, *et al*. Effect of *Phyllanthus emblica* L. fruit on methionine and choline-deficiency diet-induced nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(4): 1245-1252.
- [62] Tanaka M, Sato A, Kishimoto Y, *et al*. Gallic acid inhibits lipid accumulation via AMPK pathway and suppresses apoptosis and macrophage-mediated inflammation in hepatocytes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): E1479.
- [63] Chao J, Huo T I, Cheng H Y, *et al*. Gallic acid ameliorated impaired glucose and lipid homeostasis in high fat diet-induced NAFLD mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e96969.
- [64] Sousa J N, Paraíso A F, Andrade J M O, *et al*. Oral gallic acid improve liver steatosis and metabolism modulating hepatic lipogenic markers in obese mice [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 134: 110881.
- [65] Fanaei H, Mard S A, Sarkaki A, *et al*. Gallic acid treats dust-induced NAFLD in rats by improving the liver's antioxidant capacity and inhibiting ROS/NF- κ B/TNF α inflammatory pathway [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(2): 240-247.
- [66] 张聪, 盛磊, 杨恬, 等. 鞣花酸对 AKT 基因转染诱导小鼠脂肪性肝病中炎症及氧化应激的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(9): 1869-1875.
- [67] Zhang R, Chu K, Zhao N, *et al*. Corilagin alleviates nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced C57BL/6 mice by ameliorating oxidative stress and restoring autophagic flux [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1693.
- [68] Mir A I, Kumar B, Tasduq S A, *et al*. Reversal of hepatotoxin-induced pre-fibrogenic events by *Emblca officinalis*: A histological study [J]. *Indian J Exp Biol*, 2007, 45(7): 626-629.
- [69] 彭百承, 周海松, 李萍. 余甘子抗实验性肝纤维化作用的研究 [J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(11): 86-87.
- [70] 李萍, 谢金鲜, 林启云, 等. 余甘子抗慢性肝损伤性肝纤维化的实验研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2002, 12(6): 355-357.
- [71] 李萍, 杨政腾, 彭百承, 等. 余甘子抗大鼠免疫性肝纤维化作用(I) [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 171-173.
- [72] 李萍, 彭百承, 杨政腾, 等. 余甘子抗免疫性肝纤维化大鼠的作用(II) [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 139-141.
- [73] Sarkar R, Hazra B, Mandal N. Amelioration of iron overload-induced liver toxicity by a potent antioxidant and iron chelator, *Emblca officinalis* Gaertn [J]. *Toxicol Ind Health*, 2015, 31(7): 656-669.
- [74] Hsieh S C, Wu C H, Wu C C, *et al*. Gallic acid selectively induces the necrosis of activated hepatic stellate cells via a calcium-dependent calpain I activation pathway [J]. *Life Sci*, 2014, 102(1): 55-64.
- [75] Wang J, Tang L, White J, *et al*. Inhibitory effect of gallic acid on CCl₄-mediated liver fibrosis in mice [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(1): 21-26.
- [76] Chen Y X, Zhou Z P, Mo Q G, *et al*. Gallic acid attenuates dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis by alteration of smad phosphoisoform signaling in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1682743.
- [77] Hussein R M, Anwar M M, Farghaly H S, *et al*. Gallic acid and ferulic acid protect the liver from thioacetamide-induced fibrosis in rats via differential expression of miR-21, miR-30 and miR-200 and impact on TGF- β 1/Smad3 signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 324: 109098.
- [78] Gupta A, Kumar R, Ganguly R, *et al*. Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Terminalia bellirica* and its bioactive component ellagic acid against diclofenac induced oxidative stress and hepatotoxicity [J]. *Toxicol Rep*, 2021, 8: 44-52.
- [79] Buniatian G H. Stages of activation of hepatic stellate cells: Effects of ellagic acid, an inhibitor of liver fibrosis, on their differentiation in culture [J]. *Cell Prolif*, 2003, 36(6): 307-319.
- [80] Du P, Ma Q, Zhu Z D, *et al*. Mechanism of Corilagin interference with IL-13/STAT6 signaling pathways in hepatic alternative activation macrophages in schistosomiasis-induced liver fibrosis in mouse model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 793: 119-126.
- [81] Kinoshita S, Inoue Y, Nakama S, *et al*. Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herb, *Terminalia*

- catappa* L. from Okinawa island and its tannin corilagin [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(11): 755-762.
- [82] Achari C, Reddy G V, Reddy T C, *et al.* Chebulagic acid synergizes the cytotoxicity of doxorubicin in human hepatocellular carcinoma through COX-2 dependant modulation of MDR-1 [J]. *Med Chem*, 2011, 7(5): 432-442.
- [83] Chuang H Y, Ng L T, Lin L T, *et al.* Hydrolysable tannins of tropical almond show antifibrotic effects in TGF- β 1-induced hepatic stellate cells [J]. *J Sci Food Agric*, 2011, 91(15): 2777-2784.
- [84] Jeena K J, Joy K L, Kuttan R. Effect of *Emblica officinalis*, *Phyllanthus amarus* and *Picrorrhiza kurroa* on N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis [J]. *Cancer Lett*, 1999, 136(1): 11-16.
- [85] Rajeshkumar N V, Pillai M R, Kuttan R, Induction of apoptosis in mouse and human carcinoma cell lines by *Emblica officinalis* polyphenols and its effect on chemical carcinogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2003, 22(2): 201-212.
- [86] Sultana S, Ahmed S, Jahangir T. *Emblica officinalis* and hepatocarcinogenesis: A chemopreventive study in Wistar rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(1): 1-6.
- [87] Sultana S, Ahmed S, Sharma S, *et al.* *Emblica officinalis* reverses thioacetamide-induced oxidative stress and early promotional events of primary hepatocarcinogenesis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(12): 1573-1579.
- [88] Ngamkitidechakul C, Jaijoy K, Hansakul P, *et al.* Antitumour effects of *Phyllanthus emblica* L.: Induction of cancer cell apoptosis and Inhibition of *in vivo* tumour promotion and *in vitro* invasion of human cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(9): 1405-1413.
- [89] Zhong Z G, Wu D P, Huang J L, *et al.* Progalin A isolated from the acetic ether part of the leaves of *Phyllanthus emblica* L. induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma BEL-7404 cells by up-regulation of Bax expression and down-regulation of Bcl-2 expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 765-772.
- [90] 钟振国, 黄金兰, 梁红, 等. 余甘子叶化学成分没食子酸对人肝癌 BEL-7404 细胞株凋亡的影响 [J]. *中药材*, 2009, 32(7): 1097-1101.
- [91] Jagan S, Ramakrishnan G, Anandakumar P, *et al.* Antiproliferative potential of gallic acid against diethylnitrosamine-induced rat hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 319(1/2): 51-59.
- [92] Aglan H A, Ahmed H H, El-Toumy S A, *et al.* Gallic acid against hepatocellular carcinoma: An integrated scheme of the potential mechanisms of action from *in vivo* study [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317699127.
- [93] Zaazaa A M, Lokman M S, Shalby A B, *et al.* Ellagic acid holds promise against hepatocellular carcinoma in an experimental model: Mechanisms of action [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(2): 387-393.
- [94] Deng Y, Li X D, Li X, *et al.* Corilagin induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the mitochondrial apoptotic and death receptor pathways [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2545-2552.

[责任编辑 崔艳丽]