

中草药黄酮类化合物治疗肝纤维化分子信号通路的研究进展[△]

韦淇元^{1*}, 唐秀能^{1#}, 黄仁彬²(1.广西中医药大学附属瑞康医院药学部, 南宁 530011; 2.广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0842-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.25

摘要 目的:为中草药黄酮类化合物治疗肝纤维化的进一步研究提供参考。方法:以“中草药”“黄酮类化合物”“肝纤维化”“信号通路”“Chinese herbal medicine”“Flavonoids”“Hepatic fibrosis”“Signaling pathway”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Medline等数据库中组合查询2002年1月—2018年8月发表的相关文献,对中草药黄酮类化合物治疗肝纤维化分子信号通路[如转化生长因子 β (TGF- β)/Smad、Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)、Toll样受体4/核因子 κ B(TLR4/NF- κ B)、Janus激酶/信号转导子和转录激活因子(JAK/STAT)、磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等]的相关研究进行论述。结果与结论:共检索到相关文献169篇,其中有效文献47篇。肝纤维化是肝星状细胞活化导致细胞外基质大量沉积的结果,肝纤维化的发生和发展过程受多个分子信号转导通路的调控。柚皮素、槲皮素、荔枝核总黄酮、白杨素、葛根素等黄酮类化合物能干预与肝纤维化发生密切相关的TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、TLR4/NF- κ B、JAK/STAT和PI3K/Akt信号通路。该类化合物治疗肝纤维化具有多靶点、多通路、多环节的特点,同一化合物可影响多个信号通路。今后应对黄酮类化合物对分子信号通路介导肝纤维化的作用机制进行研究。

关键词 中草药;黄酮类化合物;肝纤维化;信号通路

肝纤维化(HF)是肝自我防护的损伤-修复的渐进性病理生理过程,多是由外界因素长期持续性刺激所致的肝损伤或促纤维化因子所致的肝内纤维化结缔组织异常增生。当促纤维化因子消除并予以药物治疗,肝会自我修复, HF逐渐消退^[1-2]。慢性肝损伤最重要的病理特征为HF,若肝损伤持续发展即会形成不可逆转的肝硬化。HF阶段既是肝硬化发展的早期阶段,也是后者必经的病理过程。目前的临床研究还未发现有抗HF的特效药物,因此该类药物的相关研究一直是业内关注的热点之一^[3]。

正常肝窦周间隙中存在一种低电子密度的基底膜样基质,其隔开肝血窦和肝实质,确保物质正常代谢。一旦肝组织受到酒精、病毒、药物等外界因素的刺激,窦周间隙的肝星状细胞(HSC)将会产生大量细胞外基质(ECM)和胶原,形成扭曲肝结构的纤维性瘢痕^[4]。正常情况下, HSC表现为富含维生素A脂滴的静止型,当肝受到相应刺激损伤或发生炎症反应时, HSC会被激活并增殖,最终转变为成肌纤维细胞(MFB), MFB的增加促使合成大量的ECM,从而诱发HF^[5-7]。由此可见, HSC被激活会引起HF的一系列连锁反应,故有效抑制其激活是防治HF的关键。涉及HSC的抑制、促使其凋亡和

衰竭及恢复静息状态的信号通路及分子,都可作为阻断HF的潜在靶点^[8]。有研究指出,转化生长因子 β (TGF- β)/Smad、Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)、Toll样受体4/核因子 κ B(TLR4/NF- κ B)、Janus激酶/信号转导子和转录激活因子(JAK/STAT)、磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等信号通路广泛的参与机体细胞生理调节,其可通过调控HSC的活化、增殖及胶原合成来参与HF的形成和发展。

在我国中草药对于HF的预防和治疗不仅历史悠久,且来源广泛、种类繁多。现代药理研究发现,中草药的药理作用并不单一,对于治疗HF这样病因较为复杂的病变具有明显的、独特的优势。如丹参是我国的传统中药,其药理作用广泛,包含保护心血管系统、血管系统、抗肿瘤、抗抑郁、抗纤维化等作用,在抗HF研究中发现,丹参能改善酒精及二甲基硝亚胺(DMN)诱导的HF症状^[9-11]。中草药具有多种活性成分,如黄酮类、生物碱、皂苷类、萜类化合物等,可在其中筛选抗HF成分,且黄酮类化合物具有一定的代表性^[12]。基于此,笔者以“中草药”“黄酮类化合物”“肝纤维化”“信号通路”“Chinese herbal medicine”“Flavonoids”“Hepatic fibrosis”“Signaling pathway”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Medline等数据库中组合查询2002年1月—2018年8月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献169篇,其中有效文献47篇。现对中草药黄酮类化合物治疗HF分子信号通路(如TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、TLR4/NF- κ B、JAK/STAT、PI3K/Akt等)进行论述,以期为其进一步研究提供参考。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760665); 省部级共建国家重点实验室培育基地广西药用资源化学与药物分子工程重点实验室、教育部重点实验室课题(No.CMEMR2014-B01); 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(No.Z20170993)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 382604254@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail: Txnyaoshi2008@163.com

1 中草药黄酮类化合物抗 HF 的相关信号通路

1.1 TGF- β /Smad 信号通路

TGF- β /Smad 信号通路广泛参与机体内多种生物过程,包括胚胎发育、炎症反应、间质纤维化以及肿瘤形成^[13]。同时,TGF- β /Smad 信号通路在 HF 过程中起到直接或间接的作用。当肝受到损伤形成 HF 时,TGF- β 是致纤维化的关键细胞因子,其可通过促进 HSC 活化致使大量的 ECM 堆积从而加快 HF 的形成^[14]。此外,TGF- β 是 TGF- β /Smad 通路的启动因子,当肝受刺激时,TGF- β 的表达快速上升,并在细胞膜表面磷酸化 Smad2、3、4 并将其转移至细胞核;Smad2、3、4 之间相互作用之后与 DNA 复合物结合使肝原蛋白大量表达而引起 HF^[15]。而 Smad 蛋白是 TGF- β 由外向内转移的特异性底物,对 TGF- β 信号转导起关键作用^[16]。有研究指出,抑制 TGF- β 的表达可有效抑制基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的合成并增加基质金属蛋白酶(MMPs)的活性,而后的表达在 ECM 快速降解的过程中具有关键作用^[17]。王薇^[18]通过研究对 HSC 的基因以及蛋白表达情况时发现,芸香科植物中的一种二氢黄酮类化合物柚皮素可经 TGF- β 的介导对 Smad3 的磷酸化产生明显的抑制。研究还发现,未加 TGF- β 的 HSC-T6 细胞中,柚皮素不影响 Smad2、4、7 的表达,确定柚皮素是通过特异性抑制 TGF- β /Smad3 信号通路来影响 HF 的发展。民间常用于护肝的玉郎伞,其黄酮提取物中主要含有查尔酮类化合物^[19]。郭又嘉^[20]研究发现,玉郎伞总黄酮可减轻四氯化碳(CCl₄)诱导的 HF,与未给予药物的 HF 模型大鼠比较,玉郎伞总黄酮给药大鼠组肝中的 TGF- β ₁ 及 TIMP-1 和 I 型胶原的 mRNA 表达均显著降低($P < 0.05$),其 HF 发展受到抑制。主要含异鼠李素、槲皮素及木犀草素的垂盆草总黄酮是垂盆草重要的保肝降酶成分^[21]。林远灿等^[22]在垂盆草总黄酮对 HF 大鼠肝组织影响的研究中发现,垂盆草总黄酮能减轻 CCl₄ 诱导的 HF 程度,垂盆草总黄酮能下调 HF 模型大鼠肝组织中 TGF- β ₁ 蛋白及其 mRNA 表达,并且上调 Smad7 蛋白及其 mRNA 表达,说明垂盆草总黄酮可通过干预 TGF- β /Smad 信号通路来影响 HF 发展。富含槲皮素、金粉酮素的荔枝核总黄酮有保肝、护肝作用^[23]。喻勤等^[24]研究发现,荔枝核总黄酮可有效预防 DMN 诱导的实验性大鼠 HF,抑制其肝组织中 TGF- β ₁、Smad3 mRNA 的表达,同时上调 Smad7 mRNA 的表达,抑制 TGF- β /Smad3 信号传导,从而抑制 HSC 活化,减少 ECM 沉积,能更好地阻断 HF 的发展。

1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 信号通路中的经典通路,其中 Wnt 蛋白主要参与调节细胞生长、迁移、分化和凋亡及多种脏器纤维化过程(如影响肾纤维化、心肌纤维细胞增生、肺纤维化、HF 的发生)^[25]。当 Wnt 蛋白活

化后,通过抑制糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)表达,使 β -catenin 发生聚集来启动 Wnt 信号通路,进一步激活下游靶细胞中的 MMP-7、原癌基因(*c-myc*)、细胞周期蛋白 D₁(Cyclin D₁)并抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ),从而加快 HSC 的增殖^[26]。黄静^[27]研究发现,酒精 HF 模型大鼠肝组织的 Wnt、 β -catenin、MMP-7 蛋白表达水平明显高于正常大鼠,给予从菊科植物水飞蓟宾中提取而得的黄酮木脂素水飞蓟宾后,其 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、TGF- β ₁ 含量以及 Wnt、 β -catenin、MMP-7 蛋白表达水平均较模型大鼠显著下降($P < 0.01$),说明水飞蓟宾可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路减轻肝损。林翔^[28]研究发现,从芸香科柑橘属果实中提取出一种二氢黄酮类化合物橙皮素衍生物 HDND-7 能抑制 CCl₄ 诱导 HF 模型大鼠肝组织中 β -catenin、Cyclin D₁、*c-myc* 的蛋白及 mRNA 表达水平,提示其可能是通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路来发挥其抗纤维化作用。冯莉芳^[29]研究发现,槲皮素能抑制 HSC-T6 细胞的增殖、促进其凋亡,且可作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白,即下调了 β -catenin 蛋白的表达,上调了 GSK-3 β 蛋白的表达,进而起到了抗 HF 的作用。孙利兵^[30]研究发现,含有槲皮素和毛蕊异黄酮的沙苑子黄酮(FAC)和绿茶中广泛存在的黄烷醇衍生物表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对 CCl₄ 引起 HF 大鼠有保护作用,提示两者均能修复肝损伤并抑制胶原代谢合成;免疫组化结果显示,FAC 和 EGCG 均能抑制 β -catenin 的表达而导致 Wnt 信号通路下游靶细胞 PPAR- γ 表达增加,进而抑制 HSC 的增殖。

1.3 TLR4/NF- κ B 信号通路

TLRs 是一类免疫系统受体,构成了机体防御病原体入侵的第一道屏障,其中 TLR4 主要分布于 HSC、肝细胞、肝巨噬细胞等细胞中^[31]。TLR4 可特异性地识别致纤维化因子脂多糖(LPS),激活下游 NF- κ B 通路,致激活蛋白 1(AP-1)及白细胞介素 1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、TGF- β ₁ 等转录水平增高^[32]。这些因子继续正反馈作用于 NF- κ B 通路,进一步参与 HSC 细胞活化和炎症反应。TLR4 通路通过促进炎症反应、激活 TGF- β ₁ 因子并提高细胞凋亡耐受性来影响 HF 的发展。莫晓晖等^[33]研究发现,给予 HF 模型大鼠葛根特有异黄酮类衍生物葛根素后,其肝组织中 TLR4 和 NF- κ B 蛋白的表达均较未给予药物的 HF 模型大鼠显著减少($P < 0.05$),提示葛根素抗 HF 作用机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。韦铮武等^[34]研究表明,荔枝核总黄酮可呈浓度依赖性地下调 HSC 中 TLR4、NF- κ B 的 mRNA 水平,表明其能抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,进而减少活化 HSC 的数量,促进其凋亡,减轻 HF。

1.4 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 途径是近年来发现的一条细胞因子信号

转导通路,主要由酪氨酸受体、JAK、信号传导和转录激活因子(STAT)等3部分构成,该通路参与多种细胞的炎症反应并调节细胞的增殖、分化、凋亡,是一条重要的细胞内信号转导途径^[35]。在HF形成过程中,JAK/STAT信号通路被激活后可上调TGF- β_1 、TNF- α 等炎症因子表达,并进一步活化HSC,促进HF的发展进程^[36]。周辉蓉^[37]在病理检查中发现,从紫葳科植物木蝴蝶种子提取到一种二氢黄酮类化合物白杨素能有效地逆转小鼠的HF,该化合物作用于LX-2细胞后,其中细胞因子信号传导抑制蛋白1(SOCS1)、SOCS3 mRNA及蛋白的表达水平增加,而SOCS蛋白家族可负反馈调节JAK/STAT信号通路,由此可见,白杨素对LX-2细胞活性抑制可能通过上调SOCS1和SOCS3表达,从而抑制JAK/STAT通路。曹后康等^[38]研究发现,DMN诱导的HF模型大鼠肝组织TGF- β_1 、 α -SMA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、磷酸化JAK2(p-JAK2)和磷酸化STAT3(p-STAT3)蛋白表达较正常组大鼠显著升高($P < 0.01$)。给予含槲皮素、异鼠李素、山柰酚等多种黄酮类物质的杠板归总黄酮干预后,大鼠肝组织中 α -SMA、TGF- β_1 、TNF- α 和IL-1 β 表达较未给予药物的HF模型大鼠显著下降($P < 0.01$)^[39],并抑制JAK2/STAT3通路的表达,改善肝组织病变。

1.5 PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt信号通路在HSC增殖、凋亡以及HF的发展中发挥重要调节作用^[40-42]。活化的PI3K/Akt信号通路能调控下游GSK-3 β 、NF- κ B等靶因子表达,进而促进HSC的增殖和转移^[42]。另外,血管内皮生长因子(VEGF)表达的上调可激活PI3K/Akt通路,以促进肝窦毛细血管化的形成,而肝血管增生则进一步加重了HF程度^[43-44]。由此可见,PI3K/Akt通路可通过增加ECM的沉积、促进HSC的活化及调节肝窦毛细血管化等作用而促进HF的形成。Lin X等^[45]研究发现,从唇形科植物薄荷的茎叶中提取得二氢黄酮类化合物香蜂草苷能减弱CCL₄诱导的HF模型大鼠的肝组织病变,逆转其胶原蛋白的异常变化,且香蜂草苷能诱导HSC-T6细胞凋亡,还能抑制血小板衍生生长因子BB诱导的细胞PI3K、磷酸化Akt(p-Akt)蛋白的表达,提示香蜂草苷治疗HF的作用机制可能是通过抑制PI3K/Akt信号通路。李晚霞^[46]研究发现,橙皮素衍生物HD-11能上调HF模型大鼠的PTEN蛋白水平,同时抑制p-Akt的表达,且可抑制HSC-T6细胞的增殖,提示该衍生物可通过上调PTEN的表达而负反馈调节其下游Akt通路,进而发挥抗HF的作用。Guo C等^[47]研究发现,HF模型大鼠在经葛根素干预后,其肝组织中的ECM、TIMP-1被有效清除且MMP-2含量提高,同时可上调PPAR- γ 蛋白表达并抑制磷酸化PI3K(p-PI3K)、p-Akt的表达水平,提示葛根素改善HF可能是通过抑制PI3K/Akt信号通路。

2 结语

分子信号通路是药物治疗疾病的靶点之一,本文从这一角度入手,对中草药黄酮类化合物抗HF的作用机制进行了论述。结果显示,黄酮类化合物可通过TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、TLR4/NF- κ B、JAK/STAT、PI3K/Akt分子信号通路治疗HF,且黄酮类化合物治疗HF具有多靶点、多通路、多环节的特点,同一化合物可影响多个信号通路。以荔枝核总黄酮为例,荔枝核总黄酮能同时干预TGF- β /Smad和TLR4/NF- κ B信号转导通路,减少胶原沉积和肝细胞坏死、变性,从而减轻HF程度^[24,34];葛根素改善HF损伤的机制是通过TLR4/NF- κ B和PI3K/Akt信号通路来共同发挥作用^[33,47]。上述信号通路干预HF的方式有抑制HSC增殖、加快HSC凋亡或是直接减少促纤维化因子合成等,黄酮类化合物能干预多条信号通路而从多方面影响HF的发展。目前对黄酮类化合物抗HF信号通路的研究中大多与TGF- β /Smad信号通路有关,但参与HF相关的信号转导途径有多条,且各信号转导途径在一定程度上相互制约,故笔者认为黄酮类化合物对分子信号通路介导HF的作用机制还需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 孟明辉. JAK/STAT信号转导通路在肝纤维化发病机制中作用的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [2] CHEN RJ, WU HH, WANG YJ. Strategies to prevent and reverse liver fibrosis in humans and laboratory animals[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(10):1727-1750.
- [3] MURPHY F, ARTHUR M, IREDALE J. Developing strategies for liver fibrosis treatment[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11(11):1575-1585.
- [4] 杨小瑜. 肝纤维化的发病机制研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(11):108-110.
- [5] YIN C, EVASON KJ, ASAHINA K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5):1902-1910.
- [6] VAN ROSSEN E, LIU Z, BLIJWEERT D, et al. Syncoilin is an intermediate filament protein in activated hepatic stellate cells[J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 141(1):85-99.
- [7] WELLS RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis[J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(4):759-768.
- [8] PUCHE JE, SAIMAN Y, FRIEDMAN SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(4):1473-1492.
- [9] 穆娟, 赵明峰, 李玉明. 丹参的药理作用研究现状[J]. *当代医学*, 2017, 23(27):182-184.
- [10] 杨莹帆, 孙懿, 赵欣, 等. 丹参粉针剂对二甲基亚硝胺所致大鼠肝纤维化进程的影响[J]. *中国药学(英文版)*, 2015,

- 24(1):54-62.
- [11] 杨莹帆,郑希元,赵欣,等.丹参粉针剂对酒精致大鼠慢性肝纤维化的保护作用[J].中国新药杂志,2014,23(21):2556-2560.
- [12] 常虹,郭凯,孟洪宇,等.中药有效成分作用于肝星状细胞抗肝纤维化分子机制研究进展[J].中国现代中药,2017,19(1):148-153.
- [13] ZHANG YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling[J]. *Nature*, 2003, 425(6958):577-584.
- [14] FU R, WU J, DING J, et al. Targeting transforming growth factor β R II expression inhibits the activation of hepatic stellate cells and reduces collagen synthesis[J]. *Exp Biol Med*, 2011, 236(3):291-297.
- [15] ZHANG L, LIU C, MENG XM, et al. Smad2 protects against TGF- β_1 /Smad3-mediated collagen synthesis in human hepatic stellate cells during hepatic fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1/2):17-28.
- [16] LIU C, GACA MD, SWENSON ES, et al. Smads 2 and 3 are differentially activated by transforming growth factor-beta (TGF-beta) in quiescent and activated hepatic stellate cells. Constitutive nuclear localization of Smads in activated cells is TGF-beta-independent[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(13):11721-11728.
- [17] PENG J, LI X, FENG Q, et al. Anti-fibrotic effect of Cordyceps sinensis polysaccharide: inhibiting HSC activation, TGF- β_1 /Smad signalling, MMPs and TIMPs[J]. *Exp Biol Med*, 2013, 238(6):668-677.
- [18] 王薇.柚皮素抑制肝纤维化作用机制的研究[D].北京:北京林业大学,2006.
- [19] 郭又嘉.玉郎伞总黄酮对肝损伤的保护作用及机制研究[D].南宁:广西医科大学,2012.
- [20] 简洁.玉郎伞黄酮成分的单体分离与药效研究[D].南宁:广西医科大学,2009.
- [21] 王雪,蒋志涛,严国俊,等.UPLC-MS/MS法同时测定垂盆草总黄酮中8种成分的含量[J].中国药房,2018,29(9):1222-1226.
- [22] 林远灿,骆海莺,陈红淑.垂盆草总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织TGF- β_1 和Smad7表达的影响[J].中国药师,2015,18(12):2021-2024.
- [23] 姜振国.荔枝核的化学成分及降血糖活性研究[D].长春:长春中医药大学,2011.
- [24] 喻勤,傅向阳,罗伟生,等.荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化TGF- β /Smad信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):223-227.
- [25] NEJAK-BOWEN K, MONGA SP. Wnt/ β -catenin signaling in hepatic organogenesis[J]. *Organogenesis*, 2008, 4(2):92-99.
- [26] KIKUCHI A, KISHIDA S, YAMAMOTO H. Regulation of Wnt signaling by protein-protein interaction and post-translational modifications[J]. *Exp Mol Med*, 2006, 38(1):1-10.
- [27] 黄静.水飞蓟宾通过Wnt/ β -catenin信号通路对酒精性肝纤维化模型大鼠的保护作用机制的实验研究[D].合肥:安徽中医药大学,2016.
- [28] 林翔.HDND-7对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的治疗作用及部分作用机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2015.
- [29] 冯莉芳.槲皮黄酮逆转肝纤维化的分子机制[J].中国医院药学杂志,2017,37(11):1052-1055.
- [30] 孙利兵.FAC及EGCG对CCl₄致小鼠肝纤维化的干预作用及其机制研究[D].苏州:苏州大学,2009.
- [31] ZHU J, MOHAN C. Toll-like receptor signaling pathways: therapeutic opportunities[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010. DOI:10.1155/2010/781235.
- [32] SHIBATA T, MOTOI Y, TANIMURA N, et al. Intracellular TLR4/MD-2 in macrophages senses Gram-negative bacteria and induces a unique set of LPS-dependent genes [J]. *Int Immunol*, 2011, 23(8):503-510.
- [33] 莫晓晖,梁韬.葛根素对四氯化碳所诱导肝纤维化大鼠的干预作用及对TLR-4、NF- κ B、AP-1的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(14):1348-1351.
- [34] 韦铮武,李彩,林丽馨,等.荔枝核总黄酮对体外活化肝星状细胞-T6增殖、凋亡及TLR4/NF- κ B途径的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(12):5214-5218.
- [35] NOBORI K, MUNEHISA Y. Intracellular signaling pathways for cardiac hypertrophy: ERK, JAK-STAT, S6 kinase [J]. *Nihon Rinsho*, 2007, 65(Suppl 4):S196-S200.
- [36] HUI J, GAO J, WANG Y, et al. Panax notoginseng saponins ameliorates experimental hepatic fibrosis and hepatic stellate cell proliferation by inhibiting the JAK2/STAT3 pathways[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(2):217-224.
- [37] 周辉蓉.白杨素对人肝星状细胞LX-2及肝纤维化小鼠作用的研究[D].桂林:桂林医学院,2016.
- [38] 曹后康,高雅,黄思茂,等.杠板归总黄酮抗大鼠肝纤维化作用的机制研究[J].中国药理学通报,2017,33(9):1303-1308.
- [39] 赵超,陈华国,龚小见,等.杠板归的化学成分研究: II [J].中草药,2010,41(3):365-367.
- [40] SON G, HINES IN, LINDQUIST J, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in hepatic stellate cells blocks the progression of hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2010, 50(5):1512-1523.
- [41] ZOU CG, GAO SY, ZHAO YS, et al. Homocysteine enhances cell proliferation in hepatic myofibroblastic stellate cells[J]. *J Mol Med*, 2009, 87(1):75-84.
- [42] CANTLEY LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway [J]. *Science*, 2002, 296(5573):1655-1657.

小柴胡汤与化学药联合应用及两者相互作用的研究概况[△]

汤云燕*, 兰 雪, 尚德翠, 唐富山[#](遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563006)

中图分类号 R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0846-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.26

摘要 目的:了解小柴胡汤与化学药联合应用及两者相互作用的研究现状,为其临床应用及深入研究提供参考。方法:以“小柴胡汤”“化学药”“药-药相互作用”“药物代谢酶”“细胞色素”“药动学”“药效学”“Xiaochaihu decoction”“Xiaochaihu Tang”“Sho-saiko-to”“Chemical drugs”“Herb-drug interactions”“Drug-metabolizing enzymes”“Cytochrome”“Pharmacokinetics”“Pharmacodynamics”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询1998年1月—2018年7月发表的相关文献,对小柴胡汤联合化学药治疗消化系统疾病、心脑血管系统疾病、免疫相关疾病以及其他疾病的用药情况及其对联用化学药吸收及代谢的影响进行论述。结果:共检索到相关文献7 337篇,其中有效文献49篇。其中,关于小柴胡汤与化学药联合用药的临床疗效观察较多,且小柴胡汤分别与雷贝拉唑、单硝酸异山梨酯、恩替卡韦等化学药联用在消化、心脑血管、免疫等系统疾病中均可取得较好的临床效果。而有关两者相互作用机制的研究则较为有限,只有少量文献报道小柴胡汤可通过影响联用化学药的吸收与代谢等体内过程而发生药物相互作用。结论:临床上小柴胡汤与化学药联用广泛,大多联用的治疗效果优于化学药的单用,两药联用存在潜在的药物相互作用而影响药效,今后可以从小柴胡汤对肝药酶的影响等方面入手加强相互作用机制研究。

关键词 小柴胡汤;化学药;相互作用;联合用药

小柴胡汤出自东汉名医张仲景的《伤寒论》,由柴胡、黄芩、人参(现多用党参代替)、半夏、甘草、生姜、大枣等7味药材组成,用于治疗伤寒少阳证,具解表散热、疏肝和胃的功效^[1-2]。在长期的医疗实践中,小柴胡汤被广泛用于15类262种疾病或病症,如消化系统疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病以及肿瘤等的治疗^[3]。其以“一方多治”的优势在日本汉方药中占一席之地,成为日本汉方医疗中使用最为广泛的处方之一^[4]。为了方便使用,研究者开发了多种小柴胡汤剂型,2015年版《中国药典》(一部)中收录的包括小柴胡颗粒、小柴胡胶囊、小柴胡泡腾片、小柴胡片^[5]。随着对疾病机制的不断探

索,小柴胡汤作为辅助治疗药物,在消化系统、心脑血管系统、免疫系统等疾病中与雷贝拉唑、单硝酸异山梨酯、恩替卡韦等多种化学药的联合应用越来越普遍。而联合用药往往会产生药物相互作用,如小柴胡汤与甲磺丁脲^[6]、卡马西平^[7]、环孢素A^[8]联合应用时,可能会因影响了后者的体内过程而影响药效。药物相互作用被认为是发生药品不良事件的常见原因^[9],因此小柴胡汤在临床联合用药中药物间产生的相互作用是值得基础和临床研究者关注的问题。笔者以“小柴胡汤”“化学药”“药-药相互作用”“药物代谢酶”“细胞色素”“药动学”“药效学”“Xiaochaihu decoction”“Xiaochaihu Tang”

- [43] CORPECHOT C, BARBU V, WENDUM D, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(5): 1010-1021.
- [44] 潘澎. 芪术颗粒对肝纤维化形成过程中PI3K/Akt信号转导通路的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [45] LIN X, BAI F, NIE J, et al. Didymin alleviates hepatic fi-

- brosis through inhibiting ERK and PI3K/Akt pathways via regulation of raf kinase inhibitor protein[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 40(6): 1422.
- [46] 李晚霞. 橙皮素衍生物对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的治疗作用及部分机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [47] GUO C, XU L, HE Q, et al. Anti-fibrotic effects of puerarin on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats possibly through the regulation of PPAR- γ expression and inhibition of PI3K/Akt pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 56(19): 436-442.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31460246);贵州省科学技术基金(No.黔科合J字[2013]2323号);贵州省省市科技合作专项(No.省市科合[2015]53号);遵义医学院重点学科(临床药学)(No.4009403-0000014)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0851-28642337。E-mail:1543500724@qq.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:0851-28642337。E-mail:fstang@vip.163.com

(收稿日期:2018-08-06 修回日期:2018-12-21)

(编辑:余庆华)