·综述·

DOI：10.12449/JCH260130

大黄素防治慢性肝病作用机制的研究现状

陈雅洁[1]，王 昕[1]，武云娟[1]，苏 莹[1]，王钰涵[2]，张金雪[1]，姚 凝[3]，秦 英[1]，左小宁[1]

1甘肃中医药大学中西医结合学院，兰州 730000
2苏州大学苏州医学院，江苏 苏州 215123
3甘肃中医药大学第一临床医学院，兰州 730000

通信作者：王昕，doctor.xw001@hotmail.com（ORCID：0009-0006-7021-5279）；姚凝，doctor.ny001@hotmail.com（ORCID：0009-0009-4505-8074）

摘要：慢性肝病是指肝脏因长期受到各种损伤，出现持续时间超过6个月且不可逆性病理改变的疾病。大黄素（EMO）是一种来源于大黄的天然蒽醌衍生物，其药理作用已被广泛研究，表现出多种生物特性并涉及多个信号分子和途径。目前针对慢性肝病的治疗方案以西药或手术治疗为主，由于副作用、高成本等多种原因，治疗推进受限。EMO因其天然来源和疗效，在治疗慢性肝病方面具有独特的优势，现已成为研究热点。本文通过总结梳理EMO对慢性肝病的治疗作用并探讨其机制，以期为慢性肝病的中医药治疗与临床药物研发提供一定的科学依据。

关键词：大黄素；肝疾病；信号传导

基金项目：国家自然科学基金（82160845）；甘肃省自然科学基金（25JRRA254，20JR5RA181）；甘肃省中医药高水平重点科研项目（GZKZ2024-36）；甘肃中医药大学引进人才科研启动基金（2024-YJRC-01）；甘肃省教育厅高等教育创新基金项目（2021B-173）；甘肃省兰州市城关区科技计划项目（2021-2-5）；甘肃中医药大学中医药科学研究与创新基金资助项目（KCZD2018-1）；甘肃中医药大学研究生创新创业基金项目（2025CXCY-008）

Current status of research on the mechanism of action of emodin in the prevention and treatment of chronic liver diseases

CHEN Yajie[1]，*WANG Xin*[1]，*WU Yunjuan*[1]，*SU Ying*[1]，*WANG Yuhan*[2]，*ZHANG Jinxue*[1]，*YAO Ning*[3]，*QIN Ying*[1]，*ZUO Xiaoning*[1]

1. College of Integrative Chinese and Western Medicine，Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou 730000，China；2. Suzhou Medical College，Soochow University，Suzhou，Jiangsu 215123，China；3. The First Clinical Medicine College，Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou 730000，China

Corresponding authors：WANG Xin，doctor.xw001@hotmail.com（ORCID：0009-0006-7021-5279）；YAO Ning，doctor.ny001@hotmail.com（ORCID：0009-0009-4505-8074）

Abstract：Chronic liver diseases are a group of diseases in which the liver is subjected to a variety of injuries over a long period of time，resulting in irreversible pathological changes that last longer than 6 months. Emodin（EMO）is a natural anthraquinone derivative derived from Rheum officinale，and its pharmacological effect has been extensively studied，exhibiting a variety of biological properties and involving multiple signaling molecules and pathways. Western medicine or surgical treatment is currently the main treatment regimen for chronic liver diseases，and the advance in treatment is limited by various reasons such as side effects and high costs. Due to its natural origin and efficacy，EMO has unique advantages in the treatment of chronic liver diseases and has now become a research hotspot. This article summarizes the therapeutic effect of EMO on chronic liver diseases and its mechanism，in order to provide a certain scientific basis for the traditional Chinese medicine treatment of chronic liver diseases and the development of drugs in clinical practice.

Key words：Emodin；Liver Diseases；Signal Transduction

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82160845); Natural Science Foundation of Gansu Province (25JRRA254, 20JR5RA181); Traditional Chinese Medicine High Level Key Scientific Research Project of Gansu Province (GZKZ2024-36); Scientific Research Start-up Fund for Introduced Talent of Gansu University of Chinese Medicine (2024-YJRC-01); Higher Education Innovation Foundation Project of Gansu Provincial Department of Education (2021B-173); Science and Technology Plan Project of Chengguan District, Lanzhou City, Gansu Province (2021-2-5); Foundation of Scientific Research and Innovation of TCM of Gansu University of Chinese Medicine (KCZD2018-1); Graduate Innovation and Entrepreneurship Fund of Gansu University of Chinese Medicine (2025CXCY-008)

慢性肝病是一类以肝脏长期炎症、坏死和纤维化为特征的疾病，是导致慢性疾病死亡的主要原因之一，占全球死亡人数的4%[1]。慢性肝病具有多种发病原因，包括酗酒、肥胖、代谢疾病、病毒性肝炎和自身免疫异常等[2]。其中，脂质代谢异常是最主要因素，其引发的代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease，MAFLD)是慢性肝病发生发展的起始，加之与胰岛素抵抗、促炎与抑炎的失衡、氧化应激及不同程度的肝纤维化等因素相互作用，可进一步发展为肝硬化、肝衰竭，最终发展为肝癌。

大黄素(emodin，EMO)是一种从中药大黄中提取的天然蒽醌类化合物，在蓼科、豆科和鼠李科等植物科(包括虎杖、何首乌、决明子)中含量丰富，具有广泛的药理作用[3]。既往研究表明，EMO具有保肝作用，在治疗慢性肝病的作用机制中表现出多种生物学特性，涉及多个信号分子和途径，可用于治疗不同阶段的肝脏疾病，包括肝炎、脂肪肝、肝纤维化、肝硬化和肝癌[4-6]。本文系统梳理EMO对于慢性肝病的治疗作用，并探讨其机制(图1)，以期为慢性肝病的中医药治疗与临床药物研发提供一定的科学依据。

1 EMO治疗慢性肝病的作用机制

1.1 抗炎 核因子κB(nuclear factor-κB，NF-κB)信号通路是参与炎症调控的经典通路之一。NF-κB是生产和释放多种炎症细胞的关键转录因子，EMO可降低其活性，从而抑制白细胞介素(interleukin，IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α，TNF-α)等促炎因子的产生[7]。IκB激酶是IκBα降解的催化剂，IκBα是该通路的关键负调节因子。EMO通过抑制IκB激酶β亚基活性，进而抑制IκBα降解，防止NF-κB入核[8]。p65/p50复合体是NF-κB核转录因子的主要形式，EMO可抑制其形成，导致NF-κB入核的数量减少，从而抑制基因转录[9]。

含pyrin结构域(pyrin domain，PYD)的NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3)炎症小体是先天免疫系统的关键组成部分。NF-κB介导pro-IL-1β、pro-IL-18和NLRP3转录上调后激活炎性小体。EMO可抑制NLRP3活化，阻断第一步过程[10]。作为炎性小体组装的关键步骤，PYD相互作用促进NLRP3寡聚化、凋亡相关斑点样蛋白斑点形成和半胱氨酸天冬氨酸酶-1激活，EMO可选择性地破坏凋亡相关斑点样蛋白聚合和炎性小体组装，并间接抑制半胱氨酸天冬氨酸酶-1活化，完成对NLRP3的第二步阻断[11]。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-aktivierter protein kinase，MAPK)信号通路同样参与炎症反应。其中，p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase，p38)/c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase，JNK)统称为应激激活蛋白激酶，核心调控炎症反应。EMO可直接阻断p38/JNK磷酸化以抑制MAPK信号通路，减轻炎症反应[12]。

1.2 调控脂质代谢 腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK)信号通路在脂质代谢调控中发挥关键作用。AMPK是参与调节脂质代谢和三磷酸腺苷平衡的“能量传感器”，其关键上游激酶肝脏激酶B1可被EMO激活，进而提高三磷酸腺苷水平及AMPK活性。乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase，ACC)是AMPK的主要下游底物，EMO降低可其表达水平，减少脂肪酸的生物合成[13]。

固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1，SREBP1)为脂质稳态调控的核心转录因子，EMO可显著降低其表达，抑制脂肪酸合成酶(fatty acid synthase，FASN)、ACC水平[14]。

过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator-activated receptor α，PPARα)信号通路是调控脂质代谢的核心环节。肉碱脂酰转移酶-1(carnitine palmitoyltransferase 1，CPT-1)是参与脂肪酸氧化的关键酶，酰基辅酶A氧化酶1(acyl-CoA oxidase 1，ACOX1)主要调控脂质代谢，PPARα通路激活后可调控下游CPT-1、

ACOX1等表达，EMO可显著增加PPARα、CPT1A和ACOX1的水平[13]。

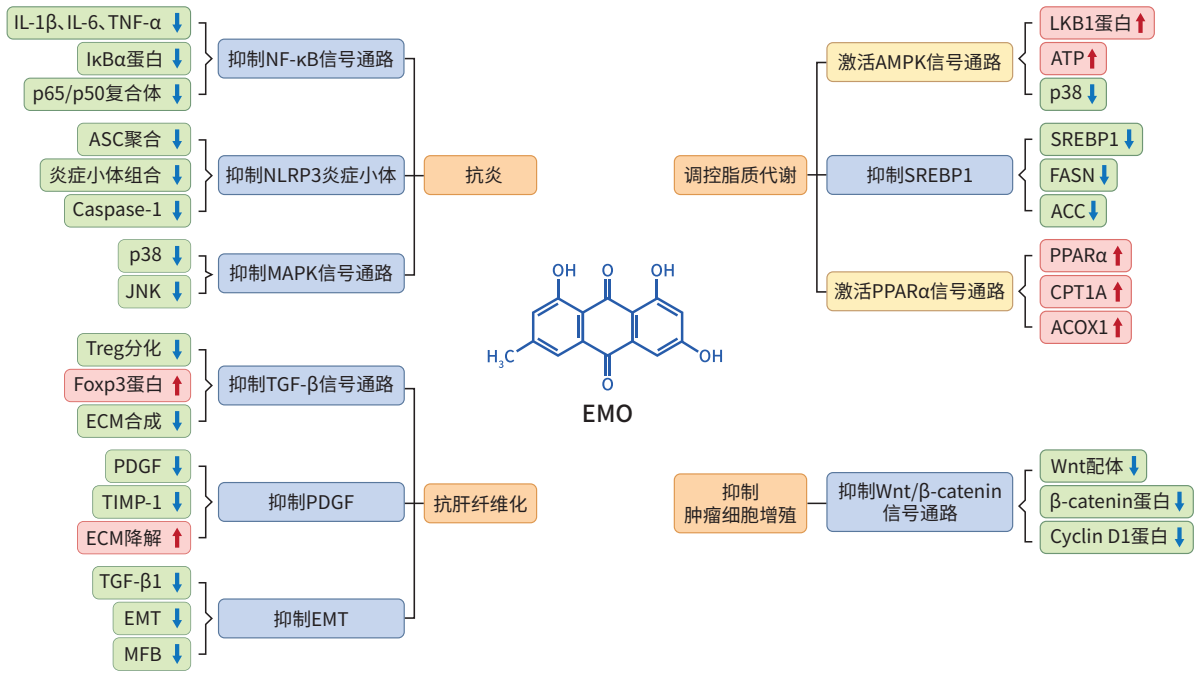
以上三者协同作用，AMPK可磷酸化SREBP1与PPARα，EMO增强AMPK磷酸化程度，抑制SREBP1，增强PPARα活性，达成脂质“合成-分解”平衡[15]。

1.3　抗肝纤维化　转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β信号通路与肝纤维化关系密切。TGF-β具有双重调控功能：一方面，叉头框蛋白P3（forkhead box P3，Foxp3）表达是调节性T细胞（regulatory T，Treg）分化和功能的核心标志，TGF-β通过Smad2/3直接结合Foxp3促进Treg分化，EMO可调控TGF-β/Smad3通路，增强Foxp3水平，改变Treg细胞比例，影响免疫反应。另一方面，TGF-β1是肝纤维化的核心驱动因子，可刺激静息态肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）转化为肌成纤维细胞（myofibroblast，MFB），诱导细胞外基质（extracellular matrix，ECM）分泌，EMO可下调TGF-β1/Smad通路表达，减少ECM合成进而抑制HSC增殖和迁移[16]。

血小板衍生生长因子（PDGF）作为促肝纤维化因子，不仅可直接刺激HSC分裂、增殖及向MFB转化，还可上调基质金属蛋白酶抑制剂-1表达，减少ECM降解，促进肝纤维化进程。EMO可直接降低PDGF水平，下调基质金属蛋白酶抑制剂-1表达，加速ECM降解，从而起到抗肝纤维化的作用[17]。

上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）是MFB的来源，并促进ECM沉积。TGF-β1是EMT的“主开关”，可诱导EMT发生形成新的MFB，并进一步分泌TGF-β1，形成“损伤-EMT-MFB活化-更多损伤”的循环，加剧肝纤维化。EMO可减少TGF-β1对EMT（包括TGF-β1本身）的上调，阻断上述循环以抗肝纤维化[18]。

1.4　抑制肿瘤细胞增殖　Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路具有调节肝脏稳态和抗肿瘤的作用。Wnt配体是该通路的调控枢纽，β-catenin为核心效应分子。在该通路激活状态下，Wnt配体受体结合，促使降解复合物解体，β-catenin免于磷酸化后入核并启动下游靶基因，如细胞周期蛋白D1。EMO可抑制Wnt和β-catenin核转位，阻断细胞周期蛋白D1表达，降低Wnt/β-catenin通路表达水平，抑制肿瘤细胞增殖，诱导细胞凋亡[19]。



注：IL-1β，白细胞介素-1β；IL-6，白细胞介素-6；TNF-α，肿瘤坏死因子-α；IκBα，核因子κB抑制蛋白α；ASC，凋亡相关斑点样蛋白；Caspase-1，半胱氨酸天冬氨酸酶-1；p38，p38丝裂原活化蛋白激酶；JNK，c-Jun氨基末端激酶；Treg，调节性T细胞；Foxp3，叉头框蛋白P3；ECM，细胞外基质；PDGF，血小板衍生生长因子；TIMP-1，基质金属蛋白酶抑制剂-1；TGF-β，转化生长因子β；EMT，上皮间质转化；MFB，肌成纤维细胞；NF-κB，核因子-κB；NLRP3，NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3；MAPK，丝裂原活化蛋白激酶；AMPK，腺苷酸活化蛋白激酶；SREBP1，固醇调节元件结合蛋白1；PPARα，过氧化物酶体增殖物激活受体α；LKB1，肝脏激酶B1；ATP，三磷酸腺苷；FASN，脂肪酸合成酶；ACC，乙酰辅酶A羧化酶；CPT1A，肉碱脂酰转移酶ⅠA；ACOX1，酰基辅酶A氧化酶1；β-catenin，β-连环蛋白；Cyclin D1，细胞周期蛋白D1。

图1　EMO分子式及其治疗慢性肝病的作用机制

Figure 1　Diagram of the molecular formula of EMO and its mechanism of action in the treatment of chronic liver disease

2 EMO对慢性肝病治疗作用的研究

目前，慢性肝病的治疗方案仍以西药或手术治疗为主，然而其副作用显著、治疗成本高及术后并发症发生率高等问题不容忽视，这些问题在一定程度上限制了该类治疗方案的发展。相比之下，EMO因其多靶点、多维度的特点，在治疗慢性肝病方面具有独特优势。

2.1 脂肪肝

2.1.1 *脂肪肝的治疗现状* 脂肪肝是一种复杂的、多病因导致的病理过程，以肝细胞脂肪变性为主要特征[20]，分为MAFLD和酒精性脂肪肝[21]。随着发病率逐年增加，MAFLD已然成为引起慢性肝病的最主要原因[22]，目前，尚未批准用于脂肪肝广泛治疗的确定性药物，尽管美国食品药品监督管理局于2024年3月批准了Rezdiffra（活性成分为resmetirom）用于治疗代谢相关性脂肪性肝炎，但仅限于非肝硬化的成年代谢相关性脂肪性肝炎伴2期/3期纤维化患者，同时需结合运动和饮食。因此，临床仍需积极探索更为理想的治疗药物[23]。

2.1.2 *EMO对脂肪肝的治疗作用* Shen等[24]研究显示，在高脂饮食诱导的野生型和Nr1h4基因敲除小鼠模型中，80 mg/kg EMO不仅可显著降低血清甘油三酯、总胆固醇、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平，并一定程度抑制小鼠体重增加，预防高脂饮食引起的肝损伤；还可通过激活法尼酯X受体/SREBP1c通路，显著改善小鼠肝脏的脂质沉积，调节肝脂肪变性、葡萄糖耐量和胰岛素敏感性，并部分抑制高脂饮食诱导的炎症和氧化应激。Li等[25]将SD大鼠分为对照组、果糖喂养组以及EMO干预的低、中、高剂量（40、80和160 mg/kg）果糖喂养组。结果显示，中、高剂量时，EMO可显著减少果糖喂养大鼠的肝脏脂质积累，与其他两组相比，EMO处理后明显下调了大鼠肝脏中SREBP1c的mRNA水平，降低了葡萄糖调控蛋白78、磷酸化蛋白激酶R样内质网激酶、磷酸化真核翻译起始因子2α亚基、X盒结合蛋白1的表达，表明EMO能够通过内质网应激SREBP1c通路改善果糖诱导的非酒精性脂肪性肝病的脂质积累。Huang等[26]研究表明，EMO可通过MAPK通路下调p38、pERK1/2表达，并通过AMPK通路下调SREBP1c、ACC1、FASN和ATP柠檬酸裂解酶水平，减少小鼠肝脏的脂滴积累。

2.2 肝硬化

2.2.1 *肝硬化的治疗现状* “多重打击假说”指出，多种损伤因素共同作用引起肝脂肪变性，诱发肝细胞损伤和炎症反应，导致脂肪肝发生。随着肝脏免疫微环境炎症反应进行性激活，HSC增殖与活化失控，导致大量ECM沉积，形成肝脏瘢痕组织，此时进入肝纤维化阶段；纤维化相关的再生生态位重塑异常，导致肝细胞增殖与分化受阻，肝脏有效再生能力逐渐丧失，最终发展为肝硬化[27]。

当前，肝硬化的唯一治疗手段是原位肝移植。然而，由于全球范围内肝移植的需求量远大于可接受供体肝脏的可用量，同时受限于高投入成本、免疫排斥风险及术后并发症等原因，临床亟需寻找新的有效且实用的肝移植替代治疗方案[28-29]。近期，干细胞移植[30]及粪菌移植[31-32]等新兴疗法在肝硬化治疗研究中表现出良好的应用潜力。

2.2.2 *EMO对肝硬化的治疗作用* 体内实验中，Guo等[33]首创了EMO联合汉防己甲素的脂质纳米递送系统（E-T/LNPs）。研究结果显示，E-T/LNPs不仅降低了小鼠和斑马鱼的天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白、透明质酸的表达水平，还下调了IL-1β和TGF-β的表达；同时，20 mg/kg的E-T/LNPs可以恢复肝脏的生理功能，并缓解四氯化碳诱导的肝纤维化。Ma等[34]研究显示，在四氯化碳-玉米油溶液诱导的肝硬化SD大鼠模型中，经EMO干预后，大鼠肝组织中肝细胞坏死、排列紊乱情况得到改善，纤维明显减少，血清天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、IL-6、TNF-α、IL-17水平均降低，研究表明EMO缓解肝硬化进程的机制可能与通过Toll样受体4（toll-like receptor 4，TLR4）/NF-κB信号通路改善肝功能、减轻炎症反应有关。

2.3 肝衰竭

2.3.1 *肝衰竭的治疗现状* 肝衰竭是由多种病因引起的临床综合征，其特征是肝功能急性失代偿，常伴有相关的多器官衰竭和高短期病死率。根据“器官功能障碍假说”，肝硬化相关免疫功能障碍和引发的全身炎症是肝衰竭的核心发病机制。细菌易位、坏死性凋亡和焦亡、高氨血症等是肝硬化相关免疫功能障碍发展的重要因素[35]。目前，临床针对该疾病的治疗多为药物支持治疗，与肝硬化所面临的问题一致，肝移植被认为是唯一有效的治疗方法[36]。

2.3.2 *EMO对肝衰竭的治疗作用* Yin等[37]的研究指出，针对脂多糖（50 μg/kg）和D氨基半乳糖胺（800 mg/kg）共同诱导的急性肝损伤小鼠模型，进行EMO预处理（10、30、100 mg/kg）后发现，予以100 mg/kg EMO时小鼠病死率低至40%，EMO预处理以剂量依赖性方式提高了存活率，

有效改善了小鼠因给药被破坏的肝结构及广泛出血、坏死和中性粒细胞浸润等病理改变。体外实验中，EMO被进一步证实可降低TLR4/髓系分化因子2复合体与RAW264.7小鼠TNF-α的表达，进而抑制NF-κB和MAPK等信号通路。既往研究指出，对L02细胞进行40 mmol/L D氨基半乳糖胺干预12 h基础上加入10 μmol/L EMO干预后，肝细胞凋亡率显著降低，SLC2A1、Caspase-3基因表达下调。结果表明，EMO通过调节B细胞淋巴瘤2蛋白和溶质载体家族2成员A1发挥抗凋亡作用，从而减轻D氨基半乳糖所致肝细胞损伤[38]。

2.4 肝癌

2.4.1 肝癌的治疗现状 肝癌是全球癌症相关死亡最常见的原因之一，以慢性肝病和肝硬化为基础[39]，发病本质是“慢性损伤-炎症-纤维化-癌变-转移”的多病因连续过程，包括原癌基因的激活与抑癌基因的失活，共同导致细胞恶性增殖、凋亡抑制，进而发展为肿瘤[40]。肝癌的年病死率约1%[41]，其中肝细胞癌占90%以上[42]。由于发现迟、切除后高复发率、手术和移植的比例低等限制原因[39]，肝癌的治疗方法大多选择度伐利尤单抗联合替西木单抗或单用度伐利尤单抗[43]，以及程序性细胞死亡蛋白1和程序性细胞死亡配体1与细胞结合的免疫检查点抑制剂为核心的免疫治疗[44-45]。然而，以上方案总体有效率仍有限。

2.4.2 EMO对肝癌的治疗作用 为明确EMO对肝细胞癌的作用，Hassan等[46]诱导肝细胞癌大鼠模型后，发现采用最低治疗浓度（40 mg/kg）的EMO可增加大鼠存活率，减少肝结节数量，降低蛋白激酶C、细胞外信号调节激酶5、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶4、基质金属蛋白酶3和血管内皮生长因子的mRNA和蛋白质的表达，以及核因子红系2相关因子2、血红素加氧酶1的mRNA和聚集蛋白聚糖的表达，表明EMO可能通过抑制氧化应激、细胞增殖、侵袭和血管生成等发挥抗肝细胞癌的作用。Qin等[47]在体外实验中对HepG2细胞进行15、30、60 μmol/L的EMO预处理24 h，结果显示，EMO可抑制HepG2细胞增殖，诱导S期和G2/M期停滞，进而促进HepG2细胞凋亡；同时EMO诱导的自噬促进了蜗牛家族转录抑制因子和β-catenin降解，表明EMO通过影响磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和Wnt/β-catenin信号通路抑制EMT。

3 小结与展望

本文系统综述了EMO治疗慢性肝病的作用机制及研究现状，从抗炎、调控脂质代谢、抗肝纤维化和抑制肿瘤细胞增殖等方面，证明了EMO通过多种机制和途径靶向治疗慢性肝病。除保肝作用外，既往研究表明EMO对心血管系统疾病（心肌梗死[48]）、呼吸系统疾病（急性肺损伤[49]）、泌尿系统疾病（肾纤维化[50]）和神经系统疾病（慢性不可预知轻度应激型抑郁[51]）等同样具有保护作用；同时，其在抗溃疡、抗皮肤癌等方面的作用亦被证实[52-53]。

EMO在慢性肝病治疗方面表现出巨大的潜力和应用前景，为充分发挥其治疗潜能，需重点关注以下两个方面：（1）需确定最佳剂量、给药途径和治疗方案，以最大程度地体现EMO的治疗效果；（2）可通过生物活性结合分子结构特性方式，制造生物活性及纯度更高的衍生物，达到同时调节多个靶点、扩大治疗范围的目的。

然而，EMO的治疗应用仍面临诸多挑战：（1）长期大剂量使用EMO可能引起肝毒性等不良反应；（2）作为存在于中药中的天然化合物，EMO结构复杂，难以有效提取，限制了其广泛应用；（3）治疗慢性肝病涉及复杂的生物学机制，需干预多个靶点，这种复杂性限制单一药物发挥疗效；（4）EMO可以同时干预细胞增殖、凋亡、转移和免疫逃逸等多环节以发挥抗肝癌作用，具有巨大治疗潜力，未来需通过更多临床研究验证其安全性和联合用药策略。

总之，为有效和安全地利用EMO及其衍生物治疗慢性肝病，需要采取涵盖各方面的整体策略，从而为中医药防治慢性肝病提供新思路与方向。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：陈雅洁负责设计论文框架及撰写文章；王昕负责拟定写作思路、指导撰写文章与终稿审定；武云娟、王钰涵负责绘制机制图；苏莹、张金雪、秦英、左小宁负责论文修改；姚凝负责指导撰写文章。

参考文献：

[1] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.

[2] FOGLIA B, TURATO C, CANNITO S. Hepatocellular carcinoma: Latest research in pathogenesis, detection and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12224. DOI: 10.3390/ijms241512224.

[3] SEMWAL RB, SEMWAL DK, COMBRINCK S, et al. Emodin-A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities[J]. Phytochemistry, 2021, 190: 112854. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112854.

[4] LI S, MA Y, CHEN W. Active ingredients of Erhuang Quzhi Granules for treating non-alcoholic fatty liver disease based on the NF-κB/NLRP3 pathway[J]. Fitoterapia, 2023, 171: 105704. DOI: 10.1016/j.fitote.2023.105704.

[5] CHEN L, LIANG BY, XIA SW, et al. Emodin promotes hepatic stellate cell senescence and alleviates liver fibrosis via a nuclear receptor (Nur77)-mediated epigenetic regulation of glutaminase 1[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(19): 2577-2598. DOI: 10.1111/bph.16156.
[6] YU LY, QIN JX, ZHANG M, et al. Research progress on the anti-liver cancer mechanism and toxicity of rhubarb anthraquinone[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 6089-6113. DOI: 10.2147/DDDT.S489377.
[7] LIU MH, ZHANG LH, MA QL, et al. Effects of emodin based on PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway in rats with non-alcoholic steatohepatitis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(3): 1428-1432.
刘鸣昊, 张丽慧, 马庆亮, 等. 基于PI3K/AKT/NF-κB信号传导通路探讨大黄素对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1428-1432.
[8] TU YJ, TAN B, JIANG L, et al. Emodin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by activating autophagy in RAW 264.7 cells[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(5): 345-352. DOI: 10.1007/s11655-020-3477-9.
[9] LIU X, WEI W, WU YZ, et al. Emodin treatment of papillary thyroid cancer cell lines in vitro inhibits proliferation and enhances apoptosis via downregulation of NF-κB and its upstream TLR4 signaling[J]. Oncol Lett, 2023, 26(6): 514. DOI: 10.3892/ol.2023.14101.
[10] JIANG N, LI ZX, LUO YL, et al. Emodin ameliorates acute pancreatitis-induced lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2): 857. DOI: 10.3892/etm.2021.10289.
[11] FU W, LIU SC, XU TX, et al. Emodin inhibits NLRP3 inflammasome activation and protects against sepsis via promoting FUNDC1-mediated mitophagy[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(8): 3631-3648. DOI: 10.7150/ijbs.110904.
[12] LEE JS, KIM HJ, NGUYEN TTH, et al. Emodin 8-O-glucoside primes macrophages more strongly than emodin aglycone via activation of phagocytic activity and TLR-2/MAPK/NF-κB signalling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106936. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106936.
[13] BEI YF, TIA B, LI YZ, et al. Anti-influenza a virus effects and mechanisms of emodin and its analogs via regulating PPARα/γ-AMPK-SIRT1 pathway and fatty acid metabolism[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9066938. DOI: 10.1155/2021/9066938.
[14] LIU S, LUO XH, LIU YF, et al. Emodin exhibits anti-acne potential by inhibiting cell growth, lipogenesis, and inflammation in human SZ95 sebocytes[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 21576. DOI: 10.1038/s41598-023-48709-x.
[15] WANG SJ, LI XJ, GUO HL, et al. Emodin alleviates hepatic steatosis by inhibiting sterol regulatory element binding protein 1 activity by way of the calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-AMP-activated protein kinase-mechanistic target of rapamycin-p70 ribosomal S6 kinase signaling pathway[J]. Hepatol Res, 2017, 47(7): 683-701. DOI: 10.1111/hepr.12788.
[16] WANG XL, NIU CG, ZHANG XJ, et al. Emodin suppresses activation of hepatic stellate cells through p38 mitogen-activated protein kinase and Smad signaling pathways in vitro[J]. Phytother Res, 2018, 32(12): 2436-2446. DOI: 10.1002/ptr.6182.
[17] ZHANG BB. Therapeutic effects and mechanisms of emodin on alcoholic liver fibrosis[D]. Luoyang: Henan University of Science and Technology, 2022. DOI: 10.27115/d.cnki.glygc.2022.001056.
张兵兵. 大黄素对酒精性肝纤维化的治疗作用及机制研究[D]. 洛阳: 河南科技大学, 2022. DOI: 10.27115/d.cnki.glygc.2022.001056.
[18] LIU Q, HODGE J, WANG JF, et al. Emodin reduces breast cancer lung metastasis by suppressing macrophage-induced breast cancer cell epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation[J]. Theranostics, 2020, 10(18): 8365-8381. DOI: 10.7150/thno.45395.
[19] MA WJ, LIU F, YUAN LY, et al. Emodin and AZT synergistically inhibit the proliferation and induce the apoptosis of leukemia K562 cells through the EGR1 and the Wnt/β-catenin pathway[J]. Oncol Rep, 2020, 43(1): 260-269. DOI: 10.3892/or.2019.7408.
[20] WIBAWA IDN, MARIADI IK, SOMAYANA G, et al. Diabetes and fatty liver: Involvement of incretin and its benefit for fatty liver management[J]. World J Diabetes, 2023, 14(5): 549-559. DOI: 10.4239/wjd.v14.i5.549.
[21] HAYAT U, SIDDIQUI AA, FARHAN ML, et al. Genome editing and fatty liver[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1396: 191-206. DOI: 10.1007/978-981-19-5642-3_13.
[22] ZHANG H, ZHU HW, WU S, et al. Assessment of the purity of IMM-H014 and its related substances for the treatment of metabolic-associated fatty liver disease using quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17508. DOI: 10.3390/ijms242417508.
[23] NOUREDDIN M, CHARLTON MR, HARRISON SA, et al. Expert panel recommendations: Practical clinical applications for initiating and monitoring resmetirom in patients with MASH/NASH and moderate to noncirrhotic advanced fibrosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(12): 2367-2377. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.003.
[24] SHEN CP, PAN ZS, WU SC, et al. Emodin palliates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice via activating the farnesoid X receptor pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114340. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114340.
[25] LI XJ, XU ZM, WANG SJ, et al. Emodin ameliorates hepatic steatosis through endoplasmic reticulum-stress sterol regulatory element-binding protein 1c pathway in liquid fructose-feeding rats[J]. Hepatol Res, 2016, 46(3): E105-E117. DOI: 10.1111/hepr.12538.
[26] HUANG C, ZHANG YQ, XU YJ, et al. Prepared radix polygoni multiflori and emodin alleviate lipid droplet accumulation in nonalcoholic fatty liver disease through MAPK signaling pathway inhibition[J]. Aging, 2024, 16(3): 2362-2384. DOI: 10.18632/aging.205485.
[27] JINDAL A, JAGDISH RK, KUMAR A. Hepatic regeneration in cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(2): 603-616. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.029.
[28] MANJUNATHAN R, VARGHESE D. A mechanistic overview on liver fibrogenesis[J]. Recent Res Endocrinol Metabol Dis, 2021, 3(1): 7-22. DOI: 10.2174/2666253103666210521162841.
[29] PEARSON J, THOMSON E. Decompensated liver cirrhosis[J]. Anaesth Intensive Care Med, 2024, 25(1): 42-47. DOI: 10.1016/j.mpaic.2023.10.006.
[30] HOANG DM, PHAM PT, BACH TQ, et al. Stem cell-based therapy for human diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 272. DOI: 10.1038/s41392-022-01134-4.
[31] Viral Hepatitis Group of Professional Committee of Liver Disease (Combined Traditional Chinese and Western Medicine) of Chinese Research Hospital Association, Zhejiang Provincial Key Laboratory for Accurate Diagnosis and Treatment of Chronic Liver Diseases. Guidelines for fecal microbiota transplantation therapy in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(3): 424-431. DOI: 10.12449/JCH250306.
中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会病毒性肝炎学组, 浙江省慢性肝病重症化精准诊治与规模转化重点实验室. 肝硬化患者粪菌移植治疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 424-431. DOI: 10.12449/JCH250306.
[32] HE YF, WANG JC, WU FF, et al. Research progress of fecal bacteria transplantation in hepatobiliary and pancreatic surgery[J/OL]. Chin J Hepat Surg (Electronic Edition), 2025, 14(4): 646-653. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025.04.023.
何勇飞, 王继才, 吴芬芳, 等. 粪菌移植在肝胆胰外科领域研究进展[J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2025, 14(4): 646-653. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025.04.023.
[33] GUO YR, SONG JW, LIU YS, et al. Study on the hepatotoxicity of emodin and its application in the treatment of liver fibrosis[J]. Molecules, 2024, 29(21): 5122. DOI: 10.3390/molecules29215122.
[34] MA QY, PAN GZ. Improvement effect of rhodopsin on the hepatic function and intestinal mucosal barrier damage in cirrhotic rats[J]. Int J Lab Med, 2025, 46(8): 960-964. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.08.012.

马琦阳, 潘高展. 大黄素对肝硬化大鼠肝功能及肠黏膜屏障损伤的改善作用[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(8): 960-964. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.08.012.
[35] SAEIDINEJAD M, ELSHABRAWI A, SRIPHOOSANAPHAN S, et al. Novel therapeutic approaches in treatment of acute-on-chronic liver failure[J]. Semin Liver Dis, 2023, 43(4): 429-445. DOI: 10.1055/s-0043-1776773.
[36] MAIWALL R, KULKARNI AV, ARAB JP, et al. Acute liver failure[J]. Lancet, 2024, 404(10454): 789-802. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00693-7.
[37] YIN XR, GONG X, JIANG R, et al. Emodin ameliorated lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure by blockade of TLR4/MD2 complex expression in D-galactosamine-sensitized mice[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(1): 66-72. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.08.018.
[38] YIN RY, WEI FL, HU JH. Emodin improves L02 cell damage caused by D-GalN[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2023, 33(5): 427-429. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.005.011.
尹瑞英, 魏飞力, 胡建华. 大黄素改善D氨基半乳糖胺造成的L02细胞损伤[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(5): 427-429. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.005.011.
[39] CAI YX, WANG WW, JIAO QL, et al. Nanotechnology for the diagnosis and treatment of liver cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 13805-13821. DOI: 10.2147/IJN.S490661.
[40] ZHAO L, GUO ZQ, YANG Y, et al. Research advances in liver cancer organoids[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(7): 1486-1492. DOI: 10.12449/JCH240730.
赵丽, 郭梓琪, 杨勇, 等. 肝癌类器官的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1486-1492. DOI: 10.12449/JCH240730.
[41] MARENGO A, ROSSO C, BUGIANESI E. Liver cancer: Connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis[J]. Annu Rev Med, 2016, 67: 103-117. DOI: 10.1146/annurev-med-090514-013832.
[42] ANWANWAN D, SINGH SK, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.
[43] SANGRO B, CHAN SL, KELLEY RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Oncol, 2024, 35(5): 448-457. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.02.005.
[44] HAO LY, LI SH, DENG JL, et al. The current status and future of PD-L1 in liver cancer[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1323581. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1323581.
[45] ZHU Y, ZHAO Z, XU D, et al. Progress and prospect of immune checkpoint inhibitors in the treatment of hepatocellular carcinoma[J/OL]. Chin J Hepat Surg (Electronic Edition), 2024, 13(1): 5-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.01.002.
朱迎, 赵征, 许达, 等. 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的进展与展望[J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2024, 13(1): 5-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.01.002.
[46] HASSAN HM, HAMDAN AM, ALATTAR A, et al. Evaluating anticancer activity of emodin by enhancing antioxidant activities and affecting PKC/ADAMTS4 pathway in thioacetamide-induced hepatocellular carcinoma in rats[J]. Redox Rep, 2024, 29(1): 2365590. DOI: 10.1080/13510002.2024.2365590.
[47] QIN BY, ZENG ZL, XU JL, et al. Emodin inhibits invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells via regulating autophagy-mediated degradation of snail and β-catenin[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 671. DOI: 10.1186/s12885-022-09684-0.
[48] YAO Y, SHAO FQ, PENG XF, et al. Emodin in situ delivery with Pluronic F-127 hydrogel for myocardial infarction treatment: Enhancing efficacy and reducing hepatotoxicity[J]. Life Sci, 2024, 354: 122963. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122963.
[49] XIE P, YAN LJ, ZHOU HL, et al. Emodin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the JNK/Nur77/c-Jun signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 717271. DOI: 10.3389/fphar.2022.717271.
[50] YANG F, DENG L, LI JP, et al. Emodin retarded renal fibrosis through regulating HGF and TGFβ-smad signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 3567-3575. DOI: 10.2147/DDDT.S245847.
[51] ZENG P, WANG XM, YE CY, et al. Mechanistic insights into the antidepressant effect of emodin: An integrated systems pharmacology study and experimental validation[J]. Aging, 2021, 13(11): 15078-15099. DOI: 10.18632/aging.203072.
[52] XU YY, ZHU M, WU J, et al. A mannitol-modified emodin nano-drug restores the intestinal barrier function and alleviates inflammation in a mouse model of DSS-induced ulcerative colitis[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 98. DOI: 10.1186/s13020-023-00801-0.
[53] NOWAK-PERLAK M, BROMKE MA, ZIÓŁKOWSKI P, et al. The comparison of the efficiency of emodin and Aloe-emodin in photodynamic therapy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6276. DOI: 10.3390/ijms23116276.

收稿日期：2025-06-04；**录用日期：**2025-06-26
本文编辑：王莹

引证本文：CHEN YJ, WANG X, WU YJ, et al. Current status of research on the mechanism of action of emodin in the prevention and treatment of chronic liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 228-234.
陈雅洁, 王昕, 武云娟, 等. 大黄素防治慢性肝病作用机制的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 228-234.