

文章编号 1672-6634(2024)06-0071-07

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024050005

# 毛菊苣的保肝作用及其机制

高月锋<sup>1</sup>, 秦冬梅<sup>2</sup>

(1. 河南科技大学 应用工程学院, 河南 三门峡 472000; 2. 石河子大学 药学院/  
新疆植物药资源利用教育部重点实验室, 新疆 石河子 832002)

**摘要** 毛菊苣(*Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet)是菊科菊苣属植物。它是一种原产于欧洲和亚洲的植物。在中国,它主要分布在新疆维吾尔自治区,通常被维吾尔医学用于治疗肝脏疾病。从毛菊苣抗肝纤维化、抗肝损害、抗非酒精性脂肪肝(NAFLD)、抗高脂血症性脂肪肝四个方面综述了其肝保护作用,并对其机理进行了总结,以期为毛菊苣保肝作用的研究提供借鉴。

**关键词** 毛菊苣;肝纤维化;脂肪肝;肝损伤

**中图分类号** R932

**文献标志码** A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Hepatoprotective Effect and Mechanism of *Cichorium Glandulosum*

GAO Yuefeng<sup>1</sup>, QIN Dongmei<sup>2</sup>

(1. College of Applied Engineering, Henan University of Science and Technology, Sanmenxia, China; 2. Key Laboratory of Xinjiang Phytomedicine Resource and Utilization, Ministry of Education, School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi, China)

**Abstract** *Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet is a plant of the genus Chicory in the family Asteraceae. It is a plant native to Europe and Asia. In China, it is mainly found in the Xinjiang Uyghur Autonomous Region and is often used in Uyghur medicine to treat liver disease. This article reviews the liver protective effects of *Cichorium glandulosum* from four aspects: anti-liver fibrosis, anti-liver damage, anti-non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and anti-hyperlipidemic fatty liver, and summarizes its mechanism, in order to provide references for the research on the hepatoprotective effect of *Cichorium glandulosum*.

**Key words** *cichorium glandulosum*; liver fibrosis; fatty liver; liver damage

## 0 引言

毛菊苣是菊科菊苣属植物,是我国维吾尔医学中治疗肝脏疾病的常用药材。毛菊苣全株及植株各部分

收稿日期:2024-05-21

基金项目:国家自然科学基金地区项目(82160742);新疆生产建设兵团重点领域科技攻关计划项目(2023CB008-25);三门峡市软科学研究项目(2023L03006)资助

通信作者:秦冬梅,女,汉族,博士,教授,研究方向:天然药物及制剂,E-mail:qdm\_pha@shzu.edu.cn.

如图 1 所示。大量的研究已经发现了毛菊苣抗硫代乙酰胺或四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )诱导的肝纤维化,并作用于 TGF- $\beta$  信号通路<sup>[1-3]</sup>。部分研究也发现了它的抗肝损伤作用<sup>[4-6]</sup>、缓解非酒精性脂肪肝(NAFLD)<sup>[7]</sup>和高脂血症性脂肪肝<sup>[8]</sup>的保肝作用。但其关键活性成分对肝的保护作用的研究却鲜有报道,且有关毛菊苣保肝作用的机制也仍有待研究。由此,本研究就毛菊苣植株不同部分的不同提取物的肝脏保护作用开展综述,阐述了毛菊苣的保肝效果、关键活性成分以及作用机制,分析了毛菊苣保肝作用研究的进展情况及存在的问题,并针对后续研究提出一些建议,供相关领域的科研人员参考。



图 1 全株毛菊苣及其植株各部分

Fig. 1 The whole *Cichorium glandulosum* and its parts

## 1 肝纤维化

肝纤维化是一种以肝脏过度纤维化积累为特征的疾病<sup>[9, 10]</sup>。如果没有有效的干预,肝纤维化最终会发展为肝硬化,这是最常见的死亡原因之一<sup>[11]</sup>。而毛菊苣保肝活性的研究主要集中于其不同部分的不同提取物的肝纤维化治疗。本课题组针对毛菊苣的不同萃取部位抗肝纤维化的作用开展了研究,发现毛菊苣可缓解硫代乙酰胺或  $\text{CCl}_4$  引起的大鼠肝纤维化<sup>[1-3]</sup>,降低肝细胞凋亡和谷草转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)水平,并可通过提高纤维连接蛋白 1(FN)、SMAD 家族成员 3(Smad3)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、结合蛋白相关蛋白 1(IGFBP1)的表达来缓解肝纤维化<sup>[2, 3]</sup>。此外,有关毛菊苣缓解肝纤维化的研究也对其不同部位的不同提取物开展探究。

### 1.1 毛菊苣种子的提取物

有关毛菊苣种子提取物抗肝纤维化的研究较少。但部分研究表明,毛菊苣种子乙醇提取物可明显改善肝组织病理损伤程度,降低肝组织中丙二醛(MDA)和羟脯氨酸(Hyp)的含量,显著提高血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)水平及肝组织谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性<sup>[12]</sup>。

### 1.2 毛菊苣根部的提取物

毛菊苣抗肝纤维化的研究集中于毛菊苣根部不同溶剂提取物。本课题组前期研究表明,毛菊苣根部石油醚萃取部位能够抑制肝纤维化大鼠细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。为深入理解毛菊苣的肝脏保护作用,我们从毛菊苣根部乙酸乙酯部位分离了四个新的倍半萜,包括 glandulosines A-D(1-4),1 个新的倍半萜类 glandulosine E(5)和 8 个已知的倍半萜类(6-13),并分析了它们的结构和抗炎活性。其中 Glandulosine E(5)、scorzoside(9)和莴苣苦素(lactucin)(10)对脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 巨噬细胞产生一氧化氮有一定的抑制活性<sup>[14]</sup>。而毛菊苣根部乙酸乙酯部位中主要成分是倍半萜类,莴苣苦素为其主要成分,占毛菊苣根部乙酸乙

酯部位总物质含量的 6%<sup>[15]</sup>。由此可以推测,毛菊苣根部乙酸乙酯提取物的主要成分莠苣苦素是潜在的关键点。而且后续研究首次发现,毛菊苣根部乙酸乙酯提取物不仅可以直接减轻炎症小鼠的炎症因子水平,还可以减轻肝炎和结肠炎诱导的肝纤维化大鼠的和肝纤维化变性。它能够增加肠道厚壁菌门的丰度,降低拟杆菌门的丰度,降低了肠道炎症,改善了肠道粘膜屏障,并防止有害细菌和代谢物通过“肠-肝轴”循环进入肝脏,从而减少肝脏内的炎症和胶原纤维的合成<sup>[15]</sup>。以上研究表明,毛菊苣通过肠道微生物和“肠-肝轴”发挥抗纤维化作用。但本课题组的前期研究只证实了毛菊苣的抗纤维化作用与肠道微生物和“肠-肝轴”有关。相关的研究机制仍需要进一步探究。

我们进一步研究了乙酸乙酯提取物中主要的倍半萜类化合物莠苣苦素的抗肝纤维化作用。研究发现,莠苣苦素降低了 LPS 激活的 RAW264.7 细胞中 p38 激酶、细胞外信号调节激酶(ERK)和蛋白激酶 B(AKT)的蛋白磷酸化,从而降低促炎因子诱导的一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)的 mRNA 表达和蛋白表达,抑制炎症因子白介素(IL)-6 和一氧化氮(NO)的释放,发挥抗炎作用。网络药理学研究发现了 MAPK1 是关键靶点,进一步佐证了莠苣苦素的结果<sup>[15]</sup>。研究进一步发现,秦皮乙素、咖啡酸和绿原酸是关键活性成分。为验证网络药理学结果,该研究开展了体外细胞实验,发现秦皮甲素、秦皮乙素、菊苣酸、咖啡酸、绿原酸和异绿原酸 6 种成分均有抗肝纤维化作用,其作用与抑制 ERK/RAS 通路激活相关<sup>[16]</sup>。

此外,来自毛菊苣根的总黄酮也能够抗 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化。总黄酮降低了血清 ALT、AST、碱性磷酸酶(AKP)、乳酸脱氢酶(LDH)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、Hyp、ALB 和 MDA,改善了纤维化大鼠肝组织的病理学变化以及纤维化大鼠肝组织中 TGF- $\beta$ 1、Smad3、SMAD 家族成员 7(Smad7)、Toll 样受体 4(TLR4)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的异常蛋白表达<sup>[17]</sup>。

毛菊苣根部正丁醇部位也可明显降低肝脾指数及血清中的 AST、ALT、LDH、 $\gamma$ -GT、AKP 和 MDA 水平,改善肝组织病理损伤程度,有效抑制肝纤维化大鼠肝组织的 TGF- $\beta$ 1、Smad3、 $\alpha$ -SMA 的蛋白表达,上调 Smad7 蛋白表达。而母菊素在毛菊苣根部正丁醇部位中的含量为 7.69%,为其主要成分<sup>[18]</sup>。先前的体外研究也发现,母菊素可以通过阻断 TGF- $\beta$ /SMAD 信号转导通路,从而抑制肝星状细胞-T6(Hepatic stellate-T6, HSC-T6)的激活,发挥抗肝脏纤维化作用<sup>[19]</sup>。由此可以推测,毛菊苣正丁醇部位发挥抗肝纤维化作用的主要成分可能是母菊素。

### 1.3 全株毛菊苣

本课题组还利用气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)鉴定了毛菊苣挥发油提取物的化合物,并研究了其抗肝纤维化作用。其中以萜类化合物(Terpenoids)数量最多,而香茅醇(Citronellol)在萜类化合物中占比最大。毛菊苣挥发油提取物显著降低了血清 AST、ALT、MDA、Hyp、 $\gamma$ -GT、LDH、AKP 和 ALB 水平。而且它能够通过降低 TGF- $\beta$ 1、SMAD3、TLR4 和  $\alpha$ -SMA 蛋白表达,增加 SMAD7 蛋白表达,缓解肝纤维化<sup>[20]</sup>。

### 1.4 小结

综合以上研究,毛菊苣的各部位及各类成分的抗肝纤维化作用,如表 1 所示。毛菊苣的种子和根部都具有抗氧化和抗肝纤维化作用,其根部也表现出明显的抗炎和抗菌作用。毛菊苣根部可以发挥抗肝纤维化作用的物质主要为倍半萜类化合物莠苣苦素、黄酮类化合物和酯类化合物母菊素,且莠苣苦素作用于 MAPK 和 Akt 信号通路,而总黄酮和母菊素都可作用于 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路,其中总黄酮也可作用于 TLR4 信号通路。萜类化合物缓解肝纤维化的潜在关键点也为 TGF- $\beta$ 1/SMAD 和 TLR4 信号通路。网络药理学结合体外实验也发现了秦皮甲素、秦皮乙素、菊苣酸、咖啡酸、绿原酸和异绿原酸在抗肝纤维化方面具有潜在的研究与应用价值。此外,我们首次发现“肠-肝轴”是毛菊苣缓解肝纤维化的潜在靶点。但研究仍局限于对不同部分的不同提取物抗肝脏纤维化机制的初步探究,缺少对单体化合物作用于具体信号通路的深入探究。

## 2 肝损伤

### 2.1 毛菊苣的地上部分

毛菊苣地上部分抗肝损伤作用的研究较少,部分研究表明,其富含倍半萜类的地上部分也能降低 CCl<sub>4</sub>

诱导的急性肝中毒,降低了 AST、ALT 和总胆红素(TBIL)水平<sup>[4]</sup>。

表 1 毛菊苣各部位及各类成分的抗肝纤维化作用

Table 1 Anti-fibrosis effect of each part and component of *Cichorium glandulosum*

| 植株部位 | 提取物类型  | 作用机制                         | 主要成分            | 参考文献     |
|------|--------|------------------------------|-----------------|----------|
| 种子   | 乙醇提取   | 抗氧化                          | 黄酮类化合物          | [12]     |
| 根部   | 石油醚萃取  | 抗凋亡                          | -               | [13]     |
| 根部   | 乙酸乙酯萃取 | 抗炎、调控肠道微生物、作用于 Akt、MAPK 信号通路 | 倍半萜类化合物(莠苣苦素居多) | [14, 15] |
| 根部   | 乙醇提取   | 抗氧化、作用于 TLR4 和 TGF-β 信号通路    | 黄酮类化合物          | [17]     |
| 全株   | 挥发油萃取  | 作用于 TGF-β 和 TLR4 信号通路        | 萜类化合物(香茅醇居多)    | [20]     |
| 根部   | 正丁醇萃取  | 作用于 TGF-β 信号通路               | 母菊素             | [18]     |

2.2 毛菊苣的种子及全株

有关毛菊苣种子及全株抗肝损伤作用的研究相对较多。杨建华等(2012)研究发现,毛菊苣对 CCl<sub>4</sub> 造成小鼠肝损伤的保护作用,其种子和全草各提取物、各剂量组均能不同程度地减低小鼠血清 ALT 和 AST 活性,并能不同程度地改善肝脏病理组织损伤,其中种子和全草的乙酸乙酯部位和正丁醇部位有更强的肝保护作用<sup>[21]</sup>。研究也比较了不同提取物对实验性氧化和紫外线 B 诱导的大鼠肝脏线粒体损伤的影响,发现毛菊苣种子提取物的抗氧化能力很强。乙酸乙酯提取物和正丁醇提取物的抗氧化能力和抗紫外线 B 的能力明显优于石油醚提取物、氯仿提取物和水提取物<sup>[22]</sup>。两项研究结果都表明,毛菊苣种子乙酸乙酯部位和正丁醇部位相比其它部位,有更强的抗肝损伤能力。

来自毛菊苣种子的总黄酮也具有护肝作用。体内和体外实验都表明,总黄酮缓解了细胞毒性,降低了 AST 和 ALT 水平<sup>[6]</sup>。该研究暗示了总黄酮在治疗肝损伤方面的潜在应用价值。我们的研究也回应了以上的结果<sup>[16]</sup>。此外,多酚类化合物洋蓟素也具备保肝功能。研究探究了毛菊苣种子的主要成分洋蓟素(Cynarin)抗丙烯醛(acrolein,一种环磷酰胺的代谢物)诱导的细胞毒性。洋蓟素提高了丙烯醛处理后细胞的存活率,恢复了谷胱甘肽(GSH)和活性氧(ROS)的平衡,缓解了谷胱甘肽 S 转移酶的表达和活性<sup>[23]</sup>。以上研究都可表明,毛菊苣种子乙酸乙酯部位和正丁醇部位相比其它部位具有更强的保肝能力,且来自毛菊苣种子的主要成分黄酮类化合物和多酚类化合物洋蓟素是抗肝损伤的重要成分。

2.3 毛菊苣的根部

部分研究探究了毛菊苣根部乙醇提取物对 CCl<sub>4</sub> 和半乳糖胺诱导的肝中毒的保护效应,发现毛菊苣根部提取物的预处理缓解了以上两种化合物诱导的肝脏毒性作用。这种提取物恢复了血清 AST、ALT 和 ALP 水平。体外研究也再次印证了它的抗氧化功能<sup>[5]</sup>。

研究发现 100 mg/kg 毛菊苣根部正丁醇萃取物降低了血清 ALT 和 γ-GT 水平。而 150 mg/kg 剂量使得厚壁菌门、颤螺菌属和瘤胃球菌属的微生物丰度升高,变形菌门和拟杆菌门的丰度降低,肠道菌群接近正常水平,体外实验发现 0~0.097 5 mg/mL 的毛菊苣正丁醇部位可促进青春双歧杆菌生长,基本不影响嗜酸乳杆菌生长。由此可知,毛菊苣正丁醇部位防治由肠道炎症诱导的肝损伤可能是通过调节肠道菌群紊乱,改善“肠-肝轴”,最终减轻肝损伤<sup>[24]</sup>。它也能够减少 CCl<sub>4</sub> 诱发的大鼠慢性肝损伤,降低了血清 AST、ALT、AKP、HYP 及相关炎症指标 IL-4、IL-6、TNF-α 和 MDA 水平,显著下调了肝脏中激增的 α-SMA 蛋白表达,降低了 CCl<sub>4</sub> 处理后大鼠肝脏 TLR<sub>4</sub> 蛋白表达,阻碍肝脏疾病发展进程,降低炎症水平。体外实验也证实了毛菊苣正丁醇部位抑制了 TGF-β1 诱导的 HSC-T6 激活和其炎症反应<sup>[25]</sup>。而本课题组先前研究表明,毛菊苣根部正丁醇部位主要成分是母菊素<sup>[18]</sup>,推测母菊素发挥了主要作用。

先前研究也开展了毛菊苣乙酸乙酯萃取物对大鼠溃疡性结肠炎合并急性肝损伤影响的研究。结果表明,给药组血清中 AST、ALT、AKP、γ-GT 和 MDA 指标水平显著降低、肝肠组织破坏程度减轻、炎性细胞浸润减少,说明毛菊苣乙酸乙酯萃取物也可减轻溃疡性结肠炎合并急性肝损伤程度,对肝脏起到保护作用<sup>[26]</sup>。而其根部乙酸乙酯萃取物的主要成分是莠苣苦素,建议后续开展莠苣苦素缓解大鼠溃疡性结肠炎合并急性

肝损伤的研究,以进一步探究发挥作用的关键成分。

2.4 小结

毛菊苣各部位及各类成分的抗肝损伤作用如表 2 所示。以上结果表明,毛菊苣植株各部分及各提取物都能缓解肝损伤。来自毛菊苣种子总黄酮和多酚类化合物洋蓟素都能缓解肝损伤。毛菊苣种子乙酸乙酯部位和正丁醇部位抗肝损伤效果要优于石油醚部位、氯仿提取物和水提取物。毛菊苣根部正丁醇部位具有抗炎、抗氧化作用,能够调控微生物菌群的丰度,作用于“肠-肝轴”,并且作用于 TLR4 和 TGF-β 信号通路,最终减轻肝损伤。毛菊苣根部乙酸乙酯部位也同样具备抗炎和抗氧化作用,并缓解了肝损伤。

表 2 毛菊苣各部位及各类成分的抗肝损伤作用

| Table 2 Anti-liver-injury effect of each part and component of <i>Cichorium glandulosum</i> |        |                           |                     |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------|---------------------|------|
| 植株部位                                                                                        | 提取物类型  | 作用效果                      | 主要成分                | 参考文献 |
| 地上部分                                                                                        | 乙醇提取   | 降低了 AST、ALT 和总胆红素(TBIL)水平 | 倍半萜类                | [4]  |
| 种子                                                                                          | 石油醚萃取  |                           | -                   |      |
|                                                                                             | 乙酸乙酯萃取 |                           | -                   |      |
|                                                                                             | 正丁醇萃取  | 降低小鼠血清 ALT 和 AST 活性,      | -                   |      |
|                                                                                             | 石油醚萃取  | 并能不同程度地改善肝脏病理组织损伤         | -                   | [21] |
|                                                                                             | 乙酸乙酯萃取 |                           | -                   |      |
| 全株                                                                                          | 正丁醇萃取  |                           | -                   |      |
|                                                                                             | 乙醇提取   | 缓解了细胞毒性,降低了 AST 和 ALT 水平  | 黄酮类化合物              | [6]  |
|                                                                                             | 乙醇提取   | 提高细胞存活率、抗氧化               | 洋蓟素                 | [23] |
|                                                                                             | 石油醚萃取  |                           | -                   |      |
|                                                                                             | 氯仿萃取   | 抗氧化、乙酸乙酯提取物和正丁醇提取物的抗氧化能力  | -                   |      |
| 种子                                                                                          | 乙酸乙酯萃取 | 和抗紫外线 B 的能力更强             | -                   | [22] |
|                                                                                             | 正丁醇萃取  |                           | -                   |      |
| 根部                                                                                          | 乙醇提取   | 恢复血清 AST、ALT 和 ALP 水平     | 黄酮类化合物              | [5]  |
| 根部                                                                                          | 正丁醇萃取  | 调节肠道菌群                    | 母菊素                 | [24] |
| 根部                                                                                          | 正丁醇萃取  | 抗炎、作用于 TGF-β 信号通路         | 母菊素                 | [25] |
| 根部                                                                                          | 乙酸乙酯萃取 | 抗炎、抗氧化                    | 倍半萜类化合物<br>(莠苣苦素居多) | [26] |

3 非酒精性脂肪性肝(NAFLD)

非酒精性脂肪性肝(NAFLD)是世界上最常见的慢性肝病之一,其特征是肝脏中过量脂肪的积累。若无充分治疗,NAFLD 可能导致肝癌<sup>[27, 28]</sup>,目前还没有批准的治疗 NAFLD 的药物<sup>[29]</sup>。

一些研究探讨了全株毛菊苣对 NAFLD 的肝保护作用。体内和体外 NAFLD 模型相继证实了毛菊苣乙醇提取物降低了脂质积累,保护肝细胞免受损伤和炎症。而且进一步的 Western blot 实验发现抗原 36 (CD36)、脂肪酸转运蛋白-5(FATP5)和过氧化物酶体增殖物活化受体-α(PPAR-α)是潜在的靶点<sup>[7]</sup>。毛菊苣多糖显著降低了总胆固醇和甘油三酯的水平,降低了甾醇调节元件结合转录因子 1(srebf-1)和 Fas 细胞表面死亡受体(fas)的 mRNA 表达,而且增加了过氧化物酶体增殖物活化受体 αb(pparab)的表达<sup>[30]</sup>。由此可知,毛菊苣多糖可能通过脂肪生成基因和脂肪分解基因阻碍了 NAFLD 的肝脏脂肪变性。而且来自毛菊苣的莠苣苦素和山莠苣苦素也具有抗非酒精性脂肪性肝的作用<sup>[31]</sup>。

虽然关于毛菊苣与 NAFLD 关联的研究相对较少,但基于以上研究可以得知,毛菊苣多糖降低了脂质的积累。脂质代谢相关基因(CD36、FATP5、PPAR-α、srebf-1、fas 和 pparab)是潜在的候选基因。

## 4 高脂血症性脂肪肝

毛菊苣醇提取物也能够降低脂肪肝大鼠体重,降低肝脏脂肪性病变,减少脂滴数量。它降低了脂肪肝大鼠血清 ALT、AST、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)的含量,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)的含量,缓解了脂肪肝大鼠异常升高的 MDA 和 LDH 水平<sup>[8]</sup>。

## 5 结论

毛菊苣的各部位及各类成分均具有抗肝纤维化和抗肝损伤作用。毛菊苣种子提取物有具有抗氧化作用,其乙醇提取物可缓解肝脏纤维化,总黄酮和多酚类化合物洋蓟素都能缓解肝损伤,且其乙酸乙酯部位和正丁醇部位抗肝损伤效果较好。

毛菊苣根部提取物表现出明显的抗氧化、抗炎和抗菌作用,毛菊苣根部可以缓解肝纤维化作用的主要成分为倍半萜类化合物莴苣苦素、黄酮类化合物和酯类化合物母菊素,且莴苣苦素作用于 MAPK 和 Akt 信号通路,而总黄酮和母菊素都可作用于 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路,其中总黄酮也可作用于 TLR4 信号通路。萜类化合物缓解肝纤维化的潜在关键点为 TGF- $\beta$ /SMAD 和 TLR4 信号通路。毛菊苣根部乙酸乙酯和正丁醇部位都能作用于“肠-肝轴”,且正丁醇部位也作用于 TLR4 和 TGF- $\beta$  信号通路减轻肝损伤。莴苣苦素和山莴苣苦素也是毛菊苣抗 NAFLD 的关键成分。

尽管毛菊苣的肝脏保护作用的研究较多,但仍有许多方面值得进一步研究:(1) 有关毛菊苣不同提取部位的单体化合物的研究仍鲜有报道。先前的研究探究了毛菊苣植株不同部分不同提取物的保肝作用。然而,哪类单体化合物最终发挥关键作用仍有待研究。单体化合物的研究将有助于更好地阐释毛菊苣的保肝机制,并推进保肝药物的研发及临床应用。(2) 机制仍有待进一步探究。虽然研究过程发现了 MAPK、Akt、TLR4 和 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路,但是研究仍需要开展对信号通路中关键候选基因的过表达、敲低或敲除实验,以此进一步证实毛菊苣保肝和候选通路之间的关系。“肠-肝轴”参与毛菊苣的抗肝纤维化和肝损伤的机制也仍需探究。

## 参 考 文 献

- [1] 秦冬梅,文志萍,王新春,等. 维药毛菊苣萃取物对肝纤维化大鼠的保护作用[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(18):1480-1483.
- [2] QIN D, WEN Z, NIE Y, et al. Effect of *Cichorium glandulosum* extracts on CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis[J]. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2013, 15(12): e10908.
- [3] QIN D, NIE Y, WEN Z. Protection of rats from thioacetamide-induced hepatic fibrosis by the extracts of a traditional Uighur medicine *Cichorium glandulosum*[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2014, 17(11): 879-85.
- [4] YANG W J, LUO Y Q, AISA H A, et al. Hepatoprotective activities of a sesquiterpene-rich fraction from the aerial part of *Cichorium glandulosum*[J]. Chinese Medicine, 2012, 7: 1-7.
- [5] UPUR H, AMAT N, BLAZEKOVIĆ B, et al. Protective effect of *Cichorium glandulosum* root extract on carbon tetrachloride-induced and galactosamine-induced hepatotoxicity in mice[J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47(8): 2022-2030.
- [6] TONG J, YAO X, ZENG H, et al. Hepatoprotective activity of flavonoids from *Cichorium glandulosum* seeds in vitro and in vivo carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 174: 355-363.
- [7] DING L, LIU J L, HASSAN W, et al. Lipid modulatory activities of *Cichorium glandulosum* Boiss et Huet are mediated by multiple components within hepatocytes[J]. Scientific Reports, 2014, 4(1): 4715.
- [8] 王小芬,张艳红,黄燕娟,等. 毛菊苣醇提取物对高脂血症性脂肪肝大鼠作用机制初探[J]. 现代生物医学进展,2014,14(19):3642-3645+3662.
- [9] LIANG S, KISSELEVA T, BRENNER D A. The role of NADPH oxidases (NOXs) in liver fibrosis and the activation of myofibroblasts[J]. Frontiers in Physiology, 2016, 7: 177943.
- [10] HEEREN J, SCHEJA L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism[J]. Molecular Metabolism, 2021, 50: 101238.

- [11] LIM Y S, KIM W R. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease[J]. *Clinics in Liver Disease*, 2008, 12(4): 733-746.
- [12] 庞市宾,吴发宝,刘晓燕,等. 毛菊苣提取物对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的防治作用[J]. *药物评价研究*, 2013, 36(6): 418-421.
- [13] 秦冬梅,姚新城,薛梅,等. 毛菊苣萃取物对大鼠肝纤维化细胞凋亡的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(7): 579-583.
- [14] DANG T, ZHENG G, ZHANG Q, et al. Sesquiterpenoids with diverse carbon skeletons from the roots of *Cichorium glandulosum* and their anti-inflammatory activities[J]. *Fitoterapia*, 2019, 136: 104170.
- [15] HAN C, WU X, ZOU N, et al. *Cichorium pumilum* jacq extract inhibits LPS-induced inflammation via MAPK signaling pathway and protects rats from hepatic fibrosis caused by abnormalities in the gut-liver axis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 683613.
- [16] 杨建华,耿若愚,臧薇,等. 基于网络药理学和实验验证探讨毛菊苣治疗肝纤维化作用机制[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(3): 303-312.
- [17] QIN D M, HU L P, ZHANG Y, et al. Studies on the protective effect of total flavonoids from *Cichorium glandulosum* roots against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2019, 18(2): 311-319.
- [18] 苏林洁,吕博,马斌,等. 毛菊苣正丁醇萃取物中母菊素含量测定及其对大鼠肝纤维化保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(9): 1731-1739.
- [19] 努力比亚·阿不都克尤木,秦冬梅,胡利萍,等. 毛菊苣中母菊素的体外抗肝纤维化作用[J]. *医药导报*, 2021, 40(12): 1679-1683.
- [20] QIN D M, WANG X B, ZOU N, et al. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis of the volatile oil of *Cichorium glandulosum* Boiss et Huet and its effects on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. *Medical Science Monitor*, 2019, 25: 3591-604.
- [21] 杨建华,李渊,闫冬,等. 维药毛菊苣对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(10): 2383-2386.
- [22] HUANG B, CHEN Y, MA B, et al. Protective effect of *Cichorium glandulosum* seeds from ultraviolet B-induced damage in rat liver mitochondria[J]. *Food & Function*, 2014, 5(5): 869-875.
- [23] TONG J, MO Q G, MA B X, et al. The protective effects of *Cichorium glandulosum* seed and cynarin against cyclophosphamide and its metabolite acrolein-induced hepatotoxicity in vivo and in vitro[J]. *Food & Function*, 2017, 8: 209-219.
- [24] 李聪,邹楠,袁今奇,等. 毛菊苣正丁醇部位调节肠道菌群-肠-肝轴防治大鼠慢性肝病的研究[J]. *医药导报*, 2022, 41(8): 1108-1115.
- [25] 潘培妍,苏林洁,秦冬梅. 毛菊苣正丁醇部位对  $\text{CCl}_4$  诱导大鼠慢性肝损伤的缓解作用及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(10): 2566-2574.
- [26] 朱丽萍,秦冬梅,苏林洁,等. 毛菊苣乙酸乙酯萃取物对大鼠溃疡性结肠炎合并急性肝损伤防治作用研究[J]. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2024, 42(2): 1-7.
- [27] BERTOT L C, ADAMS L A. Trends in hepatocellular carcinoma due to non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 13(2): 179-187.
- [28] SCHULZ P O, FERREIRA F G, NASCIMENTO M F A, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and liver cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(3): 913.
- [29] FERGUSON D, FINCK B N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2021, 17(8): 484-495.
- [30] LI M, MA J, AHMAD O, et al. Lipid-modulate activity of *Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet polysaccharide in nonalcoholic fatty liver disease larval zebrafish model[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2018, 138(4): 257-262.
- [31] AIBAUDULA Y, AIMAITI M, TAN H, et al. Lactucin & lactucopicrin ameliorates FFA-induced steatosis in HepG2 cells via modulating lipid metabolism[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2022, 150(2): 110-122.

(责任编辑:刘庆松)