

五味子甲素治疗肝脏疾病及其代谢研究进展[▲]

赵晓露^{1,2} 刘静² 周晓玲^{1,2}

(1 广西中医药大学研究生学院,广西南宁市 530001;2 柳州市中医医院消化内科,广西柳州市 545000)

【提要】 五味子甲素是从五味子中分离出来的一种联苯环辛二烯木脂素单体,是五味子中主要的活性单体之一。研究表明,五味子甲素具有抗纤维化、抗氧化、镇静、降血脂、抗炎,以及抑制破骨细胞形成、改善学习记忆等多种功能,且可抑制肝脏肿瘤细胞增长,促进肿瘤细胞凋亡。本文就五味子甲素在肝脏疾病中的研究状况、药理效应及其机制进行综述,以期五味子甲素的开发与应用提供参考依据。

【关键词】 五味子甲素;肝脏疾病;药理效应;作用机制;综述

【中图分类号】 R 575 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2023)15-1886-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.15.17

五味子是多年生落叶藤本,属毛茛目木兰科植物,是五味子(北五味子)或华中五味子(南五味子)的干燥成熟果实^[1]。五味子作为我国传统中药材,味甘酸,具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心等功效,最早记载于《神农本草经》中,并且被列为上品中药。五味子因产地分布不同可分为南五味子和北五味子,两者在果实形态、成分含量、主治功效等方面亦存在差异。《本草纲目》对此区别亦有记载:“五味子今分南北,南产者色红,北产者色黑,入药补必用北者乃良。”^[2]五味子常作为中医药处方配伍药材,但在现代中医临床应用中始终存在南、北五味子混用的现状。

五味子作为临床中重要的保肝护肝中药材之一,是许多治疗肝脏疾病的中药方剂中的组成药物之一。有研究发现,五味子具有预防肝炎、降低AST及ALT等临床功效^[3]。五味子的化学成分主要包括挥发油类、木脂素类、多糖、有机酸等,其中木脂素类化合物是五味子的重要活性成分,结构类型多、立体结构复杂,而五味子甲素是木脂素类化合物的主要活性单体成分之一^[4]。相关研究表明,五味子甲素具有抗肝纤维化、预防非酒精性脂肪肝、减轻胆汁淤积、保护肝脏和抑制肝细胞癌增殖等多种作用^[5]。本研究通过

总结有关五味子甲素的生物转化及其在肝脏疾病中药理作用的文献资料,以期深入研究五味子甲素的药用价值、药理作用及作用机制提供参考,为临床上治疗肝脏疾病提供用药指导,并为五味子的合理开发应用提供理论依据。

1 五味子甲素的生物转化及安全性

五味子甲素药物生物转化主要包括药物的吸收、分布、代谢和排泄4个过程,药物代谢反应主要分为氧化反应、还原反应、水解反应及结合反应等多种化学反应。五味子甲素具有口服生物利用率低、成药性差及半衰期极短等代谢特点,且不同给药方式可导致体内含量及吸收量不同^[6]。研究发现,静脉注射给药较口服给药可明显提高五味子甲素的血药浓度,口服五味子甲素生物利用率低的原因较多,其中最主要的原因可能与口服药物经胃肠道吸收受多种因素的影响有关,细胞药物代谢酶的活性和转运蛋白的含量是影响药物在体内转换和吸收的关键因素,而外界因素(温度、湿度等)也会影响口服药物的吸收^[7-8]。五味子甲素被吸收进入体内后,经血液循环系统运送到各个组织器官,其在组织中的分布特点与自身理化性质、组织亲和力等因素密切相关。研究发现,经五

▲基金项目:广西柳州市科技计划项目(2018AF10503);广西岐黄学者培养项目;广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY20-60)

第一作者简介:赵晓露,在读硕士研究生,研究方向:肝胆系病症防治。

通信作者简介:周晓玲,博士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。



五味子甲素灌胃后大鼠肝脏、脾脏、肺脏、心脏和肾脏中均有五味子甲素分布,但在肝脏组织中分布较多,可能与药物的肝肠循环有关,提示肝脏为五味子甲素的主要靶器官^[6,9-10]。苏联麟等^[11]发现,五味子甲素在大鼠体内通过发生去甲基化(脱甲氧基、脱亚甲基)、羟基化、氧化等代谢反应,转化成多种木脂素成分及其代谢产物,最终通过尿液和粪便排出体外,其中经尿液排出是其主要的排泄途径。还有学者发现,五味子甲素具有高效、易获取、不良反应低、安全性高等优点,有望成为临床新药,但其安全剂量及毒性靶器官还需进一步研究加以验证^[12]。

2 五味子甲素在肝脏疾病中的药理作用及作用机制

2.1 影响肝脏酶的代谢

药物主要在肝脏进行转化和代谢,肝细胞内质网中的微粒体酶系是参与调节机体内药物的重要组成部分,而少部分代谢酶存在于细胞核、细胞质、细胞膜及线粒体^[13]。研究发现,五味子甲素可作用于大鼠肝微粒体细胞色素以增强肝脏的解毒功能,其在临床上可用于治疗慢性肝炎,可降低血清 ALT、AST 水平^[14-15]。五味子具有护肝作用可能与其作用于肝脏内代谢酶加速体内有毒物质的代谢与排泄有关。胡芳^[16]根据明代陈嘉谟《本草蒙鉴》记载的“醋制入肝”等炮制方法,发现五味子经过醋炮制后较生五味子明显增加小鼠体内肝脏蛋白含量及细胞色素 P450 含量;生、醋五味子均可抑制 SD 大鼠的细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A 成员 2 及细胞色素 P450 家族 2 亚家族 E 成员 1 酶活性,且醋五味子的抑制效果强于生五味子。这提示生、醋五味子均具有促进肝脏解毒、保护肝脏的作用,但醋制五味子的保肝作用更强。

2.2 抗纤维化

肝纤维化是指多种致病因素持续损伤肝脏后激活肝星状细胞转化为肌成纤维细胞,导致 α -平滑肌动蛋白和胶原蛋白 I 表达增加,同时细胞外基质在肝脏组织内大量沉积,最终生成纤维性瘢痕^[17-20]。长期纤维化可损伤肝脏的结构及生理功能,最终导致疾病进展成肝硬化、肝衰竭、肝脏肿瘤及终末期肝病等。故抑制肝星状细胞的活化增殖、表型及功能的转变是抗肝纤维化的重要环节^[21]。研究发现,五味子具有抗肝纤维化、保肝等作用,而五味子甲素是五味子的主要有效药用成分^[22-23]。王肖辉

等^[24]发现,五味子甲素可有效减轻经皮下注射四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠模型的肝损伤和炎症程度,其可能是通过调节 NOD 样受体蛋白 3/核因子 κ B 和转化生长因子 β /Smad3 信号通路,降低小鼠肝组织中炎症因子 NOD 样受体蛋白 3、凋亡相关斑点样蛋白、Caspase-1、白细胞介素 1 β 蛋白的表达水平,同时有效抑制转化生长因子 β 1 的表达和 Smad3 的活化,降低肝纤维化小鼠模型血清中 AST、ALT 水平,从而抑制肝纤维化的进展。曹媛等^[25]探讨五味子甲素在体外抗肝纤维化的作用,发现五味子甲素通过抑制人肝星状细胞素 LX-2 中 I 型胶原 α 亚基 1 和 α -平滑肌肌动蛋白的基因和蛋白表达,诱导肝星状细胞凋亡、抑制肝纤维化进程,同时显著下调抗凋亡相关蛋白 B 细胞淋巴瘤 2/B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白的比值以促进肝星状细胞凋亡,从而发挥抗肝纤维化的作用。

2.3 抗炎

炎症反应的病理生理过程是指炎症细胞浸润和炎症因子大量释放后产生的局部及全身炎症反应,而来源于骨髓的巨噬细胞在炎症反应中发挥关键作用,可在体内发挥抗原呈递、介导炎症反应和吞噬病原菌的作用^[26-27]。研究表明,巨噬细胞是肝脏内最丰富的非实质细胞,也是肝脏中炎症因子的最主要来源,巨噬细胞被激活后,其所分泌的各种细胞因子会直接影响肝脏的代谢过程,从而引发肝脏相关疾病^[28]。许红等^[29]发现,五味子甲素可能通过下调核因子 κ B/环氧合酶 2、白细胞介素 6/信号转导及转录激活因子 3 等多个炎症通路,从而抑制下游细胞中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 、前列腺素 E₂ 和环氧合酶 2 的合成与分泌,进而减少脂多糖诱导的细胞凋亡及巨噬细胞的过度活化,最终抑制脂多糖诱导的小鼠 RAW264.7 细胞的炎症反应。杨德峰等^[30]发现,五味子甲素可抑制单核巨噬细胞炎症模型白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、一氧化氮的表达,从而发挥抗炎作用。研究发现,有效药物浓度范围内(25 ~ 200 μ mol/L)的五味子甲素可通过阻断 Caspase-1 的活化,减少 Caspase-1 对白细胞介素 1 β 前体的剪切活化,抑制内源性危险信号三磷酸腺苷引起 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体的活化,从而抑制白细胞介素 1 β 的分泌来减轻免疫炎症反应^[31-32]。

2.4 抗凋亡

细胞凋亡是一种受基因调控的程序性细胞死亡,其可维持机体内细胞生存和死亡的动态平衡^[33-34]。细胞凋亡是一个复杂的过程,受到多个基

因的调节,其中以 B 细胞淋巴瘤 2 和 Caspase-3 为代表。B 细胞淋巴瘤 2、B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白是 B 细胞淋巴瘤 2 家族中的成员,在线粒体凋亡通路中,B 细胞淋巴瘤 2 和 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白共同调控线粒体膜电势变化,并释放出相应的凋亡因子,启动 Caspase 级联反应,导致细胞凋亡^[34]。五味子甲素可减轻抗肿瘤药物的耐药性,增强药物敏感性,提高其疗效。薛燕等^[35]观察五味子甲素、吉西他滨及联合用药对肝癌细胞 HepG2 增殖能力的影响,通过流式细胞术检测各组中 HepG2 细胞的凋亡比例,运用 Western blot 检测各组细胞中 B 细胞淋巴瘤 2、B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白、Caspase-3 前体、cleaved Caspase-3、Caspase-9 前体、cleaved Caspase-9、 β -连环蛋白和 T 细胞因子 4 的表达水平,结果显示,五味子甲素联合吉西他滨可抑制肝癌细胞 HepG2 中 β -连环蛋白/T 细胞因子 4 信号通路的激活,减少抗凋亡蛋白中 B 细胞淋巴瘤 2、 β -连环蛋白及 T 细胞因子 4 蛋白的表达,增加凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 的表达,从而抑制肝癌细胞 HepG2 增殖,并增加肝癌细胞 HepG2 的凋亡。这说明五味子甲素具有辅助治疗肝癌的潜力。

2.5 减轻胆汁淤积 肝内胆汁淤积是指由于肝细胞分泌功能异常和胆管排泄受阻而引起胆汁淤积的病理综合征^[36]。肝内胆汁淤积的特征是胆汁流量减少和胆汁酸积聚。胆汁酸的过度堆积是导致肝细胞损伤的主要因素之一,长期的胆汁淤积通常会导致肝纤维化、肝硬化甚至肝功能衰竭^[37-38]。胆汁酸积聚量过大会引起肝细胞凋亡、坏死,同时对线粒体内的 Na^+ 、 K^+ -三磷酸腺苷酶活性产生影响,从而引起呼吸链的功能紊乱。研究表明,五味子甲素可以通过降低 α -茶基异硫氰酸盐诱导的急性肝内胆汁淤积大鼠模型血清中 ALT、AST、碱性磷酸酶的活性和总胆红素的含量,增强线粒体中 Na^+ 、 K^+ -三磷酸腺苷酶的活性,从而改善因胆管阻塞而引起的肝内胆汁淤积对肝脏的损伤,保护肝脏功能^[39]。

3 小结

肝脏疾病是临床上的常见病、多发病,严重影响人们的身体健康,因此早发现、早治疗对肝脏疾病的诊疗具有非常重要的意义。五味子甲素是五味子的重要生物活性成分,具有抗炎、抗纤维化等作用,在肝

脏疾病中显示出较好的疗效。目前,对五味子甲素的研究多集中在体外实验,随着现代分子生物学技术的发展,其机制研究已从最初的单一信号通路拓展到多种信号通路,且各信号通路之间相互交叉、相互作用,而对于一些信号通路的靶点也有所涉及,如丝裂原活化蛋白激酶、核因子 κB 、蛋白激酶 B/糖原合成激酶 3 β 和磷脂酰肌醇-3 激酶 B/蛋白激酶 B 等。此外,许多学者对五味子甲素在动物体内发挥药效的途径进行了研究,包括调节蛋白表达水平、调控基因表达水平等,但这些研究大多针对某一具体靶点,且药物在动物体内的代谢途径与人体不同,不同靶点所参与的信号通路也不尽相同。因此,今后需要进行五味子甲素在人体内的代谢过程、相关机制及相关通路间的交叉研究。

综上所述,五味子甲素对肝脏疾病具有较好的疗效,具有深远的药用价值,有望成为一种新型的肝脏保护剂。但目前五味子甲素在肝脏疾病中的药效机制和靶标分子尚不明确,且毒理性研究匮乏,故亟待开展更多、更深层次的研究,以更好地挖掘五味子甲素的功效。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:68.
- [2] (明)李时珍. 本草纲目[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社,2008:1238.
- [3] Li S, Wang N, Hong M, et al. Hepatoprotective effects of a functional formula of three Chinese medicinal herbs: experimental evidence and network pharmacology-based identification of mechanism of action and potential bioactive components[J]. *Molecules*, 2018, 23(2):352.
- [4] 邢楠楠, 屈怀东, 任伟超, 等. 五味子主要化学成分及现代药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15):210-218.
- [5] Xiao ZH, Xiao W, Li GL. Research progress on the pharmacological action of schisantherin A [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:6420865.
- [6] 李惠连, 季 德, 毛春芹, 等. LC-MS 测定大鼠血浆中五味子的 3 个木脂素成分及其药理学研究[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(9):1313-1317.
- [7] Li CL, Cheng YY, Hsieh CH, et al. Pharmacokinetics of schizandrin and its pharmaceutical products assessed using a validated LC-MS/MS method [J]. *Molecules*, 2018, 23(1):173.

- [8] 赵振宇,姜晓慧,王春梅,等. 五味子甲素在小鼠体内组织的分布特点及其靶向疗效研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版),2016,44(7):57-63.
- [9] 周 渊,毛春芹,胡俊扬,等. 液-质联用研究五味子醇甲、五味子甲素和五味子乙素在大鼠体内的组织分布[J]. 药物分析杂志,2013,33(7):1121-1126.
- [10] 王宝莲. 中药五味子成分的药代动力学及代谢研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2009.
- [11] 苏联麟,程 雪,季 德,等. 基于UHPLC-QTOF/MS技术的生、醋五味子醇提取物在大鼠血浆、胆汁、尿液、粪便中药物原形成分及其代谢产物的分析鉴定[J]. 药学学报,2016,51(10):1600-1608.
- [12] 石志强,钟 红,王蛟龙,等. 五味子甲素的体内药理学及药理活性研究进展[J]. 中国药师,2022,25(2):316-320.
- [13] Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug metabolism in the liver[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(1):1-20.
- [14] 诸明娜,徐瑞鑫. 基于血液微透析技术探究五味子甲素的体内代谢过程[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(6):99-102.
- [15] 沈芳仪,葛海英,曾 嵘. 异型南五味子醇提取物对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16):232-235.
- [16] 胡 芳. 醋制对五味子成分及CYP450酶效应研究[D]. 南京:南京中医药大学,2011.
- [17] 谢爱泽,吕 超,石清兰,等. 中医药防治肝纤维化机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(17):34-37.
- [18] Akcora BÖ, Dathathri E, Ortiz-Perez A, et al. TG101348, a selective JAK2 antagonist, ameliorates hepatic fibrogenesis *in vivo*[J]. FASEB J, 2019, 33(8):9466-9475.
- [19] 杨悦杰,黄 芬. 肝星状细胞及相关细胞因子在肝纤维化形成中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(27):2885-2890.
- [20] 覃桂金,赵永忠. 核因子- κ B 调控肝星状细胞凋亡的研究进展[J]. 华夏医学, 2017, 30(3):163-169.
- [21] 潘理会,张德利,曹振东,等. 肝纤维化形成过程中HSC的PDGF和TGF- β 信号通路研究进展[J]. 承德医学院学报, 2011, 28(3):302-304.
- [22] 胡 荻,魏国伟,曲中原. 五味子保肝作用的研究进展[J]. 药学研究, 2019, 38(4):229-232.
- [23] 阮梦婷,金世柱,刘自帅,等. 五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(22):3373-3380.
- [24] 王肖辉,周 霖,杜秋争,等. 五味子甲素对四氯化碳诱导小鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(22):2725-2730.
- [25] 曹 媛,夏延哲,陈 杰,等. 五味子甲素在人肝星状细胞中的抗纤维化作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(8):878-883.
- [26] 吴 燕,张定然,王新慧,等. 巨噬细胞极化及其对炎症性疾病作用的研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2021, 57(7):22-26.
- [27] Parisi L, Gini E, Baci D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? [J]. J Immunol Res, 2018, 2018:8917804.
- [28] Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2007, 47(4):571-579.
- [29] 许 红,陶小军,李若男,等. 五味子甲素对脂多糖诱导小鼠RAW264.7细胞的抗炎作用[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(8):1-5.
- [30] 杨德峰,刘志辉,陈一夫,等. 五味子甲素对单核巨噬细胞炎症相关介质表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23):5911-5913.
- [31] Bauernfeind F, Hornung V. Of inflammasomes and pathogens--sensing of microbes by the inflammasome[J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(6):814-826.
- [32] 崔鹤蓉,李朋彦,李雨萌,等. 五味子甲素对NLRP3炎性小体活性的抑制作用及机制初步研究[J]. 药学学报, 2017, 52(1):80-85.
- [33] 阚 悦,杨 雁. 基于Cleaved caspase-9研究丹酚酸B对肝纤维化细胞凋亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(6):827-832.
- [34] Chiang JH, Yang JS, Ma CY, et al. Danthron, an anthraquinone derivative, induces DNA damage and caspase cascades-mediated apoptosis in SNU-1 human gastric cancer cells through mitochondrial permeability transition pores and Bax-triggered pathways[J]. Chem Res Toxicol, 2011, 24(1):20-29.
- [35] 薛 燕,曾智锐,雷 珊,等. 五味子甲素协同吉西他滨抑制肝癌细胞HepG2增殖[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4):550-555.
- [36] 胡利琳,王玮珺,杨 玲. 肝细胞型胆汁淤积诊治进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1):后插4-后插8.
- [37] Woolbright BL. Inflammation: cause or consequence of chronic cholestatic liver injury [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 137:111133.
- [38] 吴海滨,李京伟,谭梅傲,等. 中医药治疗肝内胆汁淤积性肝病的研究进展[J]. 中国社区医师, 2019, 35(7):8-9.
- [39] 王菊平,李小芹,李永春. 五味子甲素对急性肝内胆汁淤积大鼠肝功能的保护作用研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(6):32-33.

(收稿日期:2023-05-07 修回日期:2023-07-11)