

中药生物碱抗肝纤维化作用的研究进展

方丹萍, 解方圆, 王彦, 许维恒

Research progress on the mechanism of anti-hepatic fibrosis by alkaloids in traditional Chinese medicine

FANG Danping, XIE Fangyuan, WANG Yan, XU Weiheng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202504127>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

莲子和莲子心生物碱成分及抗癌活性的比较分析

Comparative analysis of alkaloid components and anticancer activity between *Nelumbinis Semen* and *Nelumbinis Plumula*

药学实践与服务. 2025, 43(9): 449-454 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407061

花椒生物碱富集纯化工艺优化及其成分分析

Optimization of purification process and component analysis of alkaloids from *Zanthoxylum bungeanum* Maxim

药学实践与服务. 2025, 43(2): 75-81 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404066

中药防治流感病毒性肺炎的作用及机制研究进展

Research progress on the role and mechanism of Traditional Chinese Medicine in preventing and treating influenza virus pneumonia

药学实践与服务. 2025, 43(11): 540-547 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202402033

胡椒的化学成分及其生物活性研究

Research on the chemical compositions and their biological activities of *Piper nigrum* L.

药学实践与服务. 2025, 43(7): 313-319 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202308065

热分析法在中药中的应用进展

Progress on application of thermal analysis in traditional Chinese medicine

药学实践与服务. 2025, 43(10): 475-480, 508 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202506033

中药苦参的研究进展

Research progress on *Sophora Flavescens* of traditional Chinese medicine

药学实践与服务. 2025, 43(4): 156-162 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202406053



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

中药生物碱抗肝纤维化作用的研究进展

方丹萍¹, 解方园², 王彦³, 许维恒^{1,3} (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学第三附属医院, 上海 200082; 3. 海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 肝纤维化是肝脏对各种病因所致慢性损伤的病理修复反应, 常见于病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等慢性肝脏疾病。肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化甚至肝细胞癌的必经阶段, 逆转或延缓其发展对于慢性肝病的治疗至关重要, 但目前临床上尚无安全有效的治疗药物。近年来研究发现, 许多中药的生物碱类成分具有抗肝纤维化活性, 其作用机制涉及细胞自噬、抗氧化、抗炎等多个方面。本文就中药生物碱抗肝纤维化作用及其机制进行综述, 以期对中药生物碱类成分在肝纤维化防治领域中的应用提供参考。

[关键词] 肝纤维化; 中药; 生物碱

[文章编号] 2097-2024(2026)04-0173-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202504127

Research progress on the mechanism of anti-hepatic fibrosis by alkaloids in traditional Chinese medicine

FANG Danping¹, XIE Fangyuan², WANG Yan³, XU Weiheng^{1,3} (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200082, China; 3. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Hepatic fibrosis is a pathological repair response of the liver to various chronic injuries, commonly seen in chronic liver diseases such as viral hepatitis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, etc. Hepatic fibrosis is a necessary stage for the development of chronic liver disease into cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. Reversing or delaying the progression of hepatic fibrosis is crucial for the treatment of chronic liver disease, but there are currently no safe and effective therapeutic drugs in clinical practice. In recent years, research has found that many alkaloids in traditional Chinese medicine have anti-fibrotic activity, and their mechanisms involved multiple aspects such as cell autophagy, antioxidation, and anti-inflammation. The anti-fibrotic effects and mechanisms of alkaloids from traditional Chinese medicine were reviewed, which could provide reference for the application of alkaloids in the prevention and treatment of hepatic fibrosis.

[Key words] hepatic fibrosis; traditional Chinese medicine; alkaloids

肝纤维化(HF)是肝脏对各种病因所致慢性肝损伤的过度修复反应, 其病因包括病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、胆汁淤积等, 以肝脏内弥漫性细胞外基质(ECM)的过度沉积为主要特征。肝纤维化是慢性肝病病程中的重要环节, 可进一步发展为肝硬化甚至肝癌, 逆转或延缓肝纤维化发展是防治肝病进展至终末期的重要策略。然而, 目前临床上尚无特异性针对肝纤维化的治疗药物, 因此, 寻找新药迫在眉睫。中药活性成分因其来源广泛、化学结构多样、生物活性温和等优点, 已成为我国新

药研发的重要来源。近几年研究发现, 许多中药的生物碱类成分如苦参碱、小檗碱、甜菜碱、川芎嗪等具有抗肝纤维化的作用, 其作用机制涉及肝纤维化形成的多个方面。本文就有关中药生物碱类成分抗肝纤维化的作用进行综述, 以期对中药生物碱类成分抗肝纤维化的药物研究提供参考。

1 抑制肝星状细胞的活化和增殖

肝纤维化的发生、发展机制十分复杂, 涉及多种细胞、细胞因子以及信号转导通路。目前研究认为, 肝纤维化的发生与肝星状细胞(HSCs)的激活密切相关, 活化的HSCs是ECM的主要来源。HSCs是肝脏中的一种非实质细胞, 位于窦周间隙、紧邻肝细胞和肝窦内皮细胞(LSECs), 在正常肝脏中处于静息状态, 主要参与维生素A的代谢及

[基金项目] 国家自然科学基金(82200694)

[作者简介] 方丹萍, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与临床应用, Email: 18359104235@163.com

[通信作者] 许维恒, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 抗炎免疫药理, Email: xuweiheng7114@163.com

脂滴储存等。当肝脏受损时,肝细胞、枯否细胞(KCs)和LSECs等能够产生多种细胞因子,以旁分泌的形式作用于HSCs,使其功能和表型发生改变,转化为具有增殖、收缩、迁移和促纤维生成等特性的肌成纤维细胞(MFBs),分泌大量ECM,从而引发肝纤维化。同时,过度沉积的ECM亦可激活HSCs的相应受体参与活化过程^[1]。HSCs活化受到多条信号通路的调控,如核因子- κ B(NF- κ B)、转化生长因子- β (TGF- β)/Sma和Mad相关蛋白(Smads)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)等,不同信号通路之间相互作用,共同参与肝纤维化的调控。

HSCs活化是肝纤维化发生的关键环节,抑制其活化和增殖是肝纤维化的重要干预策略。小檗碱是中药黄连中的一种季铵生物碱,有研究发现,无毒剂量的小檗碱可抑制HSCs的活化,减少ECM的产生;在毒性剂量下可引发HSCs的凋亡,其机制可能与Bcl-2/Bax介导的线粒体膜电位丢失有关^[2]。槲寄生具有祛风湿补肝肾的功效,有研究表明,槲寄生中的生物碱组分可通过抑制HSC活化、下调I型胶原和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的表达减轻CCl₄诱导的肝纤维化,其机制可能与抑制TGF- β /Smads通路、促进Smad7信号转导有关^[3]。吴茱萸为经典传统中药,其中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱等化学成分具有保肝、抗炎等作用。Yang等^[4]研究发现吴茱萸碱能够抑制HSCs的增殖,下调TGF- β 1、p-Smad 2/3和 α -SMA的表达,缓解CCl₄诱导的大鼠肝纤维化。冬虫夏草历来被视为珍稀名贵药材,与人参、鹿茸并称“中药三大宝”。虫草素是从中提取出的一种嘌呤类生物碱,Liang等^[5]研究发现虫草素能够促进HSCs衰老,进而缓解肝纤维化,这可能与其阻断Yes相关蛋白(YAP)入核、抑制谷氨酰胺分解有关。

2 抗炎

肝内炎症反应是肝纤维化发展的核心要素。肝细胞损伤后可释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子活化HSCs。损伤或死亡的肝细胞还可释放损伤相关分子模式(DAMPs),如三磷酸腺苷(ATP)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)等,与Toll样受体(TLRs)、嘌呤能2X7受体(P2X7R)等结合,激活TLRs、NF- κ B等信号分子,促进核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体活化,促使KCs分泌炎症介质,活化HSCs^[6]。DAMPs也可直接结合HSCs表面

TLRs受体,促进HSCs活化。病原体感染时释放的病原体相关分子模式(PAMPs),如脂多糖(LPS)、病毒RNA等,同样可被TLRs受体识别,促进炎症反应。除了肝脏内的KCs外,骨髓源性巨噬细胞的浸润也是肝内炎症反应的关键组成部分。研究发现,包括CC趋化因子配体2(CCL2)在内的多种趋化因子能够促进Ly-6C^{high}单核细胞募集至肝损伤部位,并转化成促炎、促纤维化的Ly-6C⁺巨噬细胞,通过释放TGF- β 等细胞因子激活HSCs^[7]。

抗炎是抗肝纤维化治疗的重要方向之一。老鼠筋以全株或根入药,常用于治疗急、慢性肝损伤。有研究发现,老鼠筋生物碱A具有抗肝纤维化的作用,其机制可能与抑制炎症反应有关。莫思燕等^[8]通过实验发现,老鼠筋生物碱A可减少CCl₄大鼠肝纤维化模型中HMGB1的表达,其机制可能与抑制HMGB1分泌,减少促炎因子IL-1 β 、TNF- α 等的释放以及抑制HSCs活化有关。桑叶生物碱是桑叶中的特征性活性成分,王祖文等^[9]发现桑叶生物碱可降低CCl₄肝纤维化模型小鼠血浆中IL-6、TNF- α 等炎症因子的水平及环氧化酶-2(COX-2)的表达,改善小鼠肝纤维化。氧化苦参碱为中药苦参、苦豆子中的活性成分。Zhao等^[10]发现氧化苦参碱可通过抑制促炎因子IL-6和TNF- α 的产生、促进IL-10等抗炎因子的释放来减轻CCl₄诱导的肝纤维化。此外,有文献报道,虫草素可通过激活AMPK信号通路抑制炎症反应,从而保护肝脏,缓解纤维化进展^[11]。

3 调控细胞应激损伤

在肝纤维化进程中,氧化应激(OS)和内质网应激共同驱动肝纤维化发展。OS是指生物体内氧化与抗氧化作用严重失衡,产生过量活性氧(ROS),造成组织和细胞损伤。肝脏受损时,肝组织中ROS生成与清除失衡,激活KCs释放大量炎症因子和趋化因子,加重炎症损伤,并通过自分泌和旁分泌活化HSCs,促进肝纤维化发展。内质网应激(ERS)是内质网功能紊乱导致未折叠或错误折叠蛋白质异常积累,激活未折叠蛋白反应(UPR)等信号途径的过程。ERS能够通过肌醇需求酶1 α (IRE1 α)/X-box结合蛋白1(XBP1)和蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/激活转录因子4(ATF4)通路上调TGF- β 、PDGF等促纤维化因子的表达,诱导HSCs活化并抑制其凋亡,促进肝纤维化进展^[12]。ERS还可诱导肝细胞凋亡,释放DAMPs,加剧炎症

反应。此外,研究还发现,ERS可通过PERK/ATF4通路上调ROS生成酶并抑制抗氧化防御系统,加剧OS,而ROS进一步损伤内质网功能,放大ERS信号,形成恶性循环^[13]。

不少中药生物碱可通过调节OS和内质网应激缓解肝纤维化。有研究发现,小檗碱可以通过抑制肝脏OS来改善小鼠肝纤维化,其中,高剂量组小檗碱(9 mg/kg)增加了MMP-2活性,同时刺激MMP-2对胶原蛋白沉积物的降解^[14]。Zhang等^[15]通过体外研究证明,小檗碱能通过ATF6/SREBP-1c途径逆转ERS引起的脂肪生成,从而防止肝纤维化进展。氧化槐定碱是豆科植物苦豆子中的一种单体生物碱,能通过激活Nrf2信号抑制OS,从而减轻肝纤维化^[16]。与氧化槐定碱类似,吴茱萸次碱可通过促进Nrf2介导的抗氧化酶GCLC、HO-1和NQO1的激活发挥保肝作用^[17]。川芎具有活血化瘀、疏肝理气的功效。杜丽娟等^[18]研究发现,川芎嗪抗肝纤维化作用可能与其激活肝内Nrf2/ARE抗氧化通路,增加抗氧化酶GST表达有关。甜菜碱是一种季铵型生物碱,广泛存在于枸杞、厚朴、肉苁蓉等多种中药中。Bingül等^[19]研究发现,甜菜碱能够促进S-腺苷甲硫氨酸(SAM)和谷胱甘肽(GSH)的合成,中和ROS,进而减轻OS引起的肝纤维化。

4 调节细胞自噬

细胞自噬是指在溶酶体的参与下,降解细胞中过量或受损的细胞器或其他组分的过程,是细胞存活、生长、分化和维持稳态所必需的。目前研究表明,细胞自噬在肝纤维化发展中的作用因细胞类型不同而异。肝细胞自噬可通过减轻OS和炎症反应抑制HSCs的活化,但过度自噬可导致肝细胞死亡并释放DAMPs,促进纤维化进展。LSECs自噬可通过维持内皮屏障功能和抑制毛细血管化减轻肝纤维化,其功能障碍会激活促纤维化信号通路并加剧ECM沉积。肝细胞和LSECs受损会引起自噬失调,导致稳态破坏,释放各种细胞因子激活HSCs。静息状态的HSCs富含脂滴,其自噬能通过降解脂滴为自身活化提供能量供给,促进肝纤维化的发展。因此,在抗肝纤维化治疗中需要针对不同细胞类型采用相对应的自噬调节策略。细胞自噬在肝纤维化过程中依赖于ROS、mTOR和IL-7等分子,主要通过PI3K/AKT/mTOR、TGF- β 1/Smads、NF- κ B等信号通路调节肝纤维化发展。此外,部分非编码RNA也能够通过lncRNA/miRNA/自噬相关基因轴或miRNA/自噬相关基因轴影响自

噬水平,共同参与肝纤维化调控^[20]。

研究表明,中药生物碱可通过调节不同细胞的自噬发挥抗肝纤维化作用。马子华等^[21]通过实验发现,氧化苦参碱能够减轻砷致肝纤维化作用,可能与抑制HSCs自噬过程有关。槐定碱与氧化苦参碱同为苦参碱类生物碱,研究表明槐定碱可通过调控肝细胞自噬减轻乙型肝炎病毒(HBV)诱发的肝纤维化,其机制可能与抑制AKT/mTOR通路有关^[22]。Tan等^[23]通过体内实验揭示了小檗碱可通过调节miR-30a-5p/ATG5信号轴抑制HSCs自噬并诱导HSCs细胞凋亡,发挥抗纤维化作用。粉防己碱又称汉防己甲素,是中药粉防己中的主要药效成分,具有广泛的药理作用。Miyamae等^[24]研究发现,粉防己碱可通过阻断HSCs的自噬减轻肝纤维化,提示粉防己碱可作为抗肝纤维化的潜在候选分子。

5 调控细胞铁死亡

细胞铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,主要通过铁代谢失衡与脂质过氧化级联反应驱动肝纤维化发展。肝脏中的铁主要由肝细胞吸收和储存,其次是KCs,因此肝细胞和KCs是肝脏发生铁过载的主要细胞。肝脏铁代谢失衡会导致肝内铁离子浓度(HIC)超过正常水平,通过Fenton反应催化ROS生成,促进脂质过氧化,导致肝细胞损伤和铁死亡,同时,通过旁分泌激活HSCs,促进肝纤维化的发展。而铁过载的KCs会向促炎M1型巨噬细胞极化,分泌促炎因子激活HSCs,促进肝纤维化的发展,形成“损伤-炎症-纤维化”恶性循环^[25]。

通过精准干预细胞铁死亡进程治疗肝纤维化是近几年的研究热点。黄皮叶是芸香科植物黄皮的叶,中医认为其具有疏肝解毒的功效。黄皮酰胺是黄皮叶中的一种生物碱类成分,研究发现该生物碱可通过防止肝细胞铁死亡发挥抗肝纤维化作用,其机制与增加谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)含量,消耗过量ROS,抑制Nrf2泛素化,激活Keap1-Nrf2通路有关^[26]。静息状态的HSCs对铁吸收能力弱,活化后对铁的敏感性和摄取能力增强。有研究发现,小檗碱能够通过调节自噬/活性氧和泛素-蛋白酶系统中的铁蛋白降解,使得活化的HSCs中游离铁积累,从而特异性地诱导活化的HSCs铁死亡,以减轻肝纤维化^[27]。

6 调节肠道菌群

肠屏障位于宿主和微生物种群之间,是肠道和

肝脏炎症重要介质的来源。近年来研究表明,肝纤维化的发展与胃肠道屏障受损密切相关,肠道菌群的过度生长可以促进肝纤维化的发生。肝脏与肠道通过门静脉相连,胆汁通过肝脏作用于肠道,来自肠道的营养物质经门静脉循环到达肝脏,两者相互作用形成一个喂养回路,称为肠-肝轴循环。在该循环中,若肠道内稳态或微生物组分之间易位失衡, KCs、HSCs 和肠固有层细胞的免疫受体就会识别,触发炎症反应,从而诱发肝纤维化^[28]。例如,当肠道中革兰氏阴性菌比例过多时, LPS 可穿过受损的肠道屏障,通过门静脉进入肝脏,激活 KCs 表面的 TLR4 受体,触发 NF- κ B 信号通路活化,诱导促炎因子释放,进而驱动 HSCs 活化。因此,肠道菌群失调是肝纤维化发生发展的重要机制之一。

目前已有研究发现,部分中药生物碱可通过调节肠道菌群发挥抗肝纤维化作用。Liu 等^[29] 研究发现小檗碱可促进厌氧细菌产生丁酸盐,放大丁酸盐介导的抗肝纤维化作用,而含有硝基还原酶的肠道菌群又可将小檗碱转化为更易吸收的衍生物,提高小檗碱的口服生物利用度。岩黄连是我国传统的民族特色药,在壮族等地区常被用于治疗肝病,其中的黄藤素成分与小檗碱同属原小檗碱型生物碱,具有同样的四环骨架结构,化学性质较为相似。有研究发现,黄藤素能够通过调节肠道菌群、改善肠道有益微生物的平衡、增强肠道屏障功能改善肝纤维化^[30]。

7 总结与展望

慢性肝病作为全球重大公共卫生挑战,其居高不下的患病率和致死率给社会带来沉重的卫生经济负担。当前慢性肝病的治疗聚焦于病因控制和肝纤维化阶段的干预。而肝纤维化发病机制复杂,涉及 HSCs 活化、炎症级联反应、细胞自噬失调、OS 损伤及肠道菌群紊乱等多维度病理过程,并伴随 TGF- β /Smads、MAPKs、PI3K/AKT、NF- κ B、Wnt/ β -catenin 等信号通路的交互调控,临床缺少有效治疗药物,诸多抗肝纤维化药物仍处于研发瓶颈期。随着现代药理学研究技术的突破,中药活性成分的抗肝纤维化作用及机制逐步被阐明,其中生物碱类成分因其显著的药理活性备受关注。研究表明,中药生物碱类成分可通过以下多维机制发挥抗肝纤维化作用:①直接抑制 HSCs 活化和增殖,阻断细胞外基质异常沉积;②抑制炎症小体活化和促炎因子的释放,增加抗炎因子的表达,缓解炎症反应驱动的肝纤维化级联反应;③调控自噬相关

蛋白(如 LC3-II、Beclin-1)表达,恢复细胞稳态;④清除 ROS 等自由基,调控 ERS 相关信号通路,缓解细胞应激损伤;⑤调节肝内不同细胞的铁稳态,促进或抑制细胞铁死亡;⑥调节肠道菌群丰度及代谢谱,改善肠-肝轴失衡。因此,中药生物碱类成分作为抗肝纤维化候选分子具有广阔的开发前景。

虽然中药生物碱在抗肝纤维化方面具有巨大潜力,但仍存在 3 个核心问题:①各种生物碱类成分抗肝纤维化作用及机制仍需进一步证实,现有研究多停留于细胞及动物层面,缺乏临床试验数据;②多数中药生物碱成分水溶性较低,口服生物利用度普遍较差,首过效应显著,需通过剂型改良或结构修饰等提高成药性;③如吴茱萸碱等部分生物碱存在剂量依赖性肝毒性,需借助药代动力学/药效动力学(PK/PD)模型优化给药窗并开发新型递药系统。未来研究可着重于:①运用多组学技术解析生物碱类成分抗肝纤维化的“成分-靶点-通路”网络;②开展符合 GLP 规范的临床前安全性评价;③探索中药生物碱结构修饰策略,提升选择性和生物利用度。综上所述,通过整合传统医学智慧与现代技术手段,科研人员有望加速生物碱类新药抗肝纤维化的研发进程,为慢性肝病患者带来福音。

【参考文献】

- [1] SUN L, SHAO Y C, ZHUANG Z H, et al. Targeting TGR5 to mitigate liver fibrosis: Inhibition of hepatic stellate cell activation through modulation of mitochondrial fission[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112831.
- [2] WANG N, XU Q H, TAN H Y, et al. Berberine inhibition of fibrogenesis in a rat model of liver fibrosis and in hepatic stellate cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8762345.
- [3] JIANG Y, WANG C, LI Y Y, et al. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF- β /Smad interference (Article)[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158: 230-238.
- [4] YANG D M, LI L, QIAN S J, et al. Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2018, 72(1): 145-154.
- [5] LIANG Z, ZHANG K Y, GUO H L, et al. Cordycepin alleviates hepatic fibrosis in association with the inhibition of glutaminolysis to promote hepatic stellate cell senescence[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111981.
- [6] IGNAT S R, DINESCU S, HERMENEAN A, et al. Cellular interplay as a consequence of inflammatory signals leading to liver fibrosis development[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 461.
- [7] XU L, CHEN Y P, NAGASHIMADA M, et al. CC chemokine ligand 3 deficiency ameliorates diet-induced steatohepatitis by regulating liver macrophage recruitment and M1/M2 status in mice[J]. *Metabolism*, 2021, 125: 154914.
- [8] 莫思燕, 韦明中, 邱金慧, 等. 基于高迁移率族蛋白 B1 对老鼠

- 生物碱 A 抗肝纤维化作用机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(11): 1553-1558.
- [9] 王祖文, 沈以红, 黄先智, 等. 桑叶生物碱对肝纤维化小鼠抗氧化能力及炎症因子水平的影响 [J]. 食品科学, 2020, 41(17): 202-207.
- [10] ZHAO H W, ZHANG Z F, CHAI X, et al. Oxymatrine attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis *via* modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF-β1 signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 249-255.
- [11] LAN T, YU Y, ZHANG J, et al. Cordycepin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by activation of the AMP-activated protein kinase signaling pathway[J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 686-703.
- [12] HOU X X, LI Y W, SONG J L, et al. Cryptotanshinone induces apoptosis of activated hepatic stellate cells *via* modulating endoplasmic reticulum stress[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(17): 2616-2627.
- [13] LIU C Y, ZHANG A H. ROS-mediated PERK-eIF2α-ATF4 pathway plays an important role in arsenite-induced L-02 cells apoptosis *via* regulating CHOP-DR5 signaling[J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(10): 1100-1113.
- [14] DOMITROVIĆ R, JAKOVAC H, MARCHESI V V, et al. Resolution of liver fibrosis by isoquinoline alkaloid berberine in CCl₄-intoxicated mice is mediated by suppression of oxidative stress and upregulation of MMP-2 expression[J]. *J Med Food*, 2013, 16(6): 518-528.
- [15] ZHANG Z G, LI B, MENG X J, et al. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20848.
- [16] CHEN J Y, YANG Y J, MENG X Y, et al. Oxysophoridine inhibits oxidative stress and inflammation in hepatic fibrosis *via* regulating Nrf2 and NF-κB pathways[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155585.
- [17] HO C, WOO J, HO L, et al. Rutaecarpine protects against acetaminophen-induced acute liver injury in mice by activating antioxidant enzymes[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(1): 86.
- [18] 杜丽娟, 徐军全, 宋彬好, 等. 川芎嗪对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠肝组织 Nrf2/ARE 信号通路的影响 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(9): 7-8.
- [19] BINGÜL İ, AYDIN A F, BAŞARAN-KÜÇÜKGERGIN C, et al. High-fat diet plus carbon tetrachloride-induced liver fibrosis is alleviated by betaine treatment in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 199-207.
- [20] XIE Z Y, WU Y H, LIU S F, et al. LncRNA-SNHG7/miR-29b/DNMT3A axis affects activation, autophagy and proliferation of hepatic stellate cells in liver fibrosis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101469.
- [21] 马子华, 张景允, 杨柳, 等. 氧化苦参碱干预致肝星状细胞活化中细胞自噬的研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(9): 1662-1667.
- [22] 崔东涛, 马永超, 徐松涛, 等. 氧化槐定碱体内体外通过 AKT/mTOR 通路调控自噬抑制 HBV 诱发肝纤维化 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 723-731.
- [23] TAN Y H, LI C, ZHOU J L, et al. Berberine attenuates liver fibrosis by autophagy inhibition triggering apoptosis *via* the miR-30a-5p/ATG5 axis[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 427(2): 113600.
- [24] MIYAMAE Y, NISHITO Y, NAKAI N, et al. Tetrandrine induces lipid accumulation through blockade of autophagy in a hepatic stellate cell line[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(1): 40-46.
- [25] YANG Y, WANG Y, GUO L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 355.
- [26] WANG M, LIU C Y, WANG T, et al. (+)-Clausenamide protects against drug-induced liver injury by inhibiting hepatocyte ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 781.
- [27] YI J Z, WU S Y, TAN S W, et al. Berberine alleviates liver fibrosis through inducing ferrous redox to activate ROS-mediated hepatic stellate cells ferroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 374.
- [28] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER D A, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 397-411.
- [29] LIU X Z, WANG L F, TAN S W, et al. Therapeutic Effects of Berberine on Liver Fibrosis are associated With Lipid Metabolism and Intestinal Flora[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 814871.
- [30] QIN J H, LUO Z, WANG Q Y, et al. Integrating metabonomics and metagenomics sequencing to study the anti-liver fibrosis effects of palmatine in *Corydalis saxicola* Bunting[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116666.

[收稿日期] 2025-04-28 [修回日期] 2025-10-24

[本文编辑] 蔺森