

Research Advance in the Effect and Mechanism of Active Compounds of *Sedum sarmentosum* on Improving Liver Injury

Yifan Zhang¹, Kaiyue Tang¹, Haiyan Song^{1,2*}

¹Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²China-Canada Centre of Research for Digestive Diseases, Shanghai
Email: *songhy@126.com

Received: Dec. 24th, 2018; accepted: Jan. 2nd, 2019; published: Jan. 9th, 2019

Abstract

Liver injury is the result of a variety of acute and chronic liver diseases. Persistent liver damage can cause end-stage liver diseases such as liver fibrosis, cirrhosis, liver failure, and even liver cancer. As a traditional Chinese medicine with the function of protecting liver and lowering enzyme, *Sedum sarmentosum* is widely used in clinical application to treat many kinds of liver diseases, such as damp-heat jaundice, acute and chronic hepatitis. The effective ingredients of *Sedum sarmentosum* in alleviating liver injury include asioid, *Sedum sarmentosum* total flavonoids, quercetin, hyperoside, etc. They mainly alleviate liver injury by regulating oxidative stress, inflammatory signaling pathway, disorder of glycolipid metabolism, activation of stellate cells and cell regeneration. In this paper, the effects and mechanisms of *Sedum sarmentosum* and its active compounds on improving liver injury in recent years were reviewed, in order to be helpful to develop new, effective medicine with defined components for clinical treatment of liver injury.

Keywords

Liver Injury, Hepatitis, *Sedum sarmentosum*, Active Compound

垂盆草有效成分改善肝损伤的作用和机制研究进展

张一凡¹, 汤凯悦¹, 宋海燕^{1,2*}

¹上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所, 上海

²中加联合脾胃病研究中心, 上海

*通讯作者。

Email: *songhy@126.com

收稿日期: 2018年12月24日; 录用日期: 2019年1月2日; 发布日期: 2019年1月9日

摘要

肝损伤是多种急慢性肝脏疾病的病变结果, 持续的肝脏损害, 可造成肝脏纤维化、肝硬化、肝衰竭、甚至肝癌等终末期肝脏病。垂盆草为具有保肝降酶功效的中药药材, 在临床应用广泛, 用于治疗湿热黄疸、急慢性肝炎等多种肝脏疾病。垂盆草减轻肝损伤作用的有效成分包括垂盆草苷、垂盆草总黄酮、槲皮素、金丝桃苷等, 主要通过调节氧化应激、炎症信号通路、糖脂代谢紊乱、星状细胞活化、细胞再生等机制减轻肝损伤。本文就近年来垂盆草及其有效成分改善肝损伤的作用和相关机制进行综述, 以期推动新型、有效的、具有明确组分的药物的研发, 为临床治疗肝损伤提供更安全有效的制剂和方案。

关键词

肝损伤, 肝炎, 垂盆草, 有效成分

Copyright © 2019 by author(s) 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

1. 引言

肝脏是腹腔内最大的实质性器官, 担负人体的重要生理功能。肝损伤为多种肝脏疾病的病变结果, 其中病毒性、酒精性、物理性、化学性、环境性及代谢性等肝损伤为目前严重的多发疾病[1]。肝脏损害持续, 可致细胞弥漫性变性和坏死、肝纤维化出现, 肝脏肿胀、渗出和充血, 如不及时治疗, 可造成肝硬化、肝衰竭、甚至肝癌等终末期肝脏病[2]。我国每年有近 28 万人死于肝硬化、肝癌等肝脏相关的疾病, 给社会带来极大负担[1]。

肝损伤诱因较多, 但其机制主要包括增加的炎症因子和氧化应激[3]。持续的病毒感染和内毒素血症刺激单核/巨噬细胞分泌 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子。TNF- α 可诱导肝脏施瓦茨曼(Schwartzman)过敏反应和免疫病理反应, 还可直接介导肝细胞凋亡。IL-1 β 可增加肝细胞对 TNF- α 的敏感性, 加重 TNF- α 介导的肝损害。肝损伤时细胞色素 P450 2E1 (Cytochrome P450 2E1, CYP2E1)增加促进氧自由基产生, 可氧化细胞内脂质和蛋白, 导致肝细胞结构与功能的破坏。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化产物, 其增高与脂质过氧化物清除剂减少有关, 其中最主要的是超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)。SOD 的功能不足导致自由基清除障碍, 是细胞损伤的重要原因之一。

目前临床上针对各种肝病, 除病因治疗, 多同时进行减轻肝损伤的保肝降酶治疗, 以改善其临床症状, 减慢疾病进展。中国传统医学利用中药进行保肝治疗, 具有较好的临床疗效[4]。其中垂盆草为保肝降酶中药复方中的重要药材, 在临床应用广泛。垂盆草属景天科植物, 新鲜或干燥全草入药, 味甘、淡, 性凉, 归肝、胆、小肠经, 功效为利胆退黄、清热解暑。《四川中药志》中记载: 治喉头红肿, 消脓肿。用于治疗湿热黄疸, 小便不利, 痈肿疮疡, 急、慢性肝炎等。现代药理学研究证实, 垂盆草具有保肝降酶、免疫调节、抗肿瘤、增强肌力、抗脂质过氧化、抑菌等作用, 尤其有较好的降低谷丙转氨酶(Alanine Aminotransferase, ALT)的功效, 故临床多用于治疗各种急慢性肝病。以垂盆草全草制作的垂盆草冲剂临

床应用可有效改善非酒精性脂肪性肝病和慢性乙肝患者的症状,降低血清转氨酶[5][6]。动物实验表明垂盆草对损伤的肝细胞有保护和修复作用,能促进肝细胞再生、逐步恢复肝功能。对 CCl₄ 诱导的大鼠急性肝损伤进行药物干预,垂盆草组显著改善肝功能生化指标,上调肝组织 SOD 水平,降低肝组织 NO 的含量,提示垂盆草可通过调节体内抗氧化酶水平发挥抗氧化功效[7]。

2. 垂盆草有效成分改善肝损伤的作用及机制

中草药包含多种化合物,并通过多靶点发挥作用。研究人员从垂盆草中分离得到的化合物主要有生物碱、氰苷、甾体及其苷类、黄酮及其苷类、三萜、挥发油、糖类等。其中部分有效成分可通过抑制肝组织炎性浸润、减少肝细胞损伤达到保肝的效果[8]。本文列举其中具有减轻肝损伤作用的几种化合物的保肝作用和相关机制。

2.1. 垂盆草苷

垂盆草苷是从垂盆草中分离得到,有实验表明其为治疗肝炎的有效成分[9]。给予 SD 大鼠 80 mg/kg 的 α -茶基异硫氰酸盐灌胃,制备肝内胆淤积模型,并于造模当日给予垂盆草苷(15, 30, 60 mg/kg),连续灌胃 7 天。实验结果提示,模型组大鼠血清中各项生化指标水平明显升高,垂盆草苷可显著下调肝功能生化指标以及肝组织匀浆中髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)水平,表明垂盆草苷具有减轻炎细胞浸润和保护肝细胞功能的作用[10]。用 LPS (10 ug/kg)和 D-GalN (700 mg/kg)联合腹腔注射,诱导小鼠爆发性肝衰竭,在造模前 12 h、1 h 腹腔给药垂盆草苷(25, 50, 100 mg/kg)。造模 24 h 后,模型组致死率达 100%,垂盆草苷组致死率呈剂量依赖性降低;模型组血清转氨酶水平急剧升高, TNF- α 水平在造模 1 h 时达到峰值,造模 6 h 时肝组织 TUNEL 染色可见大量阳性染色细胞;垂盆草苷减轻转氨酶的升高,减少 TUNEL 阳性染色细胞,通过下调 TNF- α 和 Toll 样受体 4 (Toll-like Receptor 4, TLR4)的表达控制炎症,并抑制 c-Jun NH(2)-末端激酶、细胞外信号调节激酶和 p38 激酶的活化减少肝细胞凋亡,从而发挥保护小鼠免受致死性肝损伤的作用[11]。

2.2. 黄酮及其苷类

垂盆草药物保肝作用可能与所含酚羟基有关[12],而黄酮、酚类物质含有丰富的酚羟基,具有较强的抗氧化能力,在肝损伤过程中发挥着重要作用。

2.2.1. 垂盆草总黄酮

研究表明,垂盆草总黄酮(*Sedum sarmentosum* Total Flavonoids, SSTF)是垂盆草中重要的保肝降酶活性成分之一。潘等人分离总黄酮得到 8 种单体成分,包括金丝桃苷、5,4'-二羟基-8,3'-二甲氧基黄酮-3,7-二-O- β -D-葡萄糖苷、苜蓿苷、槲皮素等[13]。

潘金火等通过 CCl₄ 诱导肝脏毒性损伤,检测 SSTF 的保肝作用。结果显示垂盆草总黄酮成分可降低小鼠血清转氨酶,对肝脏有明显的保护作用[14]。SSTF 可以提高细胞活性,改善受损细胞形态,保护对乙酰氨基酚(Acetaminophen, APAP)药物诱导损伤的肝细胞[15]。此外, SSTF 能显著降低层粘连蛋白(Laminin, LN)、透明质酸酶(Hyaluronan, HA)水平,起到抗肝纤维化作用[16]。研究发现, SSTF 不仅能抑制 HSC-T6 细胞的增殖,也能通过调节凋亡蛋白诱发 HSC-T6 凋亡,而起到抗肝纤维化作用[17]。

2.2.2. 槲皮素

垂盆草的黄酮类成分中,槲皮素具有较强的保肝作用[13]。槲皮素存在于多种植物中,是多种中药的活性成分,其药理活性包括增强免疫功能、抗菌、抗病毒等。研究表明槲皮素通过清除自由基、抗氧化、抗乙肝病毒、改善代谢紊乱、抗肝纤维化、促进肝细胞再生、抑制炎症因子等发挥保护肝脏降低损伤的

药理作用[18]。

槲皮素体内抗氧化作用主要表现在对缺血再灌注损伤具有明显的保护作用, 体外抗氧化作用主要包括直接清除活性氧自由基、螯合 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 等金属离子、抑制低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein, LDL)及 DNA 氧化损伤[19]。缺血再灌注损伤发生在器官移植和肝切除等许多临床情况下, 导致氧化应激和免疫激活。血红素加氧酶-1 (Heme Oxygenase-1, HO-1)是血红素降解途径中的限速步骤, 具有重要的细胞保护作用。实验结果提示槲皮素通过上调 HO-1 发挥抗缺血再灌注(Ischemia-Reperfusion, I/R)损伤的作用[20]; 并且通过抑制 ERK/NF- κ B 通路, 抑制肝缺血再灌注诱导的细胞凋亡和自噬[21]。在氧化应激模型[22]和酒精性氧化肝细胞损伤实验中[23] [24], 槲皮素可能通过激活 Nrf2-ARE 通路, 增加下游 HO-1、醌氧化还原酶 1 (Quinone Oxidoreductase, NQO1)、人谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit, GCLC)的表达, 提高组织内 SOD、谷胱甘肽(Glutathione, GSH)含量, 促进活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的清除[25], 减轻肝脏组织脂质过氧化, 从而明显提高细胞存活率, 减少细胞凋亡。

槲皮素可调节糖脂代谢、自噬从而减轻细胞损伤。槲皮素可上调低表达的硬脂酰辅 A 去饱和酶 1 (Stearoyl-CoA Desaturase-1, SCD1)和下调肝 X 受体 α (Liver X Receptor α , LXR- α)改善非酒精性脂肪肝(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)模型大鼠的肝脂代谢[26]; 缓解 NAFLD 模型鼠炎症因子失衡[27]。在体外实验中, 槲皮素提高了氧化型低密度脂蛋白诱导后 RAW264.7 的细胞活力, 其机制可能是通过上调 ATP 结合盒转运体 1 (ATP-Binding Cassette Transporter 1, ABCA1)、ATP 结合盒亚家族 G 成员 1 (ATP-Binding Cassette Sub-Family G Member 1, ABCG1)、LXR- α 和下调脯氨酸转化酶底物酶/Kexin 9 型 (Pro-Protein Subtilisin Kexin-9, PCSK 9)、p53、p21 和 p16, 抑制细胞脂滴形成, 减少细胞损伤[28]。另外, 槲皮素通过上调 SIRT1 蛋白表达及激活 AKT 信号通路, 调节糖脂代谢, 抑制炎症因子的表达[29]; 也可通过增强线粒体自噬, 减轻乙醇诱导的线粒体损伤, 为酒精性肝病的预防提供了一种治疗策略[30]。

槲皮素也具有抗肝纤维化作用。在 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化研究中, 槲皮素改善肝损伤的病理变化, 降低血清 HA、LN、IV 型胶原(Type IV Collagen, IV-C)和 III 型前胶原肽(Procollagen Type III Peptide, PIIIP)的含量, 调节凋亡蛋白、炎症因子和肝星状细胞的活化标志。其机制可能是通过调节 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ /NF- κ B、p38 MAPK 抗炎信号通路、Bcl-2/Bax 抗凋亡信号通路防止肝细胞凋亡, 从而保护肝脏、抗纤维化[31]。槲皮素还可通过抑制 PDGF 和 TGF- β 1, 抑制 HSC-T6 细胞增殖和胶原合成[32]; 另外有研究显示槲皮素通过 TGF- β 1/Smads 和 PI3K/AKT 途径减少自噬, 抑制肝星状细胞活化[33], 预防肝纤维化。

在三硝基甲苯(2,4,6-trinitrotoluene, TNT)染毒小鼠实验结果中, 槲皮素灌胃明显减轻肝损伤程度, 同时槲皮素还可促使病损肝组织的肝细胞再生[34]。

槲皮素被认为是治疗急性肝损伤的一种肝保护剂, 具有较强的抑制炎症的作用。用 LPS/D-GalN 诱导小鼠模拟急性肝损伤, 槲皮素预处理可显著降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎性细胞因子的产生, 抑制被诱导的 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的激活和凋亡相关蛋白的表达[35]。槲皮素也可通过抑制 NOX4、COX-2 和 iNOS 的表达, 进一步抑制促炎细胞因子的表达, 从而减轻刀豆蛋白 A 诱导小鼠急性肝损伤[36]。在急性酒精性损伤中, 槲皮素上调 IL-10 和 HO-1 的表达, 从而抑制 NLRP 3 炎症体的活化和炎症因子的分泌[37]; 或是通过 PI3K/Akt/NF- κ B 和 STAT3 途径, 降低炎症因子及凋亡蛋白表达, 保护受损的肝组织, 调节转氨酶水平[38]。除此之外, 有大量实验验证槲皮素通过抑制 TLR4 的表达, 显著抑制 CCl_4 或高糖诱导的 NF- κ B 激活, 降低 iNOS 的释放, 减少炎症因子和 NO 水平, 从而减轻肝损伤[39] [40]。另外, 槲皮素通过 Tim-3 和 TLR 4-MyD 88-NF- κ B 途径恢复 Th17/Treg 平衡[41], 或是激活 Nrf 2/ARE 信号通路, 保护小鼠肝脏免受雷公藤内酯醇诱导的免疫性肝损伤[42]。也可通过调控 SIRT1, 抑制 CCl_4 诱导的小鼠肝组织 NF- κ B 炎症信号通路的激活发挥保肝作用[43]。

2.2.3. 金丝桃苷

金丝桃苷(Hyperin, Hyp)作为黄酮醇苷类化合物,具有多种药理作用,如镇痛、抗氧化、保护心肌和肝脏、抗乙型肝炎作用[44]。在刀豆蛋白 A (Concanavalin A, Con A)诱导小鼠免疫性肝损伤实验中,给予金丝桃苷干预明显减轻肝组织病理损伤,降低血清转氨酶,肝脏组织 MDA 含量降低, SOD 活性升高,炎症因子显著下调,以及 CD3+、CD4+和 CD8+T 细胞显著升高,提示 Hyp 减轻小鼠免疫性肝损伤的机制可能与清除自由基、抑制炎症因子释放、调节 T 细胞亚群平衡有关[45]。黄明春[46]等的研究也证明金丝桃苷通过其抗氧化活性减轻 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤。乔靖怡等人证明在乙醇所致的小鼠急性酒精性肝损伤实验中,模型组血清转氨酶、甘油三酯、胆固醇水平显著升高,MDA 含量升高, SOD 活性降低,肝组织切片可见肝索排列紊乱,肝细胞水肿增大,有明显的脂肪变性,伴肝细胞坏死和炎症细胞浸润现象;给予金丝桃苷组,上述肝功能生化指标显著下降, SOD 水平升高,MDA 含量降低,肝组织脂肪变性明显减轻,伴点状坏死和少量炎症细胞浸润。金丝桃苷可能通过抗氧化作用和抑制脂质过氧化损伤而发挥保肝作用[47]。还有研究发现, Hyp 通过磷酸化 ERK 和 p38,促使 Nrf2 核易位,从而激活 AREs,上调 HO-1 以抵抗 H₂O₂ 对人肝细胞 L02 的氧化应激损伤[48]。

3. 结语

垂盆草是保肝中药复方中的重要药材,同时以其单药做成的垂盆草片、垂盆草冲剂等成药制剂也在临床中广泛应用,在急慢性肝炎治疗中具有一定疗效。目前已发现包括槲皮素等重要有效成分有抗肝损伤活性,但相关药理机制、药理毒理等还有待完善。对垂盆草有效化合物成分的分析和各成分的作用靶点及机制的探索,对其开发利用具有重要意义,可推动新型、有效、具有明确化合物成分的药物研发,为临床治疗肝损伤提供更安全有效的制剂和方案。

基金项目

国家自然科学基金(81573894),上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目。

参考文献

- [1] Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J., *et al.* (2018) Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of Hepatology*, **70**, 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- [2] 蔡卫民. 肝脏炎症→纤维化→癌轴分子生物学研究的某些进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(10): 799-800.
- [3] Li, S., Hong, M., Tan, H.Y., *et al.* (2016) Insights into the Role and Interdependence of Oxidative Stress and Inflammation in Liver Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 4234061. <https://doi.org/10.1155/2016/4234061>
- [4] Zhao, C.Q., Zhou, Y., Ping, J., *et al.* (2014) Traditional Chinese Medicine for Treatment of Liver Diseases: Progress, Challenges and Opportunities. *Journal of Integrative Medicine*, **12**, 401-408. [https://doi.org/10.1016/S2095-4964\(14\)60039-X](https://doi.org/10.1016/S2095-4964(14)60039-X)
- [5] 赵珂佳, 杨丹红. 垂盆草冲剂治疗非酒精性脂肪性肝病 31 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(8): 618.
- [6] 杨海燕. 垂盆草冲剂治疗慢性乙肝 200 例临床观察[J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2005, 18(1): 44.
- [7] 董亚男, 陈逸云, 叶青艳, 等. 不同剂型的垂盆草对急性肝损伤大鼠的防治作用[J]. 药物评价研究, 2013, 36(6): 426-430.
- [8] 秦枫. 中药免疫抑制活性成分的研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学动物科学学院, 2005.
- [9] 诸国华, 周启霆. 垂盆草苷的合成[J]. 药学学报, 1999, 34(1): 38-38.
- [10] 龙安子, 郑俊霞, 刘蕊, 等. 垂盆草苷对实验性幼年大鼠肝内胆汁淤积的干预作用[J]. 辽宁医学杂志, 2018(2): 23-25.
- [11] Lian, L.H., Jin, X., Wu, Y.L., *et al.* (2010) Hepatoprotective Effects of *Sedum sarmentosum* on D-Galactosamine/Lipopolysac

- Charide-Induced Murine Fulminant Hepatic Failure. *Journal of Pharmacological Sciences*, **114**, 147-157. <https://doi.org/10.1254/jphs.10045FP>
- [12] 闫冰, 丁安伟, 张丽, 等. 二至丸提取物对小鼠四氯化碳急性肝损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(22): 3080-3083.
- [13] 潘金火, 潘萍. 垂盆草总黄酮中 8 种单体成分对肝细胞的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(19): 1621-1623.
- [14] 潘金火, 潘萍. 垂盆草总黄酮的保肝降酶作用及其化学成分的鉴别研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1930-1934.
- [15] 蒋志涛, 王雪, 王建春, 等. 垂盆草总黄酮及异鼠李素对对乙酰氨基酚诱导的 L02 细胞损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 121-125.
- [16] 林远灿, 骆海莺. 垂盆草总黄酮对实验性肝纤维化干预作用的研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1962-1964.
- [17] 林远灿, 骆海莺, 金乾兴, 等. 垂盆草总黄酮影响肝星状细胞凋亡的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015(16): 3273-3277.
- [18] 辛秀, 袁琳, 王兴, 等. 槲皮素对肝脏的药理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(S1): 102-104.
- [19] 苏俊锋, 郭长江. 食物黄酮槲皮素的抗氧化作用[J]. 解放军预防医学杂志, 2001, 19(3): 229-231.
- [20] Atef, Y., El-Fayoumi, H.M., Abdel-Mottaleb, Y., *et al.* (2017) Quercetin and Tin Protoporphyrin Attenuate Hepatic Ischemia Reperfusion Injury: Role of HO-1. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **390**, 871-881. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1389-9>
- [21] Wu, L., Zhang, Q., Dai, W., *et al.* (2017) Quercetin Pretreatment Attenuates Hepatic Ischemia Reperfusion-Induced Apoptosis and Autophagy by Inhibiting ERK/NF- κ B Pathway. *Gastroenterology Research and Practice*, **2017**, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2017/9724217>
- [22] 沈钦海, 秦召敏, 刘丽, 等. 槲皮素对肝细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1100-1103.
- [23] 刘爽, 姚平, 李珂, 等. 槲皮素对大鼠原代肝细胞酒精性氧化损伤的防护作用[J]. 营养学报, 2007, 29(3): 288-291.
- [24] 邓玥, 揭琴丰, 郝丽萍, 等. 槲皮素通过促进 Nrf2 转位拮抗人肝细胞酒精性氧化损伤[J]. 营养学报, 2010, 32(6): 532-535.
- [25] 魏彩冰, 周莲娣, 张育珍, 等. 槲皮素通过核因子 E2 相关因子/抗氧化应答元件(Nrf2/ARE)信号通路发挥对免疫性肝损伤的保护作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(3): 300-304.
- [26] 张超, 李昌平, 聂娇. 槲皮素对非酒精性脂肪肝模型大鼠硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 和肝 X 受体 α 表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017(8): 807-814.
- [27] 白纪红, 梁志清, 秦青, 等. 槲皮素对非酒精性脂肪肝大鼠血清 IL-18 和 IL-10 的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 54-56.
- [28] Li, S., Cao, H., Shen, D., *et al.* (2018) Quercetin Protects against ox-LDL-Induced Injury via Regulation of ABCA1, LXR- α and PCSK9 in RAW264.7 Macrophages. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 799-806. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9048>
- [29] Peng, J., Li, Q., Li, K., *et al.* (2017) Quercetin Improves Glucose and Lipid Metabolism of Diabetic Rats: Involvement of Akt Signaling and SIRT1. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/3417306>
- [30] Yu, X., Xu, Y., Zhang, S., *et al.* (2016) Quercetin Attenuates Chronic Ethanol-Induced Hepatic Mitochondrial Damage through Enhanced Mitophagy. *Nutrients*, **8**, 27-40. <https://doi.org/10.3390/nu8010027>
- [31] Wang, R., Zhang, H., Wang, Y., *et al.* (2017) 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. *International Immunopharmacology*, **6**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.03.029>
- [32] Kang, L.P., Qi, L.H., Zhang, J.P., *et al.* (2001) Effect of Genistein and Quercetin on Proliferation, Collagen Synthesis, and Type I Procollagen mRNA Levels of Rat Hepatic Stellate Cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, **22**, 793-796.
- [33] Wu, L., Zhang, Q., Mo, W., *et al.* (2017) Quercetin Prevents Hepatic Fibrosis by Inhibiting Hepatic Stellate Cell Activation and Reducing Autophagy via the TGF- β 1/Smads and PI3K/Akt Pathways. *Scientific Reports*, **7**, 9289-9320. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09673-5>
- [34] 李中, 史霖, 杨建会, 等. 槲皮素对三硝基甲苯染毒小鼠肝脏病理形态学的影响[J]. 中国工业医学杂志, 1999(2): 88-90.
- [35] Peng, Z., Gong, X., Yang, Y., *et al.* (2017) Hepatoprotective Effect of Quercetin against LPS/d-GalN Induced Acute Liver Injury in Mice by Inhibiting the IKK/NF- κ B and MAPK Signal Pathways. *International Immunopharmacology*, **11**, 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.09.022>

- [36] 翁书强, 姚群燕, 李希, 等. 槲皮素对刀豆蛋白 A 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(1): 40-44.
- [37] Liu, S., Tian, L., Chai, G., *et al.* (2018) Targeting Heme Oxygenase-1 by Quercetin Ameliorates Alcohol-Induced Acute Liver Injury via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Food & Function*, **9**, 4184-4193. <https://doi.org/10.1039/C8FO00650D>
- [38] Zhu, M., Zhou, X. and Zhao, J. (2017) Quercetin Prevents Alcohol-Induced Liver Injury through Targeting of PI3K/Akt/Nuclear Factor- κ B and STAT3 Signaling Pathway. *Experimental & Therapeutic Medicine*, **14**, 6169-6190. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5329>
- [39] 朱玉婷, 邢同岳, 毛海芬, 等. 槲皮素对高糖诱导的原代小胶质细胞炎性反应的抑制作用[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(21): 1787-1790.
- [40] 刘英娟, 申玉金, 杜金梁, 等. 槲皮素对四氯化碳致建鲤肝细胞损伤的保护作用[J]. 农业生物技术学报, 2015, 23(3): 369-379.
- [41] Wei, C.B., Tao, K., Jiang, R., *et al.* (2017) Quercetin Protects Mouse Liver against Triptolide-Induced Hepatic Injury by Restoring Th17/Treg Balance through Tim-3 and TLR4-MyD88-NF- κ B Pathway. *International Immunopharmacology*, **53**, 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.09.026>
- [42] Wei, C., Zhou, L., Zhang, Y., *et al.* (2017) Protective Effect of Quercetin against Immunological Liver Injury through Activating Nrf2/ARE Signaling Pathway. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **33**, 300-304.
- [43] Kemelo, M.K., Pierzynová, A., Kutinová, C.N., *et al.* (2017) The Involvement of Sirtuin 1 and Heme Oxygenase 1 in the Hepatoprotective Effects of Quercetin against Carbon Tetrachloride-Induced Sub-Chronic Liver Toxicity in Rats. *Chemico-Biological Interactions*, **269**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.03.014>
- [44] 黄凯, 杨新波, 黄正明, 等. 金丝桃苷药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(8): 1046-1048.
- [45] 黄凯, 耿淼, 王建华, 等. 金丝桃苷对免疫性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015(19): 137-141.
- [46] 黄明春, 陈剑鸿, 胡小刚, 等. 金丝桃苷对 CCl₄ 诱导大鼠急性肝损伤抗氧化应激研究[J]. 局解手术学杂志, 2013(6): 588-590.
- [47] 乔靖怡, 汪保英, 栗俞程, 等. 金丝桃苷对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2017(3): 30-33.
- [48] Xing, H.Y., Liu, Y., Chen, J.H., *et al.* (2011) Hyperoside Attenuates Hydrogen Peroxide-Induced L02 Cell Damage via MAPK-Dependent Keap(1)-Nrf(2)-ARE Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **410**, 759-765. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.06.046>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-6067, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: tcm@hanspub.org