

Progress in Hepatoprotective Effect of Main Compositions in Astragali Radix

Cong Meng, Jiasheng Wu, Yueming Ma*

College of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (SHUTCM), Shanghai
Email: mayueming_117@126.com

Received: May 6th, 2016; accepted: May 27th, 2016; published: May 30th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Astragali Radix is one of the commonly used Traditional Chinese Medicines for treatment of liver diseases in clinic. It has been reported that its main components and constituents had a protective effect on multiple liver injury. This article reviews the protective effect and mechanism of main components including astragalosides, total flavonoids of Astragali Radix, astragalus polysaccharide and constituents including astragaloside IV, formononetin, calycosin on liver injury such as liver fibrosis, liver ischemia and reperfusion injury, immunological liver injury, hepatoma and hepatitis B, so that to provide reference for further research and clinical application.

Keywords

Astragali Radix, Hepatoprotective Effect, Astragalosides, Total Flavonoids of Astragali Radix, Astragalus Polysaccharide, Active Constituents

黄芪组分及主要成分保肝作用研究进展

孟琮, 吴家胜, 马越鸣*

上海中医药大学中药学院, 上海
Email: mayueming_117@126.com

收稿日期: 2016年5月6日; 录用日期: 2016年5月27日; 发布日期: 2016年5月30日

*通讯作者。

摘要

黄芪为中医临床常用保肝中药之一, 研究表明其有效组分及主要成分对肝损伤具有保护作用。本文从抗肝纤维化、肝缺血再灌注、免疫性肝损伤、肝癌、乙肝病毒感染等方面, 对黄芪有效组分(包括黄芪总皂苷、黄芪总黄酮及黄芪多糖)和主要成分(包括黄芪甲苷、芒柄花素和毛蕊异黄酮)的保肝作用及可能机制进行综述, 为黄芪的进一步研发和临床应用提供参考。

关键词

黄芪, 保肝, 黄芪总黄酮, 黄芪总皂苷, 黄芪多糖, 有效成分

1. 引言

肝脏是人体重要代谢器官, 在物质代谢转化、免疫防御等多方面起到关键作用。研究表明, 感染、药物等多种因素可诱导急慢性肝损伤[1] [2], 威胁人体健康, 因此探索保肝药物具有重要意义。中医药在治疗肝病方面具有悠久历史和独特优势。黄芪是中医临床常用中药之一, 为豆科黄芪属植物蒙古黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hisao]或膜荚黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.]干燥根。黄芪始载于《神农本草经》, 具有“补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌”等功效。古之医家认为“补益脾胃之气及胸中宗气乃黄芪所长” [3], 近代医家认为黄芪能扶正固本, 补肝气、扶肝体[4]; 现代药理学研究发现, 黄芪具有抗炎、抗纤维化、抗病毒、免疫调节等作用, 可发挥良好的保肝作用。近年, 黄芪的药效及机理研究报道较多, 但关于黄芪药效方面的综述, 有的涉及肝病的进展较少[5] [6], 或为单味药、复方治疗肝病的进展[7], 或仅涉及肝纤维化的研究[8]。到目前为止, 尚未见关于黄芪成分对多种肝病研究的进展综述。本文通过查阅相关文献, 从肝纤维化、肝缺血再灌注、免疫性肝损伤、肝癌、乙肝病毒感染等多种肝病角度, 综述黄芪有效组分或主要单体成分的保肝作用, 为黄芪的进一步研发和应用提供参考。

2. 黄芪有效组分研究

2.1. 黄芪总皂苷

黄芪总皂苷是黄芪的关键组分之一。在四氯化碳、牛血清、血吸虫诱导的肝纤维化模型上, 黄芪总皂苷可抑制肝星状细胞(HSC)活化与增殖, 减少胶原的分泌[9] [10], 清除氧自由基、抑制 kupffer 细胞内肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和转录生长因子 β (TGF- β)的产生, 缓解肝纤维化进程[11]。在大鼠胆管结扎诱导的肝纤维化模型中, 黄芪总皂苷抑制 HSC 的活化、降低 TGF- β 和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的蛋白及基因表达及增加 smad7 蛋白表达, 机制与减少 notch 通路中关键分子 notch-2、-3、-4 和 JAG1 的表达, 提高 notch 通路负调控因子 numb 的表达, 抑制 notch 信号通路有关, 从而抑制胆管上皮细胞的异常增殖, 阻止胆汁淤积性肝纤维化[12]。以血吸虫抗原培养基[10]或混合血清培养基[13]刺激 HSC-T6 细胞, 也证实了黄芪总皂苷抑制 HSC 增殖和胶原合成的作用。在 LX-2 细胞上发现黄芪总皂苷可通过上调 MMP9 和 IL-10 的分泌发挥抗纤维化作用[14]。此外, 黄芪总皂苷在小鼠肝癌移植瘤的动物模型中, 可抑制癌细胞增殖、诱导凋亡, 具有抑制肿瘤作用[15] [16]。通过体外实验表明, 黄芪总皂苷促进肝癌细胞凋亡的作用, 与上调 p53 基因表达有关[17] [18]。

2.2. 黄芪总黄酮

黄芪总黄酮是黄芪另一类关键组分。在失血再灌注和对乙酰氨基酚所致肝损伤模型上,黄芪总黄酮可清除氧自由基,具有预防肝损伤作用[19]-[21]。在二甲亚硝胺(DMN)诱导大鼠肝硬化模型上,黄芪总黄酮具有抗肝硬化作用,作用机制与抑制脂肪酸转位酶和环氧化酶 2 表达[22]、抑制转化生长因子受体 1(TGF β R1)表达[23]、上调肝组织核因子过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ (PPAR γ)及法尼酯衍生物 X 受体(FXR)表达[24]有关。在体外实验中,黄芪总黄酮能抑制人肝癌细胞 BEL-7402 增殖,其机制与转胶蛋白 2、磷酸化应激诱导蛋白 1、抗氧化蛋白 1 及内质网蛋白 29 改变有关[25]。

2.3. 黄芪多糖

在四氯化碳[26] [27]和胆管结扎[28]诱导的肝纤维化模型中,黄芪多糖可通过调节 TGF- β /Smads 信号通路,抑制 α -SMA、TGF- β 和胶原表达;在体外,可促进 HSC 中 MMP2 分泌[14],起到抗肝纤维化作用。在脂多糖联合卡介苗或 D-半乳糖胺诱导的免疫性肝损伤模型上,黄芪多糖可抑制 NF- κ B 通路的 P65 蛋白表达[29],抑制肿瘤坏死因子 TNF- α 、骨桥蛋白的产生,减轻炎症和肝细胞损伤[30],还可通过影响协同刺激分子调节免疫功能,改善肝功能[31]。在脓毒症诱导的小鼠急性肝损伤模型上,黄芪多糖通过免疫调节、炎症抑制等环节,产生保肝作用[32]。通过脂多糖诱导大鼠原代肝细胞,发现黄芪多糖具有明显的肝保肝作用,与抑制核因子- κ B(NF- κ B)通路,减少肝脏组织 P65 蛋白表达,降低炎症水平有关[33]。对 II 型糖尿病动物模型,黄芪多糖可缓解胰岛素耐受,改善脂肪肝[34]-[36],其与减少肝内质网应激、提高胰岛素敏感性[37],提高肝脏抗氧化能力[38],减少肝脏糖原合成激酶 3 的表达与活性有关[35] [36]。在抗癌方面,黄芪多糖注射液可提高原发性肝癌患者单纯肝动脉栓塞化疗效果,提高患者生活质量,延长生存时间[39]。在小鼠肝癌移植瘤模型中,黄芪多糖可增加 TNF- α 和 IFN- γ 的表达,增强机体免疫功能,发挥体内抗肿瘤作用[40]。在抗病毒方面,黄芪多糖可以作为抗乙型肝炎病毒疫苗佐剂,能够显著地提高乙型肝炎亚单位疫苗的体液免疫水平和细胞免疫水平[41] [42]。

3. 黄芪单体成分研究

3.1. 黄芪甲苷

黄芪皂苷 IV 也称为黄芪甲苷,对不同类型的肝损伤模型都具有一定的保护作用。如在猪血清诱导的大鼠肝纤维化模型中[43],黄芪甲苷可通过抑制 TGF- β /Smad 通路和 PGE2-EP2-cAMP (前列腺素 E2-前列腺素受体 2-环磷酸腺苷)信号转导,缓解肝脏氧化应激状态,抑制 HSC 增殖并促进其凋亡,从而抑制胶原合成。体外实验表明其抗纤维化机制还与影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)p38 磷酸化,诱导核转录相关因子(Nrf2)表达,升高细胞谷胱甘肽水平,抑制 HSC 活化,降低氧化应激水平,降低胶原及 α -SMA 表达有关[44]。黄芪甲苷可通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达,抑制炎症反应发生,增加超氧化物歧化酶(SOD)活性,从抗炎抗氧化方面对脂多糖诱导的肝细胞损伤产生保护作用[45]。在脂多糖联合卡介苗或 D-半乳糖胺诱导的肝损伤模型上,黄芪甲苷可通过激活 Nrf2 通路,减轻氧化应激所致急性肝损伤,抑制肝细胞凋亡,产生保肝作用[46] [47]。黄芪甲苷可通过抑制促凋亡基因的表达,抑制凋亡信号的传导,抑制肝细胞凋亡[48],也可通过抑制 NF- κ B 信号通路,上调糖皮质激素受体表达,预防缺血再灌注损伤[49] [50]。黄芪甲苷具有抗病毒能力,对感染乙型肝炎病毒(HBV)的 HepG2 2.2.15 细胞,黄芪甲苷能抑制 HBV 抗原的分泌,降低乙型肝炎表面抗原和乙型肝炎 e 抗原[51]。在糖代谢方面,黄芪甲苷通过抑制肝糖原磷酸化酶和葡萄糖-6-磷酸酶的活性,调节肝脏内糖原的代谢[52]。

3.2. 芒柄花素

芒柄花素是黄芪总黄酮的主要成分之一, 目前关于芒柄花素单体的研究较少。芒柄花素可改善去势后高脂饮食大鼠血脂紊乱, 可能与植物雌激素样作用和上调雌激素受体 β 有关[53]。高脂饮食诱导动物模型中, 芒柄花素及其衍生物可降低炎症水平[54], 降低血清和肝脏中胆固醇含量[55], 具有降脂保肝作用。

3.3. 毛蕊异黄酮

毛蕊异黄酮是黄芪总黄酮中另一种主要活性成分。毛蕊异黄酮对四氯化碳所致小鼠肝损伤模型具有保护作用, 机制与其诱导 FXR 和 STAT3 通路有关, 通过 FXR 抑制剂和分子对接实验也确认了毛蕊异黄酮可促进 FXR 靶基因表达, 增加 STAT3 的酪氨酸磷酸化及其靶基因的表达, 发挥抗肝损伤作用[56]。体外细胞实验中, 毛蕊异黄酮可抑制 HSC 的增殖, 抑制 TGF- β 诱导的 HSC 的 α -SMA 和 I 型胶原的表达, 上调 PPAR γ 的表达及核转位, PPAR γ 拮抗剂可阻断毛蕊异黄酮对 HSC 活化的抑制作用, 表明毛蕊异黄酮的抗肝纤维化作用与其诱导 PPAR γ 信号通路有关[57]。

4. 总结与展望

黄芪作为一种常用中药, 具有多种药理活性, 药理学研究表明, 黄芪有效组分及主要成分在体内外水平均具有保肝作用, 所采用的实验方法和可能的作用机制概括见附录。主要机制可能与其影响 TGF- β /Smad 通路、notch 通路、MAPK 通路、Nrf2 通路、NF- κ B 通路、PPAR γ 通路及 FXR 信号通路等相关。但是, 黄芪有效组分或主要成分研究中, 也存在部分成分的保肝机理尚未完全清楚, 甚至得出矛盾结论[54][56][57]。鉴于黄芪有效组分及主要成分是黄芪保肝的有效物质基础, 增加对这些组分或成分的进一步研究很有必要, 为黄芪保肝作用的研究和临床应用提供重要参考。

基金项目

国家自然科学基金资助项目(81503343)。

参考文献 (References)

- [1] 毛颖婕, 徐彭, 刘清华, 等. 肝损伤的中药治疗研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(1): 91-94.
- [2] 王融冰. 肝病的中医药治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 2-6.
- [3] 张凯, 朱肖鸿. 黄芪补肝气传统机理探究[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(2): 143-144.
- [4] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1977: 222-226.
- [5] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3203-3207.
- [6] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1246-1249.
- [7] 王一丹, 韩涛, 宁艳梅. 黄芪治疗慢性肝病的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(12): 2204-2206.
- [8] 张莎莎, 张旭, 吕文良. 黄芪防治肝纤维化的研究现状[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11): 2384-2387.
- [9] 王文祥, 熊晓滨. 黄芪总皂苷提取物对牛血清白蛋白致大鼠肝纤维化作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 277-280.
- [10] 朱虹, 吴强, 杨雁, 等. 黄芪总苷对血吸虫卵抗原活化的肝星状细胞增殖与胶原合成的影响[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(5): 555-558.
- [11] Gui, S.Y., Wei, W., Wang, H., et al. (2006) Effects and Mechanisms of Crude Astragalosides Fraction on Liver Fibrosis in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **103**, 154-159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2005.07.025>
- [12] Mu, Y.P., Zhang, X, Li, X.W., et al. (2015) Astragaloside Prevents BDL-Induced Liver Fibrosis through Inhibition of Notch Signaling Activation. *Journal of Ethnopharmacology*, **169**, 200-209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.04.015>
- [13] 吴强, 杨雁, 薛绍礼, 等. 黄芪总苷对肝星状细胞增殖和合成胶原的抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(8):

892-895.

- [14] 李淑萍, 许晓燕, 孙箴, 等. 黄芪多糖和黄芪总甙调控 LX-2 细胞因子分泌[J]. 浙江大学学报(医学版), 2007, 36(6): 543-548.
- [15] 刘明华, 任美萍, 陈健平, 等. 黄芪皂苷抗肿瘤活性研究[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 68-70.
- [16] 许杜娟, 吴强, 杨雁, 陈敏珠. 黄芪总苷的抑瘤作用及其作用机制[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(7): 823-826.
- [17] 黄熠, 胡火珍. 黄芪总苷对肝癌 BEL-7402 细胞株的抑制作用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1261-1262.
- [18] 杨雁, 陈敏珠. 黄芪总苷对肝癌细胞凋亡及 wtp53 基因表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(4): 447-451.
- [19] 沈文梅, 王成彬, 汪德清, 等. 黄芪总黄酮对失血性休克再灌注肝损伤的防护作用[J]. 中国药理学通报, 1997, 13(6): 532-534.
- [20] 汪德清, 丁保国, 马艳青, 等. 黄芪总黄酮对扑热息痛所致小鼠肝损伤防护作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(7): 483-486.
- [21] 汪德清, 田亚平, Neil, T.G., 等. 黄芪总黄酮抗肝损伤作用初探[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 6(25): 149-151.
- [22] 麦静愔, 汪美凤, 侯天禄, 等. 黄芪总黄酮抑制肝硬化大鼠肝组织脂肪酶和环氧化酶 2 表达[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(3): 274-277.
- [23] 侯天禄, 汪美凤, 麦静愔, 等. 黄芪总黄酮对肝硬化大鼠肝组织转化生长因子 β I 型膜受体表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(5): 293-295.
- [24] 汪美凤, 麦静愔, 陈高峰, 等. 黄芪总黄酮对二甲基亚硝胺肝硬化大鼠肝组织 PPAR γ 和 FXR 表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(5): 231-234.
- [25] 张冬青, 汪德清. 应用蛋白质组学方法研究黄芪总黄酮对人肝癌细胞的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2009, 10(1): 26-29.
- [26] 张晨, 黄进, 詹菲, 张进. 黄芪多糖对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 世界中医药, 2015, 10(6): 887-890.
- [27] 黄进, 张晨, 詹菲, 张进. 黄芪多糖对肝纤维化大鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2184-2186.
- [28] 徐方明, 过建春, 包剑锋, 等. 黄芪多糖对继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型 TGF- β _1 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 1026-1209.
- [29] 钟振东, 苏娟, 何永亮. 黄芪多糖治疗免疫性肝损伤作用机理研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1155-1156.
- [30] 李天一, 汪丽佩, 吴国琳. 黄芪多糖对免疫性肝损伤小鼠免疫调节的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1): 25-27.
- [31] 李天一, 吴国琳, 汪丽佩. 黄芪多糖对免疫性肝损伤小鼠协同刺激分子的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 529-531.
- [32] 罗成, 沈娜. 黄芪多糖对 CLP 诱导的脓毒症小鼠急性肝损伤 MDA、caspase-3 和 ICAM-1 的影响研究[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(11): 1641-1646.
- [33] 王忠利, 王洪新, 鲁美丽. 黄芪多糖对脂多糖诱导肝细胞损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 85-88.
- [34] Juan, Y.C., Kuo, Y.H., Chang, C.C., *et al.* (2011) Administration of a Decoction Of Sucrose- and Polysaccharide-Rich Radix Astragali (*Huang Qi*) Ameliorated Insulin Resistance and Fatty Liver but Affected Beta-Cell Function in Type 2 Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, Article ID: 349807. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/349807>
- [35] 毛先晴, 欧阳静萍. 黄芪多糖对饮食诱导小鼠肝脏胰岛素抵抗的预防作用[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(11): 2222-2225.
- [36] 毛先晴, 欧阳静萍, 吴柯, 等. 黄芪多糖对糖尿病 KKAy 小鼠肝脏脂肪变性的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(4): 233-236.
- [37] Mao, X.Q., Wu, Y., Wu, K., *et al.* (2007) Astragalus Polysaccharide Reduces Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress and Restores Glucose Homeostasis in a Diabetic KKAy Mouse Model. *Acta Pharmacologica Sinica*, 28, 1947-1956. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00674.x>
- [38] 汪佳佳, 毕会民, 刘敏, 秦健. 黄芪多糖对 KKAy 小鼠血糖和肝脏抗氧化能力的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(5): 5-7.
- [39] 马莹, 李润琴, 贾建伟, 等. 注射用黄芪多糖联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 中草药, 2008, 39(12): 1856-1858.

- [40] 许杜娟, 陈敏珠. 黄芪多糖的抑瘤作用及其机制[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(10): 923-925.
- [41] 陈小兵. 黄芪多糖作为佐剂对乙型肝炎疫苗免疫反应影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2010.
- [42] 赵冰. 黄芪多糖作为乙肝病毒 DNA 疫苗佐剂对小鼠免疫反应的影响[D]: [硕士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2011.
- [43] Liu, H., Wei, W., Sun, W.Y. and Li, X. (2009) Protective Effects of Astragaloside IV on Porcine-Serum-Induced Hepatic Fibrosis in Rats and *in Vitro* Effects on Hepatic Stellate Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, **122**, 502-508. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2009.01.035>
- [44] Li, X., Wang, X., Han, C., *et al.* (2013) Astragaloside IV Suppresses Collagen Production of Activated Hepatic Stellate Cells via Oxidative Stress-Mediated p38 MAPK Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **60**, 168-176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.027>
- [45] 佟宇, 王晶. 黄芪甲苷对脂多糖诱导肝细胞损伤保护作用[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(6): 753-755.
- [46] 刘丽. 黄芪甲苷对 D-GalN/LPS 诱导小鼠急性肝衰竭模型 Nrf2/HO-1 和 Bcl-2/Bax 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2014.
- [47] 龚晓男, 王晶. 黄芪甲苷对免疫性肝损伤大鼠保护作用[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(5): 634-636.
- [48] 李铁成, 马宝丰, 李德生, 等. 黄芪甲苷对大鼠肝缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 天津中医药, 2014, 31(10): 621-623.
- [49] Cheng, M.X., Chen, Z.Z., Cai, Y.L., *et al.* (2011) Astragaloside IV Protects against Ischemia Reperfusion in a Murine Model of Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, **43**, 1456-1461.
- [50] 武传星, 陈学敏, 朱峰, 江勇. 黄芪甲苷预处理对小鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(9): 747-750.
- [51] Wang, S., Li, J., Huang, H., Gao, W., Zhuang, C., Li, B., Zhou, P. and Kong, D. (2009) Anti-Hepatitis B Virus Activities of Astragaloside IV Isolated from Radix Astragali. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **32**, 132-135.
- [52] Lv, L., Wu, S.Y., Wang, G.F., *et al.* (2010) Effect of Astragaloside IV on Hepatic Glucose-Regulating Enzymes in Diabetic Mice Induced by a High-Fat Diet and Streptozotocin. *Phytotherapy Research*, **24**, 219-224.
- [53] 幸奠霞, 薛存宽, 黄畦, 等. 刺芒柄花素对大鼠血脂及肝脏雌激素受体的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(18): 1558-1561.
- [54] Andersen, C., Schjoldager, J.G., Tortzen, C.G., *et al.* (2013) 2-Heptyl-Formononetin Increases Cholesterol and Induces Hepatic Steatosis in Mice. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 926942. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/926942>
- [55] 王秋亚, 孟庆华, 张尊听, 等. 芒柄花素磺化物的合成、溶解性能及降脂保肝活性[J]. 药学学报, 2009, 44(4): 386-389.
- [56] Chen, X., Meng, Q., Wang, C., *et al.* (2015) Protective Effects of Calycosin against CCl₄-Induced Liver Injury with Activation of FXR and STAT3 in Mice. *Pharmaceutical Research*, **32**, 538-548. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-014-1483-3>
- [57] 平键, 陈红云, 周扬, 等. 毛蕊异黄酮上调过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ 抑制大鼠肝星状细胞活化的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2383-2388.

附 录

表：黄芪有效组分及主要成分保肝作用研究的实验方法和可能的作用机制

有效组分或 主要成分	保肝药效	实验方法				可能作用机制	参考文献
		动物	动物造模方法	细胞	细胞造模方法		
黄芪总皂苷	抗肝纤维化	大鼠	药物或其他外源性物质诱导, 胆管结扎	HSC	混合培养基诱导	调节 TGF- β /Smad 通路和 notch 通路, 抑制 HSC 活化和增殖, 抑制细胞内 TNF- α 、TGF- β 和 α -SMA 的产生, 上调 MMP2、MMP9 及 IL-10 分泌, 抑制胶原合成, 抑制胆管上皮细胞的异常增生, 清除氧自由基	[9]-[14]
	抗肝癌	小鼠	肿瘤移植	肝癌细胞	/	细胞周期阻滞和诱导凋亡, 上调 p53 基因表达	[15]-[18]
黄芪总黄酮	抗肝纤维化 肝硬化	大鼠	DMN	/	/	调节 PPAR γ 通路, 激活 FXR 信号通路, 抑制脂肪酸转位酶和环氧合酶 2 表达, 降低肝组织 TGF- β	[22]-[24]
	抗缺血再灌注损伤	兔	手术	/	/	清除氧自由基	[19]
	抗药物性肝损伤	小鼠	对乙酰氨基酚	/	/	清除氧自由基	[20] [21]
	抗肝癌	/	/	肝癌细胞	/	抑制肿瘤细胞增殖, 改变细胞内某些蛋白的表达	[25]
	抗肝纤维化	大鼠 小鼠	药物或其他外源性物质诱导, 胆管结扎	HSC	/	抑制 TGF- β /Smad 通路, 抑制 COL- I 和 α -SMA 表达, 促进 MMP2 分泌, 保护正常肝组织的基底膜样细胞间质, 修复受损肝纤维化组织	[14] [26]-[28]
黄芪多糖	抗免疫性肝损伤	小鼠	药物诱导	/	/	抑制 NF- κ B 通路, 抑制 TNF- α 和骨桥蛋白产生, 降低炎症水平和肝细胞损伤; 影响协同刺激分子, 调节免疫功能	[29]-[31]
	抗脓毒症诱导肝损伤	小鼠	脓毒症	/	/	免疫调节, 炎症抑制	[32]
	抗脂多糖诱导肝损伤	/	/	原代肝细胞	脂多糖	抑制 NF- κ B 信号通路, 抑制 p65 表达增加和 I κ B α 表达降低, 降低炎症水平	[33]
	抗乙肝病毒	小鼠	注射抗原	/	/	上调 TLR2 和 TLR4 的表达, 以及下调 TGF- β 和 Foxp3 的表达, 促进免疫小鼠树突状细胞成熟, 提高 T 辅助细胞活性	[41] [42]
	抗肝癌	小鼠	肿瘤移植	肝癌细胞	/	提高 TNF- α 或 INF- γ 水平, 增强机体免疫功能	[39] [40]
	调节肝糖原	小鼠 大鼠	自发, 或高脂饮食和 STZ 诱导	HepG2	高糖诱导	抗氧化、减少肝脏糖原合成酶激酶 3 蛋白表达和活性、减少肝内质网应激, 提高胰岛素敏感性和信号转导, 维持糖稳态	[34]-[38]
	抗肝纤维化	大鼠 小鼠	药物诱导	HSC	猪血清, TGF- β , PDGF-BB	诱导 Nrf2 表达, 降低氧化应激水平, 抑制 TGF- β /Smad 通路和 PGE2-EP2-cAMP 信号转导, 或在 p38 MAPK 磷酸化的参与下抑制 HSC 增殖并促进其凋亡, 抑制胶原、 α -SMA 表达	[43] [44]

Continued

	抗免疫性肝损伤	大鼠 小鼠	药物诱导	/	/	诱导 Nrf2 通路,减轻氧化应激所致急性肝损伤,抑制肝细胞凋亡,抗炎抗氧化	[46] [47]
	抗脂多糖诱导肝损伤	/	/	原代肝细胞	脂多糖	抑制 NF- κ B 通路,降低炎症水平	[45]
	抗缺血再灌注	大鼠 小鼠	手术	kupffer 细胞	/	抑制 NF- κ B 通路,降低炎症水平,上调糖皮质激素受体表达,抑制肝细胞凋亡	[48]-[50]
	抗乙肝病毒	鸭	注射抗原	HepG2	感染 HBV	抑制乙型肝炎病毒抗原的分泌	[51]
	调节肝糖原	小鼠	高脂饮食和 STZ 诱导	/	/	抑制肝糖原磷酸化酶和葡萄糖-6-磷酸酶的活性	[52]
芒柄花素	抗糖尿病肝损伤	小鼠	自发,或高脂饮食诱导;手术切除卵巢	/	/	上调雌激素受体表达,降低炎症和肝损伤指标	[53]-[55]
毛蕊异黄酮	抗肝纤维化	小鼠	四氯化碳	HepG2, HSC	/	诱导 PPAR γ 信号通路,促进 FXR 和 STAT3 通路活化,抑制 HSC 增殖和活化	[56] [57]