

天麻素在肝脏损伤中的应用及其研究进展

瞿思铭, 曾仲* (昆明医科大学第一附属医院器官移植中心, 昆明 650032)

摘要: 天麻素以其多重功效集一身的特点, 被普遍应用于临床疾病的辅助治疗当中, 在心脑血管领域的疗效较为突出。随着对天麻素研究的不断深入, 目前很多学者开始关注天麻素在肝脏损伤中的应用, 本文就近年来天麻素在各类肝脏损伤中的应用作一综述, 为进一步开发利用提供理论基础。

关键词: 天麻素; 研究进展; 肝损伤; 肝脏脂肪变性

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2017)02-0298-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.02.032

Application and Research Progress of Gastrodin in Liver Injury

QU Siming, ZENG Zhong* (National Transplant Center, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: Gastrodin has been widely used in treating clinical diseases as adjuvant therapy because of the character of its multiple efficacy, the remarkable treatment is in the field of cardiovascular and cerebrovascular. With the development of the research on gastrodin, more and more researchers begin to focus on the application of gastrodin in hepatic injury, and the recent progress are summarized in this paper, to provide basic information for the further development and utilization.

KEY WORDS: gastrodin; research progress; hepatic injury; hepatic steatosis

天麻素(Gastrodin)亦称天麻苷, 是从天麻中提取出的最具活性的物质^[1], 现代药理学研究显示, 天麻素具有增加动脉血管顺应性、降低外周血管阻力、改善心脑血管血流量、保护神经细胞、促进心肌细胞能量代谢的功能, 同时具有保肝、清除自由基、增强免疫等作用^[2], 现已广泛运用于临床心脑血管及微循环系统疾病的治疗当中, 如脑梗死、眩晕症、冠心病等疾病, 天麻素发挥着显著的临床疗效^[3-5], 与此同时, 根据天麻素所具有的药效特点, 学者们还发现天麻素对心、脑缺血再灌注损伤起到一定的保护作用, 聂晶等^[6]探讨了天麻素对于大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用, 结果显示天麻素明显缩小了大鼠的脑梗死面积, 改善了由于缺血所引起的神经功能紊乱; 王飞等^[7]发现天麻素可减轻心肌的缺血再灌注损伤, 稳定了心肌细胞的能量代谢, 其机制可能与天麻素具有抗氧化、抗炎的作用有关。随后学者们将天麻素的研究进一步扩展到对各类肝脏损伤的治疗中, 探讨是否可利用其共同特点对损伤的肝组织进行干预, 例如有研究表明天麻素可对乙醇所致小鼠肝损伤起到保护作用, 其机制可能是天麻素

抑制脂质过氧化反应, 改善线粒体功能^[8]。另有研究报道, 天麻素可抑制血管平滑肌细胞的增殖及新生内膜的形成, 从而减轻肝组织损伤过程中的炎症反应^[9]。本文就近年来天麻素在肝脏损伤中的应用及研究进展作一综述, 以进一步促进天麻素在肝脏疾病中的深入研究及临床推广应用。

1 天麻素对药物所致肝损伤的保护作用

肝脏是药物代谢和排泄的主要器官之一, 药物在肝脏代谢的同时对肝脏具有一定的损害作用, 其中抗肿瘤药物所造成的肝损伤, 不仅影响了机体的功能, 也降低了抗肿瘤的疗效。张楚君等^[10]通过建立以长春新碱诱导化疗痛大鼠的肝损伤模型, 探讨了天麻素对于化疗药物所致肝损伤的保护作用, 结果显示, 根据天麻素用量高低不同, 高剂量组别较低剂量组别肝损伤明显减小, 表明天麻素可呈剂量依赖性地减轻肝脏毒性, 具有预防长春新碱所致的肝损伤作用; 随后刘洋等^[11]的研究也进一步证实了天麻素可预防化疗类药物引起的肝损伤, 但其具体药理作用机制尚需进一步研究。目前有研究报道^[12], 天麻素不仅可增强大鼠肝脏中氧化物歧化酶、过氧化氢酶以及过氧

作者简介: 瞿思铭, 女, 硕士生 Tel: 13678772058 E-mail: 506860733@qq.com
13398719267 E-mail: 1401452122@qq.com

*通信作者: 曾仲, 男, 博士, 主任医师 Tel:

化物酶的活性,还具有清除自由基、抑制脂质过氧化反应和改善线粒体功能的特性,其保护肝细胞的作用进一步得到了肯定。另有研究证实,天麻素对于如四氯化碳、乙醇等药物所致肝损伤也具有预防保护作用^[8,13-15]。四氯化碳和乙醇均可抑制 iNOS 在肝细胞和肝间质细胞中的表达,从而减少了 NO 的合成,加重肝组织损伤,天麻素可通过抗脂质过氧化的作用,促进 NO 合成,显著提高肝细胞抗氧化的能力,达到保护肝脏的作用。

2 天麻素对非药物所致肝损伤的保护作用

有研究认为,胆汁输送障碍所致的胆汁淤积是导致非药物性肝脏损伤的主要因素,而胆汁淤积导致的肝纤维化,可进一步发展为肝硬化,最终导致肝功能的衰竭^[16-17],目前对此进行治疗的药物,具有一系列不可避免的不良反应,使得针对这一领域的治疗遇到了瓶颈。近年来,研究者们将注意力逐渐转移至草本类天然植物,使得天麻素在这一领域的应用取得了一定的进展,Zhao 等^[18]通过结扎胆道,诱导形成肝纤维化的大鼠模型,继而应用天麻素进行干预,最终检测发现,通过天麻素的干预,可显著降低胶原纤维的含量,减少胆道细胞的增殖和实质性坏死,同时还可增加高密度脂蛋白(HDL)的水平,下调由于胆汁淤积所造成的高水平总胆红素(TBIL)、丙二醛(MDA)及 NO,免疫组织化学的检查显示,CD68 和 NF- κ B 的表达也在天麻素的干预后显著减少,这可能与天麻素的抗氧化应激和抗炎症作用有关。对于慢性胆汁淤积而导致的肝纤维化,天麻素有可能成为潜在的新型治疗药物。

3 天麻素对非酒精性肝损伤的保护作用

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是以肝脏实质性细胞脂肪变性及脂质过度沉积为特点的常见肝脏疾病,若不及时进行治疗,其对肝脏的损害将极有可能发展成为肝癌^[19],但对此目前尚未有效且安全的药物。有研究表明,清除过剩的脂肪沉积,改善肝脏的代谢功能,可有效预防 NAFLD 的发生。近年来的研究发现^[20],天麻素具有减轻脂肪组织脂质过氧化,增加离体脂肪组织抗氧化能力,保护脂肪组织的作用,耿雅娜等^[21]通过脂肪乳剂灌胃法,建立了非酒精性脂肪肝的动物模型和改善油酸(OA)诱导肝细胞脂肪变性的模型,在实验组中运用天麻素后,比较了各组肝功能(AST、ALT)、血脂(TG、CHO、LDL-C)指标以及病理组

织学方面的变化,结果显示天麻素可有效降低脂肪乳剂灌胃大鼠的肝质量、肝指数、肝脏脂肪蓄积,减轻肝脏脂肪变性程度并改善肝脏功能。耿雅娜的研究团队之后又以 OA 建立的体外肝细胞脂肪变性模型,针对天麻素减少细胞脂肪蓄积的信号通路进行了研究^[22],证明了天麻素对于脂肪蓄积和甘油三酯(TG)含量的增加具有明显抑制作用,其主要依赖于激活细胞 AMPK 信号通路,以促进线粒体对脂肪酸进行的 β 氧化,继而加快脂肪组织代谢。随后,Qu 等^[23]进一步证实了天麻素可通过激活 AMPK/Nrf2 通路,以改善氧化应激和炎症反应应答,并提高脂质在非酒精性脂肪肝病中的代谢作用。以上研究为天麻素早日应用于非酒精性脂肪肝的治疗提供了依据,但天麻素激活 AMPK 的具体机制还需进一步深入研究。

4 结语

天麻被公认为具有良好的医用以及药用价值,早在《本草纲目》中就被记载天麻乃肝经气分之药。目前以天麻素为主要成分的注射液制剂已广泛应用于临床,特别是针对心脑血管疾病,天麻素具有显著疗效。近年来,天麻素也逐步应用于针对肝脏损伤的治疗当中,与其他合成类药物相比,天麻素这样一种草本类药物具有抗氧化、抗炎、不良反应小等特点,可通过抑制肝脏纤维化,减少胆道细胞增殖和坏死等作用,改善肝脏代谢功能。在减轻化疗药物所致肝损伤的治疗中,天麻素将成为最具优势的护肝草本类药物;对于胆汁淤积以及非酒精性脂肪肝的患者,天麻素的潜在应用价值也逐步得到证实。对于天麻素作用的研究还在不断进行之中,另有报道显示,天麻素还可对肝肿瘤免疫所致肝损伤起到保护作用,例如通过刺激抗癌免疫应答,对肝腹水肿瘤细胞的生长起到抑制作用^[24],进而在一定程度上减少肝脏负担,保护正常肝组织受到伤害,机制可能与刺激 NF- κ B 信号通路激活 CD4T 细胞有关。近年来在分子生物学层面,有研究证实天麻素可刺激血红素氧合酶-1(HO-1)在肝脏中的表达^[23],使得 HO-1 在一定范围内上调,以减轻肝移植后的缺血再灌注损伤^[25]。由此我们可尝试以 HO-1 为桥梁,探讨天麻素是否可应用于改善肝移植后的缺血再灌注损伤。随着研究者们对天麻素不断研究,相信天麻素在肝脏疾病中的应用将逐步走向成熟。

REFERENCES

- [1] 何晶. 天麻素的药理作用及临床应用[J]. 天津药学, 2006, 18(5): 62-63
- [2] 孙中吉, 王辉. 天麻素注射液的药理作用和临床应用[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 1011-1013.
- [3] WU X, XU Y, ZHOU M M, et al. Clinical study on gastrodin injection in the treatment of cerebral infarction [J]. Chin J Med Guide(中国医药导刊), 2016, 18(4): 396-398.
- [4] 甘旗旗, 刘胜敏, 张翠. 天麻素注射液治疗眩晕症临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(8): 831.
- [5] CHEN H H, HUANG T, SUN H L, et al. Clinical effect of gastrodin in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease [J]. Chin Med Rep(中国医药导报), 2016, 13(14): 126-128.
- [6] NIE J, DU L, HUANG X N, et al. Protective effects of gastrodine on focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. West Chin J Pharm Sci(华西医学杂志), 2010, 25(4): 423-425.
- [7] WANG F, WEI K, SHEN B, et al. Protective effect of gastrodin preconditioning against myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. Chin Pharm J(中国医学杂志), 2012, 47(23): 1905-1910.
- [8] BO Z Q, HU C F, SUN L P, et al. The effect of gastrodine on hepatitic cell line L02 injury induced by ethanol [J]. Chin J Cell Mol Immunol(细胞与分子免疫学杂志), 2010, 26(3): 211-213.
- [9] ZHU L, GUAN H, CUI C, et al. Gastrodin inhibits cell proliferation in vascular smooth muscle cells and attenuates neointima formation *in vivo* [J]. Int J Mol Med, 2012, 30(5): 1034-1040.
- [10] ZHANG C J, ZHANG J Z, ZHENG W H, et al. Protection of gastrodin on vincristine-induced liver injury in rat [J]. J Pract Oncol(实用肿瘤杂志), 2012, 27(5): 521-524.
- [11] LIU Y, RAO L, ZHENG W H, et al. Experiment study of the preventive effect of gastrodin on chemotherapy drug hepatotoxicity [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2014, 25(3): 587-589.
- [12] LUO H, SUN Z. The clinical application and fundamental pharmacological study on gastrodin [J]. Acta Acad Med CPAPF(武警医学院学报), 2007, 16(4): 465-468.
- [13] WANG Z P, FU L, LIU L, et al. Protective effect of gastrodin on liver injury mice induced by CCl₄ [J]. Acta Acad Med CPAPF(武警医学院学报), 2008, 17(9): 762-764.
- [14] HU D K, SHEN Y S. Protection of polysaccharide GEP-2 from *Gastrodia elata* on carbon tetrachloride and alcoholic liver injury in mice [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2007, 14(12): 29-31.
- [15] HONG Q M, SHI S S, LI X L, et al. Protective effects of glucans from *Gastrodia elata* Bl on CCl₄-induced acute liver injury in mice [J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2009, 43(12): 67-69.
- [16] FRIEDMAN S L. Hepatic fibrosis—overview [J]. Toxicology, 2008, 254(3): 120-129.
- [17] GUO J, FRIEDMAN S L. Hepatic fibrogenesis [J]. Semin Liver Dis, 2007, 27(4): 413-426.
- [18] ZHAO S, LI N, ZHEN Y, et al. Protective effect of gastrodin on bile duct ligation-induced hepatic fibrosis in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2015, 86(4): 202-207.
- [19] ZELBER-SAGI S, RATZIU V, OREN R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(29): 3377-3389.
- [20] HUANG Z, ZHANG L, QU S Y, et al. Effects of gastrodin on free acid release and antioxidant activities from isolated adipose tissue in rats [J]. J Forth Mil Med Univ(第四军医大学学报), 2009, 30(16): 1488-1490.
- [21] GENG Y N, YU B, ZUO Z Y, et al. Experimental study of gastrodia powder in improving hepatic steatosis in rats intragastrically administered with fat emulsion [J]. Chin Pharm J(中国医药导报), 2013, 10(30): 11-15.
- [22] GENG Y N, YU B, KONG W J. Gastrodin ameliorates oleic acid-induced fat accumulation through activation of AMPK pathway in HL-7702 cells [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2015, 31(1): 39-44.
- [23] QU L L, YU B, LI Z, et al. Gastrodin ameliorates oxidative stress and proinflammatory response in nonalcoholic fatty liver disease through the AMPK/Nrf2 pathway [J]. Phytother Res, 2016, 30(3): 402-411.
- [24] SHU G, YANG T, WANG C, et al. Gastrodin stimulates anticancer immune response and represses transplanted H22 hepatic ascitic tumor cell growth: Involvement of NF-kappa B signaling activation in CD4⁺ T cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 269(3): 270-279.
- [25] ZENG Z, HUANG H F, SONG F, et al. Effect and mechanism of heme oxygenase-1 alleviating rat bile duct ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Organ Transplant(中华器官移植杂志), 2010, 31(1): 41-45.

收稿日期: 2016-07-20