

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250227

生物碱类化合物调控慢性肝病的作用及其机制

郑伊惠¹, 王佳慧¹, 赵铁建¹, 段雪琳², 汪磊¹, 郑洋¹, 杨仕权¹

1 广西中医药大学赛恩斯新医药学院医学系, 南宁 530222

2 广西中医药大学壮医药学院, 南宁 530222

通信作者: 郑洋, 1793853705@qq.com (ORCID: 0000-0001-7646-511X); 杨仕权, duoduo6181@126.com (ORCID: 0009-0001-2092-2323)

摘要: 慢性肝病的常见原因包括病毒感染、乙醇滥用和自身免疫性疾病等。生物碱类化合物作为一类来源于植物的化合物,在调控慢性肝病方面展现出了重要潜力。近年来研究表明,生物碱类化合物能够通过多种途径发挥对慢性肝病的治疗作用。这些化合物对肝纤维化、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等关键病理过程具有调节作用,还通过调控多个信号通路来调节肝细胞代谢稳态,起到了调控慢性肝病的作用。本文对生物碱类化合物在慢性肝病治疗中的作用及其机制进行了综述,为慢性肝病治疗提供了新的思路和方向。

关键词: 生物碱类; 肝疾病; 信号通路

基金项目: 国家自然科学基金项目(82204755); 广西壮瑶药重点实验室基金资助项目(GXZYKF2023-05); 广西自然科学基金项目(2023GXNSFBA026274, 2024GXNSFAA010235)

Role of alkaloid compounds in regulating chronic liver diseases

ZHENG Yihui¹, WANG Jiahui¹, ZHAO Tiejian¹, DUAN Xuelin², WANG Lei¹, ZHENG Yang¹, YANG Shiquan¹

1. Department of Medicine, Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China; 2. School of Zhuang Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

Corresponding authors: ZHENG Yang, 1793853705@qq.com (ORCID: 0000-0001-7646-511X); YANG Shiquan, duoduo6181@126.com (ORCID: 0009-0001-2092-2323)

Abstract: Chronic liver diseases with common causes including viral infections, alcohol abuse, and autoimmune diseases. Alkaloids, as a class of plant-derived compounds, have shown significant potential in regulating chronic liver diseases. Recent studies have shown that alkaloids are able to exert a therapeutic effect on chronic liver diseases through multiple pathways. These compounds have a regulatory effect on key pathological processes such as liver fibrosis, inflammatory response, oxidative stress, and cell apoptosis, and they also regulate the metabolic homeostasis of hepatocytes by modulating multiple signaling pathways, thereby playing a role in regulating chronic liver diseases. This article reviews the role and mechanism of alkaloids in the treatment of chronic liver diseases, in order to provide new ideas and directions for the treatment of chronic liver diseases.

Key words: Alkaloids; Liver Diseases; Signal Transduction

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82204755); Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Medicines (GXZYKF2023-05); Guangxi Natural Science Foundation of China (2023GXNSFBA026274, 2024GXNSFAA010235)

慢性肝病(chronic liver disease, CLD)作为全球健康挑战之一,已成为人类死亡的重要原因之一。CLD是包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、酒精性脂肪性肝病

(AFLD)、病毒性肝炎、肝细胞癌(HCC)等在内的多种肝脏疾病的总称,其共同的病理特征为肝纤维化(HF)和肝细胞炎症性坏死^[1]。多种细胞因子或炎症因子介导的

脂肪酸过氧化引发的炎症和氧化应激反应等因素所致的“二次打击”诱导了肝脏炎症反应、肝细胞变性坏死、HF和肝硬化的发生。生物碱类化合物是天然药物中重要的成分,具有结构多样性,可分为有机胺类、吡咯烷类、吡啶类等,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种作用^[2]。中药生物碱类化合物在抑制CLD的发生、发展过程中起着重要作用,其通过多种信号通路调控细胞因子的表达,进而抑制肝星状细胞(HSC)活化或促进激活态的HSC凋亡、减轻肝脏炎症、抑制组织氧化应激、诱导细胞凋亡、影响自噬、调节细胞代谢等,从而抑制CLD的发展。近年来,关于生物碱类化合物在预防和治疗CLD方面的研究有所报道,但其作用机制尚未完全明确。本文将综述生物碱类化合物在预防和治疗CLD中的药理作用及其机制,为开发CLD治疗药物提供参考。

1 生物碱类化合物的结构类型以及调控CLD的作用机制

1.1 有机胺类 辣椒碱(capsaicin, CAP)是辣椒果实中的活性成分,属有机胺类生物碱,分子式 $C_{18}H_{27}NO_3$,具有消炎、止痛的作用,并能抑制多种肿瘤细胞的生长。研究表明,CAP通过调节B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)通路促进肿瘤细胞的凋亡。Kim团队^[3]和符竣惠团队^[4]发现CAP可以通过影响Bcl-2家族蛋白的表达促进HSC和肝癌细胞的凋亡。CAP通过抑制T6细胞的增殖并诱导其凋亡,其机制涉及下调Bcl-2蛋白的表达、上调B淋巴细胞瘤-2基因(Bax)蛋白的表达,以及促进细胞色素c(Cyt c)蛋白的释放。分离Bcl-2和热休克蛋白的结合会引发Cyt c从线粒体释放到胞浆,激活细胞凋亡程序,最终导致肝癌细胞凋亡^[5]。Bax与Bcl-2相互作用导致构象改变,影响线粒体外膜的完整性以促使HF^[6]。腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路参与细胞代谢的调节和细胞的能量代谢^[7]。Shin团队^[8]发现局部应用CAP增加了肝脏中脂肪酸的燃烧和能量消耗,机制包括脂联素激活AMPK和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 途径、增加 Ca^{2+} 内流、促进肝脏脂肪酸 β -氧化,从而降低肝脏甘油三酯(TG)含量和脂质沉积^[7]。这说明了CAP对减少肝脏炎症的作用是通过肝脏AMPK激活、全身脂联素浓度增加、降低参与脂肪酸合成的关键酶的表达及增加肝脏中人脂联素受体2来实现的^[9]。

1.2 吡咯烷类 水苏碱(stachydrine, SH)是中药益母草的最主要活性成分之一,属吡咯烷类生物碱,分子式 $C_7H_{14}NO_2$,对心脏、肾脏、子宫、血管等具有明显的药理

活性。郭书凯团队^[10]研究发现SH对肝细胞损伤的保护作用表现在可显著降低由肝损伤造成的AST、ALT活性的增高,提高超氧化物歧化酶(SOD)活力,降低丙二醛(MDA)含量,减轻肝细胞水肿坏死。AMPK和白血病抑制因子(LIF)是调节增殖、衰老和自噬的能量传感器系统。Bao团队^[11]研究推断盐酸SH通过诱导细胞自噬和促进细胞衰老来发挥抗HCC的作用^[12]。其机制是通过调节LIF/AMPK轴调节自噬和细胞周期阻滞,从而诱导细胞衰老,继而抑制HCC的发生发展。LC-3B主要参与自噬,p62蛋白是选择性自噬作为细胞内的桥梁泛素化蛋白质^[13]。SH诱导肝癌细胞自噬,通过提高LC-3B和p62蛋白质水平,导致细胞周期阻滞并促进肝癌细胞衰老,达到整体细胞状态稳定。

1.3 吡啶类 槟榔碱(arecoline)是中药槟榔中最具生物活性的成分之一,属吡啶类生物碱,分子式 $C_8H_{13}NO_2$,具有抗炎和抗病毒作用^[14]。研究^[14]表明,槟榔碱能够抑制胆固醇的吸收,从而降低血浆TG水平。Zhu团队^[15]研究发现,槟榔碱对血脂水平产生影响,包括TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。有研究^[16-17]表明,益生菌可以调节肠道微生物群,增强肠道屏障功能,调整免疫功能,并通过调节短链脂肪酸和胆汁酸代谢来改善肝脏脂质代谢。Elamin团队^[18]研究发现,槟榔碱治疗组的肠道菌群丰度增加,其中钩吻螺科增加并产生丁酸,丁酸通过激活短链脂肪酸受体诱导选择性环氧合酶2(COX2)抑制剂介导前列腺素E2(PGE2)的产生,进而在脂肪细胞中发挥脂解作用^[16]。这表明槟榔碱具有降脂作用,并可能通过肠道代谢产物和菌群以及通过丁酸球菌/COX2/PGE2途径对NAFLD发挥治疗作用。肝脏核转录因子 κ B(NF- κ B)是炎症反应的关键转录调节因子,也在HF过程中发挥重要作用。此外,槟榔碱通过COX2/PGE2代谢途径保护肝脏免受损伤,其活性与ALT和NF- κ B呈负相关。

1.4 异喹啉类 小檗碱,即黄连素(berberine, BER),是毛茛科植物黄连等根茎中的一种异喹啉类生物碱,分子式 $C_{20}H_{18}NO_4^+$,具有降血脂的作用。Chang团队^[19]研究发现,BER能够减少HF小鼠肝脏胶原沉积和炎性细胞浸润,降低纤维化指标 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及I型胶原 α 1(COL1a1)的表达,以及下降肝脏血清中AST和ALT的浓度。其作用机制包括两方面:(1)激活肝脏AMPK通路促进脂肪酸氧化和抑制脂质合成,抑制肝脏活化转录因子6(ATF6)/固醇调节元件结合蛋白1C(SREBP-1C)通路,抑制内质网应激(ERS),降低肝脏微

粒体甘油三酸酯转运蛋白启动子的甲基化以增加肝脏TG的外排,减少肝脏脂质沉积^[20]; (2)通过抑制肝脏嘌呤受体P2X7来抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLRP3)炎症通路的表达,抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)以及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)1、白细胞介素(IL)1 β 和COL1a1炎症因子的表达,从而缓解肝脏坏死性炎症^[21]。研究^[22-23]发现BER在小鼠体内具有抗HF的作用,在体外可抑制人肝星状细胞(LX-2)的增殖、迁移及活化,其机制可能包括BER能够上调LX-2细胞中p53、Bax、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的表达,同时下调Bcl-2和自噬相关蛋白5(Atg5)的表达从而抑制细胞自噬,继而诱导HSC凋亡。

荷叶碱(nuciferine, NUC)是从荷叶中提取的异喹啉类生物碱,分子式 $C_{19}H_{21}NO_2$,具有抗癌、抗炎、抗氧化、抗病毒、促进免疫、维护肠道菌群稳态的作用^[24]。Guo团队^[25]研究发现,荷叶碱治疗显著降低了体质量、肝脏重量、血清ALT活性,以及血清和肝脏中TG、TC与游离脂肪酸(FFA)含量。NF- κ B信号通路可以通过调节氧化应激反应来影响肝细胞损伤^[26]。NF- κ B途径可诱导多种促炎介质的转录,以刺激HSC的激活和细胞外基质的产生,从而促进HF^[27]。NUC通过激活PPAR α 和 γ ,抑制Toll样受体4(TLR4)介导的NF- κ B和NLRP3的炎症小体信号通路,从而减少炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和IL-6的分泌。这表明NUC通过下调肝脏MDA、TNF- α 、IL-6和IL-8炎症因子的表达,上调肝脏SOD、总抗氧化容量的表达,提高血清抗氧化酶活性,减少肝脏炎症和氧化应激损伤^[26]。此外,NUC有助于提高血清脂联素水平,降低内脏脂肪重量、血清TNF- α 、IL-6,抑制脂质的积累^[26]。NUC可以促进肝脏的脂肪酸氧化和极低密度脂蛋白(VLDL)释放,增加肝脏脂质外排,减少肝脏脂肪沉积和坏死性炎症^[28]。

1.5 吲哚类 吴茱萸碱(evodiamine)是吴茱萸的一种吲哚生物碱,分子式 $C_{19}H_{17}N_3O$,具有抗炎、镇痛等作用外,还能抑制肿瘤细胞活性与增殖、阻滞细胞周期、促进凋亡、促进自噬、抑制肿瘤微血管形成。Yang团队^[29]研究发现吴茱萸碱能改善肝组织病理学异常,降低AST、ALT、总胆红素和羟脯氨酸水平及胶原蛋白(COL) I和COL-III的浓度,其机制是吴茱萸碱下调了肝组织中转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、p-Smad2/3(Smad2/3磷酸化)、 α -SMA的蛋白表达,以及TGF- β 1和 α -SMA的mRNA表达;降低了IL-6、TNF- α 水平;剂量依赖性的降低HSC中TGF- β 1、p-Smad2/3和 α -SMA的蛋白表达、羟脯氨酸产

生,以及HSC增殖与胶原代谢,故吴茱萸碱主要是通过TGF- β 1/Smad信号通路改善大鼠HF。有研究^[30-31]表明,生物碱可以通过肠肝轴调节肠道微生物群,增加生物群的多样性,此外益生菌可以改善肠道微生物群的失衡和炎症。Dai团队^[32]研究发现吴茱萸碱通过肠肝轴调节肠道微生物群,减轻肠道通透性,减轻肝脏炎症反应和肝脏脂肪变性来缓解NAFLD。其机制是吴茱萸碱可以通过选择性增加某些有益细菌(瘤胃球菌和乳酸杆菌)和减少致病细菌(梭杆菌)来减轻HFD诱导的NAFLD恶化与肠道损伤。乳酸杆菌可降低血清TC和TG^[33],梭杆菌可以导致肠道微生物群失衡,具有促炎能力^[34]。吴茱萸碱治疗可以减少肠道微生物群中脂多糖的含量,减轻肠道通透性,从而抑制TLR4和NF- κ B信号通路,抑制下游相关蛋白活化释放促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6,激活抗炎细胞因子IL-10和IL-4^[35]。此外,吴茱萸碱可降低MDA含量,提高SOD活性,减少炎症过度反应和氧化应激而对NAFLD产生疗效。

1.6 东莨菪碱 东莨菪碱(scopolamine)是茄科植物的一种莨菪烷型生物碱,分子式 $C_{17}H_{21}NO_4$,具有解除平滑肌痉挛、抑制腺体分泌的作用。刘元斌团队^[36]研究发现注射东莨菪碱可明显减轻肝钙积累,并伴有明显的组织学改善,对肝细胞损伤具有一定的保护作用。 Ca^{2+} 作为常见的第二信使,参与了许多细胞功能,包括能量代谢、细胞死亡等。钙池调控的 Ca^{2+} 通道是非兴奋细胞 Ca^{2+} 内流的主要通道,由基质相互作用分子和钙释放激活的钙通道蛋白1组成^[37]。其机制是东莨菪碱解除血管痉挛,改善微循环以外,通过TNF- α 介导胞外 Ca^{2+} 内流激活钙蛋白酶(Calpain)/凋亡抑制蛋白/Caspase-3途径促进细胞凋亡,以此起到抗肝癌细胞的作用^[38]。

1.7 咪唑类 毛果芸香碱(pilocarpine)是毛果芸香的一种咪唑类生物碱,分子式 $C_{11}H_{16}N_2O_2$,具有调节痉挛,引起平滑肌兴奋的作用。Khurana团队^[39]研究发现毛果芸香碱治疗可显著减少HSC活化、胶原沉积、胆管增生、HF和结节。毛果芸香碱治疗后HF关键因子如COL1a1、 α -SMA、TGF- β 1、TGF- β 1R、血小板衍生生长因子,肝损伤细胞因子如TNF- α 和FasL表达均减少;调节细胞外基质形成的分子基质金属蛋白酶抑制剂-1、基质金属蛋白酶抑制剂-2、基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP-13的mRNA水平降低。此外,导管反应也会导致HF^[40]。研究^[39]发现,毛果芸香碱诱导的抗毒蕈碱受体3(M3R)介导的增殖,以及由于肝细胞增殖增强和肝实质恢复而减少的代偿反应导致导管增殖的适度减少,起到抗HF的作用。

1.8 嘌呤类 咖啡因(caffeine, CAF)又称咖啡碱,是茜草科植物咖啡树种子中的一种黄嘌呤类生物碱,分子式 $C_8H_{10}N_4O_2$,具有降血压、降血脂等作用。有研究发现,CAF一方面能够通过降低HFD大鼠的血清ALT和AST水平,抑制肝脏的细胞色素P4501A2的表达进而抑制脂质过氧化反应和脂肪变性^[41];另一方面能够激活肝脏的IL-6信号转导,从而激活肝脏AMPK和乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的磷酸化,继而使肝脏脂肪酸 β -氧化,抑制肝脏脂质合成,从而抑制肝炎的发生^[42]。转录激活因子3(STAT3)通路的异常激活能够促进炎症性疾病以及实体肿瘤等各种疾病的发生、发展^[43]。CAF激活STAT3信号通路后,使STAT3磷酸化增加,导致TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子大量表达,促进HF的发展^[44]。自噬是当细胞受到内外环境刺激后,自身通过对受损细胞器进行清除,以达到细胞状态稳定的过程。CAF能通过上调肝脏促Atg7、Atg5和自噬相关蛋白(Beclin)的表达来激活自噬-溶酶体通路,增加脂质摄取,动员和水解肝脏的TG产生FFA,增加肝脏p-ACC和肉碱棕榈酰转移酶1 α 表达,促进肝脏脂肪酸 β -氧化,其机制可能是通过介导TGF- β 1/Smad3信号转导途径,减少自噬,抗HF^[45]。此外,CAF还通过增加HSC细胞内F-肌动蛋白和环磷酸腺苷(cAMP)水平的方式,诱导肝脏HSC细胞凋亡,减轻肝HF的程度^[46]。

茶碱(theophylline)又称为1,3-二甲基黄嘌呤,是茶叶当中提取出来的一种甲基黄嘌呤类生物碱,分子式 $C_7H_8N_4O_2$,具有缓解平滑肌痉挛、增加心肌收缩力等作用。Wu团队^[47]研究发现,茶碱的KMUP-1治疗可抑制脂质堆积,降低肝脏TG水平,以及降低血清AST、ALT和血糖水平。KMUP-1导致磷酸化激素敏感性脂肪酶(p-HSL)的活性增加,刺激脂肪分解,减慢肝脂肪变性的进展。IL-10具有抗炎作用,TNF- α 是一种促炎性细胞因子,二者通过影响涉及SREBP-1c的肝脏脂肪代谢,促进肝脏脂肪沉积^[48],MMP-9被认为是肝脏炎症中比TNF- α 更强烈的介质^[49]。长期补充HFD后,脂肪性肝炎通常伴有通过活性氧(ROS)产生的氧化应激。KMUP-1通过降低MMP-9和ROS、增加IL-10以及通过HSL/p-HSL刺激脂肪分解来改善脂肪性肝炎。KMUP-1可降低肝脏中促炎性M1巨噬细胞表型,抑制M1巨噬细胞产生活性氧化物,减少氧化应激、炎症和脂肪性肝炎相关的活性氧化物,同时增加抗炎性M2巨噬细胞表型,促进IL-10的释放。这说明KMUP-1可抑制ROS,抑制促炎细胞因子TNF- α 和MMP-9,增加抗炎细胞因子IL-10并影响肝组织中巨噬细胞浸润,从而改善脂肪性肝炎。

1.9 甾体类 茄碱(solanine)是茄科植物中的一种天然存在的甾体配糖生物碱代谢产物,分子式 $C_{45}H_{73}NO_{15}$,具有抗氧化和抑制癌细胞的作用^[50]。茄碱分为 α -茄碱、 β -茄碱和 γ -茄碱,其中 α -茄碱含量最高。Bax与Bcl-2是细胞凋亡重要的开关分子,其在恶性肿瘤细胞凋亡中具有重要的作用^[51]。一方面,茄碱通过调节ROS和Bax/Bcl-2通路诱导细胞凋亡^[52]。另一方面,茄碱打开了膜的通透性转换通道,导致 Ca^{2+} 浓度增加,从而导致膜破裂并释放Caspase激活因子^[53],促进细胞凋亡。Luo团队^[54]发现茄碱通过调节上皮-间充质转化(EMT)、外泌体和miR-21介导抑制肝癌转移。其机制是茄碱通过抑制乙酰胆碱处理的HepG2细胞中的EMT和基质金属蛋白酶,显著减弱细胞增殖和迁移;茄碱通过调节microRNA-21的表达抑制外泌体处理的癌细胞的肝外转移并抑制细胞增殖; α -茄碱可抑制p38、JNK和细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2),抑制巨噬细胞中的TNF- α 和IL-6而抑制癌细胞株的增殖^[55]。血管生成在肿瘤的生长发育中起着重要作用,可干预肿瘤干细胞的功能和自我更新。STAT信号通路是与炎症信号传递及细胞凋亡等生理活动相关的信号通路^[56]。此外, α -茄碱通过下调缺氧条件下ERK1/2和STAT3信号通路抑制肿瘤中血管内皮生长因子的表达,从而抑制血管的存活,影响肿瘤的发展^[57]。

1.10 二萜类 乌头碱(aconitine)是中药乌头的主要成分,它是一种毒性剧烈的二萜类生物碱,分子式 $C_{34}H_{47}NO_{11}$,具有强心、镇痛、抗炎、抗肿瘤、调节免疫等作用^[58]。有研究表明乌头碱能抑制体外巨噬细胞株的活性和TNF- α 的分泌,还能抑制大分子(DNA、RNA),诱导肝癌细胞分化凋亡。Zhang团队^[59]研究发现乌头碱治疗后,在以线粒体调节凋亡为特征的HepG2细胞中检测到PARP裂解、Caspases-3和7、Bcl-2和Bax的变化。ROS是氧正常代谢的天然副产物,在细胞信号传递中起着重要作用^[60],ROS能够与电压依赖型 Na^+ 通道相互作用,并使通道长时间保持开放状态,导致膜去极化^[61]。其机制是乌头碱激活了ROS的产生,使线粒体释放Cyt c,激活细胞凋亡,增加Caspase-3和7表达,Bax/Bcl-2比值增加,引起线粒体膜去极化,导致HepG2细胞凋亡^[59]。此外,乌头碱还抑制了人磷酸化磷酸肌醇3激酶、磷酸化蛋白激酶和磷酸化雷帕霉素靶蛋白的磷酸化,以此诱导小鼠肝脏自噬的调节^[62](图1、2)。

2 结语与展望

生物碱类化合物在CLD调控中展现出了潜在的重

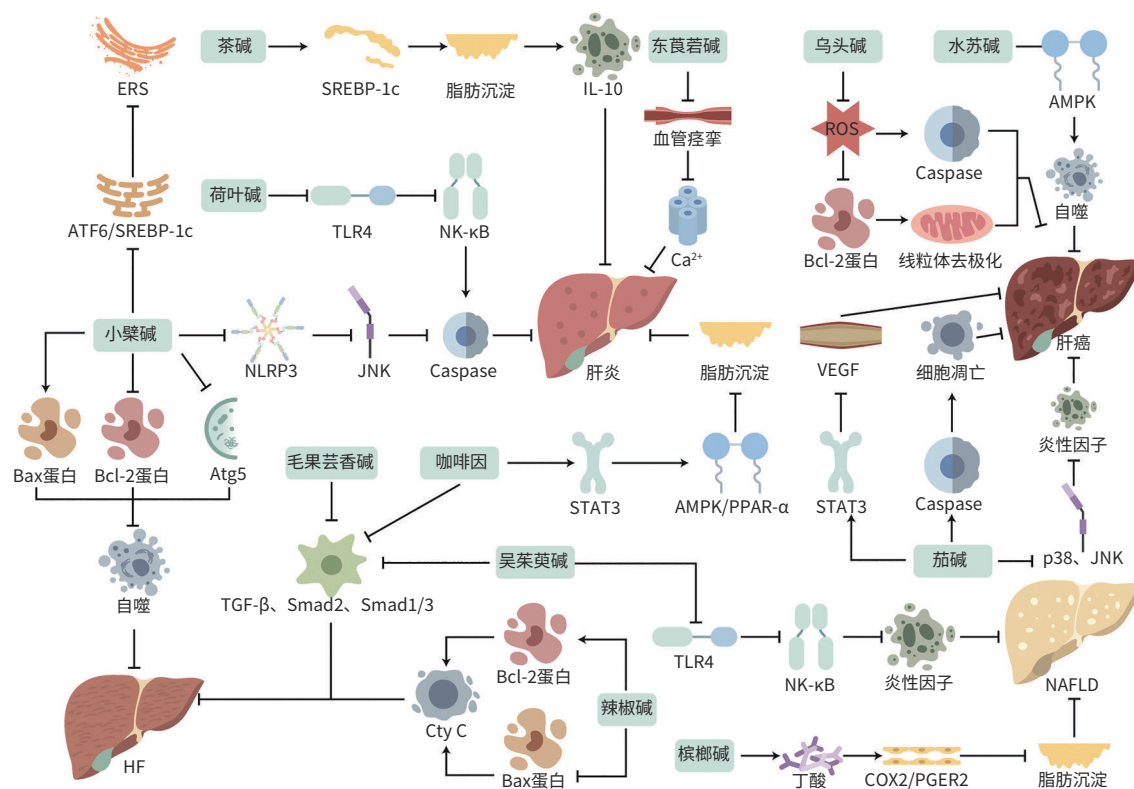


图1 生物碱调控CLD的分子机制图

Figure 1 Molecular mechanism diagram of alkaloids regulating chronic liver disease

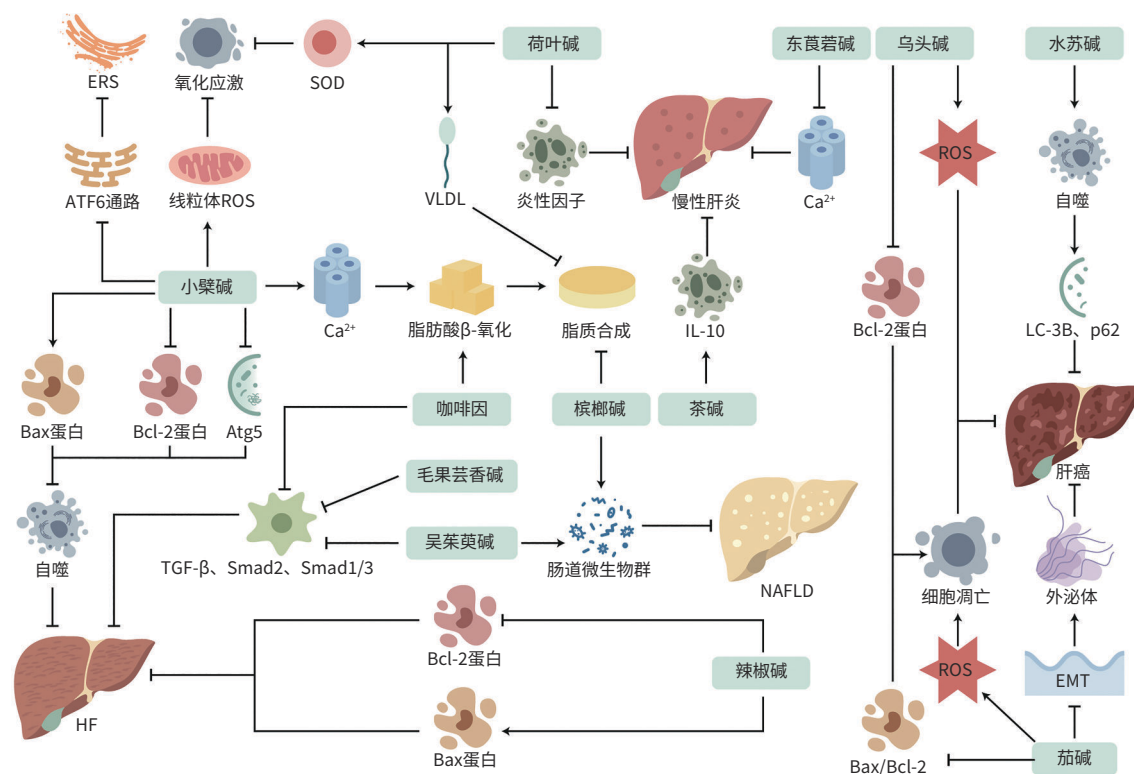


图2 生物碱调控CLD作用机制图

Figure 2 Mechanism of Alkaloids Regulating Chronic Liver Disease

要作用。通过对各种生物碱类化合物的研究,已经取得了一些显著的进展。生物碱类化合物是一类来源于植物、动物或微生物的天然产物,具有广泛的生物活性和药理作用。他们作为一类重要的天然产物,在抗CLD中具有广泛的作用机制和潜在的治疗效果。生物碱类化合物一般都具有抗炎、抑制氧化应激、诱导凋亡、影响自噬、调节细胞代谢的作用,同时,他们大多能够介导AMPK、NF- κ B、TNF、STAT3、Bax/Bcl-2、Caspase、TGF- β /Smad、TLR4等信号通路来调控CLD。不仅如此,生物碱类化合物还显示出对肝细胞生长和凋亡的调节作用,这为肝病的治疗提供了更多的可能性。未来的研究应进一步探究生物碱类化合物在CLD治疗中的具体作用机制,并开展临床研究,为CLD的治疗提供新的思路 and 策略。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郑伊惠负责课题设计,撰写论文;王佳慧、段雪琳参与收集数据,修改论文;汪磊、杨仕权负责资料分析;赵铁建、郑洋负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] LI MM, JIA Y, WANG FX, et al. Mitochondrial dysfunction and chronic liver diseases[J]. Prog Physiol Sci, 2018, 49(2): 81-86. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2018.02.001.
- [2] WANG H, LIU Y, YANG LY, et al. Research progress on antiviral activities and mechanism of alkaloids[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(9): 2839-2850. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.09.028.
- [3] KIM JA, KANG YS, LEE YS. A phospholipase C-dependent intracellular Ca^{2+} release pathway mediates the capsaicin-induced apoptosis in HepG2 human hepatoma cells[J]. Arch Pharm Res, 2005, 28(1): 73-80. DOI: 10.1007/BF02975139.
- [4] FU JH, YU FX, WANG Y, et al. Effect of capsaicin on apoptosis of hepatic stellate cells[J]. J Hepatopancreatobiliary Surg, 2012, 24(6): 466-469. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1954.2012.06.008.
- [5] HU JJ, LUO HH, JIANG Y, et al. Dietary capsaicin and antibiotics act synergistically to reduce non-alcoholic fatty liver disease induced by high fat diet in mice[J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 38161-38175. DOI: 10.18632/oncotarget.16975.
- [6] KADOWAKI T, YAMAUCHI T, KUBOTA N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1784-1792. DOI: 10.1172/JCI29126.
- [7] HARDIE DG. AMPK: Sensing energy while talking to other signaling pathways[J]. Cell Metab, 2014, 20(6): 939-952. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.013.
- [8] SHIN MK, YANG SM, HAN IS. Capsaicin suppresses liver fat accumulation in high-fat diet-induced NAFLD mice[J]. Anim Cells Syst (Seoul), 2020, 24(4): 214-219. DOI: 10.1080/19768354.2020.1810771.
- [9] KIM HJ, KO JW, CHA SB, et al. Evaluation of 13-week repeated oral dose toxicity of *Areca catechu* in F344/N rats[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 114: 41-51. DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.015.
- [10] GUO SK, ZHOU YL, LYU MS, et al. Protective effects of stachydrine on acute hepatic injury induced by CCl_4 in mice[J]. J Taishan Med Coll, 2018, 39(12): 1357-1359. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2018.10.013.
- [11] BAO XM, LIU YM, HUANG JY, et al. Stachydrine hydrochloride inhibits hepatocellular carcinoma progression via LIF/AMPK axis[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154066. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154066.
- [12] YE Y, LI X, WANG ZH, et al. 3, 3'-Diindolylmethane induces gastric cancer cells death via STIM1 mediated store-operated calcium entry[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(5): 1217-1233. DOI: 10.7150/ijbs.56833.
- [13] MENZIES FM, MOREAU K, RUBINSZTEIN DC. Protein misfolding disorders and macroautophagy[J]. Curr Opin Cell Biol, 2011, 23(2): 190-197. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.10.010.
- [14] BYUN SJ, KIM HS, JEON SM, et al. Supplementation of *Areca catechu* L. extract alters triglyceride absorption and cholesterol metabolism in rats[J]. Ann Nutr Metab, 2001, 45(6): 279-284. DOI: 10.1159/000046739.
- [15] ZHU LP, LI D, YANG XF. Gut metabolomics and 16S rRNA sequencing analysis of the effects of arecoline on non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1132026. DOI: 10.3389/fphar.2023.1132026.
- [16] BRON PA, KLEEREBEZEM M, BRUMMER RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?[J]. Br J Nutr, 2017, 117(1): 93-107. DOI: 10.1017/S0007114516004037.
- [17] RAHEEM A, LIANG L, ZHANG GZ, et al. Modulatory effects of probiotics during pathogenic infections with emphasis on immune regulation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 616713. DOI: 10.3389/fimmu.2021.616713.
- [18] ELAMIN EE, MASCLEEE AA, DEKKER J, et al. Short-chain fatty acids activate AMP-activated protein kinase and ameliorate ethanol-induced intestinal barrier dysfunction in Caco-2 cell monolayers[J]. J Nutr, 2013, 143(12): 1872-1881. DOI: 10.3945/jn.113.179549.
- [19] CHANG XX, YAN HM, FEI J, et al. Berberine reduces methylation of the MTTP promoter and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats[J]. J Lipid Res, 2010, 51(9): 2504-2515. DOI: 10.1194/jlr.M001958.
- [20] LI C. Study on the mechanism of berberine regulating autophagy of hepatic stellate cells and its effect on liver fibrosis[D]. Chengdu: Chengdu Medical College, 2020.
- [21] GUO T, WOO SL, GUO X, et al. Berberine ameliorates hepatic steatosis and suppresses liver and adipose tissue inflammation in mice with diet-induced obesity[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22612. DOI: 10.1038/srep22612.
- [22] TAN YH, LI C, DENG FM, et al. Berberine relieves liver fibrosis in mice by inhibiting autophagy of hepatic stellate cells[J]. J Chengdu Med Coll, 2023, 18(1): 33-38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2023.01.007.
- [23] RAFIEI H, OMIDIAN K, BANDY B. Comparison of dietary polyphenols for protection against molecular mechanisms underlying non-alcoholic fatty liver disease in a cell model of steatosis[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(9): 10.1002/mnfr.201600781.

- [24] ZHANG C, DENG JJ, LIU D, et al. Nuciferine inhibits proinflammatory cytokines via the PPARs in LPS-induced RAW_{264.7} cells[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2723. DOI: 10.3390/molecules23102723.
- [25] GUO FC, YANG X, LI XX, et al. Nuciferine prevents hepatic steatosis and injury induced by a high-fat diet in hamsters[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63770. DOI: 10.1371/journal.pone.0063770.
- [26] YU H, LIN LB, ZHANG ZQ, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209. DOI: 10.1038/s41392-020-00312-6.
- [27] FENG X, TAN WK, CHENG S, et al. Upregulation of microRNA-126 in hepatic stellate cells may affect pathogenesis of liver fibrosis through the NF- κ B pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(7): 470-480. DOI: 10.1089/dna.2014.2760.
- [28] ZHANG DD, ZHANG JG, WU X, et al. Nuciferine downregulates Per-Arnt-Sim kinase expression during its alleviation of lipogenesis and inflammation on oleic acid-induced hepatic steatosis in HepG2 cells[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 238. DOI: 10.3389/fphar.2015.00238.
- [29] YANG DM, LI L, QIAN SJ, et al. Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2018, 72(1): 145-154. DOI: 10.1007/s11418-017-1122-5.
- [30] KOBLYIAK N, ABENAVOLI L, MYKHALCHYSHYN G, et al. A multi-strain probiotic reduces the fatty liver index, cytokines and aminotransferase levels in NAFLD patients: Evidence from a randomized clinical trial[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27(1): 41-49. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.271.kby.
- [31] KOBLYIAK N, ABENAVOLI L, FALALYEYEVA T, et al. Efficacy of probiotics and smectite in rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(1): 153-161. DOI: 10.5604/01.3001.0010.7547.
- [32] DAI YF, ZHU WY, ZHOU JX, et al. The combination of berberine and evodiamine ameliorates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease associated with modulation of gut microbiota in rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2022, 55: e12096. DOI: 10.1590/1414-431X2022e12096.
- [33] XIE N, CUI Y, YIN YN, et al. Effects of two *Lactobacillus* strains on lipid metabolism and intestinal microflora in rats fed a high-cholesterol diet[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2011, 11: 53. DOI: 10.1186/1472-6882-11-53.
- [34] CHEN M, GUO WL, LI QY, et al. The protective mechanism of *Lactobacillus plantarum* FZU3013 against non-alcoholic fatty liver associated with hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet[J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3316-3331. DOI: 10.1039/c9fo03003d.
- [35] NAGATA K, NISHIYAMA C. IL-10 in mast cell-mediated immune responses: Anti-inflammatory and proinflammatory roles[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4972. DOI: 10.3390/ijms22094972.
- [36] LIU YB, KE J, WENG SA, et al. The effects of henbane drugs on calcium accumulation of rat liver induced by carbon tetrachloride[J]. *J Zhengzhou Univ Med Sci*, 1988, 23(3): 227-229. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.1988.03.009.
刘元斌, 可君, 翁世艾, 等. 莨菪类药物对四氧化碳所致大鼠肝钙积累的作用[J]. *河南医科大学学报*, 1988, 23(3): 227-229. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.1988.03.009.
- [37] CUI RB, KAN BT, SUN XM, et al. Role of store-operated Ca²⁺ channels in primary hepatocytes under conditions of calcium overload and ethanol-induced injury[J]. *Chin J Hepatol*, 2013, 21(11): 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.11.014.
崔瑞冰, 阚宝甜, 孙晓萌, 等. 钙池操纵的钙离子通道在乙醇诱导的原代肝细胞钙超载及损伤中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(11): 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.11.014.
- [38] XIE YH, CHEN DM, JIANG KJ, et al. Hair shaft miniaturization causes stem cell depletion through mechanosensory signals mediated by a Piezo1-calcium-TNF- α axis[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(1): 70-85. e6. DOI: 10.1016/j.stem.2021.09.009.
- [39] KHURANA S, JADEJA R, TWADDELL W, et al. Effects of modulating M3 muscarinic receptor activity on azoxymethane-induced liver injury in mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(2): 329-338. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.05.010.
- [40] CHOBERT MN, COUCHIE D, FOURCOT A, et al. Liver precursor cells increase hepatic fibrosis induced by chronic carbon tetrachloride intoxication in rats[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(1): 135-150. DOI: 10.1038/abinvest.2011.143.
- [41] FANG CY, CAI XB, HAYASHI S, et al. Caffeine-stimulated muscle IL-6 mediates alleviation of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(3): 271-280. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.12.003.
- [42] LI ZD, GENG MY, DOU SR, et al. Caffeine decreases hepcidin expression to alleviate aberrant iron metabolism under inflammation by regulating the IL-6/STAT3 pathway[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(7): 1025. DOI: 10.3390/life12071025.
- [43] LENHART KF, CAPOZZOLI B, WARRICK GSD, et al. Diminished jak/STAT signaling causes early-onset aging defects in stem cell cytokinesis[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(2): 256-267. e3. DOI: 10.1016/j.cub.2018.11.064.
- [44] CAO HK, GAO Y, HUANG SM, et al. Research on mechanism of effect of total flavonoids extracted from *Polygonum perfoliatum* L. on anti-hepatic fibrosis in rats[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2017, 33(9): 1303-1308. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.09.022.
曹后康, 高雅, 黄思茂, 等. 杠板归总黄酮抗大鼠肝纤维化作用的机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(9): 1303-1308. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.09.022.
- [45] GRESSNER OA, LAHME B, REHBEIN K, et al. Pharmacological application of caffeine inhibits TGF- β -stimulated connective tissue growth factor expression in hepatocytes via PPARgamma and SMAD2/3-dependent pathways[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(5): 758-767. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.029.
- [46] SHIM SG, JUN DW, KIM EK, et al. Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(12): 1877-1884. DOI: 10.1111/jgh.12317.
- [47] WU BN, KUO KK, CHEN YH, et al. Theophylline-based KMUP-1 improves steatohepatitis via MMP-9/IL-10 and lipolysis via HSL/p-HSL in obese mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1345. DOI: 10.3390/ijms17081345.
- [48] REIF S, SOMECH R, BRAZOVSKI E, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are markers of inflammation but not of the degree of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Digestion*, 2005, 71(2): 124-130. DOI: 10.1159/000084626.
- [49] JUNG UJ, CHOI MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6184-6223. DOI: 10.3390/ijms15046184.
- [50] GEBHARDT C. The historical role of species from the Solanaceae plant family in genetic research[J]. *Theor Appl Genet*, 2016, 129(12): 2281-2294. DOI: 10.1007/s00122-016-2804-1.
- [51] ZHOU XH, LU XL, YANG X, et al. Effect of ursolic acid on that expression and apoptosis of bcl-2 and Bax gene in laryngeal carcinoma Hep-2 cells[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2021, 25(3): 434-437. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.03.040.
周晓红, 卢晓丽, 杨雪, 等. 熊果酸对喉癌Hep-2细胞bcl-2、Bax基因表达和凋亡影响[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(3): 434-437. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.03.040.
- [52] YI YJ, JIA XH, WANG JY, et al. Solanine induced apoptosis and increased chemosensitivity to Adriamycin in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7383-7388. DOI: 10.3892/ol.2018.8229.
- [53] GAO SY, WANG QJ, JI YB. Effect of solanine on the membrane potential of mitochondria in HepG2 cells and [Ca²⁺]_i in the cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(21): 3359-3367. DOI: 10.3748/wjg.

v12.i21.3359.

- [54] LUO S, TIAN GJ, YU FX, et al. A narrative review of the antitumor studies of solanine[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(3): 1578-1582. DOI: 10.21037/tcr-20-3094.
- [55] HASANAIN M, BHATTACHARJEE A, PANDEY P, et al. α -Solanine induces ROS-mediated autophagy through activation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of Akt/mTOR pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(8): e1860. DOI: 10.1038/cddis.2015.219.
- [56] HIGASHI T, FRIEDMAN SL, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
- [57] WEN ZD, HUANG CH, XU YY, et al. α -Solanine inhibits vascular endothelial growth factor expression by down-regulating the ERK1/2-HIF-1 α and STAT3 signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 771: 93-98. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.12.020.
- [58] YIN TP, CAI L, HE JM, et al. Three new diterpenoid alkaloids from the roots of *Aconitum duclouxii*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(4): 345-350. DOI: 10.1080/10286020.2014.881802.
- [59] ZHANG XM, MA JY, SONG N, et al. Lappaconitine sulfate inhibits proliferation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells through the reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(11-12): 705-714. DOI: 10.1159/000506081.
- [60] GINTER E, SIMKO V, PANAKOVA V. Antioxidants in health and disease[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2014, 115(10): 603-606. DOI: 10.4149/blil_2014_116.
- [61] BORCSA B, FODOR L, CSUPOR D, et al. Diterpene alkaloids from the roots of *Aconitum moldavicum* and assessment of Nav 1.2 sodium channel activity of *Aconitum* alkaloids[J]. *Planta Med*, 2014, 80(2-3): 231-236. DOI: 10.1055/s-0033-1360278.
- [62] YANG HQ, WANG H, LIU YB, et al. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway plays a role in regulating aconitine-induced autophagy in mouse liver[J]. *Res Vet Sci*, 2019, 124: 317-320. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.04.016.

收稿日期: 2024-06-09; 录用日期: 2024-09-14

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHENG YH, WANG JH, ZHAO TJ, et al. Role of alkaloid compounds in regulating chronic liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(2): 375-382.

郑伊惠, 王佳慧, 赵铁建, 等. 生物碱类化合物调控慢性肝病的作用及其机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(2): 375-382.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | GRINA 通过促进 HRD1 介导的 ATF6 泛素化减轻肝脏缺血再灌注损伤引发的细胞凋亡和内质网自噬

肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)是肝切除术、肝移植和失血性休克中常见的临床问题。持续的HIRI可导致严重的肝功能障碍和全身炎症反应综合征,最终引发多器官衰竭甚至死亡。然而,其分子机制尚未完全阐明。GRINA是一种定位于内质网膜的钙稳态调节蛋白,在脑、肝脏及肾脏中均有较高表达。既往研究表明,GRINA通过调节未折叠蛋白反应发挥抗凋亡作用,并在脑缺血再灌注损伤中发挥关键调控功能。但其在HIRI中的具体作用及机制仍不明确,因此,深入探讨GRINA在肝脏疾病中的调控作用对于揭示HIRI的病理机制具有重要意义。

2025年1月,来自哈尔滨医科大学附属第一医院麻勇教授团队的研究发现,GRINA在肝脏缺血再灌注后表达异常,其水平与肝损伤严重程度呈负相关,提示GRINA可能在HIRI中发挥保护作用。为此,研究团队构建了肝细胞特异性GRINA过表达和敲除的转基因小鼠,并建立了HIRI模型。通过蛋白质免疫印迹、RT-qPCR、HE染色、免疫组化、免疫荧光及TUNEL染色等多种方法,系统评估了GRINA在HIRI中的作用。结果表明,GRINA缺失显著加重了HIRI引起的炎症反应和肝细胞凋亡,而GRINA过表达则明显缓解了这些病理变化。在进一步的机制研究中,研究人员采用转录组测序、质谱分析和蛋白泛素化检测等技术发现,GRINA主要通过E3泛素连接酶HRD1及内质网应激关键因子ATF6直接互作,促进ATF6的多泛素化降解,从而降低内质网应激及自噬的过度激活,维持细胞内钙稳态。此外,通过AAV系统在小鼠肝细胞中过表达GRINA,同样显著降低了HIRI引起的肝损伤,并减缓了炎症反应和肝细胞凋亡,进一步证明了GRINA在调控HIRI中的关键作用。

总之,该研究强调了GRINA在HIRI发病机制中的核心地位,提出构建GRINA-HRD1-ATF6复合物对于抑制内质网应激诱导的炎症反应和肝细胞凋亡至关重要。研究结果表明,监测GRINA表达水平有望成为评估肝移植和肝切除术后肝损伤的重要指标和潜在靶点,同时也为开发基于GRINA调控的新型治疗策略奠定了理论基础。

摘译自 YU H, WANG C, QIAN B, et al. GRINA alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury-induced apoptosis and ER-phagy by enhancing HRD1-mediated ATF6 ubiquitination[J]. *J Hepatol*, 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.012. [Epub ahead of print]

(哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏微创外科 于洪钧 报道)