

邓艳, 刘洪, 吴新玉, 等. 虎杖苷的保肝作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 136-140.
Deng Y, Liu H, Wu XY, et al. Research progress on the hepatoprotective effects of polydatin [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 136-140.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 021

虎杖苷的保肝作用研究进展

邓 艳, 刘 洪, 吴新玉, 成 蕾, 贺 梅, 王婷婷, 叶林虎*

(毕节市第一人民医院, 贵州 毕节 551700)

【摘要】 虎杖苷是从蓼科植物虎杖中分离的一种单体化合物, 现代药理研究表明, 其具有多方面的药理活性, 如抗血栓、抗动脉硬化、改善心肌损伤、抗休克以及调节糖脂代谢等。近年来研究发现虎杖苷还具有保护肝细胞、抗肝纤维化、改善肝细胞脂肪变性及抗肝癌等作用。本文综述了虎杖苷在肝疾病方面的药理作用及机制, 以期为其后续研究及开发利用提供参考。

【关键词】 虎杖苷; 肝; 药理作用

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0136-05

Research progress on the hepatoprotective effects of polydatin

DENG Yan, LIU Hong, WU Xinyu, CHENG Lei, HE Mei, WANG Tingting, YE Linhu*
(The First People's Hospital of Bijie, Bijie 551700, China)

【Abstract】 Polydatin is a monocrystalline compound isolated from *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. (Polygonaceae). Modern pharmacological studies have indicated that polydatin has a variety of pharmacological activities, such as anti-thrombosis, anti-arteriosclerosis, improvement of myocardial damage, anti-shock and regulation of glucose and lipid metabolism. In recent years, studies have reported that polydatin also has anti-liver cancer and anti-liver fibrosis effects and protects hepatocytes and improves hepatocyte steatosis. This article reviews the pharmacological effects and mechanisms of polydatin in liver disease to provide a reference for its follow-up research, development and use.

【Keywords】 polydatin; liver; pharmacological effects

肝是人体最大的腺体和实质性器官, 承担着代谢、解毒、生物转化、造血和免疫等多种生理功能; 同时肝也容易受到毒物、药物及有毒代谢产物等各种内外源性物质的损伤。肝损伤是多种肝疾病共有的一种病理状态。肝疾病是临床常见病、多发病, 特别是在我国病毒性肝炎、肝硬化及肝癌的发病率较高, 严重危害人民群众身体健康, 因此肝损伤的防治尤为重要。目前临床用于肝损伤治疗的药物主要有还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷、甘草

酸二铵、双环醇、联苯双酯以及多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素、硫普罗宁等, 其中水飞蓟素、多烯磷脂酰胆碱是从植物中提取得到的, 由此可见从植物中寻找用于治疗肝损伤的药物是可行的。

虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 为蓼科虎杖属植物, 是一种传统中药, 长期以来一直在临床实践中用作止痛、退热、利尿和祛痰药。虎杖苷 (polydatin, PD), 也称白藜芦醇苷, 是从虎杖中分离得到的一种多酚类单体化合物, 其化学名为

【基金项目】 毕节市科技局重点实验室项目 (毕科合字 [2019] 1 号); 毕节市科技局应急计划 (毕科合字 [2020] 01); 贵州省毕节市第一人民医院院士工作站项目 (黔科合平台人才 [2018] 55621)。

【作者简介】 邓艳 (1994—), 女, 硕士, 药师, 研究方向: 临床药学基础研究。E-mail: 1016656289@qq.com

【通信作者】 叶林虎 (1984—), 男, 博士, 硕士生导师, 主任药师, 研究方向: 药物相互作用研究。E-mail: yelinhu@126.com

3,4',5-三羟基二苯乙烯-3- β -D-葡萄糖苷,广泛存在于植物及许多日常饮食中^[1]。现代药理学研究表明,PD 具有多种药理活性,包括保护血管、防治脑缺血、抗血栓、抗动脉硬化、改善心肌损伤、抗休克以及调节糖脂代谢等^[2-3]。近年来研究发现虎杖苷具有保护肝细胞、抗肝纤维化、改善肝细胞脂肪变性及抗肝癌等作用。本文综述了其在肝疾病方面的药理作用及机制,以期为其后续的深入研究及开发利用提供参考。

1 结构与药动学特点

PD 为白藜芦醇与葡萄糖结合的产物,是一种非黄酮类天然多酚化合物,化学名为 3,4',5-三羟基二苯乙烯-3- β -D-葡萄糖苷(图 1),分子式为 $C_{20}H_{22}O_8$,相对分子量为 390.40。研究报道 PD 在大鼠体内的药动学过程符合二室模型,口服吸收较快, t_{max} 为 20.80 min, C_{max} 为 1.44 $\mu\text{g/mL}$, $t_{1/2\beta}$ 为 89.84 min,可快速分布到各组织,给药后 10~30 min 各组织中 PD 浓度即达峰值,其中脾、心、肺、胃分布较高,肝、脑、肾次之,小肠、睾丸组织中分布再次之,消除快,清除率为 0.42 L/($\text{kg} \cdot \text{min}$),不易蓄积中毒^[4-5]。

PD 可通过两种途径去糖基化生成反式白藜芦醇:第一种是通过钠依赖性葡萄糖转运体(SGLT1)通过刷状缘后,被 β -葡糖苷酶水解;第二种是通过膜结合酶根皮苷水解酶在上皮腔侧进行去糖基化,然后释放的白藜芦醇苷元通过被动扩散进入细胞,再被代谢成葡萄糖醛酸结合物^[6]。与白藜芦醇相比,PD 具有更强的水溶性及抗氧化作用,可通过两种不同的转运方式被吸收,即被动扩散和主动转运(通过主要存在于胃和肠中的 SGLT1 进行主动转运)^[7-8];具有更高的生物利用度,在胃肠道生理条件下,PD 具有较好的溶解度,更容易被吸收^[9]。

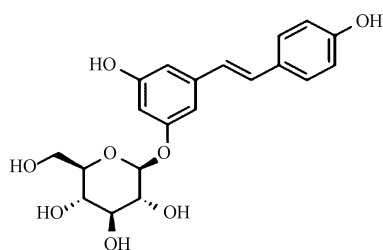


图 1 虎杖苷的化学结构

Figure 1 Chemical structure of polydatin.

2 药理作用

2.1 保护肝细胞

PD 具有保护肝细胞的作用。研究报道,PD 在 $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 浓度范围内可不同程度地减少 CCl_4 诱导的原代培养大鼠肝细胞 ALT 及丙二醛(MDA)生成,增加还原型谷胱甘肽(GSH)活性,提高细胞存活率^[10]。在大鼠失血性休克模型中发现 PD 可抑制大鼠肝细胞线粒体膜电位改变和线粒体通透性转换孔(mPTP)开放、维持肝细胞溶酶体稳定、抑制休克诱导的氧化应激,减轻肝细胞线粒体损伤,从而保护肝细胞^[11]。

2.2 抗肝纤维化

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展以及原发性肝癌进一步发展、恶化的关键步骤,表现为肝内纤维组织异常增生、细胞外基质弥漫性大量产生和沉积、合成和降解失衡、继发肝自我修复的动态可逆性病理过程^[12]。肝星状细胞被激活后转化为肌成纤维细胞被认为是肝纤维化形成的关键环节^[13]。体外培养大鼠肝星状细胞 HSC-T6,给予 PD (125、250、500 $\mu\text{mol/L}$) 处理,发现 PD 可降低肝星状细胞活力、减少 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 Collagen I 蛋白表达,且浓度增加,抑制作用增强,呈一定的剂量依赖性^[14];在转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 刺激人肝星状细胞株(LX-2)诱导肝纤维化细胞模型中发现,PD 能显著抑制 α -SMA 表达,抑制肝星状细胞活化,减少肝纤维化^[15]。体内研究发现腹腔注射 PD(5 mg/kg)4 周可减少甲硫氨酸-胆碱缺乏(MCD)饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和肝纤维化小鼠血清 AST 和 ALT 生成、改善 NASH 和肝纤维化^[16]。此外 PD 可减少 CCl_4 诱导的 α -SMA 及 TGF- $\beta 1$ 表达、胶原蛋白沉积、巨噬细胞浸润,改善肝纤维化和炎症^[13,17]。这些研究表明 PD 可通过减少 NASH 和肝纤维化来改善肝功能。

2.3 改善肝细胞脂肪变性

脂肪肝又称脂肪性肝病或肝内脂肪变性,是指各种原因引起的以肝细胞脂肪变性为主的临床病理综合征^[18]。肝细胞脂肪变性发展为脂肪性肝炎是单纯性肝脂肪变向肝硬化甚至肝癌进展的重要阶段。研究报道,PD 可减轻高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型动物肝细胞脂肪变性,降低血清 AST、ALT、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)以及游离脂肪酸(FFA)等

的浓度^[19-21]。此外在斑马鱼幼鱼急性酒精性脂肪肝模型中发现,模型组斑马鱼幼鱼肝脂肪发生沉积、变性,而 PD 可明显减少肝脂肪沉积,改善肝组织病理改变,起到保护肝的作用^[22]。

2.4 抗肝癌

肝细胞癌是常见的肝原发性恶性肿瘤,主要发生在慢性肝病和肝硬化患者中,是全球第三大与癌症相关的死亡原因。研究报道,在体外用 PD 处理正常肝细胞系 HL-7702 以及肝癌细胞系 HepG2 和 SMMC-7721 后发现,PD 可浓度依赖性和时间依赖性地抑制肝癌细胞增殖;还可浓度依赖性地诱导肝癌细胞凋亡(可能是通过增加 Caspase-3 活性,上调 Caspase-3、Caspase-9、Bax 的蛋白表达以及下调 Bcl-2 的蛋白表达来实现的);此外,PD 还可抑制肝癌细胞的增殖、侵袭以及迁移。体内研究发现,将 HepG2 细胞接种于裸鼠,PD 处理能显著抑制裸鼠种植瘤的生长,并增加了 Caspase-3 的表达和肝癌细胞凋亡^[23]。

2.5 调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗

研究报道,胰岛素抵抗、肝脂质沉积等与非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的发病密切相关,因此,调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗可能是治疗 NAFLD 的重要手段^[24]。在高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型中发现,模型组的大鼠出现脂质大量沉积、高胰岛素血症、胰岛素抵抗以及 TC、TG、LDL-C 升高,而 HDL-C 降低,通过 PD 治疗后,发现 PD 可降低 TC、TG、LDL-C,升高 HDL-C,有效改善胰岛素抵抗、降低空腹胰岛素及血糖水平,提高胰岛素敏感指数^[21,25-26]。此外,还发现 PD 可降低脂质合成关键酶固醇调控元件结合蛋白-1c (SREBP-1c)、肝 X 受体 α (LXR- α) 蛋白以及硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 的表达,减少脂质合成;增加肝脂质代谢关键酶过氧化物酶体增殖剂激活受体- α (PPAR- α) 合成以及脂肪酸代谢关键酶肉碱棕榈酰转移酶-1 (CPT1) 蛋白水平,改善脂质代谢障碍,减少脂质沉积^[27-28]。以上研究说明,PD 可调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗。

3 作用机制

3.1 抗氧化应激

氧化应激是机体或细胞内氧化和抗氧化系统之间的平衡被破坏而造成的应激状态,发生在多种疾病过程中。PD 是一种天然多酚化合物,具有很

好的自由基清除能力和抗氧化活性^[29-30]。一项临床研究显示,PD 可显著降低慢性酒精中毒患者血浆 AST、ALT 水平及脂质过氧化水平,改善酒精中毒患者的肝损伤^[31]。PD 可提高重金属镉处理后小鼠肝组织 SOD 及 GSH-Px 活性,抑制镉诱导的自由基对肝细胞的攻击,降低 MDA 含量,减轻镉诱导的肝组织细胞氧化应激引起的肝损伤^[32]。同样,在非酒精性脂肪肝模型中也发现 PD 能升高 SOD 及 GSH-Px 活性,降低 MDA 含量,提高肝抗氧化能力^[33]。在对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝毒性模型中发现,PD 通过降低氧化型谷胱甘肽 (GSSG)、活性氧 (ROS)、一氧化氮 (NO) 和丙二醛 (MDA) 的含量,增加 GSH、GSH-Px 活性以及 GSH/GSSG 比值,减少氧化应激。同时,PD 显著抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 的水平和 mRNA 表达^[34]。在芥子气诱导肝损伤研究中发现,PD 显著增加了 Sirt1、HO-1 和 NQO1 的表达以及 Nrf2 核易位,提高小鼠存活率,而敲除 Sirt1 或 Nrf2 均取消了 PD 的保护作用,这说明 PD 对抗芥子气中毒所致肝损伤与 Sirt1/Nrf2 通路有关^[35]。在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎和纤维化小鼠模型中发现,PD 可通过下调 NOX4 酶来降低氧化应激^[16]。此外,PD 还可通过增加 miR-200a 来调节 Keap1/Nrf2 信号通路防止果糖诱导的肝炎症和脂质沉积^[27]。

3.2 抗炎

研究报道,PD 具有较好的抗炎作用。在 LPS/D-GaIN 诱导的小鼠暴发性肝衰竭模型中,PD 预处理可剂量依赖性地抑制了肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的产生,抑制髓过氧化物酶 (MPO) 活性以及细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)、内皮细胞粘附分子-1 (ECAM-1) 的表达,并抑制 Caspase-3 激活以及转录因子核因子- κ B (NF- κ B) 的活性,从而抵抗 LPS/D-GaIN 诱导的暴发性肝衰竭^[36]。在酒精性肝病模型中发现,PD 预处理可通过下调 Toll 样受体 4 (TLR4) 和 NF- κ B-p65 抑制促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的释放,抑制炎症,预防乙醇诱发的肝损伤^[37]。在 CCl₄ 引起的肝损伤模型中,TNF- α 、IL-1 β 、环氧合酶 2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 以及 NF- κ B 的表达增加,而 PD 可逆转它们的表达,保护小鼠免受 CCl₄ 诱导的肝损伤^[38]。

3.3 调节细胞凋亡

研究报道,PD 对细胞凋亡具有双重调节作用。在 D-半乳糖诱导的肝损伤模型中,PD 能够上调调

亡抑制蛋白 Bcl-2 表达,下调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,减轻肝组织病理变化^[30]。在重金属镉处理后的小鼠中,PD 可提高肝组织 SOD 及 GSH-Px 活性,下调 Bax、Caspase-3 蛋白表达,减少细胞凋亡^[32]。在对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝毒性模型中,PD 通过降低细胞色素 C、活化的 Caspase-9、凋亡酶激活因子 1 (Apaf-1)、活化的 Caspase-3 以及 Bax 水平和表达,增加 Bcl-2 水平和表达,抑制细胞凋亡^[34]。而在肝癌细胞中,PD 浓度依赖性地增加 Caspase-3 活性,上调 Caspase-3、Caspase-9、Bax 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,诱导细胞凋亡^[23]。

3.4 防止线粒体损伤

线粒体是物质代谢和能量代谢的重要场所,在细胞分化、增殖和死亡中起着重要作用。研究发现,在肝疾病的发生发展过程肝细胞表现出线粒体功能受损,能量代谢异常,其特征为线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开放、线粒体肿胀、膜电位降低和 ATP 水平降低^[39-40]。Li 等^[11]研究发现,急性缺血性休克引起肝细胞线粒体功能障碍,而 PD 可减轻肝细胞线粒体损伤,抑制线粒体膜电位崩溃和 mPTP 开放,改善肝细胞线粒体功能。此外,PD 可抑制严重休克诱导的肝细胞氧化应激,维持肝细胞溶酶体的稳定性,其作用机制与 PD 激活 SIRT1-SOD2 途径有关。

3.5 调节自噬

自噬是细胞通过溶酶体将细胞内受损的细胞器、错误折叠的蛋白及多余的脂质降解来维持细胞稳态和器官完整性的重要过程。研究表明,自噬在多种肝疾病中起重要作用^[41]。细胞内脂质的自噬降解障碍是 NASH 发展的原因之一。体内外研究表明,PD 可抑制 mTOR 信号传导并上调转录因子 EB (TFEB) 的表达和活性,促进溶酶体生物发生,恢复溶酶体功能和自噬通量,减少 NASH 模型小鼠 NAFLD 活动评分、降低血清 TC 和 ALT 水平,预防 NASH 模型小鼠肝脂质蓄积、减轻炎症和肝细胞损伤^[42]。

4 结语与展望

肝损伤是多种肝疾病共有的一种病理状态,因此肝损伤的防治尤为重要。目前,临床用于治疗肝损伤的药物主要通过抗氧化应激、抗炎、保护肝组织及细胞、改善肝功能等起到治疗肝损伤的作用。PD 是一种从虎杖中分离出来的多酚类单体化合

物,其具有较好的抗氧化作用。研究报道,其在肝方面具有保护肝细胞、抗肝纤维化、改善肝细胞脂肪变性及抗肝癌等作用,其作用机制可能与其抗炎、抗氧化应激、调节自噬及细胞凋亡、防止线粒体损伤等有关。综上所述,虎杖苷具有发展成为保肝药物的潜在可能。然而,目前关于 PD 在肝方面的药理作用机制以及作用靶蛋白仍不清楚,且缺乏相关的毒理学研究,因此,为了能更好地将 PD 开发利用,还需对其进行更多更深入的研究。

参考文献:

- [1] Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: a review of pharmacology and pharmacokinetics [J]. Pharm Biol, 2013, 51(11): 1347-1354.
- [2] 王亚运, 张琪. 虎杖苷的药理作用研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(5): 989-991, 996.
- [3] 杨博, 李蕾, 韩彬. 虎杖中虎杖苷的药理研究新进展 [J]. 广东化工, 2017, 44(4): 58-60.
- [4] 吕春艳, 张兰桐, 袁志芳, 等. 虎杖苷在大鼠体内的药动学特点和组织分布研究 [J]. 中草药, 2007, 38(2): 235-238.
- [5] 梁竹, 梁爱君. 大鼠灌胃给予维生宁颗粒后虎杖苷血药浓度测定及药动学研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4047-4049.
- [6] Henry-Vitrac C, Desmoulière A, Girard D, et al. Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells [J]. Eur J Nutr, 2006, 45(7): 376-382.
- [7] Wu M, Li XY, Wang SZ, et al. Polydatin for treating atherosclerotic diseases: a functional and mechanistic overview [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 1-10.
- [8] 欧水平, 任丽, 王玉和, 等. 虎杖提取物中虎杖苷及白藜芦醇在大鼠胃肠道吸收的动力学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 30-35.
- [9] 严建业, 王元清, 黄丹, 等. HPLC-DAD 测定虎杖苷、白藜芦醇、大黄素的平衡溶解度及表观油水分配系数 [J]. 中成药, 2015, 37(12): 2628-2632.
- [10] Huang ZH, Wang ZW, Liu MP, et al. Protective effects of polydatin against CCl₄-induced injury to primarily cultured rat hepatocytes [J]. World J Gastroenterol, 1999, 5(1): 41-44.
- [11] Li PY, Wang XM, Zhao M, et al. Polydatin protects hepatocytes against mitochondrial injury in acute severe hemorrhagic shock via SIRT1-SOD2 pathway [J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19(7): 997-1010.
- [12] 樊晓明, 俞富军. 肝纤维化研究前沿 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015.
- [13] 杨桂智, 赵心怡, 黄敏霞, 等. 虎杖苷对肝纤维化治疗作用实验研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(16): 14-16.
- [14] 兰天, 勾红菊, 吴腾, 等. 虎杖苷抑制肝星状细胞活化研究 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(8): 39-40.
- [15] 张丽, 方步武. 虎杖苷抑制肝星状细胞增殖活化的作用和机

- 制研究 [J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(4): 309-312.
- [16] Li R, Li JZ, Huang YJ, et al. Polydatin attenuates diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1411-1425.
- [17] Zhao XY, Li R, Liu Y, et al. Polydatin protects against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 629: 1-7.
- [18] 郭力, 李延俊. 脂肪肝预防与调养 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1900.
- [19] Zhang JM, Tan YY, Yao FR, et al. Polydatin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats by inhibiting the expression of TNF- α and SREBP-1c [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(4): 815-820.
- [20] 陈剑明, 张声生, 吴震宇, 等. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝保护作用的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(5): 1188-1191, 1294-1295.
- [21] 周风华, 温子云, 向泽淮, 等. 虎杖苷对 ApoE $\sim$ (-/-) 小鼠肝脏 miR-214 表达水平及肝功能的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(16): 763-767.
- [22] 赖裕玲. 虎杖苷对斑马鱼幼鱼酒精性脂肪肝的治疗作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [23] Jiao Y, Wu Y, Du D. Polydatin inhibits cell proliferation, invasion and migration, and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(4): 1-9.
- [24] 李锐. 肝特异敲除 SphK2 调控 NAFLD 的分子机制及虎杖苷的干预研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [25] 刘皎皎, 戴玲, 董璐, 等. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝的影响及相关分子机制探究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(10): 1188-1192.
- [26] 陈剑明, 张声生, 郭前坤, 等. 虎杖苷对非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗及氧化应激影响的实验研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 21(12): 617-620.
- [27] Zhao XJ, Yu HW, Yang YZ, et al. Polydatin prevents fructose-induced liver inflammation and lipid deposition through increasing miR-200a to regulate Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Redox Biol*, 2018, 18: 124-137.
- [28] 陈剑明, 张声生, 李琳, 等. 虎杖苷治疗非酒精性脂肪肝的肝病理评价及对脂代谢酶 SERP-1c 和 PPAR- α 的调节作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(7): 1701-1706.
- [29] Jin J, Li Y, Zhang XL, et al. Evaluation of both free radical scavenging capacity and antioxidative damage effect of polydatin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 923: 57-62.
- [30] 许烈强. 虎杖苷对 D-半乳糖和酒精致肝损伤的保护作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [31] Pace MC, Passavanti MB, Aurilio C, et al. Polydatin administration improves serum biochemical parameters and oxidative stress markers during chronic alcoholism: a pilot study [J]. *In Vivo*, 2015, 29(3): 405-408.
- [32] 林霖, 张才, 汪纪仓, 等. 虎杖苷对镉诱导小鼠肝氧化应激及内质网应激蛋白 GRP78 表达的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2016, 36(9): 1558-1563.
- [33] 张霖. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝保护作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [34] Liu YH, Huang QH, Wu X, et al. Polydatin protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice via anti-oxidative and anti-apoptotic activities [J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5891-5902.
- [35] Zhang H, Chen YC, Pei ZP, et al. Protective effects of polydatin against sulfur mustard-induced hepatic injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 367: 1-11.
- [36] Wu MJ, Gong X, Jiang R, et al. Polydatin protects against lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in D-galactosamine-sensitized mice [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2012, 25(4): 923-934.
- [37] Huang QH, Xu LQ, Liu YH, et al. Polydatin protects rat liver against ethanol-induced injury: involvement of CYP2E1/ROS/Nrf2 and TLR4/NF- κ B p65 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017(1): 1-14.
- [38] Zhang H, Yu CH, Jiang YP, et al. Protective effects of polydatin from polygonum cuspidatum against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46574.
- [39] 张靛睿, 王诗琪, 王红韵, 等. 大鼠慢性肝损伤的线粒体功能障碍及其影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(8): 747-751.
- [40] Jin TQ, Wang C, Tian Y, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming: an important player in liver cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 197-203.
- [41] 覃小宾, 张荣臻, 曾胜澜, 等. 自噬在肝脏疾病发生发展中的作用研究 [EB/OL]. [2020-09-04]. <http://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20200903.001>.
- [42] Chen XT, Chan H, Zhang L, et al. The phytochemical polydatin ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by restoring lysosomal function and autophagic flux [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4290-4300.

[收稿日期] 2020-11-10