

• 综 述 •

中药防治酒精性肝病作用机制的研究进展

孟文文, 刘慧茹, 张文光, 马智慧, 邓志鹏, 赵东升, 赵盼*, 李伟*

山东中医药大学药学院, 山东 济南 250300

摘 要: 随着人们生活方式的变化, 嗜酒者数量逐年增长, 导致酒精性肝病的患病率逐渐增加, 造成了巨大的社会负担。肝脏是人体负责代谢和消化的重要器官, 因此保护肝脏免受损伤以及修复肝脏损伤尤为重要。中药已被广泛用于非酒精性脂肪肝病的长期治疗, 但针对酒精性肝病方面的研究仍比较薄弱。综述了酒精性肝病的发病机制以及防治酒精性肝病的中药药理作用及其潜在机制, 以期对酒精性肝病的防治工作以及开发新型天然保肝药物提供参考。

关键词: 酒精性肝病; 发病机制; 中药; 作用机制; 水飞蓟素; 葛根素; 甘草酸

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)03-0868-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.028

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating alcoholic liver disease

MENG Wen-wen, LIU Hui-ru, ZHANG Wen-guang, MA Zhi-hui, DENG Zhi-peng, ZHAO Dong-sheng, ZHAO Pan, LI Wei

School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250300, China

Abstract: With the changes in people's lifestyles, the number of alcoholics has increased year by year, leading to a gradual increase in the prevalence of alcoholic liver disease, causing a huge social burden. The liver is a central organ in the body responsible for metabolism and digestion. Therefore, protecting the liver from damage and repairing liver damage are particularly important. Traditional Chinese medicine has been widely used in the long-term treatment of non-alcoholic fatty liver disease, but research on alcoholic liver disease is still relatively weak. The pathogenesis of alcoholic liver injury, as well as traditional Chinese medicines used to prevent or treat alcoholic liver disease and their underlying mechanisms are reviewed in this paper, in order to provide reference for prevention and treatment of alcoholic liver disease and the development of new natural liver-protecting drugs.

Key words: alcoholic liver disease; pathogenesis; traditional Chinese medicine; mechanism; silymarin; puerarin; glycyrrhizic acid

随着社会经济的发展, 饮酒者日益增多, 酒精滥用、酒精依赖和酒精中毒已成为世界各国较为普遍的公共卫生问题^[1]。肝脏是酒精代谢的主要部位, 也是酒精毒性作用的主要靶器官, 长期大量饮酒所致的酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 在临床上发病率逐年升高, 已成为继病毒性肝炎后导致肝损伤的又一大病因^[2]。ALD 初期表现为肝细胞脂肪变性, 进而可发展成酒精性肝炎、肝纤维化和

肝硬化, 严重者可诱发肝癌或导致肝功能衰竭, 是引起死亡的主要原因之一^[3]。世界卫生组织在其《世界酒精与健康状况报告 2018》中估算, 全球由于过量饮酒造成共计 300 万人死亡^[4]。中国的统计报告也显示, 我国每年因饮酒致死的人数多达 70 万, 饮酒死亡数量位居全球第 1 位^[5]。

1 ALD 的发病机制

ALD 发病机制复杂, 其中涉及乙醇代谢、氧化

收稿日期: 2021-07-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903780); 山东省中医药管理局科技发展计划项目 (2019-0030)

作者简介: 孟文文 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为现代药物分析。E-mail: 17854111086@163.com

*通信作者: 赵盼 (1990—), 女, 硕士生导师, 副教授, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: zhao.pan.pan@163.com

李伟 (1969—), 男, 硕士生导师, 教授, 研究方向为现代药物分析。E-mail: liwei6911@163.com

应激、脂质代谢以及免疫反应等^[6]。

1.1 乙醇代谢

90%乙醇吸收后在肝脏中进行氧化消除，其余 10%以其未改变的形式被肺、皮肤（汗）和肾脏消除^[7]。乙醇脱氢酶（alcohol dehydrogenase, ADH）催化乙醇和辅因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+ ）生成还原性 NAD^+ （reduced form of NAD^+ , NADH ）和乙醛，是乙醇代谢的主要途径。次要途径涉及肝细胞内质网的微粒体乙醇氧化系统（microsomal ethanol

oxidizing system, MEOS），需要细胞色素 P450 2E1（cytochrome P450 2E1, CYP2E1）才能发挥相应功能^[8]。CYP2E1 有助于乙醇转化为乙醛，并在此过程中生成活性氧（reactive oxygen species, ROS），ROS 会导致蛋白质损伤，增强纤维生成和 DNA 损伤。此外，过氧化氢酶（catalase, CAT）可通过将 H_2O_2 转化为 H_2O ，使乙醇代谢为乙醛，对乙醇的氧化具有辅助作用。无论最初的氧化方式如何，代谢产物乙醛随后都会被醛脱氢酶（acetaldehyde dehydrogenase, ALDH）还原为乙酸，从而排出生物体外^[9]。具体机制见图 1。

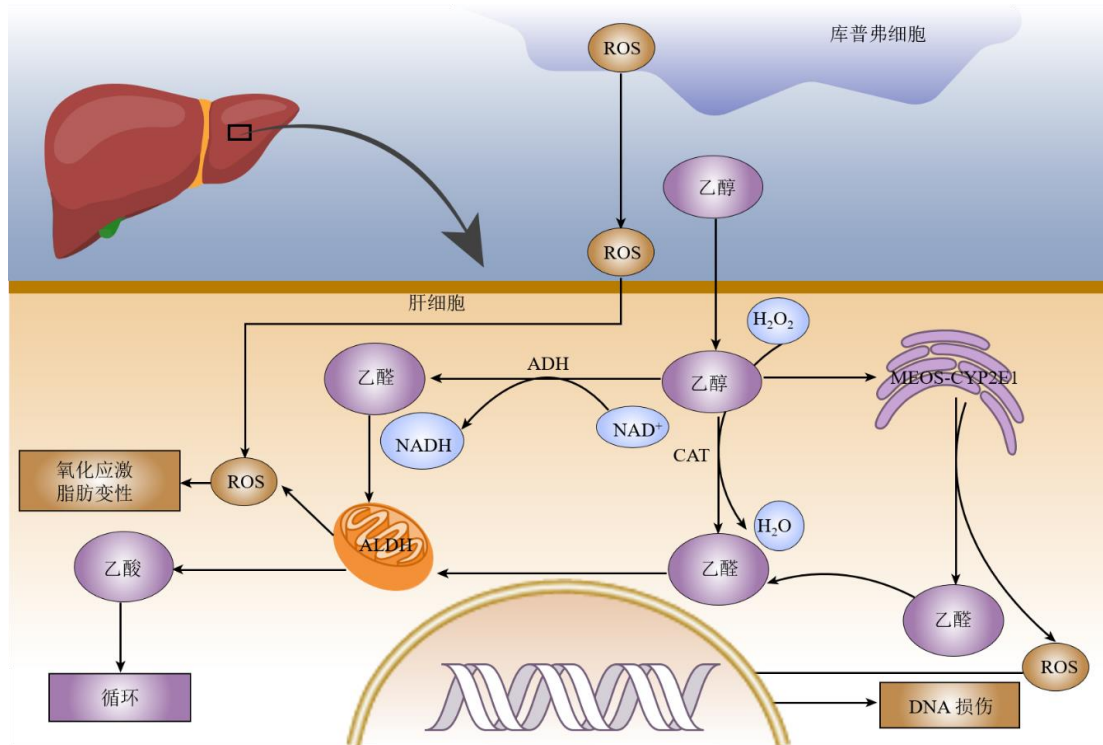


图 1 乙醇代谢过程和氧化应激

Fig. 1 Ethanol metabolism process and oxidative stress

1.2 脂质代谢

现代药理学研究表明，氧化应激可能是引发酒精性肝损伤的主要因素。ROS 的主要来源是线粒体（通过呼吸链）、内质网（通过 CYP2E1）和库普弗细胞（通过 NADH 氧化酶）^[10]。大量饮酒的情况下，乙醇代谢会导致 ROS 积累，而过量的 ROS 会与细胞中的不饱和脂肪酸相互作用，产生脂质过氧化物和蛋白质加合物，进一步导致肝细胞坏死，并最终造成严重的肝损伤^[11]。同时，脂质过氧化物 [如丙二醛（malondialdehyde, MDA）和 4-羟基壬烯醛（4-hydroxynonenal, 4-HNE）] 与蛋白质和乙醛反应形成较大的加合物，充当抗原来激活适应性免疫。此外，大量饮酒会通过代谢产物乙醛、ROS 和内质网

应激（endoplasmic reticulum stress, ERS）导致脂肪变性。早期研究将脂肪变性归因于 NADH/NAD^+ 值增加，抑制线粒体中脂肪酸的 β -氧化。固醇调节元件结合蛋白（sterol-regulatory element binding proteins, SREBP）和腺苷酸活化蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 与 ALD 密切相关，在调节脂质代谢中起重要作用^[12]。急性或慢性乙醇暴露会通过下调 AMPK 或 ERS 反应间接刺激 SREBP 表达，增强脂肪酶如脂肪酸合酶（fatty acid synthase, FAS）、硬脂酰 CoA 去饱和酶（stearoyl CoA desaturase, SCD）、乙酰辅酶 A 羧化酶（acetyl CoA carboxylase, ACC）合成而导致甘油三酯的积累^[13]。另外，乙醛会抑制过

氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α) 的 DNA 结合和转录活性, 从而导致脂肪酸氧化下调^[14], 具体机制见图 2。

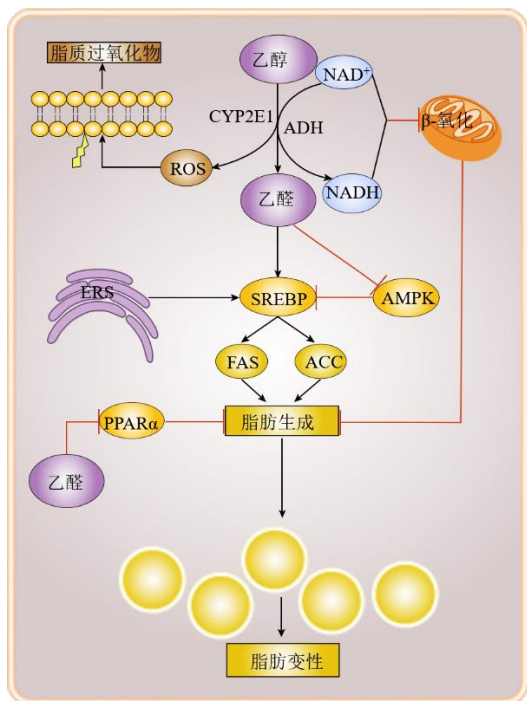


图 2 乙醇对脂质代谢的影响

Fig. 2 Effect of ethanol on lipid metabolism

1.3 免疫反应

饮酒会引起肠道菌群失调并改变其功能。由于酒精会引起肠道通透性增加, 肠道衍生的内毒素脂多糖易位至门静脉在循环中释放, 进而引发一系列炎症反应^[15]。同时, 受损的肝细胞释放出内源性损伤相关的分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs)^[16], LPS 与脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP) 结合, 后者激活被称为库普弗细胞肝巨噬细胞表面的 CD14, 随后, CD14 与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 相互作用, 以触发信号级联反应, 从而激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、趋化因子并释放炎症细胞因子, 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 等^[17]。此外, 酒精会导致先天免疫系统大多数细胞的关键功能失调, 包括淋巴细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞和组织巨噬细胞, 这些改变又可以调节适应性免疫应答。研究表明, 慢性炎症可能通过对 T 淋巴细胞的抑制性受体如程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD1) 和 T 细胞免疫球蛋白黏液素 3 (T cell immunoglobulin mucin 3, TIM3) 作用而导致免疫力衰竭^[18], 见图 3。

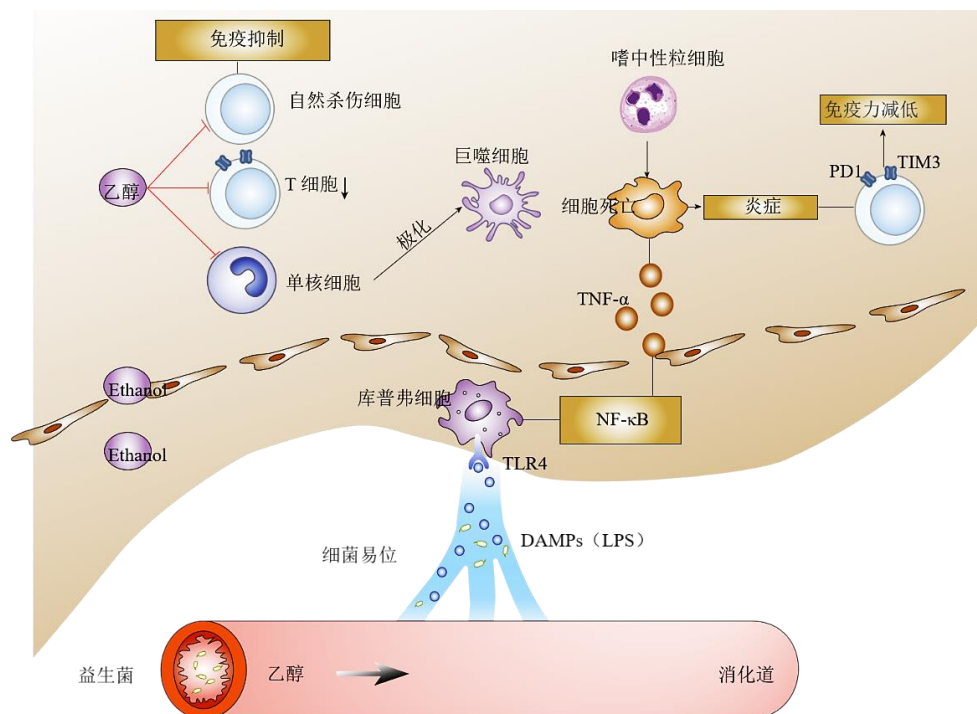


图 3 免疫反应

Fig. 3 Immune response

肝硬化患者典型的临床症状包括男性乳房发育症、蜘蛛痣、肝掌和舌苔光滑等。一些 ALD 患者还会出现双侧腮腺肥大、肌肉消瘦、营养不良和周围神经病变的征兆^[19]。目前应用于 ALD 的诊断主要有临床症状、筛查饮酒史、血清指标检查、影像学检查和组织病理学检查等。尽管对 ALD 进行了广泛的研究,但目前存在的治疗方式如戒酒、营养支持、糖皮质激素等治疗效果有限^[20],因此,研究开发预防、治疗 ALD 的新型特效药物具有重要意义。

2 中药对 ALD 的治疗作用及机制

中药用于防治肝病历史悠久,孙思邈在《备急千金要方》中提到补肝汤主治肝气不足,两胁下满;茵陈蒿汤出自《伤寒论》,具有清热、利湿、退黄之功效,是临床上治疗肝胆病的有效方剂^[21];始载于《神农本草经》的夏枯草具有清肝明目、消肿散结之功效^[22]。中药凭借其供应稳定、长期疗效和毒副作用小等优点,近年来受到了公众的更多关注,越来越多的中药产品(包括药用草药和植物化学药品)已用于治疗慢性肝病。中药具有多成分、多靶点、多环节综合作用的特点,可以通过多种机制调节保护肝脏,目前中药已被研究作为 ALD 的补充和替代疗法^[23]。本文以中药防治 ALD 作用机制为切入点,综述了近 10 年来具有抗 ALD 作用的中药(包括单味中药、活性成分、复方)及其作用机制的相关研究进展,以期对 ALD 的药物研发提供理论依据,为中医药防治 ALD 的深入研究提供科学基础。

2.1 单味中药

单味中药大多具有一种以上的功效,不少已超出其原有的传统用药范围。现代中医多以复方制剂治疗疾病,但对于一些常见病,只要选药准确合理,运用单味中药亦能获取良效,枳椇子、夏枯草等防治肝病历史悠久,现代实验研究证明其防治 ALD 效果显著。

2.1.1 枳椇子 研究报道,枳椇子 *Hovenia dulcis* Thunb. 具有多种生物活性,包括抗疲劳、抗糖尿病、神经保护和保肝作用,长期以来,一直被用作酒精中毒的传统民间疗法。Choi 等^[24]对慢性酒精喂养的大鼠进行了枳椇子提取物抗脂肪变性和抗炎作用研究,结果表明枳椇子水提物和醇提物可明显上调 PPAR α 、肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine acyl transferase1, CPT1)、长链脂酰 CoA 合成酶 1 (long-chain acyl-CoA synthetase 1, ACSL1) 刺激脂肪酸氧化,下调髓样分化因子 88 (myeloid differentiation protein 88, MyD88)、TNF- α 和 C-反应蛋白(C-reactive

protein, CRP) 基因表达以减轻肝脏炎症。Park 等^[25]研究发现枳椇子醇提物可抑制 NF- κ B 磷酸化和 NF- κ B 的核转运来发挥其抗炎作用。此外,枳椇子的标准提取物能减轻炎症反应中 IL-10 的稳态调节,抑制促炎细胞因子 IL-6 的产生,从而减轻杂合性 ALDH2 在健康受试者中酒精引起的宿醉^[26]。Qiu 等^[27]研究表明枳椇子能有效缓解肝脂质沉积,上调紧密连接相关蛋白-1 (zonula occluden-1, ZO-1) 和闭合蛋白在肠中的表达,调节酒精性肝损伤肠-肝轴紊乱,抑制 TLR4 有关炎症介质激活,对酒精性肝损伤有治疗作用。

2.1.2 夏枯草 夏枯草 *Prunella vulgaris* L. 是一种药食同源的中草药,在抗炎、抗氧化、保肝等方面有广泛的应用。邓静等^[28]研究发现夏枯草能显著降低血清中炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)和肝功能标志酶[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)]的水平,主要通过苯基丙氨酸,酪氨酸和色氨酸生物合成通路来调节酒精诱导的肝损伤的代谢紊乱。夏枯草能通过抗炎、抗凋亡改善小鼠自身免疫性肝炎症状,降低血清 ALT、AST 水平,肝组织坏死灶及炎细胞浸润减少,促炎因子 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-17A 表达下降,促生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达升高,凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3)表达降低,且均呈剂量相关性^[29]。

2.1.3 虎杖 虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 一直被中医用来治疗与氧化应激、炎症和脂质堆积相关的肝病。据报道虎杖可显著减轻白酒 ig 的酒精性脂肪肝大鼠的肝脏脂质堆积,与模型组相比,虎杖组能显著降低大鼠血清 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT),升高 PPAR γ ;升高肝组织中谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量,显著降低 TNF- α 、层黏连蛋白^[30]。Park 等^[31]研究了虎杖水提物在培养的人类肝癌细胞 HepG2 中对脂质生物合成的药理作用。数据证实,虎杖水提物以剂量相关的方式明显抑制酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶(acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT)的活性,减少了人体内胆固醇酯的形成。

2.1.4 当归 研究显示,当归 *Angelica sinensis*

(Oliv.) Diels 含有多种抗氧化和抗炎作用的生物活性成分,是一种细胞保护剂,可有效抑制慢性乙醇诱导的肝毒性,作用机制可能是减少 MDA 的生成、提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性,抑制氧自由基的产生间接保护肝脏免受氧化应

激^[32]。同时,给予当归提取物还能明显改善酗酒者的肝功能^[33]。

除上述单味中药提取物外,近年来还有一大批中药被发现具有防治酒精性肝损伤活性,为抗 ALD 药物的开发提供了巨大的潜在活性化合物库,见表 1。

表 1 其他单味中药抗酒精性肝损伤的作用机制

Table 1 Mechanism of anti-alcoholic liver injury of other single traditional Chinese medicine

单味中药	提取方式	动物/细胞模型	生物效应	作用机制	文献
葛根	70%乙醇溶液	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, GGT↓, TG↓, TNF-α↓, LBP↓, CD14↓, TLR4↓, TLR2↓	减轻长期饮酒引起的肝损伤和脂质沉积,以及体内或体外 TNF-α 释放, LPS 受体的蛋白表达	34
葛花	50%甲醇溶液	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, MDA↓, ADH↑, ALDH↑, SOD↑, GSH-Px↑, CAT↑	调节酒精代谢和抗氧化酶	35
五味子	80%乙醇溶液	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, SREBP-1↓, p-AMPK↑, PPARα↑	通过激活 AMPK 和 PPARα 信号传导,预防乙醇诱导的脂肪肝	36
甘草	70%乙醇溶液	雄性 C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, TNF-α↓, SREBF1↓, FASN↓, CD36↓, LPL↓, FATP4↓, GSH↑	恢复肝脏 GSH 水平,并显著抑制酒精诱导的 TNF-α 产生	37
秦艽	70%乙醇溶液	雄性 C57BL/6J 小鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, γ-GT↓, TC↓, TG↓, ACCα↓, FAS↓, CPT1a↑	调节 TC 和 TG,减轻 ALD 小鼠肝脏损伤和脂肪变性	38
乌药	不同溶剂	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓, MDA↓, TNF-α↓, IL-1β↓, NF-κB↓, CYP2E1↓, SOD↑	降低了血清中的 ALT、AST、TG、TC 和 MDA 水平,MDA 和炎症介质在肝脏组织中的水平有所下降,CYP2E1 mRNA 表达下降	39
赶黄草	蒸馏水煎煮	雌性 C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, IL-6↓, TNF-α↓, MDA↓, CYP2E1↓, SOD↑, GSH↑, GSH-Px↑, Nrf2↑, HO-1↑	抑制 CYP2E1 介导的氧化应激并通过激活 Nrf2/HO-1 途径增强氧化防御系统	40
桤柳	80%乙醇溶液	雄性 C57BL/6J 小鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, NLRP3↓, ASC↓, Caspase-1↓, IL-1β↓, IL-6↓, TNF-α↓	抑制 NLRP3-caspase-1-IL-1β 信号通路、抑制氧化应激	41
桑叶	去离子水	雄性 C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, TC↓, TG↓, LDL↓, iNOS↓, p-ERK↓, p-EGFR↓, STAT3↓, RIP1↓, RIP2↓, SOD↑, caveolin-1↑	上调 caveolin-1 的表达,减少 EGFR/STAT3/iNOS 的信号传导,降低肝脏脂质的蓄积和过氧化,并抑制促凋亡级联反应	42
竹节参	60%乙醇溶液	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑, GSH-Px↑, SOD↑	上调 GSH-Px 和 SOD 的基因表达	43
黄芪	粗提	雄性小鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓	降低肝脏指数,减少血清中 ALT、AST、TC、TG 分泌,防止脂肪变性和肝脏损伤	44
蛇菰	水煎煮法	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑	肝组织脂肪变性和炎症浸润明显减轻,大鼠血清 ALT、AST 活性下降	45
亚麻籽	压榨法	雄性 C57BL/6J 小鼠	ALT↓, AST↓, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓	抗炎和调节肠道微生物菌群	46
铁皮石斛	提取原液	雄性 ICR 小鼠	ALT↓, AST↓, TC↓	改善 ALT、AST、TC	47
山茱萸	甲醇	雌性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, CYP2E1↓, SOD↑, GSH-Px↑, GSH↑	缓解氧化应激,抑制 P450E1 的表达和活性	48

TG-三酰甘油 TC-总胆固醇 GGT-谷氨酰转氨酶 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶 SREBF-固醇调节元件结合因子 LPL-脂蛋白脂肪酶 FATP-脂肪酸转运蛋白 NRF-核呼吸因子 HO-1-血红素加氧酶-1 NLRP-核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 ASC-凋亡相关斑点样蛋白 LDL-低密度脂蛋白 iNOS-诱导型一氧化氮合酶 ERK-细胞外调节蛋白激酶 EGFR-表皮生长因子受体 STAT-信号传导与转录激活子 RIP-受体相互作用蛋白 caveolin-1-小窝蛋白-1 “↑”表示上升,“↓”表示下降,下表同

TG-triglyceride TC-total cholesterol GGT-glutamyltransferase GSH-Px-glutathione peroxidase SREBF-sterol regulatory element binding factor LPL-lipoprotein lipase FATP-fatty acid transport protein NRF-nuclearrespiratory factor HO-1-heme oxygenase-1 NLRP-nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors family pyrin-domain-containing ASC-apoptosis-associated speck-like protein containing LDL-low density lipoprotein iNOS-inducible nitric oxide synthase ERK-extracellular regulated protein kinases EGFR-epithelial growth factor receptor STAT-signal transducer and activator of transcription RIP-receptor-interacting protein caveolin-1-caveolin-1 “↑” means rising, “↓” means falling, same as the following tables

2.2 中药活性成分

中药活性成分是中药的重要组成部分,其中含有的抗炎、抗氧化活性成分可调节酒精诱导的氧化应激以及炎症等,在 ALD 辅助治疗中具有明显的治疗作用,已成为抗 ALD 领域的研究热点。如水飞蓟素、甘草酸制剂等已作为保肝药物应用于临床。

2.2.1 水飞蓟素 水飞蓟素是药用植物水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 种子中的一种提取物,可通过抗氧化、抗纤维化、抗炎、抗毒素和肝脏再生机制发挥其肝脏保护作用,作为酒精性肝损伤的有效治疗药物在临床上被广泛应用^[49]。在对肝硬化患者的实验汇总分析中,水飞蓟素治疗能使肝相关的死亡显著减少^[50]。水飞蓟素作为天然中药提取物具有很好的耐受性,不良事件的发生率低,临床试验中并未报告与治疗有关的严重不良事件或死亡。

2.2.2 葛根中活性成分 葛根是豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根,用于治疗酒精性肝损伤已有数千年的历史。其主要药理活性成分是异黄酮,可通过抗氧化应激、调节脂质代谢、抑制 LPS 肠渗漏减轻肝损伤。Liu 等^[51]将斑马鱼幼虫暴露在 2%乙醇溶液中 32 h 建立酒精性脂肪肝病模型,随后给斑马鱼施用葛根黄酮和葛根素。结果表明,葛根黄酮和葛根素显著降低了斑马鱼幼虫的脂质蓄积以及 TC 和 TG 的水平。Chen 等^[52]研究发现葛根素改善代谢功能有利于酒精诱导的肝损伤细胞的保护,保护机制通过抑制环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 途径和 5-脂氧合酶途径以减轻炎症反应并调节保护因子 PPAR γ 的表达^[53]。此外,葛根素通过抑制 LPS 肠渗漏、库普弗细胞活化和 LPS 受体表达减轻大鼠慢性酒精性肝损伤^[54]。

2.2.3 五味子中活性成分 五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 是一种著名中药,主要用作保肝药,已有相关处方用于各种肝病的治疗。五味子中的酸性多糖可减轻乙醇诱导的氧化应激损伤,Yuan 等^[55]研究显示五味子酸性多糖降低 CYP2E1 蛋白的表达,进而发挥肝保护作用。五味子中的三萜类化合物可增加 HO-1 的表达水平,同时抑制肝脏微粒体中 CYP2E1,减轻酒精引起的包括肝脏在内的多个器官的氧化应激^[56]。五味子酯甲是五味子最丰富的活性成分之一,据报道可以保护肝脏。Li 等^[57]发现五味子酯甲能通过抑制酒精诱导肝脏中 CYP2E1 和 CYP1A2 的上调以及 NF- κ B 途径的激活预防 ALD。

2.2.4 甘草中活性成分 甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 是一种被广泛用于治疗各种疾病的流行草药植物,包括肝脏疾病。甘草酸是甘草的主要活性成分,其中包括 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸,被认为是预防肝病的有效成分。然而,关于 ALD 防治的 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸最佳配伍比例及其潜在机制尚不明确。Huo 等^[58]对此进行研究,结果表明 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸对抗 ALD 的最佳比例为 4:6,其机制与氧化应激和脂质代谢的调节有关。研究报道,甘草总黄酮能降低肝损伤小鼠血清的 ALT、AST 和 ALP 水平以及肝脏 MDA、TG、TC 和羟脯氨酸 (hydroxyproline, HYP) 水平,增加肝脏 SOD、GSH 水平,减少肝氧化应激来缓解及修复肝组织^[59]。甘草中具有代表性的香豆素已被鉴定为甘草保肝的新型活性成分^[60-61]。其他中药活性成分对 ALD 的作用见表 2。

2.3 中药复方

中药复方作为中国传统医学的特色之一,凝聚了世代医者的智慧和临床经验总结,是中医药宝库的精华部分。目前,多种中药复方已被证实对 ALD 有防治作用,如清肝活血方、健脾活血汤、健脾疏肝解毒方等。此外,部分现代中药复方制剂如益肝明目口服液、肝康颗粒、六味五灵片等对 ALD 也具有保护作用。

2.3.1 清肝活血方 清肝活血方由柴胡、薄荷、黄芩、栀子、夏枯草、当归、马鞭草、小茴、红花、橘核、赤芍、泽泻、甘草 12 味中药组成,具有多种药理作用,包括逆转脂肪变性、降低炎症细胞因子水平和抗脂质过氧化作用。研究表明,清肝活血方能降低血清 ALT 和 AST 水平,调节 CD14、TLR、NF- κ B、ERK 和 TNF- α 水平以及改善病理方面变化^[84]。临床研究发现,清肝活血方对 ALD 有明显的治疗作用,其机制可能与抗脂质过氧化,调节肝脏脂质代谢、免疫功能,抗肝纤维化和促进肝细胞内酒精代谢有关^[85]。另外,多项研究均显示清肝活血方能减轻乙醇诱导的肝细胞凋亡^[86-88]。

2.3.2 健脾活血汤 健脾活血汤重用党参、理气疏肝、白术等益气健脾的中药,主要作用为改善肠道通透性、保护酒精性肝损伤和肠道损伤。彭景华等^[89]研究证明健脾活血汤能抑制 Lieber-Decarli 酒精液体饲料和 LPS 诱导的库普弗细胞信号通路活化。研究发现,急性酒精性肝损伤时肠道菌群会发生明显变化,健脾活血汤能使 ALT、AST、 γ -GT、TG 活性明显下降,显著降低 LPS 水平,通过修饰肠道菌群具

表 2 其他中药活性成分抗酒精性肝损伤的作用机制

Table 2 Mechanism of anti-alcoholic liver injury of other active ingredients of traditional Chinese medicine

中药活性成分	动物/细胞模型	生物效应	作用机制	文献
丹酚酸 A	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓, MDA↓, CYP2E1↓, β-catenin↑, GSH↑, SOD↑, SIRT1↑	通过 SIRT1 介导的 β-catenin 的去乙酰化来保护酒精诱导的肝损伤	62
丹酚酸 B	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓, CYP2E1↓, TNF-α↓, IL-6↓, CRP↓, ChREBP↓, ADH↑, SIRT1↑, HNF-1α↑	诱导 SIRT1 介导的 CRP 和 ChREBP 的抑制性表达, 对酒精性肝损伤发挥了抗脂肪变性和抗炎作用	63
丹参素	雄性 Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓	抑制 BRD4/HMGB1 信号传导途径抑制 AML-12 细胞中 HMGB1 释放和炎性细胞因子的产生	64
丹参酮 II _A	雄性 C57BL/6 小鼠	ALT↓, TG↓, 4-HNE↓, PPARα↑, NF-κB↑	激活 PPARα 信号通路, 抑制肝脏内 4-HNE 产生, 激活 NF-κB 介导的抗凋亡通路	65
人参皂苷 Rb ₁	斑马鱼	NF-κB↓, TNF-α↓, IL-1β↓, GSH↑	减轻脂质沉积、增强抗氧化和抗炎作用	66
人参皂苷 Rg ₁	雄性 C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓, LDH↓, TNF-α↓, IL-6↓, IL-1β↓	促进 GR 介导 NF-κB 的阻遏、抑制炎症反应	67
京尼平苷	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓, HNF-4α↑, PPARα↑	通过增强 PPARα、HNF-1α 和 HNF-4α 的转录活性, 减轻酒精性脂肪变性和肝损伤	68
	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, MDA↓, GSH↑, GSH-Px↑, GST↑, SOD↑, CAT↑	逆转酒精引起的血清 ALT/AST 和肝脏过氧化脂质水平的过度升高, 下调 SOD 和 CAT 的 mRNA 表达	69
肉苁蓉总苷	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, MDA↓, ET↓, DAO↓, D-LA↓, KEAP-1↓, PV1↓, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, Nrf-2↑	激活 Nrf-2/Keap-1 通路、改善肠壁完整性	70
红景天苷	人单核细胞样细胞	TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓	通过 Notch 信号通路抑制 LPS-促炎性巨噬细胞活化	71
鸢尾黄酮苷	雄性 C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, MDA↓, SOD↑, GSH↑, GSH-Px↑, ACD↑, ACO↑, CYP2E1↑, PPARα↑, MCAD↑, CPT1↑	调节 PPARα 途径的干扰、改善线粒体功能, 预防乙醇诱导的肝脂肪变性	72
藤茶总黄酮	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, MDA↓, IL-4↓, IL-6↓, TNF-α↓, SOD↑, GSH↑, T-AOC↑	增加肝抗氧化酶的活性、降低脂质过氧化水平、减轻肝组织炎症	73
枸杞多糖	大鼠正常肝细胞 BRL-3A	TNF-α↓, IL-6↓, IL-1↓, IL-1β↓, NLRP3↓, TXNIP↓, CAT↑, GSH-Px↑	抑制 TXNIP 减少细胞凋亡, 氧化应激和 NLRP3 炎性体介导的炎症	74
五味子酸性多糖	HepG2 细胞	AST↓, ALT↓, TG↓, MDA↓, SOD↑	抑制 CYP2E1 蛋白的表达, 减轻乙醇诱导的氧化应激损伤	55
菊糖	雌性 C57BL/6J 小鼠	ALT↓, AST↓, IL-6↓, IL-10↓, TNF-α↓, IL-17A↓	抑制 LPS-TLR4-M γ 轴, 调节肠道微生物区系	75
鹿仙草总多糖	C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, TNF-α↓, IL-1β↓, occludin↑	增强 occludin 蛋白表达, 减少肠渗漏, 抑制肝脏的过度炎症反应	76
丹皮酚	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓, TNF-α↓, IL-6↓, IL-1β↓, MCP↓, MPO↓, SREBP1c↓, FAS↓, ACC1↓, SCD1↓	减轻肝脂肪变性、炎症反应和凋亡	77
厚朴酚	雄性 BALB/c 小鼠	ALT↓, AST↓, CYP2E1↓, TNF-α↓, IL-1β↓, NLRP3↓, Caspase-1↓, Caspase-3↓, iNOS↓, COX-2↓, SOD↑, GSH-Px↑, Akt↑, PI3K↑, Nrf2↑, HO-1↑, PPAR γ ↑	激活 PI3K/Nrf2/PPAR γ 信号通路以及抑制 NLRP3 炎性体	78

续表 2

中药活性成分	动物/细胞模型	生物效应	作用机制	文献
β-谷甾醇	雄性 Wistar 大鼠	ALT↓, ALP↓, TG↓, CYP2E1↓, MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑, CAT↑, GSH↑	减轻氧化应激, 通过 PI3K/Akt 途径下调凋亡相关基因的表达	79
蒲公英甾醇	雄性 ICR 小鼠	ALT↓, AST↓, TG↓, MDA↓, ROS↓, TNF-α↓, IL-6↓, CYP2E1↓, SOD↑, GSH↑, Nrf2↑, HO-1↑, NF-κBα↑, NF-κB p65↑	通过 CYP2E1/Nrf2/HO-1 和 NF-κB 信号通路发挥抗氧化应激和抗炎反应	80
甲基阿魏酸	人类正常肝细胞 L02	ALT↓, AST↓, TC↓, TG↓	激活 AMPK-ACC/MAPK-FoxO1 途径改善脂肪变性和上调 SIRT1、PPARα 和 CPT-1α 的表达, 促进脂质氧化	81
酚类提取物	雄性 C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, TC↓, Nrf2↓, SOD↑, GSH-Px↑, CAT↑	调节核受体 SREBP-1c 和 PPARα 的激活及下游基因的表达, 减少肝脏脂肪生成, 增加脂肪酸氧化, 有效降低血清内毒素水平, 并逆转肠道菌群组成变化	82
积雪草酸	雄性 Wistar 大鼠	ALT↓, AST↓, MPO↓, TNF-α↓, IL-1β↓, MDA↓, NF-κB↓, TLR4↓, CD14↓, MyD88↓, SOD↑, GSH-Px↑, GSH-Rd↑	抑制 NF-κB 活化, 从而减轻炎症反应	83

β-catenin-β-连环蛋白 SIRT1-沉默信号调节因子 1 ChREBP-碳水化合物反应元件结合蛋白 HNF-肝细胞核因子 LDH-乳酸脱氢酶 GST-谷胱甘肽巯基转移酶 ET-内皮素 DAO-二胺氧化酶 D-LA-D-乳酸 KEAP-胞质接头蛋白 PV-1-质膜膜泡关联蛋白 ACD-肾上腺皮质发育异常蛋白 ACO-1-1-氨基环丙烷-1-羧酸氧化酶 MCAD-中链酰基辅酶 A 脱氢酶 T-AOC-总抗氧化能力 TXNIP-硫氧还蛋白互作蛋白 MCP-单核细胞趋化蛋白 MPO-髓过氧化物酶 Akt-蛋白激酶 B PI3K-磷脂酰肌醇-3-激酶 GSH-Rd-谷胱甘肽还原酶
β-catenin-β-catenin SIRT1-silent information regulator 1 ChREBP-carbohydrate response element binding protein HNF-hepatocyte nuclear factor LDH-lactate dehydrogenase GST-glutathione S-transferase ET-endothelin DAO-diamine oxidase D-LA-D-lactic acid KEAP-Kelch-like ECH-associated protein PV-1-plasmalemma vesicle associated protein ACD-adrenocortical dysplasia homolog ACO-1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid oxidase MCAD-medium chain acyl-CoA dehydrogenase T-AOC-total antioxidant capacity TXNIP-thioredoxin-interacting protein MCP-monocyte chemotactic protein MPO-myeloperoxidase Akt-protein kinase B PI3K-phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase GSH-Rd-glutathione reductase

有预防肝损伤的作用^[90]。其中,白芍、泽泻和五味子是健脾活血汤中改善肠道通透性的主要药材^[91]。

2.3.3 茵陈蒿汤 茵陈蒿汤由茵陈蒿、栀子、大黄 3 味中药组成,是临床上治疗肝胆病的有效方剂,药理研究发现其对多种类型肝损伤具有保护作用,可用于酒精性脂肪肝的治疗。王喜军等^[92]通过乙醇诱导建立大鼠酒精性肝损伤模型,分析对照组大鼠、酒精性肝损伤大鼠和茵陈蒿汤干预大鼠尿液中代谢物组,从生物体内代谢组层面确定茵陈蒿汤具有较好的保肝作用。闫广利等^[93]利用代谢组学技术,结合生化指标和组织病理学检测,显示茵陈蒿汤及其组分配伍均能显著抑制酒精性肝损伤大鼠血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)、透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)、III 型前胶原氨基端肽、IV 型胶原、ALT、AST、ALP、TC、TG、层黏连蛋白浓度和肝脏组织总胆汁酸、HYP、γ-GT、MDA、SOD 和 GSH-Px 含量的变化,缓解肝细胞炎性浸润和肝纤维化,并使肝损伤大鼠整体代谢趋于正常水平。此外,加味茵

陈蒿汤能显著降低酒精所致小鼠血清 AST、ALT 含量的升高,提升 SOD 的活性、降低 MDA 含量,减轻对肝细胞的病理性损害^[94]。其他中药复方对 ALD 的治疗也具有较好的疗效,见表 3。

3 结语与展望

葛根、枳椇子、甘草、五味子和丹参等对酒精性肝损伤保护作用已得到广泛研究。其他中药活性成分,如黄酮、皂苷、氨基酸、酚类和多糖等在保肝作用方面发挥了很大的活力。中药复方、中药提取物及其活性成分能够清除自由基,增强抗氧化酶的活性,提高机体对自由基的防御能力,抑制肝脏炎症反应、细胞凋亡等作用机制,达到防治 ALD 的目的。此外,许多中药还能够改善肠壁完整性,抑制内毒素肠渗漏,对调节酒精性肝损伤时肠-肝轴的紊乱至关重要。

尽管许多研究已经证明中药对酒精诱导的肝损伤具有一定的防治作用,尤其在抗氧化、抗炎等方面效果显著,为保肝药物的未来发展奠定了基础。但中药化学成分复杂,有效成分尚不清楚,且中药复方中的中药并非独立作用,可能源于其加和

表 3 其他中药复方抗酒精性肝损伤的作用机制

Table 3 Mechanism of anti-alcoholic liver injury of other traditional Chinese medicine compounds

中药复方	主要药物	动物/细胞模型	生物效应	作用机制	文献
清肝合剂	茵陈、鳖甲、莱菔子、白术、茯苓、泽泻、苍术、丹参、猪苓、枳实、砂仁、甘草、木香	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, ALP↓, LDH↓, MDA↓, TGF-β↓, PDGF-β↓, IFN-γ↑	防止 HYP 引起的胶原蛋白沉积, 使 <i>TGF-β</i> 、 <i>PDGF-β</i> 和 <i>CTGF</i> 的基因表达和蛋白水平恢复正常	95
益肝明目口服液	当归、菊花、海葵、川芎、陈皮、柴胡	雄性 SD 大鼠	ALT↓, AST↓, TBIL↓, TG↓, GSH↑	逆转生化参数 (ALT、AST、TBIL、TG 和 GSH) 和组织病理学变化, 脂滴明显减少	96
六味五灵片	五味子、女贞子、莪术、连翘、灵芝孢子粉、苣荬菜	C57BL/6 小鼠	ALT↓, AST↓, MDA↓, TG↓, TNF-α↓, IL-1β↓, GSH↑, SOD↑	血清中 ALT 和 AST 的活性明显下降, 肝组织中 TG、MDA、TNF-α 和 IL-1β 水平明显降低, 而 GSH 和 SOD 的活性则以剂量相关方式明显增加, 肝脏组织病理学明显改善	97
健脾疏肝解毒方	生黄芪、白术、泽泻、茵陈、柴胡、川楝子、片姜黄、丹参、枳椇子、葛根、半夏	雄性 C57BL/6J 小鼠	AST↓, ALT↓, MDA↓, GSH-Px↑	小鼠 ALT、AST 水平有不同程度降低, 肝组织脂肪沉积减少, 同时 GSH-Px 活力提高, MDA 水平降低, 增强机体抗氧化能力, 减少脂质过氧化而减轻酒精引起的肝组织损伤	98
肝易复	白茅根、枸杞子、山楂、五味子、甘草、陈皮	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑	抗氧化能力较好, 并能降低血清中 ALT 和 AST 的水平, 改善肝脏组织病理损伤, 增强血清和肝组织中 SOD 的活性, 降低 MDA 水平, 上调 <i>SOD</i> 和 <i>GSH-Px</i> 的基因表达	99
养肝活血汤	太子参、玉竹、黄精、丹参、水蛭、赤芍、黄芩、郁金、九香虫、大黄、甘草	SD 大鼠, 雌雄各半	AST↓, ALT↓, Bax↓, Bcl-2↑	AST、ALT 显著下降, 检测肝细胞中的 Bcl-2 和 Bax 表达, 证明对细胞凋亡有明显的抑制作用	100
栀子大黄汤	栀子、大黄、枳实、豆豉	雄性 SD 大鼠/BRL-3A 大鼠肝细胞株	ALT↓, AST↓, TG↓, MDA↓, GSH↑, SOD↑	降低 ALT、AST 和 TG 水平, 并显著降低受损肝组织的 MDA 含量, 升高 SOD 活力和 GSH 含量, 减轻自由基和脂质过氧化物对肝细胞的损伤	101
肝康颗粒	肉苁蓉、葛根、黄芪、五味子、甘草	雌性 ICR 小鼠/HepG2 细胞	ALT↓, AST↓, TBIL↓, MDA↓, SOD↑, GST↑, GSH↑, GSH-Px↑	对 HepG2 细胞存活率有明显的促进作用, 急剧改变模型动物的血清指标和肝脏指标, 明显减弱肝脏组织病理学中的微泡性脂肪变性和坏死现象	102
葛根散	葛根、赤芍药、麻黄、黄芩、石膏、大青、甘草	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, Caspase-3/8↓	抑制肝细胞凋亡的机制与其降低 Caspase-3/8 活性且其效应具有剂量相关性	103
石膏汤	石膏、葛根、干姜	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, Caspase-3/8↓	抑制肝细胞凋亡的机制与其降低 Caspase-3/8 活性且其效应具有剂量相关性	103
葛花解酲汤	葛花、木香、茯苓、陈皮、白术、干姜、泽泻、焦六神曲、青皮、砂仁、豆蔻	雄性昆明小鼠	ALT↓, AST↓, Caspase-3/8↓	抑制肝细胞凋亡的机制与其降低 Caspase-3/8 活性且其效应具有剂量相关性	103
八宝丹	牛黄、蛇胆、羚羊角、珍珠、三七、麝香	雄性 C57BL/6 小鼠/AML-12 细胞	ALT↓, AST↓, TG↓, MDA↓, CYP2E1↓, GSH↑, SOD↑, GSH-Px↑, CAT↑, Nrf2↑, HO-1↑, GCLC↑	抑制 CYP2E1 的分泌、减少 ROS 合成进而降低对肝细胞氧化损伤, 激活了 <i>Nrf2</i> 基因及其下游基因序列 <i>HO-1</i> 和 <i>GCLC</i> 等的表达, 促进抗氧化剂的合成从而提高了对肝细胞的保护效应	104
解酒消脂汤	葛根、竹茹、秦艽、柴胡、白芍、陈皮、郁金、决明子、垂盆草、泽泻、法半夏、海藻、白术、茯苓、丹参、生山楂、五味子	雄性 SD 大鼠	MDA↓, TNF-α↓, IL-1β↓, SOD↑	显著降低血清和肝组织 MDA 水平, 升高 SOD 水平, 明显下调血清 TNF-α、IL-1 水平和肝组织 <i>TNF-α</i> 、 <i>IL-1β</i> mRNA 表达, 以增强抗氧化能力和减轻炎症反应	105

PDGF-血小板源性生长因子 CTGF-结缔组织生长因子 Bcl-2-B 淋巴瘤-2 基因 GCLC-谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基

PDGF-platelet-derived growth factor CTGF-connective tissue growth factor Bcl-2-B-cell lymphoma-2 GCLC-glutamate-cysteine ligase catalytic subunit

或协同作用。这些提取物未能广泛使用的主要问题
是缺乏详细的临床前研究以及评估其长期不良反
应的临床试验。因此,未来应在中西医结合治疗的
背景下强调基础研究、转化研究和临床研究的共同
努力。了解酒精性肝损伤的分子机制,明确中药肝
脏保护机制,预计将会发现更多安全性高和功效显
著的药用植物和化学成分用于慢性肝病的治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Braillon A. Treatment of alcohol use disorders in patients with liver disease [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6): 1270.
- [2] Udoh U S, Valcin J A, Gamble K L, *et al.* The molecular circadian clock and alcohol-induced liver injury [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4): 2504-2537.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2010, 2(4): 49-53.
- [4] World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018: Executive summary [R]. Geneva: World Health Organization, 2018: 15.
- [5] 黄颖, 谭书明, 陈小敏, 等. 刺梨口服液对急性醉酒小鼠的解酒护肝作用 [J]. 现代食品科技, 2019, 35(7): 18-23.
- [6] Lv X, Chen Z, Li J, *et al.* Caffeine protects against alcoholic liver injury by attenuating inflammatory response and oxidative stress [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(8): 635-645.
- [7] Sanyal A J. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease* [M]. Philadelphia: Elsevier, 2017: 334-344.e3.
- [8] Nowak A J, Relja B. The impact of acute or chronic alcohol intake on the NF- κ B signaling pathway in alcohol-related liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9407.
- [9] Edenberg H J. The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants [J]. *Alcohol Res Health*, 2007, 30(1): 5-13.
- [10] Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: Mechanisms of injury and targeted treatment [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 231-242.
- [11] Portari G V, Ovidio P P, Deminice R, *et al.* Protective effect of treatment with thiamine or benfotiamine on liver oxidative damage in rat model of acute ethanol intoxication [J]. *Life Sci*, 2016, 162: 21-24.
- [12] Magdaleno F, Blajszczak C, Nieto N. Key events participating in the pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. *Biomolecules*, 2017, 7(4): 9.
- [13] Donohue T M. Alcohol-induced steatosis in liver cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(37): 4974-4978.
- [14] Li H H, Tyburski J B, Wang Y W, *et al.* Modulation of fatty acid and bile acid metabolism by peroxisome proliferator-activated receptor α protects against alcoholic liver disease [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(6): 1520-1531.
- [15] Inokuchi S, Tsukamoto H, Park E, *et al.* Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steatohepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(8): 1509-1518.
- [16] Robinson K E, Shah V H. Pathogenesis and pathways: Nonalcoholic fatty liver disease & alcoholic liver disease [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5: 49.
- [17] Szabo G, Lippai D. Converging actions of alcohol on liver and brain immune signaling [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2014, 118: 359-380.
- [18] Markwick L J, Riva A, Ryan J M, *et al.* Blockade of PD1 and TIM3 restores innate and adaptive immunity in patients with acute alcoholic hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(3): 590-602.e10.
- [19] Stickel F, Datz C, Hampe J, *et al.* Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: Update 2016 [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(2): 173-188.
- [20] Singh S, Osna N A, Kharbanda K K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(36): 6549-6570.
- [21] 李建缘, 刘平, 孙明瑜. 茵陈蒿汤治疗肝胆病的作用机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 241-244.
- [22] 张金华, 邱俊娜, 王路, 等. 夏枯草化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3432-3440.
- [23] 杨柳, 薄颖异, 于冰莉, 等. 中医药防治酒精性肝病概况及相关机制研究进展 [J]. 中成药, 2020, 42(3): 719-726.
- [24] Choi R Y, Woo M J, Ham J R, *et al.* Anti-steatotic and anti-inflammatory effects of *Hovenia dulcis* Thunb. extracts in chronic alcohol-fed rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 393-401.
- [25] Park J Y, Moon J Y, Park S D, *et al.* Fruits extracts of *Hovenia dulcis* Thunb. suppresses lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses through nuclear factor- κ B pathway in Raw 264.7 cells [J]. *Asian Pac J Trop*

- Med*, 2016, 9(4): 357-365.
- [26] Kim H, Kim Y J, Jeong H Y, *et al.* A standardized extract of the fruit of *Hovenia dulcis* alleviated alcohol-induced hangover in healthy subjects with heterozygous ALDH2: A randomized, controlled, crossover trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 167-174.
- [27] Qiu P, Dong Y, Zhu T, *et al.* Semen hoveniae extract ameliorates alcohol-induced chronic liver damage in rats via modulation of the abnormalities of gut-liver axis [J]. *Phytomedicine*, 2019, 52: 40-50.
- [28] 邓静, 李利, 林丽美, 等. 基于代谢组学探讨夏枯草治疗酒精诱导的氧化应激大鼠模型的代谢机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1813-1821.
- [29] 田海霞, 刘青青, 康行, 等. 夏枯草缓解小鼠自身免疫性肝炎的分子机制 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(7): 590-595.
- [30] 刘玮, 钱善军, 黄平, 等. 虎杖对大鼠酒精性脂肪肝的作用及机制 [J]. 中成药, 2018, 40(1): 184-186.
- [31] Park C S, Lee Y C, Kim J D, *et al.* Inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* water extract (PCWE) and its component rasveratrol on acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase activity for cholesteryl ester synthesis in HepG2 cells [J]. *Vasc Pharmacol*, 2004, 40(6): 279-284.
- [32] Yeh M L, Liu C F, Huang C L, *et al.* Hepatoprotective effect of *Angelica archangelica* in chronically ethanol-treated mice [J]. *Pharmacology*, 2003, 68(2): 70-73.
- [33] Noh H M, Ahn E M, Yun J M, *et al.* *Angelica keiskei* Koidzumi extracts improve some markers of liver function in habitual alcohol drinkers: A randomized double-blind clinical trial [J]. *J Med Food*, 2015, 18(2): 166-172.
- [34] Peng J H, Cui T, Sun Z L, *et al.* Effects of *Puerariae Radix* extract on endotoxin receptors and TNF- α expression induced by gut-derived endotoxin in chronic alcoholic liver injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 234987.
- [35] Chen X, Cai F, Guo S, *et al.* Protective effect of *Flos Puerariae* extract following acute alcohol intoxication in mice [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(7): 1839-1846.
- [36] Park H J, Lee S J, Song Y, *et al.* *Schisandra chinensis* prevents alcohol-induced fatty liver disease in rats [J]. *J Med Food*, 2014, 17(1): 103-110.
- [37] Jung J C, Lee Y H, Kim S H, *et al.* Hepatoprotective effect of licorice, the root of *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, in alcohol-induced fatty liver disease [J]. *BMC Complement*
- Altern Med*, 2016, 16: 19.
- [38] Cao H, Xi S, He W, *et al.* The effects of *Gentiana dahurica* Fisch on alcoholic liver disease revealed by RNA sequencing [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 113422.
- [39] Wang J W, Chen X Y, Hu P Y, *et al.* Effects of *Linderae Radix* extracts on a rat model of alcoholic liver injury [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2185-2192.
- [40] Cao Y W, Jiang Y, Zhang D Y, *et al.* Protective effects of *Penthorum chinense* Pursh against chronic ethanol-induced liver injury in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161: 92-98.
- [41] Wang Z D, Zhang Y, Dai Y D, *et al.* *Tamarix chinensis* Lour inhibits chronic ethanol-induced liver injury in mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(12): 1286-1297.
- [42] Lee Y J, Hsu J D, Lin W L, *et al.* Upregulation of caveolin-1 by mulberry leaf extract and its major components, chlorogenic acid derivatives, attenuates alcoholic steatohepatitis via inhibition of oxidative stress [J]. *Food Funct*, 2017, 8(1): 397-405.
- [43] 王洪武, 李守超, 贺海波, 等. 竹节参提取物对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(9): 961-966.
- [44] 曹洪敏. 黄芩粗提物对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 吉林农业, 2019(15): 51.
- [45] 周卫华, 石慧娟, 杨梅松竹, 等. 蛇菰水提物对大鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(20): 4438-4440.
- [46] Zhang X, Wang H, Yin P, *et al.* Flaxseed oil ameliorates alcoholic liver disease via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 44.
- [47] 吕圭源, 陈素红, 张丽丹, 等. 铁皮石斛对小鼠慢性酒精性肝损伤模型血清 2 种转氨酶及胆固醇的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 192-193.
- [48] Jiang Z, Wang J, Xue H, *et al.* Protective effect of wild *Corni Fructus* methanolic extract against acute alcoholic liver injury in mice [J]. *Redox Rep*, 2017, 22(6): 338-345.
- [49] Abenavoli L, Izzo A A, Milić N, *et al.* Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(11): 2202-2213.
- [50] Gillissen A, Schmidt H H. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(4): 1279-1301.

- [51] Liu Y S, Yuan M H, Zhang C Y, *et al.* Puerariae Lobatae Radix flavonoids and puerarin alleviate alcoholic liver injury in zebrafish by regulating alcohol and lipid metabolism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111121.
- [52] Chen X, Li R, Liang T, *et al.* Puerarin improves metabolic function leading to hepatoprotective effects in chronic alcohol-induced liver injury in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(10): 849-852.
- [53] Tian L G, Fan F C, Zheng S H, *et al.* Puerarin exerts the hepatoprotection from chronic alcohol-induced liver injury via inhibiting the cyclooxygenase-2 and the 5-lipoxygenase pathway in rats [J]. *Complementary Med Res*, 2021, 28(2): 104-113.
- [54] Peng J H, Cui T, Huang F, *et al.* Puerarin ameliorates experimental alcoholic liver injury by inhibition of endotoxin gut leakage, Kupffer cell activation, and endotoxin receptors expression [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(3): 646-654.
- [55] Yuan R, Tao X, Liang S, *et al.* Protective effect of acidic polysaccharide from *Schisandra chinensis* on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 537-542.
- [56] Li B, Zhu L, Wu T, *et al.* Effects of triterpenoid from *Schisandra chinensis* on oxidative stress in alcohol-induced liver injury in rats [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 803-811.
- [57] Li B, Li D, Wang Y, *et al.* Schisantherin A alleviated alcohol-induced liver injury by the regulation of alcohol metabolism and NF- κ B pathway [J]. *Exp Anim*, 2018, 67(4): 451-461.
- [58] Huo X W, Yang S, Sun X K, *et al.* Protective effect of glycyrrhizic acid on alcoholic liver injury in rats by modulating lipid metabolism [J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1623.
- [59] Gou S H, He M, Li B B, *et al.* Hepatoprotective effect of total flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch in liver injury mice [J]. *Nat Prod Res*, 2020: 1-5.
- [60] Song X, Yin S, Huo Y, *et al.* Glycy coumarin ameliorates alcohol-induced hepatotoxicity via activation of Nrf2 and autophagy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 135-146.
- [61] Zhang E, Yin S, Zhao S, *et al.* Protective effects of glycy coumarin on liver diseases [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6): 1191-1197.
- [62] Shi X, Zhao Y, Ding C, *et al.* Salvianolic acid A alleviates chronic ethanol-induced liver injury via promotion of β -catenin nuclear accumulation by restoring SIRT1 in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 350: 21-31.
- [63] Zhang N, Hu Y, Ding C, *et al.* Salvianolic acid B protects against chronic alcoholic liver injury via SIRT1-mediated inhibition of CRP and ChREBP in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 267: 1-10.
- [64] Lan Y, Yan R, Shan W, *et al.* Salvianic acid A alleviates chronic alcoholic liver disease by inhibiting HMGB1 translocation via down-regulating BRD4 [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8518-8531.
- [65] 张福利, 丁蕾, 马旺, 等. 丹参注射液抑制 4-羟基壬烯醛预防酒精性肝病的机制研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(8): 579-584.
- [66] Lai Y Q, Tan Q X, Xv S, *et al.* Ginsenoside Rb₁ alleviates alcohol-induced liver injury by inhibiting steatosis, oxidative stress, and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 616409.
- [67] Gao Y, Chu S, Li J, *et al.* Anti-inflammatory function of ginsenoside Rg₁ on alcoholic hepatitis through glucocorticoid receptor related nuclear factor-kappa B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 173: 231-240.
- [68] Wei J Y, Man Q, Ding C, *et al.* Proteomic investigations of transcription factors critical in geniposide-mediated suppression of alcoholic steatosis and in overdose-induced hepatotoxicity on liver in rats [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(11): 3821-3830.
- [69] Wang J, Zhang Y, Liu R, *et al.* Geniposide protects against acute alcohol-induced liver injury in mice via up-regulating the expression of the main antioxidant enzymes [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(4): 261-267.
- [70] 罗慧英, 刘渊, 席国柱, 等. 肉苁蓉总苷对小鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(11): 1225-1228.
- [71] Li J S, Fan L Y, Yuan M D, *et al.* Salidroside inhibits lipopolysaccharide-ethanol-induced activation of proinflammatory macrophages via notch signaling pathway [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(4): 526-533.
- [72] Xiong Y, Yang Y, Yang J, *et al.* Tectoridin, an isoflavone glycoside from the flower of *Pueraria lobata*, prevents acute ethanol-induced liver steatosis in mice [J]. *Toxicology*, 2010, 276(1): 64-72.

- [73] 陈发菊, 彭梅, 王丽, 等. 藤茶总黄酮对酒精性肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 200-203.
- [74] Xiao J, Zhu Y, Liu Y, *et al.* Lycium barbarum polysaccharide attenuates alcoholic cellular injury through TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 69: 73-78.
- [75] Yang X, He F, Zhang Y, *et al.* Inulin ameliorates alcoholic liver disease via suppressing LPS-TLR4-m ψ axis and modulating gut microbiota in mice [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019, 43(3): 411-424.
- [76] 肖莉, 何毓敏, 彭帆, 等. 鹿仙草多糖通过靶向 miR-122a 改善酒精性肝病的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4692-4698.
- [77] Hu S, Shen G, Zhao W, *et al.* Paeonol, the main active principles of *Paeonia moutan*, ameliorates alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(1): 100-106.
- [78] Liu X, Wang Y, Wu D, *et al.* Magnolol prevents acute alcoholic liver damage by activating PI3K/Nrf2/PPAR γ and inhibiting NLRP3 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1459.
- [79] Chen Z J, Wu A C, Jin H M, *et al.* B-Sitosterol attenuates liver injury in a rat model of chronic alcohol intake [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2020, 43(11): 1197-1206.
- [80] Xu L, Yu Y, Sang R, *et al.* Protective effects of taraxasterol against ethanol-induced liver injury by regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8284107.
- [81] Cheng Q, Li Y W, Yang C F, *et al.* Methyl ferulic acid attenuates ethanol-induced hepatic steatosis by regulating AMPK and FoxO1 pathways in rats and L02 cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 291: 180-189.
- [82] Xiao J, Zhang R F, Huang F, *et al.* The biphasic dose effect of lychee (*Litchi chinensis* Sonn.) pulp phenolic extract on alcoholic liver disease in mice [J]. *Food Funct*, 2017, 8(1): 189-200.
- [83] 赵赶, 吕淑娟, 韦刚, 等. 委陵菜积雪草酸对大鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2866-2870.
- [84] Wu T, Liu T, Zhang L, *et al.* Chinese medicinal formula, Qinggan Huoxue Recipe protects rats from alcoholic liver disease via the lipopolysaccharide-Kupffer cell signal conduction pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(2): 363-370.
- [85] 季光, 王育群, 曹承楼, 等. 清肝活血方治疗酒精性肝病的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(1): 13-16.
- [86] 韩向晖, 王见义, 郑培永, 等. 清肝活血方及其拆方抗酒精性肝损伤大鼠肝细胞内质网应激性凋亡的作用及机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 653-658.
- [87] 吴涛, 柳涛, 郑培永, 等. 清肝活血方及其拆方对酒精性肝损伤大鼠肿瘤坏死因子 α 表达的影响 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(11): 1145-1151.
- [88] 季光, 王磊, 柳涛, 郑培永, 等. 酒精性肝纤维化大鼠肝星状细胞及肝细胞凋亡和清肝活血方调控机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 421-425.
- [89] 彭景华, 方志红, 崔剑巍, 等. 健脾活血方对酒精复合内毒素脂多糖诱导的肝损伤大鼠库普弗细胞活化信号通路的干预 [J]. 中西医结合学报, 2007, 27(3): 302-306.
- [90] Cheng Y, Wang H H, Hu Y Y, *et al.* Structural shifts of gut flora in rat acute alcoholic liver injury and Jianpi Huoxue Decoction's effect displayed by ERIC-PCR fingerprint [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(5): 361-368.
- [91] 傅琪琳, 胡义扬, 冯琴, 等. 基于均匀设计的健脾活血方改善酒精性肠渗漏的主效应中药分析 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(11): 1234-1241.
- [92] 王喜军, 刘莲, 孙晖, 等. 乙醇诱导大鼠肝损伤的代谢组学和茵陈蒿汤的干预研究 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(4): 452-457.
- [93] 闫广利, 周小航, 孙晖, 等. 基于代谢组学的茵陈蒿汤及组分配伍对大鼠酒精性肝损伤的保护作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1749-1756.
- [94] 周步高, 喻松仁, 高书亮, 等. 加味茵陈蒿汤对小鼠急性酒精性肝损伤保护作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1720-1722.
- [95] Kim H G, Kim J M, Han J M, *et al.* Chunggan extract, a traditional herbal formula, ameliorated alcohol-induced hepatic injury in rat model [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42): 15703-15714.
- [96] Mo Q, Zhou G, Xie B, *et al.* Evaluation of the hepatoprotective effect of Yigan Mingmu Oral Liquid against acute alcohol-induced liver injury in rats [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 32.
- [97] 尹萍, 崔鹤蓉, 章从恩, 等. 六味五灵片对小鼠急性乙醇性肝损伤的保护作用及机制初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3637-3642.
- [98] 孟爱红, 陈芝芸, 莫耘松, 等. 健脾疏肝解毒方抗酒精

- 性肝病肝损伤作用研究 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(12): 865-866.
- [99] 毛中伏, 谈硕彦, 闫昌誉, 等. 解酒中药复方“肝易复”对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(5): 660-665.
- [100] 张春雨, 赵红兵, 张英. 中药复方养肝活血汤对大鼠酒精性肝病模型肝脏凋亡的作用 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(13): 19-21.
- [101] 张晓书, 韩飞, 朱鹤云, 等. 栀子大黄汤抗酒精性肝损伤的体内外实验 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(7): 565-571.
- [102] Guo Y, Zhao Q, Cao L, *et al.* Hepatoprotective effect of Gan Kang Yuan against chronic liver injury induced by alcohol [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 1-7.
- [103] 田维毅, 王文佳, 韩洁, 等. 葛根散等 3 首解酒方对急性酒精中毒小鼠 Caspase-3/8 活性的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2233-2236.
- [104] 盛丹丹. 八宝丹对小鼠急性酒精性肝损伤的干预作用及其机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [105] 梁卫, 梁涛, 张丽玲, 等. 解酒消脂汤对酒精性脂肪肝保护作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(6): 534-536.

[责任编辑 崔艳丽]