

## • 综 述 •

## 黄酮类化合物在胆汁淤积性肝损伤治疗中的作用及机制研究进展

刘明睿, 董佳豪, 袁 钺, 吴 昊, 钱冰露, 高子涵, 刘应蛟\*

江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

**摘 要:** 胆汁淤积性肝损伤 (cholestatic liver injury, CLI) 由胆汁代谢障碍, 肝脏长期暴露于有毒胆汁酸导致。胆汁酸稳态失衡、炎症反应、氧化应激是 CLI 发展的关键, 若未及时治疗可演变为肝纤维化、肝硬化和肝癌, 最终引起肝衰竭。研究发现, 黄酮类化合物具有抗炎、抗氧化、抗癌及调节关键细胞酶功能等药理活性, 能够从恢复胆汁酸稳态、抑制炎症反应和氧化应激等方面有效缓解多种病因导致的 CLI, 并且不良反应较少, 有望成为治疗胆汁淤积性肝病的新型药物。通过对近年来药用植物中黄酮类化合物对 CLI 的治疗作用及药理机制进行综述, 为黄酮类化合物治疗胆汁淤积性肝病的临床应用和新药研发提供参考。

**关键词:** 胆汁淤积性肝损伤; 黄酮类化合物; 胆汁酸稳态失衡; 炎症反应; 氧化应激

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)16-5981-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.026

## Research progress on effects and mechanisms of flavonoids in treatment of cholestatic liver injury

LIU Mingrui, DONG Jiahao, YUAN Cheng, WU Hao, QIAN Binglu, GAO Zihan, LIU Yingjiao

School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

**Abstract:** Cholestatic liver injury (CLI) results from disrupted bile metabolism and chronic exposure of the liver to toxic bile acids. Bile acid homeostasis imbalance, inflammatory responses, and oxidative stress are key factors in the development of CLI, which can progress to hepatic fibrosis, cirrhosis, liver neoplasms, and eventually liver failure if treatment is belated. Flavonoids exhibit diverse pharmacological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer effects, coupled with modulation of critical cellular enzymes. They effectively alleviate CLI by restoring bile acid homeostasis, inhibiting inflammatory responses, and reducing oxidative stress, with few adverse reactions. Therefore, flavonoids are expected to be a novel kind of medicine for cholestatic liver disease. This review discusses the therapeutic effects and pharmacological mechanisms of flavonoids, extracted from medicinal plants, on CLI in recent years. Additionally, it provides a reference for the clinical application and the new drug development of flavonoids in treatment of CLI.

**Key words:** cholestatic liver injury; flavonoids; bile acid homeostasis imbalance; inflammatory responses; oxidative stress

胆汁淤积性肝损伤 (cholestatic liver injury, CLI) 是由于遗传缺陷、机械畸变、毒素或免疫系统失调等因素使胆汁代谢障碍, 有毒胆汁淤积于肝脏、胆管和胆囊对肝胆系统造成损伤的病理状态<sup>[1]</sup>。

根据胆汁淤积部位分为肝外与肝内胆汁淤积症。肝外胆汁淤积症对应于肝外胆道梗阻, 以结石、肿瘤、胆道闭锁和原发性硬化性胆管炎为诱因; 肝内胆汁淤积症则以药物、遗传转运蛋白缺陷、感染和原发

收稿日期: 2025-03-01

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (82360782); 江西省自然科学基金资助项目 (20232BAB206170); 江西省中医药管理局科技计划项目 (2021A333); 江西省卫生健康委科技计划项目 (202211412); 江西省“十四五”期间药学一流专业建设经费 (202410412036); 江西中医药大学国家级大学生创新创业训练计划 (202410412036)

**作者简介:** 刘明睿, 研究方向为天然活性物质药理药效。E-mail: 1270374858@qq.com

**\*通信作者:** 刘应蛟, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药理与毒理学研究。E-mail: liuyingjiao@sina.com

期胆汁性肝硬化为诱因<sup>[2]</sup>。胆汁淤积的典型症状为黄疸、尿色深、粪便色浅、皮肤瘙痒，长期淤积还将导致皮肤色泽暗沉和皮下黄色脂肪沉积。研究表明，胆汁酸稳态失衡<sup>[3]</sup>、炎症反应<sup>[4]</sup>、氧化应激<sup>[5]</sup>是 CLI 发展的关键。

目前，熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid, UDCA）与奥贝胆酸分别作为 CLI 的主流治疗药物。然而，UDCA 存在瘙痒、疲劳等不良反应，不能提高患者生存率，部分患者对其治疗应答不充分或无应答<sup>[6]</sup>等问题。奥贝胆酸则存在对肝细胞凋亡无效，剂量相关性瘙痒<sup>[7]</sup>等问题。相比于化学类药物，天然活性药物来源多样，易于提制且成本低廉；在治疗方面集聚多靶点、高疗效、不良反应少等优势<sup>[8]</sup>。因此，深入了解 CLI 发展机制，寻找天然活性药物及潜在治疗靶点至关重要。

黄酮类化合物是广泛存在于黄芩、银杏叶、葛根等中药的一种多酚类次生代谢产物<sup>[9]</sup>，其数量庞大、结构多样，根据结构可分为黄酮、黄酮醇、黄烷酮、黄烷醇等 12 个亚型<sup>[10]</sup>。该类化合物具有良好的抗炎、抗氧化、保肝等生物活性<sup>[11]</sup>，在胆汁淤积<sup>[12-13]</sup>、肝纤维化<sup>[14]</sup>、非酒精性脂肪肝<sup>[15]</sup>、肝癌<sup>[16]</sup>等肝病模型中均表现出良好疗效，可通过恢复胆汁酸稳态、抑制炎症反应和氧化应激等机制改善 CLI。因此，本文就黄酮类化合物对 CLI 的治疗作用和相关机制进行综述，为黄酮类化合物治疗 CLI 的临床应用和新药开发提供依据。

## 1 CLI 的病理机制

### 1.1 胆汁酸稳态失衡

胆汁酸是胆汁的主要成分，与细胞增殖、凋亡、自噬<sup>[17]</sup>、炎症反应<sup>[18]</sup>、肠道菌群<sup>[19]</sup>等相关。生理条件下，人肝细胞利用胆固醇分别由经典途径与替代途径生成以鹅去氧胆酸（chenodeoxycholic acid, CDCA）与胆酸为主的初级胆汁酸。随后经胆汁酸辅酶 A 合成酶（bile acid coenzyme A synthetase, BACS）和胆汁酸辅酶 A：氨基酸 N-乙酰基转移酶（bile acid-coenzyme A: amino acid N-acyltransferase, BAAT）作用与甘氨酸或牛磺酸结合为甘氨鹅脱氧胆酸（glycochenodeoxycholic acid, GCDCA）、甘氨胆酸（glycocholic acid, GCA）、牛磺鹅脱氧胆酸（taurochenodeoxycholic acid, TCDCA）、牛磺胆酸（taurocholic acid, TCA）结合型胆汁酸，并被胆盐输出泵（bile salt export pump, BSEP）分泌；也可经过磺基转移酶（sulfotransferases, SULTs）磺化或

UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UDP-glucuronosyl-transferases, UGTs）葡萄糖醛酸化后被多药耐药相关蛋白 2（multidrug resistance-associated protein 2, MRP2）分泌。这些被分泌的胆汁酸部分存储于胆囊，另一部分随十二指肠进入肠道。进入肠道的结合型胆汁酸在肠道菌群的作用下被转化为以去氧胆酸和石胆酸为主的次级胆汁酸。对于非结合型胆汁酸，大部分去氧胆酸、CDCA、胆酸和少量石胆酸于回肠末端被肠细胞的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白（apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT）重吸收，并通过有机溶质转运蛋白（organic solute transporter, OST） $\alpha/\beta$ 、MRP2/3 进入门静脉，最后经牛磺胆酸钠共转运蛋白（sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP）和有机阴离子转运多肽 1（organic anion-transporting polypeptide 1, OATP1）重新进入肝细胞<sup>[20-21]</sup>。另外，肝细胞的 OST $\alpha/\beta$  和 MRP3/4 还为胆汁酸排泄进入体循环提供了途径<sup>[22-23]</sup>。然而，转运蛋白受病理因素影响促使胆汁酸循环障碍是引发胆汁淤积较为关键的原因，并且胆汁淤积又必然伴随胆汁酸浓度和成分的变化<sup>[3]</sup>。因此，从胆汁酸循环和胆汁酸浓度与成分的变化入手，是深入了解胆汁酸稳态失衡的关键。

NTCP、OATP、MRP 等与胆汁酸循环密切相关<sup>[24-25]</sup>。研究者认为，大多数药物对这些运输系统所造成的影响都有可能成为造成胆汁淤积的潜在因素<sup>[26]</sup>，如利福平可抑制 NTCP、MRP2、OATP1A1 和 OATP1A4 等功能<sup>[27]</sup>；他莫昔芬可抑制 MRP2、MRP3、MRP4 等功能<sup>[28]</sup>。转运体功能的异常干扰胆汁酸循环，高浓度胆汁酸积于肝内，可能产生细胞毒性<sup>[29]</sup>。

胆汁酸在组织中浓度与其内在活性的关系已被证明<sup>[30]</sup>。胆汁酸浓度介于 15~25  $\mu\text{mol/L}$  可作为信号分子，浓度达 50~200  $\mu\text{mol/L}$  将引起细胞凋亡，接近 200  $\mu\text{mol/L}$  时激活促炎基因，浓度升高至 200~2 000  $\mu\text{mol/L}$  将诱导细胞坏死，高于 2 000  $\mu\text{mol/L}$  既作为洗涤剂也可诱导细胞坏死，见图 1。正常条件下，胆汁中的胆汁酸存在于混合胶束，其固有细胞毒性被其中的磷脂和胆固醇中和<sup>[31]</sup>。而在病理生理状态下，炎症反应使胆-血屏障受损，对胆汁酸抵抗力弱的导管周围基质和基底外侧质膜域暴露于高浓度的有毒胆汁酸中，加重炎症与损伤<sup>[32]</sup>。也有研究者认为，胆管与胆小管的渗漏更有可能是胆汁淤积性肝病的原因和持续的主要因素<sup>[30]</sup>。

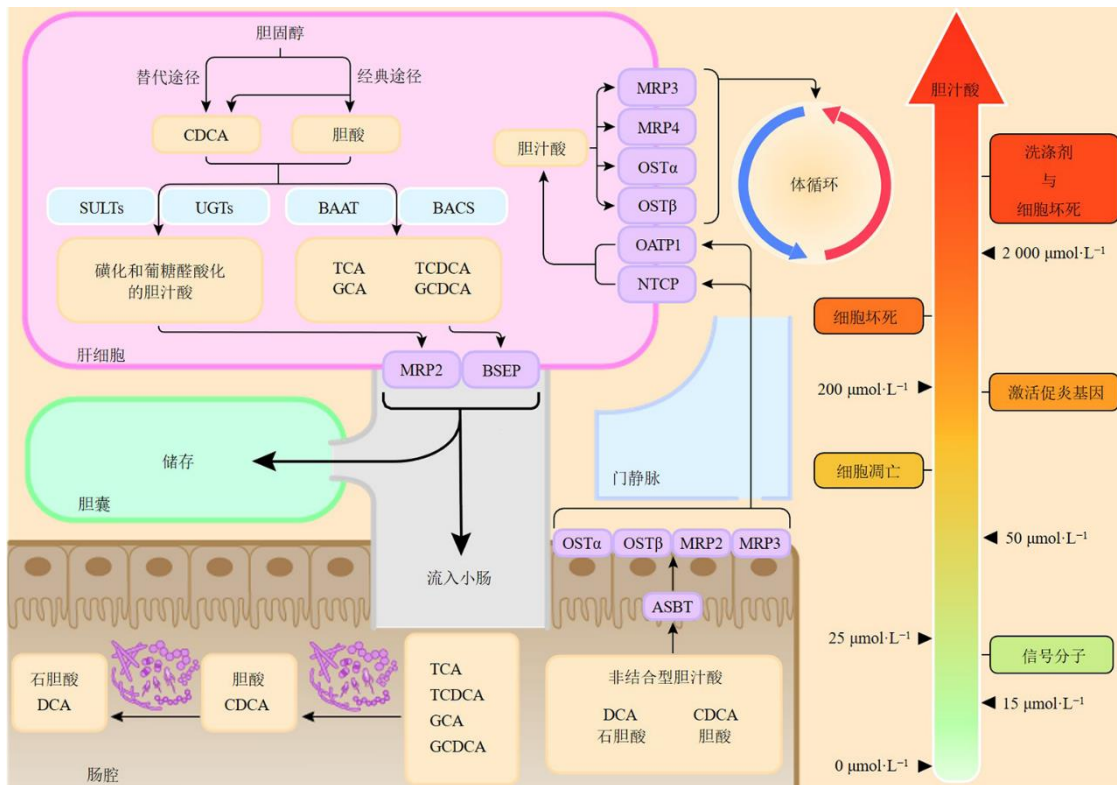


图 1 CLI 的胆汁酸稳态机制

Fig. 1 Mechanisms of bile acid homeostasis in CLI

## 1.2 炎症反应

炎症反应是梗阻性、雌激素或药物性胆汁淤积症患者的常见并发症,与胆汁酸表达水平密切相关,是 CLI 的中心事件之一<sup>[4]</sup>。在病理条件下,毒性胆汁酸对肝脏的损伤并非直接源于其本身具有的细胞溶解特性,而是其通过诱导胆汁淤积型肝细胞释放细胞因子或介导免疫细胞对肝的浸润等机制间接实现的<sup>[33]</sup>。在肝细胞水平,胆汁酸能激活肝细胞中各信号通路进而上调促炎基因<sup>[4,34]</sup>。这些通路中有丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、早期生长反应因子 1 (early growth response 1, EGR1)、脂多糖、核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 及孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 等的参与。Allen 等<sup>[34]</sup>发现小鼠肝细胞暴露于胆汁酸会增加白细胞介素 (interleukin, IL)、趋化因子 [如角质形成细胞衍生趋化因子 (keratinocyte-derived chemokine, KC)、巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)]、黏附分子 [如细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)]、花生四烯酸代谢酶 [如环氧合酶-2

(cyclooxygenase-2, COX-2)] 等介质的水平。这些介质受到信号通路与促炎介质的调控,其中 ICAM-1、MIP-2、KC 的上调已被证明能促进 CLI<sup>[35-36]</sup>。GCDCA 是人的主要胆汁酸, Cai 等<sup>[37]</sup>将人肝细胞暴露于 GCDCA 中,检测到细胞中 C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、CCL15、CCL20、C-X-C 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif ligand 1, CXCL1)、IL-8 的表达显著提升并伴有线粒体损伤的现象。线粒体损伤可能释放损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 并通过 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 促进炎症因子表达<sup>[38]</sup>。

中性粒细胞 (neutrophil, NE) 在肝坏死部位的浸润是 CLI 的显著特征。相比其他炎症细胞,其介导的炎症反应被认为与 CLI 最为相关<sup>[39]</sup>。病理生理条件下,补体成分 5a (complement component 5a, C5a)、脂多糖、细胞因子等与 NE 的活化相关;受损细胞释放的 DAMPs、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、细胞骨架连接蛋白 (ezrin-radixin-moesin, ERM) 和钠氢交换调控因子 1 (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger regulatory factor-1, NHERF-1) 则与 NE 的募集相关<sup>[40]</sup>。这些

因素均有助中性粒细胞靶向杀死应激和受伤的肝细胞。值得注意的是, NE 还产生丝氨酸蛋白酶, 这

种物质不仅有细胞毒性还能参与炎症细胞因子的活化, 加重肝损伤<sup>[41]</sup>, 见图 2。

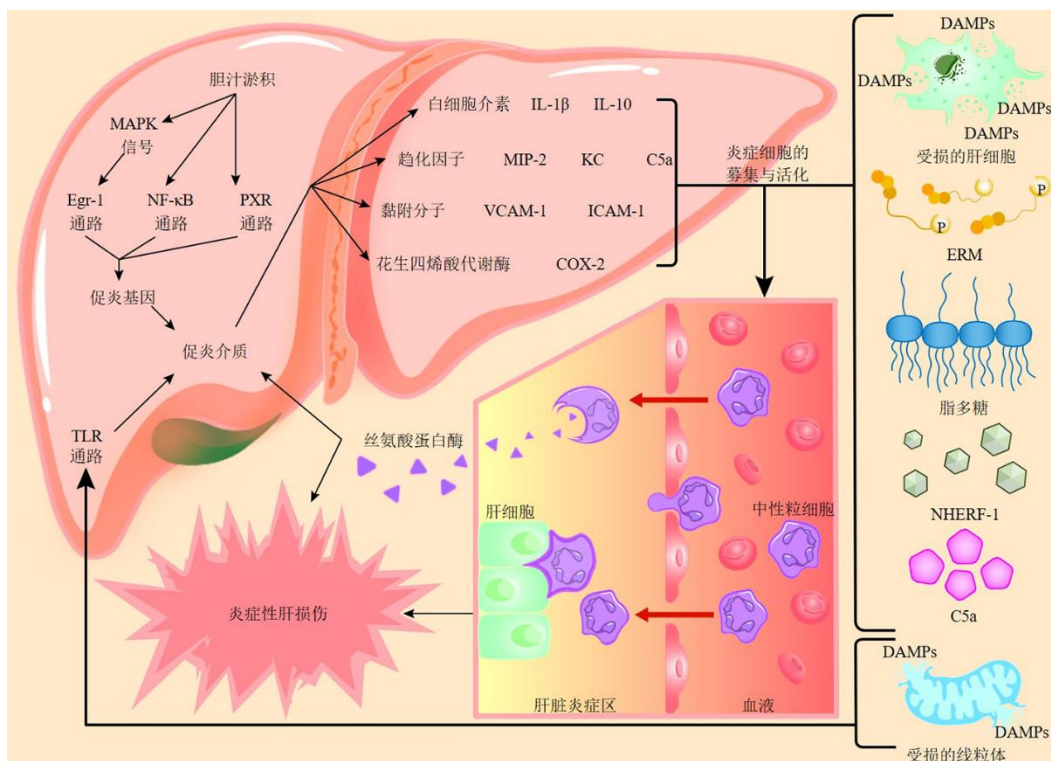


图 2 CLI 的炎症反应机制

Fig. 2 Mechanisms of inflammatory response in CLI

### 1.3 氧化应激

氧化应激由活性氧与抗氧化系统失衡所致, 是 CLI 的常见特征。线粒体富含于肝细胞, 作为胆汁酸影响的主要靶点, 是活性氧的主要来源。高水平毒性胆汁酸可通过降低线粒体状态 III 呼吸速率和膜电位、下调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达并上调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达、增加线粒体过氧化氢和脂质过氧化产物的积累, 进而严重影响线粒体功能<sup>[42-43]</sup>。因此, 毒性胆汁酸可在线粒体水平上诱导活性氧的释放, 造成 DNA 损伤、蛋白质氧化、细胞膜损伤等。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 也由毒性胆汁酸引起, 钙离子由内质网向胞质释放, 使胞质形成高浓度的钙离子环境是线粒体释放活性氧的诱因之一<sup>[44]</sup>。被释放的活性氧可以反向刺激线粒体渗透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP), 胞质中大量高分子的渗入最终引起线粒体膜损伤<sup>[45]</sup>。此外, 炎症反应中受刺激的中性粒细胞亦可通过激活 NADPH 氧化酶 2 (NADPH

oxidase 2, NOX2) 催化产生活性氧与次氯酸参与氧化应激<sup>[46]</sup>, 见图 3。

## 2 治疗 CLI 的黄酮类化合物

黄酮类化合物是一类以二苯丙烷 ( $C_6-C_3-C_6$ ) 骨架为核心结构的多酚类物质, 生物活性广泛, 在胆汁淤积、肝纤维化、非酒精性脂肪肝、肝癌等疾病中均有疗效。本文根据分子结构特征总结了近年来各类黄酮类化合物治疗 CLI 的作用机制。

### 2.1 黄酮类

**2.1.1 黄芩苷** 黄芩苷主要存在于黄芩干燥根中, 其对 CLI 的治疗机制报道较多。Yang 等<sup>[47]</sup>用 17 $\alpha$ -乙炔基雌二醇 (17 $\alpha$ -ethinylestradiol, EE) 诱导的胆汁淤积症大鼠, 证明黄芩苷主要通过激活沉默调节蛋白 1 (sirtuin 1, Sirt1)/肝细胞核因子-1 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$ , HNF-1 $\alpha$ )/法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 信号通路来实现保肝作用。在胆汁酸稳态中, 黄芩苷恢复 FXR 与胆汁酸代谢酶 [细胞色素 P450 3A2 (cytochrome P450 3A2, CYP3A2)、BACS、BAAT 和磺基转移酶家族 2A 成员 1 (sulfotransferase family 2A member 1, SULT2A1)] 的

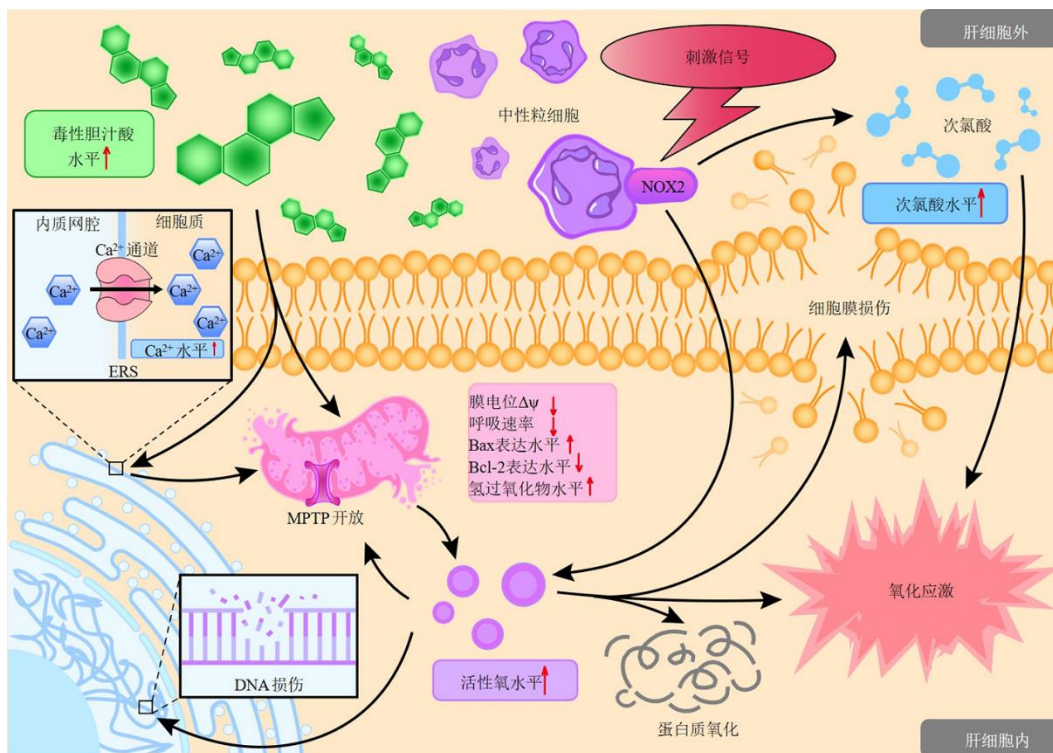


图 3 CLI 的氧化应激机制

Fig. 3 Mechanisms of oxidative stress in CLI

表达,减少胆汁酸合成并促进其代谢;下调 NTCP,抑制了胆汁酸摄取;增加 *BSEP*、*MRP2*~4 的 mRNA 表达,促进胆汁酸外排。在炎症反应中,黄芩苷可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导,从而逆转 EE 诱导的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6 高表达。Shen 等<sup>[48]</sup>运用胆管结扎 (bile duct ligation, BDL) 小鼠,证明黄芩苷可从氧化应激、硝化应激、炎症、细胞死亡及调节星状细胞活化来起到保肝作用。在氧化应激与硝化应激中,黄芩苷可降低 NOX2 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达,及肝脏中 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, HNE) 蛋白加合物与蛋白质硝化水平,改善氧化应激与硝化应激;增强核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 核易位,使抗氧化防御增强;还可提高线粒体中复合体 I/III/IV 的活性,改善线粒体功能。在炎症反应中,使促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MIP-1 $\alpha$ 、和 MIP-2 水平降低。在细胞凋亡中,减少 DNA 断裂,降低 DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 与含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 活性。此外,黄芩苷可下调胶原蛋白 I、纤维连接蛋白、 $\alpha$ -平滑肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle

actin,  $\alpha$ -SMA) 和 CTGF 的 mRNA,调节星状细胞活化从而减轻肝纤维化。王晓霞等<sup>[49]</sup>发现黄芩苷和姜黄素联用可降低肝内 CYP7A1、CYP8B1 表达;增加 *BSEP*、*MRP2* 并降低 *MRP4* 表达;逆转胆汁淤积中 CYP3A4、*SULT2A1* 的低表达水平,显著改善乙醇诱导的 CLI。

**2.1.2 牡荆素** 牡荆素是主要存在山楂干燥叶中,对神经、肾脏、肝脏等均有保护作用<sup>[50-51]</sup>。然而,牡荆素对 CLI 的针对性报道较为少见,且作用机制有待阐明。Zhang 等<sup>[52]</sup>表明牡荆素通过上调 Sirt6 表达,降低 GCDCA 诱导的永生化人肝上皮 THLE-3 细胞中活性氧、丙二醛水平,并提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽水平;抑制 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路;升高基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 水平,通过多机制减轻 GCDCA 诱导的氧化应激和细胞凋亡。

**2.1.3 芹菜素** 芹菜素主要以糖苷形式存在于洋甘菊和欧芹等植物中,具有抗氧化、抗肿瘤的作用<sup>[53]</sup>。Zheng 等<sup>[54]</sup>发现芹菜素可从多机制改善 3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢可力丁 (3,5-diethoxycarbonyl-1,4-

dihydrocollidine, DDC) 诱导的小鼠 CLI。其机制包括逆转由 DDC 诱导的小鼠肝脏中 FXR/小异二聚体配体 (small heterodimer partner, SHP)、CYP7A1、CYP8B1、BSEP、ATP 结合盒转运蛋白 B4 (ATP-binding cassette transporter B4, ABCB4)、ABCG5 的低表达从而改善胆汁酸稳态; 降低模型组小鼠肝脏中  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT) 及血清中天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性减少肝损伤。其次, 芹菜素也能抑制肝脏中 TLR4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  炎症途径, 减少炎症反应。另外, 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、 $\alpha$ -SMA 和 I 型胶原  $\alpha$ 1 链 (collagen type I  $\alpha$ 1 chain, COL1A1) 的表达亦可被芹菜素抑制, 这抑制了肝细胞纤维化。

**2.1.4 地奥司明** 地奥司明是一种柑橘衍生的生物类黄酮, 有效且安全<sup>[55]</sup>。Ali 等<sup>[56]</sup>探讨地奥司明与西地那非单药或联合后处理对 BDL 大鼠的保护作用, 并发现两种干预方式均可升高白蛋白水平, 降低 ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT、胆红素水平, 改善所有肝功能生物标志物; 其次, 2 种干预方式均可提高细胞珠蛋白水平, 并下调羟脯氨酸与 TGF- $\beta$  水平; 抑制 P38-MAPK/NF- $\kappa$ B-p65/iNOS 信号通路; 升高肝组织中谷胱甘肽、SOD 并降低丙二醛水平。以上分别通过抗纤维化、抗炎症反应、抗氧化应激, 进而改善 CLI。另外, 地奥司明与西地那非也能上调 Kelch 样 ECH 关联蛋白-1/Nrf2, 通过提升内源性抗氧化补充能力, 实现抗氧化水平的提高。

**2.1.5 木犀草素** 木犀草素存在于芹菜、菊花、胡萝卜、洋葱叶、西兰花等植物中<sup>[57]</sup>, 主要用于治疗急性肝损伤、药源性肝损伤、酒精性肝病等疾病<sup>[58]</sup>。Lee 等<sup>[59]</sup>用木犀草素抑制 D-氨基半乳糖+脂多糖诱导的肝损伤小鼠 ALT、TNF- $\alpha$  和 Caspase-3/8 的表达。同时, 木犀草素可减少胞浆细胞色素 C 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化并抑制肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白的表达, 从抗炎和抗凋亡机制减少肝损伤。Yang 等<sup>[60]</sup>将木犀草素与二甲双胍联用, 抑制了 CCl<sub>4</sub> 诱导肝损伤大鼠中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平的异常升高; 其次激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路增加抗氧化防御; 在抗凋亡机制中, 激活 Bcl-2 并降低 caspase-3 与 Bax 表达, 进而通过多

机制发挥疗效。Wu 等<sup>[61]</sup>还将木犀草素和白藜芦醇联用, 发现其对  $\alpha$ -萘异硫氰酸盐 ( $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate, ANIT) 诱导胆汁淤积症大鼠的治疗作用与调节胆汁酸稳态和抗氧化应激密切相关。

## 2.2 黄酮醇类

**2.2.1 槲皮素** 槲皮素是广泛存在于茶和洋葱中的植物色素, 在非酒精性脂肪肝、肝肺综合征、急性肝衰竭等疾病中的保护机制均有报道<sup>[62-63]</sup>。Lin 等<sup>[64]</sup>发现槲皮素可能通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 信号通路、干扰 TLR4 信号通路、下调 NF- $\kappa$ B 活性, 最终改善 BDL 诱导的大鼠胆汁淤积性损伤。Kabirifar 等<sup>[65]</sup>证明槲皮素恢复 BDL 大鼠胆汁淤积中 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)、鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP)、Rac1-GTP、NOX1 的 mRNA 异常表达。此外, 槲皮素还上调谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 减弱 BDL 大鼠肝脏中的氧化应激<sup>[66]</sup>。Wu 等<sup>[67]</sup>则用 BDL 和 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝硬化小鼠模型, 证明槲皮素对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的抑制和磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路的激活是其抗纤维化的重要靶点。除用槲皮素单独做后处理外, 当其与西地那非或己酮可可碱联用, 可通过调节 Nrf2/抗氧化反应元件、NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) /IL-1 $\beta$ 、TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路减少 ANIT 诱导 CLI 大鼠肝细胞炎症与细胞焦亡<sup>[68]</sup>。

**2.2.2 芦丁** 芦丁是广泛存在于槐、芸香、红旱莲等植物中的黄酮醇类化合物<sup>[69]</sup>, 常用于治疗心脑血管疾病, 也具有降血糖和调血脂<sup>[70]</sup>、保护肝脏等作用。Pan 等<sup>[71]</sup>首次报道芦丁对 CLI 有保护作用, 这可能与其下调 NF- $\kappa$ B 与 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 干扰细胞外信号调节激酶活化, 增强 Nrf2、HO-1 和腺苷酸活化蛋白激酶活性有关。Ahmed 等<sup>[72]</sup>研究发现, 单用芦丁或与槲皮素联用, 在阿霉素诱导的肝损伤大鼠中表现抗炎、抗氧化、保护肝细胞的作用; 同时这 2 种干预方案均可降低血清中 ALT、AST、ALP、总胆红素水平, 升高白蛋白水平, 使肝胆系统得以改善。此外, 还能降低肝脏中脂质过氧化物浓度及 p53 和 TNF- $\alpha$  表达; 提高谷胱甘肽浓度及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase,

GST)、SOD 活性和 Nrf2 表达, 缓解氧化应激状态和炎症反应并增强抗氧化防御系统。

**2.2.3 异鼠李素** 异鼠李素是沙棘果实和银杏叶中最重要的活性成分之一, 具有抗肿瘤、保护心血管、保护肝脏等活性<sup>[73]</sup>。Liu 等<sup>[74]</sup>报道异鼠李素通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad3 与 TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK 信号通路, 改善 CCl<sub>4</sub> 和 BDL 诱导的小鼠肝纤维化。作为异鼠李素的衍生物的异鼠李素-3-*O*-芦丁苷也可能改善溴氰菊酯诱导的大鼠肝损伤<sup>[75]</sup>, 在生化指标上, 其改善溴氰菊酯大鼠的 AST、ALT、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、ALP、SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、GSH-Px、谷胱甘肽等水平; 在抗炎机制上, 抑制 NF- $\kappa$ B 基因, 减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎因子; 在抗凋亡机制上, 减弱 Caspase-3、p53 的 mRNA 激活。另外, 还能降低肝组织中  $\alpha$ -SMA、I 型胶原蛋白和 TGF- $\beta$ 1 的 mRNA 高表达, 进而抗纤维化。

**2.2.4 水飞蓟素** 水飞蓟素是水飞蓟提取物的主要成分, 由 8 种黄酮类化合物组成。其中, 水飞蓟宾的生物活性最强<sup>[76]</sup>。水飞蓟素活性广泛, 保肝作用尤为显著, 常用于慢性肝病、肝硬化、肝细胞癌等疾病<sup>[77]</sup>。Crocenzi 等<sup>[78]</sup>发现水飞蓟素通过减少 ALP, 增加 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>输出与胆汁排泄量改善 EE 诱导的大鼠胆汁淤积; 同时还报道水飞蓟素能够提高牛磺胆酸诱导胆汁淤积症大鼠的胆汁流量、总胆盐输出量及胆汁中谷胱甘肽与 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>的分泌量, 使胆汁淤积得以缓解<sup>[79]</sup>。Sohail 等<sup>[80]</sup>探究水飞蓟素改善 ANIT 小鼠胆汁淤积症状, 其机制与上调 FXR、BSEP、NTCP 表达, 降低 CYP7A1 表达有关, 这主要通过胆酸稳态相关基因的调控从而减轻肝损伤。此外, 水飞蓟素包被的金纳米颗粒对胆汁淤积症的疗效优于水飞蓟素单药治疗<sup>[81]</sup>, 水飞蓟素包被金纳米颗粒能改善 BDL 大鼠 AST、ALT、丙二醛等水平; 降低 p-NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1 表达; 抑制 TGF- $\beta$  释放, 下调  $\alpha$ -SMA 水平, 从生化指标、炎症反应、氧化应激和纤维化水平等方面表明水飞蓟素能减轻 CLI, 恢复肝功能。

**2.2.5 黄蜀葵花总黄酮** 黄蜀葵花总黄酮 (the total flavonoids extracted from *Abelmoschi Corolla*, TFA) 是从黄蜀葵花提取而来, 主含槲皮素、杨梅素、金丝桃苷等 7 种黄酮醇类化合物<sup>[82]</sup>, 传统用黄蜀葵花汤剂治疗各类肝炎。Ai 等<sup>[83]</sup>用 CCl<sub>4</sub> 诱导肝损伤模型, 在体外实验中, TFA 显著降低模型组培养液中

ALT、AST、ALP 浓度, 且细胞存活率与 TFA 浓度呈相关性增加。在动物实验中, TFA 改善模型组中 ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT、谷胱甘肽各生化指标; 提高 SOD、GSH-Px、CAT、GST 等抗氧化酶活性, 并抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、一氧化氮等炎症介质。因而, TFA 通过抗炎和抗氧化应激保护肝细胞损伤。Yan 等<sup>[84]</sup>发现 TFA 干预 ANIT 诱导的 CLI 大鼠后, 症状同样得到改善; 除改善生化指标、抗氧化酶活性、抑制炎症介质外, TFA 还提高 BSEP、MRP2、NTCP 表达, 促进胆汁酸流动。

## 2.3 二氢黄酮类

**2.3.1 橙皮苷** 橙皮苷主要存在于柑橘类植物中, 是治疗心血管疾病、癌症、肝病的潜在药物<sup>[85]</sup>。在早期报道中, 橙皮苷单药治疗可有效降低 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤大鼠中脂质过氧化、NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 、CTGF、IL-1 $\beta$  水平, 增加 IL-10 的水平<sup>[86]</sup>, 从抗炎抗氧化机制解释了橙皮苷的保肝作用。随后, Zhang 等<sup>[87]</sup>验证橙皮苷通过改善胆汁酸循环, 缓解肝损伤。研究者采用 ANIT 小鼠模型与 FXR 抑制的人肝癌 HepaRG 细胞, 发现橙皮苷可逆转 ANIT 诱导的血清中 ALT、AST、总胆汁酸、总胆红素、ALP、 $\gamma$ -GT 水平升高; 上调 FXR、SHP、OATP1A1、BSEP 和 MRP2, 并降低 CYP7A1、CYP27A1、NTCP、ASBT 表达, 通过减少胆汁酸合成与摄取, 增加排泄, 最终减少胆汁淤积。

**2.3.2 甘草素与甘草苷** 甘草素为甘草苷的苷元, 二者是甘草中主要活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保肝等活性<sup>[88-89]</sup>。Lee 等<sup>[90]</sup>认为甘草素通过促进 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 磷酸化, 进而抑制肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 活化和 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路, 从而改善 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化。Yan 等<sup>[91]</sup>表明甘草苷降低 ANIT 诱导的丙二醛、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  升高; 其次, 减弱 ANIT 对小鼠肝组织中 Sirt1 和 FXR 表达的抑制, 并增加 Nrf2 核表达; 此外, 还增加胆汁酸转运蛋白 BSEP、NTCP、MRP3 和 MRP4 的 mRNA 表达。表明甘草苷通过调节 Sirt1/FXR/Nrf2 通路胆汁酸转运蛋白, 进而减轻 CLI。

## 2.4 异黄酮类

**2.4.1 鸢尾黄素** 鸢尾黄素主要存在于射干、鸢尾花等药材中, 在非酒精性脂肪性肝病、肝衰竭、肝癌的动物模型中均表现出保肝作用<sup>[92-93]</sup>。Xiang 等<sup>[94]</sup>表明鸢尾黄素能改善 ANIT、DDC 诱导的 CLI。鸢

尾黄素作为过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 的部分激动剂<sup>[95]</sup>, 通过激活 PPAR $\gamma$ , 进而可能抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 通过调节 PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 通路, 干扰巨噬细胞活化; 其次, 能够抑制 KC 活化, 减少 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放, 同时阻断 NF- $\kappa$ B-p65 磷酸化, 减少肝细胞凋亡; 另外, 鸢尾黄素还上调 BSEP, 减轻肝内胆汁淤积。

**2.4.2 刺芒柄花素** 刺芒柄花素 (formononetin, FORM) 是植物雌激素中的一种异黄酮, 主要存在于大豆和红三叶草中, 常用于自身免疫性肝炎、肝损伤、肝中毒等疾病<sup>[96-97]</sup>。Yang 等<sup>[98]</sup>报道 FORM 对 ANIT 诱导的胆汁淤积症小鼠的肝保护作用, FORM 通过激活 Sirt1/FXR 信号通路, 上调 BSEP 和 MRP2 的表达; 逆转 ANIT 诱导的 NTCP 抑制作用; 刺激 PPAR $\alpha$  使 JNK 通路失活。由此, FORM 既改善胆汁酸稳态又抑制炎症。

**2.4.3 染料木素** 染料木素又称金雀异黄酮, 主要存在于大豆中。Salas 等<sup>[99]</sup>用染料木素处理 BDL 大鼠, 发现肝脏中胶原蛋白含量、总胆红素、ALP、ALT、 $\gamma$ -GT 等各血清标志物显著降低。尽管染料木素能够恢复肝损伤大鼠的谷胱甘肽水平、降低肝脏脂肪堆积<sup>[100]</sup>, 但仍缺乏染料木素改善 CLI 分子机制的直接证据。

## 2.5 黄烷醇类

表没食子儿茶素没食子酸酯 [(-)-epigallocatechin gallate, EGCG] 是由表没食子儿茶素和没食子酸形成的黄烷-3-醇类化合物。EGCG 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化作用, 在肝性脑病、非酒精性脂肪性肝病、肝癌等动物模型中均具肝保护作用<sup>[101-102]</sup>。Zhong 等<sup>[103]</sup>、Kobayashi 等<sup>[104]</sup>报道山茶中多酚类化合物与绿茶儿茶素混合物减少 BDL 大鼠的肝损伤, 并暗示 EGCG 作为其中主要成分可能起主要保护作用。Hirsova 等<sup>[105]</sup>指出 EGCG 通过降低 MRP2 表达, 从而减少 EE 诱导的胆汁淤积症大鼠中 MRP2 依赖性胆汁流量, 有助缓解胆汁淤积。值得注意的是, EGCG 也能上调胆汁酸合成限速酶 CYP7A1, 因而长期或高剂量使用 EGCG 存在诱导胆汁淤积的可能。Yu 等<sup>[106]</sup>阐述 EGCG 在 BDL 大鼠与 TGF- $\beta$ 1 刺激的人肝星状 LX-2 细胞中抗纤维化的分子机制, EGCG 能显著降低 BDL 大鼠纤维化相关基因 *TNF- $\alpha$* 、*IL-1 $\beta$* 、*TGF- $\beta$ 1*、*MMP9*、 *$\alpha$ -SMA* 和 *COL1A1* 的表达; 在 LX-2 细胞中, EGCG 可呈

剂量相关性抑制 COL1A1、MMP2、MMP9、TGF- $\beta$ 1、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1、 $\alpha$ -SMA 的表达; 此外, Smad2/3 和 Akt 的磷酸化被 EGCG 抑制, 表明 PI3K/Akt/Smad 通路介导了 EGCG 的抗纤维化作用。

## 3 结语与展望

CLI 是胆汁分泌排泄受损使肝内胆汁酸过度积累, 从而导致胆管和肝细胞均受损的病理状态, 其中胆汁酸稳态失衡、炎症反应、氧化应激作为 CLI 发展的关键, 是控制和治疗疾病的突破点。黄酮类化合物在治疗 CLI 存在多种潜在作用机制, 包括改善胆汁酸稳态失衡、抗氧化应激、抗炎症反应、抗细胞凋亡、抗纤维化等。几乎所有黄酮类化合物均能通过抗炎和抗氧化机制发挥保肝作用, 部分化合物如黄芩苷、芹菜素、水飞蓟素、TFA、橙皮苷、甘草素、甘草苷、FORM、染料木素、EGCG 能调节胆汁酸稳态相关基因及胆汁酸转运蛋白来改善胆汁酸流量, 从而通过恢复胆汁酸稳态机制发挥作用。此外, 黄芩苷、芹菜素、地奥司明、槲皮素、异鼠李素、水飞蓟素、甘草素、EGCG 还能通过抗纤维化保护肝脏。黄酮类化合物的保肝作用机制主要涉及 JAK2/STAT3、p38 MAPK/NF- $\kappa$ B-p65/iNOS、TGF- $\beta$ 1/Smad2/3、TLR4、Sirt1/FXR/Nrf2、PI3K/Akt/Smad 和 Nrf2/HO-1 等信号通路。研究报道, 在黄酮类化合物治疗 CLI 的机制研究中, 常以黄酮类和黄酮醇类化合物干预给药, 其分子机制相对明确。在对 CLI 联合干预治疗机制的研究中, 黄芩苷、地奥司明、槲皮素、芦丁、木犀草素均有报道。值得注意的是, 近期研究热点正向新黄酮类化合物亚型拓展, 目前柚皮素<sup>[107]</sup>和反式查耳酮<sup>[108]</sup>具抗肝纤维化作用已被报道, 这为研究黄酮类化合物治疗 CLI 的作用机制提供了新视角。

目前, 主要集中在黄酮类化合物与肝病的研究, 而与 CLI 的研究相对较少。由于黄酮类化合物的种类和数量丰富, 其构效关系尚不明确。同时, CLI 发病机制复杂且药物作用靶点多样, 以往对 CLI 发病机制的阐述聚焦炎症反应或氧化应激, 鲜有报道从胆汁酸稳态角度系统阐述胆汁酸的流动、代谢过程及其浓度和成分变化与 CLI 的关联性, 若将胆汁酸稳态、炎症反应、氧化应激结合并进一步探讨三者关联有望成为阐述 CLI 复杂机制的新视角。对于黄酮类化合物治疗靶点的研究思路大致可归为 2 类: 一类由胆汁酸稳态角度, 以胆汁酸转运

蛋白或输出泵为主体,侧重观察胆汁酸流动指标的变化及相关酶活性或基因表达情况,而在机制阐述中仅少数涉及信号通路;另一类则从炎症反应与氧化应激角度,以生物分子为主体,侧重生化指标的变化及生物分子间信号关联,在已知的黄酮类化合物改善 CLI 所涉及的信号通路中,几乎都在下游交汇于 NF- $\kappa$ B 信号,其与之上游信号(如 TGF- $\beta$ 、NLRP3 和 TLR4 等)的关系正日益明晰,而 Hippo、PPAR $\gamma$ 、Nrf2 等信号在病理过程中的变化虽已有报道,但在 CLI 中与其他信号的关联尚且不明确,有待进一步探索。因而黄酮类化合物对 CLI 的具体靶点与作用机制还需深入探究。其次,临床研究有待加强,实验模型多数采用 BDL 法或化学试剂诱导的胆汁淤积大小鼠模型,少数使用 LX-2、HepaRG 和 THLE-3 细胞。BDL 法多指对胆总管完全结扎,模型构建耗时短,模拟临床上胆石性肝病和胆道闭锁,通常在术后早期即可观察到肝损伤和梗阻情况指标的明显变化,多用于急性胆汁淤积的研究,然而存在术后死亡率高和存活期短的问题<sup>[109]</sup>;化学诱导法虽操作简单且成功率高,可模拟药源性胆汁淤积症,肝损伤指标在建模期间逐渐上升,常用于慢性胆汁淤积的研究,但模型构建周期长<sup>[110]</sup>。近年来,部分胆管结扎术被报道可能成为肝损伤相关机制的新构建模型方式,该法在短时间内完成建模的同时显著降低术后死亡率并增加存活期限,这将延长对术后实验动物各生化指标的监测周期,提高过程性评估与结论的准确性<sup>[111]</sup>。此外,为降低部分黄酮类化合物潜在的副作用,保证疗效的同时还需要进一步调整和明确给药剂量,及研究药物联用的疗效问题。鉴于黄酮类化合物有良好的抗胆汁淤积药理活性,对近年来天然黄酮类化合物改善 CLI 的基础研究进行总结和梳理具有重要意义。因此,本文就药用植物中黄酮类成分对 CLI 的相关机制进行归纳,综述目前防治 CLI 黄酮类药物的研究进展,体现天然黄酮类化合物在治疗胆汁淤积型肝炎中具有广泛的应用前景,为其进一步其临床应用和新药研发提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Hirschfield G M, Jenny Heathcote E, Eric Gershwin M. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1481-1496.

[2] 邹刚,袁光辉.肝内胆汁淤积与肝外梗阻性黄疸的诊断及鉴别诊断[J].*医学新知杂志*,1999,9(2):61-62.

[3] 李静,郑葵阳,张蓓蓓.胆汁酸代谢调节胆汁淤积性肝病的作用机制及药物研发[J].*临床肝胆病杂志*,2021,37(10):2482-2487.

[4] Chen J, Zhang S J. The role of inflammation in cholestatic liver injury [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4527-4540.

[5] Wang J F, Xu J Y, Xia M Y, *et al*. Correlation between hepatic oxidative damage and clinical severity and mitochondrial gene sequencing results in biliary atresia [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(6): 695-704.

[6] Yang Y S, He X S, Rojas M, *et al*. Mechanism-based target therapy in primary biliary cholangitis: Opportunities before liver cirrhosis? [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1184252.

[7] Chapman R W, Lynch K D. Obeticholic acid-a new therapy in PBC and NASH [J]. *Br Med Bull*, 2020, 133(1): 95-104.

[8] 李军民,高秉红,李平.抗肝损伤天然药物活性成分研究进展[J].*中国药业*,2021,30(24):128-134.

[9] 张可,蒋慕蓉,杨文丽,等.黄酮类化合物改善糖尿病周围神经病变机制研究进展[J].*中草药*,2024,55(10):3539-3548.

[10] 赵继荣,杨文通,胡继宏,等.天然化合物黄酮抗炎作用信号通路机制研究进展[J].*中华中医药学刊*,2023,41(7):10-14.

[11] Guo Y L, Wu Y F, Huang T R, *et al*. Licorice flavonoid ameliorates ethanol-induced gastric ulcer in rats by suppressing apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117739.

[12] 詹雪晶,蔡需,刘秀芳,等.小叶黑柴胡茎叶总黄酮对 ANIT 所致肝内胆汁淤积大鼠的影响[J].*中国药理学通报*,2010,26(6):780-783.

[13] 陈婧,张天洪,万雪梅,等.杠板归总黄酮提取物对  $\alpha$ -萘异硫氰酸脂诱导小鼠胆汁淤积性肝损伤保护作用研究[J].*重庆医科大学学报*,2018,43(1):32-35.

[14] 李艳,伊航,蔡轶伦,等.黄芪总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响[J].*中成药*,2019,41(7):1710-1713.

[15] 李晓东,陈芝芸,俞建顺,等.山楂叶总黄酮对非酒精性脂肪性肝炎大鼠组织 COX-2/Nrf2 表达的影响[J].*中国中药杂志*,2016,41(4):711-715.

[16] Abusaliya A, Jeong S H, Bhosale P B, *et al*. Mechanistic action of cell cycle arrest and intrinsic apoptosis via inhibiting Akt/mTOR and activation of p38-MAPK signaling pathways in Hep3B liver cancer cells by prunetrin-a flavonoid with therapeutic potential [J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3407.

[17] Kim S, Han S Y, Yu K S, *et al*. Impaired autophagy

- promotes bile acid-induced hepatic injury and accumulation of ubiquitinated proteins [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1541-1547.
- [18] Li Y, Tang R Q, Leung P S C, *et al.* Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(9): 885-896.
- [19] Chen M J, Liu C, Wan Y, *et al.* Enterohepatic circulation of bile acids and their emerging roles on glucolipid metabolism [J]. *Steroids*, 2021, 165: 108757.
- [20] Jia W, Xie G X, Jia W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [21] 苏冠宁, 孙赫, 吴高峰, 等. 胆汁酸的肠肝循环及胆汁酸受体在糖脂代谢中的调控作用 [J]. *动物营养学报*, 2019, 31(8): 3511-3521.
- [22] Trauner M, Boyer J L. Bile salt transporters: Molecular characterization, function, and regulation [J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(2): 633-671.
- [23] Meier P J, Stieger B. Bile salt transporters [J]. *Annu Rev Physiol*, 2002, 64: 635-661.
- [24] Lu X Y, Liu L, Shan W Y, *et al.* The role of the sodium-taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) and bile salt export pump (BSEP) in related liver disease [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(5): 377-389.
- [25] Keppler D. The roles of MRP2, MRP3, OATP1B1, and OATP1B3 in conjugated hyperbilirubinemia [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(4): 561-565.
- [26] Evangelakos I, Heeren J, Verkade E, *et al.* Role of bile acids in inflammatory liver diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(4): 577-590.
- [27] Deferm N, De Vocht T, Qi B, *et al.* Current insights in the complexities underlying drug-induced cholestasis [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2019, 49(6): 520-548.
- [28] Potmešil P, Szotkowská R. Drug-induced liver injury after switching from tamoxifen to anastrozole in a patient with a history of breast cancer being treated for hypertension and diabetes [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320964152.
- [29] Yang K, Köck K, Sedykh A, *et al.* An updated review on drug-induced cholestasis: Mechanisms and investigation of physicochemical properties and pharmacokinetic parameters [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9): 3037-3057.
- [30] Jansen P L M, Ghallab A, Vartak N, *et al.* The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease [J]. *Hepatology*, 2017, 65(2): 722-738.
- [31] Puglielli L, Amigo L, Arrese M, *et al.* Protective role of biliary cholesterol and phospholipid lamellae against bile acid-induced cell damage [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(1): 244-254.
- [32] Hyogo H, Tazuma S, Nishioka T, *et al.* Phospholipid alterations in hepatocyte membranes and transporter protein changes in cholestatic rat model [J]. *Dig Dis Sci*, 2001, 46(10): 2089-2097.
- [33] Li M, Cai S Y, Boyer J L. Mechanisms of bile acid mediated inflammation in the liver [J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 56: 45-53.
- [34] Allen K, Kim N D, Moon J O, *et al.* Upregulation of early growth response factor-1 by bile acids requires mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 243(1): 63-67.
- [35] Gujral J S, Liu J, Farhood A, *et al.* Functional importance of ICAM-1 in the mechanism of neutrophil-induced liver injury in bile duct-ligated mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(3): G499-G507.
- [36] Wintermeyer P, Cheng C W, Gehring S, *et al.* Invariant natural killer T cells suppress the neutrophil inflammatory response in a mouse model of cholestatic liver damage [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3): 1048-1059.
- [37] Cai S Y, Ouyang X S, Chen Y L, *et al.* Bile acids initiate cholestatic liver injury by triggering a hepatocyte-specific inflammatory response [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(5): e90780.
- [38] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, *et al.* Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 104-107.
- [39] Xu Y F, Yao Y, Ma M, *et al.* The proinflammatory cytokines IL-18, IL-21, and IFN- $\gamma$  differentially regulate liver inflammation and anti-mitochondrial antibody level in a murine model of primary biliary cholangitis [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 7111445.
- [40] Barreiro O, Yanez-Mo M, Serrador J M, *et al.* Dynamic interaction of VCAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin in a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes [J]. *J Cell Biol*, 2002, 157(7): 1233-1245.
- [41] Ho J S, Buchweitz J P, Roth R A, *et al.* Identification of factors from rat neutrophils responsible for cytotoxicity to isolated hepatocytes [J]. *J Leukoc Biol*, 1996, 59(5): 716-724.
- [42] Rodrigues C M, Fan G, Wong P Y, *et al.* Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production [J]. *Mol Med*, 1998, 4(3): 165-178.
- [43] Orozco-Aguilar J, Simon F, Cabello-Verrugio C. Redox-dependent effects in the physiopathological role of bile acids [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4847941.

- [44] Che Y, Xu W F, Ding C J, *et al.* Bile acids target mitofusin 2 to differentially regulate innate immunity in physiological versus cholestatic conditions [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 112011.
- [45] Zhang J X, Wang X L, Vikash V, *et al.* ROS and ROS-mediated cellular signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4350965.
- [46] Winterbourn C C, Kettle A J, Hampton M B. Reactive oxygen species and neutrophil function [J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85: 765-792.
- [47] Yang J Y, Xiang D C, Xiang D, *et al.* Baicalin protects against 17 $\alpha$ -ethinylestradiol-induced cholestasis via the sirtuin 1/hepatic nuclear receptor-1 $\alpha$ /farnesoid X receptor pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1685.
- [48] Shen K Z, Feng X W, Pan H, *et al.* Baicalin ameliorates experimental liver cholestasis in mice by modulation of oxidative stress, inflammation, and Nrf2 transcription factor [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6169128.
- [49] 王晓霞, 占海兵, 高青, 等. 姜黄素联合黄芩苷对乙醇诱导的大鼠胆汁淤积性肝损伤的保护作用研究 [J]. 毒理学杂志, 2021, 35(2): 140-145.
- [50] Zhang L, Chen D Z, Tu Y L, *et al.* Vitexin attenuates autoimmune hepatitis in mouse induced by syngeneic liver cytosolic proteins via activation of AMPK/Akt/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 917: 174720.
- [51] Song J Y, Wang H R, Sheng J Y, *et al.* Vitexin attenuates chronic kidney disease by inhibiting renal tubular epithelial cell ferroptosis via NRF2 activation [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 147.
- [52] Zhang C, Li S L, Sun C, *et al.* Vitexin ameliorates glycochenodeoxycholate-induced hepatocyte injury through SIRT6 and JAK2/STAT3 pathways [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(12): 1717-1725.
- [53] Yang J L, Pi C C, Wang G H. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 699-707.
- [54] 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.
- [55] Gerges S H, Wahdan S A, Elsherbiny D A, *et al.* Pharmacology of diosmin, a *Citrus* flavone glycoside: An updated review [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, 47(1): 1-18.
- [56] Ali F E M, Azouz A A, Bakr A G, *et al.* Hepatoprotective effects of diosmin and/or sildenafil against cholestatic liver cirrhosis: The role of Keap-1/Nrf-2 and p38-MAPK/NF- $\kappa$ B/iNOS signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 120: 294-304.
- [57] Miean K H, Mohamed S. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(6): 3106-3112.
- [58] 姜亚玲, 李文渊, 冯爽, 等. 木犀草素的结构修饰及其生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6889-6902.
- [59] Lee W C, Jung H A, Choi J S, *et al.* Protective effects of luteolin against apoptotic liver damage induced by D-galactosamine/lipopolysaccharide in mice [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(9): 1916-1921.
- [60] Yang Y, Chen J, Yang L, *et al.* Combination of metformin and luteolin synergistically protects carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Mechanism involves antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, and Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biofactors*, 2019, 45(4): 598-606.
- [61] Wu W Y, Li K X, Ran X H, *et al.* Combination of resveratrol and luteolin ameliorates  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis by regulating the bile acid homeostasis and suppressing oxidative stress [J]. *Food Funct*, 2022, 13(13): 7098-7111.
- [62] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [63] Zhao F Q, Wang G F, Xu D, *et al.* Glycyrrhizin mediated liver-targeted alginate nanogels delivers quercetin to relieve acute liver failure [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 168: 93-104.
- [64] Lin S Y, Wang Y Y, Chen W Y, *et al.* Beneficial effect of quercetin on cholestatic liver injury [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11): 1183-1195.
- [65] Kabirifar R, Ghoresli Z A S, Safari F, *et al.* Quercetin protects liver injury induced by bile duct ligation via attenuation of Rac1 and NADPH oxidase1 expression in rats [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(1): 88-95.
- [66] Doustimotlagh A H, Taheri S, Mansourian M, *et al.* Extraction and identification of two flavonoids in *Phlomis hyoscyamoides* as an endemic plant of Iran: The role of quercetin in the activation of the glutathione peroxidase, the improvement of the hydroxyproline and protein oxidation in bile duct-ligated rats [J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2020, 16(5): 629-640.
- [67] Wu L W, Zhang Q H, Mo W H, *et al.* Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF- $\beta$ 1/Smads and

- PI3K/Akt pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9289.
- [68] Fawzy M A, Nasr G, Ali F E M, *et al.* Quercetin potentiates the hepatoprotective effect of sildenafil and/or pentoxifylline against intrahepatic cholestasis: Role of Nrf2/ARE, TLR4/NF- $\kappa$ B, and NLRP3/IL-1 $\beta$  signaling pathways [J]. *Life Sci*, 2023, 314: 121343.
- [69] 李珂, 冯亚莉, 曹瑞梅, 等. 芦丁的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6413-6424.
- [70] Sun C, Wang L, Sun J, *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects of rutin on hyperglycemic rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(4): 640-645.
- [71] Pan P H, Lin S Y, Wang Y Y, *et al.* Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 73: 106-116.
- [72] Ahmed O M, Elkomy M H, Fahim H I, *et al.* Rutin and quercetin counter doxorubicin-induced liver toxicity in wistar rats via their modulatory effects on inflammation, oxidative stress, apoptosis, and Nrf2 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2710607.
- [73] Gong G, Guan Y Y, Zhang Z L, *et al.* Isorhamnetin: A review of pharmacological effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110301.
- [74] Liu N, Feng J, Lu X Y, *et al.* Isorhamnetin inhibits liver fibrosis by reducing autophagy and inhibiting extracellular matrix formation via the TGF- $\beta$ 1/Smad3 and TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK pathways [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6175091.
- [75] Feriani A, Tir M, Gómez-Caravaca A M, *et al.* *Zygophyllum* album leaves extract prevented hepatic fibrosis in rats, by reducing liver injury and suppressing oxidative stress, inflammation, apoptosis and the TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathways. Exploring of bioactive compounds using HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS/MS [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(6): 1735-1750.
- [76] Soleimani V, Delghandi P S, Moallem S A, *et al.* Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(6): 1627-1638.
- [77] Gillessen A, Schmidt H H. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(4): 1279-1301.
- [78] Crocenzi F A, Sánchez Pozzi E J, Pellegrino J M, *et al.* Beneficial effects of silymarin on estrogen-induced cholestasis in the rat: A study *in vivo* and in isolated hepatocyte couplets [J]. *Hepatology*, 2001, 34(2): 329-339.
- [79] Crocenzi F A, Sánchez Pozzi E J, Pellegrino J M, *et al.* Preventive effect of silymarin against tauroolithocholate-induced cholestasis in the rat [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(2): 355-364.
- [80] Sohail I, Malkani N, Tahir N, *et al.* Silymarin protects the liver from  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis by modulating the expression of genes involved in bile acid homeostasis [J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 68(7): 208-212.
- [81] Clichici S, David L, Moldovan B, *et al.* Hepatoprotective effects of silymarin coated gold nanoparticles in experimental cholestasis [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 115: 111117.
- [82] Lai X Y, Liang H, Zhao Y Y, *et al.* Simultaneous determination of seven active flavonols in the flowers of *Abelmoschus manihot* by HPLC [J]. *J Chromatogr Sci*, 2009, 47(3): 206-210.
- [83] Ai G, Liu Q C, Hua W, *et al.* Hepatoprotective evaluation of the total flavonoids extracted from flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(3): 794-802.
- [84] Yan J Y, Ai G, Zhang X J, *et al.* Investigations of the total flavonoids extracted from flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic against  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 202-213.
- [85] 杨萍, 黄清杰, 李喜香, 等. 橙皮苷药理作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 7222-7231.
- [86] Eliuth Pérez-Vargas J, Zarco N, Shibayama M, *et al.* Hesperidin prevents liver fibrosis in rats by decreasing the expression of nuclear factor- $\kappa$ B, transforming growth factor- $\beta$  and connective tissue growth factor [J]. *Pharmacology*, 2014, 94(1/2): 80-89.
- [87] Zhang G Q, Sun X H, Wen Y J, *et al.* Hesperidin alleviates cholestasis via activation of the farnesoid X receptor *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173498.
- [88] Liu Y Q, Wang Y X, Yang Y R, *et al.* Liquiritigenin induces cell cycle arrest and apoptosis in lung squamous cell carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(2): 1397-1407.
- [89] Shi M J, Zhang J, Li M M, *et al.* Liquiritigenin confers liver protection by enhancing Nrf2 signaling through both canonical and non-canonical signaling pathways [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(16): 11324-11334.
- [90] Lee E H, Park K I, Kim K Y, *et al.* Liquiritigenin inhibits hepatic fibrogenesis and TGF- $\beta$ 1/Smad with Hippo/YAP signal [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152780.
- [91] Yan M, Guo L, Ma J T, *et al.* Liquiritin alleviates  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced intrahepatic cholestasis through the Sirt1/FXR/Nrf2 pathway [J]. *J Appl Toxicol*,

- 2023, 43(3): 350-359.
- [92] Duan R Q, Huang K, Guan X, *et al.* Tectorigenin ameliorated high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease through anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 164: 112948.
- [93] Zhang L J, Zhao Y L, Fan L X, *et al.* Tectorigenin protects against experimental fulminant hepatic failure by regulating the TLR4/mitogen-activated protein kinase and TLR4/nuclear factor- $\kappa$ B pathways and autophagy [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1055-1064.
- [94] Xiang J Q, Yang G Y, Ma C R, *et al.* Tectorigenin alleviates intrahepatic cholestasis by inhibiting hepatic inflammation and bile accumulation via activation of PPAR $\gamma$  [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(12): 2443-2460.
- [95] Li Q Y, Chen L, Yan M M, *et al.* Tectorigenin regulates adipogenic differentiation and adipocytokines secretion via PPAR $\gamma$  and IKK/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(11): 1567-1575.
- [96] Liu G W, Zhao W X, Bai J M, *et al.* Formononetin protects against concanavalin-A-induced autoimmune hepatitis in mice through its anti-apoptotic and anti-inflammatory properties [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(2): 231-240.
- [97] Ma Z Y, Zhang D, Sun J, *et al.* Formononetin inhibits hepatic I/R-induced injury through regulating PHB2/PINK1/parkin pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6481192.
- [98] Yang S, Wei L L, Xia R L, *et al.* Formononetin ameliorates cholestasis by regulating hepatic SIRT1 and PPAR $\alpha$  [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(4): 770-778.
- [99] Salas A L, Ocampo G, Fariña G G, *et al.* Genistein decreases liver fibrosis and cholestasis induced by prolonged biliary obstruction in the rat [J]. *Ann Hepatol*, 2007, 6(1): 41-47.
- [100] Lee Y M, Choi J S, Kim M H, *et al.* Effects of dietary genistein on hepatic lipid metabolism and mitochondrial function in mice fed high-fat diets [J]. *Nutrition*, 2006, 22(9): 956-964.
- [101] Tang G Y, Xu Y, Zhang C, *et al.* Green tea and epigallocatechin gallate (EGCG) for the management of nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD): Insights into the role of oxidative stress and antioxidant mechanism [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(7): 1076.
- [102] Zhou Z M, Li K, Guo J K, *et al.* Green tea catechin EGCG ameliorates thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats via modulation of the microbiota-gut-liver axis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(8): e2200821.
- [103] Zhong Z, Froh M, Lehnert M, *et al.* Polyphenols from *Camellia sinensis* attenuate experimental cholestasis-induced liver fibrosis in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(5): G1004-G1013.
- [104] Kobayashi H, Tanaka Y, Asagiri K, *et al.* The antioxidant effect of green tea catechin ameliorates experimental liver injury [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(3/4): 197-202.
- [105] Hirsova P, Karlasova G, Dolezelova E, *et al.* Cholestatic effect of epigallocatechin gallate in rats is mediated via decreased expression of Mrp2 [J]. *Toxicology*, 2013, 303: 9-15.
- [106] Yu D K, Zhang C X, Zhao S S, *et al.* The anti-fibrotic effects of epigallocatechin-3-gallate in bile duct-ligated cholestatic rats and human hepatic stellate LX-2 cells are mediated by the PI3K/Akt/Smad pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(4): 473-482.
- [107] Yu T, Lu X J, Liang Y, *et al.* Naringenin alleviates liver fibrosis by triggering autophagy-dependent ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28865.
- [108] Javadi F, Ale-Ebrahim M, Mohseni-Moghaddam P, *et al.* Hepatoprotective and antifibrotic effects of *trans-Chalcone* against bile duct ligation-induced liver fibrosis in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(10): 1194-1201.
- [109] 屠海烨, 包方奇, 张利棕, 等. 部分胆管结扎致胆汁淤积小鼠模型的构建方法学研究 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(5): 620-629.
- [110] 刘晓亚, 刘瑞霞, 崔立建, 等. 胆管结扎和四氯化碳诱导 Wistar 大鼠肝纤维化模型的建立及相关指标的对比分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(2): 219-224.
- [111] Yokota S, Ono Y, Nakao T, *et al.* Partial bile duct ligation in the mouse: A controlled model of localized obstructive cholestasis [J]. *J Vis Exp*, 2018(133): 56930.

[责任编辑 赵慧亮]