

· 综述 ·

金线莲保肝作用及作用机制研究进展[△]

张晓颖, 俞晓玲*, 叶寒辉

福建医科大学 孟超肝胆医院, 福建 福州 350002

[摘要] 金线莲又名金线兰 *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl., 为兰科开唇植物, 多年生珍稀中药, 主要分布于我国福建、浙江、江西、贵州、台湾等地。其含有多种活性成分, 包括生物碱、多糖、皂苷、黄酮类、酯类、挥发油等, 具有保肝、抗肿瘤、调血脂、降血糖、抗氧化等功效。近年来, 大量研究表明, 金线莲对四氯化碳 (CCl₄) 肝损伤、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎等均有显著疗效, 其通过清除自由基、抑制脂质过氧化反应、稳定细胞膜、减轻肝细胞变性、缓解炎症反应、修复肝损伤等起到保肝作用。通过概述金线莲保肝作用及作用机制, 为科学有效运用金线莲进行保肝治疗提供参考。

[关键词] 金线莲; 保肝作用; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2022)05-0920-06

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20210223004

Research Progress on Hepatoprotective Effect and Mechanism of *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl.

ZHANG Xiao-ying, YU Xiao-ling*, YE Han-hui

Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350002, China

[Abstract] *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl. (Orchidaceae) is a rare perennial Chinese herbal material mainly distributed in Fujian, Zhejiang, Jiangxi, Guizhou, and Taiwan of China. It is rich in alkaloids, polysaccharides, saponins, flavonoids, esters, volatile oils, etc., and possesses hepatoprotective, anti-tumor, hypolipidemic, hypoglycemic, and anti-oxidative effects. In recent years, *A. roxburghii* has been proved effective in the treatment of carbon tetrachloride-induced liver injury, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B, etc. Its hepatoprotective effect is achieved mainly by scavenging free radicals, inhibiting lipid peroxidation, stabilizing cell membrane, reducing hepatocyte degeneration, alleviating inflammatory reaction, and repairing liver injury. The present study aimed to review the progress on the hepatoprotective effect and mechanism of *A. roxburghii* to provide a reference basis for the scientific and effective application of *A. roxburghii* for liver protection.

[Keywords] *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl.; hepatoprotective effect; mechanism; research progress

近几十年, 肝损伤性疾病发病率在全球呈上升趋势, 药物、饮食、环境等多种因素均可能导致不同程度的肝损伤, 其按病因可分为病毒性肝病、自身免疫性肝病、酒精性肝病 (ALD)、药物性肝病及脂肪性肝病等^[1]。病毒性肝病主要可分为甲、乙、丙、丁、戊5种类型, 我国的乙型肝炎病毒 (HBV) 感染率 (6.52%) 远高于美国、欧盟和日本等发达国家和地区 (0.71%~1.17%), 而丙型肝炎病毒 (HCV) 感染率 (0.72%) 低于上述国家和地区 (1.10%~1.56%)^[2-6]。虽然乙肝疫苗的普及降低了

我国HBV患者数量, 但其他类型肝病患者的数量仍以惊人的速度上升^[7]。我国非酒精性脂肪肝的患病率已从2003年的17%攀升至2019年的29.81%, 高于美国 (24.13%)、欧洲 (23.71%) 和日本 (22.28%) 等国家和地区^[8-10]。此外, 我国急性药物性肝病的发病率亦有逐年升高的趋势, 普通人群药物性肝病的年发病率为23.8/10万, 高于发达国家患病率 (1/10万~20/10万)^[11]。由于肝病的类型繁多, 其治疗药物也各不相同, 可分为抗病毒药物、免疫调节药及保肝药等。我国传统中药金线莲亦是重要的保肝中药,

[△] **[基金项目]** 福州市科技局社会发展项目 (2019-SZ-42); 福州市感染性疾病医学中心建设项目 (2018080306)

* **[通信作者]** 俞晓玲, 副主任药师, 研究方向: 抗感染临床药理学; Tel: 0591-88116019, E-mail: 31385693@qq.com

在《本草纲目》《全国中草药汇编》和《新华本草纲目》等典籍均有记载,金线莲性平,味甘,作用于肝、肺、肾、膀胱经,主治肝炎、支气管炎、肺炎等疑难病症^[12-14]。

金线莲 *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl., 又名金线兰、金石松、金线虎头蕉,是兰科开唇植物花叶兰属多年生珍稀中药,主要产自福建、浙江、江西、广东等地^[15]。近年来,金线莲广泛应用于医药、保健、美容等领域,其市场需求量逐年增加,被认为是最具有价值的药用植物之一^[16]。金线莲富含生物碱、多糖、皂苷、黄酮类、酯类、挥发油等生物活性成分^[17],具有清热凉血、解毒消肿、祛风利湿、镇惊平肝、补肾益骨、利水通淋、润肺止咳等功效^[18],已被用于预防和治疗糖尿病、高脂血症、肝炎和肿瘤^[17,19]等疾病,享有“药王”“金草”“神药”等美称^[20]。目前,我国市场销售的复方金线莲口服液^[21]、金线莲胶囊^[22]和金线莲喷雾剂^[23],适用于患有急慢性肝炎、高尿酸血症、2型糖尿病、幽门螺旋杆菌感染和咳嗽变异性哮喘等疾病的患者。越来越多的临床研究及动物实验均提示,金线莲对不同类型的肝损伤均有显著的保护作用,其保肝作用主要表现为降酶保肝、抗氧化、抑制炎症等方面,具有抗肝纤维化^[24]、抗脂肪肝^[25]、抗肝炎^[26]等功效。本文就金线莲对不同类型肝损伤的保肝作用进行概述,为临床上使用金线莲治疗各类肝损伤疾病提供参考。

1 金线莲对四氯化碳 (CCl₄) 肝损伤的保肝作用

CCl₄是一种对肝细胞有严重毒性的化学物质,其诱导的肝损伤模型常被用于评估植物或药物对肝脏的保护作用。研究表明,CCl₄诱导肝损伤的发病机制与氧化应激和脂质过氧化反应密切相关^[27]。当CCl₄进入肝细胞后,在细胞色素P450 2E1作用下转化为三氯甲基自由基和过氧化三氯甲基自由基^[28],这些自由基可与细胞大分子(核酸、蛋白质、脂质)共价结合,引发脂质过氧化反应,破坏膜的完整性,影响脂质代谢、脂肪变性^[29],并通过削弱细胞膜破坏细胞内钙的动态平衡,使细胞内Ca²⁺增加,导致肝细胞损伤^[30]。肝细胞膜的结构与功能损伤后,胞内的丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)溢出,使血清ALT、AST水平均显著升高,反映了肝细胞的损伤程度^[31]。

1.1 提取物

黄立峰等^[32]采用金线莲粗提液对CCl₄引起的小鼠肝损伤进行保肝实验。结果显示,金线莲粗提液可显著降低CCl₄肝损伤小鼠血清ALT、AST水平,并推测其保肝作用可能与清除自由基、稳定细胞膜有关。金线莲水提物还能抑制CCl₄引起的肝组织中丙二醛(MDA)含量升高,提高肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的活力,发挥保肝护肝作用^[33]。

1.2 活性组分

作为金线莲活性成分之一的多糖提取物(ARPT)可显著改善CCl₄肝损伤小鼠肝脏的各项检查指标,如血清ALT、AST活性及肝脏MDA水平^[34]。Zeng等^[35]采用基于液相色谱-质谱法(LC-MS)的代谢组学方法分析ARPT预处理后CCl₄肝损伤小鼠的血清和肝脏组织,以进一步阐明ARPT的肝脏保护机制。结果显示,ARPT通过调节氨基酸代谢、脂质代谢、肠道细菌代谢、甲基化和能量代谢5种途径减轻CCl₄所致的肝损伤。同时,ARPT可增加抗氧化酶活性,如GSH、SOD和总抗氧化能力(T-AOC),以减少脂质氧化、清除超氧阴离子自由基(O₂⁻)、缓解炎症反应,从而抑制CCl₄造成的肝损伤,达到保肝护肝作用^[36]。

1.3 单体成分

金线莲中的黄酮类化合物槲皮素(quercetin,图1)亦被证实可显著降低血清ALT和AST水平、减轻CCl₄所致肝损伤的病理变化,并通过调节核转录因子-κB(NF-κB)信号通路,下调NF-κB p65和磷酸化核因子-κB抑制蛋白α(p-IκBα)的表达水平,抑制促炎性细胞因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)]和趋化因子[单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)和化学趋化因子(KC)]的分泌,进而抑制转化生长因子-β1(TGF-β1)表达和肝细胞凋亡^[37]。此外,金线莲苷(kinsenoside,图2)及其全乙酰化物也具有降低血清ALT、AST水平,减轻肝细胞脂肪变性、坏死和炎症细胞浸润程度^[38-39],使坏死灶灶明显减少,具有较强的保肝作用。

2 金线莲对ALD的保肝作用

ALD是由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病,疾

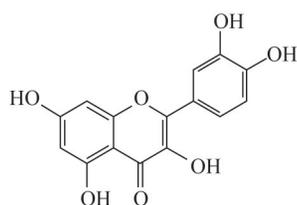


图1 槲皮素化学结构式

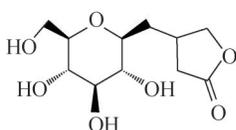


图2 金线莲苷化学结构式

病初期常表现为酒精性脂肪肝,进而发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化^[40]。ALD的病理机制复杂,可能与乙醇及其衍生物代谢过程中直接或间接诱导的炎症反应、氧化应激、肠源性内毒素、炎性介质和营养失衡等多种因素有关。

杨晓灵等^[41]制备酒精性肝损伤的动物模型,以香菇多糖作为阳性对照组,发现金线莲多糖可降低血清ALT和AST的含量,减轻肝细胞损伤程度;升高肝脏中GSH和SOD的含量,有效清除 O_2^- ,阻断氧自由基对细胞造成的损害,并及时修复受损细胞;降低MDA、过氧化氢(H_2O_2)、一氧化氮(NO)和TNF- α 的含量,防止破坏细胞膜结构,导致细胞肿胀坏死;降低一氧化氮合酶(NOS)的活性,减少NO的产生,避免肝细胞凋亡和坏死,对酒精性肝损伤小鼠具有保护作用。此外,金线莲提取物(含水提、醇提和醇沉物)亦能抑制酒精性肝损伤引起的血清ALT、AST升高,提高肝组织清除自由基相关酶的活力、抑制脂质过氧化反应、稳定细胞膜从而起到保护肝脏的作用^[34]。

3 金线莲对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的保肝作用

NAFLD指除酒精和其他明确的肝损伤因素外,以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征,受遗传和环境因素共同影响的代谢应激性疾病^[42]。根据NAFLD的疾病进展可将其分为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(NASH)及其演变的肝纤维化和肝硬化。近年来,由于糖尿病和肥胖发病率的上升,NAFLD已成为世界性最常见的肝脏疾病之一,占全球肝病的1/4^[43]。但NAFLD的致病机制暂不明确,较公认的是“二次打击”学说及其后的“多重打击”学说^[44-45]。目前,

NAFLD的主要治疗方法依旧是生活方式的改变,如运动和减肥,但NASH作为NAFLD的进展性亚型仍需药物来进行治疗。目前,临床上用于治疗NASH的药物包括保肝药(多烯磷脂酰胆碱)、抗氧化剂(维生素E)和调血脂药等。除此之外,中药复方、中药粗提物和中药单体在改善血脂、肝功能、肝/脾电子计算机断层扫描(CT)值、临床症状等方面也具有显著的疗效。

王秋新^[46]研究了金线莲多糖提取物(ARP)对8周高脂乳剂灌胃诱发的NAFLD大鼠模型的影响,并探讨ARP对NAFLD调脂保肝作用及其可能的作用机制。结果显示,ARP能通过减少肝细胞游离脂肪酸(FFA)的摄入,减轻因其过量而产生的毒性作用,缓解肝脂肪异位堆积并改善脂质代谢紊乱及肝脂肪变性。此外,ARP可通过升高SOD、降低MDA水平,上调线粒体 β 氧化,有效清除自由基及脂质过氧化产物,保护肝线粒体,从而改善机体的脂质过氧化及氧化应激状态,有效逆转NAFLD。范林祥等^[47]采用预防加治疗的方法,通过观察金线莲对高脂饮食所致小鼠血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平的影响,证实了金线莲鲜草汁对体内TC和LDL有显著的降低作用,使TC和LDL不能在肝脏中大量堆积,减轻NAFLD二次打击后的氧化应激损害,降低肝细胞的负担,具有一定的保护肝脏作用。

4 金线莲对自身免疫性肝炎(AIH)的保肝作用

AIH是由自身免疫反应介导的慢性进行性肝炎,其临床表现为不同程度的血清转氨酶(ALT、AST)升高、高丙种球蛋白血症、自身抗体阳性,组织学特征为肝脏淋巴细胞浸润和界面性肝炎,病情严重时可快速发展为肝硬化、肝衰竭甚至肝癌^[48]。迄今为止,AIH的发病机制未完全明确,但免疫抑制在AIH中发挥至关重要的作用,主要表现为细胞因子的表达异常和失调、T淋巴细胞的浸润等^[49]。

4.1 提取物

现阶段,Tiegs等^[50]建立的刀豆球蛋白A(ConA)诱导的小鼠肝损伤被公认为是最贴近人类AIH临床表现的动物模型^[51]。韩师师^[52]通过体外诱导脾细胞实验和体内ConA诱导小鼠AIH实验,综合评估金线莲水提物对AIH的治疗作用及其作用机制。

研究表明,金线莲水提物可缓解ConA引起的转氨酶升高,减轻肝损伤;抑制脾细胞对炎症因子[TNF- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)和IL-4]的释放及肝细胞的凋亡,上调调节因子IL-10,降低肝内淋巴细胞CD4⁺T浸润,并辅助缓解淋巴细胞CD8⁺T浸润;改善肝脏病理组织学病变,增强对肝实质的保护,最终达到抗AIH的效果。Tseng等^[53]也发现,金线莲水提物可激活巨噬细胞和T细胞分泌细胞因子,起到免疫监视的作用。

4.2 活性组分

金线莲多糖对小鼠免疫系统及溶血素水平具有显著影响,可明显提高脾脏、胸腺和吞噬指数,促进小鼠溶血素生成和脾淋巴细胞增殖^[54],增强小鼠免疫功能^[55],并减轻小鼠肝脏损伤后产生的炎症^[56]。

4.3 单体成分

研究证实,金线莲苷对ConA诱导的AIH小鼠肝脏有很好的保护作用,可以抑制机体的氧化应激反应,减少炎症相关因子的产生,下调小鼠脾脏和肝脏中CD8⁺T细胞亚群的分化,上调调节性T细胞(Treg)的分化,抑制CD8⁺T细胞的杀伤能力,并通过树突细胞(DC)作用于T淋巴细胞,从而降低机体内过强的免疫应答,促进免疫功能的恢复,起到抗AIH的作用^[57]。此外,金线莲苷还可靶向结合血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)激酶结构域,抑制与DC代谢相关的磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K-Akt)通路并协同阻断炎症相关的Janus激酶(JAK)2/STAT3通路,通过共同抑制信号细胞程序性死亡-受体1(PD-1)/PD-L1的表达,减少DC释放的促炎细胞因子,从而破坏DC诱导交叉反应的CD8⁺T细胞应答,显著减轻了由淋巴细胞浸润和促炎细胞因子引起的肝组织病理损伤^[58]。

5 金线莲对慢性乙型肝炎(CHB)的保肝作用

CHB是由HBV引起的,以肝脏炎症为主要表现的传染病。据世界卫生组织统计,全球约有2.5亿慢性HBV感染者^[59],其中我国已从HBV感染高流行区转为中度流行区。然而,CHB仍是肝细胞癌和肝衰竭的主要原因,每年有超过百万人死于CHB所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[60]。

体外药理学实验证实,金线莲有一定的抗HBV活性,能显著抑制转染HBV的细胞株分泌乙肝表面

抗原(HBsAg)、乙型肝炎E抗原(HBeAg)水平。刘政芳等^[21]将60例CHB患者随机分为治疗组和对照组,治疗组给予复方金线莲口服液(10 mL/次,一日3次)联合恩替卡韦(0.5 mg/次,一日1次),对照组则单用恩替卡韦进行治疗,用药12周后观察患者的ALT复常率、HBeAg血清转换率和HBV核酸标志物HBV-DNA的变化。结果显示,2组在HBeAg阴转率方面差异无统计学意义,但在提高HBV-DNA转阴率和ALT复常率方面治疗组优于对照组($P<0.05$)。因此,恩替卡韦与复方金线莲口服液联合应用有协同抗HBV效应。随后,有研究评估金线莲鲜草煎剂联合恩替卡韦对湿热型HBeAg阳性CHB患者HBV及HBsAg、HBeAg等乙肝病毒标志物水平的影响,结果显示,金线莲鲜草煎剂联合恩替卡韦可显著降低HBsAg及HBeAg水平,两者联用可能提高HBeAg阳性CHB的临床治愈率^[61]。

6 前景与展望

大量的动物实验和临床研究揭示,金线莲在治疗CCl₄肝损伤、ALD、NAFLD、AIH、CHB等方面均有显著疗效,通过提高肝组织清除自由基的相关酶的活力,抑制脂质的过氧化反应,稳定细胞膜,减轻肝细胞脂肪变性、坏死和炎症细胞浸润程度,增强免疫功能,改善肝脏病理组织学病变,缓解血脂代谢紊乱,改善肝脏脂质代谢及肝脂肪变,修复肝损伤等。

金线莲是福建省地道珍稀名贵药材,被福建省中医药协会列入“福九味”药材之一。福建省中医药产业发展“十三五”规划特别强调加大力度发展本省特色中医药产业。在闽西的武平县,闽南的南靖县和漳平市,闽北的武夷山市和邵武市、永安市等已建立金线莲药材的人工栽培基地,基于上述金线莲用于保肝的药理学研究,研发不良反应小的新一代金线莲的保肝药物在市场上有很强的竞争力。然而,金线莲在市场上的流通主要以茶饮品为主,这与金线莲所具有的药用价值相去甚远,因此,亟须对其开展系统药理学研究。此外,对金线莲保肝作用的研究主要停留在动物实验阶段,尚未开发成制剂进行临床疗效的研究。本文阐述的金线莲对各类型肝病的保护作用及作用机制的研究,为素有“神药”美誉的名贵中药材金线莲的后续制剂开发、临床研究与应用提供参考。

参考文献

- [1] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [2] KOWDLEY K V, WANG C C, WELCH S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin [J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 422-433.
- [3] EDLIN B R, ECKHARDT B J, SHU M A, et al. Toward a more accurate estimate of the prevalence of hepatitis C in the United States [J]. *Hepatology*, 2015, 62(5): 1353-1363.
- [4] LIU G G, DIBONAVENTURA M D, YUAN Y, et al. The burden of illness for patients with viral hepatitis C: Evidence from a national survey in Japan [J]. *Value Health*, 2012, 15(Suppl1): S65-S71.
- [5] OHISHI W, CHAYAMA K. Current treatment for chronic hepatitis B in Japan [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2009, 2(5): 325-330.
- [6] MASON L M K, VELDHUIJZEN I K, DUFFELL E, et al. Hepatitis B and C testing strategies in healthcare and community settings in the EU/EEA: A systematic review [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(12): 1431-1453.
- [7] LIANGPUNSAKUL S, HABER P, MCCAUGHAN G W. Alcoholic liver disease in Asia, Europe, and north America [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8): 1786-1797.
- [8] YOUNOSSI Z, ANSTEE Q M, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11-20.
- [9] LI J, ZOU B Y, YEO Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol*, 2019, 4(5): 389-398.
- [10] 芮法娟, 杨红丽, 吕卓珍, 等. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(31): 89-92.
- [11] LEISE M D, POTERUCHA J J, TALWALKAR J A. Drug-induced liver injury [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1): 95-106.
- [12] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 672.
- [13] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1975: 552.
- [14] 江苏省植物研究所. 新华本草纲要: 第2册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 154.
- [15] 邵清松, 黄瑜秋, 胡润淮, 等. 金线莲形态学性状与产量形成关系的多重分析 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(13): 2456-2459.
- [16] 张丽萍. 金线莲高效优质生产关键技术研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [17] 何春年, 王春兰, 郭顺星, 等. 福建金线莲的化学成分研究 [J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(8): 581-583.
- [18] HAN M H, YANG X W, JIN Y P. Novel triterpenoid acyl esters and alkaloids from *Anoectochilus roxburghii* [J]. *Phytochem Anal*, 2008, 19(5): 438-443.
- [19] CUI S C, YU J, ZHANG X H, et al. Antihyperglycemic and antioxidant activity of water extract from *Anoectochilus roxburghii* in experimental diabetes [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(5): 485-488.
- [20] 郑丽香. 金线莲的资源调查及生药学研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [21] 刘政芳, 李芹. 复方金线莲口服液联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 30 例临床观察 [J]. *福建中医药*, 2008, 39(5): 3-4.
- [22] 陈学香, 夏向南. 金线莲治疗高龄老年尿酸血症疗效观察 [J]. *中华保健医学杂志*, 2010, 12(4): 308-309.
- [23] 李芹, 周文, 刘路, 等. 金线莲喷雾剂治疗手足口病口腔疱疹临床观察 [J]. *福建中医药*, 2012, 43(3): 9-10.
- [24] 黄立峰, 卢若艳, 苏志敏, 等. 福建金线莲提取物对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *解放军药学报*, 2007, 23(4): 278-281.
- [25] DU X M, IRINO N, FURUSHO N, et al. Pharmacologically active compounds in the *Anoectochilus* and *Goodyera* species [J]. *J Nat Med*, 2008, 62(2): 132-148.
- [26] WU J B, LIN W L, HSIEH C C, et al. The hepatoprotective activity of kinsenoside from *Anoectochilus formosanus* [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(1): 58-61.
- [27] GAN D, MA L P, JIANG C X, et al. Medium optimization and potential hepatoprotective effect of mycelial polysaccharides from *Pholiota dinghuensis* Bi against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(8): 2681-2688.
- [28] RAUCY J L, KRANER J C, LASKER J M. Bioactivation of halogenated hydrocarbons by cytochrome P450 2E1 [J]. *Crit Rev Toxicol*, 1993, 23(1): 1-20.
- [29] WEBER L W, BOLL M, STAMPFL A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2003, 33(2): 105-136.
- [30] MANIBUSAN M K, ODIN M, EASTMOND D A. Postulated carbon tetrachloride mode of action: A review [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2007, 25(3): 185-209.
- [31] NADA S A, OMARA E A, ABDEL-SALAM O M, et al. Mushroom insoluble polysaccharides prevent carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rat [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(11): 3184-3188.
- [32] 黄立峰, 卢若艳. 金线莲提取物对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *福州总医院学报*, 2005(增1):

- 277-278.
- [33] 马娟. 金线莲(*Anoectochilus roxburghii*)提取物保肝护肝作用及其物质基础研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2014.
- [34] ZENG B, SU M, CHEN Q, et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of polysaccharides from *Anoectochilus roxburghii* [J]. Carbohydr Polym, 2016, 153:391-398.
- [35] ZENG B Y, SU M H, CHEN Q X, et al. *Anoectochilus roxburghii* polysaccharide prevents carbon tetrachloride-induced liver injury in mice by metabolomic analysis[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2020, 1152:122202.
- [36] YANG Z G, ZHANG X H, YANG L W, et al. Protective effect of *Anoectochilus roxburghii* polysaccharide against CCL₄-induced oxidative liver damage in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 96:442-450.
- [37] LIN W, WU Y H, WANG J J, et al. Network pharmacology study of the hepatoprotective effects of quercetin-containing traditional Chinese medicine, *Anoectochilus roxburghii*, and validation of quercetin as an anti-liver injury agent in a mouse model of liver injury[J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e923533.
- [38] 安彦峰, 张雅琼, 冯德强. 金线莲药理和临床研究进展[J]. 中国现代中药, 2014, 16(8):685-687.
- [39] 胡光华. 金线莲苷保肝降酶活性及其全乙酰化物的合成研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2009.
- [40] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 188-194.
- [41] 杨晓灵. 金线莲多糖对酒精诱导小鼠肝损伤的保护作用及其颗粒冲剂的研制[D]. 福州:福建医科大学, 2017.
- [42] LONARDO A, NASCIBENI F, MAURANTONIO M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms [J]. World J Gastroentero, 2017, 23(36):6571-6592.
- [43] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1):73-84.
- [44] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: A tale of two "hits"?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4):842-845.
- [45] JURADO-RUIZ E, VARELA L M, LUQUE A, et al. An extra virgin olive oil rich diet intervention ameliorates the nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat "Western-type" diet in mice [J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(3):1770034.
- [46] 王秋新. 金线莲多糖提取物对NAFLD调脂保肝作用及机制研究[D]. 广州:广东药科大学, 2018.
- [47] 范林祥, 胡盈莹, 林菁, 等. 探讨金线莲对非酒精性脂肪肝病血脂的影响[J]. 海峡药学, 2015, 27(2):27-28.
- [48] 李凤磊. 肝脏抗病毒免疫应答及其调控机制[D]. 合肥:中国科学技术大学, 2013.
- [49] ICHIKI Y, AOKI C A, BOWLUS C L, et al. T cell immunity in autoimmune hepatitis [J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(5):315-321.
- [50] TIEGS G, HENTSCHEL J, WENDEL A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A[J]. J Clin Invest, 1992, 90(1):196-203.
- [51] HO P P, STEINMAN L. Obeticholic acid, a synthetic bile acid agonist of the farnesoid X receptor, attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(6):1600-1605.
- [52] 韩师师. 金线莲水提物及金线莲苷对ConA诱导的免疫性肝炎防治作用的研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2014.
- [53] TSENG C C, SHANG H F, WANG L F, et al. Antitumor and immunostimulating effects of *Anoectochilus formosanus* Hayata [J]. Phytomedicine, 2006, 13 (5): 366-370.
- [54] 张赛男. 金线莲多糖口服液调节免疫功能实验研究[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(11):987-988.
- [55] 陈育青, 林艺华, 邹毅辉, 等. 金线莲生药鉴定、活性成分影响因素及药理作用研究进展[J]. 中成药, 2020, 42(8):2141-2144.
- [56] ZENG B Y, SU M H, CHEN Q X, et al. Protective effect of a polysaccharide from *Anoectochilus roxburghii* against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 200:124-135.
- [57] 谈婉月. 金线莲苷治疗自身免疫性肝炎的作用和分子机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2016.
- [58] 李秋静, 郑晓艳, 刘桂君, 等. 福建药用植物金线莲研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8):1364-1372.
- [59] WHO. World Hepatitis Day: Fast-tracking the elimination of hepatitis B among mothers and children [EB/OL]. (2020-07-27) [2021-02-21]. <https://www.who.int/news/item/27-07-2020-world-hepatitis-day-fast-tracking-the-elimination-of-hepatitis-b-among-mothers-and-children>.
- [60] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2648-2669.
- [61] 陈玮, 吴仕明, 林恢, 等. 金线莲联合恩替卡韦治疗湿热型HBeAg阳性慢性乙型肝炎31例[J]. 福建中医药, 2020, 51(4):74-75.

(收稿日期: 2021-02-23 编辑: 王笑辉)