

黄酮类成分抗肝纤维化作用及其机制的研究进展

马 婷, 邝晓岚, 蔡婉娜, 刘 博, 徐方方*

广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510006

摘 要: 肝纤维化是肝脏对各种急慢性肝损伤进行的一种创伤修复过程, 以细胞外基质的过度增生与异常沉积为主要病理特征, 其持续发展会恶化为肝硬化、肝癌等疾病。肝纤维化具有可逆性, 减轻或逆转肝纤维化被认为是预防肝硬化、肝癌的重要手段。研究表明, 黄酮类成分具有抗肝纤维化的作用, 其作用机制与抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、抑制细胞外基质的异常堆积等有关。黄酮类成分通过多通路、多靶点减轻或逆转肝纤维化进程, 近年来备受学者重视。对近 10 年来国内外报道的具有抗肝纤维化活性的黄酮类成分及其作用机制进行总结, 以期开发黄酮类抗肝纤维化药物提供参考。

关键词: 黄酮类成分; 肝纤维化; 作用机制; 信号通路; 抗炎; 抗氧化应激; 抗凋亡

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)13-4146-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.028

Research progress on effects of flavonoids against hepatic fibrosis and their mechanisms

MA Ting, KUANG Xiao-lan, CAI Wan-na, LIU Bo, XU Fang-fang

The Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: Hepatic fibrosis is a wound repair process carried out by the liver for various acute and chronic hepatic injuries. The main pathological features are excessive proliferation and abnormal deposition of extracellular matrix. Its continuous development will deteriorate into hepatic cirrhosis, hepatic carcinoma and other diseases. Hepatic fibrosis is reversible, and alleviating or reversing hepatic fibrosis is considered an important means to prevent hepatic cirrhosis and hepatic cancer. Studies have shown that a variety of flavonoids have anti-hepatic fibrosis effects, and their mechanisms are related to anti-inflammation, anti-oxidative stress, anti-apoptosis, and inhibiting abnormal accumulation of extracellular matrix. Flavonoids reduce or reverse the process of hepatic fibrosis through multiple pathways and multiple targets, and have received much attention from scholars in recent years. Flavonoids with anti-hepatic fibrosis activities and their mechanism of action reported at home and abroad in the past ten years were summarized in this paper, in order to provide reference for development of anti-hepatic fibrosis flavonoid drugs.

Key words: flavonoids; hepatic fibrosis; mechanism; signal pathway; anti-inflammation; anti-oxidative stress; anti-apoptosis

肝纤维化是指多种致病因素持续刺激肝组织, 致使细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 稳态失衡, 过度积聚的一种过程^[1-2]。主要因素包括药物和毒物损伤、自身免疫性肝病、慢性肝炎病毒感染、非酒精性脂肪肝、酒精性肝病、胆道梗阻、胆汁淤积以及遗传性代谢疾病等。在肝损伤过程中, 受损上皮细胞、纤维化组织微环境等可以直接或间接诱导激活肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs)。活化的 HSCs 获得肌成纤维细胞表型, ECM 过度沉积,

形成大量瘢痕组织, 最终衍变为肝纤维化^[3-5]。研究表明, 减弱或消除肝纤维化的多种致病因素可在一定程度上逆转肝纤维化。因此早期干预治疗肝纤维化对降低重症肝病的发病率有重要的预防意义^[6]。目前临床尚无有效治疗肝纤维化的特效药物, 研究抗肝纤维化药物是当前药物研发的热点之一。

黄酮类成分是广泛存在于植物中的次生代谢产物, 根据结构不同可分为黄酮、黄酮醇、异黄酮、查耳酮、二氢黄酮、橙酮以及双黄酮等。研究发现

收稿日期: 2022-02-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82173700); 国家自然科学基金资助项目 (81703379); 广州市科技局项目 (202102021213); 广东省科技计划项目 (2018B020207008); 广州市重点实验室项目 (202002010004)

作者简介: 马 婷 (1994—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药抗肝纤维化研究。E-mail: 13207719087@163.com

*通信作者: 徐方方, 女, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: xudubfang@163.com

黄酮类化合物具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗菌、防治血管硬化和抗肝纤维化等功能^[7-9]。黄酮类成分通过多种机制如抑制 HSCs 激活和增殖,促进 HSCs 凋亡以及调节基质沉积等,抗肝纤维化^[10]。本文主要对近 10 年国内外报道的具有抗肝纤维化作用的黄酮类成分进行整理,并对其作用机制进行归纳总结,为黄酮类抗肝纤维化药物的研发提供一定指导。

1 具有抗肝纤维化作用的黄酮类成分

1.1 总黄酮

临床上多种富含黄酮类成分的中药,可用于治疗肝纤维化疾病,通过抗氧化应激、调节炎症因子、影响凋亡、调控自噬等途径发挥抗肝纤维化的作用。(表 1)。荔枝核总黄酮是从荔枝核 *Litchi chinensis*

Sonn. 中分离得到的有效部位,具有良好的保肝、抗氧化、抗肝纤维化作用^[12,14]。荔枝核总黄酮对多种肝纤维化模型,如 CCl₄、BDL、DMN 诱导的模型均有抗肝纤维化作用^[12,14-16]。其抗肝纤维化机制是复杂的。与水飞蓟宾相比,荔枝核总黄酮 300 mg/kg 能明显升高血清中 SOD 含量,且抑制了胆汁淤积性肝纤维化大鼠 TRAIL 的表达^[14]。罗伟生等^[16]报道,荔枝核总黄酮 100~200 mg/kg 通过抑制 TIMP-1 活性,下调 MMP-2 水平,减少 ECM 的沉积,降低 MDA 水平,升高 SOD 含量,通过抗氧化反应来缓解 CCl₄ 诱导的肝纤维化。在体外实验中,荔枝核总黄酮 20~200 μmol/L 通过上调 PPARγ,降低大鼠肝星状细胞 HSC-T6 中 Smad3/4 含量,抑制 HSC-T6 的增殖、激活和 ECM 的沉积^[17]。

表 1 具有抗肝纤维化作用的总黄酮
Table 1 Total flavonoids with anti-hepatic fibrosis activities

总黄酮	来源	剂量(mg·kg ⁻¹)	细胞/造模方式	作用机制	文献
甘草总黄酮	甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	50、100、200、400	TAA	降低 TGF-β1 和 Caspase-3 蛋白表达,抑制肝细胞凋亡	11
荔枝核总黄酮	荔枝核	25、100	CCl ₄	调节 MAP2K1、EGFR 蛋白,介导 EGFR 信号通路、p38 MAPK 通路	12
		100、200	BDL	降低 TLR2、TLR4 表达治疗胆管阻塞性肝纤维化	13
		300	BDL	降低 p16、PC3、PCI、TRAIL 表达,诱导细胞凋亡	14
		100、200、300	BDL	减轻组织内肝纤维化程度,降低 TGF-β1、NF-κB 表达	15
		100、200	DMN	降低 MDA 水平,升高 SOD 水平,提高抗氧化能力,抑制 TIMP-1 活性,降低 MMP-2 表达,降解胶原纤维	16
		20、40、80、160 mg·L ⁻¹	HSC-T6	降低 Smad3/4 表达,增加 PPARγ、C-ski 含量,调控 PPARγ 通路,抑制 HSC-T6 增殖	17
矮地茶总黄酮	矮地茶 <i>Ardisia japonica</i> (Thunb) Blume	200、400、600	DMN	降低 MDA、TGF-β1、TNF-α、TIMP-1 水平,升高 SOD、MMP-1 表达,降解胶原纤维,抑制 HSCs 活化,抗炎、抗氧化反应	18
枳壳总黄酮	枳壳 <i>Citrus aurantium</i> L.	100、300	CCl ₄	抑制 p-IKKα/β、p-p65、NLRP3 蛋白表达,IκB 蛋白降解,调控 NF-κB/NLRP3 炎性体通路	19
睡莲花总黄酮	睡莲花 <i>Nymphaea tetragona</i> Georgi	50、100、200	CCl ₄	降低 MDA、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平,提高 SOD 表达,抗炎、抗脂质过氧化反应	20
杠板归总黄酮	杠板归 <i>Polygonum perfoliatum</i> L.	50、100、200	DMN	降低 α-SMA、TGF-β、TNF-α、IL-1β、p-JAK2 和 p-STAT3 表达,调控 JAK2/STAT3 通路来抗炎、抗肝纤维化	21
金银花总黄酮	金银花 <i>Lonicera japonica</i> Thunb.	200、400	CCl ₄	激活 Nrf2 并升高下游抗氧化因子 GCLC、GCLM、HO-1 和 NQO1 表达,减轻肝脏氧化应激损伤	22
		12.5、25、50、100 mg·L ⁻¹	HSC-T6	减少 MDA、LDH 表达,增高 SOD、T-AOC 水平来抗氧化应激	23
		200、400、600	猪血清	降低 HA、LN、IV-C、PC-III 胶原蛋白含量,降低 Hyp、MDA、TNF-α 表达来实现抗氧化功能	24
		100、200	CCl ₄	降低 Hyp、MDA 含量升高 SOD、GSH-Px 表达,抑制 HSC 增殖,促进其凋亡	25
凤眼莲总黄酮	凤眼莲 <i>Eichhornia crassipes</i> (Mart.) Solms	50、100、200	CCl ₄	与降低肝组织中 α-SMA、Col-I 的含量有关	26

续表 1

总黄酮	来源	剂量/(mg·kg ⁻¹)	细胞/造模方式	作用机制	文献
松树皮总黄酮	松树皮 <i>Pinus massoniana</i> Lamb	10、25、50 mg·L ⁻¹	TGF-β1	降低 pERK1/2、自噬相关蛋白 LC3-II/I、Beclin1 蛋白表达, 调节 ERK 介导的自噬来抑制 HSCs 激活	27
银杏叶总黄酮	银杏叶 <i>Ginkgo biloba</i> L.	50、100、200	CCl ₄	降低 TGF-β1、TIMP-1、和 Col-I 表达, 通过 MMPs/TIMP-1/TGF-β1 通路来实现抗肝纤维化	28
		50、100、200、300 mg·L ⁻¹	HSC-T6	升高 p21/p27 表达水平, 调节细胞周期抑制蛋白, 抑制 HSC 增殖	29
		50、100、200	CCl ₄	降低 GRP78 和 CHOP 的表达量, 调节内质网应激通路抗肝细胞凋亡	30
		50、100、200	猪血清	降低 LN、HA 水平, 减少 ECM 沉积	31
黄芪总黄酮	黄芪 <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	15、30	CCl ₄	降低 NF-κB、TNF-α、MDA 水平, 升高 FXR、GSH、SOD 表达, 发挥抗炎、抗氧化作用	32
垂盆草总黄酮	垂盆草 <i>Chlorophytum comosum</i> (Thunb.) Baker.	100、200、400	CCl ₄	降低 Smad4、Smad2/3 表达, 升高 Smad7 水平, 调节 Smads 通路进而抑制 HSC 活化	33
相思藤总黄酮	相思藤 <i>Abrus precatorius</i> L.	200、400、800	CCl ₄	降低 FAK、PI3K、Akt、TNF-α、IL-6、MDA 含量, 升高 SOD、GSH-Px 活性, 抑制 FAK/PI3K/Akt 信号通路, 起到抗炎、抗氧化作用	34
		200、400、800	CCl ₄	降低 TGF-β、α-SMA 表达量	35
党参总黄酮	党参 <i>Codonopsis pilosula</i> (Franch.) Nannf.	1000	CCl ₄	降低 MDA 水平, 提高 SOD、CAT 活性, 减轻氧化应激、肝细胞凋亡	36
藤茶总黄酮	藤茶 <i>Ampelopsis megalophylla</i> Diels et Gilg	6、9、14、20、30、45、68、100 mg·L ⁻¹	HSC-T6	降低 Col-I、Col-III 及 TNF-α、IL-6、PDGF 表达量, 抑制 HSC-T6 细胞增殖	37
蒙古山萝卜花总黄酮	蒙古山萝卜花 <i>Scabiosa comosa</i> Fisch.	50、100、200	CCl ₄	降低 ITGB4、p-FAK、p38、p-p38 表达量, 影响 ITGB4/FAK/p38 通路来促进 HSC-T6 细胞的凋亡	38
白背叶总黄酮	白背叶 <i>Mallotus apelta</i> (Lour.) Muell. -Arg.	12.5、25、50、100、200 mg·L ⁻¹	HSC-T6	降低 Col-I、Col-III、TGF-β1、PDGF-BB 含量, 诱导 HSC-T6 细胞凋亡, 抑制其增殖	39
茶条槭总黄酮	茶条槭 <i>Acer ginnala</i> Maxim.	100、200、400	CCl ₄	降低 Col-IV、IL-8 和 IL-6、TGF-β1、Smad2 表达量, 抗炎反应, 抑制 TGF-β1/Smad 通路	40
萱草花总黄酮	萱草花 <i>Hemerocallis fulva</i> (L.) L.	10、20、40	CCl ₄	降低 Hyp 水平, 升高 CAT 含量, 提高机体的抗氧化能力	41
绿茶糖苷类黄酮	绿茶 <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Ktze.	1、2.5、5	AHF	降低 ALT 含量, 改善肝纤维化组织	42
青蒿总黄酮	青蒿 <i>Artemisia annua</i> L.	400	ConA	降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平, 提高 IL-10 含量, 降低炎症反应	43
赶黄草总黄酮	赶黄草 <i>Penthorum chinense</i> Pursh	20、40、80	AHF	降低 TNF-α、IL-6、Hyp、MDA 表达; 提高 SOD、GSH-Px、GSH 含量, 发挥抗炎、抗氧化作用	44
		2000、4000	BDL	降低 TGF-β1、Smad3 和 α-SMA 表达, 抑制 TGF-β/Smad 途径	45
鬼针草总黄酮	鬼针草 <i>Bidens pilosa</i> L.	60、120、240	CCl ₄	降低 HA、LN、PC-III、TGF-β1、Smad2/3 表达, 调节 TGF-β1/Smad 通路, 抑制胶原生成	46
		40、80、160	猪血清	降低 Col-I、α-SMA、TGF-β1、Smad2 含量, 影响 TGF-β1 通路	47
石芥苣总黄酮	石芥苣 <i>Mosla grosseserrata</i> Maxim.	160	CCl ₄	降低 PDGF-BB 及 CTGF 表达	48

续表 1

总黄酮	来源	剂量/(mg·kg ⁻¹)	细胞/造模方式	作用机制	文献
溪黄草总黄酮	溪黄草 <i>Rabdosia serra</i> (Maxim.) Hara	12.5、25、50 9、18、36	NASH BDL/猪血清/CCl ₄	降低 TIMP-1、TGF-β 表达, 升高 MMP-9、PPARγ 表达 降低 HA、LN、Hyp、ALT、AST、TIMP-1 含量, 增强抗氧化应激能力	49 50
椭圆叶花锚总黄酮	椭圆叶花锚 <i>Halenia elliptica</i> D. Don	0.1、0.5 g	白蛋白	降低 α-SMA 表达量, 改善肝纤维化程度	51
筋骨草总黄酮	筋骨草 <i>Ajuga ciliata</i> Bunge.	0.54、1.08、2.16	CCl ₄	降低 HA、Col-III、LN、TIMP-1 含量、升高 MMP-13 表达, 减少 ECM 沉积	52
田基黄总黄酮	田基黄 <i>Hypericum japonicum</i> Thunb.	9、18、36 9、18、36	BDL CCl ₄	降低 MDA、TNF-α 含量, 升高 TIMP-1、SOD、GSH-Px 活性, 起到抗氧化应激作用 降低 MDA、TNF-α 含量, 升高 SOD、GSH-Px 活性, 抗氧化应激、抗 TNF-α 分泌	53 54
茵陈总黄酮	茵陈 <i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	2500、5000、10 000	CCl ₄	降低胶原因子 HA、PC-III、LN、IV-C 的含量, 抑制炎症因子 TNF-α、IL-1β 的表达	55
马齿苋总黄酮	马齿苋 <i>Portulaca oleracea</i> L.	35.6 400	CCl ₄ BDL	抑制 TGF-β 表达, 调控 TGF-β1/Smad7 通路 降低 MDA、TNF-α 表达, 升高 SOD、CAT、GPX、GSH 含量, 发挥抗炎、抗氧化作用	56 57
野菊花总黄酮	野菊花 <i>Chrysanthemum indicum</i> L.	80、160、320	CCl ₄	降低 TGF-β1 表达	58
木棉花总黄酮	木棉花 <i>Bombax ceiba</i> Linn.	100、200、400	CCl ₄	降低 Col-I 蛋白表达和 mRNA 表达, 减少 ECM 沉积	59
玉郎伞总黄酮	玉郎伞 <i>Millettia pulchra</i> (Benth.) Kurz var. <i>laxior</i> (Dunn) Z. Wei	20、40、80	CCl ₄	降低 MDA、Col-I、TIMP-1 表达, 增加 SOD 含量, 调节 MMP/TIMP, 减少 ECM 合成	60
龙血竭总黄酮	龙血竭 <i>Dranaena cochinchinensis</i> (Lour.) S. C. Chen	90、180、360	猪血清	降低 TGF-β1 表达量、升高 cAMP 水平, 抑制 HSC 增殖	61
山楂总黄酮	山楂 <i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge	30、60、120	CCl ₄	降低 MDA、α-SMA、TGF-β1 水平, 升高 SOD 含量, 抑制过氧化反应	62
岩柏草总黄酮	岩柏草 <i>Selaginella moellendorffii</i> Hieron	15、30、60	CCl ₄	降低 MDA 水平, 升高 SOD 表达来影响脂质过氧化反应	63
灯盏花素	短葶飞蓬 <i>Erigeron breviscapus</i> (Vant) Hand. -Mazz	80、150 5	CCl ₄ CCl ₄	降低 TGF-β、Smad3 蛋白表达 降低 PGE2、TNF-α、sPLA2 表达水平	64 65

TAA-硫代乙酰胺 CCl₄-四氯化碳 BDL-胆管结扎 DMN-二甲基亚硝胺 TGF-β1-转化生长因子-β1 AHF-ig 酒精 ConA-刀豆蛋白 A NASH-非酒精性脂肪性肝炎 Caspase-3-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 MAP2K1-丝裂原活化蛋白激酶 1 EGFR-表皮生长因子受体 MAPK-丝裂原活化蛋白激酶 TLR-Toll 样受体 PC-前胶原 TRAIL-肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 NF-κB-核因子-κB MDA-丙二醛 SOD-超氧化物歧化酶 TIMP-1-基质金属蛋白酶抑制剂-1 MMP-基质金属蛋白酶 PPARγ-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ C-ski-C-ski 内参引物 IKK-kappa B 抑制因子激酶 NLRP3-NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 IκB-IκB 激酶 TNF-α-肿瘤坏死因子-α IL-白细胞介素 α-SMA-平滑肌肌动蛋白 JAK-酪氨酸激酶 STAT-信号传导及转录激活蛋白 Nrf2-核因子 E2 相关因子 2 GCLC-谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基重组蛋白 GCLM-谷氨酰半胱氨酸连接酶重组蛋白 HO-1-血红素加氧酶 1 NQO1-醌氧化还原酶 NADH1 LDH-乳酸脱氢酶 T-AOC-总抗氧化能力 HA-透明质酸 LN-层黏连蛋白 Hyp-羟脯氨酸 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶 Col-I-I 型胶原蛋白 ERK-细胞外调节蛋白激酶 GRP78-葡萄糖调节蛋白 78 抗体 CHOP-内质网应激标志蛋白 FXR-法尼醇 X 受体 FAK-酪氨酸激酶 PI3K-胞内磷脂酰肌醇激酶 Akt-蛋白激酶 B PDGF-血小板衍生生长因子 CAT-过氧化氢酶 ALT-丙氨酸氨基转移酶 AST-谷氨酸氨基转移酶 CTGF-结缔组织生长因子

TAA-thioacetamide CCl₄-carbon tetrachloride BDL-bile duct ligation DMN-dimethylnitrosamine TGF-β1-transforming growth factor-β1 AHF-alcohol gavage NASH-non-alcoholic steatohepatitis ConA-canavalin A Caspase-3-cysteine specific proteinase-3 MAP2K1-mitogen-activated protein kinase kinase 1 EGFR-epidermal growth factor receptor MAPK-mitogen-activated protein kinase TLR-Toll-like receptors PCI-procollagen TRAIL-TNF-related apoptosis-inducing ligand NF-κB-nuclear factor-κB MDA-malonaldehyde SOD-superoxide dismutase TIMP-1-tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 MMP-matrix metalloproteinase PPARγ-peroxisome proliferator-activated receptor γ C-ski-cellular sloan-kettering institute IKK-inhibitor of kappa B kinase NLRP3-NOD-like receptors family pyrin-domain-containing 3 IκB-inhibitor of NF-κB TNF-α-tumor necrosis factor-α IL-interleukin α-SMA-alpha-smooth muscle actin JAK-Janus kinase STAT-signal transducer and activator of transcription Nrf2-nuclear factor erythroid-2 related factor 2 GCLC-recombinant glutamate cysteine ligase, catalytic GCLM-recombinant glutamate cysteine ligase HO-1-heme oxygenase 1 NQO1-NADH quinone oxidoreductase 1 LDH-lactate dehydrogenase T-AOC-total antioxidant capacity HA-hyaluronic acid LN-laminin Hyp-hydroxyproline GSH-Px-glutathione peroxidase Col-I-collagen I ERK-extracellular regulated protein kinases GRP78-glucose-regulated protein 78 CHOP-C/EBP-homologous protein FXR-farnesoid X receptor FAK-focal adhesion kinase PI3K-phosphatidylinositol 3-kinases Akt-protein kinase B PDGF-platelet-derived growth factor CAT-catalase ALT-alanine aminotransferase AST-aspartate aminotransferase CTGF-connective tissue growth factor

1.2 黄酮单体成分

具有抗肝纤维化作用的黄酮类成分见图 1 和表 2, 按照结构可分为黄酮醇、黄酮、异黄酮、二氢黄酮、二氢黄酮醇、黄烷醇、查耳酮以及双黄酮醇。葛根素又称葛根黄酮, 是从豆科植物野葛 *Puerarin Lobata* (Wild) Ohwi 的根部分离得到的异黄酮类化合物^[130], 具有抗氧化、抗炎和抗肝纤维化活性^[131]。莫晓晖等^[129]研究表明, 葛根素 20~80 mg/kg 对 CCl₄ 诱导的肝纤维化有显著作用, 用药后, 葛根素组和水飞蓟素组都能够减少

大鼠模型肝组织的胶原纤维, 恢复肝小叶的结构, 减少 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子对肝组织的损伤。葛根为传统的解酒中药, 葛根素也具有缓解酒精性肝纤维化的作用。通过抑制 α -SMA 的表达, 葛根素和阳性药多烯磷脂酰胆碱胶囊达到同样的防治效果^[132]。在 TAA 诱导的大鼠肝纤维化模型中, 葛根素可降低 TGF- β 、p-ERK1/2 水平, 下调 TGF- β /ERK1/2 信号通路, 发挥抗纤维化作用^[131]。其他研究表明葛根素联合维生素 D 可通过沉默 Wnt1/ β -catenin 通路, 抑制胶原纤维的分泌^[74]。

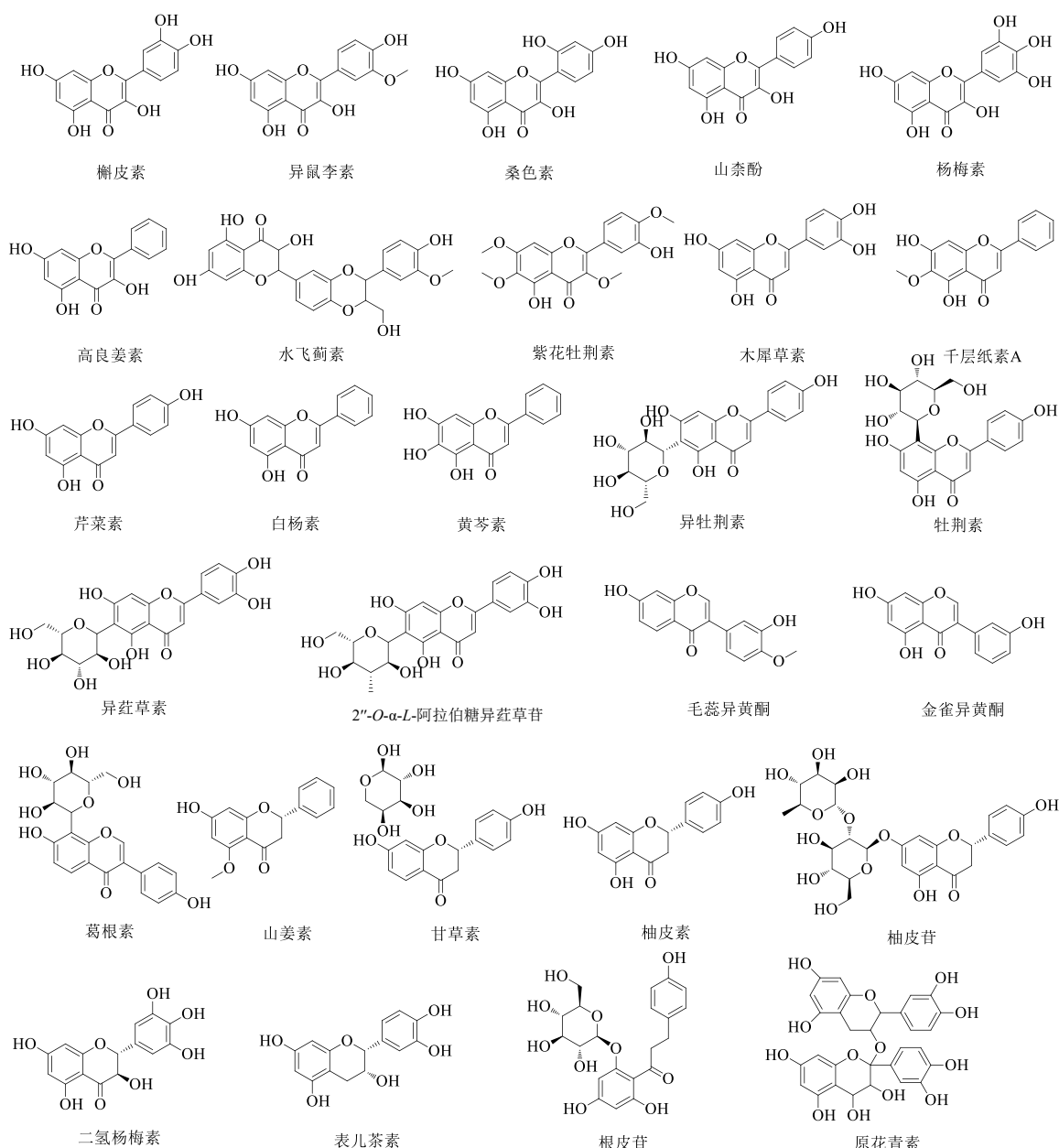


图 1 具有抗肝纤维化作用的黄酮类单体成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoid monomers with anti-hepatic fibrosis activities

表 2 具有抗肝纤维化活性的黄酮单体成分
Table 2 Flavonoid monomers with anti-hepatic fibrosis activities

单体成分	剂量/(mg·kg ⁻¹)	细胞/造模方式	作用机制	文献
槲皮素	15、30、50	CCl ₄	降低 β-连环蛋白 (β-catenin) 和 Wnt 蛋白表达量, 抑制 Wnt/β-catenin 信号通路	66
	50	CCl ₄	降低 Notch1 表达来影响 Notch1 通路, 抑制 M1 极化来抗炎、抗肝纤维化	67
	50	CdCl ₂	升高 Nrf2, 降低 <i>miR-21</i> 表达量来防治氯化镉诱导的肝脏脂肪变性和纤维化	68
	0.5	ConA	降低 NF-κB 和 TGF-β 表达量	69
	50	CCl ₄	降低 NF-κB 核转位、HMGB1、TLR4 和 TLR2 表达量, 调节 HMGB1-TLR2/4-NF-κB 信号通路	70
	5、15	CCl ₄	降低 NF-κB、IκBα、p-p38 MAPK、Bax、Caspase-3 表达, 升高 Bcl-2 水平, 调节 NF-κB/IκBα、p38 MAPK 抗炎通路和 Bcl-2/Bax 抗凋亡信号通路	71
葛根素	0.8、16、32、64、128	HSC-T6	降低 β-catenin、p-GSK3β 含量, 升高 GSK3β 水平, 调节 Wnt/β-catenin 信号通路, 促进 HSC 凋亡	72
	200	TAA	降低 TGF-β、α-SMA、Col-I 表达量、ERK1/2 的磷酸化水平来介导 TGF-β/ERK1/2 信号转导通路	73
	400	CCl ₄	降低 Col-I、Col-III、Wnt1 和 β-catenin 表达水平, 沉默 Wnt1/β-catenin 通路, 减少胶原纤维的分泌	74
黄芩素	6.25、13.5、27	AHF	降低 α-SMA 水平, 抑制 HSC 的增殖活化	75
	4、8	CCl ₄	降低 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 和 p-p65 表达量, 介导 PI3K/Akt/mTOR 通路	76
	50、150、200	CCl ₄	降低 MDA、TGF-β1、Smad7 表达, 升高 SOD 水平, 影响 TGF-β1/Smad 途径发挥抗氧化作用	77
水飞蓟素	50	CCl ₄	降低 TNF-α、TGF-β、MCP-1、IL-1β 表达量, 抑制 MCP-1 的分泌而减少 Ly6chi 单核细胞的浸润	78
	150	TAA	调节 MMPs 和 TIMPs、AP-1、KLF6、TGF-β1、α-SMA、Col-I 表达量	79
	10	血吸虫	降低 Hyp、IL-13 水平, 抑制 HSC 激活	80
	100	CCl ₄	降低 MDA 水平, 升高 Gal-8、SOD、GSH、Caspase-3 表达, 激活凋亡	81
	105	NASH	降低 NF-κB 水平, 升高 Nrf2 表达, 激活 Nrf-2 通路和抑制 NF-κB 通路, 起到抗炎、抗氧化作用	82
柚皮素	100	CCl ₄	降低 NF-κB、TGF-β、MMP-13、p-Smad3、p-JNK 表达水平, 抑制 NF-κB、TGF-β/Smad3 和 JNK/Smad3 信号通路	83
	100	CCl ₄	抑制自噬、降低内质网应激标志物水平	84
	100	CCl ₄	降低 TGF-β、JNK、Smad3 表达, 影响 TGF-β/Smad3 和 JNK/Smad3 途径, 减轻氧化应激和炎症反应	85
柚皮苷	40	TAA	降低 p-Akt 水平, 升高 Caspase-3 表达量, 通过诱导 HSC 凋亡抑制 PI3K/Akt 途径	86
	15、30	CCl ₄	降低 AST/GOT、ALT/GPT、AKP 和 Hyp 含量, 抑制胶原增生	87
桑色素	50	CCl ₄	升高 Nrf2、NQO1、HO-1 水平, 激活 Nrf2 途径	88
	50	DMN	降低 TGF-β1/Smad、Yap、TAZ 含量, 升高 Mast1、Lats1 水平, 介导 Hippo/Yap 和 TGF-β1/Smad 通路	89
山柰酚	10 μmol·L ⁻¹	CCl ₄	降低 p-Smad2/3 水平, 下调 TGF-β1/Smads 通路	90
	5、10、15、20	血吸虫	降低 TGF-β1、Smad2/3 表达, 增加 Smad7 含量	91
木犀草素	150	CCl ₄	降低 p-Akt、p-mTOR、p-Smad2、p-Smad3 表达量, 抑制 Akt/mTOR/p70S6K 和 TGF-β/Smad 信号通路	92
	100	CCl ₄	降低铁沉积、总铁水平和自噬体数量来介导铁自噬途径	93

续表 2

单体成分	剂量/(mg·kg ⁻¹)	细胞/造模方式	作用机制	文献
杨梅素	50	CCl ₄	降低 PDGF 和 TGF-β1 肝纤维化刺激因子	94
二氢杨梅素	125、250、500	CCl ₄	降低 α-SMA 与 NF-κB p65 水平, 升高 Caspase-3 表达量, 抑制 NF-κB 通路、诱导 HSC 凋亡	95
	40 μg·mL ⁻¹	FAC	通过铁自噬途径抑制铁过载诱导的 HSCs 活化	96
	150	血吸虫	降低 Col-I、Col-III 含量, 减少 ECM 沉积	97
	125、250	CCl ₄	降低 TIMPs、TGF-β、Smad3 表达, 升高自噬标志物 LC3-II 和 Beclin1 的蛋白表达水平, 调节 SIRT1/TGF-β1/Smad3 通路	98
芹菜素	20、40	CCl ₄	降低 Beclin1 和 LC3-II/LC3-I 表达、升高 p62 含量, 减少自噬, 降低 p-p38、升高 PPARγ, 下调 TGF-β1/Smad3 和 p38/PPARα 通路	99
	300、500、600	血吸虫	降低 TGF-β1、PDGF-BB 含量	100
	30	DDC	降低 α-SMA、TGF-β、Col-I、NF-κB、TNF-α、ROS 含量, 升高 FXR、SOD、GSH-Px 表达, 减少炎症和氧化损伤	101
白杨素	50	CCl ₄	降低 α-SMA、TGF-β、NF-κB 水平, 增加 MMP-1 含量, 抑制 NF-κB 和 TGF-β1/Smad 信号通路	102
	50、100、200	CCl ₄	降低 α-SMA、TGF-β1、Smad2 表达, 介导 TGF-β1/Smad 信号通路	103
高良姜素	20、40、80	CCl ₄	降低 MDA、Hyp、TGF-β1 表达, 升高 SOD、GSH-Px 活性, 清除氧自由基, 抗氧化应激	104
根皮苷	10、20、40	血吸虫	联合治疗可降低 TGF-β1、PDGF-BB 表达量, 减轻小鼠肝组织炎症和胶原纤维表达	105
	20、40、80	CCl ₄	降低 Hyp、MDA、TIMP-1、α-SMA、TGF-β1 表达, 增加 GSH-Px、MMP-1 含量, 提高肝组织抗氧化能力	106
原花青素	50、100、150	CCl ₄	降低 HH 途径中 SMO 和 GLI1 含量, 抑制 HSCs 增殖, 诱导其凋亡	107
	100	TAA	降低 TGF-β1、α-SMA、Col-I 活性, 抑制 HSCs 的激活	108
	60、120、240	CCl ₄	降低 MDA 水平, 升高 SOD、提高抗氧化应激能力	109
表儿茶素	25、100	CCl ₄	通过降低 α-SMA、Col-I 蛋白的表达	110
甘草素	10	CCl ₄	降低 miR-181b 的表达水平, 增加 PTEN 含量, 抑制 HSC 的激活	111
	10、30	CCl ₄	降低 TGF-β1、MMP-2、Smad3 水平、升高 p-Yap 含量, 抑制 Yap 通路的激活	112
异鼠李素	10、30	CCl ₄ /BDL	降低 TGF-β1、Smad3、p38 MAPK 表达量, 抑制 TGF-β1/Smad 和 p38 MAPK 通路, 减少自噬	113
千层纸素 A	20、30、40	CCl ₄	降低 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化水平, 调节 ROS-PI3K/Akt/mTOR 通路	114
	20、30、40	CCl ₄	增加 MMP-9/TIMP-2 值, 促进 ECM 降解, 升高 ERs 相关蛋白表达, 诱导 HSC 凋亡	115
	40	CCl ₄	降低 MLC2 磷酸化, 抑制 HSC 收缩, 降低 HK2、PFK1、PKM2 和 LDH-A 表达, 抑制有氧糖酵解	116
	40	CCl ₄	降低 Yap 核内表达, 升高 p-Yap 表达, 降低 HIF-1α 表达, 调控 TAP/HIF-1α 信号通路, 抗血管生成	117
异荭草素	25、50	CCl ₄	降低 NF-κB、TNF-α、IL-1β、IL-6、Smad2/3、TIMP-1、MDA 表达, 升高 Smad7、MMP、SOD 含量, 调节 NF-κB 和 TGF-β1/Smad 通路, 发挥抗炎、抗氧化作用	118
	25、50、100	猪血清	降低 NF-κB p65 表达量, 减轻 NF-κB p65 和 IκBα 的磷酸化水平, 介导 NF-κB 信号通路	119
2''-O-α-L-阿拉伯糖异荭草苷	500、1000、2000	CCl ₄	降低 NF-κB p65、TNF-α、Col-I、IL-1、IL-10 表达, 抑制 NF-κB 信号通路, 减轻炎症反应	120
	25、50、100	AHF	降低 IL-6、TNF-α、MDA、α-SMA、TGF-β1 含量, 升高 SOD、GSH-Px 水平, 发挥抗炎、抗氧化, 诱导 HSCs 凋亡的作用	121

续表 2

单体成分	剂量/(mg·kg ⁻¹)	细胞/造模方式	作用机制	文献
紫花牡荆素	20	CCl ₄	降低 TGF-β1、p-Smad3 表达水平, 靶向 TGF-β/Smad 信号来抑制 HSCs 活化, 诱导其增殖	122
异牡荆素	30、60、120 μmol·L ⁻¹	PDGF-BB	降低 α-SMA、PI3K、Akt 水平, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 诱导 HSC 凋亡	123
紫花牡荆素	20	CCl ₄ /BDL	降低 MMPs/TIMPs 值, 阻断 TGF-β/Smad 信号通路, 诱导 HSCs 凋亡	124
毛蕊异黄酮	20、40、80	CCl ₄	提高 JAK2 和 STAT3 蛋白表达, 活 JAK2-STAT3 通路	125
	50、100、200 μmol·L ⁻¹	TGF-β1	降低 α-SMA、Col-I、Erβ 表达水平, 抑制 HSC-T6 增殖、活化	126
山姜素	15、60	CCl ₄	提高 Nrf2 核表达、下游靶基因 <i>GCLC</i> 、 <i>HO-1</i> 、 <i>NQO1</i> 和 <i>GCLM</i> 的蛋白表达量来激活 Nrf2 通路, 阻断 NLRP3 炎症体, 抑制 NLRP3 通路, 发挥抗炎、抗氧化、抗血管生成作用	127
金雀异黄酮	25、50	血吸虫	降低 α-SMA、p-Smad3 水平, 升高 SIRT1 表达活性	128
	5	D-GalN	降低 TGF-β、Smad3 表达, 升高 Smad7 含量, 抑制 TGF-β/Smad 信号的激活	129

CdCl₂-氯化镉 FAC-柠檬酸铁胺 DDC-3,5-二乙酯基-1,4-二氢三甲吡啶 D-GalN-D-氨基半乳糖 Notch1-神经源性基因 Notch 同源蛋白 1 HMGB1-高迁移率族蛋白 B1 Bcl-2-B 淋巴瘤-2 基因 Bax-Bcl-2 相关 X 的蛋白质 GSK3β-糖原合成酶激酶 3β mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶点 MCP-1-单核细胞趋化蛋白-1 Gal-8-重组人半乳糖凝集素-8 GOT-谷草转氨酶 GPT-谷丙转氨酶 AKP-碱性磷酸酶 Lats1-大肿瘤抑制基因 GLI1-胶质瘤相关癌基因同源物 1 ROS-活性氧 MLC2-肌球蛋白轻链 2 HK2-己糖激酶 2 PFK1-磷酸果糖激酶 1 PKM2-M2 型丙酮酸激酶 LDH-A-乳酸脱氢酶 A CdCl₂-Cadmium Chloride FAC-ferric ammonium citrate DDC-3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine D-GalN-D-Galactosamine 2-sulfate sodium salt Notch1-neurogenic locus notch homolog protein 1 HMGB1-high mobility group protein Bcl-2-B-cell lymphoma-2 Bax-Bcl-2 associated X protein GSK3β-glycogen synthase kinase 3β mTOR-mammalian target of rapamycin MCP-1-Monocyte chemoattractant protein-1 Gal-8-galectin-8 GOT-glutamic oxaloacetic transaminase GPT-glutamic pyruvic transaminase AKP-alkaline phosphatase Lats1-large tumor suppressor gene 1 GLI1-glioma-associated oncogene homolog 1 ROS-reactive oxygen species MLC2-myosin light chain 2 HK2-hexokinase 2 PFK1-phosphofructokinase1 PKM2-M2 pyruvate kinase LDH-A-lactate dehydrogenase A

2 抗肝纤维化作用机制

中药黄酮类成分在抑制肝纤维化的发生、发展过程中起着重要作用,其通过多种信号通路调控细胞因子的表达,进而抑制 HSCs 活化或促进激活态的 HSCs 凋亡、减轻肝脏炎症、抑制组织氧化应激、诱导细胞凋亡以及抑制自噬等,从而抑制肝纤维化的发展。

2.1 抗炎

炎症反应参与大多数肝脏疾病的发展过程,并伴随肝纤维化的各个阶段。炎症反应起初的目的是保护肝脏免受损害,但持续的肝组织炎性坏死会使大量纤维结缔组织增生、过度沉积,从而成为肝纤维化的重要影响因素。IL-1 和 IL-17 作为 IL 家族的促炎因子,能通过不同的机制促进肝纤维化;相反 IL-10 和 IL-22 则在肝纤维化过程中发挥抗炎作用,主要通过抑制肝纤维化过程中的 TGF-β1/Notch 信号通路来抑制 HSC 的活化,诱导其死亡^[131-132]。青蒿总黄酮对肝纤维化模型小鼠有显著的保护作用,通过研究肝组织中炎症因子转录水平发现,青蒿总黄酮可显著降低肝脏组织 IL-6、IL-1β、TNF-α 的表

达,升高 IL-10 水平,其作用机制可能是通过降低炎症反应实现的^[43]。茵陈蒿总黄酮能减少胶原因子 HA、PC-III、LN、IV-C 的含量,同时抑制炎症因子 TNF-α、IL-1β 的表达,表明茵陈蒿总黄酮可能通过减少胶原纤维的形成和降低炎症损伤发挥抗肝纤维化作用^[55]。而芹菜素能降低 Col1A1、α-SMA 的蛋白和 mRNA 的表达,提高胆管细胞的抗氧化能力,从而对胆汁淤积性肝纤维化具有显著的保护作用;另一方面,由于氧化应激可以激活肝脏中的 TLR4/NF-κB/TNF-α 炎症途径,因此芹菜素主要通过作用于炎症途径来发挥抗肝纤维化作用^[101]。

2.2 抑制氧化应激

氧化应激失衡是造成肝损伤等一系列疾病的重要因素。人体或细胞内自由基生成过多或清除功能减退时,氧化应激平衡被打破,持续的氧化应激反应改变细胞膜的通透性,导致活性氧 ROS 外泄,进而诱导 HSCs 表达 TGF-β1,促进 HSC 的增殖、活化,诱发肝纤维化^[133]。萱草花总黄酮对 CCl₄ 诱导的大鼠慢性肝纤维化模型有显著的保护作用,能明

显提高肝组织抗氧化酶的含量、清除氧自由基,表明萱草花总黄酮可通过抗脂质过氧化反应来实现肝保护作用^[41]。石晓等^[44]发现赶黄草总黄酮能够抗大鼠酒精性肝纤维化,显著提高肝组织 SOD、GSH-Px、GSH 含量,降低 MDA 含量,机制可能与增加肝组织抗氧化能力有关。高良姜素能够增加 SOD、GSH-Px 表达,并且减轻肝组织中 Hyp、MDA 的表达水平,可能是通过提高细胞抗氧化应激能力来实现抗肝纤维化^[104]。根皮苷可抑制 CCl₄ 诱导的纤维化大鼠肝组织中 MDA 水平的升高,上调 T-SOD、T-AOC、GSH-Px 的活性,下调 TIMP1 的蛋白和 mRNA 表达水平,并显著提高 MMP-1 的含量,表明根皮苷通过抗脂质过氧化作用,提高肝组织抗氧化能力,从而减缓 CCl₄ 诱导的肝纤维化^[106]。

2.3 诱导凋亡

机体在正常生理状态下,细胞的产生和凋亡之间保持着动态平衡,打破该平衡,会加速肝细胞凋亡,肝细胞持续凋亡可激活 HSC,从而导致肝纤维化^[134-135]。研究发现,诱导 HSCs 凋亡能够抗肝纤维化^[136]。因此调节细胞凋亡是抑制肝纤维化的有效途径。景晶等^[11]发现甘草总黄酮能够显著减少细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶 Caspases-3 蛋白表达水平,抑制肝细胞凋亡级联反应,进而对 TAA 诱导的慢性肝纤维化起到保护作用。荔枝核总黄酮能抑制胆汁淤积性肝纤维化大鼠 TNF 相关 TRAIL 的表达,并且降低肝组织 p13、PC3、PCI 蛋白的含量,机制可能是通过诱导 HSC 凋亡来实现的^[14]。许妍妍^[95]发现二氢杨梅素对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化有保护作用,能够促进 HSC 细胞 Caspase-3 蛋白和 mRNA 的表达,诱导 HSC 凋亡。而紫花牡荆素可以减少小鼠血清 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 的表达,抑制 TGF- β 1 信号通路,降低下游 p-Smad2/3 的水平诱导 HSC 凋亡^[124]。

2.4 影响自噬

自噬是当细胞受到内外环境刺激后,自身通过对受损细胞器进行清除,以达到细胞状态稳定的过程^[137]。Beclin1 是调控自噬的特异性基因,其上调可刺激自噬的发生。p62 作为一种自噬蛋白,其含量与自噬水平呈负相关。脂质滴的减少被认为是 HSC 激活的重要特征之一。HSCs 自噬能够促进脂质滴降解,促进肝纤维化的发生发展。因此抑制自噬会削弱 HSC 的激活并改善肝脏损伤^[138-139]。杨淑娟等^[27]发现 TGF- β 1 可以激活人 HSCs 株 LX-2,给

予碧萝芷提取物后,细胞自噬相关蛋白 LC3-II/I、Beclin1 含量显著降低,其作用机制可能是通过影响自噬来抑制 HSC 的激活,从而起到抗肝纤维化的作用。研究表明,自噬与炎症相关。在 PDGF-BB 激活 HSCs 的基础上,给予千层纸素 A 能够减少炎症细胞因子 NF- κ B、NLRP3、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的释放,并抑制 PI3K、Akt 和 mTOR 的磷酸化。当过表达 mTOR 时能显著抑制千层纸素 A 对自噬相关基因 ATG 的上调,从而削弱千层纸素 A 诱导的自噬。千层纸素 A 的抗肝纤维化机制可能是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号途径激活自噬,发挥抗炎作用^[114]。异鼠李素能显著降低 BDL 或 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型中血清和肝组织中 TGF- β 1 的蛋白和 mRNA 水平,并下调其下游分子的表达,降低肝组织自噬标志物 Beclin1、LC3 的含量,其机制可能是通过介导 TGF- β 1/Smad3 信号转导途径,减少肝纤维化组织自噬,抗肝纤维化^[113]。

3 抗肝纤维化信号通路

研究表明,黄酮类成分抗肝纤维化具有多途径、多靶点的特点。黄酮类成分抑制肝纤维化的分子信号通路主要包括 JAK/STAT 信号通路、TGF- β /Smad 信号通路、Wnt 通路、MAPK 信号通路、Notch 信号通路、NF- κ B 通路、Nrf2 信号通路、PI3K/Akt 信号通路等。

3.1 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号转导通路由多种细胞因子共同影响,包括瘦素、干扰素 (IFN α)、PDGF、IL 等在内的细胞外因子均可激活该通路^[140-141],从而在细胞的凋亡、增殖、炎症、分化等过程中发挥重要作用。研究发现,激活 JAK/STAT3 信号通路后,STAT3 磷酸化增加,从而导致 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子大量表达,促肝纤维化的发展^[21,141]。因此,抑制 JAK/STAT 通路激活可作为缓解肝纤维化进程的有效方式。曹后康等^[21]发现杠板归总黄酮对 DMN 诱导的大鼠肝纤维化有保护作用,具体表现为能够显著抑制 α -SMA、TGF- β 1、p-JAK2 和 p-STAT3 表达,抑制 JAK2/STAT3 通路,阻断多种炎症因子的表达,从而抗肝纤维化。植物雌激素毛蕊异黄酮可显著提高 JAK2 和 STAT3 mRNA 表达,增加 p-JAK2/JAK2 和 p-STAT3/STAT3 的相对蛋白表达水平,对 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化有保护作用^[125]。

3.2 TGF- β /Smad 通路

TGF- β 1 作为一种促肝纤维化因子,在调控纤维

化进程中起着关键作用^[142], Smads 蛋白家族是 TGF- β 1 受体信号转导的下游信号分子。TGF- β 及其下游信号因子 Smad 蛋白家族通过抑制肝细胞的生成, 激活并增殖 HSC, 促进肝纤维化的发展。因此调控 TGF- β 1/Smad 信号通路可抑制肝纤维化。研究表明, 茶条槭总黄酮可阻断 TGF- β 1/Smad 信号途径的激活, 显著降低肝组织中 TGF- β 1 水平以及 Smad2 的蛋白和 mRNA 含量, 对 CCl₄ 建立的小鼠肝纤维化模型有抑制作用^[40]。鬼针草总黄酮对 CCl₄ 诱导的肝纤维化也具有保护作用, 能降低肝组织中 TGF- β 1 阳性细胞数, 下调 Smad2、Smad3 的含量^[46]。而在黄酮单体成分方面, 周玲^[122]发现紫花牡荆素对 TGF- β 1 激活的人 HSCs LX-2 细胞有抑制作用。给予紫花牡荆素处理后, 呈自然伸展的星形 LX-2 细胞触角消失, 形态改变, α -SMA、p-Smad2/3 蛋白表达水平显著降低。而白杨素则能够显著降低慢性肝纤维化小鼠肝组织 TGF- β 1 和 α -SMA 含量, 下调 Smad2/3 mRNA 表达水平, 最终通过介导 TGF- β 1/Smad 途径抑制 HSCs 的增殖与活化, 治疗肝纤维化^[103]。

3.3 Wnt 通路

Wnt 信号转导通路包括经典的 Wnt 通路和非经典的 Wnt 信号通路, 区别是有无胞质中游离的 β -catenin 的参与。Wnt/ β -catenin 信号通路主要由 Wnt 和 β -catenin 共同主导, 在诱导 HSCs 活化和分泌 I 型和 III 型胶原方面均起着重要作用^[74,143]。因此沉默 Wnt 信号通路, 可抑制或阻断 HSC 激活, 对抑制肝纤维化有一定作用。槲皮素可以显著抑制 CCl₄ 建立的纤维化大鼠模型肝脏中的 α -SMA、Col-I、Wnt2 和 β -catenin 蛋白表达水平, 降低 Col-I 和 Col-III 的 mRNA 含量, 其作用机制可能是通过抑制经典 Wnt/ β -catenin 通路发挥抗肝纤维化作用^[66,69]。葛根素在治疗 CCl₄ 干预的大鼠肝纤维化模型中, 通过沉默 Wnt1/ β -catenin 信号通路显著降低 Wnt1 和 β -catenin 含量, 降低肝组织中 I 型胶原、III 型胶原 mRNA 表达, 从而抑制 HSCs 活化, 减少胶原纤维的分泌, 提高抗肝纤维化作用^[74]。

3.4 MAPK 信号通路

MAPK 是存在于哺乳动物中的一类丝氨酸蛋白激酶, 能够介导细胞增殖、分化、凋亡和细胞内信号转导, 在多种纤维化的形成中起重要作用^[144]。MAPK 家族在炎症的形成过程中扮演重要角色, 激活的 MAPK 通过将信号转导入核内, 使多种转录因子磷酸化, 激活并增殖 HSC 最终形成肝纤维化^[145]。

p38 MAPK 主要通过炎症反应、激活细胞因子、磷酸化等病理变化过程来影响肝纤维化的进程。因此, 抑制 p38 MAPK 磷酸化可以限制 HSCs 的增殖、激活, 从而起到抗肝纤维化的作用^[71]。异鼠李素通过下调 TGF- β 1 介导的 p38 MAPK 和 Smad3 信号转导通路, 显著降低肝组织中 TGF- β 1 mRNA 和蛋白表达水平, 并下调 TGF- β 1 下游信号分子 p-Smad3 和 p-p38 MAPK 蛋白表达量, 对 CCl₄ 或 BDL 小鼠肝纤维化模型具有肝保护的作用^[113]。

3.5 Notch 通路

Notch 信号转导通路的核心信号分子主要由 Notch 受体、配体和 DNA 结合蛋白组成。其中 Notch 受体由 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4 亚型组成。DLL1、DLL3、DLL4、JAG1 和 JAG2 一起组成 Notch 通路的 5 大配体^[146]。Notch 信号途径在肝纤维化形成中发挥关键作用, 主要通过增加 Snail (锌指蛋白) 减少黏附因子的产生, 激活 HSC 转化为肌成纤维细胞, 分泌胶原蛋白 (I 和 III 型), 使 ECM 生成超过肝脏的降解能力, ECM 过度沉积从而加重肝纤维化进展。因此抑制或沉默 Notch 信号转导通路, 可以减少胶原纤维的沉积, 抑制 HSC 活化, 进而起到抗肝纤维化的作用^[147-148]。槲皮素能够降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠 Notch1 蛋白和基因表达水平, 减少巨噬细胞中 M1 特异性标记物 IL-1 β 、IL-6 和一氧化氮合酶 2 基因的表达式, 从而改善肝脏炎症和纤维化程度, 其机制可能是通过介导 Notch1 通路抑制巨噬细胞浸润, 起到抗炎、抗肝纤维化的作用^[67]。

3.6 NF- κ B 通路

NF- κ B 够刺激库普弗细胞生成大量炎症因子, 激活静止期 HSC, 并抑制 HSC 凋亡^[144,149]。因此可以通过抑制 NF- κ B 转录调控因子的活性, 减少 ECM 的合成, 达到抗肝纤维化的目的。肖绪华等^[15]发现荔枝核总黄酮能介导 TGF- β 1 和 NF- κ B 信号通路, 显著降低 TGF- β 1 和 NF- κ B 的肝组织含量, 抑制 ECM 的合成和过度沉积, 进而起到抗肝纤维化的作用。二氢杨梅素能显著降低 CCl₄ 建立的肝纤维化大鼠模型肝组织中 α -SMA 和 NF- κ B p65 的蛋白表达水平, 增加肝组织中 HSC 细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶 Caspase-3 蛋白表达量, 其作用机制可能与沉默 NF- κ B 通路的表达有关^[95]。研究表明, 异荭草素能够显著降低猪血清诱导的大鼠免疫性肝纤维化中 Col-I、NF- κ B p65、TGF- β 1 的蛋白和

mRNA 含量, 抑制 NF- κ B p65 和 I κ B α 的磷酸化, 表明异荳蔻素的肝纤维化保护机制与 NF- κ B 信号通路相关^[119]。

3.7 Nrf2 信号通路

Nrf2 是调控细胞氧化损伤的关键转录因子, 在抗脂质过氧化反应和炎症途径方面起着重要作用。当 Nrf2 受到细胞外脂质过氧化信号刺激后, 能够转位到细胞核, 影响一系列下游靶基因。其中 Nrf2 的下游抗氧化基因 *HO-1*、*NQO1* 表达量增高能够激发抗脂质过氧化反应, 改善肝纤维化的进程, 有助于抑制肝纤维化。Nrf2 通路还可以通过协调炎症细胞的募集和调节抗氧化反应元件表达影响炎症途径从而发挥抗炎作用。因此通过激活 Nrf2 信号通路, 也能实现抗肝纤维化的作用^[127,150-151]。桑色素在 CCl₄ 诱导的 SD 大鼠的肝纤维化模型中除了降低肝组织中 Col-I、Col-III、 α -SMA 的蛋白和 mRNA 含量, 还能升高 Nrf2 及其抗氧化因子 HO-1、NQO1 的表达, 表明其可能是通过介导 Nrf-2 途径来抗肝纤维化^[88]。研究发现山姜素作用于纤维化小鼠后, 肝脏中 Nrf2 的核表达升高, 胞浆表达降低, 同时下游靶基因的蛋白表达量显著提高, 表明其抗纤维化作用与激活 Nrf2 信号通路激发抗氧化反应有关^[127]。

3.8 PI3K/Akt/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是调控肝纤维化进程中重要的信号通路之一, 存在于所有类型的细胞中, 并参与多种细胞生物学过程^[152]。PI3K/Akt/mTOR 通路参与了抗炎和抗氧化过程, 并且影响 HSC 的增殖、自噬、凋亡、抗炎反应和抗氧化应激^[153]。因此可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号转导途径, 起到抑制肝纤维化的作用。研究发现相思藤总黄酮能沉默 PI3K/Akt 信号传导途径, 显著降低 CCl₄ 诱导肝纤维化大鼠肝组织中 PI3K、Akt 蛋白和 mRNA 表达, 起到肝保护的作用^[34]。目前已证实黄芩素有抗肝纤维化的作用, 具体表现为显著下调大鼠肝组织中关键调节因子 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 和 p-p65 表达量, 因此可能是通过调控 PI3K/Akt/mTOR 途径来实现的^[76]。千层纸素 A 能显著抑制激活的 HSC 中 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 的表达量, 但不影响 *PI3K*、*Akt*、*mTOR* 的 mRNA 水平, 其保护机制可能与介导 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路有关^[114]。

4 结语

黄酮类化合物具有良好的抗肝纤维化活性。这

些化合物都可以通过多通路、多靶点来抑制 HSCs 的激活, 减少 ECM 的产生。大多数黄酮类化合物在 CCl₄、BDL、DMN、TAA、血吸虫和乙醇诱导的模型中发挥着良好的抗肝纤维化作用。然而, D-GalN、ConA、CdCl₂、猪血清也可建立肝纤维化模型, 金雀异黄酮、槲皮素、异荳蔻素对其有治疗作用。TGF- β 1 和 PDGF-BB 可以体外激活 HSCs。矮地茶、睡莲花、茵陈、马齿苋、芹菜素等通过抗炎反应和氧化应激水平来参与抗肝纤维化作用。千层纸素 A 和二氢杨梅素既可以调节自噬, 又可以诱导 HSC-T6 凋亡。黄酮类化合物大多能够介导 TGF- β /Smad、Wnt、JAK/STAT、NF- κ B 信号通路。其中槲皮素可以影响 Wnt 通路、JAK/STAT 和 NF- κ B 通路。柚皮素通过调节 TGF- β /Smad、JAK/STAT、NF- κ B 信号转导途径发挥作用。千层纸素 A 既可以介导 ERS 途径、TAP/HIF-1 α 信号通路、又能够抗肝纤维化 LSEC 血管生成。综上所述, 黄酮类化合物作为抗肝纤维化的潜在资源, 有非常高的利用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马会会, 夏超明. 肝星状细胞活化相关信号通路的研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(4): 380-382.
- [2] 刘成海. 抗肝纤维化的适应患者与治疗时机 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005(8): 605.
- [3] Barry A E, Baldeosingh R, Lamm R, *et al.* Hepatic stellate cells and hepatocarcinogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 709.
- [4] Higashi T, Friedman S L, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42.
- [5] Fabregat I, Caballero-Diaz D. Transforming growth factor- β -induced cell plasticity in liver fibrosis and hepatocarcinogenesis [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 357.
- [6] Jung Y K, Yim H J. Reversal of liver cirrhosis: Current evidence and expectations [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(2): 213-228.
- [7] 谢爱泽, 吕超, 石清兰, 等. 中医药防治肝纤维化机制的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(17): 34-37.
- [8] 刘星雨, 周敏, 孙体健. 天然黄酮类化合物的药理活性及分离提取 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(5): 621-624.
- [9] 姑丽巴哈尔·艾木都拉. 睡莲花总黄酮及其成分对 HSC 细胞增殖活化的影响及其机制研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.

- [10] 沈佳妍, 徐婧淇, 刘森, 等. 天然黄酮类化合物改善酒精性肝病作用及机制的研究进展 [J]. 中南药学, 2022, 20(2): 371-381.
- [11] 景晶, 赵金英, 华冰, 等. 甘草总黄酮抑制硫代乙酰胺诱导肝纤维化大鼠肝组织中 TGF- β 1 及 Caspase-3 的表达 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15): 3034-3040.
- [12] 冯茵怡, 严炯艺, 夏星, 等. 荔枝核总黄酮对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化的影响及作用机制和潜在 Q-marker 的预测 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5722-5731.
- [13] 何志国. 荔枝核总黄酮对胆管阻塞型肝纤维化大鼠肝组织 TLR2、TLR4 表达的影响 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [14] 成秋宸, 赵永忠, 李胜联, 等. 荔枝核总黄酮对胆汁淤积性肝纤维化大鼠抗肝纤维化的机制探讨 [J]. 医药论坛杂志, 2013, 34(12): 11-14.
- [15] 肖绪华, 赵永忠, 曹杰. 荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠转化生长因子及核因子- κ B 表达的影响 [J]. 华夏医学, 2019, 32(3): 11-15.
- [16] 罗伟生, 欧士钰, 靳雅玲, 等. 荔枝核总黄酮抗二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2485-2487.
- [17] 陈姗, 罗伟生, 张扬武, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝星状细胞增殖抑制作用及对 PPAR γ 、C-ski 表达的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1670-1674.
- [18] 曹庆生, 李志超, 韩立旺. 矮地茶黄酮对大鼠肝纤维化保护作用及机制研究 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(13): 4-8.
- [19] 王思为, 蓝天, 郑芳, 等. 衢枳壳提取物对 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠肝脏炎症及 NF- κ B/NLRP3 炎症体通路的影响 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1474-1479.
- [20] 郭羽轩, 董惠娟, 刘涛, 等. 睡莲花总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的防治作用 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4983-4990.
- [21] 曹后康, 高雅, 黄思茂, 等. 杠板归总黄酮抗大鼠肝纤维化作用的机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9): 1303-1308.
- [22] Miao H, Zhang Y, Huang Z L, et al. *Lonicera japonica* attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice: Molecular mechanisms of action [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(2): 351-367.
- [23] 马官英, 张庆刚, 钟瑞华, 等. 金银花总黄酮对氧化应激中肝星状细胞的保护作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(31): 2895-2897.
- [24] 丘志春, 陈玉兴, 周瑞玲. 金银花总黄酮抗大鼠免疫性肝纤维化的实验研究 [J]. 中药材, 2010, 33(6): 974-976.
- [25] 徐晓燕, 苗芳, 王晓丹, 等. 金银花总黄酮对四氯化碳致大鼠肝纤维化的影响及机制 [J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(1): 1-4.
- [26] Menggensilimu, Yuan H W, Zhao C M, et al. Anti-liver fibrosis effect of total flavonoids from *Scabiosa comosa* Fisch. ex Roem. et Schult. on liver fibrosis in rat models and its proteomics analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(2): 272-285.
- [27] 杨淑娟, 何英利, 马晓华, 等. 碧萝芷通过下调 ERK 磷酸化及自噬水平抑制 TGF- β 1 诱导的肝星状细胞活化 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(12): 2261-2265.
- [28] 尚瑞, 吴军, 郑雪皎. 银杏叶提取物对肝纤维化模型大鼠的影响及抗肝纤维化机制的研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(13): 1930-1933.
- [29] 雷娜, 高会军. 银杏叶提取物对大鼠肝星状细胞增殖的影响及机制研究 [J]. 西南国防医药, 2014, 24(7): 709-712.
- [30] 叶蕾, 余亚平, 严茂祥, 等. 银杏叶提取物对肝纤维化大鼠肝脏内质网应激相关 c-Jun 氨基末端激酶通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 293-295.
- [31] 姚雪梅. 银杏叶提取物对猪血清致大鼠免疫性肝纤维化作用的实验研究 [J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(6): 921-923.
- [32] 湛卫龙, 李卫明, 张守华, 等. 黄芪总黄酮通过抗炎抗氧化作用减轻大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 江西医药, 2020, 55(10): 1404-1407.
- [33] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮调控 Smads 通路抑制肝星状细胞活化的抗肝纤维化机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 631-635.
- [34] 韦淇元, 诸葛芳, 粟莲玉, 等. 相思藤总黄酮基于 FAK/PI3K/Akt 信号通路抗 CCl₄ 大鼠肝纤维化作用机制的研究 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(10): 1816-1823.
- [35] 韦淇元, 欧灿纯, 粟莲玉, 等. 相思藤总黄酮对 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化的作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 176-179.
- [36] Li X, Xing Y, Mao D C, et al. *Codonopsis bulleyana* Forest ex Diels (cbFeD) effectively attenuates hepatic fibrosis in CCl₄-induced fibrotic mice model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110960.
- [37] 梁冰洁, 郑作文, 甘彩玉, 等. 藤茶总黄酮对肝纤维化细胞因子的影响 [J]. 西部中医药, 2020, 33(10): 30-32.
- [38] 孟根斯立木. 蒙古山萝卜花总黄酮提取物抗肝纤维化作用及对 ITGB4/FAK/p38 通路的影响 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [39] 谢稳, 严建业. 白背叶总黄酮对 HSC-T6 细胞增殖作用及胶原蛋白和细胞因子的影响 [J]. 右江医学, 2020, 48(4): 252-256.
- [40] 胡毅翔, 刘任祝, 郭小兰, 等. 茶条槭总黄酮提取物抗小鼠肝纤维化作用及其机制研究 [J]. 西北药学杂志,

- 2020, 35(1): 67-72.
- [41] 安英, 沈楠, 赵丽晶, 等. 萱草花总黄酮对四氯化碳诱导大鼠慢性肝纤维化的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1623-1625.
- [42] 陈洁静, 段雪琳, 徐培康, 等. 绿茶糖苷类黄酮对酒精肝纤维化小鼠肝组织及肝功能的影响 [J]. 广西中医药, 2019, 42(2): 35-38.
- [43] 成嘉祁, 龚芸芸, 谢海静, 等. 青蒿总黄酮联合有氧间歇运动训练抑制肝纤维化小鼠模型炎症反应 [J]. 动物医学进展, 2018, 39(11): 52-57.
- [44] 石晓, 卓菊. 赶黄草总黄酮抗大鼠酒精性肝纤维化作用的实验研究 [J]. 中药材, 2015, 38(7): 1485-1487.
- [45] 曾智江. 赶黄草提取物对大鼠胆汁淤积性肝纤维化 TGF- β /Smad 途径的影响 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2016.
- [46] 程新燕. 鬼针草总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织 TGF- β 1/smad 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 253-257.
- [47] 吴繁荣, 陈飞虎, 胡伟. 鬼针草总黄酮对免疫性肝纤维化大鼠胶原代谢的影响及机制 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(4): 504-507.
- [48] 田志良. 石荠苎总黄酮对肝纤维化大鼠肝脏组织中 PDGF-BB 及 CTGF 表达的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [49] 郑玉峰, 张英剑, 郭虹, 等. 溪黄草黄酮对小鼠非酒精性脂肪肝纤维化的影响及其机制探讨 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(14): 28-32.
- [50] 刘旭. 溪黄草黄酮对肝纤维化及急性肝损伤治疗作用的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [51] 王昕, 顾秀琰, 张琳, 等. 椭圆叶花锚总黄酮影响肝星状细胞活性的表达 [J]. 中成药, 2016, 38(12): 2697-2700.
- [52] 应雄, 赖文芳, 许力伟, 等. 筋骨草总黄酮抗小鼠肝纤维化的作用机制 [J]. 福建中医药, 2016, 47(5): 13-15.
- [53] 王永刚, 谭沛, 李沛波, 等. 田基黄总黄酮抗胆管结扎所致大鼠肝纤维化的研究 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2016, 55(1): 12-15.
- [54] 王永刚, 谭沛, 李沛波, 等. 田基黄总黄酮抗 CCl₄ 复合因素所致大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 生命科学仪器, 2015, 13(S1): 42-44.
- [55] 邵敏敏, 毛毛, 梁韬. 茵陈草水提取物对四氯化碳致大鼠肝纤维化的干预作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(7): 539-542.
- [56] 潘晓丽, 熊永爱, 谭玉柱, 等. 马齿苋总黄酮对肝纤维化大鼠转化生长因子- β 1 信号因子表达的影响 [J]. 医药导报, 2014, 33(9): 1140-1143.
- [57] Ali S I, Said M M, Hassan E K M. Prophylactic and curative effects of purslane on bile duct ligation-induced hepatic fibrosis in albino rats [J]. *Ann Hepatol*, 2011, 10(3): 340-346.
- [58] 毕明, 居靖, 吴繁荣, 等. 野菊花总黄酮对肝纤维化大鼠治疗作用及机制探讨 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(5): 367-370.
- [59] 唐爱存, 卢秋玉, 伍小燕, 等. 木棉花总黄酮对 CCl₄ 致肝纤维大鼠 Col-I 表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 159-161.
- [60] Guo Y J, Liang X M, Meng M Y, *et al*. Hepatoprotective effects of Yulangsang flavone against carbon tetrachloride CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Phytomedicine*, 2017, 33: 28-35.
- [61] 李睿, 江扬帆, 童琳, 等. 龙血竭总黄酮对免疫性肝纤维化大鼠肝脏中 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 549-553.
- [62] 赵继玲, 杨文辉. 山楂总黄酮对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究 [J]. 河南医学研究, 2013, 22(5): 651-654.
- [63] 王福根, 庄让笑, 方红英, 等. 岩柏草总黄酮抗大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(4): 371-374.
- [64] 钟秀宏, 张以忠, 孙艳美, 等. 灯盏花素对肝纤维化大鼠肝组织中 TGF- β 1, Smad3 表达的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(12): 105-107.
- [65] 马玉倩, 李丽, 武凡. 灯盏花素对大鼠肝纤维化分泌型磷脂酶 A2 和细胞因子的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(34): 25-26.
- [66] 陈文龙, 戴富臻, 邵正勇, 等. 槲皮素对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化抑制作用和肝保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(1): 46-50.
- [67] Li X, Jin Q W, Yao Q Y, *et al*. The flavonoid quercetin ameliorates liver inflammation and fibrosis by regulating hepatic macrophages activation and polarization in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 72.
- [68] Alshammari G M, Al-Qahtani W H, AlFaris N A, *et al*. Quercetin prevents cadmium chloride-induced hepatic steatosis and fibrosis by downregulating the transcription of miR-21 [J]. *Biofactors*, 2021, 47(3): 489-505.
- [69] Wan Y, Tang M H, Chen X C, *et al*. Inhibitory effect of liposomal quercetin on acute hepatitis and hepatic fibrosis induced by concanavalin A [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(8): 655-661.
- [70] Li X, Jin Q W, Yao Q Y, *et al*. Quercetin attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in mice through modulation of HMGB1-TLR2/4-NF- κ B signaling pathways [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 261: 1-12.
- [71] Wang R, Zhang H, Wang Y Y, *et al*. Inhibitory effects of quercetin on the progression of liver fibrosis through the

- regulation of NF- κ B/I κ B α , p38 MAPK, and Bcl-2/Bax signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 126-133.
- [72] 冯莉芳. 槲皮黄酮逆转肝纤维化的分子机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11): 1052-1055.
- [73] Li X Q, Zhang H, Pan L J, *et al*. Puerarin alleviates liver fibrosis via inhibition of the ERK1/2 signaling pathway in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 133-138.
- [74] Huang G R, Wei S J, Huang Y Q, *et al*. Mechanism of combined use of vitamin D and puerarin in anti-hepatic fibrosis by regulating the Wnt/beta-catenin signalling pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(36): 4178-4185.
- [75] 郝原青, 郭晓雪, 丁雅珊, 等. 葛根素对大鼠酒精性肝纤维化的干预作用以及对肝星状细胞增殖活化的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 132-135.
- [76] Wang Q C, Wen R, Lin Q H, *et al*. Wogonoside shows antifibrotic effects in an experimental regression model of hepatic fibrosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11): 3329-3339.
- [77] 田华, 王小平, 陈瑜, 等. 黄芩素对大鼠肝纤维化保护作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2305-2306.
- [78] Zhao X G, Chen G M, Liu Y, *et al*. Inhibitory effect of silymarin on CCl₄-induced liver fibrosis by reducing Ly6C hi monocytes infiltration [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(12): 11941-11951.
- [79] Chen I S, Chen Y C, Chou C H, *et al*. Hepatoprotection of silymarin against thioacetamide-induced chronic liver fibrosis [J]. *J Sci Food Agric*, 2012, 92(7): 1441-1447.
- [80] Mata-Santos H A, Lino F G, Rocha C C, *et al*. Silymarin treatment reduces granuloma and hepatic fibrosis in experimental schistosomiasis [J]. *Parasitol Res*, 2010, 107(6): 1429-1434.
- [81] Okda T M, Abd-Alhaseeb M M, Barka K, *et al*. Ginger potentiates the effects of silymarin on liver fibrosis induced by CCl₄: The role of galectin-8 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 885-891.
- [82] Ou Q, Weng Y Y, Wang S W, *et al*. Silybin alleviates hepatic steatosis and fibrosis in NASH mice by inhibiting oxidative stress and involvement with the NF- κ B pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3398-3408.
- [83] Hernández-Aquino E, Zarco N, Casas-Grajales S, *et al*. Naringenin prevents experimental liver fibrosis by blocking TGF- β -Smad3 and JNK-Smad3 pathways [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(24): 4354-4368.
- [84] Ustuner D, Kolac U K, Ustuner M C, *et al*. Naringenin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic damage through inhibition of endoplasmic reticulum stress and autophagy in rats [J]. *J Med Food*, 2020, 23(11): 1192-1200.
- [85] Hernández-Aquino E, Quezada-Ramírez M A, Silva-Olivares A, *et al*. Naringenin attenuates the progression of liver fibrosis via inactivation of hepatic stellate cells and profibrogenic pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172730.
- [86] El-Mihi K A, Kenawy H I, El-Karef A, *et al*. Naringin attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in rats through modulation of the PI3K/Akt pathway [J]. *Life Sci*, 2017, 187: 50-57.
- [87] 王明跃, 干小红. 柚皮苷对四氯化碳致亚急性肝纤维化的保护作用 [J]. 西部医学, 2014, 26(3): 283-285.
- [88] Sang L, Wang X M, Xu D Y, *et al*. Morin enhances hepatic Nrf2 expression in a liver fibrosis rat model [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(47): 8334-8344.
- [89] Perumal N, Perumal M, Halagowder D, *et al*. Morin attenuates diethylnitrosamine-induced rat liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by co-ordinated regulation of Hippo/Yap and TGF- β 1/Smad signaling [J]. *Biochimie*, 2017, 140: 10-19.
- [90] Xu T F, Huang S, Huang Q R, *et al*. Kaempferol attenuates liver fibrosis by inhibiting activin receptor-like kinase 5 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6403-6410.
- [91] 蔡文, 赵雷, 李华蓉, 等. 山柰酚对感染日本血吸虫小鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2014, 26(4): 399-404.
- [92] Li J, Li X X, Xu W H, *et al*. Antifibrotic effects of luteolin on hepatic stellate cells and liver fibrosis by targeting AKT/mTOR/p70S6K and TGF- β /Smad signalling pathways [J]. *Liver Int*, 2015, 35(4): 1222-1233.
- [93] 李星霞, 李婕, 王绍展, 等. 木犀草素对肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的抑制作用 [J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1729-1732.
- [94] Geng Y, Sun Q, Li W, *et al*. The common dietary flavonoid myricetin attenuates liver fibrosis in carbon tetrachloride treated mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, doi: 10.1002/ mnfr.201600392.
- [95] 许妍妍. 二氢杨梅素对四氯化碳致肝纤维化大鼠防护作用及其机制研究 [J]. 世界临床药物, 2017, 38(8): 522-527.
- [96] 许紫薇. 二氢杨梅素通过铁自噬途径抑制铁过载诱导的肝星状细胞活化 [D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [97] 方会龙, 王俊杰, 陈美姿, 等. 二氢杨梅素治疗血吸虫病肝纤维化的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(4): 381-384.
- [98] Ma J Q, Sun Y Z, Ming Q L, *et al*. Ampelopsin attenuates carbon tetrachloride-induced mouse liver fibrosis and hepatic stellate cell activation associated with the

- SIRT1/TGF- β 1/Smad3 and autophagy pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105984.
- [99] Ji J, Yu Q, Dai W Q, *et al.* Apigenin alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and autophagy via TGF- β 1/Smad3 and p38/PPAR α pathways [J]. *PPAR Res*, 2021, 2021: 6651839.
- [100] 张硕, 袁希平, 洪波, 等. 芹菜素对血吸虫病小鼠肝纤维化的影响 [J]. *营养学报*, 2012, 34(6): 591-594.
- [101] Zheng S H, Cao P C, Yin Z Q, *et al.* Apigenin protects mice against 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine-induced cholestasis [J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 2323-2334.
- [102] Ciceu A, Balta C, Herman H, *et al.* Complexation with random methyl- β -cyclodextrin and (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin enhances *in vivo* anti-fibrotic and anti-inflammatory effects of chrysin via the inhibition of NF- κ B and TGF- β 1/smad signaling pathways and modulation of hepatic pro/anti-fibrotic miRNA [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1869.
- [103] Balta C, Herman H, Boldura O M, *et al.* Chrysin attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation through TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 94-101.
- [104] Wang X H, Gong G Q, Yang W H, *et al.* Antifibrotic activity of galangin, a novel function evaluated in animal liver fibrosis model [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36(2): 288-295.
- [105] 毛志江, 张硕, 王庆林. 根皮苷对血吸虫病小鼠肝纤维化的作用 [J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(7): 73-75.
- [106] Deng G G, Wang J Z, Zhang Q Y, *et al.* Hepatoprotective effects of phloridzin on hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride against oxidative stress-triggered damage and fibrosis in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(7): 1118-1125.
- [107] Feng J, Wang C F, Liu T, *et al.* Procyanidin B2 inhibits the activation of hepatic stellate cells and angiogenesis via the Hedgehog pathway during liver fibrosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6479-6493.
- [108] 李杰, 李军, 李莎, 等. 原花青素抑制硫代乙酰胺诱导的肝星状细胞的活化而缓解肝纤维化 [J]. *畜牧与兽医*, 2012, 44(S1): 357.
- [109] 陆国辉, 李艳茹. 低聚原花青素对大鼠肝纤维化氧化损伤的影响 [J]. *药学研究*, 2017, 36(6): 319-321.
- [110] 王玉涵, 展凡, 程卉, 等. 表儿茶素对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2020, 39(1): 50-55.
- [111] Geng W J, Zhou G Y, Zhao B Y, *et al.* Liquiritigenin suppresses the activation of hepatic stellate cells via targeting miR-181b/PTEN axis [J]. *Phytomedicine*, 2020, 66: 153108.
- [112] Lee E H, Park K I, Kim K Y, *et al.* Liquiritigenin inhibits hepatic fibrogenesis and TGF- β 1/smad with hippo/YAP signal [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152780.
- [113] Liu N, Feng J, Lu X Y, *et al.* Isorhamnetin inhibits liver fibrosis by reducing autophagy and inhibiting extracellular matrix formation via the TGF- β 1/Smad3 and TGF- β 1/p38 MAPK pathways [J]. *Mediat Inflamm*, 2019, 2019: 6175091.
- [114] Shen M, Guo M, Wang Z Y, *et al.* ROS-dependent inhibition of the PI3K/Akt/mTOR signaling is required for Oroxylin A to exert anti-inflammatory activity in liver fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106637.
- [115] Bian M L, He J L, Jin H H, *et al.* Oroxylin A induces apoptosis of activated hepatic stellate cells through endoplasmic reticulum stress [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(11/12): 905-920.
- [116] 王飞虾. 千层纸素 A 下调 LDH-A 阻断 HSC 有氧糖酵解依赖性收缩抗肝纤维化的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [117] 张晨曦. 千层纸素 A 抑制 YAP/HIF-1 α 信号通路抗肝纤维化中血管生成的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [118] Lin X, Chen Y X, Lv S J, *et al.* *Gypsophila elegans* isoorientin attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats via modulation of NF- κ B and TGF- β 1/smad signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 305-312.
- [119] Bai F C, Huang Q F, Wei J B, *et al.* *Gypsophila elegans* isoorientin-2"-O- α -L-arabinopyranosyl ameliorates porcine serum-induced immune liver fibrosis by inhibiting NF- κ B signaling pathway and suppressing HSC activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 60-67.
- [120] 陈永欣, 卢春远, 吕淑娟, 等. 满天星异荭草苷对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中药材*, 2016, 39(10): 2318-2323.
- [121] 陈永欣, 黄权芳, 林兴, 等. 满天星异荭草苷对大鼠酒精性肝纤维化保护作用的实验研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(21): 3726-3730.
- [122] 周玲. 紫花牡荆素靶向 TGF- β /Smad 信号通路减轻肝纤维化的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [123] Vonglorkham S, 乔倩, 庞小红, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路研究异牡荆素对大鼠肝星状细胞的凋亡诱导作用及其机制 [J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(2): 182-187.
- [124] Zhou L, Dong X Y, Wang L L, *et al.* Casticin attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by blocking TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56267-56280.

- [125] 张蒙蒙. 植物雌激素毛蕊异黄酮对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的肝脏保护作用及机制 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [126] 邓坦. 雌激素受体 β 介导植物雌激素毛蕊异黄酮对 TGF- β 1 诱导肝星状细胞活化, 增殖和迁移的抑制作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [127] Zhu Z H, Hu R Y, Li J D, *et al.* Alpinetin exerts anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-angiogenic effects through activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 pathway in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107660.
- [128] Zhou C, Li D, Ding C R, *et al.* Involvement of SIRT1 in amelioration of schistosomiasis-induced hepatic fibrosis by genistein [J]. *Acta Trop*, 2021, 220: 105961.
- [129] Ganai A A, Husain M. Genistein attenuates D-GalN induced liver fibrosis/chronic liver damage in rats by blocking the TGF- β /Smad signaling pathways [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 261: 80-85.
- [130] 莫晓晖, 梁韬. 葛根素对四氯化碳所诱导肝纤维化大鼠的干预作用及对 TLR-4、NF- κ B、AP-1 的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(14): 1348-1351.
- [131] 司晶, 唐露, 李臣诚, 等. 肝纤维化的发病机制及其治疗药物研究进展 [J]. 药学进展, 2021, 45(3): 205-211.
- [132] 王诗洋, 王泉, 徐祖清, 等. 苦杏仁苷通过抑制氧化应激及炎症反应减轻四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化作用 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(6): 471-475.
- [133] 蔡欣池, 崔万丽. 肝纤维化发生机制的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(2): 141-143.
- [134] 何国鑫, 陈华国, 邓青芳, 等. 黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1583-1591.
- [135] 吴晓明, 何强, 尤圣杰, 等. 中药复方抗肝纤维化作用机制研究概述 [J]. 北京中医药, 2021, 40(6): 675-680.
- [136] 王莹, 徐渴阳, 包剑锋. 细胞自噬对氧化应激通路的调节及其对肝纤维化的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(14): 1716-1718.
- [137] 吕曼, 王文信, 马文靓, 等. 自噬在不同肝病治疗中的潜在作用 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 9-12.
- [138] 郑洋, 徐灿丽, 卢能源, 等. 基于肝星状细胞自噬和凋亡探讨莪术醇抗肝纤维化的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 730-736.
- [139] Lucantoni F, Martínez-Cerezuela A, Gruevska A, *et al.* Understanding the implication of autophagy in the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis: Are we there yet? [J]. *J Pathol*, 2021, 254(3): 216-228.
- [140] 邓羊羊, 葛善飞, 余燕青, 等. 肝纤维化相关细胞信号转导通路及潜在治疗策略 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 1141-1145.
- [141] 岳彩飞, 洪汝涛, 徐德祥, 等. 褪黑素对 PDGF 诱导的肝星状细胞中 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 403-407.
- [142] 朱其荣, 喻雪琴, 陈芳, 等. 信号传导通路在肝纤维化发生机制中的研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(11): 109-112.
- [143] 张诗琬, 喻雪琴, 陈芳, 等. Wnt 信号通路在肝星状细胞激活中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(19): 98-101.
- [144] 姜玥, 韩向晖, 王春丽, 等. 中药抑制肝星状细胞活化治疗肝纤维化研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(3): 431-436.
- [145] 侯艳峰, 李晖, 梁滢丹, 等. 肝纤维化信号转导通路研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(6): 375-377.
- [146] 张望, 万义鹏, 朱萱. Notch 信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. 天津医药, 2021, 49(7): 773-777.
- [147] 张艳培, 梁健, 邓鑫, 等. 浅析肝纤维化发生机制 [J]. 大众科技, 2021, 23(2): 41-44.
- [148] 陈方园, 涂传涛. Notch 信号转导通路在肝纤维化形成中的作用与分子机制 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2020, 12(4): 23-28.
- [149] 朱慧, 平键, 徐列明. NF- κ B 通路在肝纤维化进展和中药抗肝纤维化机制中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 858-861.
- [150] 张晓倩, 杨慧, 张晓华. Nrf2/HO-1 信号通路在慢性肝病中的研究 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2017, 9(3): 36-39.
- [151] 曹玲娟, 龚慧, 颜苗, 等. Nrf2-ARE 信号通路参与肝脏疾病病理机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(8): 1057-1061.
- [152] Lei Y, Wang Q L, Shen L, *et al.* microRNA-101 suppresses liver fibrosis by downregulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(5): 575-584.
- [153] 李硕熙, 王炳予, 杨磊, 等. 芪参汤通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抗肝纤维化的机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(12): 905-909.

[责任编辑 崔艳丽]