

# 虎杖利胆退黄药理作用机制的研究进展

丁楠, 张天娇, 李雪, 陈潮, 杨铭

上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

**【摘要】**虎杖已被证实具有利胆退黄的药理作用,且在临床上被用于治疗胆汁淤积性肝病和黄疸型肝炎,探究虎杖利胆退黄药理作用机制对拓展其在临床上的应用以及开展后续研究都至关重要。目前对于虎杖利胆退黄的药理机制已有部分研究,主要是从胆汁酸代谢和胆红素代谢这两条代谢通路作为切入点进行。本文通过调研有关文献,从虎杖的活性成分和复方制剂两个层面出发,发现目前的研究多聚焦于影响体内胆汁酸和胆红素稳态的酶或受法尼醇 X 受体调控的转运蛋白上,另外也有研究发现炎症和氧化应激也与胆汁淤积有关,所以从这些角度综述了虎杖利胆退黄药理作用机制研究进展,以为后续虎杖进一步研究奠定基础。

**【关键词】**虎杖; 利胆退黄; 中药; 药理机制; 研究进展

## Research progress on pharmacological effect and mechanism of *Polygonum cuspidatum* in normalizing the gallbladder to treat jaundice

Nan DING, Tian-Jiao ZHANG, Xue LI, Chao CHEN, Ming YANG

Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Ming YANG, Email: yangpluszhu@sina.com

**【Abstract】***Polygonum cuspidatum* has been proved to have the pharmacological effect of normalizing the gallbladder to treat jaundice, and has been used in clinical treatment of cholestatic liver disease and icteric hepatitis. Therefore, it is important to explore its *pharmacological mechanism* of normalizing the gallbladder to treat jaundice to expand its clinical application and carry out further research on *Polygonum cuspidatum*. At present, there have been some studies on the pharmacological mechanism of *Polygonum cuspidatum*, mainly from the two metabolic pathways of bile acid metabolism and bilirubin metabolism as entry points for in-depth research. In this paper, based on the research of relevant literature, starting from the active components and compound preparations of *Polygonum cuspidatum*, it is found that the current research mainly focuses on the enzymes that affect the homeostasis of bile acid and bilirubin in the body or the transporters regulated by the farnesoid X receptor. In addition, there are also studies that found that inflammation and oxidative stress are also related to cholestasis. Therefore, the research progress of the pharmacological action mechanism of *Polygonum cuspidatum* for normalizing the gallbladder to treat jaundice is reviewed from these perspectives. It is expected to lay a foundation for further study of *Polygonum cuspidatum*.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303010

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(1749); 龙华医院第二批科研人才培养计划(RC-2020-02-04); 第四批“龙医学者”育苗计划(YM2021016); 国家十三五重大新药创制科技重大专项(2017ZX09304001); 上海市自然科学基金项目(22ZR1462100)

通信作者: 杨铭, 博士, 主任药师, 硕士生导师, Email: yangpluszhu@sina.com

<https://ywlxwb.whuznhmedj.com/>

**【Keywords】** *Polygonum cuspidatum*; Normalize the gallbladder to treat jaundice; Traditional Chinese medicine; Pharmacological mechanism; Research progress

黄疸是以目黄、身黄、小便黄为主要特征的病症，中医认为湿邪为黄疸的病因病机的关键，如《金匱要略》中记载：“然黄家所得，从湿得之”<sup>[1]</sup>。然现代很多学者认为将湿热内蕴认为是黄疸的病机存在片面性，黄疸的病位多在肝胆，肝失疏泄、胆汁外溢才是黄疸病机之关键<sup>[2]</sup>。历代治黄以《伤寒论》中“诸病黄家，但利其小便，除湿热”为总则<sup>[3]</sup>，结合现代中医药对黄疸的认识，利胆退黄被认为是治疗黄疸的主要治则<sup>[4]</sup>。胆汁淤积在中医中属于黄疸的范畴，临床上主要表现为血清总胆红素（total bilirubin, TBIL）、直接胆红素（direct bilirubin, DBIL）和总胆汁酸（total bile acid, TBA）升高<sup>[5]</sup>。研究表明，胆汁淤积与胆汁酸的积累、转运蛋白的失调、炎症以及氧化应激等有关<sup>[6]</sup>。但由于药物种类有限，胆汁淤积的治疗仍面临着一定挑战。

中药以多靶点、多通路、有效成分多样、不良反应小等特点在治疗肝病和利胆退黄方面有着独特优势<sup>[7]</sup>。虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 是蓼科植物虎杖的干燥根和根茎。虎杖性微寒，微苦，有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰等功效<sup>[8]</sup>，白藜芦醇、虎杖苷、大黄素、大黄素甲醚等为其主要活性成分<sup>[9-10]</sup>。虎杖具有利胆退黄的药理作用已被证实，该药及其复方在治疗胆汁淤积性肝病、黄疸型肝炎方面有较好的临床疗效。如临床上用自拟虎杖汤治疗急性黄疸型肝炎取得了良好疗效<sup>[11]</sup>，用虎杖四草颗粒治疗湿热型黄疸型肝炎取得了显著疗效，证实虎杖四草颗粒具有消退黄疸的作用<sup>[12]</sup>。此外，文献报道采用自拟清肝利胆汤治疗了 100 例急性黄疸型肝炎患者，虎杖在其中发挥清热解毒、抗病毒的功效，有效率达到了 100%，且无明显不良反应<sup>[13]</sup>。因此本文将从虎杖的活性成分以及其复方制剂这两个层面归纳总结该药利胆退黄药理作用机制的研究进展，以期对虎杖及其复方的进一步开发提供思路和参考。

## 1 虎杖活性成分利胆退黄药理作用机制研究

探究虎杖利胆退黄药理作用时，常用胆管结

扎手术（bile duct ligation, BDL）和  $\alpha$ -萘基异硫氰酸酯（ $\alpha$ -naphthylisothiocyanate, ANIT）诱导的胆汁淤积性肝损伤构建胆汁淤积模型。BDL 是在构建胆汁淤积实验模型中使用最广泛、使用时间最长的一种方法<sup>[14]</sup>。ANIT 是一种常用的构建胆汁淤积模型的化学药物，通常用于模拟人体胆汁淤积性肝炎及肝损伤<sup>[15]</sup>。造模成功能够为后续研究奠定良好的基础，通过测定血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、TBA、TBIL、DBIL 和  $\gamma$ -谷氨酰转移酶（gamma-glutamyltransferase, GGT）水平作为胆汁淤积性肝损伤的量度。表 1 总结了虎杖活性成分对肝脏生化标志物和胆汁淤积指数的影响。

### 1.1 调节胆红素和胆汁酸的代谢

胆汁淤积导致血中胆红素水平升高是胆汁淤积性黄疸的特征，所以维持胆红素稳态是实现利胆退黄的重要切入点。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1（UDP-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1）是在体内负责胆红素代谢的一种必需酶<sup>[26]</sup>，其主要功能为催化胆红素代谢。未结合胆红素在体内由有机阴离子转运蛋白 1B1（organic aniontransporting polypeptide 1B1, OATP1B1）和有机阴离子转运蛋白 1B3（organic aniontransporting polypeptide 1B3, OATP1B3）转运至肝细胞中，然后通过 UGT1A1 葡萄糖醛酸化代谢为结合胆红素，该代谢物由多药耐药相关蛋白 2（multidrug resistance-associated protein 2, Mrp2）排泄至胆汁和血液循环中（图 1）<sup>[27-28]</sup>。有研究显示，绿原酸能够上调 UGT1A1 的表达，降低胆红素的浓度。但目前对于虎杖的主要活性成分是否能够在胆汁淤积模型中发挥调节胆红素的代谢从而缓解胆红素的毒性作用尚未有系统研究，该机制作为在治疗胆汁淤积性黄疸时不可忽视的一条通路，值得未来更深入地研究。

据报道，虎杖中白藜芦醇、大黄素、虎杖苷对胆汁淤积性肝损伤有保护作用，该作用与抑制胆汁酸的生成从而缓解胆汁酸在肝脏中的积聚有关，其主要药理机制为抑制了胆汁酸合成基因胆

表1 虎杖活性成分对肝脏生化标志物和胆汁淤积指数的影响

Table 1. Effects of active components of *Polygonum cuspidatum* on liver biochemical markers and cholestasis index

药物名称	药理机制	动物模型	用药后对肝脏生化标志物和胆汁淤积指数的影响							参考 文献
			ALT	AST	ALP	TBIL	DBIL	TBA	GGT	
白藜芦醇	抑制胆汁酸的合成; 调节胆汁酸转运蛋白的表达; 拮抗炎症	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	↓	↓	↓	↓	↓	↓	—	[16-17]
虎杖苷	抑制胆汁酸的合成; 减轻氧化应激; 拮抗炎症	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤; 胆管结扎术	↓	↓	↓	↓	↓	↓	—	[18]
大黄素	抑制胆汁酸的合成; 调节胆汁酸转运蛋白的表达, 促进胆汁酸的外排; 拮抗炎症	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	↓	↓	↓	↓	↓	↓	—	[19-20]
大黄酸	促进胆汁排泄	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	[21-22]
大黄酚	促进胆汁排泄	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	—	—	↓	↓	↓	↓	↓	[22]
大黄素甲醚	促进胆汁排泄	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	[22]
芦荟大黄素	促进胆汁排泄	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	[22]
槲皮素	减轻氧化应激; 拮抗炎症	胆管结扎术	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	[23-24]
绿原酸	调节胆汁酸和胆红素的转运和代谢	胆管结扎术	↓	↓	—	↓	—	↓	—	[25]

注: ANIT为α-萘基异硫氰酸酯; ALT为丙氨酸氨基转移酶; AST为天冬氨酸氨基转移酶; ALP为碱性磷酸酶; TBIL为血清总胆红素; DBIL为直接胆红素; TBA为总胆汁酸; GGT为γ-谷氨酰转氨酶; “↓”表示下降; “—”表示未见相关报道或无明显变化

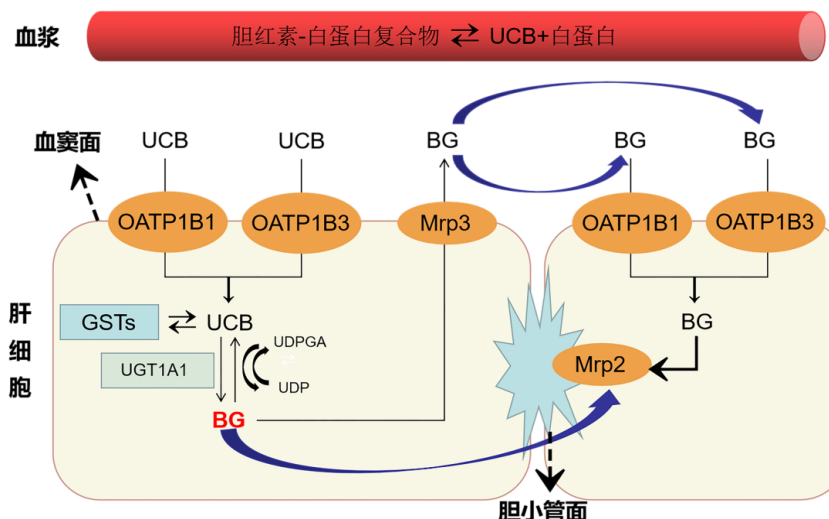


图1 胆红素肝脏代谢的示意图

Figure 1. Diagram of liver metabolism of bilirubin

注: UCB为非结合胆红素; BG为胆红素葡萄糖醛酸酯; UDPGA为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸; UDP为二磷酸尿苷葡萄糖; GSTs为谷胱甘肽-S-转移酶

固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (CYP7A1) 和甾醇 12 $\alpha$ -羟化酶 (CYP8B1) 的表达, 减少了胆汁酸的合成, 从而避免胆汁酸在肝脏中累积过度引发胆汁淤积性肝损伤<sup>[29]</sup>。Zhao 等<sup>[22]</sup> 研究证实, 大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚和芦荟大黄素等蒽醌类化合物, 可以通过促进胆汁排泄调节胆汁流量, 进而对胆汁淤积产生治疗作用。

## 1.2 调节胆汁酸转运蛋白的表达

法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 作为胆汁酸的核受体<sup>[30]</sup>, 在调节体内胆汁酸稳态中发挥了中枢作用<sup>[31]</sup>。FXR 主要通过调节胆汁酸的合成、解毒和转运把控体内胆汁酸的平衡<sup>[6]</sup>。FXR 在胆汁酸平衡中表现出的核心作用, 使其成为研究抗胆汁淤积药物的关键靶点, 基于 FXR 为靶点的药物开发也因此被推上了一个新高度。

维持胆汁酸转运蛋白的稳态是维持胆汁正常流动从而控制胆汁酸稳态的关键。肝细胞的胆汁分泌是由一组转运蛋白介导的, 包括胆盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP)、有机溶质转运蛋白  $\alpha/\beta$  (organic solute transporter- $\alpha/\beta$ , Ost- $\alpha/\beta$ )、多药耐药相关蛋白 (Mrp)、Na<sup>+</sup>/牛磺胆酸共转运多肽 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 等<sup>[32]</sup>。其中 BSEP 由 ABCB11 编码, 是介导胆汁酸转运至胆管的关键转运体<sup>[33]</sup>, 另有研究显示, BSEP 是呈单向的、三磷酸腺苷依赖式地

发挥作用。值得注意的是, BSEP 与 FXR 之间的正向关系显示 BSEP 是 FXR 的靶基因, FXR 的激活将介导肝细胞中胆盐的排泄并正向促进 BSEP 的表达从而控制胆盐稳态<sup>[34]</sup>, 这一发现为 FXR 成为胆汁淤积的治疗靶点提供了依据。图 2 为 FXR 调节胆汁酸的肠肝循环示意图。

白藜芦醇、大黄素和大黄酸被证实为 FXR 激动剂。Ding 等<sup>[29]</sup> 的研究显示, 白藜芦醇逆转了 ANIT 诱导的 BSEP、Ost- $\beta$ 、Mrp3 的失衡。除此之外, 在肝肠循环中, 白藜芦醇通过激活 FXR 使回肠胆汁酸转运蛋白 (ileum bile acid binding protein, IBABP) 和 Ost- $\beta$  恢复至正常水平, 从而有效调节了胆汁酸稳态。大黄素对胆汁淤积性肝损伤的保护被证明与 FXR-BSEP 通路有关, FXR 的激活上调了 BSEP 的表达, 促进积聚在肝脏中的胆汁流出, 进而缓解胆汁淤积对肝脏的毒性作用<sup>[20]</sup>。大黄酸在低剂量时表现为激活 FXR, 能够促进胆汁酸转运从而减少胆汁酸的积累, 但是大剂量使用虽未发现明显的肝肾损伤, 却也呈现出了肝脏组织学变化, 由此可见, 在合理的时间和剂量下使用大黄酸是相对安全的<sup>[21]</sup>。绿原酸通过对参与胆汁酸和胆红素代谢的一些转运蛋白和代谢酶的调节, 也发挥了利胆作用。表 2 总结了虎杖活性成分对影响胆汁酸稳态的相关转运蛋白的调节。

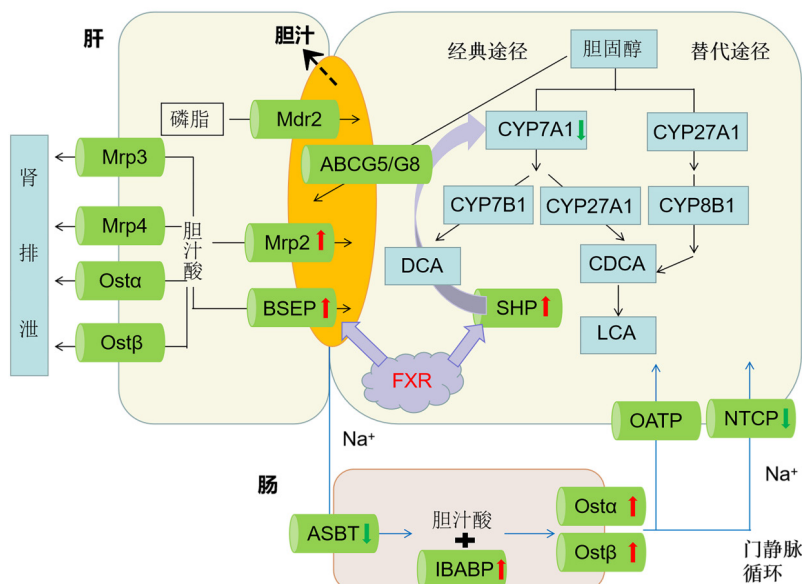


图2 FXR调节胆汁酸的肠肝循环示意图

Figure 2. Diagram of enterohepatic circulation of FXR regulating bile acid

注: CYP7B1为固醇7 $\alpha$ -羟化酶; CYP27A1为线粒体固醇27-羟化酶; DCA为脱氧胆酸; CDCA为鹅去氧胆酸; LCA为石胆酸; SHP为小异二聚体伴侣; ASBT为顶端钠依赖性胆盐转运体; Ost $\alpha/\beta$ 为有机溶质转运蛋白 $\alpha/\beta$ ; Mdr为多药耐药蛋白; ABCG5/G8为三磷酸腺苷结合盒转运体G5/G8

表2 虎杖活性成分对影响胆汁酸稳态的相关转运蛋白的调节  
Table 2. Regulation of active components of *Polygonum cuspidatum* on related transporters affecting bile acid homeostasis

药物名称	浓度 (mg · kg <sup>-1</sup> )	对影响胆汁酸稳态的转运蛋白和相关基因的调节										参考 文献
		BSEP	ASBT	NTCP	Ost-α/β	Mrp2	Mrp3	Mrp4	IBABP	Fgf15 (啮齿动物) /Fgf19 (人)	SHP	
白藜芦醇	—	↑	—	↑	↓	↑	↓	—	↓	↑	—	[29,35]
大黄素	—	↑	—	↑	↑	↑	↑	↓	—	—	—	[36-37]
大黄酸	10	—	—	↑	—	↑	↓	—	—	—	↓	[21]
	30	—	—	—	—	↑	↓	—	—	—	↓	
	1 000	↓	—	↓	—	↑	↓	—	—	—	↓	
绿原酸	50	↑	—	↓	—	↑	—	—	—	—	—	[25]

注：BSEP为胆盐输出泵；ASBT为顶端钠依赖性胆盐转运体；NTCP为Na<sup>+</sup>/牛磺胆酸共转运多肽；Ost-α/β为有机溶质转运蛋白α/β；Mrp为多药耐药相关蛋白；IBABP为回肠胆盐转运蛋白；SHP为小异二聚体伴侣；Fgf15/19为成纤维细胞生长因子15/19 (fibroblast growth factor 15/19)；“↓”表示下降；“↑”表示升高；“—”表示未见相关报道或无明显变化

### 1.3 拮抗炎症

在胆汁淤积性肝病中，持续的炎症反应是普遍存在的一种症状，越来越多的研究证明，胆汁淤积的发病机制可能与促炎因子过度表达产生的炎症反应有关<sup>[38]</sup>，所以越来越多的人将视线聚焦于拮抗炎症来缓解胆汁淤积症。白藜芦醇、大黄素和虎杖苷在治疗胆汁淤积中发挥了拮抗炎症的作用。Wang等<sup>[39]</sup>使用白藜芦醇治疗经ANIT处理的小鼠，结果显示，其肝细胞间黏附分子1 (intercellular cell adhesion molecule-1, iCAM-1)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和白细胞介素-1β (interleukin 1β, IL-1β) 水平均得到改善，表明白藜芦醇可有效逆转由于炎症基因失调而导致的肝损伤。大黄素也降低了ANIT诱导的小鼠肝脏中的IL-1β、IL-6、白细胞介素-10 (interleukin 10, IL-10) 和α-平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α-SMA) 的表达，证实其具有抗炎活性。虎杖苷的处理同样抑制了相关炎症因子在肝脏中的表达，降低了肝脏炎症引发的肝毒性<sup>[18]</sup>。另外，槲皮素对胆汁淤积性肝损伤的保护作用也与拮抗炎症有一定关系，但仍有多因素等待挖掘。

### 1.4 抗氧化应激

大黄素、虎杖苷和槲皮素可通过发挥抗氧化活性抵抗胆汁淤积性肝损伤。实验证明，大黄素能够逆转ANIT增加的醌脱氢酶1 (recombinant

NADH dehydrogenase, quinone 1, Nqo1)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、谷胱甘肽过氧化物酶2 (glutathione peroxidase 2, Gpx2)、谷胱甘肽S-转移酶 (Gsta1/2 和 Gstm3) 及生长停滞和DNA损伤诱导蛋白 (Gadd45α) 的mRNA表达，从而发挥抗氧化活性减轻ANIT的毒性。虎杖苷又名白藜芦醇苷，是白藜芦醇与葡萄糖结合得到的一种多酚类化合物<sup>[40]</sup>，对胆汁淤积性肝损伤表现出解毒作用。实验中一方面通过ANIT诱导肝内胆汁淤积性肝损伤，另一方面通过BDL构建肝外胆汁淤积性肝损伤模型，更加全面地研究虎杖苷保护胆汁淤积性肝损伤的药理机制，结果显示其药理机制与降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平及逆转ANIT诱导的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 降低有关，即虎杖苷通过发挥抗氧化应激部分缓解了胆汁淤积性肝损伤。实验结果发现槲皮素对BDL诱导的肝脏氧化应激的消退伴随着BDL诱导的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 含量和过氧化氢酶活性的减弱，从而认为槲皮素保护胆汁淤积性肝损伤与发挥抗氧化性有关<sup>[24]</sup>。

## 2 虎杖复方制剂利胆退黄的药理机制

胆宁片、金胆片、金虎退黄汤、柴芩利胆颗粒、茵赤梔虎汤均在临床上或实验研究中被证明具有利胆退黄的功效，但除胆宁片由于在临床上广泛使用，药理机制研究得较为深入外，其余复方虽被证实具有利胆退黄的功效，却未见较为深入的药理机制研究报道。与研究虎杖的有效成分利胆

退黄的药理机制的切入点相似,对虎杖复方的药理机制研究也主要是从调节胆汁酸代谢、调节胆汁酸转运蛋白的表达、拮抗炎症和抗氧化应激等方面进行探索。胆宁片对 ANIT 诱导的大鼠胆汁淤积性损伤是通过促进胆汁排泄调节胆汁流量表现出剂量依赖性的保护作用,且大剂量比中剂量和低剂量给药表现出了更显著的治疗效果<sup>[41]</sup>。金胆片的治疗影响了胆汁淤积大鼠的肝脏流量和流速,显著促进了胆汁排泄<sup>[42]</sup>,但是更具体的分子机制尚未见报道。但已有研究表明,金胆片中含有的有效成分包括槲皮素、白藜芦醇、虎杖苷、大黄素、大黄素甲醚、龙胆苦苷等<sup>[43]</sup>,这些有效成分均有报道显示具有保护胆汁淤积性肝损伤的作用,所以也可以此展开进一步研究。柴芩利胆颗粒的利胆作用直观地通过服药后促进大鼠胆汁分泌表现出来,但其机制未有具体说明<sup>[44]</sup>。

除此之外,胆宁片药理机制研究还聚焦于减轻肝组织中的氧化应激和中性粒细胞浸润,Ding 等<sup>[41]</sup>的实验表明,胆宁片能够逆转 ANIT 引起的 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidases, GPX)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性降低,从而缓解了胆汁淤积性损伤。目前对胆宁片治疗胆汁淤积的分子机制研究仍在继续,另有研究表明胆宁片还能通过调节肝肾转运蛋白及肝代谢酶的表达促进胆汁酸和胆红素的消除,从而避免由胆汁酸和胆红素淤积在肝脏带来的肝损伤<sup>[45]</sup>。实验结果显示金虎退黄汤治疗 ANIT 诱导的肝内急性胆汁淤积性肝损伤效果显著,其机制被认为与抑制炎症反应及肝细胞坏死从而实现利胆退黄有关,但具体分子机制及影响的促炎因子类型未见深入研究<sup>[46]</sup>。表 3 总结了虎杖复方制剂对肝脏生化标志物和胆汁淤积指数的影响。

表3 虎杖复方制剂对肝脏生化标志物和胆汁淤积指数的影响

Table 3. Effect of *Polygonum cuspidatum* compound preparation on liver biochemical markers and cholestasis index

药物名称	复方组成	浓度 (g · kg <sup>-1</sup> )	药理机制	动物模型	用药后对肝脏生化标志物和胆汁淤积指数的影响						参考文献	
					ALT	AST	ALP	TBIL	DBIL	TBA		GGT
胆宁片	大黄、虎杖、陈皮、青皮、郁金、山楂、白茅根	0.75	促进胆汁排泄;减轻氧化应激;调节肝肾转运蛋白及肝代谢酶的表达	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	—	—	—	—	—	—	—	[41,45]
		1.5			↓	↓	↓	↓	—	—		
		3			↓	↓	↓	↓	↓	↓		
金胆片	龙胆、金钱草、虎杖、猪胆膏	0.2	促进胆汁排泄	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	↓	↓	—	↓	↓	↓	—	[42]
		0.4			↓	↓	—	↓	↓	↓	—	
金虎退黄汤	虎杖、金钱草、栀子、桃仁、红花、盘龙七、桂枝	9.9	可能与抑制炎症及肝细胞坏死有关	ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤	—	↓	↓	↓	↓	↓	—	[46-47]
柴芩利胆颗粒	柴胡、黄芩、白芍、郁金、大黄、虎杖、枳实、延胡索、川楝子、甘草	1.8	促进胆汁分泌	胆管结扎术	↓	↓	—	↓	↓	↓	—	[44]
		3.7			↓	↓	—	↓	↓	↓	—	
		7.4			↓	↓	—	↓	↓	↓	—	

注: ALT为丙氨酸氨基转移酶; AST为天冬氨酸氨基转移酶; ALP为碱性磷酸酶; TBIL为血清总胆红素; DBIL为直接胆红素; TBA为总胆汁酸; GGT为γ-谷氨酰转氨酶; “↓”表示下降; “—”表示未见相关报道或无明显变化

### 3 结语

中药虎杖作为一种应用广泛的传统中草药,药用价值丰富。本文从虎杖的活性成分和复方制剂两个层面归纳总结了虎杖利胆退黄的药理作用

机制。虎杖的活性成分主要有白藜芦醇、虎杖苷、大黄素等,其利胆退黄的药理机制主要是促进胆汁排泄、调节与胆汁酸摄取和外排相关的转运蛋白以及一些代谢酶的表达从而调节体内胆汁酸稳态,少量研究认为其部分药理机制与拮抗炎症和

抗氧化应激有关。目前临床上常用于清退黄疸的中药主要是茵陈、大黄、柴胡、栀子等，虎杖虽不常作君药使用，但其利胆退黄的药理作用却是不可忽视的。临床上虽有数据支持虎杖复方制剂用于黄疸型肝炎，但对于其更具体的药理机制却缺乏更全面深入的研究，因此也难以为临床提供更多的科学依据。鉴于临床上对中草药的使用以复方形式使用居多，所以未来不仅要加强对虎杖这个单体化合物的研究，更应对虎杖在复方中利胆退黄的药理机制展开更深入的探索，以期为临床提供更多科学数据支持。

### 参考文献

- 1 赵雯, 胡志希. 黄疸的中医病因病机及辨证分型研究进展 [J]. 国医论坛, 2014, 29(6): 62–65. [Zhao W, Hu ZX. Research progress in etiology, pathogenesis and syndrome differentiation of jaundice in traditional Chinese medicine [J]. Forum On Traditional Chinese Medicine, 2014, 29(6): 62–65.] DOI: CNKI:SUN:GYLT.0.2014–06–040.
- 2 杨佼. 中医黄疸病因病机研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(10): 69–70. [Yang J. TCM etiology and pathogenesis of jaundice[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2010, 12(10): 69–70.] DOI: CNKI:SUN:LZXB.0.2010–10–028.
- 3 朱云. 汪承柏诊治黄疸思路与方法 [J]. 中医杂志, 2012, 53(18): 1546–1547. [Zhu Y. Wang Chengbai's thoughts and methods of diagnosis and treatment of jaundice[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 53(18): 1546–1547.] DOI: 1CNKI:SUN:ZZYZ.0.2012–18–012.
- 4 施琳, 施卫兵, 李明远, 等. 中医药治疗黄疸研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(3): 134–136. [Shi L, Shi WB, Li MY, et al. Research progress in the treatment of jaundice with traditional Chinese medicine[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 30(3): 134–136.] DOI: CNKI:SUN:HNZO.0.2014–03–086.
- 5 熊小丽, 鄢素琪, 秦欢, 等. 大黄素预处理对幼龄大鼠肝内胆汁淤积的保护作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, (2): 165–171. [Xiong XL, Yan SQ, Qin H, et al. Protective effect of emodin pretreatment in young rats with intrahepatic cholestasis[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, (2): 165–171.] DOI: 10.7499/j.issn.1008–8830.2016.02.013.
- 6 Zhang K, Yao Y, Wang M, et al. A UPLC–MS/MS–based metabolomics analysis of the pharmacological mechanisms of rabdosa serra against cholestasis[J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153683. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153683.
- 7 Fu K, Wang C, Ma C, et al. The Potential application of chinese medicine in liver diseases: a new opportunity[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 771459. DOI: 10.3389/fphar.2021.771459.
- 8 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 217.
- 9 Kirino A, Takasuka Y, Nishi A, et al. Analysis and functionality of major polyphenolic components of Polygonum cuspidatum (itadori)[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2012, 58(4): 278–286. DOI: 10.3177/jnsv.58.278.
- 10 Zhang H, Li C, Kwok ST, et al. A review of the pharmacological effects of the dried root of Polygonum cuspidatum (Hu Zhang) and its constituents[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 208349. DOI: 10.1155/2013/208349.
- 11 田敏. 虎杖汤治疗急性黄疸性肝炎疗效观察及护理分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(6): 113. [Tian M. Clinical observation and nursing analysis of Reynoutria soup in the treatment of acute icteric hepatitis [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2011, 4(6): 113.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–3296.2011.06.069.
- 12 李润东. 虎杖四草颗粒治疗湿热型黄疸性肝炎的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(30): 51–52. [Li RD. A clinical study on treating damp heat type icterohepatitis with the Huzhang Sicao granule[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2017, 9(30): 51–52.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–7860.2017.30.021.
- 13 张金良, 钱道乾, 王太刚, 等. 自拟清肝利胆汤治疗急性黄疸型肝炎 100 例疗效观察 [C]. 兰州: 中华中医药学会全国第十四次肝胆病学术会议论文汇编, 2010: 150–151.
- 14 Mariotti V, Strazzabosco M, Fabris L, et al. Animal models of biliary injury and altered bile acid metabolism[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(4): 1254–1261. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.06.027.
- 15 李晓玲. 复方茵丹汤对急性肝内胆汁淤积大鼠的干预作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- 16 Izzo C, Annunziata M, Melara G, et al. The role of resveratrol in liver disease: A comprehensive review from in vitro to clinical trials[J]. Nutrients, 2021, 13(3): 933. DOI: 10.3390/nu13030933.

- 17 Ma X, Jiang Y, Zhang W, et al. Natural products for the prevention and treatment of cholestasis: a review[J]. *Phytother. Res*, 2020, 34(6): 1291–1309. DOI: 10.1002/ptr.6621.
- 18 Fang J, Luo L, Ke Z, et al. Polydatin protects against acute cholestatic liver injury in mice via the inhibition of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress [J]. *J Funct Foods*, 2019, 55: 175–183. DOI: 10.1016/j.jff.2019.02.029.
- 19 Hu N, Liu J, Xue X, et al. The effect of emodin on liver disease—comprehensive advances in molecular mechanisms[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882: 173269. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173269.
- 20 Xiong XL, Ding Y, Chen ZL, et al. Emodin rescues intrahepatic cholestasis via stimulating FXR/BSEP pathway in promoting the canalicular export of accumulated bile[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 522. DOI: 10.3389/fphar.2019.00522.
- 21 Xian Z, Tian J, Wang L, et al. Effects of rhein on bile acid homeostasis in rats[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8827955. DOI: 10.1155/2020/8827955.
- 22 Zhao YL, Wang JB, Zhou GD, et al. Investigations of free anthraquinones from rhubarb against  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in rats[J]. *Basic Clin Pharmacol. Toxicol*, 2009, 104(6): 463–469. DOI: 10.1111/j.1742–7843.2009.00389.x.
- 23 Kanter M. Protective effect of quercetin on liver damage induced by biliary obstruction in rats[J]. *J Mol Histol*, 2010, 41(6): 395–402. DOI: 10.1007/s10735–010–9301–7.
- 24 Lin SY, Wang YY, Chen WY, et al. Beneficial effect of quercetin on cholestatic liver injury[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11): 1183–1195. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.06.003.
- 25 Zhu L, Wang L, Cao F, et al. Modulation of transport and metabolism of bile acids and bilirubin by chlorogenic acid against hepatotoxicity and cholestasis in bile duct ligation rats: involvement of SIRT1-mediated deacetylation of FXR and PGC-1 $\alpha$ [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(3): 195–205. DOI: 10.1002/jhbp.537.
- 26 Zhu YD, Guan XQ, Chen J, et al. Neobavaisoflavone induces bilirubin metabolizing enzyme UGT1A1 via PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 628314. DOI: 10.3389/fphar.2020.628314.
- 27 Chang JH, Plise E, Cheong J, et al. Evaluating the in vitro inhibition of UGT1A1, OATP1B1, OATP1B3, MRP2, and BSEP in predicting drug-induced hyperbilirubinemia[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(8): 3067–3075. DOI: 10.1021/mp4001348.
- 28 Liu D, Yu Q, Li Z, et al. UGT1A1 dysfunction increases liver burden and aggravates hepatocyte damage caused by long-term bilirubin metabolism disorder[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190: 114592. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114592.
- 29 Ding L, Zhang B, Li J, et al. Beneficial effect of resveratrol on  $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate-induced cholestasis via regulation of the FXR pathway[J]. *Mol. Med. Rep*, 2018, 17(1): 1863–1872. DOI: 10.3892/mmr.2017.8051.
- 30 Gaikwad NW. Bileome: the bile acid metabolome of rat[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(3): 458–466. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.052.
- 31 Petrescu AD, DeMorrow S. Farnesoid X receptor as target for therapies to treat cholestasis-induced liver injury[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1846. DOI: 10.3390/cells10081846.
- 32 Mariotti V, Cadamuro M, Spirli C, et al. Animal models of cholestasis: an update on inflammatory cholangiopathies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(5): 954–964. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.07.025.
- 33 Chen HL, Wu SH, Hsu SH, et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 75. DOI: 10.1186/s12929–018–0475–8.
- 34 Baghdasaryan A, Chiba P, Trauner M. Clinical application of transcriptional activators of bile salt transporters[J]. *Mol Aspects Med*, 2014, 37(100): 57–76. DOI: 10.1016/j.mam.2013.12.001.
- 35 Wang T, Zhou ZX, Sun LX, et al. Resveratrol effectively attenuates  $\alpha$ -naphthyl-isothiocyanate-induced acute cholestasis and liver injury through choleretic and anti-inflammatory mechanisms[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(12): 1527–1536. DOI: 10.1038/aps.2014.119.
- 36 丁艳, 徐芳, 熊小丽, 等. 法尼醇 X 受体在急性淤胆型肝炎大鼠模型中的表达及大黄素的干预作用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(4): 424–429. [Ding Y, Xu F, Xiong XL, et al. Effect of emodin on expression of farnesol X receptor in rats with acute cholestatic hepatitis[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2014, 16(4):



- 424–429.] DOI: 10.7499/j.issn.1008–8830.2014.04.024.
- 37 Huang J, Guo L, Tan R, et al. Interactions between emodin and efflux transporters on rat enterocyte by a validated ussing chamber technique[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 646. DOI: 10.3389/fphar.2018.00646.
- 38 Hua W, Zhang S, Lu Q, et al. Protective effects of n-butanol extract and iridoid glycosides of veronica ciliata fisch. against ANIT-induced cholestatic liver injury in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113432. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113432.
- 39 Wang X, Han L, Bi Y, et al. Paradoxical effects of emodin on ANIT-induced intrahepatic cholestasis and herb-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 168(1): 264–278. DOI: 10.1093/toxsci/kfy295.
- 40 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]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2021, 31(9): 136–140.] DOI: 10.3969/j.issn.1671–7856.2021.09.021.
- 41 Ding LL, Zhang BF, Dou W, et al. Protective effect of Danning tablet on acute livery injury with cholestasis induced by  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(2): 222–229. DOI: 10.1016/j.jep.2011.12.047.
- 42 陈明, 张鑫, 李光云, 等. 金胆片对大鼠肝内胆汁淤积模型的预防作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(4): 294–296. [Chen M, Zhang X, Li GY, et al. Study on the preventive effect of Jindan tablets on intrahepatic cholestasis in rats[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2013, 33(4): 294–296.] DOI: CNKI:SUN:ZGYZ.0.2013–04–011.
- 43 高飞萌. 利胆药金胆片的质量标准研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- 44 魏安祥. 柴芩利胆颗粒药效学及部分机制研究[D]. 合肥: 安徽大学, 2010.
- 45 Ding L, Zhang B, Zhan C, et al. Danning tablets attenuates  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis by modulating the expression of transporters and metabolic enzymes[J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2014, 14: 249. DOI: 10.1186/1472–6882–14–249.
- 46 何瑾瑜, 董璐, 杨跃青, 等. 金虎退黄汤干预大鼠急性胆汁淤积肝损伤实验研究[J]. *中国药业*, 2018, 27(17): 18–20. [He JY, Dong L, Yang YQ, et al. Effect of Jinhu Tuihuang decoction on liver injury induced by acute cholestasis in rats[J]. *China Pharmaceuticals*, 2018, 27(17): 18–20.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–4931.2018.17.005.
- 47 何瑾瑜, 于姣, 董璐, 等. 金虎退黄汤治疗湿瘀互结型胆汁淤积性肝病 72 例临床观察[J]. *中医药学报*, 2018, 46(6): 79–82. [He JY, Yu J, Dong L, et al. Cholestatic liver disease treated by Jinhu Tuihuang decoction: clinical observation of 72 cases of union of dampness and stasis[J]. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*, 2018, 46(6): 79–82.] DOI: 10.19664/j.cnki.1002–2392.180187.

收稿日期: 2022 年 06 月 15 日 修回日期: 2022 年 10 月 14 日  
本文编辑: 钟巧妮 周璐敏