

本文引用: 吴金鸿, 欧阳林旗, 欧阳婷, 邓桂明. 栀子治疗肝脏疾病作用机制研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1346–1350.

栀子治疗肝脏疾病作用机制研究进展

吴金鸿¹, 欧阳林旗^{1,2}, 欧阳婷¹, 邓桂明^{1*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕 肝脏疾病是严重威胁我国人民生命健康的普遍疾病, 目前其治疗仍面临缺乏特效药物和药物不良反应的困境。中医药在防治肝脏疾病方面表现出独特的优势, 其中栀子及其有效成分在不同类型肝脏疾病治疗中疗效显著。现代药理学研究表明, 栀子具有抗炎、抗血栓、抗病毒、抗氧化、调节血脂等作用, 可减轻非酒精性脂肪性肝病、肝硬化、肝损伤、肝癌等多种疾病的症状。对栀子在各种肝脏疾病的作用机制相关的新近研究进行总结, 以期对栀子防治肝脏疾病中更深入的研究及临床应用提供依据。

〔关键词〕 栀子; 栀子苷; 肝损伤; 肝纤维化; 肝癌

〔中图分类号〕 R285

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.07.030

Research progress on mechanism of Zhizi (Gardeniae Fructus) in treating liver diseases

WU Jinhong¹, OUYANG Linqi^{1,2}, OUYANG Ting¹, DENG Guiming^{1*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 Liver diseases are widespread and seriously threaten the life and health of the Chinese people. Currently, the treatment of liver diseases still faces challenges of lack of specific drugs as well as adverse drug reactions. However, Chinese medicine has shown unique advantages in preventing and treating liver diseases, among which Zhizi (Gardeniae Fructus) and its active ingredients have significant efficacy in treating various types of liver diseases. Modern pharmacological studies have also shown that Zhizi (Gardeniae Fructus) exhibits anti-inflammatory, anti-thrombotic, anti-viral, anti-oxidation, regulating blood lipids and other effects, which can alleviate symptoms of multiple liver diseases such as non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, liver injury, and liver cancer. This paper summarizes the recent research on the mechanism of action of Zhizi (Gardeniae Fructus) in various liver diseases, aiming to provide a reference for further research and clinical application of Zhizi (Gardeniae Fructus) in the prevention and treatment of liver diseases.

〔Keywords〕 Zhizi (Gardeniae Fructus); geniposide; liver injury; liver fibrosis; liver cancer

肝脏是人体内最大的外消化腺, 具有分泌胆汁、解毒等功效, 同时肝脏作为人体重要的免疫器官, 参与白蛋白以及各种凝血因子的合成, 与生命活动密切相关^[1]。研究显示, 过度饮酒、药物滥用、病毒感染

等可导致肝脏损害, 从简单的脂肪变性、肝炎等逐渐发展为肝硬化甚至肝癌, 严重威胁国民生命健康^[2]。目前, 中国约有五分之一的人口受肝脏疾病影响, 包括非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化等肝脏疾病, 其发

〔收稿日期〕 2024-01-26

〔基金项目〕 湖南省中医药科研计划重点项目 (No.2021016); 湖南中医药大学科研基金项目 (No.2019XJJ02); 中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地开放基金资助项目 (21PTKF1024); 湖南省卫生健康委科研项目 (D202302048806)。

〔通信作者〕 * 邓桂明, 女, 博士, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: guimingd1004@163.com。

病率和死亡率逐年上升^[3],而一些用于治疗肝脏疾病的西药在治疗过程中表现出较为显著的不良反应,对于肝脏疾病的治疗仍然缺乏有效的药物^[4-5]。中医药在防治肝脏疾病方面表现出独特的优势,尤其是药食两用中药,不仅安全性好,同时兼顾抗氧化、抗炎、抗纤维化等多种药理活性^[6]。因此,在中医药领域研究开发用于肝脏疾病治疗的药物具有极大可行性。

梔子(*Gardenia jasminoides* J. Ellis)是茜草科梔子属植物梔子的干燥成熟果实,具有消肿止痛、泻火除烦、清热利湿、凉血解毒等功效^[7]。除果实外,梔子的根、叶、花均可入药。梔子作为“药食同源”的两用中药,始载于《神农本草经·中品篇》,在古代经典名方中多有应用,其本身毒副作用较小,而临床使用时又进一步通过炮制、配伍、控制用量等方法减轻了其毒性,故安全性高^[8]。梔子化学成分复杂多样,包含环烯醚萜类、西红花苷类、黄酮类、多糖、有机酸、挥发油等,其中环烯醚萜类的梔子苷为梔子中的主要有效成分^[9]。现代研究表明,梔子苷具有抗炎、抗血栓、抗病毒、抗氧化、调节血脂等作用^[10]。近年来,梔子及其组成复方制剂对非酒精性脂肪性肝脏疾病、肝纤维化、肝硬化、肝癌等不同类型的肝损伤均有较好的防治效果。同时,临床上用于治疗肝脏疾病的方剂(如茵陈蒿汤、梔子大黄汤、龙胆泻肝汤、梔子柏皮汤等)和中成药(如茵陈蒿口服液、龙胆泻肝丸、清肝利胆口服液、舒肝宁注射液等)均含有梔子,且梔子作为君、臣药,体现梔子在治疗肝脏疾病中的重要性。其中茵陈蒿汤为治疗湿热黄疸的经典方剂,药理研究发现其对多种类型肝损伤具有保护作用,可用于胆汁淤积、非酒精性脂肪肝、肝纤维化、黄疸型肝炎等疾病的治疗^[11]。因此,本文拟对梔子提取物及其单体成分在不同类型肝脏疾病中的作用及相关机制进行阐述,以期为其临床合理应用及新的保肝机制研究提供参考依据。

1 梔子在非酒精性脂肪性肝脏疾病中的作用机制

环烯醚萜苷类是梔子中重要的生物活性成分,其中梔子苷是环烯醚萜苷类主要代表成分。非酒精性脂肪性肝脏疾病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)常表现为肝脏内脂肪过度沉积^[12],这

不仅会造成肝脏功能损伤,引发机体代谢紊乱和免疫反应改变,增加多种心血管疾病的患病风险,而且有发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的可能^[13]。在非酒精性脂肪性肝炎小鼠中,梔子苷可明显改善其肝脏组织病理学变化,降低肝组织中的甘油三酯、血清中的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇含量,进而激活法尼醇 X 受体信号通路,改善肝脏脂质代谢^[14]。梁惠卿等^[15]研究发现,梔子苷通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5-monophosphate activated protein kinase, AMPK)-乙酰辅酶 A 羧化酶-丙二酰辅酶 A-游离脂肪酸”轴改善脂肪酸代谢治疗 NAFLD。此外,梔子苷还可降低大鼠肝组织白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的表达,减少内源性脂多糖产生,保护肠黏膜屏障^[16]。同时,梔子提取物可以调节肝脏病变标志物,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、8-羟基-2'-脱氧鸟苷、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和细胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化等^[17]。综上表明,梔子苷是梔子中治疗 NAFLD 的主要有效成分,其可能通过多种机制共同发挥抗 NAFLD 作用,包括减轻炎症反应、增强抗氧化能力、调节脂肪酸代谢在内的脂质代谢等。

2 梔子在肝纤维化、肝硬化中的作用机制

研究发现,梔子中的有效成分亚油酸、梔子苷、西红花苷能对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)、血小板衍生生长因子、酒精等所致的肝纤维化有保护作用^[18]。肝纤维化是指肝脏内纤维细胞增生,产生多种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,导致纤维组织逐渐取代原有的正常结构的过程,进一步发展成为肝硬化^[19]。在受损肝脏向纤维化病变发展过程中,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的作用占据了重要地位,其激活后可转化为纤维母细胞,分泌胶原和其他纤维蛋白^[20]。实验研究显示,亚油酸具有很强的抗炎活性,且能通过肠道菌群抑制 HSCs 中的 TGF- β 信号传导改善肝纤维化^[21]。梔子苷可通过抑制 TGF- β 1/smad 蛋白信号传导减少肝组织中 TGF- β 1 和 α -平滑肌肌动蛋白表达的同

时,也可降低透明质酸、Ⅲ型前胶原蛋白、Ⅳ型胶原蛋白和层粘连蛋白等 ECM 蛋白的表达水平^[22]。除了抑制 TGF- β 1 表达外,栀子也能通过促进 ECM 的降解,调节去乙酰化酶 1 及其下游蛋白 AMPK、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶 2、核因子 E2 相关因子 2 和血红素加氧酶-1 等,发挥抗纤维化作用^[23]。此外,西红花苷可以改善小鼠的肝纤维化,对肝纤维化血脑屏障有一定的改善作用,实验证实西红花苷主要通过调节肝纤维化相关长非编码 RNA1 (liver fibrosis-associated lncRNA1, lnc-LFAR1) 和金属响应转录因子-1 (metal-responsive transcription factor-1, MTF-1) 的结合,增强胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)的转录抑制,从而达到改善肝纤维化的作用^[24]。综上,栀子治疗肝纤维化可能是由其中的栀子苷、西红花苷及亚油酸共同作用的结果,此 3 种成分均具有抗炎作用,可减轻肝脏炎症反应保护肝细胞,栀子苷除与亚油酸共同作用抑制 TGF- β 信号传导外,亦可促进 ECM 降解,另外西红花苷可通过 lnc-LFAR1/MTF-1/GDNF 轴改善肝纤维化。

3 栀子在肝癌中的作用机制

目前,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的主要原因。在我国肝癌的发病、死亡人数约占全球的 1/2,居我国恶性肿瘤致死率的第 2 位^[25]。肝癌细胞的不受限性生长、侵袭和转移,是导致其高度恶性和危险性特点的关键因素和核心原因^[26]。

现代药理学研究则提供了更多证据证明,栀子可以增加肝癌细胞中半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3、Caspase-8、Caspase-9 的产生从而促进癌细胞发生凋亡^[27]。此外,栀子还可以通过靶向微小 RNA (microRNA, miR)-224 阻断 Wnt/ β -连环蛋白信号通路和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 级联反应来实现抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭来促进细胞凋亡^[28]。在原位 HCC 小鼠中,栀子苷能减少血管内皮生长因子的表达,进而抑制内皮细胞的迁移和肿瘤内血管的形成^[29],限制了肿瘤组织的营养摄取。经熊果酸处理后,肝癌细胞的迁移和侵袭能力及上皮-间质转化能力显著被抑制,与 E 型钙黏蛋白表

达的上调以及神经钙黏蛋白和波形蛋白表达的下调相关^[30]。西红花苷可通过抑制 AKT/mTOR 活性,诱导肝癌细胞自噬性凋亡^[31]。因此,栀子治疗肝癌的机制可能为栀子提取物阻断肝癌细胞的增殖,抑制肿瘤血管生成,限制肿瘤的营养供应,抑制肝癌细胞迁移和侵袭,诱导肝癌细胞的凋亡等过程来发挥综合治疗作用。其中,西红花苷作用机制为抑制 AKT/mTOR 活性。

4 栀子在胆汁淤积性肝脏疾病中的作用机制

胆汁淤积性肝损伤是比较常见的肝损伤类型,由于胆汁形成、胆汁分泌、胆汁排泄异常而引起的肝脏损伤病变,常见病理变化有胆汁酸水平升高、氧化应激和炎症等^[32]。研究表明,栀子提取物可降低血清中 ALT、AST、 γ -谷氨酰转移酶、总胆红素、总胆汁酸等胆汁淤积性肝损伤标志物的含量,增强肝脏中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、还原型谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶的活力,减少了肝组织中 TNF- α 、IL-6 mRNA 的表达^[33],减少肝细胞坏死及变性,通过改善胆汁酸的肝肠循环降低胆汁酸水平,起到了利胆保肝的效果^[34]。可见,栀子降低胆汁酸、抗氧化和抗炎的综合作用是其治疗胆汁淤积性肝脏疾病的关键。然而,其具体作用机制和临床应用仍需进一步的研究和验证。

5 栀子在酒精性肝损伤中的作用机制

过量饮酒是酒精性肝损伤的始发因素,也是引发脂肪肝、肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌的重要原因^[35]。长期大量饮酒或一次性过量饮酒,均会导致细胞色素 P450 2E1 过表达,而其介导的乙醇代谢会促进大量活性氧的产生,诱发脂质过氧化反应,导致肝细胞损伤^[36]。通过网络药理学及分子对接对栀子治疗急性酒精性肝损伤的分子机制进行预测发现,栀子中槲皮素、西红花酸、豆甾醇等有效成分与核心靶点 AKT1、肿瘤抑制因子 p53、IL-6 等结合,进而调控多条通路来缓解肝损伤,这可能是其疗效的潜在机制^[37]。小鼠实验表明,栀子石油醚提取物可以提高抗氧化酶体系活力、提升肝组织脂质代谢水平、抑制氧化应激及炎性因子表达,实现对急性酒精性肝损伤的保护作用^[38]。在酒精性肝损伤大鼠模型中,栀子提取物在下调 IL-6 和 TNF- α 的转录表

达的同时,也能清除肝组织内自由基、促进脂肪代谢,减轻酒精性肝损伤^[39],其中,核心靶点 IL-6 与网络药理学中栀子改善急性酒精性肝损伤的分子机制预测相符。蛋白质组学研究表明,栀子苷能通过提高过氧化物酶体增殖物激活受体- α 和肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF)-1 α 、HNF-4 α 的转录活性,减轻大鼠酒精性脂肪变性和肝损伤^[40]。体外研究表明,栀子苷可以通过降低miR-144-5p水平,直接作用于异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1 和 IDH2,并通过调节三羧酸循环改善乙醇诱导的肝细胞凋亡,从而改善酒精诱导的肝损伤^[41]。因此,栀子治疗酒精性肝损伤的机制可能为抗氧化、抗炎、调节免疫反应和促进脂肪代谢,同时提高相关转录因子的活性、调节细胞凋亡等来减轻酒精性脂肪变性和肝损伤。

6 结语

综上所述,栀子对于不同类型肝脏疾病均呈现出较好的防治效果。本文通过整理归纳相关文献,发现栀对非酒精性脂肪性肝脏疾病、肝硬化、肝损伤、肝癌等多种肝脏疾病具有治疗效果,其中栀子苷、京尼平苷、西红花苷等环烯醚萜苷类成分作为主要有效成分,通过抗炎抑菌、抗氧化、抗肿瘤及免疫调节等多项药理作用治疗肝脏疾病。在作用机制上,栀子可以调节胆汁酸的肝肠循环、三羧酸循环等细胞代谢过程,降低炎症因子的表达,减轻肝脏内的氧化应激反应,提高抗氧化酶体系活力,提升肝组织脂质代谢水平,实现对肝脏疾病的防治。通过抑制肝组织金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of matrix metalloprotease 1, TIMP-1)表达,减少ECM生成,促进ECM降解,以发挥抗纤维化作用,影响肝纤维化的发生与发展^[42]。通过调节miR-224阻断Wnt/ β -catenin 和 AKT 信号,减少肿瘤血管生成,抑制肝癌细胞。同时,栀子单独应用及复方制剂对肝脏疾病的治疗均呈现良好效果,且栀子中的不同化学成分表现出较好的协同作用,栀子能够采用炮制与配伍达到增效减毒的作用,在很大程度上减轻毒副作用,提高患者生活质量,适宜在肝脏疾病患者中推广应用。

然而,目前栀子的研究存在几个方面的不足。一者,栀子治疗肝脏疾病的药理研究主要集中于某

一类或单一成分(特别是栀子苷),三萜类、有机酸类和黄酮类等也是栀子所包含的成分,有多种药理作用或者毒性作用,目前未见其相关药理作用报道,同时栀子发挥药效可能是多个成分的协同作用;二者,栀子在治疗不同肝脏疾病时主要发挥治疗作用的化合物及其相互作用机制尚未完全阐明,其中有效成分群的药效和药动,以及多成分协同整合作用有待进一步探讨;三者,各个学科领域之间存在着密切的联系,可综合各学科的优势,从整体到分子水平研究栀子有效成分或提取物的药理作用及其机制。因此,在探究栀子治疗肝脏疾病相关方面应加强动物学实验研究,借助代谢组学、分子生物学等现代手段研究其作用机制。同时,以栀子为主要成分的经方在临床联合治疗肝脏疾病中已得到较好的反馈,故探索栀子及配伍在肝脏疾病的治疗作用,为其后续的临床应用研究提供方向。

参考文献

- [1] HE S B, YI Y F, HOU D D, et al. Identification of hepatoprotective traditional Chinese medicines based on the structure-activity relationship, molecular network, and machine learning techniques[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 969979.
- [2] 吴琳静,余雪纯,柯佳群,等. 基于代谢组学的中药治疗化学性肝损伤研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(12): 202-215.
- [3] LIU X Q, XU J. Calling a stage-based treatment model for chronic liver diseases in China mainland[J]. *Annals of Hepatology*, 2020, 19(6): 585-589.
- [4] 李 艳,刘丽丽,施卫兵,等. 内服中药复方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(6): 72-75.
- [5] 张腊英,何安玲,陈明镭. 基于生物信息学分析肝纤维化的关键基因及相关通路研究[J]. *局解手术学杂志*, 2024, 33(2): 106-111.
- [6] 张艳蕾,崔龙涛,王琪瑶,等. 食源性栀子方保护 CCl₄ 诱导小鼠急性和亚急性肝损伤的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 30-37.
- [7] 马 晶,孙 郡,沈梦菲,等. 重构本草: 栀子[J]. *吉林中医药*, 2024, 44(1): 87-89.
- [8] 杨新荣,窦 霞,李国峰,等. 栀子肝毒性防治的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4170-4176.
- [9] 李忆红,梁雨璐,张 洁,等. 基于 UHPLC-Q-Exactive/MS 及多元统计分析识别栀子果实不同部位差异化学成分[J]. *中南药学*, 2022, 20(4): 833-840.
- [10] 张嘉豪,呼 田,周雪薇,等. 栀子药理作用及临床应用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(5): 93-98.

- [11] 覃春萍, 丘 琴, 李鹏飞, 等. 茵陈蒿汤治疗肝胆疾病研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 208–214.
- [12] CHEN G, FAN L Q, YANG T, et al. Prognostic nutritional index (PNI) and risk of non-alcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis in US adults: Evidence from NHANES 2017–2020[J]. Heliyon, 2024, 10(4): e25660.
- [13] 王可可, 贾王雅, 黄镇林, 等. 中药通过调控肝脏巨噬细胞防治非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 药理学, 2024, 59(4): 801–810.
- [14] 李红山, 奚瑛斐, 辛 鑫, 等. 基于胆汁酸信号通路研究栀子苷治疗小鼠非酒精性脂肪性肝炎的效应机制[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 30–36, 264.
- [15] 梁惠卿, 林曼婷, 赵 道, 等. 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离脂肪酸代谢的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 470–475.
- [16] 许玲夏, 郭蓁莹, 周志佳, 等. 基于肠肝轴研究栀子苷对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1240–1244.
- [17] LEE K P, KIM K, YOON E, et al. Pharmacological systemic analysis of gardenia fructus against non-alcoholic fatty liver disease and validation of animal models[J]. Physical Activity and Nutrition, 2022, 26(1): 39–45.
- [18] 马陈芳, 詹小兰, 孙张弛. 基于 JAK/STAT 的栀子苷体外抑制巨噬细胞 M2 极化作用[J]. 中国药师, 2020, 23(10): 1899–1904.
- [19] SERGAZY S, SHULGAU Z, KAMYSHANSKIY Y, et al. Blueberry and cranberry extracts mitigate CCL₄-induced liver damage, suppressing liver fibrosis, inflammation and oxidative stress[J]. Heliyon, 2023, 9(4): e15370.
- [20] 陈飞龙, 赵 岩, 杨玉霞, 等. 以肝星状细胞为靶标的抗肝纤维化治疗进展[J]. 系统医学, 2024, 9(2): 189–193.
- [21] KASAHARA N, IMI Y, AMANO R, et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid ameliorates liver fibrosis by inhibiting TGF- β signaling in hepatic stellate cells[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 18983.
- [22] 陈 晓, 周林华, 罗运良. 基于 TGF- β 1/Smad 信号通路栀子苷抑制肝星状细胞(HSC)活化的机制研究[J]. 宜春学院学报, 2023, 45(12): 44–51.
- [23] ROH S S, SHIN M R, LEE J A, et al. Gardeniae fructus reduces liver fibrosis through the AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway and NRF2 signalings[J]. Clinical Nutrition, 2023, 58: 699.
- [24] XUAN J, ZHU D M, CHENG Z Y, et al. Crocin inhibits the activation of mouse hepatic stellate cells via the lnc-LFAR1/MTF-1/GDNF pathway[J]. Cell Cycle, 2020, 19(24): 3480–3490.
- [25] 孟庆华, 杨正强, 朱震宇, 等. 肝癌转化治疗中肝功能全程管理中国专家共识(2022 版)[J]. 肝癌电子杂志, 2023, 10(1): 1–9.
- [26] CHENG M R, DAI D J. Inhibitory of active dual cancer targeting 5-Fluorouracil nanoparticles on liver cancer in vitro and in vivo[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 971475.
- [27] LIU C, ACADEMY A S S. In vitro anticancer effect of Gardenia jasminoides Ellis extract on HepG2 human liver cancer cells[J]. Asia Social Science Academy, 2023, 3(2): 13–17.
- [28] YU X, WANG Y, TAO S J, et al. Geniposide plays anti-tumor effects by down-regulation of microRNA-224 in HepG2 and Huh7 cell lines[J]. Experimental and Molecular Pathology, 2020, 112: 104349.
- [29] ZHANG C, WANG N, TAN H Y, et al. Direct inhibition of the TLR4/MyD88 pathway by geniposide suppresses HIF-1 α -independent VEGF expression and angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. British Journal of Pharmacology, 2020, 177(14): 3240–3257.
- [30] 李瑶瑶, 申恩华. 熊果酸拮抗巨噬细胞促进肝癌细胞迁移和侵袭的作用及其机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(11): 1188–1193.
- [31] YAO C, LIU B B, QIAN X D, et al. Crocin induces autophagic apoptosis in hepatocellular carcinoma by inhibiting Akt/mTOR activity[J]. OncoTargets and Therapy, 2018, 11: 2017–2028.
- [32] 冯帅霞, 徐 莹, 韩 涵, 等. 龙胆苦苷调控 PPAR- α 改善胆汁淤积性肝损伤的药效机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(2): 84–91.
- [33] 肖日传, 罗光明, 董丽华, 等. 基于黄疸模型的栀子根与栀子果实保肝作用探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 101–107.
- [34] 秦莎莎. 栀子提取物改善胆汁淤积性肝损伤的作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [35] 黄雪玲, 李 进, 张 俊. 扁桃果皮熊果酸对酒精性肝损伤保护作用研究[J]. 新疆师范大学学报(自然科学版), 2024, 43(1): 76–82.
- [36] REN J, LI S J, SONG C L, et al. Black soybean-derived peptides exerted protective effect against alcohol-induced liver injury in mice[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 87: 104828.
- [37] 段文婷, 马丽杰, 金 蓉, 等. 基于网络药理学及分子对接预测栀子治疗急性酒精性肝损伤的分子机制[J]. 临床合理用药, 2023, 16(8): 65–69.
- [38] 漆乐媛, 张风波, 肖日传, 等. 栀子油对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国油脂, 2018, 43(8): 76–80.
- [39] 李原明. 初步探研栀子提取物对大鼠酒精性肝病血脂和 TNF- α 、IL-6 变化的影响[D]. 遵义: 遵义医学院, 2014.
- [40] WEI J Y, MAN Q, DING C, et al. Proteomic investigations of transcription factors critical in geniposide-mediated suppression of alcoholic steatosis and in overdose-induced hepatotoxicity on liver in rats[J]. Journal of Proteome Research, 2019, 18(11): 3821–3830.
- [41] LIU L P, WU Q, CHEN Y P, et al. Updated pharmacological effects, molecular mechanisms, and therapeutic potential of natural product geniposide[J]. Molecules, 2022, 27(10): 3319.
- [42] 付南燕, 周林华, 徐 娟. 栀子苷对肝纤维化大鼠 TGF- β 1、TIMP-1 表达的影响[J]. 宜春学院学报, 2018, 40(3): 42–46, 72.