

霍山石斛活性成分对肝脏疾病作用及其机制研究进展

邓光辉^{1,2}, 俞年军^{1,2,3,4*}, 王妍妍^{1,2*}, 叶梦娟^{1,2}, 蔡肖^{1,2}, 张晓倩^{1,2}, 彭代银^{1,2,3,4}

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012

2. 安徽省中医药科学院 中药资源保护与开发研究所, 安徽 合肥 230012

3. 省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 安徽 合肥 230012

4. 中药研究与开发安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: 霍山石斛 *Dendrobium huoshanense* 是我国的珍贵中药材, 大量药理实验阐明霍山石斛在治疗肝脏疾病方面有显著疗效, 从调节抗氧化水平、抑制炎症、抑制转化生长因子- β 1 和 I、III 胶原蛋白合成、减少肝脏脂质沉积等方面对肝脏疾病产生治疗作用。对霍山石斛化学成分和霍山石斛活性成分治疗肝脏疾病, 如酒精性肝损伤、非酒精性肝损伤、化学性肝损伤、药物性肝损伤、肝纤维化的药理作用及其机制进行综述, 为霍山石斛的资源利用和肝脏疾病的新药开发提供一定的理论基础。

关键词: 霍山石斛; 活性成分; 保肝; 肝脏疾病; 抗氧化; 抑制炎症

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)21-6959-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.034

Research progress on effect and mechanism of *Dendrobium huoshanense* and its active components against liver diseases

DENG Guang-hui^{1,2}, YU Nian-jun^{1,2,3,4}, WANG Yan-yan^{1,2}, YE Meng-juan^{1,2}, CAI Xiao^{1,2}, ZHANG Xiao-qian^{1,2}, PENG Dai-yin^{1,2,3,4}

1. Anhui University of Chinses Medicine, Hefei 230012, China

2. Institute of Conservation and Development of Traditional Chinese Medicine Resources & Anhui Academy of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China

3. MOE-Anhui Joint Collaborative Innovation Center for Quality Improvement of Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials, Hefei 230012, China

4. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Research and Development of Anhui Province, Hefei 230012, China

Abstract: *Dendrobium huoshanense* is a precious traditional Chinese medicinal material in China. A large number of pharmacological experiments have demonstrated that *D. huoshanense* had significant curative effects in the treatment of liver diseases, from regulating antioxidation levels, inhibiting inflammation, inhibiting transforming growth factor- β 1 and I, III collagen, reducing hepatic lipid deposition, and other aspects in the treatment of liver diseases. The article reviews the pharmacological effects and mechanisms of the chemical constituents and active ingredients of *D. huoshanense* in treating liver diseases, including alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, chemical liver injury, drug-induced liver injury and liver fibrosis, which could serve to guide drug discovery for liver diseases and resource utilization of *D. huoshanense*.

Key words: *Dendrobium huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng; active components; liver protection; liver diseases; antioxidation; inhibiting inflammation

肝脏疾病是指发生在肝脏的病变, 包括酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)、非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肝纤维化、肝硬化、肝癌等, 正逐渐成为严重危害

收稿日期: 2022-06-14

基金项目: 国家自然科学基金联合基金项目 (U19A2009); 安徽高校协同创新项目 (GXXT-2019-043); 省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心项目 (教科信厅函 [2022]4 号); 安徽省教育厅项目 (皖教秘科 [2014]44 号)

作者简介: 邓光辉 (1997—), 男 (汉族), 在读硕士研究生, 研究方向为中药资源与中药质量。Tel: 17856419316 E-mail: 3111630539@qq.com

*通信作者: 俞年军, 教授, 研究方向为中药质量评价。Tel: (0551)68129173 E-mail: ynj2005288@sina.com

王妍妍, 教授, 研究方向为中药资源与中药药理。Tel: (0551)68129180 E-mail: wangyanyan@ahtcm.edu.cn

人类健康的疾病^[1]。肝脏疾病的发病率和死亡率逐年上升,然而目前临床上用于治疗肝脏疾病的药物表现出较差的疗效和耐受性。患者通常需要长期服药或长时间住院,这可能造成巨大的经济负担。除此之外,长期服药可能会导致严重的不良反应,如肝毒性和肾毒性^[2]。因此,开发更安全、更有效的肝脏疾病治疗药物已经迫在眉睫。

霍山石斛 *Dendrobium huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng, 俗称“米斛”,是兰科石斛属多年生的药用草本植物,其茎是主要的药用部位^[3-5],具有生津养胃、明目护肝、缓解咽喉炎症等功效^[6-8]。现代药理学研究发现,霍山石斛中含有多糖、生物碱、黄酮和各种微量元素^[9-11],霍山石斛具有保护肝脏、抗氧化、调血脂、降血糖、抗炎及增强肠道生理屏障等多种功能活性^[12-17],在预防和治疗肝脏疾病具有广阔的潜在应用价值,受到了人们的广泛关注。

表 1 霍山石斛多糖的结构信息

Table 1 Structure information of *D. huoshanense* polysaccharides

名称	相对分子质量	单糖组成	文献
DHP-4A	2.35×10^5	Glc-Man-Ara-Rha 13.8 : 6.1 : 3.0 : 2.1	19
DHP-1A	6.70×10^3	Man-Glc-Gal 2.5 : 1.6 : 1.0	20
DHPD1	3.20×10^3	Gal-Glc-Ara 0.021 : 0.1023 : 0.023	21
DHPD2	8.09×10^6	Gal-Glc-Ara 0.896 : 0.723 : 0.2	22
DHP-W2	7.30×10^4	Glc-Xyl-Gal 1.0 : 1.0 : 0.5	23
HPS-1B23	2.20×10^4	Glc-Man-Gal 31 : 10 : 8	24
Fraction B	1.00×10^4	Man-Glc 10 : 1	25
GXG	1.78×10^6	Xyl-Gal-Glc 2.13 : 1.00 : 2.85	26

Glc-葡萄糖 Man-甘露糖 Ara-阿拉伯糖 Rha-鼠李糖 Gal-半乳糖 Xyl-木糖

Glc-glucose Man-mannose Ara-arabinose Rha-rhamnose Gal-galactosamine Xyl-xylose

1.2 黄酮类

黄酮类化合物的特点是 2 个苯环通过 3 个碳原子相互连接而成的一类化合物。目前从霍山石斛中已分离鉴定了 44 个黄酮类化合物,对肝脏疾病具有保护作用的共有 16 种(1~16)见表 2,化学结构见图 1^[26-34]。

1.3 联苄类

到目前为止,在霍山石斛中分离和鉴定出的联苄类化合物共有 23 个,对肝脏疾病有减缓作用的共有 7 个(17~23)见表 3,化学结构见图 2^[7,27-28,32-33,35-40]。

1.4 其他类

菲类和生物碱类化合物是霍山石斛活性成分之一,但仅有少量文献对其进行报道。在霍山石斛中鉴

定出菲类化合物共有 7 个^[28,33],鉴定出 6 个生物碱成分^[33],但未见其活性成分对肝脏疾病的有关报道。除此之外,研究者发现霍山石斛中存在中少量微量元素,包括 Zn、Cu、Fe、Mn 等 14 种^[9]。

2 霍山石斛在肝脏疾病防治中的应用

2.1 多糖

多糖是由 10 个或以上单糖通过糖苷键缩合而成的长链聚合碳水化合物,是霍山石斛中及其重要的活性物质,其化学结构与药理活性密切相关,是霍山石斛质量评价的重要指标。《中国药典》2020 年版记载以无水葡萄糖计不得少于 17.0%。霍山石斛中分离出的 8 种多糖^[18-25],对肝脏疾病均有保护作用,已报道的多糖结构信息见表 1。

2.1.1 多糖

霍山石斛是很好的抗炎剂、抗氧化剂,有显著的肝保护作用,是开发成保肝药品的一个很好的选择。目前,尚未见有关霍山石斛对肝脏疾病作用的系统性总结,本文结合国内外报道,首先对霍山石斛化学成分进行报道,其次从 ALD、NAFLD、化学性肝损伤、药物性肝损伤、肝纤维化等方面阐述了霍山石斛对肝脏疾病的抑制作用,为霍山石斛的开发利用和临床应用提供理论指导。

肝脏作为代谢多种外源性物质的主要场所,其暴露在各种有毒化学物质、药物、辐射和酒精等环境下可能会导致肝损伤。霍山石斛抗肝损伤作用主要与其强大的抗氧化、抗炎和抗凋亡作用有关。

2.1.1 ALD

ALD 是严重危害人类健康的疾病,发病率逐年增加,发病的主要原因是由于长期或大量饮酒,人体摄入的乙醇在肝脏代谢的过程中造成肝损伤,ALD

表 2 霍山石斛中的黄酮类化合物
Table 2 Flavonoids in *D. huoshanense*

序号	化合物名称	文献
1	淫羊藿苷 (apigenin-6-C-β-D-glucoside-8-C-β-D-xyloside)	27
2	牡荆素-2-O-鼠李糖苷 (vitexin-2"-O-rhamnoside)	27
3	异鼠李素-3-O-β-D-半乳糖苷 (isorhamnetin-3-O-β-D-galactoside)	27
4	异鼠李素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (isorhamnetin-3-O-β-D-glucopyranoside)	27
5	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside)	27
6	异牡荆苷 (isovitexin-2"-O-rhamnoside)	27
7	新西兰牡荆苷 II (vicenin-2)	27
8	柚皮素 (naringenin)	28
9	夏佛塔苷 (schaftoside)	30
10	异夏佛塔苷 (isoschaftoside)	30
11	槲皮素-3-O-阿拉伯糖苷 (quercetin-3-O-arabinoside)	31
12	槲皮素-3-O-葡萄糖苷 (quercetin-3-O-glucoside)	31
13	橙皮素 (hesperetin)	32
14	芦丁 (rutin)	28
15	柚皮素 (naringin)	27
16	黄芩苷 (baicalin)	34

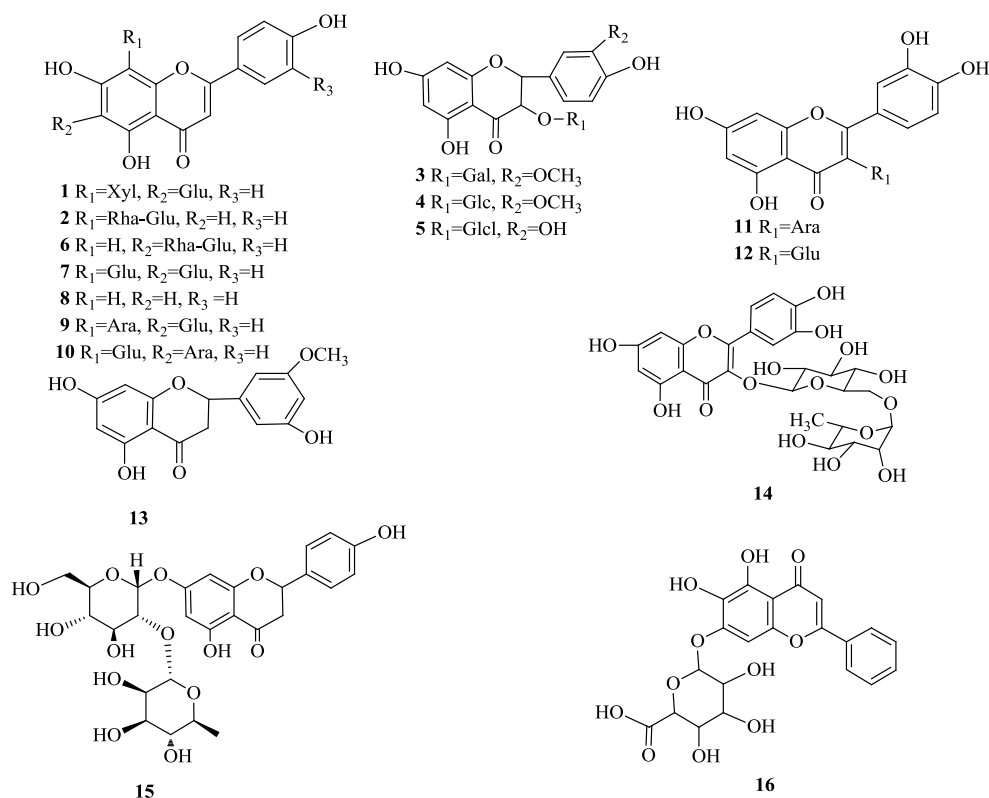


图 1 霍山石斛中黄酮的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids in *D. huoshanense*

类型众多，临床上根据病情的严重程度可将其分为轻症酒精性肝病、酒精性脂肪肝病、酒精性肝炎、

酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化 5 种类型，ALD 的发病机制却是十分复杂，到目前为止，仍然没有研

表 3 霍山石斛中的联苳类化合物

Table 3 Bibenzyl compounds in *D. huoshanense*

序号	化合物名称	文献
17	氧化白藜芦醇 (oxyresveratrol)	36
18	4',5-二羟基-3',3'-二甲氧基联苳 (gigantol)	29
19	3-羟基-5,4'-二甲氧基联苳 (3-hydroxy-5,4'-dimethoxybibenzyl)	7
20	铁皮石斛素 B (dendrosinen B)	40
21	moscatilin	39
22	毛兰素 (erianin)	34
23	鼓槌菲 chrysotobibenzyl	34

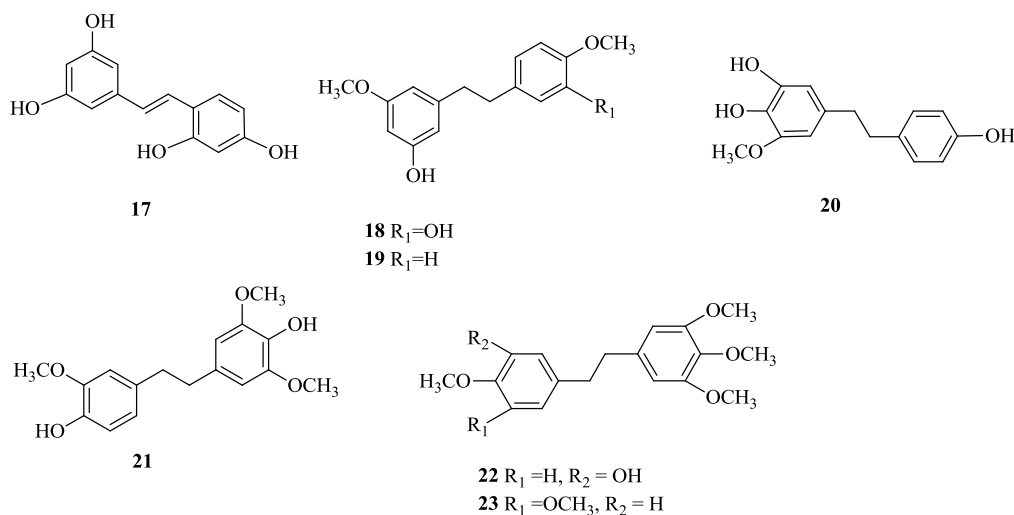


图 2 霍山石斛中联苳的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of bibenzyls in *D. huoshanense*

aminotransferase, AST)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 水平, 减缓肝细胞损伤。除此之外, 通过肝脏蛋白质组学分析研究结果表明, 胱硫醚 β 合成酶和乳酸脱氢酶 D 是受 DHP-W2 干预的 2 个关键蛋白, 有助于纠正肝脏蛋氨酸代谢途径的异常, 降低由代谢途径紊乱产生的肝脏甲基乙二醛含量, 研究证明改善肝脏蛋氨酸代谢途径可能是 DHP-W2 抗 ALD 的细胞机制之一^[44]。Wang 等^[45]研究发现 DHP-W2 可以改善因乙醇造成的代谢紊乱, 特别是涉及胆碱磷酸和 L-脯氨酸的代谢, 从而减缓 ALD。李胜立等^[46]研究发现霍山石斛多糖 ig 能增加 ALD 小鼠肝组织超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、GSH-Px、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR)、谷胱甘肽巯基转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 等

究出有针对性的药物。

孟海涛和聂春艳等^[41-42]等发现, 在 30%乙醇 (10 mL/kg) 诱导的 ALD 模型中, 霍山石斛水提粗多糖组能够显著降低氧化应激指标, 如谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等, 增强肝组织谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、乙醛脱氢酶 (acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)、乙醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 活性, 从而减轻乙醇诱导 ALD 引起的氧化应激损伤。王晓玉^[43]阐明 DHP-W2 能够降低血清中的谷草转氨酶 (aspartate

抗氧化酶的活性和非酶抗氧化物 GSH 的含量, 能够抑制小鼠肝组织细胞色素 P450 2E1 (cytochrome P450 2E1, CYP2E1)、肝组织白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等 mRNA 的表达, 减少脂质过氧化, 抑制氧化应激的产生。王凤华等^[47]研究发现霍山石斛水提取物可降低酒精对肝细胞的损伤作用, 其作用机制可能是通过介导核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和丝裂原激活蛋白激酶 p38 (mitogen-activated protein kinase p38, p38MAPK) 发挥抗炎作用改善炎症代谢实现的。杨秀容^[48]研究发现, 霍山石斛花提取物具有抗 ALD 作用, 其发挥保肝作用的物质可能是从霍山石斛花分离出的异鼠李素-3-O- β -D-半乳糖苷、异鼠李素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、槲皮素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷, 作用机制是通过激活核因子 E2-相关因子-2 (nuclear factor E2-related factor-2, Nrf2) 从而抑制

NF- κ B 通路的激活发挥抗炎活性,进而抑制乙醇诱导的肝细胞凋亡。综上所述,霍山石斛通过抑制氧化应激、改善肝脏蛋氨酸代谢途径、改善因乙醇造成的

代谢紊乱、减轻脂质过氧化损伤和减少炎症介质,抑制炎症反应减轻 ALD。霍山石斛及其活性成分抗 ALD 的作用见表 4。

表 4 霍山石斛及其活性成分抗 ALD 的作用

Table 4 Anti ALD effects of *D. huoshanense* and its active components

动物/细胞模型	霍山石斛活性成分	作用方式	文献
SPF 小鼠	水提粗多糖	GSH↓、MDA↓、GSH-Px↑、ALDH↑、ADH↑	41、42
雄性 SPF 小鼠	均一多糖	AST↓、LDL-C↓、TC↓、TBIL↓、调节蛋氨酸代谢途径	43、44
雄性 SPF 小鼠	均一多糖	改善因乙醇造成的代谢紊乱	45
雄性 SPF 小鼠	水提粗多糖	SOD↑、CAT↑、GSH-Px↑、GR↑、GST↑、GSH↑、IL-1 β ↓、TNF- α ↓、CYP2E1↓	46
雄性 SPF 小鼠	水提液	调节 NF- κ B 和 p38MAPK 发挥抗炎	47
L02 肝细胞	霍山石斛花提取物	调节 NF- κ B 发挥抗炎	48

↓表示下降,↑表示上升,下同

↓means decreasing, ↑means increasing, same as below

2.2 NAFLD

NAFLD 是世界范围内最常见的慢性肝病,近年来,有学者提出新术语——代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD),着重强调其在胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病的重要病因学作用^[49]。根据流行病学统计和分析,发现全球 NAFLD 的患病率约为 25%,而且呈持续增长趋势^[50]。到 2030 年,中国 NAFLD 患者总数预计将超过 3 亿,成为全球 NAFLD 患病率增长最快的国家^[51]。但目前尚无批准用于 NAFLD 临床治疗的药物。霍山石斛具有显著的抗炎和抗氧化作用,在治疗 NAFLD 方面具有广阔应用前景。

霍山石斛对 NAFLD 有干预、治疗作用。姜苏薇^[52]连续 8 周给予高脂饲料诱导 NAFLD 模型,研究发现小鼠血清中 TC、三酰甘油(triglyceride, TG)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、AST 显著下降。高脂模型组中的 MDA、过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 含量显著增加, GSH 含量、SOD 和 CAT 活性降低,霍山石斛多糖组的肝组织损伤标志物显著减少,小鼠体内过氧化氢酶的活性显著增加,小鼠体内 GSH 浓度增加。霍山石斛多糖可以通过提高体内抗氧化应激功效,恢复因氧化应激诱导的肝组织损伤标志物,使血清脂质的过度积累恢复正常,从而抑制肝脏脂质沉积。

2.3 化学性肝损伤

霍山石斛多糖对四氯化碳 (CCl₄)、亚硒酸钠 (Na₂SeO₃) 等化学物质诱导的肝损伤具有保护作用^[53]。在 CCl₄ 1.5 mL/(kg·d)诱导的化学性肝损伤模

型中,霍山石斛精制多糖能降低小鼠血清中 ALT、AST 活性,降低肝匀浆中 MDA 含量,增强 SOD 的活性,抑制肝细胞中促炎性细胞因子表达,提高机体抗氧化能力,对 CCl₄ 诱导的肝损伤具有显著保护作用^[54]。王凯等^[55]研究发现霍山石斛能够降低 CCl₄ 致小鼠化学性肝损伤肝组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达,表明霍山石斛可以通过抑制促炎性细胞因子的表达来预防化学性肝损伤。田长城等^[56]发现从霍山石斛圆球茎中分离出的 DHP1 多糖组分对 CCl₄ 所致的肝损伤有保护作用, DHP1 能显著降低 MDA 的产生,恢复肝脏中 SOD、CAT 和 GPX 活性以及 GSH 含量。霍山石斛多糖 (DHP1A) 能显著降低小鼠血清中 ALT、AST、LDH 和 8-羟基-2'-脱氧鸟苷的水平,阐明 DHP1A 具有保肝作用。除此之外, DHP1A 能显著降低炎症细胞因子、促炎趋化因子、CD68 和磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白激酶 α (phosphonated inhibitor of nuclear factor kappa B, p-I κ B α) 的表达来抑制 CCl₄ 所致的炎症反应,表明 DHP1A 的肝保护作用可能是调节炎症应答^[19]。从霍山石斛粗多糖中分离出来的主要活性成分半乳甘露聚糖 (GGM) 可减弱亚硒酸钠对肝组织的细胞毒性,降低 H₂O₂ 和 MDA 的含量,提高 GSH 含量,恢复肝细胞质膜的流动性,提高 SOD、CAT 和 GST 的活性,减缓亚硒酸钠引起的大鼠肝损伤^[23,57]。

综上,霍山石斛通过抑制促炎细胞因子表达、提高抗氧化能力和抑制 p-I κ B α 的表达从而减缓化学性肝损伤。霍山石斛及其活性成分抗化学性肝损伤的作用见表 5。

表 5 霍山石斛及其活性成分抗化学性肝损伤的作用

Table 5 Anti-chemical liver injury effects of *D. huoshanense* and its active components

动物/细胞模型	霍山石斛活性成分	作用方式	文献
雄性 SPF 小鼠	精制多糖	ALT↓、AST↓、MDA↓、SOD↑	54
C57BL/6 雄性小鼠	榨汁液	IL-1β↓、IL-6↓、TNF-α↓	55
雄性 SPF 小鼠	均一多糖	MDA↓、SOD↑、CAT↑、GPX↑、LDH↓、GSH↑、CD68↓、p-IκBα↓	56
SD 雄性大鼠	均一多糖	MDA↓、H ₂ O ₂ ↓、GSH↑、SOD↑、CAT↑、GST↑	57

2.4 药物性肝损伤

霍山石斛对化疗药物环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)、乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 等药物所致的肝损伤具有保护作用。

李志强等^[58]研究证实,与模型组相比,霍山石斛给药组能显著降低 APAP 所造成的急性肝损伤小鼠血清中的 ALT、AST 含量,升高肝组织中 SOD 活性并降低 MDA 水平,抑制 APAP 造成的小鼠肝脏氧化应激。刘伟^[59]利用霍山石斛水提物探讨其对 CTX 诱导的药物性肝损伤作用,发现霍山石斛水提液能显著降低小鼠血清中 ALT 与 AST 的水平,增强小鼠肝脏 SOD 的表达,抑制小鼠肝组织中 MDA 含量的升高,提高抗氧化防御能力,从而改善 CTX 引起的肝损伤。

2.5 肝纤维化

肝纤维化是一种炎症性疾病,肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 的激活和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分的过度沉积是导致其发展的 2 个主要过程^[60-62]。研究发现肝纤维化治疗

的关键点是 HCSs 的失活和凋亡和 ECM 的降解^[63-64]。

陆俊^[65]研究发现霍山石斛多糖可以有效阻止肝脏内转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 表达, TGF-β1 是肝纤维化发展过程中的关键因子, TGF-β1 刺激 ECM 蛋白合成并抑制它们的降解的作用,减少肝 ECM 蛋白 (I、III 型胶原蛋白) 在肝脏内积累,进而阻止肝纤维化的形成。Pan 等^[57]研究表明在亚硒酸钠诱导的小鼠肝纤维化模型中,经 GGM (50~200 mg/kg) ig 后, GGM 可以抑制 TGF-β1 和 I 型胶原蛋白的过度表达,防止胶原蛋白过度沉积从而发生交联现象, GGM 对亚硒酸钠诱导的肝纤维化有预防作用,可能发展成为一种新型的抗肝纤维化药物,为治疗肝纤维化提供新的思路。

3 结语

通过药理试验证明,霍山石斛对 ALD、NAFLD、药物性肝损伤、化学性肝损伤、肝纤维化等肝脏疾病都有良好的治疗和预防作用,见图 3。霍山石斛对肝脏疾病的作用机制主要为调节抗氧化

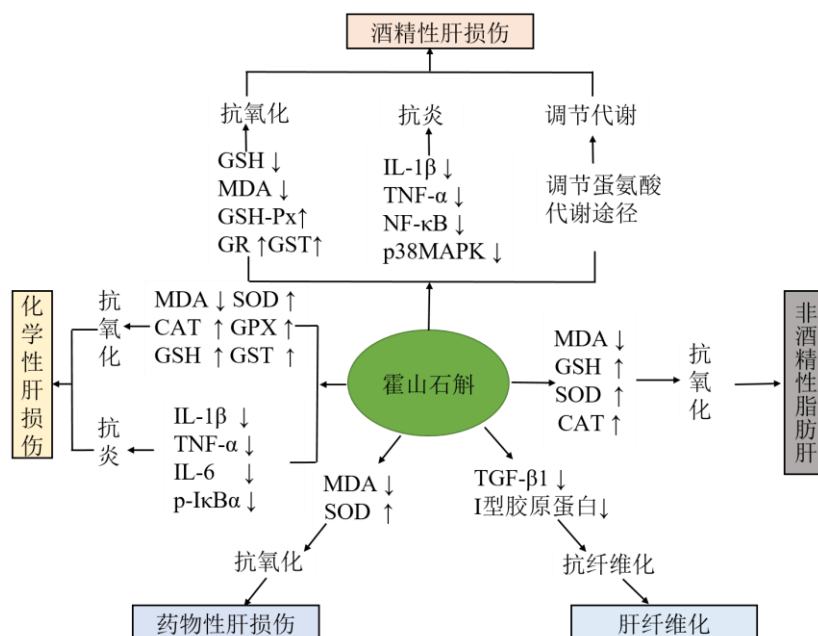


图 3 霍山石斛治疗肝脏疾病的药理作用及机制

Fig. 3 Pharmacological effects and mechanisms of *D. huoshanense* in treatment of liver diseases

能力、减少炎症因子，抑制炎症反应、调控 Nrf2 通路、减少肝脏脂质沉积、抑制 TGF- β 1 和 I、III 型胶原蛋白合成等。针对各种肝脏疾病，霍山石斛的作用机制不尽相同，但均可产生显著的疗效，证明霍山石斛在肝脏疾病方面具有广阔的应用前景。

目前为止，未见有从基因组学解释霍山石斛治疗肝脏疾病的可能机制和霍山石斛对肝癌是否有作用的报道，而已有金钗石斛破壁粉能抑制裸鼠 HepG2 移植瘤的生长和通过转录组测序技术研究金钗石斛对 CCl₄ 所致小鼠肝损伤的保护作用的报道^[66-68]。因此有必要加强霍山石斛在肝脏疾病基因组学和肝癌的研究，这将有利于认识到霍山石斛对肝脏疾病的作用机制和作用靶点，为保肝药物的开发提供合理依据。除此之外，多糖作为霍山石斛主要活性物质在治疗肝脏疾病方面受到了广泛的关注和证实，但是多糖结构解析是解释霍山石斛多糖对肝脏疾病作用机制的最大瓶颈之一。首先，纯多糖不易获得，霍山石斛多糖的提取方法和纯化方法选择比较多，不同的方法获得的最终产物的组成和结构也往往不同，不管采用何种提取方法，霍山石斛多糖提取效率都很低。其次，多糖结构分析困难，由于单糖组成、糖苷键、糖单元排列、聚合度和分支点的差异，导致多糖的结构比蛋白质或核酸大分子的复杂得多。从大多数研究报道来看，目前对霍山石斛多糖的一级结构研究比较多，包括单糖的物质的量比、平均相对分子质量和主要糖苷键，霍山石斛多糖的精细结构尚未得到全面的研究，因此，基于现代药理学中的药效学理论，无法获得霍山石斛多糖确切的药效团，霍山石斛多糖对肝脏疾病的作用机制研究还有很长的路要走。

霍山石斛的保肝作用仅在动物体内的药效学得到证实，很少有研究涉及到具体途径的机制，缺乏相关的临床研究进一步证实其疗效。因此，后续还应对霍山石斛进行保肝机制的具体途径和相关的安全性评价和临床实验研究，为阐明霍山石斛多糖对肝脏的药效物质基础提供理论依据，为解决多糖药品质量控制提供思路，为促进霍山石斛的资源利用和产业开发提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Liao X, Bu Y, Jia Q G. Traditional Chinese medicine as supportive care for the management of liver cancer: Past,

present, and future [J]. *Genes Dis*, 2019, 7(3): 370-379.

- [2] Sun D J, Zhu L J, Yao D H, *et al.* Recent progress in potential anti-hepatitis B virus agents: Structural and pharmacological perspectives [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 147: 205-217.
- [3] 顺庆生, 徐一新, 魏刚, 等. 中药石斛正本清源之霍山石斛 [J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(1): 22-26.
- [4] 刘刚, 俞年军, 韩荣春, 等. 不同生长年限霍山石斛高效液相指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1424-1429.
- [5] 宋丹, 郭世岳. 石斛及石斛组方防治糖尿病的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(7): 114-117.
- [6] Liu B, Shang Z Z, Li Q M, *et al.* Structural features and anti-gastric cancer activity of polysaccharides from stem, root, leaf and flower of cultivated *Dendrobium huoshanense* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 143: 651-664.
- [7] Li Q M, Jiang H, Zha X Q, *et al.* Anti-inflammatory bibenzyls from the stems of *Dendrobium huoshanense* via bioassay guided isolation [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(4): 563-566.
- [8] Wang H Y, Li Q M, Yu N J, *et al.* *Dendrobium huoshanense* polysaccharide regulates hepatic glucose homeostasis and pancreatic β -cell function in type 2 diabetic mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 211: 39-48.
- [9] 童晨曦, 齐蕾. 霍山石斛的研究进展及可持续发展 [J]. 医学综述, 2015, 21(24): 4512-4514.
- [10] 王超群, 李德文, 袁晨琳, 等. 霍山石斛多糖不同组分理化性质及免疫活性的比较研究 [J]. 安徽农业科学, 2018, 46(13): 160-164.
- [11] 王东晖, 范蓓, 孙晶, 等. 石斛属植物化学成分的研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2019, 25(3): 12-18.
- [12] Zha X Q, Deng Y Y, Li X L, *et al.* The core structure of a *Dendrobium huoshanense* polysaccharide required for the inhibition of human lens epithelial cell apoptosis [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 155: 252-260.
- [13] Xie S Z, Hao R, Zha X Q, *et al.* Polysaccharide of *Dendrobium huoshanense* activates macrophages via toll-like receptor 4-mediated signaling pathways [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 146: 292-300.
- [14] Lin J, Chang Y J, Yang W B, *et al.* The multifaceted effects of polysaccharides isolated from *Dendrobium huoshanense* on immune functions with the induction of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in monocytes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94040.
- [15] Xie S Z, Liu B, Ye H Y, *et al.* *Dendrobium huoshanense* polysaccharide regionally regulates intestinal mucosal barrier function and intestinal microbiota in mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 206: 149-162.

- [16] Luo J P, Deng Y Y, Zha X Q. Mechanism of polysaccharides from *Dendrobium huoshanense* on streptozotocin-induced diabetic cataract [J]. *Pharm Biol*, 2008, 46(4): 243-249.
- [17] Pan L H, Li X F, Wang M N, *et al.* Comparison of hypoglycemic and antioxidative effects of polysaccharides from four different *Dendrobium* species [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 420-427.
- [18] Li F, Cui S H, Zha X Q, *et al.* Structure and bioactivity of a polysaccharide extracted from protocorm-like bodies of *Dendrobium huoshanense* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 664-672.
- [19] Tian C C, Zha X Q, Luo J P. A polysaccharide from *Dendrobium huoshanense* prevents hepatic inflammatory response caused by carbon tetrachloride [J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2015, 29(1): 132-138.
- [20] Qian X P, Zha X Q, Xiao J J, *et al.* Sulfated modification can enhance antiglycation abilities of polysaccharides from *Dendrobium huoshanense* [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 101: 982-989.
- [21] Li X L, Xiao J J, Zha X Q, *et al.* Structural identification and sulfated modification of an antiglycation *Dendrobium huoshanense* polysaccharide [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 106: 247-254.
- [22] Pan L H, Feng B J, Wang J H, *et al.* Structural characterization and anti-glycation activity *in vitro* of a water-soluble polysaccharide from *Dendrobium huoshanense* [J]. *J Food Biochem*, 2013, 37(3): 313-321.
- [23] Zha X Q, Luo J P, Luo S Z, *et al.* Structure identification of a new immunostimulating polysaccharide from the stems of *Dendrobium huoshanense* [J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 69(1): 86-93.
- [24] Hsieh Y S Y, Cheng C E, Liao S K S, *et al.* Structure and bioactivity of the polysaccharides in medicinal plant *Dendrobium huoshanense* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(11): 6054-6068.
- [25] Xie S Z, Ge J C, Li F, *et al.* Digestive behavior of *Dendrobium huoshanense* polysaccharides in the gastrointestinal tracts of mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107: 825-832.
- [26] Liang Z Y, Zhang J Y, Huang Y C, *et al.* Identification of flavonoids in *Dendrobium huoshanense* and comparison with those in allied species of *Dendrobium* by TLC, HPLC and HPLC coupled with electrospray ionization multi-stage tandem MS analyses [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(5): 1088-1104.
- [27] Ye Z, Dai J R, Zhang C G, *et al.* Chemical differentiation of *Dendrobium officinale* and *Dendrobium devonianum* by using HPLC fingerprints, HPLC-ESI-MS, and HPTLC analyses [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 8647212.
- [28] 李榕生, 杨欣, 何平, 等. 铁皮石斛根茎中菲类化学成分分析 [J]. *中药材*, 2009, 32(2): 220-223.
- [29] Wu C, Gui S, Huang Y, *et al.* Characteristic fingerprint analysis of *Dendrobium huoshanense* by ultra-high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry [J]. *Analytical Methods*, 2016, 8(18): 3802-3808.
- [30] Aghakhani F, Kharazian N, Lori Gooini Z. Flavonoid constituents of *Phlomis* (Lamiaceae) species using liquid chromatography mass spectrometry [J]. *Phytochem Anal*, 2018, 29(2): 180-195.
- [31] 周秀娟, 李燕芳, 陈莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物(Q-Marker)成分库 [J]. *中草药*, 2017, 48(1): 67-74.
- [32] 李燕, 王春兰, 肖培根, 等. 铁皮石斛化学成分的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(13): 1715-1719.
- [33] 贡小辉. 霍山石斛与霍山产铁皮石斛化学成分及抗氧化活性初步研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [34] Chang C C, Ku A F, Tseng Y Y, *et al.* 6, 8-di-C-glycosyl flavonoids from *Dendrobium huoshanense* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(2): 229-232.
- [35] 秦建平, 潘有智, 郎悦, 等. 龙血通络胶囊中化学成分的分析 [J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(10): 1782-1790.
- [36] Fan C, Wang W, Wang Y, *et al.* Chemical constituents from *Dendrobium densiflorum* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 57(8): 1255-1258.
- [37] 赵宏苏, 许凤清, 陈箫箫, 等. 霍山石斛化学成分研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(9): 1491-1498.
- [38] Majumder P L, Sen R C. Moscatilin, a bibenzyl derivative from the orchid *Dendrobium moscatum* [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(7): 2121-2124.
- [39] Na Ranong S, Likhitwitayawuid K, Mekboonsonglarp W, *et al.* New dihydrophenanthrenes from *Dendrobium infundibulum* [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(3): 420-426.
- [40] Yang L, Liu S J, Luo H R, *et al.* Two new dendrocandins with neurite outgrowth-promoting activity from *Dendrobium officinale* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(2): 125-131.
- [41] 孟海涛, 汪鹤, 查学强, 等. 霍山石斛不同提取物抗小鼠亚急性酒精性肝损伤活性的比较研究 [J]. *食品科学*, 2015, 36(13): 229-234.
- [42] 聂春艳, 汪鹤, 潘利华, 等. 霍山石斛水溶性多糖抗亚急性酒精性肝损伤研究 [J]. *安徽农业科学*, 2017,

- 45(17): 100-105.
- [43] 王晓玉. 霍山石斛多糖干预小鼠亚急性酒精性肝损伤的蛋白质组学及代谢组学研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2014.
- [44] Wang X Y, Luo J P, Chen R, *et al.* The effects of daily supplementation of *Dendrobium huoshanense* polysaccharide on ethanol-induced subacute liver injury in mice by proteomic analysis [J]. *Food Funct*, 2014, 5(9): 2020-2035.
- [45] Wang X Y, Luo J P, Chen R, *et al.* *Dendrobium huoshanense* polysaccharide prevents ethanol-induced liver injury in mice by metabolomic analysis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 78: 354-362.
- [46] 李胜立. 六种石斛多糖对酒精性肝损伤干预作用的比较研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2013.
- [47] 王风华, 韩吉春, 李德芳, 等. 霍山石斛水提取物通过介导 NF- κ B/p65 和 p38 MAPK 减轻小鼠酒精性肝损伤 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(4): 569-574.
- [48] 杨秀容. 霍山石斛花抗酒精性肝损伤活性成分筛选及其作用机制研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2021.
- [49] Eslam M, Sanyal A J, George J, *et al.* MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.e1.
- [50] Loomba R, Friedman S L, Shulman G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [51] 翁建平. 代谢性肝病的定义与分类探讨 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(6): 401-406.
- [52] 姜苏薇. 霍山石斛多糖对非酒精性脂肪性肝损伤的干预及改善作用研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2012.
- [53] 李志强, 周红秋, 欧阳臻, 等. 不同种植模式的霍山石斛对小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2020, 42(5): 1155-1162.
- [54] 黄静, 李胜立, 赵宏伟, 等. 霍山石斛多糖对四氯化碳致急性肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(4): 528-532.
- [55] 王凯, 韩邦兴, 魏渊, 等. 5 种石斛对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1945-1950.
- [56] 田长城, 罗建平. 霍山石斛中不同多糖组分的保肝活性 [J]. 食品科学, 2015, 36(7): 162-166.
- [57] Pan L H, Lu J, Luo J P, *et al.* Preventive effect of a galactoglucomannan (GGM) from *Dendrobium huoshanense* on selenium-induced liver injury and fibrosis in rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64(7/8): 899-904.
- [58] 李志强, 周红秋, 欧阳臻, 等. 不同生长年限霍山石斛的主要成分分析及其对急性肝损伤保护作用的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 298-305.
- [59] 刘伟. 三种模式种植的霍山石斛对小鼠肝脏 CYP450 酶表达的影响及其对肝损伤的保护作用差异的研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [60] Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale J P, *et al.* Liver fibrosis and repair: Immune regulation of wound healing in a solid organ [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 181-194.
- [61] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 37-55.
- [62] 赵志敏, 景菲, 吕靖, 等. 病证结合异病同治的中医药抗器官纤维化临床研究思路 [J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2864-2867.
- [63] Kisseleva T, Cong M, Paik Y, *et al.* Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis [J]. *PNAS*, 2012, 109(24): 9448-9453.
- [64] Iredale J P, Thompson A, Henderson N C. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 876-883.
- [65] 陆俊. 霍山石斛多糖干预亚硒酸钠致大鼠肝损伤和肝纤维化的研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2010.
- [66] 范艳, 喻涓, 杨榆青, 等. 金钗石斛多糖调控炎症小体 NLRP3 对非酒精性脂肪肝大鼠的保护作用 [J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 566-570.
- [67] 税璘, 刘明华, 税丕先, 等. 金钗石斛破壁粉对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(16): 1896-1901.
- [68] Zhang Y, Zhou J, Liu J, *et al.* RNA-Seq analysis of the protection by *Dendrobium nobile* alkaloids against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137(6): 111307.

[责任编辑 王文倩]