



荔枝核治疗肝脏疾病研究进展*

蒋云霞, 罗伟生[△]

广西中医药大学, 广西 南宁 530000

[摘要] 综述荔枝核在抗乙肝病毒、抗肝纤维化及保护肝细胞、降血脂减轻脂肪肝、抑制肝癌及增强免疫等4个方面治疗肝脏疾病的相关研究进展,指出目前实验研究较多停留在荔枝核的粗提取物方面,缺乏具体、准确的生物药剂学与药物动力学等方面的研究,且荔枝核在治疗肝脏疾病方面完整、准确的分子机制及其信号传导通路尚无法明确,今后需进一步深入研究。

[关键词] 抗乙肝病毒; 抗肝纤维化; 脂肪肝; 抑制肝癌; 荔枝核

[中图分类号] R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)05-0144-04

Research Progress of Litchi Seed in the Treatment of Hepatic Diseases

JIANG Yunxia, LUO Weisheng[△]

Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

Abstract Research progress of litchi seed in the treatment of hepatic diseases was reviewed from four aspects: anti-HBV, anti-fibrosis and protecting liver cells, reducing blood lipid and relieving fatty liver, inhibiting liver cancer and enhancing the immunity, etc, it is pointed out that most of the experimental studies only stay on the crude extract of litchi seed, and lack of specific and accurate research on biopharmaceutics and pharmacokinetics, the complete and accurate molecular mechanism and signal transduction pathway of litchi seed in the treatment of hepatic disease are still unclear, and the future experimental research needs to be further studied.

Keywords anti-HBV; anti-fibrosis; fatty liver; inhibiting liver cancer; litchi seed

- [24] 邱伯雍. 610例慢性心力衰竭住院患者临床特点及中医证治回顾性调查分析[D]. 郑州:河南中医药大学, 2017.
- [25] 朱博杰. 广西部分区域慢性心力衰竭中医临床证候及要素的回顾性研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2016.
- [26] 任建歌. 186例慢性心衰中医四诊信息与证候要素的相关性研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2014.
- [27] 丁悦, 曹昌霞. 100例青海地区慢性心力衰竭患者的中医辨证分型与BNP水平相关性的临床观察[J]. 智慧健康, 2019, 5(7):31-32.
- [28] 吴启俊, 尹克春. 广州地区慢性心衰患者中医体质分布及与心脏相关指数、血脂水平的相关性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(6):957-962.
- [29] 张晓伟. 慢性心力衰竭患者中医体质特点的研究[D]. 昆明:云南中医学院, 2013.
- [30] 金艳蓉, 孙鑫, 杨海燕, 等. 昆明地区慢性心力衰竭患者中医体质特点研究[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(9):638-639.
- [31] 汤献文, 王晓峰, 鲁卫星. 新疆不同民族慢性心力衰竭患者凝血因素与中医证型的关系研究[J]. 现代医学, 2012, 40(5):517-520.
- [32] 蒋璐. 岭南地区冠心病慢性心力衰竭患者中医体质特点研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [33] 孙静, 杨华伟, 谭勇文, 等. 慢性心衰患者中医体质特点及其与BNP、RAAS激活关系的初步观察[J]. 北方药学, 2014, 11(6):94-95.
- [34] 彭志林. 广西地区慢性心力衰竭常见中医证型特征的客观化研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2017.
- [35] 颜蕾, 魏易洪, 周忠焱, 等. 慢性心力衰竭中医证型及其影响因素相关性分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7):97-100.
- [36] 肖玉琼. 成都地区中医医院不同年龄阶段心衰患者中医证候分析[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [37] 黄碧群, 曲超, 向岁, 等. 中医证素辨证研究概况[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(1):24-31.

收稿日期:2020-01-02

*基金项目:国家自然科学基金(81373550, 81774208)。

作者简介:寿鑫甜(1994—), 男, 在读博士研究生。研究方向:心血管疾病的中医药防治。

△通讯作者:胡志希(1962—), 男, 博士学位, 博士研究生导师, 教授。研究方向:心血管病证本质与诊治规律。

荔枝核是荔枝的干燥成熟种子,其味甘、微苦,性温,归肝、肾经,具有理气散结、祛寒止痛等功效。荔枝核活性成分主要有总皂苷、多糖、黄酮、酚酸、蒽醌和多酚等,其具有抗乙肝病毒,抗肝纤维化及保护肝细胞,降血脂,减轻脂肪肝,抑制肝癌,增强免疫等多种作用。现对近年来荔枝核及其相关提取物在治疗肝脏疾病方面的实验研究进展进行论述。

1 抗乙肝病毒作用

荔枝核具备抗乙肝病毒效应的重要活性提取成分为荔枝核水提取物及醇提取物、荔枝核黄酮类化合物及荔枝核总皂苷,这些提取成分具有相似的效应,可在一定程度上抑制乙肝病毒复制,降低乙肝病毒的活性及乙肝肝纤维化水平。

1.1 荔枝核水提取物及醇提取物 杨燕等^[1]通过两种浓度(95%/50%)的醇提法和两种水(过柱/不过柱)提取法获取荔枝核具备抗乙肝效应的有效成分均能抑制乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen,HBsAg)和乙肝e抗原(hepatitis B e antigen,HBeAg)的复制。郑民实等^[2]运用ELISA技术检测300种中草药的水提取物抗乙肝病毒的效应差别,发现荔枝核水提取物抗乙肝病毒的功效在300种中草药中仅弱于夏枯草。由此认为荔枝核水提取物通过减弱乙肝病毒的活性,减少乙肝病毒的复制而发挥抗乙肝病毒的作用。苏齐鉴等^[3]使用水提法和醇提法提取荔枝核有效成分,结果表明高剂量荔枝核水提物可降低血清鸭乙肝病毒DNA(duck hepatitis B virus DNA,DHBV-DNA),而荔枝核高、低剂量醇提物均无抑制鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus,DHBV)的作用,推测荔枝核抗DHBV的活性成分脂溶性较低,而水溶性较强。谢志春等^[4]通过水提法和醇提法提取荔枝核的有效成分,发现荔枝核醇提物和低剂量荔枝核水提物均不具有明显的抗DHBV作用;但是,高剂量荔枝核水提物能显著降低血清DHBV-DNA含量,提高DHBV-DNA转阴率。徐庆等^[5]认为荔枝核提取物A、B、C、D、E、F在体外仍有较强的抗乙肝病毒效应,其中E成分抑制乙肝病毒复制功能最强。

1.2 荔枝核黄酮类化合物 徐庆等^[6-7]发现大剂量荔枝核总黄酮(total flavonoids from litchi seed,TFL)可使鸭血清HBV-DNA含量下降且鸭肝细胞未发现明显的破坏及点灶坏死。经过体外培育HepG2.2.15细胞(人肝癌细胞系HepG2细胞衍生细胞)以观察荔枝核黄酮类化合物对血清HBsAg、

HBeAg和HBV-DNA表达的影响,发现荔枝核总黄酮可有效遏制HBsAg、HBeAg病毒复制率及HBV-DNA在血清中的含量,从而表现出抗乙肝病毒的效用。

1.3 荔枝核总皂苷 蒋蔚峰等^[8]首次提出荔枝核总皂苷在体外可发挥抗HBV效应,荔枝核总皂苷组和拉米夫定组均可抑制HBsAg、HBeAg及细胞外HBV-DNA含量,表明荔枝核总皂苷与拉米夫定的作用相似,均可降低乙肝病毒复制率。韦朋海^[9]认为荔枝核总皂苷可降低鸭血清HBV-DNA含量,从而改善鸭乙型肝炎病毒引起的鸭肝病理性损伤,但是实验未发现SL可降低DHBsAg、DHBsAg及降低丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)的血清含量,在此方面需要进一步实验确定其效用。

2 抗肝纤维化及保护肝细胞作用

2.1 抗肝纤维化 研究证明荔枝核提取物TFL在抗纤维化方面具有良好效应,许多学者对TFL抗肝纤维化的分子传导通路及机制进行研究。赵永忠等^[10]认为TFL大剂量组与水飞蓟素组均能抑制胆管阻塞性肝硬化大鼠血清透明质酸(hyaluronic acid,HA)、层黏连蛋白(laminin,LN)及Ⅲ型前胶原(procollagen type III,PCIII)表达。覃浩等^[11]发现TFL 200 mg/(kg·d)和秋水仙碱均可使二甲亚硝胺(dimethylnitrosamine,DMN)造模大鼠血清肝纤维化指标(HA、LN、PCIII)含量降低,并可促使肝星状细胞(Hepatic stellate cells,HSC)加速凋亡,从而减轻DMN导致的肝纤维化病理损害程度。罗伟生等^[12-13]发现TFL可保护肝细胞并降低肝纤维化病变程度,可能与上调Bcl-2,下调Bax及核转录因子NF- κ B p65有关。其课题组在之后的研究^[14]中发现TFL抗肝纤维化的效应与减少HSC-T6细胞增殖及细胞外基质分泌从而下调Smad3/4表达,上调PPAR- γ 及C-ski mRNA表达有关。欧士钰等^[15]认为TFL可抑制基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2,MMP2)基因表达,这种蛋白酶可减少细胞外基质的分泌,从而减少纤维组织形成。何志国等^[16]认为较大剂量TFL减轻胆管阻塞型大鼠肝纤维化病变程度的作用可能是通过下调肝组织Toll样受体4(toll like receptor 4,TLR4)及NK- κ B含量来实现。张扬武等^[17]认为TFL通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor,PPAR- γ)含量、下调转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 ,TGF- β_1)而发挥抑制大鼠肝星状细胞T6

细胞株(hepatic stellate cell T6, HSC-T6)增生、活化作用。覃桂金等^[18]认为TFL可抑制HSC-T6的NF- κ B核转位,下调HSC-T6中的TLR4、p-I κ B α 、p-NF- κ B p65、NF- κ B、Collagen I蛋白等多种因子表达,这种抑制作用呈剂量相关性。曹杰等^[19]研究发现不同剂量TFL均可减少TLR4、NF- κ B、白细胞介素1受体I(interleukin-1 receptor I, IL-1RI)蛋白表达量,TFL浓度越高,HSC-LX2内TLR4、NF- κ B及IL-1RI等因子含量越低,从而认为,TFL可促进HSC-LX2凋亡,对细胞晚期凋亡作用更明显。

2.2 保护肝细胞作用 肖柳英等^[20]通过研究荔枝核颗粒冲剂对小鼠免疫性肝炎及急性中毒肝损伤的影响发现,不同剂量荔枝核颗粒冲剂均可减少小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量,提升超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,表明荔枝核可减轻并改善小鼠的免疫性肝炎及急性中毒性肝损伤所致肝细胞损害。黄红等^[21]认为TFL高、中、低剂量均可减少DMN所致肝损害模型的血清ALT、AST含量,且TFL高、中剂量组ALT、AST下降幅度均大于秋水仙碱。周学东等^[22]发现不同剂量TFL均能改变肝纤维化病理分期及减轻大鼠肝组织损害程度,同时血清中AST、ALT含量也较前下降,从而发挥减少正常肝细胞凋亡、改善肝组织损伤作用,而其作用机制可能与上调Bcl-2、下调Bax表达有关。在治疗急性酒精性肝损伤方面,黄景珠等^[23]发现荔枝核提取液可减轻酒精肝病程度,并降低AST、ALT及MDA水平,提高SOD活性表达,从而减少肝细胞破坏及抑制氧化应激效应起到保护肝细胞的作用。

3 降血脂、减轻脂肪肝作用

潘竞锵等^[24]认为荔枝核可改善四氧嘧啶(alloxan, ALX)所致内源性脂质代谢紊乱及高脂乳剂所致外源性脂质代谢紊乱。郭洁文等^[25]发现荔枝核总皂苷可改善高脂血症-脂肪肝小鼠的各血脂指标,发挥改善肝细胞脂变,减轻脂肪肝的作用。张巍等^[26]发现不同剂量荔枝核提取物可改善非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)大鼠血脂指标,并可下调肝组织巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)表达,且呈剂量相关性。黄玉影^[27]认为荔枝核有效部位群(包括皂苷、黄酮、鞣质)能显著降低非酒精性脂肪肝合并胰岛素抵抗大鼠血清TG、LDL-C、游离脂肪酸和肝脂质,并

提高SOD含量,发挥改善肝细胞脂质蓄积病理变性的作用,这种作用机制可能与抑制肝组织SREBP-1c mRNA与蛋白的相对表达量有一定联系。

4 抑制肝癌、增强免疫作用

相关研究^[28-29]发现荔枝核水提液可能通过上调Bcl-2表达以促进癌细胞凋亡。王小英等^[30]发现荔枝核颗粒亦可显著降低艾氏腹水瘤、S180肿瘤和肝癌肿瘤的增长繁殖速度。陈凤仪等^[31]认为荔枝核具有减轻肝癌实体瘤质量,加强红细胞免疫的作用。熊爱华等^[32]认为荔枝核含药血清可减少人肝癌HepG2细胞的增殖,加速其凋亡速度,而这种促使HepG2细胞凋亡的作用呈现剂量相关性,但抑瘤效果弱于环磷酰胺。张菊艳^[33]发现按脾脏淋巴细胞与HepG2细胞(3:1)的比例进行共培养的体系联合荔枝核乙酸乙酯相抑制肝癌HepG2细胞的生长繁殖作用更显著。其发现荔枝核乙酸乙酯相不仅可单独抑制HepG2细胞的增殖,还可以通过提升脾淋巴细胞的活化水平与诱导肝癌细胞凋亡能力而减缓肿瘤增殖速度。其也确定荔枝核乙酸乙酯相不会对正常淋巴细胞形成毒性作用,并且可适当增强免疫细胞的功能,从而推测荔枝核乙酸乙酯相抑制肿瘤生长的作用可能与增加IL-1 β 表达,避免淋巴细胞抑制肿瘤生长的效应被遏制,提高人体免疫能力,促进肿瘤细胞凋亡有关。相关研究^[34-35]分离出多种荔枝核单体成分:倍半萜糖苷类化合物及黄酮苷类化合物,如A倍半萜糖苷、Kaempferol 7-O-neohesperidoside黄酮醇苷和Taxifolin 4'-O- β -D-glucopyranoside黄酮醇苷。这三种化合物均可减少HepG2细胞生长增殖,而抑制HepG2细胞增殖最为显著的是半萜糖苷。陶小红^[36]发现荔枝核提取物组分L2.3也可加速体外培育的人肝癌HepG-2细胞的凋亡速度,并且这种降低肿瘤细胞活性、加速癌细胞凋亡的作用呈现剂量和时间依赖关系,而该机制可能与激活凋亡因子Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9及上调Fas表达有关。

5 结语

荔枝广泛分布于我国具有热带、亚热带季风气候的南方区域,其来源广泛,价格低廉。近年来众多学者针对荔枝核的不同剂型及其活性成分进行深入、细致的研究,证明荔枝核在抗乙肝病毒,抗肝纤维化及保护肝细胞,降血脂,减轻脂肪肝,抑制肝癌,增强免疫等5个方面具有治疗肝脏疾病作用。但是,目前研究仍较多停留在荔枝核的粗提取物方面,缺乏具体、准确的生物药剂学与药

物动力学等方面的分析,且荔枝核在治疗肝脏疾病方面完整、准确的分子机制及其信号传导通路尚无法明确,今后需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] 杨燕,义祥辉,陈全斌,等.荔枝核对HBsAg和HBeAg的体外抑制作用[J].化工时刊,2001,15(7):24-26.
- [2] 郑民实,张玉珍,陈永康,等.ELISA技术检测中草药抗HBsAg[J].中西医结合杂志,1990,10(9):560-562.
- [3] 苏齐鉴,邓秋云,韦金露,等.荔枝核提取物抗鸭乙型肝炎病毒的作用[J].中国新药杂志,2010,19(16):1434-1437.
- [4] 谢志春.荔枝核、莨菪花和罗浮粗叶木抗鸭乙型肝炎及护肝作用的实验性研究[D].南宁:广西医科大学,2012.
- [5] 徐庆,陈全斌,义祥辉,等.荔枝核提取物对HepG2.2.15细胞系HBsAg与HBeAg表达的影响[J].中国医院药学杂志,2004,24(7):11-13.
- [6] 徐庆,宋芸娟,李丽亚,等.荔枝核总黄酮的抗鸭乙型肝炎病毒作用[J].世界华人消化杂志,2005,13(17):2082-2085.
- [7] 徐庆,宋芸娟,陈全斌,等.荔枝核黄酮类化合物对HepG2.2.15细胞系HBsAg与HBeAg表达及HBV-DNA含量的影响[J].第四军医大学学报,2004,25(20):1862-1866.
- [8] 蒋蔚峰,陈建宗,张娟,等.荔枝核总皂苷体外抗乙型肝炎病毒的作用[J].第四军医大学学报,2008,29(2):100-103.
- [9] 韦朋海.荔枝核总皂苷抗鸭乙型肝炎病毒作用的效果评价[D].南宁:广西医科大学,2015.
- [10] 赵永忠,漆志平,徐庆,等.荔枝核总黄酮抗胆管结扎大鼠肝纤维化的作用及机制[J].世界华人消化杂志,2010,18(20):2084-2089.
- [11] 覃浩,孙旭锐,欧仕玉,等.荔枝核总黄酮预防大鼠肝纤维化的初步研究[J].第三军医大学学报,2011,33(22):2353-2356.
- [12] 罗伟生,靳雅玲,欧仕钰,等.荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝细胞Bcl-2/Bax表达的影响[J].世界华人消化杂志,2012,20(18):1602-1608.
- [13] 罗伟生,欧仕钰,靳雅玲,等.荔枝核总黄酮抗大鼠肝纤维化的作用及其对核转录因子- κ B p65表达的影响[J].广东医学,2012,33(21):3201-3204.
- [14] 陈嫻,罗伟生,张扬武,等.荔枝核总黄酮对大鼠肝星状细胞增殖抑制作用及对PPAR γ -C-ski表达的影响[J].中医学报,2019,34(8):1670-1674.
- [15] 欧仕钰,罗伟生,靳雅玲,等.荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织MMP-2表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):209-213.
- [16] 何志国,赵永忠,卢青,等.荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J].医药导报,2014,33(3):286-290.
- [17] 张扬武,罗伟生,康毅,等.荔枝核总黄酮对大鼠肝星状细胞HSC-T6增殖及PPAR γ -TGF- β 表达的影响[J].山东医药,2017,57(40):29-31.
- [18] 覃桂金,赵永忠,刘燕秀,等.荔枝核总黄酮干预大鼠肝星状细胞核因子 κ B核转位及相关蛋白表达的研究[J].中华肝脏病杂志,2018,26(7):535-539.
- [19] 曹杰,林丽磐,覃桂金,等.荔枝核总黄酮对TGF- β 诱导人肝星状细胞凋亡的影响及机制[J].山东医药,2018,58(5):13-16.
- [20] 肖柳英,潘竞锵,饶卫农,等.荔枝核对小鼠肝炎动物模型的实验研究[J].中国实用医药,2006(1):11-12.
- [21] 黄红,康毅,黄旭平,等.荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化Smad3、Smad4及TIMP-1信号表达的影响[J].世界华人消化杂志,2016,2:176-186.
- [22] 周学东,刘庆涛.荔枝核总黄酮对肝纤维化模型大鼠肝细胞损伤的改善作用[J].中国药房,2015,26(22):3099-3102.
- [23] 黄景珠,莫庸,黄继杰,等.荔枝核提取液预处理对小鼠急性酒精性肝损伤的缓解作用[J].广西医学,2019,41(11):1406-1409.
- [24] 潘竞锵,刘惠纯,刘广南,等.荔枝核降血糖、调血脂和抗氧化的实验研究[J].广东药学,1999,9(1):47-50.
- [25] 郭洁文,廖惠芳,潘竞锵,等.荔枝核皂苷对高脂血症-脂肪肝大鼠的降血糖调血脂作用[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(12):1043-1047.
- [26] 张巍,甘宏发,蔡怡婷,等.荔枝核提取物对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织巨噬细胞移动抑制因子表达的影响[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(1):24-26.
- [27] 黄玉影.荔枝核有效部位群对实验性非酒精性脂肪肝的治疗作用和机制研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [28] 肖柳英,张丹,冯昭明,等.荔枝核对小鼠抗肿瘤作用研究[J].中药材,2004,27(7):517-518.
- [29] 肖柳英,洪晖菁,潘竞锵,等.荔枝核的抑瘤作用及对肝癌组织端粒酶活性的影响[J].中国药房,2007,18(18):1366-1368.
- [30] 王小英,肖柳英,潘竞锵,等.荔枝核颗粒对小鼠EAC、S180及肝癌组织的抑瘤作用的实验研究[J].中国医疗前沿,2007,12(12):54-56.
- [31] 陈凤仪,胡建楣,肖柳英,等.荔枝核对小鼠肿瘤动物模型及其免疫调节作用的实验研究[J].中药材,2009,32(5):774-776.
- [32] 熊爱华,沈文娟,肖柳英,等.荔枝核含药血清对人肝癌HepG2细胞增殖和凋亡的影响[J].中药材,2008,31(10):1533-1536.
- [33] 张菊艳.荔枝核乙酸乙酯相抑制HepG2细胞增殖及其抗肝癌免疫调节机制研究[D].广州:广东药科大学,2016.
- [34] XU X Y, XIE H H, HAO J, et al. Eudesmane sesquiterpene glucosides from lychee seed and their cytotoxic activity[J]. Food Chemistry, 2010, 123(4):1123-1126.
- [35] XU X Y, XIE H H, HAO J, et al. Flavonoid glycosides from the seeds of litchi chinensis [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(4):1205-1209.
- [36] 陶小红.荔枝核提取物体外抗肿瘤生物活性及其机理的初步研究[D].广州:暨南大学,2009.

收稿日期:2020-09-24

*基金项目:国家自然科学基金(81660779);广西创新驱动发展专项公开择优立项项目(2017AA21041);2018年广西一流学科建设项目重点课题(2018XK035)。

作者简介:蒋云霞(1995—),女,在读硕士研究生。研究方向:脾胃病的中西医结合防治。

△通讯作者:罗伟生(1959—),男,博士学位,教授。研究方向:中医药防治传染性疾病的临床与基础研究。