

虎杖及有效成分治疗非酒精性脂肪性肝病 作用机制的研究现状

Research status of mechanisms of action of polygonum cuspidatum and its active components against nonalcoholic steatohepatitis

马小丽¹, 周彩霞¹, 董海明¹,
武朝阳¹, 杨建新²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 天水
市中医医院, 甘肃 天水 741000)

MA Xiao - li¹, ZHOU Cai - xia¹,
DONG Hai - ming¹,
WU Zhao - yang¹,
YANG Jian - xin²

(1. Gansu University of Traditional
Chinese Medicine, Lanzhou 730000,
Gansu Province, China; 2. Tianshui
Traditional Chinese Medicine Hospital,
Tianshui 741000, Gansu Province,
China)

基金项目: 甘肃省中医药科研课题基金资助项
目(GZKG-2022-59); 天水市“成纪
之星”人才基金资助项目(市组通字
[2024]25号)

作者简介: 马小丽(1999-), 女, 硕士研究生,
主要从事中西医结合防治消化系统
疾病方面的研究

通信作者: 杨建新, 主任医师, 硕士研究生导师
MP: 13893856538
E-mail: 13893856538@163.com

摘要: 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种由多种因素引起的以肝脂肪过度蓄积为主要特征的代谢性疾病。近年来,随着人们生活方式的改变,其发病率逐年上升,已成为威胁公众健康的重要问题。中药因其多成分、多途径、多靶点的特点,在NAFLD的防治中展现出了独特的优势与研究价值。虎杖作为其中的代表性药物,已被证实具有抗炎、抗氧化、保肝等多种药理活性,然其具体活性成分及作用机理尚未完全阐明。为此,本文系统综述了虎杖及有效成分治疗NAFLD的中英文文献,结果表明虎杖治疗NAFLD的核心活性成分包括白藜芦醇、虎杖苷、大黄素等,作用机制至少涉及调节脂质代谢、调节糖代谢及胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化应激及调节肠道菌群等多种途径,可为虎杖的深入机制研究与临床应用提供思路 and 参考。

关键词: 虎杖; 白藜芦醇; 虎杖苷; 大黄素; 非酒精性脂肪性肝病; 作用机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.017

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)24-3555-07

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a metabolic disorder characterized by excessive hepatic lipid accumulation resulting from multiple etiological factors. In recent years, changes in lifestyle have contributed to a rising incidence of NAFLD, making it a significant public health concern. Traditional Chinese medicine (TCM), with its multi-component, multi-pathway, and multi-target characteristics, has demonstrated unique advantages and research value in the prevention and treatment of NAFLD. Polygonum cuspidatum is a representative herbal medicine in this context and has been confirmed to possess various pharmacological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, and hepatoprotective effects. However, its specific active components and mechanisms of action remain incompletely elucidated. Therefore, this article systematically reviews Chinese and English literature on Polygonum cuspidatum and its active components in the treatment of NAFLD. The results indicate that the core active components of Polygonum cuspidatum against NAFLD include resveratrol, polydatin, emodin, among others. The mechanisms involve multiple pathways, such as the regulation of lipid metabolism, improvement of glucose metabolism and insulin resistance, anti-inflammatory effects, antioxidant stress response, and modulation of gut microbiota. This review aims to provide insights and references for further mechanistic research and clinical

application of *Polygonum cuspidatum*.

Key words: *polygonum cuspidatum*; resveratrol; polydatin; emodin; non-alcoholic fatty liver disease; mechanism of action

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种由于非酒精性肝损伤引起的,以肝脂肪过度沉积为主要特征的病理综合征,可以分为单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和肝硬化3类^[1]。流行病学显示,NAFLD全球患病率约为30%,严重影响人类健康^[2]。目前,针对NAFLD的治疗,西医主要从改善生活方式及辅助减重、降脂等方面出发^[3],然而由于该病复杂的病理生理机制,目前尚无公认的一线治疗药物。因此,研发更安全有效的药物是当前的迫切任务。

中药是我国传统医药的精华,具有极高的文化与实践价值,其在NAFLD的诊疗中已积累了深厚的临床经验与扎实的理论基础^[4-5],取得了不错的疗效^[6-7]。中药虎杖首载于《名医别录》,是蓼科类草本植物虎杖的干燥根茎和根,具利湿退黄,活血散瘀,止咳化痰等功效^[8],临床常用于治疗肝胆疾病。虎杖有效成分,据报道具有抗炎、抗氧化、保肝与抗癌等多种药理作用^[9],可通过调控不同信号通路参与治疗NAFLD^[10],然而,虎杖治疗NAFLD的具体药效成分与作用机制仍有待阐明。为此,本文系统综述近年来相关文献,首次揭示了中药虎杖中蒽醌类与二苯乙烯类成分干预NAFLD的5类作用机制,阐明了成分间可能存在的协同潜力,为全面理解其药理作用提供了新的理论依据,是对现有研究的重要补充。

1 虎杖主要活性成分治疗NAFLD的作用机制

研究指出中药虎杖中的活性成分主要为二苯乙烯类和蒽醌类,其中,二苯乙烯类主要为白藜芦醇和虎杖苷,蒽醌类活性成分主要为大黄素、大黄酸和大黄酚等^[11]。

1.1 调节脂质代谢

肝脂质代谢异常是NAFLD发生的核心环节,以肝细胞中脂质积聚为主要表现,其可能是由4种不同的机制诱导:肝对循环脂肪酸的摄取增加,肝从头脂肪酸合成增加,脂肪酸氧化异常和肝脂质输出减少^[12]。肝脂质代谢受几种主要转录因子控制,特别是过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)和甾醇反

应元件结合蛋白-1(sterol response element binding protein-1, SREBP-1)。PPAR α 可以通过调控脂质代谢相关基因(尤其是促进脂肪酸氧化的基因)的转录,来降低肝脂质水平^[13]。SREBP-1主要参与对从头脂肪酸合成的调控,此外还能够激活参与胆固醇和脂肪酸(free fatty acids, FA)合成的基因,刺激胆固醇和FA合成,过表达时可见肝甘油三酯(triglyceride, TG)水平显著升高^[14]。

任珊等^[15]发现,白藜芦醇能够显著降低高脂血症小鼠血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,表明白藜芦醇能改善长期高脂饮食所致的血脂异常。缪萍等^[16]指出,在用游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)培养的肝细胞脂肪变性模型AML-12(alpha mouse liver 12, AML-12)细胞中,白藜芦醇能够有效缓解FFA所致肝细胞脂质沉积,并抑制肝细胞凋亡,其机制可能是通过腺苷酸激活蛋白激酶(amp-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路介导的自噬调节脂质代谢紊乱来实现的。而刘志红等^[17]的研究以白藜芦醇 $50\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 和 $100\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 给NAFLD小鼠灌胃后发现,白藜芦醇低、高剂量组小鼠血清TG、TC水平及肝组织中SREBP-1c转录水平显著降低,且大鼠肝组织中PPAR α 转录水平升高,表明白藜芦醇可抑制脂肪合成,促进脂肪分解。此外,吉秋霞等^[18]分别以 100 、 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 虎杖苷对NASH小鼠灌胃,结果显示,虎杖苷可显著降低肝中脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和硬脂酰辅酶A脱羧酶(stearoyl coa decarboxylase, SCD)-1蛋白表达,增强PPAR α 和肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase, CPT)1蛋白水平,进而调节新生脂肪生成和脂肪酸 β 氧化,改善血脂异常和肝脂肪变性。宁巍等^[19]体外实验显示大黄素($10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)不仅可减少NAFLD细胞中的脂质堆积还可通过调节肝脏X受体(liver x receptors, LXR) α -ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter a1, ABCA1)通路促进细胞内脂质外排,进而达到降脂作用,而敲低LXR α 后,大黄素改善NAFLD细胞脂质堆积的作用降低。以上研究表明,虎杖有效成分可通过抑制SREBP-1下调

SCD-1、FASN 等减少新生脂肪生成,激活 PPAR α 上调 CPT-1 等促进脂肪酸 β 氧化;此外,还可通过激活 AMPK 抑制 mTOR 启动细胞自噬降解肝细胞内脂滴,并抑制脂肪生成,从而改善 NAFLD。

1.2 调节糖代谢及 IR

肝是调节血糖的重要器官,近年研究发现 NAFLD 患者常伴有糖代谢异常^[20]。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 NAFLD “多重打击”理论的主要因素之一,可增加肝从头脂肪酸合成和抑制脂肪分解。而胰岛素同时具有抗炎和促炎特性,具有胰岛素抵抗的外周脂肪组织可进一步促进机体的炎症反应,加重胰岛素抵抗,形成一个恶性循环,加速 NAFLD^[21]。

TENG 等^[22]指出白藜芦醇通过调节 AMPK/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FAS)/固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c) 信号通路和下调胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 1 磷酸化,可以有效改善脂质沉积和 IR。另有研究指出,白藜芦醇抗 IR 的作用可能是通过影响 IRS-1、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 来实现的^[23]。魏叶等^[24]研究发现白藜芦醇干预后 D12492 高脂饲料饲养 14 周的 C57BL/6J 小鼠血清中的血脂及脂肪因子升高水平均有一定缓解,且白藜芦醇组 GTT 及 ITT 试验的 AUC 呈下降趋势、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 水平也明显降低,表明白藜芦醇对 IR 小鼠的糖脂代谢紊乱具有调节作用。黄冠华等^[25]通过实验研究发现虎杖苷 (200 mg $\cdot$ kg⁻¹) 干预可以降低 HFD 诱导 NAFLD 大鼠的空腹胰岛素 (fasting insulin, F-Ins) 含量及胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 水平,升高胰岛素敏感性指标 (homeostatic model assessment of insulin sensitivity, HOMA-ISI) 水平及大鼠肝脏组织中胰岛素信号转导通路相关蛋白 IRS-1、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 的表达,说明虎杖苷能够改善 NAFLD 大鼠的 IR 并促进胰岛素信号转导通路 IRS-1/PI3K 活化。此外,刘璞等^[26]研究指出蒽醌类化合物大黄素、大黄酸及大黄酚均具有明显的降糖活性,且能够上调醛固酮诱导 IR 模型中蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和糖原合酶激酶 (glycogen synthase kinase, GSK)-3 β 磷酸化水平,提示大黄素、大黄酸及大黄酚能缓解病理状态下的 IR。另有研究指出大黄素 (20 mg $\cdot$ kg⁻¹) 干预后 NASH 大鼠葡萄糖耐不良和 IR 得到了有效改善,其可能与 IRS-2/

PI3K/Akt 通路的激活相关^[27]。大黄素 (80 mg $\cdot$ kg⁻¹) 还可通过激活法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 通路调控下游靶基因,降低 SREBP1c、IRS-1 的表达,增加 Nrf2、AMPK 的表达,从而调节糖脂代谢、减轻应激、缓解肝损伤,达到改善 NAFLD 的作用^[28]。以上研究结果表明,虎杖有效成分主要通过激活 AMPK 信号通路,进而抑制 IRS 磷酸化,使其正常对接并激活 PI3K/AKT 通路,进而增强胰岛素敏感性;此外,激活的 AMPK 还可直接影响 GLUT4 等增加骨骼肌及脂肪组织对葡萄糖的摄取和利用,降低血糖。

1.3 抗炎

炎症是 NAFLD 进展的特征性表现,当肝受到刺激时可激活相关炎症细胞引起炎症反应,增强炎症细胞因子产生及表达^[29],而炎症细胞因子的增加,可以激活肝星状细胞,加快 NAFLD 疾病进展^[30]。因此,有效抑制炎症是本病的治疗关键。虎杖有效成分具有良好的抗炎效果,其作用机制主要与调控核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 相关信号通路密切相关。

针对 NAFLD 脂肪肝细胞模型的体外研究发现,白藜芦醇干预后丝氨酸棕榈酰转移酶长链碱性亚基 3 (serine palmitoyltransferase long-chain basic subunit 3, SPTLC3) 基因表达增加、NF- κ B p65 磷酸化水平降低,且白藜芦醇与 NF- κ B 通路抑制剂具有相同的改善效果,提示白藜芦醇抗炎效果明显,可以通过 SPTLC3 基因调控 NF- κ B p65 抑制 NAFLD 的进展^[31]。另有研究指出,白藜芦醇干预可以显著降低 NAFLD 小鼠血清白细胞介素 (interleukin, IL) 6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的表达,改善肝炎性细胞浸润及坏死^[32]。白藜芦醇还可以通过激活 AMPK α /SIRT1 途径,抑制 NF- κ B 信号通路,从而减少促炎因子的表达,进而改善 NAFLD^[33]。此外,虎杖苷也可通过降低 HFD 诱导小鼠的 TNF- α 和 NF- κ B p65 mRNA 转录,从而减少炎症因子 IL-1 β 、IL-6 的表达,减轻炎症反应,对高脂血症小鼠起保护作用^[34]。另一研究发现 40 mg $\cdot$ kg⁻¹ 虎杖苷激活 SIRT3,不仅可以改善 PA 诱导的肝细胞炎症反应,还可改善肝功能和肝组织病理,从而对 NAFLD 产生治疗效果^[35]。以上研究表明,白藜芦醇和虎杖苷在 NAFLD 中的抗炎作用可能是通过降低 p65 亚基表达来抑制 NF- κ B 通路,并通过抑制 I κ B 激酶抑制 I κ B 蛋白降解,从而降低炎症细胞因子表达来实现的。刘鸣昊等^[36]实验发现,高剂量大黄素 (40 mg $\cdot$ kg⁻¹)

能降低 NASH 大鼠血清 ALT、AST、ALP,同时增加大鼠肝组织中 PI3K、AKT 表达,并下调 NF- κ B 表达,提示其可能通过干预 PI3K/AKT/NF- κ B 通路减轻炎症,保护肝功能,从而抗 NASH。另有诸多实验证明大黄酸^[37]及大黄酚^[38]均可通过降低炎症细胞因子表达而抑制炎症反应。以上研究表明,虎杖可通过 AMPK 信号通路同时参与并调控脂质合成、胰岛素信号转导及炎症抑制等多种生物学过程。其抗炎作用主要是通过抑制 NF- κ B 信号通路,减少促炎因子产生,减轻肝内炎细胞浸润及肝细胞损伤,从而改善 IR、阻止肝细胞死亡及肝纤维化来实现的。

1.4 抗氧化应激

NAFLD 发病与氧化应激密切相关,人体脂质紊乱导致的肝脂质积累会损伤线粒体及过氧化物酶功能,进而导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)过度蓄积,ROS 的增加会诱导胰岛素敏感性以及参与脂质代谢的关键酶的表达和活性的变化,此外 ROS 过量产生可致脂质过氧化,进而诱发肝细胞损伤,加快 NAFLD 进展^[39-40]。

冯成军等^[41]研究指出,白藜芦醇可以激活 NASH 大鼠核因子-红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf-2)/抗氧化反应元件(antioxidant reaction element,ARE)信号通路,抑制 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(kelch-like ech-associated protein 1,Keap1)功能,增加抗氧化基因蛋白表达,进而改善氧化应激水平,减轻肝病理损伤,此外,另有学者指出每日 100 mg·kg⁻¹ 白藜芦醇治疗可以逆转 NAFLD 小鼠肝脏丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平及血清对氧磷酶(paraoxonase,PON)1 活性^[42],表明白藜芦醇具有良好的抗氧化活性。白藜芦醇还可以通过 PI3K/AKT、SIRT2 信号通路降低门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase,AST)、谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)水平,增加抗氧化酶超氧化物歧化酶(super oxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽(glutathione,GSH)水平及肝细胞活力值,减少氧化应激,保护肝细胞,缓解 NAFLD^[43]。研究指出,虎杖苷可以靶向 keap1 蛋白调控 Nrf-2 通路,降低果糖喂养大鼠肝中的 ROS、MDA 和过氧化氢(hydrogen peroxide,H₂O₂)水平,并下调硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)蛋白质水平,在体外果糖暴露的水牛大鼠肝细胞-3A(buffalo rat liver-3a,BRL-3A)和人肝癌细胞系 2(hepatocellular carcinoma 2,HepG2)细胞中,虎杖苷可以减少 ROS 过量产生和 TXNIP 过表

达,进而改善肝氧化应激、炎症和脂质沉积^[44]。此外,研究指出部分蒽醌类化合物如大黄素、大黄酸具有明确的抗氧化能力^[45-46],且大黄素能够显著增加脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)诱导后细胞中 Nrf-2、血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1,HO-1)的蛋白表达^[47]。然而目前,大黄素、大黄酸及大黄酚等蒽醌类化合物针对 NAFLD 的相关研究较少,这为后续研究提供了从抗氧化应激角度挖掘蒽醌类化合物对 NAFLD 治疗作用的思路。以上研究提示,虎杖有效成分可通过各种途径激活 Nrf-2 信号通路等,减少 ROS 生成、调节抗氧化基因 MDA、H₂O₂、PON1、HO-1、TXNIP 等表达,从而增强抗氧化能力,减轻肝损伤,治疗 NAFLD。

1.5 改善肠环境

“多重打击”理论认为肠道菌群受损是 NAFLD 潜在的病因机制之一,而肠屏障功能损伤导致炎症细胞因子释放增加也是肝损伤的主要原因之一^[48]。随着“肠-肝轴”理论的广泛认可,诸多学者逐渐开始重视肠道菌群在 NAFLD 发生进展中的影响。NAFLD 患者肠道菌群多样性存在明显异常^[49],宿主-肠道微生物群代谢相互作用已成为与之发展有关的独特机制途径,而部分研究将调节肠道菌群作为靶点治疗 NAFLD,取得了不错的疗效^[50-51]。

研究指出在高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型中,大鼠肠道菌群与血清 LPS 具有相关性,表明肠道菌群紊乱可致血清 LPS 浓度升高,形成内毒素血症,进而导致 NAFLD^[52]。陈梦婷等^[53]研究指出,白藜芦醇可调节肠道菌群稳态并抑制结肠大麻素 1 型受体(cannabinoid type 1 receptor,CB1)及活化大麻素 2 型受体(cannabinoid type 1 receptor,CB2),降低肠道通透性及炎症,最终减少肠源性 LPS 引发的肝脂肪变性和炎症损伤,从而延缓 NAFLD 进程。DU 等^[54]指出白藜芦醇能够调节 HFD 诱导的模型小鼠的肠道微生物群,进而修复 HFD 对肠道紧密连接的损伤并改善肝炎症、影响胰岛素信号通路,且通过体外实验进一步发现白藜芦醇可以在体外独立改变肠道菌群的组成。而 WANG 等^[55]研究发现,白藜芦醇可以修复 NAFLD 小鼠肠粘膜形态,改善肠道屏障完整性,并增加物理屏障和理化屏障相关因子的表达,且还可调节肠道菌群组成,具体表现为降低有害菌包括 *Desulfovibrio*、*Lachnospiraceae*-NK4A316 group 和 *Alistipes* 的丰度,以及增加产生短链脂肪酸的菌如 *Allobaculum*、*Bacteroides* 和 *Blautia* 丰度,证明白藜芦醇能通过改善肠道环境治疗 NAFLD。另有研究指出,白藜芦醇可以

在肠道中转换为4-羟基苯乙酸(4-hydroxyphenylacetic acid, 4-HPA)和3-羟基苯丙酸(3-hydroxyphenylpropionic acid, 3-HPP),且体外实验发现3-HPP和4-HPA能改善脂质代谢,进而实现改善NAFLD的作用^[56]。此外相关研究发现,虎杖苷及蒽醌类活性成分可通过调节肠道菌群治疗相关疾病^[57-59],然而,目前尚没有具体的虎杖苷及蒽醌类活性成分是否能通过调节肠道菌群治疗NAFLD的相关研究,后续研究可以从此方面出发,进一步深入和系统研究。以上研究表明,虎杖有效成分可通过加固肠屏障、重塑肠道菌群平衡、减少内毒素入血等,改善NAFLD。

2 结论及展望

随着人们生活水平的日益提升,全球NAFLD的发病率不断上涨,这已严重威胁到了公众健康与生命质量。基于上述文献综述,本文发现虎杖抗NAFLD的核心机制在于其多种活性成分(白藜芦醇、虎杖苷、大黄素等)的多靶点作用,主要体现在:调节糖脂代谢及IR、调节肠道菌群,以及抗炎、抗氧化应激的直接保护效应。本综述多为动物实验,研究中虎杖有效成分给药多采用灌胃(模拟口服)给药,常用有效剂量范围分别为:虎杖苷 $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,白藜芦醇 $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,大黄素为 $20 \sim 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。虎杖为NAFLD治疗提供了一个新的途径,具体来说,对于疾病早期的单纯性脂肪肝及轻中度脂肪性肝炎患者,虎杖或可作为探索性疾病缓解的潜在早期干预策略之一。而对于已进展至重度NASH或肝硬化的患者,虎杖则有望与GLP-1受体激动剂、贝特类药物等现有疗法协同,以期在改善全身代谢的同时,增强对肝脏局部炎症与纤维化的抑制效果。当然,其确切的临床应用价值,仍需未来高质量随机对照试验及大规模的临床研究进一步证实。

综上,研究发现虎杖在治疗NAFLD的运用中仍存在局限,未来工作可聚焦于以下方向:①目前的研究多集中与二苯乙烯类活性成分,而蒽醌类活性成分的相关研究相对缺乏;②现有的研究多是对动物及细胞实验进行,有待开展虎杖有效成分治疗NAFLD的临床研究,进一步观察临床疗效及作用机制,为虎杖的临床应用提供理论依据;③临床中虎杖常煎煮使用,具体发挥作用的成分并不明确,因此,突破传统煎煮模式,开发成分清晰、质量可控、机制可溯的现代中药新制剂,是推动虎杖临床应用现代化与科学化的必然选择;④蒽醌类化合

物虽然是虎杖的核心成分,然其除治疗作用外还具有明显的泻下作用,长期使用还可产生肝、肠毒性等,因此应进一步加深蒽醌类化合物对靶器官的毒副作用及减毒增效等方面的研究。⑤针对已经证实的对NAFLD具有明确疗效的活性成分,可更深层次研究以系统阐明其具体作用机制;⑥当前研究多为虎杖单一活性成分,后续可系统评估虎杖全提取物与单一成分的协同药效差异,并针对部分成分生物利用度低的瓶颈,创新开发型递药系统。

综上,本文系统梳理了虎杖及其主要成分抗非酒精性脂肪性肝病的机制研究,旨在阐明其多成分、多靶点的作用原理,以期为该药的后续开发与临床实践提供参考。

参考文献:

- [1] POUWELS S, SAKRAN N, GRAHAM Y, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. *BMC Endocr*, 2022, 22(1):63.
- [2] YOUNOSSI Z M, GOLABI P, PAIK J M, *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4):1335-1347.
- [3] 范建高,徐小元,南月敏,等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4):494-510.
- [4] 张策,时庆斌,樊旭. 中医药调控生物钟防治代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(10):3688-3698.
- [5] 唐胜强,唐琴林,戴瑶瑶,等. 赵钢基于“阳化气,阴成形”理论辨治代谢相关脂肪性肝病经验[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(3):55-57.
- [6] 孙汇,郭丽颖,贾建伟,等. 通阳祛湿方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(4):406-409.
- [7] 葛立萌,张忠勇,祁月英,等. 消脂益肝方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 河北中医药学报, 2024, 39(3):52-55.
- [8] 林美燕,刘晓明,徐学敏,等. 基于气虚毒阻理论探讨人参-虎杖药对干预肺纤维化研究进展[J]. 浙江中医杂志, 2025, 60(4):370-372.
- [9] 侯淇允,张林林,郝艳琦,等. 虎杖研究进展及质量标志物预测[J]. 中国现代中药, 2024, 26(5):912-926.
- [10] 李淑娣,陈欣菊,刘江凯,等. 虎杖活性成分治疗非酒精性脂肪性肝病的相关信号通路及相互作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4):902-907.
- [11] 梁明辉. 中药虎杖的研究进展[J]. 中国医药指南, 2019, 17(10):47-54.
- [12] GEISLER C E, RENQUIST B J. Hepatic lipid accumulation: Cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones[J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1):R1-R21.
- [13] KERSTEN S, STIENSTRA R. The role and regulation of the

- peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver [J/OL]. *Biochimie*, 2017, 136: 75—84. 2017 - 01 - 08 [2025 - 04 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077274/>.
- [14] LI N, LI X, DING Y, *et al.* SREBP regulation of lipid metabolism in liver disease, and therapeutic strategies [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3280.
- [15] 任珊, 丁琳, 李清禹, 等. 白藜芦醇对高脂饮食诱导小鼠高脂血症的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(2): 137—141.
- [16] 缪萍, 卞尧尧, 倪露露, 等. 白藜芦醇调控 AMPK/mTOR 信号通路改善游离脂肪酸诱导的 AML-12 细胞自噬功能和脂质代谢[J]. 中药材, 2024, (11): 2859—2863.
- [17] 刘志红, 刘静, 孟令振, 等. 白藜芦醇对非酒精性脂肪性肝病小鼠 Notch1 信号通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(17): 2360—2364, 2425.
- [18] 吉秋霞, 许晓乐. 虎杖苷对高脂喂养的中年 LDLr^{-/-} 小鼠非酒精性脂肪肝病的作用及机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3602—3610.
- [19] 宁巍, 杨金连, 张涛. 大黄素诱导 LXR α - ABCA1 信号通路减少非酒精性脂肪性肝病细胞模型的脂质沉积[J]. 医药导报, 2022, 41(12): 1747—1752.
- [20] CHEN H J, KO CY, XU J H, *et al.* Alleviative effect of *Ruellia tuberosa* L. on insulin resistance and abnormal lipid accumulation in TNF- α - treated FL83B mouse hepatocytes [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021: 9967910. 2021 - 06 - 23 [2025 - 04 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34257694/>.
- [21] TANASE D M, GOSAV E M, COSTEA C F, *et al.* The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *J Diabetes Res*, 2020: 3920196. 2020 - 07 - 31 [2025 - 04 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832560/>.
- [22] TENG W, ZHAO L, YANG S, *et al.* The hepatic - targeted, resveratrol loaded nanoparticles for relief of high fat diet - induced nonalcoholic fatty liver disease [J/OL]. *J Control Release*, 2019, 307: 139—149. 2019 - 06 - 22 [2025 - 04 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233775/>.
- [23] 徐一方, 李志鹏, 曹世杰, 等. 基于 IRS - 1/PI3K/AKT/GLUT4 通路探讨二苯乙烯类化合物改善胰岛素抵抗作用机制[J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(1): 95—102.
- [24] 魏叶, 朱心瑶, 王坤, 等. 白藜芦醇对胰岛素抵抗小鼠糖脂代谢的影响及心肌的保护作用[J]. 科学技术与工程, 2020, 20(15): 5976—5982.
- [25] 黄冠华. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝病大鼠炎症反应、胰岛素敏感性 & 信号转导的调节作用[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(5): 701—704.
- [26] 刘璞, 尹佳萌, 张鑫, 等. 大黄蒽醌类化合物对 HepG2 细胞内胰岛素信号通路的激活及其机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(10): 771—779.
- [27] 寇小妮, 解新科, 郝明霞, 等. 大黄素介导 IRS - 2/PI3K/Akt 通路干预大鼠非酒精性脂肪性肝病的实验研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(1): 80—84.
- [28] 吴双成. 基于 FXR 通路探讨大黄素对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝的保护作用[D]. 广东 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [29] 吴小梅, 李开杨, 杨梅, 等. 内质网应激对 NAFLD 的作用机制研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(7): 922—925.
- [30] GU X, WEI M, HU F, *et al.* Chlorogenic acid ameliorated non - alcoholic steatohepatitis via alleviating hepatic inflammation initiated by LPS/TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 376: 110461. 2023 - 03 - 23 [2025 - 04 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36965689/>.
- [31] 谢淑雅. 白藜芦醇通过 SPTLC3 调控 NF - κ B p65 抑制代谢相关脂肪性肝炎进展的分子机制研究[D]. 河南 郑州: 河南大学, 2024.
- [32] 胡震霆, 郑烽锋, 朱幼芙. 白藜芦醇对非酒精性脂肪性肝病小鼠血脂及炎症因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23): 3918—3921.
- [33] 田月丽. 白藜芦醇干预小鼠非酒精性脂肪性肝病炎症损伤的信号机制[D]. 吉林 长春: 吉林大学, 2017.
- [34] 王文佳, 柯尊丽, 赵梦涵, 等. 虎杖苷对高脂血症小鼠氧化应激和炎症的干预作用及机制[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(01): 44—48.
- [35] HE J, QIAN Y C, YIN Y C, *et al.* Polydatin: A potential NAFLD therapeutic drug that regulates mitochondrial autophagy through SIRT3 - FOXO3 - BNIP3 and PINK1 - PRKN mechanisms - a network pharmacology and experimental investigation [J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2024, 398: 111110. 2024 - 06 - 13 [2025 - 04 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37544281/>.
- [36] 刘鸣昊, 张丽慧, 马庆亮, 等. 基于 PI3K/AKT/NF - κ B 信号传导通路探讨大黄素对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1428—1432.
- [37] 吕媛琳, 刘晨晨, 刘慧, 等. 大黄酸对非酒精性脂肪肝病模型大鼠干预作用及对血清 IL - 1 β 、IL - 6 的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(3): 180—183, 258.
- [38] 胡云芝, 李军民, 鲁之中, 等. 大黄酚对高脂饮食诱导的幼龄大鼠非酒精性脂肪肝的调节作用[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 869—874.
- [39] CHEN Z, TIAN R, SHE Z, *et al.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116—141. 2020 - 03 - 08 [2025 - 04 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156524/>.
- [40] 高惠芳. 细胞色素 P450A11 通过 ROS 诱导的脂质过氧化和炎症参与非酒精性脂肪肝病的发展研究[D]. 安徽 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [41] 冯成军, 周艳萌, 田应娟. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨白藜芦醇治疗非酒精性脂肪性肝炎大鼠的作用机制[J]. 中国临床解剖学杂志, 2021, 39(5): 579—585.
- [42] BABAEENEZHAD E, FARAHMANDIAN N, SOTOUDEHELAN M, *et al.* Resveratrol relieves hepatic steatosis and enhances the effects of atorvastatin in a mouse model of NAFLD by regulating the renin - angiotensin system, oxidative stress, and inflammation [J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(3): 70073.
- [43] 陈玉帅. 白藜芦醇调控 PI3K/AKT 和 SIRT2 信号通路缓解非酒精性脂肪性肝病的机制研究[D]. 辽宁 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [44] ZHAO X J, YU H W, YANG Y Z, *et al.* Polydatin prevents

- fructose – induced liver inflammation and lipid deposition through increasing *miR* – 200a to regulate Keap1/Nrf2 pathway [J/OL]. *Redox Biol*, 2018, 18; 124 – 137. 2018 – 07 – 05 [2025 – 04 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014902/>.
- [45] 袁晓,舒楚金,龚二兰,等. 虎杖蒽醌化合物的分离及抗氧化活性的研究[J]. 食品研究与开发, 2013, 34(2): 22—24.
- [46] ZHUANG S, YU R Y, ZHONG J, *et al*. Rhein from rheum rhabarbarum inhibits hydrogen – peroxide – induced oxidative stress in intestinal epithelial cells partly through PI3K/Akt – Mediated Nrf2/HO – 1 pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(9): 2519—2529.
- [47] 张昊悦,赵蓓,王业皇,等. 大黄素通过调节 Nrf2/HO – 1 和 MAPKs 抑制炎症和氧化应激机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(9): 1063—1068.
- [48] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS E A. The multiple – hit pathogenesis of non – alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038—1048.
- [49] 王娜,代琴棋. 非酒精性脂肪性肝病患者菌群多样性及其与肝纤维化相关细胞因子的相关性[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(04): 410—414.
- [50] KUANG J, WANG J, LI Y, *et al*. Hyodeoxycholic acid alleviates non – alcoholic fatty liver disease through modulating the gut – liver axis[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(10): 1752—1766.
- [51] MOHAMAD NOR M H, AYOB N, MOKHTAR N M, *et al*. The effect of probiotics (MCP BCMC strains) on hepatic steatosis, small intestinal mucosal immune function, and intestinal barrier in patients with non – alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3192.
- [52] 孙海丽. 非酒精性脂肪性肝病大鼠肠道菌群与 IL – 22、LPS 的相关性研究[D]. 陕西 延安:延安大学, 2020.
- [53] 陈梦婷. “肠道菌群 – 内源性大麻素系统”在白藜芦醇防治 NAFLD 中的作用及机制研究[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [54] DU F, HUANG R, LIN D, *et al*. Resveratrol improves liver steatosis and insulin resistance in non – alcoholic fatty liver disease in association with the gut microbiota [J/OL]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 611323. 2021 – 02 – 23 [2025 – 04 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708180/>.
- [55] WANG P, WANG J, LI D, *et al*. Targeting the gut microbiota with resveratrol: A demonstration of novel evidence for the management of hepatic steatosis [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 81: 108363. 2020 – 02 – 27 [2025 – 04 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388250/>.
- [56] WANG P, GAO J, KE W, *et al*. Resveratrol reduces obesity in high – fat diet – fed mice via modulating the composition and metabolic function of the gut microbiota [J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 156: 83—98. 2020 – 04 – 16 [2025 – 04 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305646/>.
- [57] 王泽平. 基于肠道菌群及脂质代谢探讨虎杖苷抗动脉粥样硬化作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2023.
- [58] 胡溪,冯立,高智,等. 大黄素调节 TL4R/MyD88/NF – κ B 信号通路对慢性肾功能衰竭大鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(17): 1959—1964, 1993.
- [59] 吴佳伟. 基于肠道菌群以及肠道屏障完整性探讨大黄酸治疗结肠炎症的作用机制[D]. 江苏 南京:南京中医药大学, 2019.

(收稿日期 2025 – 11 – 27)

· 科学文摘 ·

一种用于预防和治疗流感病毒感染的多价纳米抗体 – 药物偶联物

引自:HARMAND T J, PIETROK L, RICH H, *et al*. A multivalent nanobody – drug conjugate to prevent and treat influenza virus infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(45): e2409565122. 2025 – 11 – 01 [2025 – 12 – 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41183201/>.

本研究研发了一种纳米抗体药物偶联物,该偶联物包含 VHH κ (一种可识别小鼠免疫球蛋白 κ 轻链的纳米抗体)以及一个或多个小分子流感病毒神经氨酸酶抑制剂扎那米韦。此类复合物能延长扎那米韦的半衰期,同时募集所有亚型的多克隆免疫球蛋白(无论其特异性如何)至感染细胞,从而介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和补体依赖性细胞毒作用。鉴于甲型流感病毒的神经氨酸酶呈四聚体结构,本研究制备了分别连接 1 个、2 个或 4 个扎那米韦分子的 VHH κ 加合物,以实现神经氨酸酶的多价结合。在抗甲型流感病毒感染实验中,携带 4 个扎那米韦分子的 VHH κ – Zan4 加合物的保护效力较仅携带单个扎那米韦分子的 VHH κ – Zan 提高约 10 倍。经鼻内给药 VHH κ – Zan4 可对致死剂量甲型流感病毒攻击提供完全保护。在致死剂量攻击后存活的 VHH κ – Zan4 处理小鼠中,其呼吸道黏膜与循环系统的中和抗体滴度,以及针对血凝素和核蛋白的血清 IgG 抗体反应,均高于亚致死剂量病毒感染的对照组。即使在致死剂量甲型流感病毒攻击前数周经鼻内给药,VHH κ – Zan4 仍能提供保护。因此,此类加合物兼具预防与治疗应用潜力,且无需预先免疫即可抵御致死剂量甲型流感病毒攻击。