

蜂胶及活性成分保肝作用的研究进展

杜 夏, 孙丽萍*, 徐 响

(中国农业科学院 蜜蜂研究所, 北京 100093)

摘 要: 近年来研究发现蜂胶具有显著的保肝功效, 国内外学者已对此开展了广泛而深入的探究。本文对蜂胶及活性成分对四氯化碳肝损伤、氨基半乳糖诱导肝损伤、药物性肝损伤及酒精性肝损伤的作用效果和作用机理等方面的研究进展进行综述, 并对其研究方向和前景进行展望。

关键词: 蜂胶; 保肝活性; 活性成分; 作用机制

Research Progress in Hepatoprotective Effect of Propolis and Active Components

DU Xia, SUN Li-ping*, XU Xiang

(Institute of Apicultural Research, Chinese Academy of Agricultural Science, Beijing 100093, China)

Abstract: Current studies have revealed that propolis has significantly hepatoprotective effect. The scientists have paid extensive attention to the research in this field. The effects and mechanisms of propolis as well as the bioactive components against carbon tetrachloride liver injury, *D*-gal-induced liver injury, drug-induced liver injury and alcoholic liver injury in this paper have been reviewed in this paper. In addition, the future development trend has also been discussed.

Key words: propolis; hepatoprotective activity; bioactive component; mechanism

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2012)05-0305-04

蜂胶(propolis)是蜜蜂采集植物的树脂, 并混入其上腺分泌物和蜂蜡经蜜蜂咀嚼调制而成的一种胶状物质, 其中含有丰富的药理活性成分^[1]。近 10 年来研究者对蜂胶的药理活性及化学成分进行了全面的研究, 发现蜂胶具有抗菌性、抗病毒、消炎、保肝、抗氧化、抗癌等广泛的药理活性^[2-3]。

近年来, 病毒性肝炎、肝纤维化、脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝损伤及肝癌等肝病已越来越成为当今威胁人类健康的主要疾病。肝细胞损伤是各型肝炎的病理基础, 治疗与纠正肝细胞损伤是治疗各种肝病的主要措施之一。有关蜂胶保肝活性的研究引起了众多学者的关注, 蜂胶及活性成分对受损肝细胞的保护作用及机理的研究也取得了一定的进展。

1 蜂胶提取物对肝损伤的保护作用及作用机理

肝损伤主要包括化学性肝损伤和免疫性肝损伤。化学性肝损伤是由化学性肝毒性物质所造成的肝损伤。这

些化学物质包括酒精、环境中的化学毒物及某些药物。化学性肝损伤的起始靶部位都是质膜, 质膜一经破坏就引起连锁反应, 形成恶性循环。其机制是药物或毒物的摄入涉及肝脏的解毒功能, 活性氧簇(ROS)可引起肝细胞膜、线粒体膜、微粒体膜及溶酶体膜发生脂质过氧化, 产生脂质过氧化物(LPO)及其降解产物可以破坏膜的稳定性和完整性, 使其通透性增加, 最终导致肝细胞的凋亡与坏死^[4]。ROS 及 LPO 可改变或灭活多种酶的活性^[5]。ROS 与核酸碱基或戊糖-磷酸支架反应, 使后者改变或断裂, 破坏核酸分子的完整性和构型^[6]。

自身免疫性肝损伤(AIH)是一组病因不明、伴有明显自身免疫现象, 以炎症性坏死为主要病理改变的慢性肝脏疾病。AIH 的发病机制尚未完全阐明, 针对肝组织特异性抗原的自我反应性 T 细胞及自身抗体均可导致肝细胞损伤。AIH 是多种免疫异常相互作用的结果, 对其发病机制的研究主要集中在触发免疫耐受缺失的因素、自身抗原、遗传易感性和免疫调节网络紊乱等方面^[7]。

收稿日期: 2011-09-30

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2011BAD33B04);

国家现代农业(蜂)产业技术体系建设专项(CARS-45-KXJ18); 科技部农业科技成果转化资金项目(2009GB23260456)

作者简介: 杜夏(1985—), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品化学。E-mail: Summer-dx@163.com

* 通信作者: 孙丽萍(1963—), 女, 研究员, 硕士, 研究方向为蜂产品功能因子的分离与纯化。E-mail: caasun@126.com

1.1 蜂胶对四氯化碳(CCl₄)致肝脏损伤的保护作用及作用机理

四氯化碳(CCl₄)肝损伤动物模型是一种经典的实验性肝损伤模型,能准确反映肝细胞的功能且重复性好。CCl₄对肝脏具有较强的损伤作用,可导致肝细胞的变性、坏死、脂肪变性、纤维化和癌变。通过CCl₄产生活性自由基导致脂质过氧化、代谢产物与细胞内物质共价结合及扰乱细胞内钙代谢对肝细胞造成损伤,破坏细胞膜的完整性,引起一系列生理指标的改变^[8-9]。杜进兵等^[10]采用CCl₄亚急性染毒来建立化学性肝损伤大鼠模型,高剂量的复方蜂胶片能够使肝脏中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、丙二醛(MDA)以及碱性磷酸酶(ALP)活性显著性降低,及总胆汁酸(TBA)含量显著性降低,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显升高,肝脏组织结构病理损害明显改善。Sharma等^[11]给经CCl₄肝损伤后的大鼠每天饲喂100mg/kg蜂胶20d后,血清转氨酶中ALT、GSH-Px活性及血液和组织的谷胱甘肽含量的指标均得到显著改善,脂质过氧化水平也显著下降。Monika等^[12]同时使用水飞蓟素和蜂胶作用于CCl₄肝损伤大鼠之后发现,蜂胶的保护能力明显高于水飞蓟素的活性。

1.2 蜂胶对酒精性肝损伤的保护作用及作用机理

随着酒精消费人口逐渐增多,酒精对人体有损害作用,尤其是对肝脏的毒性作用日益引起人们的重视。长期饮酒可引起酒精性肝病,包括脂肪肝、酒精性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌等^[13]。酒精性肝病(ALD)的发病机制非常复杂,多种因素可参与ALD的发生发展。乙醇代谢过程中产生的氧化应激是ALD的一个重要原因^[14-15]。氧化应激可以损伤线粒体,导致线粒体功能紊乱^[16]。乙醇也可以引起同型半胱氨酸的蓄积导致内质网应激,引起蛋白错误折叠,进而造成线粒体功能紊乱、脂质蓄积、炎症反应以及细胞凋亡^[17]。陈小因^[18]、戴伟^[19]等研究发现蜂胶能通过增强肝组织清除氧自由基的能力,降低肝组织脂质过氧化反应而对慢性酒精性肝损伤产生保护作用。Durdane等^[20]证明土耳其蜂胶能够保护酒精诱导肝损伤并通过清除自由基和降低氧化应激以达到保护的目的。同时证明了土耳其蜂胶无毒性,能够增加高密度脂蛋白水平的和降低低密度脂蛋白水平。

1.3 蜂胶对药物性肝损伤的保护作用及作用机理

口服药物由胃肠吸收后即进入肝脏,在肝内的浓度比血液及其他器官中高。当药物的用量过大或用药时间过长,就会对肝脏造成伤害。由于药物及代谢产物的毒性作用或机体对药物产生过敏反应,对肝脏造成损害,引起肝组织发炎,即为药物性肝损害。可引起药物性肝炎的药物主要有解热镇痛抗炎药、镇静催眠药、抗结核

药、抗寄生虫药以及某些抗菌药和激素类药物等。

扑热息痛(AP)为一种常用的研究药物代谢、药物相互作用和筛选抗肝炎药的急性肝损伤造模型药。AP在体内有多种代谢产物,而半胱氨酸和硫醚氨酸是AP代谢的重要产物,硫醚氨酸可能是AP所致肝损伤的主要毒性物质^[21]。Monika等^[22]证明蜂胶的乙醇提取物对AP诱发大鼠亚慢性肝损伤具有保护作用。马秋霞等^[23]研究表明蜂胶醇提物可以明显降低小鼠血清中ALT、AST和乳清脱氢酶(LDH)的活性,降低肝组织中MDA的含量,升高GSH、GSH/GSSG比值,肝组织病理损伤明显减轻。证明蜂胶醇提物对AP致小鼠急性肝损伤具有明显的保护作用。

Liu Chifeng等^[24]通过益康唑诱导大鼠急性肝损伤,证明蜂胶的乙醇提取物具有保肝活性,并认为其是通过抑制细胞膜脂质过氧化和清除自由基以达到保护肝脏的效果。Hasan^[25]研究发现蜂胶在治疗三氯化铝肝损伤的同时能够显著调解的三氯化铝的毒性作用,并认为作用机理为蜂胶通过拮抗三氯化铝以达到减轻毒性的影响。曹炜等^[26]研究表明蜂胶可以有效的抑制四氧嘧啶引发小鼠肝脏自由基的升高,降低肝脏MDA的含量,证明蜂胶对四氧嘧啶致小鼠肝脏损伤有显著的保护作用。

1.4 蜂胶对氨基半乳糖(D-gal)诱导肝损伤的保护作用及作用机理

氨基半乳糖(D-gal)肝损伤模型是目前研究病毒性肝炎的发病机制及其药物治疗的较好模型D-gal肝损伤呈弥漫性的复发性片状坏死,与病毒性肝炎所造成的损伤类似。D-gal为一种选择性损害肝脏的药物,它是肝细胞磷酸尿嘧啶核苷干扰剂,从而使依赖其生物合成的核酸、糖蛋白、脂糖等物质合成受到限制,导致物质代谢严重障碍,使肝细胞受损^[27]。Mahran等^[28]研究证明蜂胶提取物对D-gal致大鼠肝脏损伤有很好的保护作用。Banskota等^[29]研究显示巴西蜂胶对D-gal/TNF- α 诱导的原代培养的小鼠肝细胞的死亡具有保护作用。Banskota等^[30]研究蜂胶甲醇提取物对D-gal/TNF- α 诱导的原代培养的小鼠肝细胞死亡具有保护作用。并从甲醇提取物中分离出Labdane型二萜并有着显著的保肝活性。

2 蜂胶中活性成分对肝损伤的保护作用

蜂胶的化学组成主要包括黄酮类、萜烯类、芳香族酸及芳香族酸的酯类、酚、醇类、醛、酮类、脂肪酸和脂肪酸酯、烃类、糖类、维生素、常量和微量元素,此外还含有微量的蛋白质和酶。蜂胶的最大特点是含有丰富的黄酮类化合物,有“黄酮类化合物的宝库之称”^[31-32]。迄今为止,从蜂胶中已经分离并鉴定出的黄酮类化合物有70多种。

咖啡酸苯乙酯(CAPE)已经被鉴定为蜂胶中的主要组

分,而且具有广泛的药理活性。CAPE 在保肝活性上表现很显著。Lee^[33]、Kus^[34]等都证明 CAPE 能够对 CCl₄ 诱导的急性肝损伤起到保护作用, Lee 等^[33]并且发现 CAPE 能够阻止 CYP2E1 介导的四氯化碳生物活化和防止中 Fas/FasL 介导细胞凋亡。Kart 等^[35]通过顺铂诱导成年兔肝损伤,顺铂的毒性使肝细胞中 XO 和 NO⁻ 的增加并导致肝细胞氧化应激及亚硝化。CAPE 对顺铂导致肝细胞中生化及病理组织学改变的部分具有保护作用。CAPE 能够显著抑制他莫昔芬诱发肝 GSH 耗竭和 GSSG 与过氧化脂质的积累。提高受损肝细胞中糖皮质激素受体 (GR)、GPx、SOD 和过氧化氢酶 (CAT) 活性,抑制 TNF- α 的上升和改善病理组织^[36]。CAPE 还能对缺血 / 再灌注引发的肝损伤起到保护作用^[37]。

Chen Xin^[38] 研究报道,蜂胶中的黄酮类物质对肝有很强的保护作用,能够降解肝的毒素,减轻肝中毒。蜂胶中所含成分槲皮素对酒精性肝损伤^[39-40]、硫代乙酰胺诱导急性肝损伤^[41]、缺血再灌注引起的肝损伤^[42]均有显著的保护作用。松属素能够显著抑制转谷氨酰胺酶 (TTG) 诱发激活硫代乙酰胺 (TAA) 从而抑制酒精性肝损伤发展成为肝硬化^[43]。白杨素不仅能够保护 D-gal 诱导肝细胞损伤^[44],而且能够通过对抗由氧化应激产生自由基介导以起到保护乙醇诱导大鼠肝损伤目的^[45]。

Hollands 等^[46]从蜂胶中分离出 5 种奎尼酸的衍生物,其中有 4 种被证明对四氯化碳和 D-gal 致大鼠肝损伤有保护作用。Chen Xin^[38] 研究还表明蜂胶中的木脂素可以改善毒素对肝脏的影响,促进肝功能恢复;萜烯类物质能够降低转氨酶,对四氯化碳引起的大鼠急性肝损伤有明显的保护作用,可促进肝细胞再生,防止肝硬化。

3 结 语

蜂胶中含有丰富的生物活性成分,对于各种肝损伤均有显著的保护能力,是具有巨大开发潜力的宝库。很多以蜂胶为原料的保健品已经投入使用,但是蜂胶中活性成分复杂多样,提取纯化困难,具体功效成分研究上还只是起步阶段。今后应建立有效的成分分离与活性追踪方法,鉴定出相应的活性成分,深入探究保护肝损伤作用机制,在此基础上对活性成分进行分子改性,进一步强化其作用效果。若能提高蜂胶功能活性组分的分析及应用,其附加值将会大幅度增加,势必大大刺激蜂产品行业的成长和壮大。

参考文献:

- [1] 郭伽,周立东. 蜂胶化学成分研究进展[J]. 中国养蜂, 2000, 51(2): 17-20.
- [2] BANKOVA V. Recent trends and important development in propolis research[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2005, 2(1): 29-32.
- [3] BANKOVA V S, de CASTRO S L, MARCUCCI M C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin[J]. Apidologie, 2000, 31(1): 3-15.
- [4] LOPEZ-DIAZGUERRERON E, LUNA-LOPEZ A, GUTIERREZ-RUIZ M C, et al. Susceptibility of DNA to oxidative stressors in young and aging mice[J]. Life Sci, 2005, 77(22): 2840-2854.
- [5] ARAM G, POTTER J J, LIU Xiaopu, et al. Deficiency of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form oxidase enhances hepatocellular injury but attenuates fibrosis after chronic carbon tetrachloride administration[J]. Hepatology, 2009, 49(3): 911-919.
- [6] DANIEL F M, TERESA R, ELENA O, et al. Oxidative stress in primary culture hepatocytes isolated from partially hepatectomized rats [J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2007, 85(10): 1047-1051.
- [7] 范列英, 仲人前. 自身免疫性肝炎分子免疫机制研究进展[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(2): 52-54.
- [8] GENE D L, ANTONIO B, SHANNON G, et al. Acute carbon tetrachloride feeding selectively damages large, but not small, cholangiocytes from normal rat liver[J]. Hepatology, 1999, 29(2): 307-319.
- [9] BOZKURT S, EROSOY E, TEKYN H E, et al. The cytoprotective effect of iloprost against carbon tetrachloride induced necrosis in rat liver [J]. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 1997, 95(3): 343-346.
- [10] 杜进兵, 谭晓东. 复方蜂胶片对四氯化碳所致大鼠肝损伤保护作用的研究[J]. 华南国防医学, 2004, 18(3): 6-9.
- [11] SHARMA M, PILLAI K K, HUSSAIN S Z, et al. Protective effect of propolis against paracetamol toxicity in rat liver[J]. Indian Journal of Toxicology, 1998, 5: 27-34.
- [12] MONIKA B, SATENDRA K N, SANGEETA S. Multiple treatment of propolis extract ameliorates carbon tetrachloride induced liver injury in rats[J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46(8): 2703-2712.
- [13] ASAI H, IMAOKA S, KUROKI T, et al. Microsomal ethanol oxidizing system activity by human hepatic cytochrome P450s[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 277(2): 1004-1009.
- [14] SALMELA K S, KESSOVA I G, TSYRLOV I B, et al. Respective roles of human cytochrome P-450 2E1, 1A2, and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system[J]. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1998, 22(9): 2125-2132.
- [15] BRADY J F, ISHIZAKI H, FUKUTO J M, et al. Inhibition of cytochrome P-450 2E1 by diallyl sulfide and its metabolites[J]. Chem Res Toxicol, 1991, 4(6): 642-647.
- [16] YANG C S, SMITH T J, HONG J Y. Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity: opportunities and limitations[J]. Cancer Res, 1994, 54(Suppl 7): 1982-1986.
- [17] MARKOWITZ J S, DEVANE C L, CHAVIN K D, et al. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 74(2): 170-177.
- [18] 陈小因. 蜂胶对慢性酒精性肝损伤的保护作用及其机制研究[J]. 健康研究, 2009, 29(2): 89-91.
- [19] 戴伟, 尹晓晨. 蜂胶对乙醇所致化学性肝损伤的保护作用研究[J]. 实用预防医学, 2010, 17(6): 1207-1209.
- [20] DURDANE K, GULDENIZ S, KADRIYE S, et al. Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats[J]. Food Chemistry, 2002, 78(2): 213-217.
- [21] 顾兴丽, 孙继红, 季晖. 扑热息痛肝损伤机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009(5): 596-600.
- [22] MONIKA B, SATENDRA K N. Reversal of acetaminophen induced subchronic hepatorenal injury by propolis extract in rats[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2009, 27(1): 17-25.

- [23] 马秋霞, 贾凤兰, 阮明, 等. 蜂胶醇提物对扑热息痛致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 524-528.
- [24] LIU Chifeng, LIN Chiahhsien, LIN Chunghing, et al. Antioxidative natural product protect against econazole-induced liver injuries[J]. Toxicology, 2004, 196(1/2): 87-93.
- [25] HASAN T. Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver[J]. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48(10): 2741-2746.
- [26] 曹炜, 尉亚辉, 杨建雄. 蜂胶对氧自由基和四氧嘧啶致小鼠肝脏损伤的保护作用[J]. 中草药, 2001, 32(11): 1013-1015.
- [27] 游宇, 卢放根, 刘小伟, 等. 脂多糖诱发肝损伤机理的初步研究[J]. 中国医药导报, 2007, 12(4): 27-30.
- [28] MAHRAN L G, EL-KHATIB A S, AGHA A M, et al. The protective effect of aqueous propolis extract on isolated rat hepatocytes against carbon tetrachloride toxicity[J]. Drugs Exp Clin Res, 1996, 22(6): 309-316.
- [29] BANSKOTA A H, TEZUKA Y, ADUYANA I K, et al. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2000, 72(1/2): 239-246.
- [30] BANSKOTA A H, TEZUKA Y, ADNYANA I K, et al. Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis[J]. Phytomedicine, 2001, 8(1): 16-23.
- [31] 徐颖, 雷明吉, 程诚. 蜂胶与蜂胶黄酮[J]. 食品工业, 2005(3): 17-20.
- [32] 顾青, 张燕萍, 钟立人. 蜂胶中有效成分提取工艺研究[J]. 浙江农业学报, 2001, 13(3): 161-164.
- [33] LEE K J, CHOI J H, KHANAL T, et al. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice[J]. Toxicology, 2008, 248(1): 18-24.
- [34] KUS I, COLAKOGLU N, PEKMEZ H, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats[J]. Acta Histochemica, 2004, 106(4): 289-297.
- [35] KART A, CIQREMIS Y, KARAMAN M, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rabbit[J]. Experimental and Toxicologic Pathology, 2010, 62(1): 45-52.
- [36] ASHWAG A, ALBUKHARI H G, HESHAM A, et al. Caffeic acid phenethyl ester protects against tamoxifen-induced hepatotoxicity in rats [J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47(7): 1689-1695.
- [37] SAAVEDRA-LOPES M, FERNANDO S, LEANDRA N Z, et al. The protective effect of cape on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Journal of Surgical Research, 2008, 150(2): 271-277.
- [38] CHEN Xin. Protective effects of quercetin on liver injury induced by ethanol[J]. Pharmacogn Mag, 2010, 22(6): 135-141.
- [39] 刘爽, 姚平, 宋毅, 等. 槲皮素对酒精性肝损伤的防护作用及其与 I 型血红素氧化酶关系的研究[J]. 营养学报, 2009, 31(1): 83-88.
- [40] de DAVID C, RODRIGUES G, BONA S, et al. Role of quercetin in preventing thioacetamide-induced liver injury in rats[J]. Toxicol Pathol, 2011, 39(6): 949-957.
- [41] TOKYOL C, YILMAZ S, KAHRAMAN A, et al. The effects of desferrioxamine and quercetin on liver injury induced by hepatic ischaemia-reperfusion in rats[J]. Acta Chir Belg, 2006, 106(1): 68-72.
- [42] CHEN Chingshyang, WU Chihhsiung, LAI Yenchun, et al. NF- κ B-activated tissue transglutaminase is involved in ethanol-induced hepatic injury and the possible role of propolis in preventing fibrogenesis[J]. Toxicology, 2008, 246(2/3): 148-157.
- [43] PUSHPAVALI G, KALAIARASI P, VEERAMANI C, et al. Effect of chrysin on hepatoprotective and antioxidant status in D-gal actosamine-induced hepatitis in rats[J]. European Journal of Pharmacology, 2010, 631(1/3): 36-41.
- [44] SATHIAVELU J, SENAPATHY G J, DEVARAJ R, et al. Hepatoprotective effect of chrysin on prooxidant-antioxidant status during ethanol-induced toxicity in female albino rats[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2009, 61(6): 809-817.
- [45] BASNET P, MATSUSHIGE K, HASE K, et al. Potent antihepatotoxic activity of dicaffeoyl quinic acids from propolis[J]. Biol Pharm Bull, 1996, 19(4): 655-657.
- [46] HOLLANDS I, MANDADO S, DOMINGUES C. Demostración ultraestructural del efecto citohepatoprotector del propolis[J]. Rev Cubana Cienc Vet, 1991, 22: 85-90.