·综　述·

黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制研究进展

何国鑫，陈华国，邓青芳，周欣*(贵州师范大学，贵州省山地环境信息系统与生态环境保护重点实验室，贵州省药物质量控制及评价技术工程实验室，天然药物质量控制中心，贵阳 550001)

摘要：肝病严重危害人们身体健康和生活质量，发病率不断攀升。肝损伤是各种肝脏疾病共有的一种病理状态，其持续恶化会导致肝硬化、肝纤维化、肝癌等疾病。黄酮类化合物广泛存在于自然界，是一类重要的天然有机化合物。研究发现，黄酮类化合物在保肝作用方面效果显著，具有广阔的应用前景。黄酮类化合物毒性低、不良反应小，近年来备受国内外学者重视，相关作用机制的研究也不断深入。本文综述了近十年，尤其是近三年来国内外黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制。

关键词：黄酮类化合物；肝损伤；机制

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1007-7693(2019)12-1583-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.027

引用本文：何国鑫，陈华国，邓青芳，等. 黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1583-1591.

Research Progress of Hepatoprotective Mechanism of Flavonoids

HE Guoxin, CHEN Huaguo, DENG Qingfang, ZHOU Xin*(*Guizhou Normal University, Key Laboratory for Information System of Mountainous Areas and Protection of Ecological Environment, Guizhou Engineering Laboratory for Quality Control&Evaluation Technology of Medicine, Research Center for Quality Control of Natural Medicine, Guiyang 550001, China*)

ABSTRACT: The incidence of liver disease continues to rise and health and quality of life are seriously affected for people. Liver damage is the pathologic status in the liver system, which can lead to cirrhosis, fibrosis and cancer of the liver. Flavonoids are important natural organic compounds that widely distributed in the plant kingdom. Studies showed that flavonoids have significant effects on liver protection. They have broad application prospects for its low toxicity and small side effects. In recent years, domestic and foreign scholars have conducted in-depth research on its mechanism. This paper summarizes the mechanism of anti-hepatic lesion of flavonoids at home and abroad in the past ten years, especially in the past three years.

KEYWORDS: flavonoids; hepatic lesion; mechanism

肝脏是人体最主要的代谢器官，在营养物质的代谢、药物和毒物生物转化以及免疫防御等多方面具有重要作用。多种因素如化学性毒素、药物、病原微生物、酒精等均可诱导肝损伤，引起脂肪肝、肝纤维化、肝硬化乃至肝癌等多种肝病[1]。目前市场上治疗肝炎、肝癌的药物存在疗效低、不良反应大等问题，因此抗肝损伤药物的研制是一项艰巨的任务，也是全球研究的热点。

黄酮类化合物是一类多酚类抗氧化剂，是葛根、补骨脂、黄芩、银杏、沙棘、槐米等临床常用中药材的主要活性成分[2]。该类化合物数量众多，结构复杂，具有许多重要的生理活性，如抗肿瘤、抗糖尿病、保肝作用、防治心脑血管疾病、抗氧化、抗菌、抗炎等[3]。现代药理学研究表明，黄酮类化合物作为一类重要天然化合物，在化学性肝损伤、免疫性肝损伤、药物性肝损伤和酒精性肝损伤等方面疗效显著。本文概述了近十年，重点概述近三年来国内外黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制和研究进展，旨在为其新药开发、质量控制及进一步研究提供参考。

1　具有抗肝损伤作用的黄酮类化合物的种类

黄酮类化合物广泛存在于多种植物中，临床

基金项目：国家自然科学基金(81860738)；贵州省高层次创新人才培养项目(黔科合人才(2015)4033 号)；贵州省重大科技项目(黔科合丁重大字 2015-2002-3-3)

作者简介：何国鑫，男，硕士生　Tel: 15998934001　E-mail: 296124569@qq.com　*通信作者：周欣，女，博士，教授　Tel: (0851)86690018　E-mail: alice9800@sina.com

应用的多种药用植物及复方中药均含有黄酮类成分。植物界分为 16 门，按照被子植物门、裸子植物门、蕨类植物门、苔藓植物门、绿藻门分类列出研究者发现的具有明显抗肝损伤作用的总黄酮见表 1。由表 1 可见，具有抗肝损伤活性的总黄酮主要集中在被子植物门中。具有抗肝损伤活性的单体黄酮类化合物及复方中药见表 2。

表 1 具有抗肝损伤活性的总黄酮

Tab. 1 Total flavonoids with anti-hepatic lesion activities

分类	来源	剂量/ $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	动物模型	实验结果	作用效果/机制	参考文献
被子植物门	矮地茶(紫金牛科紫金牛属) *Ardisia japonica* (Thunb.)Blume	200/400/600	A	抑制 ALT、AST、TNF-α、IL-1β、IL-6 活性，改善组织病变	机制可能与其抗炎作用有关	[4]
	枳实(芸香科柑橘属) *Citrus aurantium* L.	50/100/200	B	抑制炎症和细胞凋亡，激活脂质代谢相关信号	机制与抗氧化，抗炎和抗凋亡作用有关	[5]
	苦荞(廖科荞麦属) *Fagopyrum tataricum* (L.) Gaertn	400/800	Q	提高 NO 和 eNOS 浓度，降低 HDL-C 和 PGI_2 水平，降低 TC、TG、LDL-C、ET-1 和 $TX-A_2$ 水平	可预防 TMAO 引起的血管功能障碍和肝损伤	[6]
	荔枝核(无患子科荔枝属) *Litchi Chinensis* Sonn	2/4	C	增强 Bcl-2 表达，减弱 Bax 表达及 AST、ALT 活性	机制可能与上调 Bcl-2、下调 Bax 表达有关	[7]
	鸦葱(菊科鸦葱属) *Scorzonera ruprechtiana* Lipsch. et Krasch.	60/100/140	A/D	降低 AST、ALT、LDH、MDA、NO 活性，升高 SOD 活性	有保肝作用	[8]
	金樱子(蔷薇科蔷薇属) *Rosa laevigata* Michx.	50/100/200	E	降低 ALT、AST、TG 和 TC、MDA、Keap1、SREBP-1c、ACC1、FASN、SCD1，升高 SOD、GSH-Px、Nrf2、HO-1、NQO1、GCLC、GCLM，抑制 NF-κB 的核转位	机制是改变 FXR 介导的氧化应激，炎症和脂质代谢	[9]
	白花蛇舌草(茜草科耳草属) *Hedyotis diffusa* Willd	200/400/600	A	降低 ALT、AST、MDA，提高 SOD，降低 IL-6、TNF-α 并增加 IL-4	机制可能是通过增加肝组织抗氧化能力	[10]
	海芦笋(藜科盐角草属) *Salicornia bigelovii*	75/150/300	A	降低 ALT、AST、ALP、MDA，增加 SOD、GSH、CAT 并改善组织病变	机制可能与黄酮对脂质过氧化程度的削弱、机体抗氧化能力的提高有关	[11]
	睡莲花(睡莲科睡莲属) *Nelumbo nucifera* Gaertn	50/100/200	A	降低 ALT、AST、TNF-α、IL-6、MDA 和 NO，提高 SOD、GSH-Px	机制可能与抗氧化和抑制炎症因子的释放有关	[12]
	桑白皮(桑科桑属) *Morus alba* L.	0.5/1/2	A/F/G	降低 AAP 模型 ALT、AST，对 TAA 模型 ALT、AST 无明显作用	对小鼠肝损伤有明显保护作用	[13]
	泡桐花(玄参科泡桐属) *Paulownia fortunei (Seem.)* Hemsl.	100/200	A	降低 ALT、AST、MDA 水平，升高 SOD 水平	机制可能主要是通过抗自由基和抗氧化作用	[14]
	柑橘(芸香科柑橘属) *Citrus reticulata* Blanco.	50	N	TLR/CCL 炎症信号通路在 NAFLD 小鼠的肝脏炎症期间起重要作用	机制是通过调节 TLR/CCL 信号传导途径	[15]
	青钱柳叶(胡桃科青钱柳属) *Cyclocarya paliurus*(Batal.)Iljin.	100/500/1 000	A	降低 AST、ALT、MDA，提高 SOD、T-AOC、GSH-Px	机制与抗氧化作用有关，可作为预防急性肝损伤的有效食品补充剂	[16]
	杠板归(蓼科蓼属) *Polygonum perfoliatum* L.	300/600/1 200	H	降低 ALT、AST、LDH、TBA、TBIL、GSH、MDA	机制可能是通过抑制脂质过氧化反应和提高机体的抗氧化能力	[17]
	金银花(忍冬科忍冬属) *Lonicera japonica* Thunb.	100/200/400	J	降低 ALT、AST、MDA，提高 SOD，改善肝脏病理	机制可能与其抗氧化作用有关	[18]
	杠板归(蓼科蓼属) *Polygonum perfoliatum* L.	150/300/600	I	降低 ALT、AST，抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 Fas 表达，并改善肝组织病变	机制可能与抑制 Fas 通路和抗炎作用有关	[19]
	蓬子菜(茜草科拉拉藤属) *Galium verum* L.	100/200/400	A	降低 AST、ALT、MDA，提高 SOD、GSH，降低 TNF-α、IL-6 表达，抗 IL-6、TNF-α 单抗降低血清中 AST、ALT 活性	机制可能是通过清除自由基、抑制脂质过氧化，保护细胞膜和线粒体膜	[20]
	丁香叶(木犀科落叶灌木属) *Syringa Linn*	30/35/40	K	降低 ALT、AST、MDA、NO，升高 SOD、GSH、GSH-Px、GSTA1	对 APAP 诱导小鼠急性肝损伤有良好的保护作用	[21]
	饿蚂蝗(豆科山蚂蝗属) *Desmodium multiflorum* DC.	200/400/800	L	降低 ALT、AST、MDA，升高 SOD、外周血 CD4+比率、CD8+比率，降低 IL-2、IFN-γ、IL-10	机制与其抗炎、抗氧化以及免疫调节有关	[22]
	火炭母(蓼科蓼属) *Polygonum Chinense* L.	100/200/400	M	降低 AST、ALT、TBIL、MDA、TNF-α、IFN-γ，升高 T-SOD、GSH-Px、IL-10、IL-4	机制可能与抗氧化及调节肝组织 Th1/Th2 细胞平衡有关	[23]

续表 1

分类	来源	剂量/ $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	动物模型	实验结果	作用效果/机制	参考文献
被子植物门	过墙风(马鞭草科大青属) *Clerndendrum lindleyi* Decne.ex Planch.	50/100/200	A	降低 AST、ALT、MDA，提高 T-SOD、GSH-PX，下调肝组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达，抑制 p-JAK2 和 p-STAT3	机制可能与抗氧化、抑制炎症反应，调控 JAK2/STAT 3 信号通路有关	[24]
	沙棘叶(胡颓子科沙棘属) *Hippophae rhamnoides Linn.*	50/100/150	A	降低 AKP、GPT、GOT、MDA，提高肝 POD、SOD	机制可能与黄酮的抗脂质过氧化作用有关	[25]
	大叶藻(眼子菜科大叶藻属) *Zostera marina*	40/80/160	B	降低 ALT、AST、γ-GTMDA、血脂浓度，提高乙醇代谢酶、GSH-Px、SOD 活性	机制可能与增强机体抗氧化能力、调节脂质代谢和乙醇代谢能力有关	[26]
	紫叶李(蔷薇科李属) *Prunus cerasifera ehrh* Cv. atropurpurca	40/80	B	降低 ALT、AST、MDA，升高 SOD、GSH-Px，肝、肾病变程度及肝中脂质聚积减轻	机制可能是抗氧化、促进肝细胞再生、调节脂质代谢等	[27]
	山楂叶(蔷薇科山楂属) *Grataegus pinnati fida* Bge.	30/60/120	P	SOD 活性明显增高，MDA 含量明显降低	机制可能与抗氧自由基作用有关	[28]
	荞麦花叶(蓼科荞麦属) *Fagopyrum esculentum* Moench.	100/200	R	降低 ALT、AST，升高 PBG、FBG、FINS、HO-MA-IR，上调 IRS-2、PI3K 蛋白表达及减少 NF-κB 含量	机制可能是通过降低血糖、改善胰岛素抵抗，上调 IRS-2、PI3K 蛋白表达及下调 NF-κB 蛋白表达等	[29]
裸子植物门	银杏(银杏科银杏属) *Ginkgo biloba* L.	250	N	AdipoR2 mRNA，PPARα mRNA 的表达水平增高	机制可能是通过降低 caspase-3 蛋白磷酸化水平实现的	[30]
	马尾松树皮(松科松属) *Pinus massoniana* Lamb.	/	A	降低 ALT、AST、MDA，升高 SOD、CAT、GSH	机制是调控机体抗氧化系统，通过线粒体途径诱导肝癌细胞凋亡	[31]
	穗花杉(红豆杉科穗花杉属) *Amentotaxus argotaenia* (Hance) Pilg.	15/30/60	A	降低 TNF-α、TGF-β1、IL-1β、IL-6、NF-κB、磷酸化 IκB-α、LPS，下调 TNF-α、iNOS 基因表达	机制可能通过抑制内毒素引起的 Kupffer 细胞激活，进而抑制下游核因子 NF-κB 的激活，减少炎症细胞因子的释放	[32]
	马尾松花粉(松科松属) *Pinus massoniana* Lamb.	10/20/40	B	降低 MDA、TG、升高 GSH，抑制 SDH 及糖原的下降	机制是清除自由基的酶活性，通过抑制自由基介导的脂质过氧化反应对肝的损伤	[33]
蕨类植物门	过山蕨(铁角蕨科过山蕨属) *Camptosorus sibiricus* Rupr	20	A	降低 ALT、AST、MDA、TGF-β1、TIMP-1 和 LN，增加 CAT 和 SOD，刺激 HO-1，抑制 HGSH 耗竭及 LDH 释放，对 DPPH 自由基的清除作用相当于维生素 E 的 68.55%	机制可能与清除自由基和增强细胞抗氧化功能有关	[34]
	骨碎补(骨碎补科骨碎补属) *Drynaria fortunei* (Kunze) J.S*m* .	200/400/800	O	提高 WBC、RBC、HGB、LYMPH%、PLT、HCT、IL-2、TNF-α、IFN-γ 水平，提高外周血中 CD4+T 细胞数和 CD4+/CD8+比值	机制可能是通过保护或增强免疫抑制小鼠的非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫功能	[35]
苔藓植物门	拳卷地钱(苔科地钱属) *Marchantia subintegra* Mitt.	50/100/200	A	降低 ALT、AST、MDA，升高 SOD，GSH-Px 无明显变化，抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达水平，改善肝组织病理变化	机制可能与抑制脂质过氧化、抗炎作用有关	[36]
绿藻门	浒苔(石莼科浒苔属) *Enteromorpha*	100/200/400	A/M	抑制肝脏指数，降低 ALT、AST、MDA，升高 SOD	可以明显减轻由 CCl_4 和 D-GalN 诱导的小鼠急性肝损伤	[37]

注：A–四氯化碳(CCl_4)诱导肝损伤模型；B–酒精诱导肝损伤；C–二甲基亚硝胺致肝纤维化；D–卡介苗+脂多糖诱导肝损伤；E–脂多糖诱导肝损伤；F–硫代乙酰胺诱导急性肝损伤；G–扑热息痛诱导肝损伤；H–α–萘异硫氰酸脂诱导肝损伤；I–异烟肼和利福平诱导肝损伤；J–应激诱导肝损伤；K–对乙酰氨基酚诱导肝损伤；L–刀豆蛋白 A 诱导免疫性肝损伤；M–D-氨基半乳糖诱导急性肝损伤；N–非酒精性脂肪肝；O–环磷酰胺诱导肝损伤；P–肝缺血再灌注损伤；Q–氧化三甲胺饮食诱导肝损伤；R–2 型糖尿病大鼠肝损伤。TNF-α–肿瘤坏死因子-α；IL-1β–白细胞介素–1β；TGF-β1–转化生长因子–β1；IL-6–白细胞介素–6；Th1/Th2–辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2；JAK2/STAT3–蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导子与激活子 3；IRS-2–胰岛素底物–2；PI3K–磷脂酰肌醇 3-激酶；NF-κB–核转录因子；caspase–含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶。ALT?AST

Note: A–liver injury model induced by CCl4; B–liver injury induced by alcohol; C–liver injury induced by Dimethylnitrosamine; D–liver injury induced by bacillus calmette-guerin plus lipopolysaccharide; E–liver injury induced by lipopolysaccharide; F–acute liver injury induced by thioacetamide; G–liver injury induced by acetaminophen; H–liver injury induced by α-naphthylisothiocyanate; I–liver injury induced by isoniazid and rifampin; J–liver injury induced by stress; K–liver injury induced by acetaminophen; L–immunological liver injury induced by concanavalin A; M–acute liver injury induced by D-galactosamine; N–nonalcoholic fatty liver disease; O–liver injury induced by cyclophosphamide; P–hepatic ischemia-reperfusion injury; Q–liver injury induced by trimethylamine oxide; R–liver injury in rat model of type 2 diabetic mellitus. TNF-α–tumor necrosis factor-α; IL-1β–interleukin-1β; TGF-β1–transforming growth factor beta-β1; IL-6–interleukin-6; Th1/Th2–T helper cells 1/T helper cells 2; JAK2/STAT3–protein tyrosine kinase 2/signal transduction and activator of transcription 3; IRS-2–insulin receptor substrate-2; PI3K–Phosphatidylinositol 3-kinase; NF-κB–nuclear factor kappa-B; caspase–cysteinyl aspartate specific proteinase.

表 2 具有抗肝损伤活性的黄酮单体化合物及复方中药制剂

Tab. 2 Flavonoids of compound and traditional Chinese medicine preparation with anti-hepatic lesion activities

分类	来源	剂量/g·kg^{-1}·d^{-1}	动物模型	实验结果	作用效果/机制	参考文献
单体黄酮类化合物	葛根素	0.4/0.8	B	降低 TG、ALT、AST	可以预防急性酒精性肝损伤	[38]
	姜黄素	/	S	减弱脂质过氧化，EGFR，ERK，CPLA2，COX-2 基因及蛋白表达减弱	对铅的肝损伤起到修复作用	[39]
	黄芩素	0.05/0.15/0.2	A	降低 MDA、TGF-β1、Smad2 含量，升高 SOD 与 Smad7 的含量	通过 TGF-β1/smads 途径抑制氧化应激	[40]
	黄芩苷	0.04/0.08	G	缓解氧化应激损伤，调节 ERK1/2 和 PKC 持续磷酸化	使 Nrf2 的磷酸化并积累，从而激活 4Nrf2	[41]
	水飞蓟素	0.1/0.2/0.4	A	抑制 ALT 和 AST、MDA，增加肝组织中 SOD、GSH-Px	具有明显保护作用	[42]
	槲皮素	0.05/0.1/0.2	I	降低 AST，ALT、TBILMDA ，升高 GSH、SOD，改善组织病变	机制可能与槲皮素抑制脂质过氧化反应有关	[43]
	落新妇苷	0.04	P	降低 AST、ALT，升高 Bcl-2 蛋白表达、降低 Bax 蛋白表达	机制可能与增加 Bcl-2 表达、抑制 Bax 表达，从而抑制细胞凋亡有关	[44]
	鞣花酸	0.16/0.32/0.48	A	降低 AST、ALT、MDA，升高 CAT、GSH-Px	机制可能与抗氧化有关	[45]
	姜黄素	0.15	K	降低 AST、ALT、MDA	有保护作用	[46]
复方中药	垂盆草复方	18/36/72	M	GSH-Px 活性升高，MDA 含量降低	有明显保护作用	[47]
	葛根枳椇子栀子胶囊	0.2/0.6/1.2	B	降低 ALT、AST	机制可能与增强肝乙醇代谢关键酶及抗氧化酶活性相关	[48]
	复方葛根饮料	5.17/10.34/15.51	B	降低 ALT、AST、ADH、TG 和 MDA，提高 GSH-px、SOD，TG 和 MDA	具有明显的保护作用	[49]
	野菊花保肝胶囊	0.07/0.14/0.28	B	降低 ALT、AST 活性，升高肝组织 SOD 活性，降低 MDA 含量	对酒精性肝损伤有保护作用	[50]
	保肝颗粒	17/34/68	A	降低 ALT、AST、ALP、TB、MDA、GLDH、PNP、α-GST、ArgⅠ、miR-122，升高 SOD，改善组织病变	具有保护作用	[51]
	肝易复	0.000 265/ 0.000 53/0.001 07	B	降低 ALT、AST、MDA，改善组织病变，上调 SOD 和 GPx 的基因表达	机制可能与增强肝脏抗氧化能力有关	[52]
	扶正化瘀复方	15	N	抑制 HSC 活化、下调促纤维化相关因子的表达	有效防治非酒精性脂肪性肝纤维化	[53]

注：S–铅中毒肝损伤模型。

Note: S–liver injury induced by lead poisoning.

2 作用机制

黄酮类作为一种具有保肝作用的传统天然活性物质，近年来研究者对其在各种类型肝脏疾病中的药效及药理作用机制进行了较广泛的研究，涉及到的肝脏疾病包括急性肝损伤、非酒精性脂肪肝、肝纤维化及肝癌等，研究部分揭示了黄酮类化合物保肝作用的药效、作用靶点及相关机制，其机制大致包含抑制氧化应激，改善脂质代谢，减轻线粒体损伤，诱导细胞凋亡，调节信号通路等。

2.1 抑制氧化应激

在人体生命活动代谢过程中会不断产生自由基，正常情况下，人体内自由基的生成和清除处于动态平衡中，但体内自由基过多，就可导致细胞和组织器官损伤，诱发肝病。SOD、CAT、GSH-Px 是体内重要的内源性的抗氧化应激酶，可转化自由基为过氧化氢，减少脂质过氧化反应的发生，从而可保护肝细胞膜，减轻肝细胞肿胀、坏死等[54]。MDA 作为脂质过氧化终产物，可攻击核酸、蛋白质、糖类等，使大分子出现交联或断裂等[55]，从而诱发肝损伤。同时，过量生成的 NO 可以与超氧阴离子直接或间接作用产生过氧化亚硝酸盐，生成的 MDA 也可引发肝损伤。因此，研究者主要通过联合检测 SOD、MDA、CAT、GSH-Px、NO 等指标用于判定肝脏受损程度。白花蛇舌草粗黄酮[10]对 CCl_4 诱导急性肝损伤有显著保护作用，可显著升高肝脏组织 SOD、CAT 和 GSH 活性，降低肝组织 MDA 水平，机制可能是通过增加肝组织抗氧化能力而实现的。丁香叶黄酮[21]能显著降低血清转氨酶和肝组织中 MDA、NO，显著升高 SOD、GSH、GSH-Px，表明丁香叶黄酮对小鼠药物性肝损伤有较好的保护作用。赶黄草总黄酮[56]通过降低 LPS 导致的小鼠急性肝损伤酶活性，提高抗氧化能力，

改善肝组织病变，发挥护肝作用。

2.2 改善脂质代谢

肝脏在胆固醇的平衡和代谢中起重要作用，胆固醇来源于内源性生物合成、乳糜微粒残留物和脂蛋白片段，因此肝脏是受摄入过量胆固醇以及随后产生并发症影响的主要器官[57]。影响脂质代谢的因素有长期的高胆固醇、高饱和脂肪酸、高热量饮食和载脂蛋白异常等。Cao 等[58]研究发现香叶总黄酮可降低 HepG2 细胞中脂质的形成，具有抗血脂活性，减轻肝细胞脂肪变性，有助于减轻高脂饮食引起的脂肪肝。紫叶李果实总黄酮[27]也可能通过调节脂质代谢等方面发挥其改善酒精性肝损伤的作用。金樱子黄酮[17]通过改变 FXR 介导的氧化应激，炎症和脂质代谢对 LPS 诱导肝损伤小鼠起到保护作用。

2.3 减轻线粒体损伤

研究表明，线粒体功能障碍是肝细胞损伤的一个重要机制，它在细胞调亡和坏死过程中都起着重要作用，构成了细胞存亡的控制中心[59]。如 CCl_4 进入机体后产生大量自由基，损伤线粒体，导致线粒体水肿、脱颗粒、ATP 合成减少。同时还伴有 ATP 依赖性酶(如 Na^+-K^+-ATPase，Ca^{2+}-ATPase，5’-核苷酸酶等)的活性降低，加重线粒体的损伤。大豆异黄酮[60]明显升高肝线粒体 Na^+-K^+-ATP 酶和 Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP 酶活性，上调肝组织血红素加氧酶-1 蛋白表达，并减少肝细胞 DNA 损伤程度。鸡血藤总黄酮[61]能明显改善乙醇所致肝损伤，减轻线粒体损伤是其抗肝损伤主要作用机制。蓬子菜总黄酮[20]能通过清除自由基、抑制脂质过氧化，保护细胞膜和线粒体膜的完整性。

2.4 诱导细胞凋亡

正常机体细胞的凋亡和产生维持动态平衡。病理状况下，这种平衡被打破，在肝组织中表现为肝损伤，进而促发肝细胞凋亡。如肝纤维化可能是由于长期的肝损伤启动肝内细胞死亡而引起的，肝细胞凋亡后形成的凋亡小体和其他细胞碎片被肝星状细胞吞噬，引起肝星状细胞的活化、增殖、转化，最终导致细胞外基质的沉积，形成肝脏疾病[62]。三叶青黄酮[63]能显著抑制 SMMC-7721 肝癌细胞的生长，并具有浓度依赖性，表明三叶青有抗肝癌的药用价值。余甘子[64]可通过其抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡和抗自噬特性抵消 *N*-亚硝基二乙胺诱导的肝损伤。

2.5 调节信号通路

2.5.1 TGF-β1/Smad 信号通路　TGF-β 是一簇具有多种功能的蛋白多肽，是目前研究较清楚的与肝硬化关系最紧密的因子，至少有 5 种异构体，分别命名为 TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、TGF-β4、TGF-β5，其中只有 TGF-β1 与肝纤维化相关，并且是目前所公认的最重要的致肝纤维化的细胞因子。TGF-β1/Smad 信号通路在肝纤维化中发挥主要作用，阻断或调解该信号的传导可作为防治肝纤维化的重要策略。荔枝核总黄酮[65]通过降低肝脏 TGF-β1、Smad3，升高 Smad7 的表达，得出其作用机制可能与抑制 TGF-β1、Smad3 mRNA 的表达，上调 Smad7 mRNA 的表达有密切关系。Li 等[66]发现山楂叶总黄酮对 NAFLD 诱导的肝损伤大鼠有保护作用，其机制是通过脂联素/AMPK 途径来改善肝脏脂肪变性。此外，研究发现大鼠给药鬼针草总黄酮[67]后，TGF-β1 阳性细胞数量明显减少，肝组织中 Smad2 和 Smad3 有效地下调，肝纤维化病变减轻，其机制可能与调节 TGF-β1/Smad 通路而抑制胶原生成有关。

2.5.2 Bcl-2/Bax 信号通路　Bcl-2/Bax 信号通路的研究证实，当 Bcl-2/Bax 比值<0.2 时，细胞色素 C 可以与凋亡蛋白酶活化因子结合成为多聚复合体，通过 Apaf-1 氨基端的 caspase 募集结构域募集胞质中的 caspase-9 前体，使其自我剪切活化，并启动 caspase 级联反应，激活下游的 caspase-3，完成其相应底物的剪切，引起细胞凋亡。山楂叶总黄酮[28]可升高 Bcl-2 蛋白表达，明显降低 Bax 蛋白表达，Bcl-2/Bax 比值高于模型组，并通过抑制酒精诱导的肝细胞凋亡从而起到保护作用。萱草花总黄酮[68]对乙醇所致小鼠急性酒精性肝损伤具有明显的保护作用，其作用机制可能与其抗氧化作用及调节凋亡相关蛋白 Bcl-2，Bax 的表达有关。啤酒花总黄酮[69]可以抑制 Bax 蛋白的表达，提高 Bcl-2 蛋白的表达，说明啤酒花总黄酮对急性肝损伤具有一定的保护作用。

2.5.3 脂联素信号通路　脂联素又名 Acrp30、GBP28、apM1 和 AdipoQ，是由脂肪组织分泌的一种激素，其分子结构包括 *N*-末端的信号肽、胶原重复区及 C-末端的球状区。脂联素可通过多条信号通路参与细胞的能量代谢，并可与胰岛素信号通路相互作用，共同参与机体糖脂代谢的调节。银杏总黄酮[30]能控制大鼠体质量与肝指数，提高

大鼠肝脏 AdipoR2 mRNA、PPARα mRNA 和 AdipoR2、PPARα、AMPK 蛋白表达水平，并使 AMPK 蛋白磷酸化水平升高，推测银杏总黄酮可能通过增强脂联素信号通路的活性，一方面减少肝细胞异常凋亡，另一方面促进线粒体内脂肪酸的氧化，从而减轻 NAFLD 的肝损伤，阻止 NAFLD 的进展。欧芹根总黄酮[70]能促进脂联素水平的提高，对非酒精性脂肪肝有较好的治疗效果。

2.5.4 AMPK/SIRT1 信号通路　腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是丝/苏氨酸蛋白激酶，参与多种物质代谢的调节，有文献报道肝脏 AMPK 信号通路激活在肝脏脂质代谢的调节中发挥重要作用。沉默信息调节因子(SIRT1)和 AMPK 的激活能够改善肝细胞脂肪变性。李成凤[71]研究二氢杨梅素通过 AMPK/SIRT1 信号通路改善肝细胞脂肪变性的作用及机制，二氢杨梅素通过调节 AMPK/SIRT1 信号通路，抑制脂质合成相关基因 SREBP-1c、FAS、ACC 的表达，改善 HepG2 肝细胞脂肪蓄积。

2.5.5 NF-κB 信号通路　NF-κB 是一个转录因子蛋白家族，所有细胞中的 NF-κB 在细胞质中都保持静止，仅在激活的情况下传递到细胞核并起到转录因子的作用，其在调节先天性和适应性免疫应答、炎症、增殖和细胞凋亡中起到关键作用。荞麦花叶黄酮[29]对糖尿病肝损伤有抑制作用，其机制可能是通过降低血糖、改善胰岛素抵抗，上调 IRS-2、PI3K 蛋白表达及下调 NF-κB 蛋白表达等多途径实现的。张海莉[72]发现木犀草素通过调控 Nrf2/NF-κB/P53 通路减轻氯化汞诱导的肝损伤。Akhlaghi 等[73]总结黄酮类化合物对非酒精性脂肪肝的保护作用，发现黄酮类化合物是通过抑制 NF-κB 发挥作用，从而减弱炎性细胞因子的释放。黄芩苷可通过抑制 NF-κB 信号传导通路，从而抑制卵圆细胞的增殖，并诱导增殖的卵圆细胞向成熟的肝细胞及胆管细胞分化，这可能是黄芩苷对肝脏保护作用及促进肝再生的机制[74]。

2.5.6 库普弗细胞活化信号通路　大量研究表明，LPS 通过活化库普弗细胞(即肝巨噬细胞)产生炎症因子参与了酒精性肝损伤的病理过程，库普弗细胞源性的 TNF-α 在实验性酒精性肝病中发挥了重要的病理作用。崔团等[75]研究葛根总黄酮对 Lieber-Decarli 酒精性肝损伤大鼠库普弗细胞活化信号通路的干预作用时发现，葛根总黄酮组肝组织 CD68、TNF-α、TLR2 及 TLR4 的蛋白表达降低，该作用可能与其抑制内毒素受体 TLR4、TLR2 进而抑制库普弗细胞活化有关。槲皮黄酮[76]可以缓解酒精性肝损伤大鼠肝脏的炎症和坏死，其作用机制与降低内毒素水平、抑制库普弗细胞活化和下调促炎细胞因子表达有关。

2.5.7 JAK/STAT 信号通路　Janus 激酶/信号转导与转录激活子(JAK/STAT)信号通路是众多细胞因子信号转导的共同途径，广泛参与细胞增殖、分化、凋亡以及炎症等过程，可以通过负调节因子、与其他信号通路相互作用、STATs 共价修饰等多种途径进行调节。JAK/STAT 信号通路的过度活化在肝细胞性肝癌的发生和发展过程中起重要作用，可以作为评价肝细胞性肝癌恶性程度及预后的重要生物学指标。蜘蛛香总黄酮[77]可使 JAK/STAT 信号通路中 9 个基因表达同时发生显著性变化，其中 IFNA2 的表达发生了上调，而 CCND2，IfNG，IL10RA，IL20RB，IL2RB，PIK3CG，STAT1，STAT4 的表达发生了下调，由此说明蜘蛛香总黄酮具有明显的抗肝癌作用，其作用机制可能与抑制 JAK/STAT 信号通路的信号转导相关。黄芩苷[78]可以抑制 JAK-STAT 信号转导通路，抑制 STAT3 向活化形式 P-STAT3 转化，下调 STAT3 mRNA 的表达，降低 STAT3 蛋白的表达。

3　结语及展望

肝损伤所引起的肝脏疾病是危害人类健康的常见疾病之一，也是科技部精准医疗所关注的十个重大疾病之一。目前治疗肝损伤药物多采用西药或中西药结合治疗，但西药不良反应明显，因此，寻找高效、低毒、不良反应小的天然产物具有重要意义。黄酮类化合物由于其资源丰富，生物活性广泛，不良反应小，具有很好的开发利用价值。研究发现，具有抗肝损伤的黄酮类化合物药用植物广泛，其抗肝损伤作用机制包含抑制氧化应激，改善脂质代谢，减轻线粒体损伤，诱导细胞凋亡，调节 TGF-β1/Smad、Bcl-2/Bax、脂联素、AMPK/SIRT1、NF-κB、库普弗细胞活化、JAK/STAT 等信号通路。但是，肝损伤致病机制复杂，涉及的靶点众多，如何找出多靶点、多效用的黄酮类化合物，也是亟待研究者解决的问题。

本文综述了近十年，尤其是近三年来国内外对黄酮类化合物保肝功能及其作用机制的研究进展，为其在食品药品领域中的应用和研究提供了参考。

REFERENCES

[1] ZHOU X, DENG Q F. Review on the hepatoprotective effect and mechanism of natural products on chemical liver injury [J]. J Guizhou Norm Univ(Nat Sci)(贵州师范大学学报: 自然科学版), 2018, 36(05): 1-11.

[2] NAM T G, LEE S M, PARK J H, et al. Flavonoid analysis of buckwheat sprouts [J]. Food Chem, 2015, 170: 97-101.

[3] ZHU Q, JIA W Z, ZHANG Y J. Research advances on structural modification of flavonoids [J]. Bull Ferment Sci Technol (发酵科技通讯), 2016, 45(1): 50-54.

[4] CAO Q S, LI Z C, YANG B Y, et al. Protective influence of the flavonoids of Ardisa *Japonica* on acute liver injury in the mice caused by carbon tetrachloride [J]. West China J Pharm Sci (华西药学杂志), 2016, 31(1): 43-45.

[5] CHOI B K, KIM T W, LEE D R, et al. A polymethoxy flavonoids-rich *Citrus aurantium* extract ameliorates ethanol-induced liver injury through modulation of AMPK and Nrf2-related signals in a binge drinking mouse model [J]. Phytother Res, 2015, 29(10): 1577-1584.

[6] HU Y Y, ZHAO Y, YUAN L, et al. Protective effects of Tartary buckwheat flavonoids on high TMAO diet-induced vascular dysfunction and liver injury in mice [J]. Food Funct, 2015, 6(10): 3359-3372.

[7] ZHOU X D, LIU Q T. Improving effect of total flavone from *Litchi chinensis* on the hepatocyte injury in liver fibrosis model rats [J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(22): 3099-3102.

[8] ZHANG T W, XIE Y, ZHANG Z, et al. Study on hepatoprotective effects of total flavonoids in *Scorzonera austriaca* Wild *in vivo* and *in vitro* [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2015, 35(5): 6-9, 13.

[9] DONG L, HAN X, TAO X F, et al. Protection by the total flavonoids from *Rosa laevigata* michx fruit against lipopolysaccharide-induced liver injury in mice via modulation of FXR signaling [J]. Foods, 2018, 7(6): E88.

[10] ZHENG Y, XU M M, SUN W, et al. Study on crude flavonoids from Oldenlandiadiffusa on protection against liver injury in rats [J]. Chongqing Med (重庆医学), 2016, 45(24): 3340-3342.

[11] DUAN X S, ZHANG Z H, YING R, et al. Antioxidant and protective effect of flavonoids from Salicornia bigelovii against CCl4 -induced acute hepatic injury in mice [J]. J Fish China(水产学报), 2017, 41(12): 1946-1955.

[12] ZHANG S L, YOU S P, LIU T, et al. Preventive Effects of Total Flavonoids from Nymphaea candida on CCl4 Induced Acute Liver Injury in Mice [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2016, 28(12): 2017-2020.

[13] TAN X B, JIANG L X, ZENG J. Protective effect of total flavonoid of Cortex mori on experimental liver injuries [J]. China Mod Med (中国当代医药), 2013, 20(36): 28-29.

[14] LIU X X, JIN M. Protective effect of flavonoids in *Fructus Paulowniae* on liver damage of mice [J]. J Xinxiang Med Univ (新乡医学院学报), 2016, 33(4): 285-287.

[15] WU L Y, YAN M X, JIANG J P, et al. Pure total flavonoids from *Citrus* improve non-alcoholic fatty liver disease by regulating TLR/CCL signaling pathway: A preliminary high-throughput 'omics' study [J]. Biomedecine Pharmacother, 2017(93): 316-326.

[16] XIE J H, WANG W J, DONG C J, et al. Protective effect of flavonoids from *Cyclocarya paliurus* leaves against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 119: 392-399.

[17] CHEN J, ZHANG T H, WAN X M, et al. Protective effect of total flavonoids extracted from Polygonum knotweed L on α-naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in mice [J]. J Chongqing Med Univ(重庆医科大学学报), 2018, 43(1): 32-35.

[18] YANG K, CAI F, LIU Y, et al. Protective efects of *Lonicera japonica* total flavones on liver Injury in mice Induced by restraint stress [J]. J Taishan Med Coll (泰山医学院学报), 2014, 35(6): 478-481.

[19] Xi B T, Zhu M L, Gao Y, et al. Protective effect and mechanism of total flavonoids extracted from Polygonum perfoliatum L. on liver injury induced by antituberculosis drug in mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2017, 33(5): 51-54.

[20] XIANG Q L, LI X L. Effect and Mechanism of Total Flavonoids from Galium Verum L. on CCl 4 -induced Liver Injury in Mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(10): 1392-1396.

[21] ZHAO C W, LIU F P, ZUO Y M, et al. Study on protective effects of flavonoids in folium *Syringae* on drug hepatic injury in mice [J]. Chin J Vet Med (中国兽医杂志), 2017, 53(2): 90-92, 121.

[22] LIU S L, WU Y C, ZHONG Z G, et al. Protective effects of total flavones of *Desmodium multiflorum* on immunological liver injury induced by Concanavalin A in mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2017, 33(4): 60-63.

[23] HUANG S M, WANG M N, XU Q M, et al. Protective effects and mechanisms of Total Flavonoids Extracted from *Polygonum* Chinense L. on D-galactosamine-induced liver injury in mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2018, 34(2): 32-35.

[24] HUANG S M, GAO Y, CAO H K, et al. Protective effects and functional mechanism of *Clerodendrum philippinum* schauer var. *Simplex* mlodenke total flavonoids on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30(2): 212-217.

[25] LI S Z, WU F, YANG N, et al. Research of Flavonoids Leaves of Hippophe rhamnoids L. on Acute Liver Injury Protection Effects in Mice [J]. J Sichuan Norm Univ(Nat Sci)(四川师范大学学报: 自然科学版), 2016, 39(5): 765-769.

[26] LI J, ZHANG Z H, DUAN X S, et al. Protective effect of flavonoids from *Zostera marina* against chronic alcohol hepatic injury in mice [J]. J Fish China (水产学报), 2016, 40(5): 799-806.

[27] FENG H R, ZHENG Y, CHANG H R, et al. Study on the protective effect mechanism of total flavones from *Prunus cerasifera* fruits for alcoholic liver disease in rats [J]. China Pharm (中国药房), 2017, 28(10): 1332-1337.

[28] ZHONG Y, GUAN L L, WANG N, et al. The protective effect and mechanism of total flavones of *Crataegus leaves* on hepatic ischemia/reperfusion injury of rats [J]. J Med Theory Pract (医学理论与实践), 2014, 27(15): 1961-1963.

[29] HAN S Y, JIANG Y, WANG Z L, et al. Effects of flavones of buckwheat flower and leaf on IRS-2, PI3K, NF-κB expressions and its protection on liver injury in T2DM rats [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2013, 29(11): 1582-1586.

[30] ZHOU X L, ZHANG S, SHU L, et al. Effect of Total Ginkgo Flavone - glycoides on Adiponectin Signalling Pathway in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. Cta Med Univ Sci Technol Huazhong(华中科技大学学报: 医学版), 2017, 46(5): 538-543.

[31] 冯冬茹, 蔡懿, 蒋婷, 等. 马尾松树皮提取物对肝损伤保护及肝癌细胞抑制作用的研究 [C]//广东省遗传学会第九届代表大会暨学术研讨会论文集. 广东广州, 2014: 63.
[32] HUANG Z Q, WEI Y F, LIU X M, et al. Effect of amentoflavone on inflammatory factors in rats with acute liver injury [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2014, 20(11): 147-150.
[33] TIAN Y J, ZHU L, YIN Y C. Protection effect of flavone in *Pinus massoniana* pollen against alcohol-induced liver injury in mice [J]. Food Sci Technol (食品科技), 2010, 35(8): 255-258.
[34] HUANG X M, DU G J, SUN T, et al. Protection of total flavonoids from *Camptosorus Sibiricus* on hepatic injury [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2012, 43(12): 2458-2463.
[35] HE G L. IMMUNOREGULATION Effects of Rhizqma Drynariae flavonoids in cyclophosphamide induced immunosuppressive mice [D]. Guangxi: Guangxi Medical University, 2016.
[36] WANG Y F, ZHANG K F, ZHOU Y Q, et al. Protective effect and related mechanism of total flavonoids from *Marchantia Convoluta* on acute hepatic injury induced by carbon tetrachloride in rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2017, 28(2): 277-279.
[37] HOU J, ZHANG Z H, HOU H, et al. Study on the chemical composition and anti-hepatic injury activity of n-butanol extracts from Enteromorpha prolifera [J]. Chin J Mar Drugs (中国海洋药物), 2013, 32(5): 51-56.
[38] JI H, GUO X, YIN P. The preventive action of puerarin on alcoholic liver injury [J]. Med Recapitul (医学综述), 2016, 22(15): 3048-3049, 3055, 3121.
[39] LI J. Research of repairment mechanism of curcumin on lead-induced rats Hepatotoxicity [D]. East China University of Science and Technology, 2015.
[40] 田华, 王小平, 陈瑜, 等. 黄芩素对大鼠肝纤维化保护作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): F0003-F0004.
[41] SHI L, HAO Z X, ZHANG S B, et al. Baicalein and baicalin alleviate acetaminophen-induced liver injury by activating Nrf2 antioxidative pathway: The involvement of ERK1/2 and PKC [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 150: 9-23.
[42] 冀润利, 赵青娥. 水飞蓟素对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(3): 279-280, 287.
[43] WEI L, ZHAO C J. Protective effects and mechanisms of quercetin on hepatic injury induced by isoniazid combined with rifampicin in mice [J]. China Pharm (中国药业), 2017, 26(16): 9-12.
[44] XU P, ZHANG M, XU Y B, et al. Influence of astilbin pretreatment on hepatic ischemia-reperfusion injury and the expression of bcl-2 and bax in rats [J]. China Pharm (中国药师), 2016, 19(11): 2055-2058.
[45] LONG Y, LUO J F, HU M Y, et al. Protective effect of ellagic acid on acute liver injury Induced By CCl4 in mice and its mechanism [J]. J Jilin Univ(Med Ed)(吉林大学学报(医学版)), 2017, 43(3): 572-576.
[46] GUO B, WANG H F. Protective effects of curcumin on liver injury in rat induced by acetaminophen [J]. Chin Vet Sci (中国兽医科学), 2016, 46(5): 630-634.
[47] QIAN L, ZHANG W, LV L Y, et al. Effect of compound extract of sedum sarmentosum on acute liver injury induced by D-galactosamine in mice [J]. Hebei J TCM(河北中医), 2018, 40(10): 1540-1545.
[48] TAO S M, LU X H, GUO Y J, et al. Study on the anti-alcohol and hepato-protection effect of Gegen Zhijuzi Zhizi Capsule [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2018, 24(10): 19-22, 27.
[49] LIU C, DONG X Y, YUAN Y, et al. Protective Effects of Compound Pueraria Drink on Mice with Alcoholic Liver Injury [J]. Liq-Mak Sci Technol(酿酒科技), 2017(9): 131-137.
[50] WANG Z J, MENG X Q, LIU W Y, et al. Effects of Yejuhuabaogan capsule on HBV and acute alcoholic liver injury in mice [J]. J Zhengzhou Univ(Med Sci)(郑州大学学报: 医学版), 2017, 52(5): 549-553.
[51] FU S N. Expression of biomarkers in the early stage of liver injury induced by CCl_4 and the intervention of Baogan Granules [D]. Henan University of Chinese Medicine, 2017.
[52] MAO Z F, TAN S Y, YAN C Y, et al. Protective effects of Chinese herbal formula ganyifu on acute alcoholic liver injury mice [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2016, 27(5): 660-665.
[53] JIA Y H, WANG R Q, MI H M, et al. Fuzheng Huayu recipe prevents nutritional fibrosing steatohepatitis in mice [J]. Lipids Health Dis, 2012, 11(1): 45.
[54] LIU Z X, WANG J G, LI Y, et al. Effect of BHBA on oxidative stress states and the activity and mRNA level of antioxidant key enzyme in primary culture hepatocyte *in vitro* [J]. Chin J Vet Sci (中国兽医学报), 2013, 33(5): 715-721.
[55] 刘洋. 不同运动训练强度对小鼠血清 MDA 含量和 SOD 活性的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(12): 231-233.
[56] SHU G, HANG L, ZHAO J, et al. Protective Effect of Total Flavonoid of Penthorum chinense Pursh on Experimental Liver Injuries in Mice [J]. J Henan Agricl Sci(河南农业科学), 2015, 44(6): 142-146.
[57] WANG Y, WANG Z D, SONG N, et al. Changes of gene expressions associated with lipoprotein and cholesterol metabolism signaling pathways in the liver of hyperlipidemia rats [J]. J Liaoning Med Univ (辽宁医学院学报), 2016, 37(2): 1-5.
[58] CAO N, GUO W J, TANG J Y, et al. Effects of the total flavonoids from folium linderae on lipid metabolism in mice with hyperlipidemia fatty liver [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2011, 22(2): 149-153.
[59] SHI Y P, WANG S B, LI D, et al. Research Progress of Drug-Induced Liver Injury [J]. J Pediatr Pharm(儿科药学杂志), 2018, 24(7): 58-61.
[60] YIN X Z, ZHAO W X, JIN A H, et al. Intervention effect of soy isoflavones on hepatic oxidative stress and DNA damage induced by carbon tetrachloride in mice [J]. Food Sci (食品科学), 2014, 35(1): 214-218.
[61] 亢泽春, 刘少华, 高聪. 鸡血藤总黄酮对酒精性肝损伤的保护作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23): 5951-5953.
[62] JIA Y, JIN H H, LI M M, et al. Research progress of hepatocyte necroptosis in liver injuries [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2017, 33(12): 1651-1655.
[63] 张立明, 樊瑞军, 杨凤琴. 三叶青黄酮诱导 SMMC-7721 肝癌细胞凋亡的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2850-2851.
[64] CHEN K H, LIN B R, CHIEN C T, et al. *Emblica Officinalis* Gaertn. attentuates N-nitrosodiethylamine-induced apoptosis, autophagy, and inflammation in rat livers [J]. J Med Food, 2011, 14(7-8): 746-755.
[65] YU Q, FU X Y, LUO W S, et al. Effect of total flavone from *Litchi chinensis* on TGF-β/smad signaling pathway in rats

livers with hepatic fibrosis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2013, 19(18): 223-227.

[66] LI Z P, XU J Y, ZHENG P Y, et al. Hawthorn leaf flavonoids alleviate nonalcoholic fatty liver disease by enhancing the adiponectin/AMPK pathway [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 17295-17307.

[67] WU F R, CHEN F H, HU W, et al. Anti-fibrosis effect and mechanism of total flavones of *Bidens bipinnata* L on immunological liver fibrosis in rats [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2008, 24(6): 753-756.

[68] XU B, WU W N, LI C J, et al. Protection mechanism of total flavones from *Hemerocallis fulva* on alcohol-induced liver injury in mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2016, 22(23): 139-143.

[69] JING J, WANG H K, YANG Q, et al. Humulus lupulus on the liver of thioacetamine-in-duced acute hepatic injury mice models [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2017, 34(5): 409-415.

[70] 陈妍, 缪娟, 高宏. 欧芹根对非酒精性脂肪肝大鼠的有效成分及机制研究 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(9): 1112-1113.

[71] LI C F. DHM improves hepatic steatosis by regulating the AMPK/SIRT1 signaling pathway [D]. Army Medical University, 2016.

[72] ZHANG H L. Luteolin Attenuates Liver Injury Induced by Mercuric Chloride via the Nrf2/NF-κB/P53 Pathway [D]. Northeast Agricultural University, 2017.

[73] AKHLAGHI M. Non-alcoholic fatty liver disease: beneficial effects of flavonoids [J]. Phytother Res, 2016, 30(10): 1559-1571.

[74] ZHANG W J, GUO Y, YIN C J, et al. Role of NF-κB in hepatic oval cell proliferation: Implications for mechanism underlying protective effects of baicalin against liver injury [J]. World Chin J Digestol(世界华人消化杂志), 2014, 22(25): 3736-3743.

[75] CUI T, PENG J H, TANG Y J, et al. Effects of *Pueraria* total flavones on activation signal pathway of kupffer cell in alcoholic hepatic injury rats induced by lieber-decarli liquid diet [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai (上海中医药大学学报), 2011, 25(3): 71-75.

[76] FENG L F, ZHANG L L. Impacts of quercetin on alcoholic liver injury in rats [J]. J Med Res (医学研究杂志), 2017, 46(10): 135-138.

[77] 闫智勇, 左长英, 陈冲, 等. 蜘蛛香总黄酮抗肝癌作用及对JAK/STAT信号通路的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(增刊): 60.

[78] HUO R J. Effect of baicalin on signaling transduction pathway of JAK-STAT3 in SMMC-7721 cell line [D]. Hebei Medical University, 2011.

收稿日期：2018-10-12

(本文责编：曹粤锋)

http://www.chinjmap.com