

柴胡皂苷 D 对肝病防治作用及机制研究进展

杨新荣^{1,2,3}, 窦霞³, 李国峰^{1,2}, 宋沁洁^{1,2}, 李咸慰^{1,2}, 吴红伟^{1,2}, 李东辉^{1,2}, 李越峰^{1,2*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 肝病的科学研究众多, 开发防治肝病的药物是当前研究的热点。总结了近年来有关柴胡药效成分防治肝病的大量文章, 发现柴胡皂苷具有治疗肝病的作用, 其中柴胡皂苷 D (saikosaponin D) 药理活性最强, 值得深入研究, 但有关其防治肝病作用机制的报道较少。从柴胡皂苷 D 防治的常见肝病出发, 对其作用机制进行总结和分析, 以期对柴胡皂苷 D 防治肝病的深入研究和临床应用提供思路。

关键词: 柴胡皂苷 D; 肝脏炎症; 肝脏损伤; 肝脏代谢; 作用机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)12-3852-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.12.032

Research progress of saikosaponin D on prevention and treatment of liver disease and its mechanism

YANG Xin-rong^{1,2,3}, DOU Xia³, LI Guo-feng^{1,2}, SONG Qin-jie^{1,2}, LI Xian-wei^{1,2}, WU Hong-wei^{1,2}, LI Dong-hui^{1,2}, LI Yue-feng^{1,2}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Province Chinese Medicine Pharmaceutical Process Engineering Research Center, Lanzhou 730000, China

3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: There are many scientific researches on liver disease, and the development of drugs for prevention and treatment of liver disease is the current research hotspot. A large number of articles on the prevention and treatment of liver diseases with the medicinal components of Chaihu (*Bupleuri Radix*) in recent years were summarized, and it was found that saikosaponin has the effect of treating liver disease. Among them, saikosaponin D (SS-D) has the strongest pharmacological activity and is worthy of in-depth study. There are few reports on its mechanism of prevention and treatment of liver disease. Starting from the common liver diseases prevented and treated by SS-D, the mechanism of action was summarized and analyzed, in order to provide ideas for the in-depth research and clinical application of SS-D in the prevention and treatment of liver diseases.

Key words: saikosaponin D; liver inflammation; liver injury; liver metabolism; mechanism of action

柴胡为伞形科植物狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonnerifolium* Willd.、柴胡 *B. chinense* DC. 的干燥根茎^[1]。根据分布差异, 前者习惯上称之为“南柴胡”, 后者称之为“北柴胡”。南柴胡又名红柴胡、

香柴胡, 北柴胡又称竹叶柴胡、黑柴胡、山柴胡^[2]。其味微苦寒、辛, 气微香, 归肝胆经。具有疏肝解郁、疏散退热、升举阳气、清胆截疟功效^[3]。研究发现柴胡含有皂苷、多糖、甾醇、黄酮、挥发油、

收稿日期: 2021-03-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81460611); 国家自然科学基金资助项目 (81960713); 国家自然科学基金资助项目 (82160750); 甘肃省教育厅产业支撑计划项目 (2021CYZC-21); 甘肃省中药制药工艺工程研究中心开放课题 (ZYG202003); 科技创新服务平台建设项目-甘肃省道地中药材种质资源库 (18JR2TA017); 中央引导地方科技发展专项资金项目-甘肃本草众智中医药文化传承创新创业试验实践基地 (30440323); 甘肃省高等学校产业支撑计划项目-四种道地陇药绿色规范化产业发展示范推广 (2020C-09); 民生科技专项 (科技特派员专题)-中药材引种驯化与道地药材产业化扶贫示范推广 (20CX9NA070)

作者简介: 杨新荣 (1990—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。Tel: 18419612305 E-mail: 1678365753@qq.com

***通信作者:** 李越峰, 博士后, 教授, 博士研究生导师, 从事中药及复方加工炮制机制及活性成分研究。E-mail: lyfyxk@126.com

香豆素等多种化学成分, 具有保护肝脏、抗肿瘤、抗抑郁、抗炎、镇痛等作用^[4-5]。据报道有效活性成分柴胡皂苷在柴胡中占有重要地位, 依据其化学结构不同又分为柴胡皂苷 A~D、F 等化合物^[6]。其中柴胡皂苷 D 的药理活性作用最强、对肝病的防治作用最突出^[7]。近年来, 关于柴胡皂苷 D 预防某一种肝病的研究报道很多, 但将柴胡皂苷 D 防治的不同肝病放到一起的对比分析很少。临床上一种肝病发病之初可能会呈现多种肝病的病理特征, 如不能准确区分病种, 对症治疗, 很可能会误诊。为了准确区分肝病种类、及时对症治疗, 笔者从柴胡皂苷 D 防治肝病的作用和机制出发, 对柴胡皂苷 D 防治的常见肝病(自身免疫性肝炎、乙型肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌、药物性肝损伤、非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病等)进行归纳分析, 以期柴胡皂苷 D 防治肝病的深入研究和临床应用提供思路。

1 抗自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种慢性炎症性肝病^[8]。研究表明我国 AIH 患病率逐年增加, 现已成为继病毒性肝炎后第 2 大肝脏炎症性疾病^[9]。AIH 是自身免疫介导的慢性进行性肝脏实质炎症, 以血清转氨酶升高、自身抗体阳性为主要临床特征, 组织学检查可见界面性肝炎伴有大量浆细胞和淋巴细胞浸润^[10]。陈浩等^[11]以刀豆蛋白 A (concanavalin A, Con A) 诱导小鼠构建 AIH 模型、以治疗组柴胡皂苷 D (5.0 mg/kg) 进行 ip 处

理后发现, AIH 小鼠肝脏内淋巴细胞浸润明显减轻, 表明柴胡皂苷 D 具有改善 Con A 诱导 AIH 小鼠肝脏免疫性损伤作用; 并发现 Con A 可以诱导 T 淋巴细胞(T lymphocytes)活化, 柴胡皂苷 D 具有抑制 T 淋巴细胞活化作用。据报道免疫抑制剂钙调神经磷酸酶治疗 AIH 的主要机制是抑制 T 淋巴细胞活化^[12]。李严等^[13]通过建立小鼠免疫性肝损伤模型, 以柴胡皂苷 D (160 mg/kg) ig, 观察其对 AIH 小鼠肝脏组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)等炎症因子的影响, 发现柴胡皂苷 D 能够降低 SOD、MDA、TNF- α 、IL-8 炎症因子含量, 表明柴胡皂苷 D 具有治疗 AIH 导致的小鼠肝脏炎症作用。综上所述柴胡皂苷 D 治疗 AIH 的机制可能是抑制 Con A, 减轻对肝脏的直接损伤; 阻止其对 T 淋巴细胞活化的诱导、使 T 淋巴细胞灭活、失去破坏肝细胞、诱发细胞炎症的作用(图 1)。但在柴胡皂苷 D 对抗小鼠 AIH 的实验中, 虽发现其具有通过抑制 Con A、阻断其诱导 T 淋巴细胞活化来发挥改善 AIH 损伤的作用, 但对于 AIH 损伤程度与 Con A 作用时间之间的相关性尚不清楚, 有待进一步实验研究证明; 另外通过 Con A 模型组与柴胡皂苷 D 治疗组内 SOD 含量的对比发现, 柴胡皂苷 D 的细胞毒性作用可能对 SOD 有一定抑制作用。因此, 应该在以后的研究中加强 AIH 损伤程度与 Con A 作用时间之间的相关性、柴胡皂苷 D

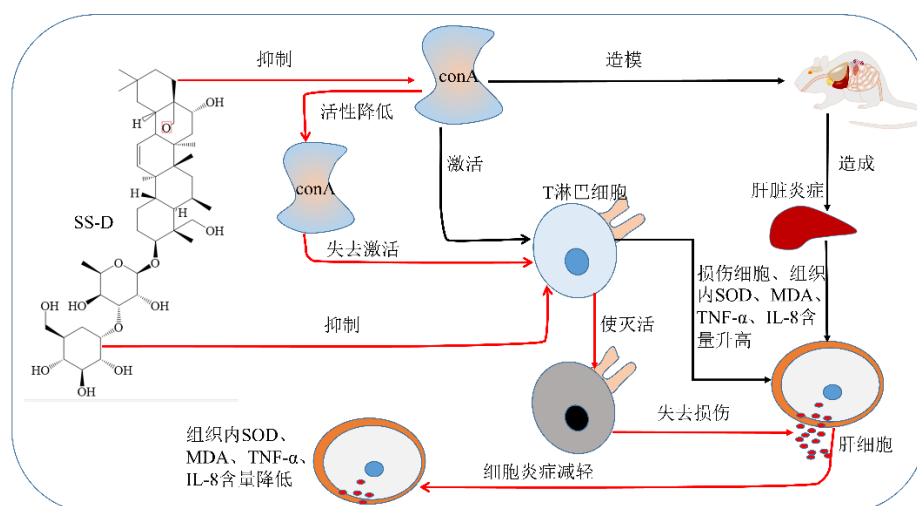


图 1 柴胡皂苷 D 对自身免疫性肝炎的防治机制

Fig. 1 Treatment mechanism of SS-D on autoimmune hepatitis

与 SOD 发挥协同防治 AIH 的最佳配比研究,使其在改善细胞损伤中发挥最佳疗效。

2 抗乙型肝炎

乙型肝炎传染性强、危害大、对肝脏具有很强的损害性^[14]。根据世界卫生组织报道,全世界大概有 20 亿人被乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染过^[15]。Chiang 等^[16]通过柴胡皂苷 D 的细胞毒性和抗 HBV 活性研究发现,柴胡皂苷 D 对被 HBV 传染的人肝癌细胞 (2.2.15 细胞) 具有一定的抑制作用,并得出柴胡皂苷 D 在 5~20 pg/mL 时呈剂量相关性抑制 2.2.15 细胞的生长;用质量浓度为 10 pg/mL 或更高的柴胡皂苷 D 处理 2.2.15 细胞 6 h 以上时发现,其 DNA 断裂、乙肝抗原 (hepatitis B

antigen, HBeAg) 浓度降低,说明柴胡皂苷 D 具有破坏 2.2.15 细胞 DNA、降低 HBeAg 浓度和抑制 HBV 活性的作用。Chang 等^[17]研究发现柴胡皂苷 D 具有抑制乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HbsAg) 表达的作用,具有抗 HBV 的功效,对防治 HBV 有重要意义。综上表明柴胡皂苷 D 防治 HBV 的机制可能是通过其细胞毒性作用破坏宿主细胞核内 DNA 复制,抑制乙肝病毒,使 HBeAg 浓度降低,HbsAg 失去表达,发挥抗 HBV 作用 (图 2)。但对于柴胡皂苷 D 是通过哪种基因或者作用于哪个靶点发挥抑制乙肝病毒 DNA 尚不清楚;因此,要加强柴胡皂苷 D 细胞毒活性和其破坏乙肝病毒 DNA 的通路研究,这可能对防治乙型肝炎

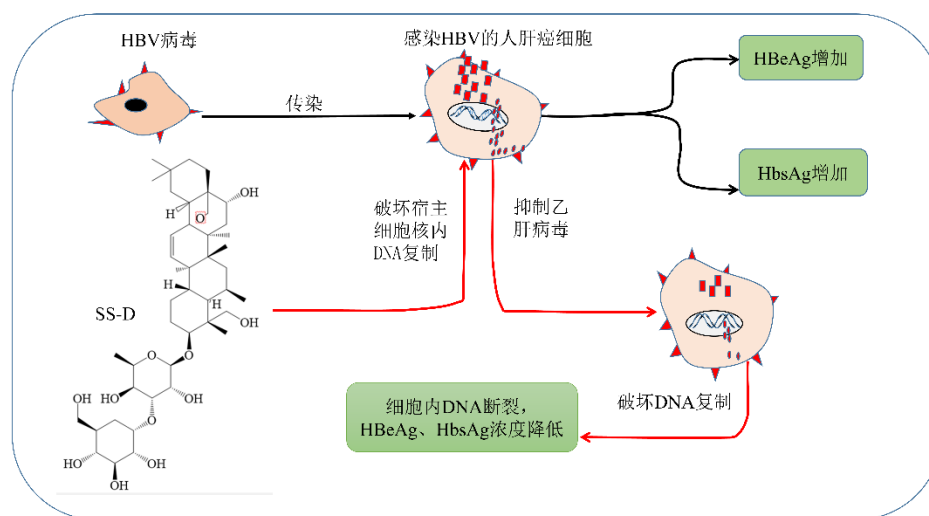


图 2 柴胡皂苷 D 抗乙型肝炎作用机制

Fig. 2 Mechanism of SS-D anti-hepatitis

炎新药开发有指导意义。

3 抗肝纤维化

肝纤维化以肝细胞损伤,肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 被激活,细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 增多为病理特征。研究表明,在肝脏纤维化病理变化过程中炎症因子发挥着重要作用。万方等^[18]通过建立大鼠肝纤维化实验模型组,以柴胡皂苷 D (1.8 mg/kg) ip 进行治疗,28 d 后与模型组对比发现,治疗组内纤溶酶原激活因子 (plasminogen activator, TPA)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 含量均升高;纤溶酶原抑制因子 (plasminogen inhibitor, PAI)、MDA 含量均下降;得出柴胡皂苷 D 具有改善 TPA、PAI 纤溶活性,增加 NO 水平,清除 MDA 和抑制实验性肝纤维的作

用。郭景珍等^[19]通过 ip 二甲基亚硝胺 (dimethylnitrosamine, DMN) 方法建立肝脏纤维化模型,用柴胡皂苷 D (1.8 mg/kg) ip 给药,发现柴胡皂苷 D 组肝脏纤维化有了明显减轻,大鼠血清中白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、NO 水平升高, TNF- α 水平降低,这说明柴胡皂苷 D 具有防治肝脏纤维化,保护肝脏细胞的作用。Huang 等^[20]研究报道肝脏纤维化病理变化受 IL-10 抑制, IL-10 增高能阻止肝纤维化的发生、发展。Loftis 等^[21]研究发现 TNF- α 可以刺激 HSC 增殖,而 HSC 不断增多会加速 ECM 合成。研究表明 NO 和柴胡皂苷 D 对肝细胞都具有保护作用,具体表现为 NO 对 TNF- α 的显著抑制作用^[22-23]。综上所述,柴胡皂苷 D 防治肝脏纤维化的机制可能与改善 TPA、PAI

纤溶活性、清除 MDA、促进 IL-10 的升高有关；此外，其间接通过增高 NO 水平，抑制 TNF- α ，破坏 HSC 增殖，阻断 ECM 合成也可能是发挥防治肝脏

细胞纤维化的途径之一（图 3）。肝纤维化、肝硬化和肝癌之间存在紧密的病理联系，肝纤维化加重会造成肝硬化。

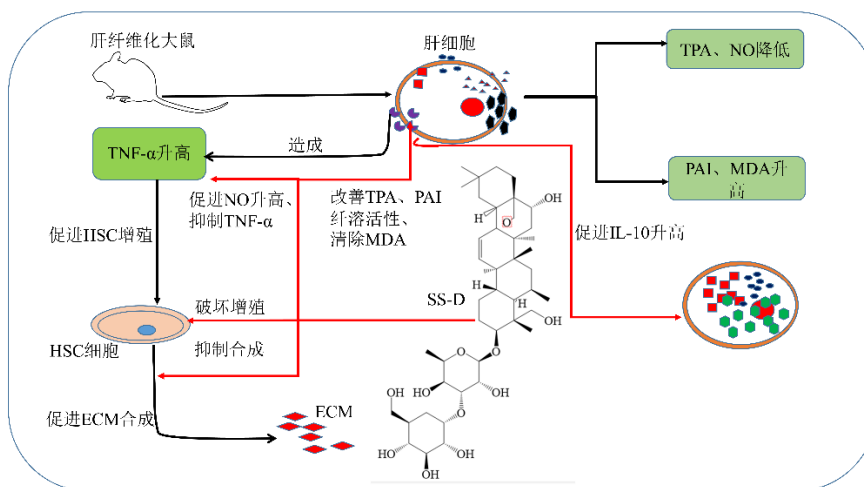


图 3 柴胡皂苷 D 对抗肝纤维化的防治机制

Fig. 3 Treatment mechanism of SS-D for anti-hepatic fibrosis

4 抗肝硬化

肝脏细胞大面积坏死，存活细胞生理结构改变、病理性结节再生、结缔组织增生，纤维化明显的肝组织变形变硬现象称之为肝硬化^[24]。根据流行病学调查发现，男女肝硬化发病率存在差异，同等条件下，男女发病率之比为（2.3~2.6）：1，且其肝硬化的进展较女性快^[25]。孙洪程等^[26]指出门静脉高压是造成肝硬化的主要因素，能够诱导产生多种并发症。据报道在肝脏内血管结构中，肝窦区域最窄、血管阻力最高，HSC 在肝窦间隙内，肝脏受到病理损伤时，HSC 收缩促进肝窦收缩，造成肝窦内血流阻力增大，门静脉压力升高^[27]。林柳兵等^[28]研究表明柴胡皂苷 D（5 $\mu\text{mol/L}$ ）对大鼠肝星状细胞 HSC-T6 细胞的增殖、活化有一定的破坏作用，能够抑制 HSC-T6 细胞的收缩、降低肝窦内血流阻力、改善门静脉高压。杜庆红等^[29]研究发现柴胡皂苷 D 对 RhoA 传递的活化信号能够激活 Rho 激酶活性具有抑制作用；可以降低肝脏内血管的阻力、进一步降低门静脉压力。张成刚等^[27]通过研究影响 HSC-T6 收缩的 RhoA/Rho 激酶信号通路，发现柴胡皂苷 D（5 $\mu\text{mol/L}$ ）具有抑制 RhoA 表达、阻止 HSC-T6 细胞收缩的作用。徐斐等^[30]研究发现，在肝硬化病理变化过程中肝脏实体不断受到侵害，肝细胞损伤严重，肝硬化加重。综上表明，肝硬化对人体危害严重、且男性发病率高于女性。柴胡皂苷

D 具有防治肝硬化的药理作用，其机制可能是抑制 RhoA 表达、破坏 Rho 激酶的活性和阻止 HSC-T6 细胞收缩，共同降低门静脉高压（图 4）。肝硬化是众多末期肝病的病理过程，肝硬化的持续恶化会出现肝癌的迹象^[31]。据报道 70% 的肝癌细胞是肝硬化病理恶化产生的^[32]。因此，强化柴胡皂苷 D 改善细胞内炎症，提高细胞免疫力方面的研究可能对肝硬化和肝癌的防治都有重要的意义。

5 抗肝癌

研究表明肝脏癌症是全世界 6 大恶性肿瘤之一，对人类健康危害严重，更是造成我国严重疾病负担的肿瘤之一^[33]。在肝癌治疗过程中使用中医药为主的综合防治在肝癌治疗领域的地位越来越高。Cianchi 等^[34]研究发现破坏或抑制环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）的激活和活性，能够破坏肝癌细胞的生长。和水祥等^[35]通过用 RPMI 1640 培养液建立肝癌 SMMC-7721 细胞模型，以柴胡皂苷 D 进行治疗，观察发现 SMMC-7721 细胞生长被抑制；并得出柴胡皂苷 D 质量浓度为 10 mg/L、作用 48 h 的抑制率最好；同时用脂多糖刺激 SMMC-7721 细胞，发现 COX-2 活性增强，用柴胡皂苷 D 处理后发现 COX-2 的活性减弱。吴勤祥等^[36]通过建立人肝癌 HepG2 细胞模型，分别用中、高浓度的柴胡皂苷 D（0.5、1 $\mu\text{mol/L}$ ）组进行处理，4 d 后与对照组对比发现治疗组 HepG2 细胞增殖速度

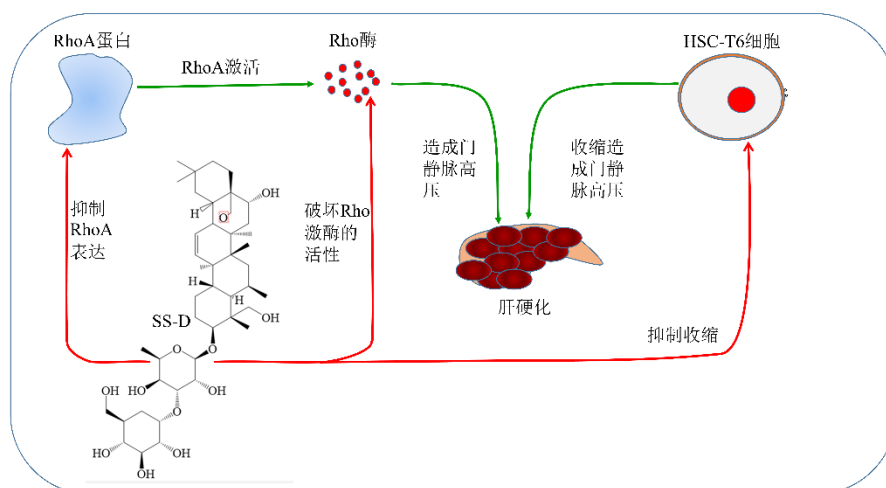


图 4 柴胡皂苷 D 抗肝硬化的作用机制

Fig. 4 Mechanism of action of SS-D for anti-liver hardening

明显低于对照组, 细胞死亡速度又高于对照组, 说明柴胡皂苷 D 具有抑制 HepG2 细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的药理作用。常彦祥等^[37]根据二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine) 溶液 ig 小鼠建立原发性肝癌模型, 用不同质量浓度的柴胡皂苷 D 溶液 (0.2、0.4 mg/mL) 进行实验处理后发现, 柴胡皂苷 D 能够呈剂量相关性地抑制肝癌大鼠肿瘤生长。丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, GGT) 和 α -L-岩藻糖苷酶 (α -L-fucosidase, AFU) 是反应肝细胞损伤情况的常规检测指标。刘振国等^[38]通过建立大鼠肝癌模

型, 分别用高、中、低剂量的柴胡皂苷 D (2.0、1.5、1.0 mg/kg) 进行实验处理, 发现 ip 给药高、中、低 3 种不同剂量柴胡皂苷 D 治疗组中的 ALT、AST、ALP、GGT 和 AFU 数据值明显低于肝癌模型组数据值, 体质量对比发现治疗组大鼠较模型组体质量增加; 病理结果对比发现, 治疗组大鼠肝脏病理变化较模型组有明显改善, 这表明柴胡皂苷 D 具有改善肝细胞损伤的作用。综上表明柴胡皂苷 D 防治肝癌的机制可能与抑制 COX-2 活性、破坏 SMMC-7721 细胞生长, 促进 HepG2 细胞凋亡有联系; 此外, 应该还与修复肝细胞损伤、提高细胞免疫力、增强细胞抗肿瘤的作用有关 (图 5)。肝癌是肝病病理恶化的末期病症, 肝纤维化属于肝病发病

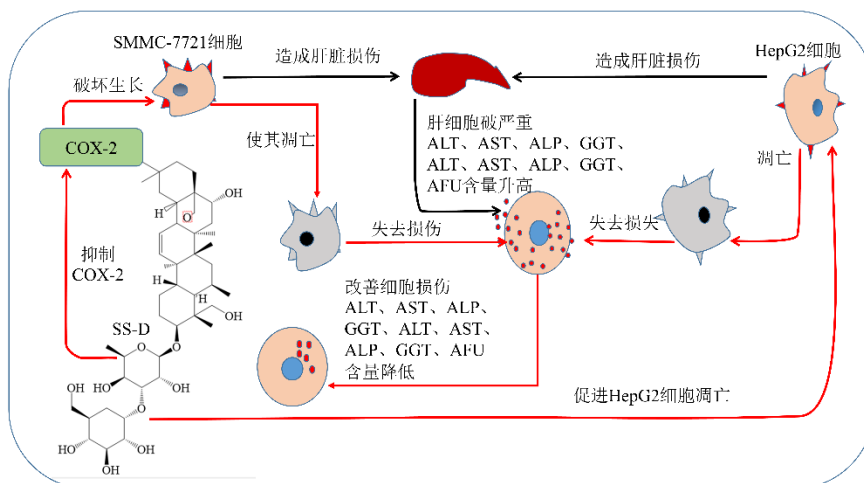


图 5 柴胡皂苷 D 抗肝癌的作用机制

Fig. 5 Anti-liver cancer mechanism of SS-D

之初的病理特征，肝硬化是连接二者的中间病理产物；因此，加强肝病源头肝纤维化和中间肝硬化病理恶化的预防和早期治疗能彻底破坏绝大部分肝癌细胞的生成，这对争取将肝癌扼杀在发病初期有重要的参考价值。

6 抗药物性肝脏损伤

由各种化药、生物制剂、中药及膳食补充剂等所致的肝脏功能损伤被称之为药物性肝病或药物性肝脏损伤 (drug-induced liver injury, DILI)。Michael 等^[39]研究表明有些药物本身或在经历肝脏代谢的途径后会产生自由基等毒性产物；能够损坏人体正常肝细胞膜、细胞骨架的机构与功能，造成肝细胞坏死。DILI 也会促使 TNF- α 、干扰素和白细胞介素等产生^[40]。Dang 等^[41]发现柴胡皂苷 D 具有下调肝脏 TNF- α 作用。据报道药物对肝脏细胞的肝毒性会造成蛋白质功能障碍、脂质过氧化、及细胞内钙离子流失^[42]。何燕等^[43]通过 ip DMA 建立大鼠肝脏损伤模型，以柴胡皂苷 D (1.8 mg/kg) ip 给药 28 d，

与模型组对比发现治疗组肝组织中 MDA 含量显著降低、SOD 活性明显增强；同时指出脂质过氧化的终端产物为 MDA、会严重破坏细胞膜结构，SOD 是自由基清除剂，可抑制脂质过氧化反应。杜思颖等^[44]研究发现甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 在治疗中容易出现肝毒性。MTX 造成肝损伤时，肝组织炎性细胞浸润、细胞水肿、细胞膜破裂，血清内 ALT 和 AST 含量增加^[45]。赵婉莹等^[46]通过建立四氯化碳损伤大鼠肝脏细胞的模型，用柴胡皂苷 D (10 mL/kg) ip 给药 28 d 后发现，治疗组肝组织炎性减轻、肝小叶结构清晰、血清内 ALT、AST 含量下降。综上所述柴胡皂苷 D 防治药物性肝脏损伤的机制可能是柴胡皂苷 D 具有类似抗氧化剂作用，通过清除自由基，抑制脂质过氧化反应，控制细胞膜代谢实现的 (图 6)。因此，阻断源头诱因、强化其清除自由基，抑制脂质过氧化反应和调控细胞膜代谢的实验研究应该是防治药物性肝损伤的最佳手段。

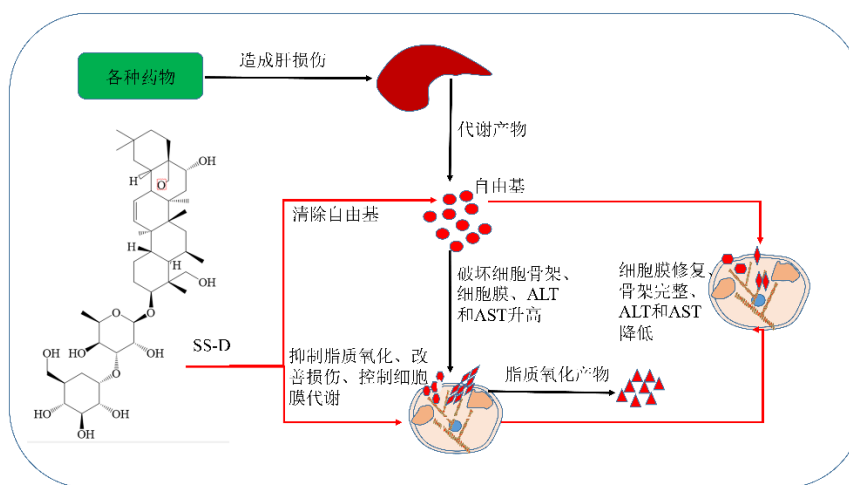


图 6 柴胡皂苷 D 抗药物性肝脏损伤作用机制

Fig. 6 Mechanism of SS-D anti-pharmaceutical liver damage

7 抗非酒精性脂肪性肝炎

非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 是常见的非酒精性脂肪性肝病。据报道 NASH 与肝硬化、终末期肝病死亡率、肝相关和非肝相关癌症发病率增加有关系^[47-48]。肖伟松等^[49]研究指出肥胖、胰岛素抵抗和 NASH 的发生有紧密联系；肥胖会产生细胞功能障碍，造成游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 转移到肝脏，影响胰岛素信号传导途径诱发胰岛素抵抗。Jiang 等^[50]研究发现，在胰岛素抵抗条件下，新生脂肪 (new fat,

NDL) 中的转录调节因子固醇调节元件结合蛋白 (transcription regulator sterol regulatory element binding protein, SREBP) 1 的上调增加了 NDL 的表达。阮君等^[51]通过设立大鼠高脂肪指标模型组充当 NASH 模型，造模 56 d 后，以柴胡皂苷 D (100 mg/kg) ig 治疗 28 d，发现柴胡皂苷 D 组大鼠体质量、肝湿重对比模型组均有改善，肝脏内血清胆固醇 (serum cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、FFA 含量较模型组显著降低，得出柴胡皂苷 D 能够改善肝脏脂肪代谢紊乱；并发现模型组胰

胰岛素抵抗指数显著降低, 得到柴胡皂苷 D 具有降低胰岛素抵抗作用。综上得到柴胡皂苷 D 治疗 NASH 的机制可能是降低胰岛素抵抗、抑制新生脂肪生成、

改善肝脏代谢紊乱和细胞功能障碍(图 7)。但对于 NASH, 机体肥胖发挥着源头诱因的作用, 因此, 抑制肥胖的产生、加强柴胡皂苷 D 治疗应该是防治

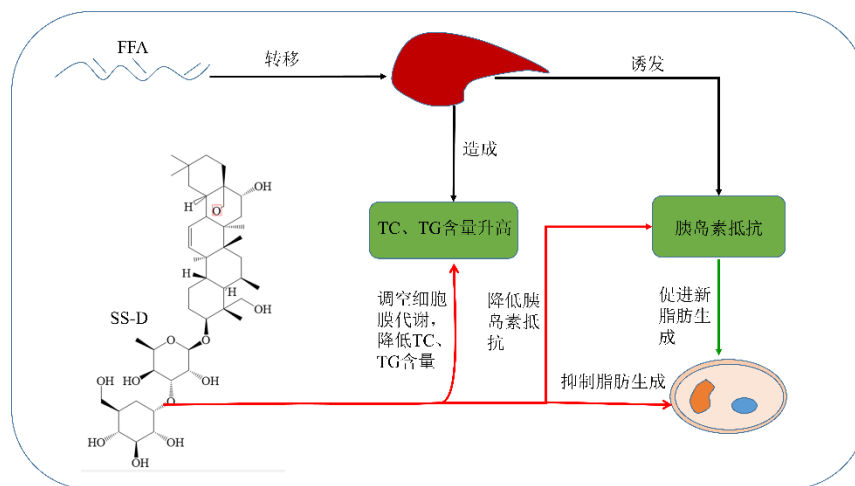


图 7 柴胡皂苷 D 抗非酒精性脂肪性肝炎作用机制

Fig. 7 Mechanism of SS-D anti-non-alcoholic steatohepatitis

其发病的有效措施。

8 抗酒精性肝病

因饮酒导致的肝细胞结构异常和肝脏功能障碍性病变被称为酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)^[52]。酒精性肝病对人体健康危害严重, 据报道大约有 2/3 酗酒人士可能会发展成 ALD^[53]。呼布沁等^[54]认为氧化应激反应是 ALD 的发生的重要原因之一。刘国涛等^[55]指出 ALD 中的大量乙醇会转化为乙醛, 乙醛经过线粒体内氧化变为乙酸, 乙酸能刺激机体产生大量细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS); 并指出肝细胞内 ROS 的增加会损害肝脏。张娜等^[56]通过研究柴胡皂苷 D 对氧化应激反应刺激下人肝星状细胞(human hepatic stellate cell, LX-2)激活后细胞内 ROS 的形成, 以 H₂O₂ 刺激 LX-2 造模, 治疗组用柴胡皂苷 D (5 μmol/L) 处理 24 小时后再加入 H₂O₂, 对比发现, 细胞内 ROS 含量降低; 得出柴胡皂苷 D 可以抑制氧化应激反应下 LX-2 内 ROS 的产生。邓源等^[57]研究发现, 乙醇经肝脏代谢会产生大量自由基, 自由基会直接损伤肝细胞, 造成大量肝内酶血清内 ALT 和 AST 进入血液, 谷胱甘肽的合成被抑制, 抗氧化酶(antioxidase, GSH-px)抗氧化能力被减弱, 导致肝细胞代谢紊乱, 最终导致肝细胞死亡。李素婷等^[58]通过对照组、模型组, 柴胡皂苷 D (1.0、2.0、3.0 mg/L) 治疗组对比研究发现, 模型组内随着乙醇体积分数增大, 肝内

ALT 含量升高, 肝脏细胞存活率下降, 损伤明显, 当乙醇浓度达到 100 mmol/L 时, 肝脏细胞坏死严重, 肝内 ALT 和 MDA 含量明显升高, GSH-Px 活性下降, 此时柴胡皂苷 D 治疗组却有明显差异, 肝内 ALT、MDA 含量降低, GSH-Px 活性升高, 肝脏细胞存活率也明显升高, 损伤好转。综上发现柴胡皂苷 D 治疗 ALD 的机制可能与抑制肝细胞内 ROS 和自由基的产生、发挥拮抗酒精代谢产物、改善肝细胞损伤和坏死的作用有关(图 8)。但在 ALD 的防治当中, 大量的乙醇进入机体后经过代谢作用所生成的产物才是造成 ALD 的主要因素, 因此, 控制饮酒、强化柴胡皂苷 D 防治可能是最佳治疗方式。

9 柴胡皂苷 D 防治不同肝病的小结

综上, 关于柴胡皂苷 D 防治以上 8 种常见肝病的作用和机制已较为清晰, 但相关细节性描述还有欠缺, 因此, 本文又从其防治肝病的名称、使用剂量、实验模型、作用机制和具体参考文献 5 个方面出发, 作了细节性补充, 具体见表 1。

结合柴胡皂苷 D 防治常见肝病的作用和机制描述, 对其抗自身免疫性肝炎、乙型肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌、药物性肝损伤、非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病的信号通路作进一步分析和总结, 并对其具体通路作了探讨, 具体见图 9、10。

10 结语

肝脏具有代谢功能, 可分泌胆汁, 是消化腺体,

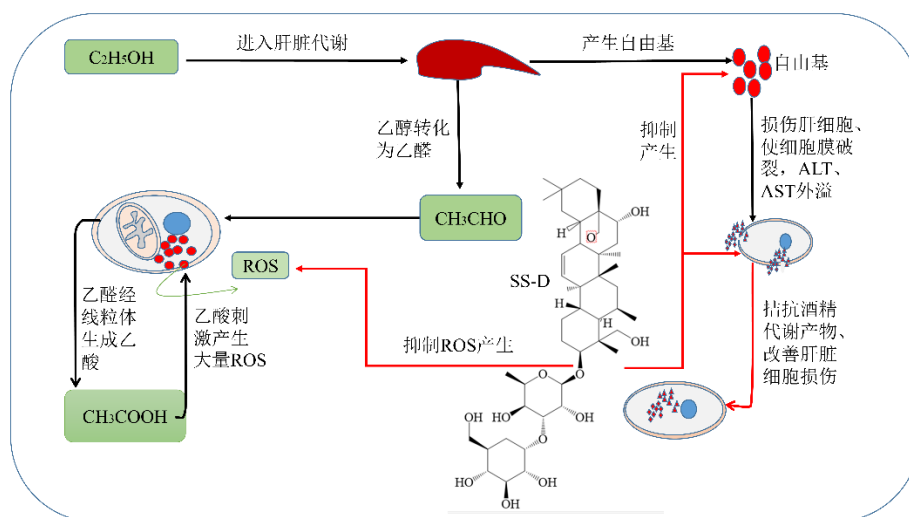


图 8 柴胡皂苷 D 抗酒精性肝病作用机制

Fig. 8 Mechanism of SS-D anti-alcoholic liver disease

表 1 柴胡皂苷 D 对不同肝病的防治

Table 1 Prevention and treatment of different liver diseases of SS-D

疾病名称	柴胡皂苷 D 剂量	实验动物/细胞	作用机制	参考文献
AIH	5.0 mg·kg ⁻¹ ip; 160 mg·kg ⁻¹ ig	小鼠	柴胡皂苷 D 治疗 AIH 的机制可能是抑制 ConA, 减轻对肝脏的直接损伤; 阻止其对 T 淋巴细胞活化的诱导、使 T 淋巴细胞灭活、失去破坏肝细胞、诱发细胞炎症的作用	11, 13
HBV	10 pg·mL ⁻¹	2.2.15 细胞	柴胡皂苷 D 防治 HBV 的机制可能是通过其细胞毒作用破坏宿主细胞核内 DNA 复制, 抑制乙肝病毒, 使 HBeAg 浓度降低, HbsAg 失去表达, 发挥抗 HBV 作用	16-17
肝纤维化	1.8 mg·kg ⁻¹ ip	大鼠	柴胡皂苷 D 防治肝纤维化的机制可能与改善 TPA、PAI 纤溶活性、清除 MDA、促进 IL-10 的升高有关; 此外, 其间接通过增高 NO 水平, 抑制 TNF-α, 破坏 HSC 增殖, 阻断 ECM 合成也可能是发挥防治肝细胞纤维化的途径之一	18-19
肝硬化	5 μmol·L ⁻¹	大鼠 HSC-T6 细胞	柴胡皂苷 D 具有防治肝硬化的药理作用, 其机制可能是抑制 RhoA 表达, 破坏 Rho 激酶的活性和阻止 HSC-T6 细胞收缩、共同降低门静脉高压	27-28
肝癌	10 mg·L ⁻¹ 0.5、1 μmol·L ⁻¹ 0.2、0.4 mg·mL ⁻¹ ig 2.0、1.5、1.0 mg·kg ⁻¹ ip	SMMC-772 细胞 HepG2 细胞 小鼠 大鼠	柴胡皂苷 D 防治肝癌的机制可能与抑制 COX-2 活性、破坏 SMMC-7721 细胞生长, 促进 HepG2 细胞凋亡有联系; 此外, 应该还与修复肝细胞损伤、提高细胞免疫力、增强细胞抗肿瘤的作用有关	35-38
DILI	1.8 mg·kg ⁻¹ ip; 10 mL·kg ⁻¹ ip	大鼠	柴胡皂苷 D 防治药物性肝脏损伤的机制可能是柴胡皂苷 D 具有类似抗氧化剂作用, 通过清除自由基, 抑制脂质过氧化反应, 控制细胞膜代谢实现的	43, 46
NASH	100 mg·kg ⁻¹ ig	大鼠	柴胡皂苷 D 治疗 NASH 的机制可能是降低胰岛素抵抗、抑制新生脂肪生成、改善肝脏代谢紊乱和细胞功能障碍	51
ALD	5 μmol·L ⁻¹ 1.0、2.0、3.0 mg·L ⁻¹	人 LX-2 细胞 大鼠肝细胞	柴胡皂苷 D 治疗 ALD 的机制可能与抑制肝细胞内 ROS 和自由基的产生、发挥拮抗酒精代谢产物、改善肝脏细胞损伤和坏死的作用有关	56, 58

是人体重要的脏器之一。早期预防是扼杀肝病的有效措施, 应该重视起来, 将保肝护肝融入到生活常

识性问题之中; 只有这样, 才能先发制病, 从源头上清除诱因, 将损害降到最低。其次, 对于柴胡皂

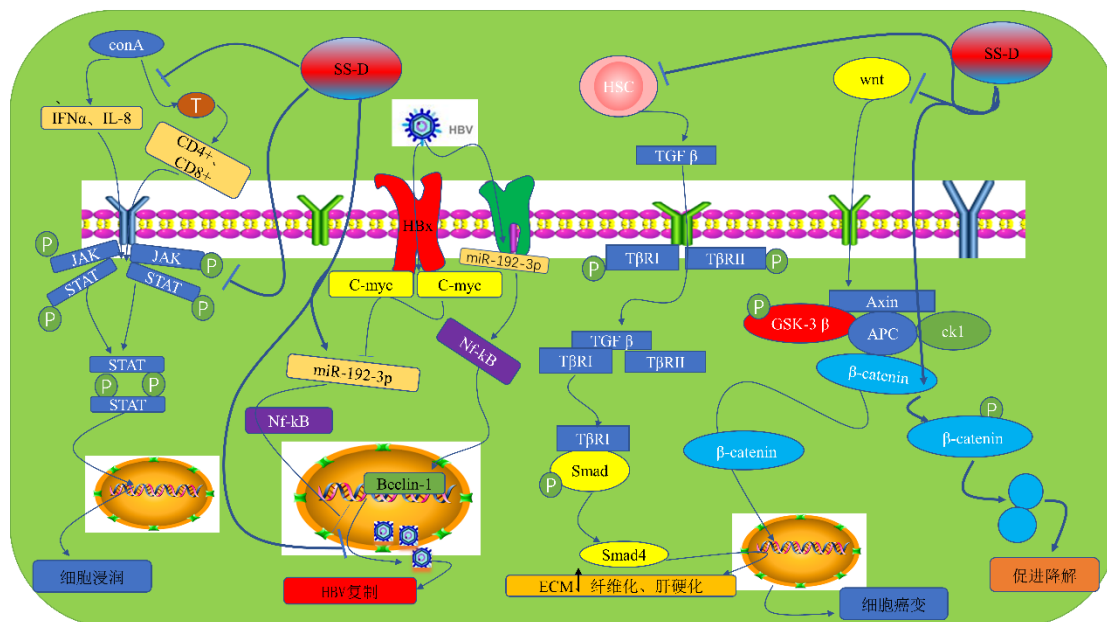


图 9 柴胡皂苷 D 防治自身免疫性肝炎、乙型肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌信号通路

Fig. 9 Signaling pathway of SS-D in prevention and treatment of autoimmune hepatitis, hepatitis B, liver fibrosis, liver cirrhosis and liver cancer

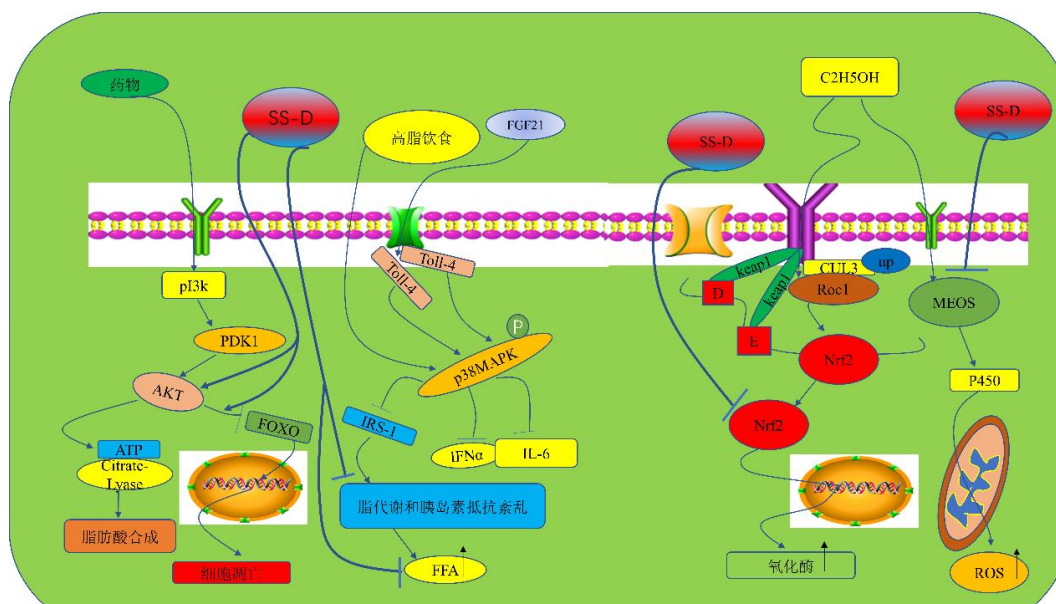


图 10 柴胡皂苷 D 防治药物性肝损伤、非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病信号通路

Fig. 10 Signaling pathway of SS-D in prevention and treatment of drug-induced liver injury, non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease

苷 D 防治的常见肝病(自身免疫性肝炎、乙型肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌、药物性肝损伤、非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病等),要弄清楚他们之间的内在病理变化、各自发病因素及治疗机制;建立一套(全面预防、快速区分、迅速治疗、及时复查)的防治肝病措施,争取每一个防治环节都发挥出最

大治疗效果。最后,柴胡皂苷 D 防治常见肝病的实验性作用比较明显,能够激发更多学者的科研兴趣。加强柴胡皂苷 D 对常见肝病的防治研究,争取为临床研发一种疗效显著、安全可靠并且防治肝病机制明确的新药应该成为医药学工作者的使命,同时在强化柴胡皂苷 D 防治常见肝病的科学研究中,更应

该强化检测肝病的设备研究, 将最新测手段和最优治疗措施紧密的结合在一起, 争取对肝病实施尽早发现、及时治疗的新模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部, 2020: 293.
- [2] 王晖, 张改霞, 杨成民, 等. 历代本草所用柴胡物种辨析 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4928-4934.
- [3] 阳强, 于欢, 龚千峰. 柴胡炮制历史沿革及现代研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(4): 121-124.
- [4] 林飞武, 王自善, 戎珍, 等. 柴胡的药理作用、化学成分及开发利用研究 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 202-205.
- [5] 颜美玲, 杨柳, 侯阿娇, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 103-109.
- [6] 黄海强. 柴胡属植物化学成分和质量控制研究及天目藜芦化学成分研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [7] 许严伟, 耿胜男, 王梦琪. 柴胡皂苷 D 对阿霉素治疗小鼠肝癌的靶向导引作用 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 778-788.
- [8] 幸鹭, 郝娟, 邢枫, 等. 基于数据挖掘初探自身免疫性肝病中医证候特点及用药规律分析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2857-2863.
- [9] 曹亦楠, 周桂琴, 王宪波, 等. 自身免疫性肝炎发病机制的研究现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2335-2338.
- [10] Krawitt E L. Autoimmune hepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(1): 54-66.
- [11] 陈浩, 郝健亨, 李振城, 等. 自身免疫性肝炎小鼠模型差异表达基因的筛查及柴胡皂苷 D 对部分差异表达基因表达的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 840-846.
- [12] 鲍雯, 孔瑞, 王楠, 等. 自身免疫性肝病的药物治疗研究与进展 [J]. 世界临床药物, 2020, 41(2): 77-83.
- [13] 李严, 王磊. 柴胡皂苷 d 对小鼠免疫性肝损伤丙二醛、白介素-8 的影响 [J]. 中国药物经济学, 2012, 7(6): 365-366.
- [14] 孔毅, 许琳, 康文玉, 等. 云南省 1959—2014 年病毒性肝炎流行特征分析 [J]. 中国卫生统计, 2016, 33(4): 657-659.
- [15] Seto W K, Lo Y R, Pawlotsky J M, et al. Chronic hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2313-2324.
- [16] Chiang L C, Ng L T, Liu L T, et al. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Bupleurum* species [J]. *Planta Med*, 2003, 69(8): 705-709.
- [17] Chang J S, Wang K C, Liu H W, et al. Sho-saiko-to (Xiao-Chai-Hu-Tang) and crude saikosaponins inhibit hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(2): 341-351.
- [18] 万方, 郭景珍, 李忻, 等. 柴胡皂苷 d 对肝纤维化大鼠 TPA、PAI、MDA 及 NO 影响的研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(24): 1847-1849.
- [19] 郭景珍, 万方, 李忻, 等. 柴胡皂苷 d 对二甲亚硝胺致肝纤维化大鼠炎症相关因子的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 970-972.
- [20] Huang Y H, Shi M N, Zheng W D, et al. Therapeutic effect of interleukin-10 on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(9): 1386-1391.
- [21] Loftis J M, Huckans M, Ruimy S, et al. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 430(3): 264-268.
- [22] 谢毅强, 谢春光, 张红敏. 参芪复方对自发性糖尿病大鼠血管内皮保护的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(3): 253-256.
- [23] Liu P, Xu B, Spokas E, et al. Role of endogenous nitric oxide in TNF-alpha and IL-1beta generation in hepatic ischemia-reperfusion [J]. *Shock Augusta Ga*, 2000, 13(3): 217-223.
- [24] 刘成海, 幸鹭, 赵志敏. 基于病证结合的肝硬化诊治理论探讨与临床实践 [J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2831-2834.
- [25] Shimizu I, Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease [J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(4): 239-247.
- [26] 孙洪程, 徐洪雨. 门静脉压力评估方法的现状及研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(3): 534-539.
- [27] 张成刚, 闫凇, 陈诚, 等. 柴胡皂苷 d 对大鼠肝星状细胞收缩性的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(6): 61-65.
- [28] 林柳兵, 刘进锴, 阙任桦, 等. 柴胡皂苷 d 对肝星状细胞 ERα 和 ERβ mRNA 水平的调节 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 35-39.
- [29] 杜庆红, 韩琳, 李卫红. RhoA/Rho 激酶信号途径在门静脉高压发病机制中的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(24): 4431-4433.
- [30] 徐斐, 王明山, 王红, 等. 肝硬化患者纤维蛋白溶解功能的变化及其意义 [J]. 肝脏, 2004, 9(4): 275-276.
- [31] 周继海, 李军山. 普美显磁共振增强成像在鉴别肝硬化结节与小肝癌的临床应用探讨 [J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(9): 68-69.
- [32] 陈旭, 唐光才, 王富林, 等. DWI 联合增强 MRI 对肝硬化背景下小肝癌诊断价值的 Meta 分析 [J]. 国际放射

- 医学核医学杂志, 2019, 43(2): 152-159.
- [33] Wang L J, Yin P, Liu Y N, *et al.* Disease burden of liver cancer in the Chinese population, in 1990 and 2013 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(6): 758-762.
- [34] Cianchi F, Cortesini C, Fantappiè O, *et al.* Cyclooxygenase-2 activation mediates the proangiogenic effect of nitric oxide in colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(8): 2694-2704.
- [35] 和水祥, 罗金燕, 赵刚, 等. 柴胡皂甙 d 对肝癌 SMMC-7721 细胞环氧化酶-2 表达的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006(9): 712-714.
- [36] 吴勤祥, 李好朝, 乔泽强, 等. 柴胡皂苷 D 对人肝癌 HepG2 细胞系增殖和裸鼠肝癌形成的抑制作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1664-1668.
- [37] 常彦祥, 孙利平. 柴胡皂苷 D 对肝癌大鼠肿瘤生长和免疫功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2059-2062.
- [38] 刘振国, 陈红, 程延安, 等. 柴胡皂苷 d 对大鼠实验性肝癌形成的预防作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2007, 28(6): 645-647.
- [39] Michael P H, Cynthia J. Mechanisms of drug-induced liver injury [J]. *AAPSJ*, 2006, 8(1): 48-54.
- [40] Björnsson E S. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 115-122.
- [41] Dang S S, Wang B F, Cheng Y A, *et al.* Inhibitory effects of saikosaponin-d on CCl₄-induced hepatic fibrogenesis in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(4): 557-563.
- [42] 陈琦琪, 陆慧慧, 孙芳芳, 等. 药物性肝损伤慢性化研究进展 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2020, 12(4): 38-42.
- [43] 何燕, 胡志峰, 李平, 等. 柴胡皂苷 d 抗肝纤维化大鼠脂质过氧化作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 915-919.
- [44] 杜思颖, 温悦, 吕佩瑜, 等. 多聚谷氨酸化甲氨蝶呤浓度与类风湿关节炎临床疗效及肝毒性之间的相关性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 31(1): 5-10
- [45] Xiang N, Li X M, Zhang M J, *et al.* Total glucosides of paeony can reduce the hepatotoxicity caused by Methotrexate and Leflunomide combination treatment of active rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 802-807.
- [46] 赵婉莹, 柯小茹. 柴胡皂甙 d 对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的作用及其机制 [J]. 解剖学研究, 2019, 41(4): 246-249.
- [47] 刘巧红, 赵瑜, 胡义扬. 调节肠道菌群治疗非酒精性脂肪肝的研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1075-1079.
- [48] 付勇刚, 杨家耀. 附子理中汤对非酒精性脂肪性肝炎大鼠内毒素及其受体的影响 [J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2878-2881.
- [49] 肖伟松, 乐滢玉, 曾胜澜, 等. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8): 1874-1879.
- [50] Jiang M Z, Wu N, Chen X, *et al.* Pathogenesis of and major animal models used for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(4): 1453-1466.
- [51] 阮君, 肖铁刚, 王兵. 柴胡皂苷 D 对非酒精性脂肪性肝炎大鼠糖脂代谢紊乱的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 399-401.
- [52] Nooshin H, Julia S, Gyongyi S. Alcoholic hepatitis: a review [J]. *Alcohol alcoholism*, 2019, 54(4): 408-416.
- [53] 庄辉. 酒精性肝病的流行病学 [J]. 中华肝脏病杂志, 2003(11): 51.
- [54] 呼布沁, 龚吉格苏荣, 额尔登毕力格, 等. 酒精性肝病的研究进展 [J]. 内蒙古民族大学学报: 自然科学版, 2019, 34(6): 535-538.
- [55] 刘国涛, 朱玉翠, 张涛, 等. 酒精性肝病研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(15): 1382-1388.
- [56] 张娜, 晏旻, 周蒙恩, 等. 柴胡皂苷 d 对氧化应激诱导的人肝星状细胞活化后 ROS 形成及 NLRP3 炎性小体表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 805-809.
- [57] 邓源, 班春林, 武晓琼. 乙醇诱导肝损伤作用机制的研究进展 [J]. 华北国防医药, 2005, 17(4): 242-244.
- [58] 李素婷, 姜凌雪, 周晓慧, 等. 柴胡皂苷-d 对乙醇损伤原代培养大鼠肝细胞的保护作用及其机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2008(11): 2752-2753.

[责任编辑 王文倩]