·综述·

DOI: 10.12449/JCH260728

黄酮类化合物抗肝纤维化的作用机制及其相关信号通路

国文萱, 刘红梅, 金哲洙, 李成浩

延边大学附属医院消化内科, 吉林 延吉 133000

通信作者: 李成浩, jiaoyanshi08@163.com (ORCID: 0000-0002-9614-410X); 金哲洙, jinzz1021@163.com (ORCID: 0009-0002-9591-1060)

摘要: 肝纤维化发病率持续居高不下且缺乏特异性治疗药物,严重威胁人类健康。黄酮类化合物作为一类广泛存在于植物中的天然活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗纤维化等多重生理功能,其抗肝纤维化作用已得到大量研究证实。在作用机制层面,黄酮类化合物可通过抑制肝星状细胞增殖分化并促进其凋亡、调控自噬水平、减少细胞外基质形成、调节肝星状细胞铁代谢等方式靶向肝星状细胞功能;同时可抑制肝脏慢性炎症反应、改善氧化应激状态、调节肠道菌群平衡及阻断上皮间质转化进程,多维度阻断纤维化进展。在信号通路层面,黄酮类化合物主要通过调控转化生长因子β1/母系抗十五表态蛋白同源物、Janus激酶/信号转导与转录激活因子等信号通路的异常激活,发挥抗纤维化效应。本文通过梳理黄酮类化合物抗肝纤维化的研究进展,以期为深入挖掘其药用潜力提供理论依据。

关键词: 肝纤维化; 类黄酮物质; 信号传导

基金项目: 吉林省科技厅自然科学基金项目(YDZJ202301ZYTS203); 吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20191143KJ)

Mechanism of action of flavonoids in the treatment of hepatic fibrosis and related signaling pathways

Guo Wenxuan, Liu Hongmei, Jin Zhezhu, Li Chenghao

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China

Corresponding authors: Li Chenghao, jiaoyanshi08@163.com (ORCID: 0000-0002-9614-410X); Jin Zhezhu, jinzz1021@163.com (ORCID: 0009-0002-9591-1060)

Abstract: The incidence rate of hepatic fibrosis remains at a high level, and there is still a lack of specific therapeutic drugs, posing a serious threat to human health. As a type of natural active components widely present in plants, flavonoids have multiple physiological functions such as antioxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic activities, and a large number of studies have confirmed the anti-hepatic fibrosis effect of flavonoids. As for the mechanism of action, flavonoids can target the functions of hepatic stellate cells by inhibiting their proliferation and differentiation, promoting their apoptosis, regulating the level of autophagy, reducing the formation of extracellular matrix, and regulating iron metabolism in hepatic stellate cells, and meanwhile, they can inhibit chronic liver inflammatory response, improve oxidative stress status, regulate intestinal flora balance, and block epithelial-mesenchymal transition, thereby blocking the progression of fibrosis through multiple dimensions. At the level of signaling pathways, flavonoids mainly exert an anti-fibrotic effect by regulating the abnormal activation of the signaling pathways such as transforming growth factor-β1/Smad, Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, nuclear factor-kappa B, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, mitogen-activated protein kinase, Wnt/β-catenin, and adenosine 5′-monophosphate-activated protein kinase. This article summarizes the research advances in the anti-fibrotic effect of flavonoids, in order to provide a theoretical basis for further exploring their medicinal potential.

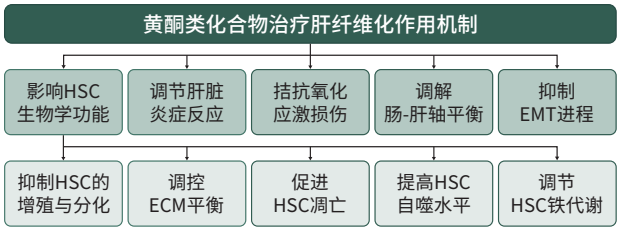
Key words: Hepatic Fibrosis; Flavonoids; Signal Transduction

Research funding: Natural Science Foundation Project of Jilin Provincial Department of Science and Technology (YDZJ202301ZYTS203); Science and Technology Research Project of Jilin Provincial Department of Education (JJKH20191143KJ)

肝纤维化是病毒性肝炎、酒精性肝病、代谢性肝病、免疫性肝病等多种慢性肝病进展的必经病理进程。近年来，其发病率在全球范围内呈上升趋势，已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。我国肝纤维化高危人群的数量庞大，相关疾病负担日益凸显，亟需引起高度重视[1]。目前临床治疗中，除肝移植外尚无针对肝纤维化的特效治疗药物，现有干预手段多以去除病因为主，难以有效逆转纤维化进程。因此，深入挖掘安全有效的抗肝纤维化药物，延缓甚至逆转肝纤维化进程，对于改善患者生存质量、降低终末期肝病病死率具有重要意义。

黄酮类化合物是一类具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤及抗纤维化作用的天然化合物，广泛存在于植物中。根据其碳结构和氧化程度，可分为黄酮醇、黄烷酮、异黄酮、黄烷醇、查尔酮、花青素等多个亚型。随着黄酮类化合物在现代医学中的深入研究，其在抗肝纤维化中的作用被进一步证实。本文系统梳理国内外关于黄酮类化合物抗肝纤维化的研究进展，重点综述其作用机制和相关通路，为深入挖掘黄酮类化合物的应用潜力及其在治疗肝纤维化方面的潜在价值提供理论依据。

1 黄酮类化合物治疗肝纤维化的作用机制（图1）



注：HSC，肝星状细胞；ECM，细胞外基质；EMT，上皮间质转化。

图1 黄酮类化合物治疗肝纤维化生物学功能示意图

Figure 1 Schematic diagram of biological functions of flavonoids in the treatment of hepatic fibrosis

1.1 黄酮类化合物对肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）生物活性及功能的影响

肝纤维化是由病毒感染、酒精相关性肝病、非酒精性脂肪性肝病等多种慢性肝病引发的病理性伤口愈合反应，其核心病理特征为细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度合成与异常沉积，且肝实质细胞再生功能持续受损。若病情未得到及时有效干预，将逐步进展为肝硬化，甚至诱发肝癌。HSC的活化是肝纤维化发生发展的核心病理环节，亦是ECM的主要来源细胞。当多种致病因素导致肝细胞损伤时，受损肝细胞会释放转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）、白细胞介素（interleukin，IL）6等炎症因子，此类因子可作用于静息状态的HSC，诱导其活化并转化为肌成纤维细胞表型。活化后的HSC会大量分泌胶原蛋白（Collagen）Ⅰ、Collagen Ⅲ等ECM成分，打破ECM生成与降解的动态平衡，最终引发异常的病理性伤口愈合反应。因此，靶向抑制HSC的增殖与活化、促进活化态HSC凋亡，已成为临床干预及治疗肝纤维化的关键策略与核心靶点。

1.1.1 *黄酮类化合物抑制HSC的增殖与分化* 蔓越莓来源的花青素是一类广泛存在于植物中的水溶性天然色素，隶属于黄酮类化合物的衍生亚类——花色苷类，其能够靶向干预HSC增殖、分化及纤维化标志物合成的关键通路，通过阻断HSC活化进程，实现对肝纤维化的抑制效应[2]。高晓阳等[3]采用不同浓度槲皮素作用于大鼠HSC的实验结果显示，槲皮素能够抑制HSC活性，降低纤维化标志物平滑肌肌动蛋白α（smooth muscle actin α，α-SMA）、Collagen Ⅰ的表达水平，进而发挥抗肝纤维化的作用。同时，槲皮素可通过上调微RNA-146调控磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）信号通路进一步阻断HSC的增殖与分化，延缓肝纤维化进展。表没食子酸儿茶素是儿茶素的主要成分，属于黄酮类化合物中的黄烷-3-醇亚类，具有广泛的生物学特性。表没食子酸儿茶素可能通过上调小窝蛋白-1并抑制Wnt信号通路激活，进而抑制人HSC系（LX-2）的增殖与分化[4]。由此可知，花青素、槲皮素与表没食子酸儿茶素可通过抑制HSC的增殖与分化，实现抗肝纤维化的目的。

1.1.2 *黄酮类化合物靶向HSC调控ECM平衡* 在进展性肝慢性损伤中，ECM的生成与降解平衡状态被打破，导致其大量沉积，这是肝纤维化的重要病理特征。活化的HSC可通过诱导ECM、α-SMA、层粘连蛋白及纤维连接蛋白的表达，促使肝脏发生纤维化。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）和基质金属蛋白酶组织抑制因子（tissue inhibitor of matrix metalloproteinase，TIMP）作为蛋白水解酶家族，亦参与ECM的产生和降解，ECM过度生成与MMP/TIMP的失衡密切相关[5]。毛蕊异黄酮是一种天然的异黄酮类化合物，其可通过抑制HSC的活化，从而抑制ECM的生成；亦可以显著促进MMP-1的表达和抑制TIMP-1的表达，通过MMP/TIMP调节ECM平衡[6]。水飞蓟素因显著的保肝活性成为黄酮类化合物中研究与应用较为广泛的一类，其能通过调控MMP-2、MMP-9的表达，同时影响TIMP的抑制作用，进

而调节ECM的降解进程[7]。由此可知，毛蕊异黄酮与水飞蓟素可通过调控ECM的合成与降解平衡，抑制其异常沉积，最终发挥抗肝纤维化的作用。

1.1.3 黄酮类化合物促进HSC凋亡 木犀草素是一种天然的黄酮醇类化合物，韩志强等[8]通过TGF-β1诱导LX-2建立肝纤维化细胞模型，并给予不同浓度木犀草素干预处理。实验结果显示，木犀草素可显著抑制HSC的胶原蛋白分泌功能，同时有效促进HSC凋亡，发挥抗纤维化作用。金合欢素是天然黄酮类化合物中功能多样、应用场景较广的一种，其可通过胱天蛋白酶依赖性途径及胱天蛋白酶非依赖性途径的双重调控，诱导HSC凋亡，进而改善肝纤维化病理进程[9]。柚皮素是一类天然的二氢黄酮类化合物，隶属于黄酮类化合物的重要亚群，对LX-2具有显著的促凋亡活性。其作用机制主要依赖于对凋亡相关分子表达谱的精准调控，具体表现为：可有效诱导LX-2凋亡并提升细胞凋亡率，同时显著下调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白的表达水平，并同步上调促凋亡蛋白Bax及活化型胱天蛋白酶3的表达[10]。综上所述，木犀草素、金合欢素及柚皮素可能通过促进HSC凋亡，进而影响肝纤维化的发生发展。

1.1.4 黄酮类化合物提高HSC自噬水平 HSC自噬是肝纤维化发生发展的核心调控环节，其通过调控HSC的活化、增殖、凋亡及ECM代谢，深刻影响肝纤维化进程。正常肝脏中HSC处于静息状态，以储存脂滴为主要特征。当肝脏受损时，HSC启动自噬程序，通过自噬降解胞内脂滴，使其分化为肌成纤维细胞表型。活化后的HSC大量增殖并过量分泌ECM，形成肝纤维化的“细胞基础”。染料木黄酮又称金雀异黄酮，是一种天然的异黄酮类化合物，其作用于大鼠HSC系（HSC-T6）后，细胞中活化标志蛋白α-SMA、Collagen Ⅰ的表达水平显著降低；同时，自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链3（microtubule-associated protein light chain 3，LC3）Ⅱ的表达水平显著升高，而泛素结合蛋白p62/SQSTM1的水平显著降低。进一步加入过氧化物酶体增殖物激活受体γ抑制剂后，HSC中LC3 Ⅱ的表达水平明显回落，且p62/SQSTM1的水平显著上调。上述结果提示，过氧化物酶体增殖物激活受体γ介导的自噬通路在染料木黄酮抑制大鼠HSC活化的过程中发挥关键调控作用[11]。杜金辉[12]通过构建小鼠体内动物模型及体外细胞模型研究证实，花青素能够抑制HSC的自噬活性，改善溶酶体功能损伤；同时可上调体内外模型中转录因子EB的表达水平，提示转录因子EB可能在自噬通量的调控中发挥关键作用。综上所述，天然黄酮类化合物可通过调控HSC自噬发挥抗肝纤维化作用，不同黄酮类化合物调控HSC自噬的分子机制存在差异，为肝纤维化的靶向治疗提供了多样化的天然药物研究方向。

1.1.5 黄酮类化合物调节HSC铁代谢 铁代谢稳态的失衡在肝纤维化的发生发展中扮演着关键驱动角色，其中铁过载是核心致病因素之一。肝脏作为体内铁储存与代谢的核心脏器，正常生理状态下通过转铁蛋白受体介导的铁摄取、铁蛋白介导的铁储存以及铁转运蛋白介导的铁输出，维持铁代谢平衡；而在病理状态下，这一平衡被打破，导致铁在HSC内异常蓄积。长期的铁蓄积导致HSC持续激活、ECM大量沉积，形成肝纤维化的病理基础。

沙苑子总黄酮是从豆科黄芪属植物扁茎黄芪中提取分离得到的黄酮类化合物混合物。沙苑子总黄酮可显著降低肝纤维化小鼠模型的脾脏指数，改善血清肝功能指标，下调纤维化标志物水平，减轻肝细胞损伤、炎症浸润及胶原沉积；同时减少肝组织铁蓄积含量，降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，下调Collagen Ⅰ、α-SMA及转铁蛋白受体表达；体外实验中，沙苑子总黄酮能抑制HSC-T6细胞增殖，降低细胞内铁、活性氧（reactive oxygen species，ROS）及MDA水平，下调转铁蛋白受体与α-SMA的表达。这提示其抗纤维化机制可能与调节HSC铁代谢、抑制氧化应激及HSC活化相关[13]。荔枝核总黄酮是中药荔枝核的重要活性组分，其涵盖黄酮醇、二氢黄酮、黄酮苷等多个黄酮亚类，具有抗炎、抗肝纤维化、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性。荔枝核总黄酮可通过诱导HSC发生铁死亡，从而抑制HSC的活化增殖，减少ECM合成[14]。综上所述，沙苑子总黄酮和荔枝核总黄酮均可通过降低HSC内铁蓄积含量、抑制HSC的激活，进而实现抗肝纤维化的作用。

1.2 黄酮类化合物对肝脏内炎症反应的影响 研究结果表明，巨噬细胞介导的慢性炎症反应在肝纤维化的发生发展过程中发挥关键作用。巨噬细胞向M1或M2亚型的极化分化与其代谢表型重塑密切相关[15]，且在肝纤维化的炎症微环境调控中占据重要地位。其中，M1型巨噬细胞可在干扰素γ、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等促炎因子刺激下分化成熟，高表达并分泌IL-6、IL-1β等促炎症细胞因子，加剧肝脏局部炎症损伤。此外，肝纤维化的病理进展与炎症因子的过度释放及失衡密切相关，其通过调控HSC活化、ECM代谢等关键环节，推动纤维化病程演进。

Li等[16]以四氯化碳（carbon tetrachloride，CCl_4）诱导的肝纤维化小鼠为模型，探究槲皮素的抗纤维化作用。结果显示，槲皮素能显著减轻肝脏炎症和纤维化，抑制HSC活化。其机制是通过靶向Notch1通路，减少肝脏中巨噬细胞的募集，同时抑制巨噬细胞向促炎的M1型极化，降低TNF-α、IL-1β等炎症因子的表达，进而发挥抗肝纤维化功效。柚皮苷是柚皮素的糖苷衍生物，是一种二氢黄酮苷类化合物。其可通过激活沉默信息调节因子3/叉头框蛋白O3a/帕金蛋白信号通路，进而抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing protein，NLRP）3炎性小体的活化，最终减轻炎症过度反应[17]。黄芩苷是从中药黄芩中提取的黄酮类化合物，其苷元黄芩素隶属于黄酮亚类。黄芩苷可能通过调控Toll样受体4-Tank结合激酶1-IκB激酶ε信号轴抑制异常炎症反应，从而改善CCl_4诱导的肝纤维化[18]。由此可知，槲皮素与黄芩苷可通过减轻肝脏炎症反应，调控HSC活化及ECM代谢，进而发挥抗肝纤维化的生物学效应。

1.3 *黄酮类化合物对肝脏内氧化应激反应的影响* 氧化应激是一种重要的病理生理状态，主要因细胞内ROS异常蓄积，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、过氧化氢酶等内源性抗氧化酶活性降低，细胞内氧化还原稳态失衡所致。作为促进纤维化进展的核心机制之一，氧化应激一方面通过诱导脂质过氧化反应及释放促纤维化信号分子，强效驱动HSC活化；另一方面，过量ROS可靶向攻击肝细胞膜中的不饱和脂肪酸，引发脂质过氧化反应并产生MDA，最终加速肝纤维化的发生发展。

马里苷是天然黄酮类化合物中的查尔酮苷亚类成员，牛广豪等[19]通过建立小鼠酒精性脂肪性肝病模型，并给予不同浓度马里苷干预处理，结果发现，马里苷可显著降低模型小鼠肝组织中MDA的含量，同时显著升高SOD的活性。该结果提示，马里苷可能通过提高机体抗氧化酶活性、增强对ROS的清除能力，进而减轻氧化应激介导的肝脏损伤。灯盏花素是从中草药灯盏花中提取的一类黄酮醇类活性成分。相关研究显示，灯盏花素干预可显著提高大鼠肝组织中SOD、GSH-Px的活性，降低MDA含量，同时上调核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，HO-1）的蛋白及mRNA表达水平[20]。上述结果提示，灯盏花素可能通过调控Nrf2/HO-1信号通路改善肝脏氧化应激状态，进而发挥抑制肝纤维化的作用。荔枝核总黄酮可通过抑制ROS的生成，进而阻断NLRP3炎性小体的活化，发挥显著的抗氧化应激作用，最终达到抗肝纤维化的效果[21]。

黄酮类化合物的抗氧化活性与其分子结构中所含羟基数目密切相关。通过对具有不同羟基数量的黄酮类化合物进行体外肝组织匀浆抗氧化活性检测，结果显示，分子中羟基取代数目较多的黄酮类化合物，其抗氧化活性显著优于羟基数目较少的同类化合物，进一步证实了羟基数目对黄酮类化合物抗氧化活性的正向调控作用[22]。

1.4 *黄酮类化合物对肠道菌群驱动肝纤维化的影响* 肠道菌群是定植于人体肠道内、与宿主机体形成相互依存共生关系的复杂微生物群落，其不仅参与机体大分子物质及膳食纤维的消化吸收、免疫功能及神经-体液调控等生理过程，还在诸多疾病的发生发展中扮演重要角色。肠-肝轴作为肠道与肝脏间的关键功能联系通路，可通过多种途径实现双向相互作用，而肠道菌群紊乱是介导肠-肝轴功能失调的重要因素之一。

地蒽总黄酮隶属于黄酮类多组分提取物，其干预可有效抑制模型大鼠体重异常增长，降低脂肪系数，同时显著降低血清中甘油三酯、总胆固醇的水平，升高高密度脂蛋白含量；此外，地蒽总黄酮还能下调肠道菌群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值，显著提高肠道菌群多样性，提示其可能通过调节肠道菌群结构改善代谢紊乱[23]。荔枝核总黄酮可通过调节肠道菌群结构发挥抗肝纤维化作用，具体表现为恢复模型动物肠道菌群多样性，显著升高颤螺菌属UCG-005、红蝽菌属的细菌相对丰度，同时降低肠道屏障通透性，减少肠源性内毒素入血，进而改善肝脏损伤，最终抑制肝纤维化的发生发展[24]。由此可知，地蒽总黄酮与荔枝核总黄酮可通过调节肠道菌群结构，经肠-肝轴通路调控肝纤维化的发生发展进程。

1.5 *黄酮类化合物对肝脏内细胞上皮间质转化*（epithelial-mesenchymal transition，EMT）*的影响* EMT是指上皮细胞失去细胞间连接及顶-基极性，伴随细胞骨架重排，通过重塑调控细胞形态与基因表达的信号程序，最终转化为间质细胞的病理生理过程。在肝脏疾病进展中，HSC及肝细胞发生EMT是肝纤维化的关键病理环节，该过程可显著促进ECM的过度合成与异常沉积，最终形成纤维瘢痕组织，推动肝纤维化发生发展。槲皮

素可通过靶向抑制细胞黏附相关蛋白(E-钙黏蛋白)表达相关的4种关键转录因子,逆转肝组织中的EMT进程,进而发挥抗纤维化作用[25]。而垂盆草总黄酮可通过上调E-钙黏蛋白的表达水平,同时下调间质标志物波形蛋白的表达,有效抑制肝脏相关细胞的EMT转化[26],最终发挥抗肝纤维化的生物学效应。由此可知,槲皮素与垂盆草总黄酮可通过抑制EMT转化,进而调控肝纤维化的病理进程。

2 黄酮类化合物治疗肝纤维化的相关通路

2.1 TGF-β1/母系抗十五表态蛋白同源物(mothers against decapentaplegic homolog,Smad)信号通路 TGF-β1/Smad信号通路由配体(TGF-β1)、受体(TβRⅠ、TβRⅡ)及下游Smad蛋白家族构成。TGF-β家族包含TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3等3个亚型,其中TGF-β1在肝脏组织中表达水平最高、生物活性最强,是介导肝纤维化的主要亚型。Smad蛋白家族是TGF-β1受体信号转导的关键底物,可以穿透核膜传导胞内信号分子,其中Smad2和Smad3对传递促肝纤维化信号发挥关键作用,抑制TGF-β1/Smad信号转导通路的激活可有效抑制肝纤维化的进展。

刘熠[27]通过CCl_4诱导建立小鼠肝纤维化体内模型,并构建TGF-β1刺激的LX-2体外模型,开展协同验证实验。结果显示,葛根素干预可显著抑制LX-2细胞的活化进程,并有效减轻小鼠肝脏组织的纤维化程度;此外,研究证实,葛根素发挥抗肝纤维化作用的核心机制可能与调控TGF-β/Smad/SOX4信号通路相关,通过靶向该通路关键节点阻断HSC活化的分子链,最终实现纤维化缓解。茶条槭总黄酮可显著降低肝组织TGF-β1、Smad的mRNA和蛋白的表达水平,从而抑制TGF-β/Smad信号转导通路的激活,阻断下游细胞因子表达,抑制小鼠HSC活化,进而减少ECM沉积,逆转早期肝纤维化[28]。

2.2 Janus激酶(Janus kinase,JAK)/信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)信号通路 JAK/STAT信号通路由上游细胞因子配体、细胞膜受体、JAK激酶家族及STAT转录因子家族构成。JAK/STAT信号通路广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及炎症反应等生物学过程。该通路作为多种促纤维化细胞因子(如IL-6、TGF-β1)的下游核心传导通路,可通过快速激活转录调控,放大纤维化信号,其异常激活与肝纤维化的严重程度密切相关。

欧士钰等[29]通过二甲基亚硝胺诱导建立大鼠肝纤维化模型,研究发现荔枝核总黄酮干预组大鼠肝组织中α-SMA、Collagen Ⅰ的表达水平显著降低,同时JAK2激酶及其磷酸化形式(p-JAK2)、STAT3及其磷酸化形式(p-STAT3)的蛋白表达量均明显下调。荔枝核总黄酮对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化具有显著保护作用,其核心机制可能与靶向抑制JAK/STAT信号通路过度激活相关,通过下调通路关键分子的磷酸化水平与蛋白表达,抑制HSC活化及ECM过度合成,进而缓解纤维化进程。在明确杠板归总黄酮抗二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化药效基础上,曹后康等[30]探索杠板归总黄酮抗肝纤维化的作用机制,实验结果表明,杠板归总黄酮抗肝纤维化的核心机制是靶向调控JAK2/STAT3信号通路,抑制通路关键分子的异常激活。

2.3 Nrf2信号通路 Nrf2作为氧化应激反应的一种关键氧化还原敏感转录因子,在氧化应激条件下可进入细胞核,通过与基因启动子区的抗氧化反应元件序列结合,调节下游基因的转录。上调Nrf2介导的抗氧化基因表达,可减轻炎症和氧化应激反应,进而抑制肝纤维化。

苦参总黄酮可通过调控肝纤维化大鼠中的Nrf2/HO-1信号通路,显著降低血清中SOD、GSH-Px、MDA、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、Collagen Ⅳ及层粘连蛋白水平,抑制氧化应激,减轻肝组织纤维化损伤[31]。虎杖苷是一种二苯乙烯类黄酮化合物,其能够通过上调大鼠HSC中的Nrf2/HO-1信号通路,发挥抑制HSC增殖的作用,减少Collagen Ⅰ的产生,降低肝脏氧化应激程度,恢复肝功能,进而缓解肝纤维化[32]。睡莲花总黄酮可通过干预Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1/Nrf2信号通路,发挥抗氧化、调控炎症因子的作用,进而发挥抗肝纤维化的效果[33]。白杨素是一类来自紫葳科木蝴蝶的黄酮类化合物,其可显著上调肝组织因子Nrf2/HO-1的mRNA及蛋白的表达,提示白杨素可通过Nrf2/HO-1通路发挥抗氧化作用[34]。

2.4 核因子κB(nuclear factor-κB,NF-κB)信号通路 NF-κB通路是炎症信号传导的核心枢纽。肝脏受损后,NF-κB在肝细胞、巨噬细胞和内皮细胞中快速激活,诱导促炎因子的表达,招募中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润肝脏组织。浸润的炎症细胞进一步分泌更多的促炎因子,通过旁分泌方式激活邻近细胞的NF-κB通路,形成“炎症-NF-κB激活-炎症放大”的正反馈循环,加剧肝脏局部炎症损伤。

柚皮苷可通过抑制促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)/NF-κB通路发

挥抗炎作用，减少TNF-α、IL-1β、IL-6等促炎因子的表达，从而减轻炎症反应对肝细胞的损伤[35]。水飞蓟素是抗纤维化的研究热点之一，其通过抑制HSC内NF-κB的激活，调节促炎因子的产生，最终发挥其抗肝纤维化的生物活性作用[36]。Zhang等[37]与Zaghloul等[38]研究了黄芩苷抗肝纤维化的作用机制。研究发现，黄芩苷可显著降低NF-κB p65的肝核易位及肝脏IL-6水平，减少NF-κB驱动的炎症反应。同时，黄芩苷能够通过降低肝脏NLRP3炎症小体和胱天蛋白酶1的表达改善炎症，防止相关炎症引发的ECM沉积，以参与NF-κB/NLRP3信号通路的方式改善纤维化。

2.5 PI3K/Akt信号通路 PI3K/Akt信号通路是调控肝纤维化发生发展的核心信号通路之一，其异常激活可通过驱动HSC活化、促进ECM沉积和抑制肝细胞凋亡等多个环节加剧肝纤维化进程，而黄酮类化合物等天然活性成分常以该通路为作用靶点发挥抗肝纤维化效应[39]。

汉黄芩苷作为黄芩的核心活性黄酮类成分，通过靶向PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）信号通路发挥抗肝纤维化效应。汉黄芩苷干预可显著抑制肝纤维化组织中PI3K、Akt及mTOR的磷酸化水平（p-PI3K、p-Akt、p-mTOR），同时下调α-SMA的表达及透明质酸、层粘连蛋白、羟脯氨酸等纤维化相关指标的水平，提示其通过阻断PI3K/Akt/mTOR通路异常激活，抑制HSC活化与胶原纤维沉积，进而缓解肝纤维化进程[40]。黄酮类化合物千层纸素A则通过调控该通路介导的自噬机制发挥作用，其可抑制PI3K/Akt/mTOR信号传导，上调HSC中自噬标志物LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ的比值，促进活化态HSC发生自噬，同时增强抗炎活性，通过“自噬调控-抗炎”协同效应减轻肝纤维化损伤[41]。相思藤总黄酮通过靶向黏着斑激酶/PI3K/Akt信号通路的上游串联环节发挥抗纤维化作用。实验表明，该成分可显著下调肝纤维化组织中黏着斑激酶介导的PI3K/Akt通路激活，同时降低MDA的积累及TNF-α、IL-6等促炎因子的水平，通过抑制肝脏氧化应激反应与炎症反应，阻断“氧化应激-炎症-纤维化”的恶性循环，最终实现抗肝纤维化保护[42]。

2.6 MAPK信号通路 MAPK信号通路作为细胞外刺激与胞内效应的核心转导枢纽，调控HSC活化、炎症反应、ECM代谢及纤维化逆转，在肝纤维化发生发展中发挥“多重调控”作用。MAPK信号通路与肝纤维化的发展密切相关，是抗肝纤维化的关键靶点之一。

藤黄酸是植物藤黄的核心活性成分，属于兼具抗炎、抗氧化及抗肿瘤等多重生物活性的黄酮类化合物。藤黄酸可通过多靶点调控机制抑制肝纤维化进展：一方面，靶向调控PI3K/Akt与MAPK两条关键信号通路，显著抑制HSC的异常增殖；另一方面，通过下调细胞周期蛋白D1及细胞周期蛋白依赖性激酶4的表达，将HSC细胞周期阻滞于G1期[43]。斯皮诺素是一种天然的黄酮碳苷类化合物，隶属于黄酮类化合物的特殊亚类。其通过靶向孤儿核受体蛋白Nur77发挥显著抗肝纤维化效应。研究表明，斯皮诺素可与Nur77特异性结合，进而抑制凋亡信号调节激酶1及p38 MAPK的磷酸化激活，阻断凋亡信号调节激酶1/p38 MAPK信号通路的下游传导；同时下调促炎因子（IL-6、IL-1β）与α-SMA的表达，有效抑制LX-2与HSC-T6的活化进程[44]。

2.7 Wnt/β-联蛋白（catenin）信号通路 Wnt/β-catenin信号通路是肝纤维化进程中的关键促纤维化通路，通过调控HSC活化、EMT、ECM合成等核心事件，贯穿纤维化的启动与进展全过程，同时也是黄酮类化合物抗肝纤维化的重要靶向通路[45]。

槲皮素可以显著抑制CCl_4诱导的纤维化大鼠模型肝脏中的α-SMA、Collagen Ⅰ、Wnt和β-catenin蛋白表达水平，降低Collagen Ⅰ和Collagen Ⅲ的mRNA含量，这表明其作用机制可能是通过抑制经典Wnt/β-catenin通路发挥抗肝纤维化作用[46]。白杨素可降低LX-2的β-catenin蛋白水平并抑制其核转位，且呈剂量依赖性降低纤溶酶原激活物抑制剂1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）水平。而敲低PAI-1后，纤维化相关标志物表达也会受抑制，这表明白杨素通过抑制β-catenin/PAI-1通路，实现改善肝纤维化和抑制HSC活化的效果[47]。

2.8 腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）信号通路 在肝纤维化状态下，肝脏能量代谢紊乱（如糖酵解增强、脂质积累）与AMPK通路活性降低密切相关——AMPK的激活可通过改善能量代谢、抑制HSC活化、减轻炎症与氧化应激，发挥抗纤维化效应。近年来，靶向AMPK通路的激活剂在抗肝纤维化研究中展现出显著潜力，为疾病干预提供了新策略。

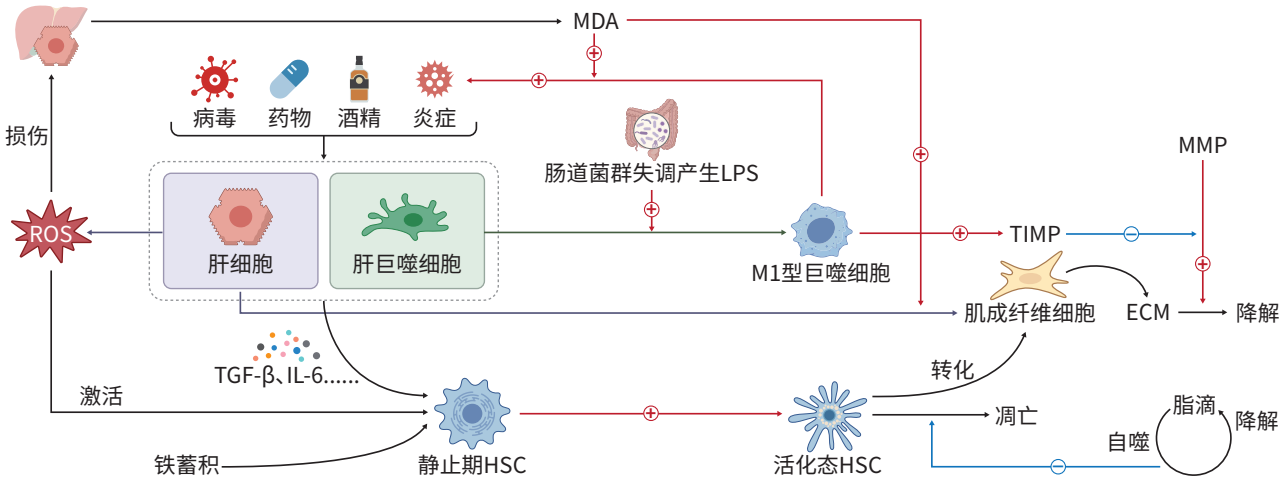
白杨素能够显著抑制TGF-β诱导的HSC中Collagen Ⅰ及α-SMA表达，增强AMPK-α及其磷酸化水平，抑制NLRP3炎症小体及消皮素D的蛋白表达。这提示白杨素可能通过激活AMPK抑制NLRP3炎性小体，减

轻炎症和细胞焦亡，从而缓解肝纤维化进程[48]。橙皮素衍生物对CCl_4诱导的小鼠肝纤维化具有显著保护作用，可有效减轻肝脏组织病理损伤与炎症浸润程度。体外实验证实，HD-16能浓度依赖性抑制TGF-β1激活的LX-2中的α-SMA、Collagen Ⅰ、Collagen Ⅲ的表达。其作用机制是通过激活AMPK/SIRT3信号通路，从抑制HSC活化、减少ECM合成、减轻肝脏炎症损伤等多个环节发挥作用，最终实现对CCl_4诱导肝纤维化的保护效应[49]。

3　总结与展望

现有研究已明确，黄酮类化合物可通过多途径、多靶点发挥抗肝纤维化效应，其核心机制包括抑制HSC的增殖与分化、调节HSC铁代谢平衡、减轻肝脏局部炎症反应与氧化应激损伤、恢复肠道菌群稳态以及调控肝脏细胞EMT等过程（图2）。上述复杂的生物学活性涉及多条信号转导通路，共同构成了黄酮类化合物抑制肝纤维化发生发展的作用网络。黄酮类化合物来源广泛，为开发新型抗肝纤维化药物提供了重要的天然产物资源，具有显著的研究价值与临床转化潜力。

尽管黄酮类化合物抗肝纤维化的体内外实验研究已取得阶段性成果，但整体仍处于基础研究向临床转化的初级阶段，其应用于临床仍面临诸多挑战：黄酮类化合物的细胞毒性呈“结构依赖性”和“浓度依赖性”，其结构与剂量的毒效关系仍需进一步确认；同时，黄酮类化合物应用于肝纤维化长期治疗的稳定性及代谢影响尚缺乏系统研究。未来需围绕这些核心挑战深入探索，期望通过构建长期用药模型，依托协同效应开发更具临床应用优势的复方制剂，精准揭示黄酮类化合物对肝纤维化的调控特征；此外，酮类化合物的新型药物递送系统也是当前研究的热点领域。随着材料学与生物医学的交叉融合，药物载体递送技术可借助载体包裹等方式实现药物的高效递送。未来有望通过该技术提升黄酮类化合物的体内吸收效率、降低毒副作用，最终推动其实现从基础研究到临床应用的关键跨越，为肝纤维化的临床治疗提供安全、有效的新型策略。



注：肝纤维化发病机制涉及多个相互关联的病理环节：当刺激因素损伤肝细胞和肝巨噬细胞后，肝细胞和肝巨噬细胞产生TGF-β、IL-6等调控因子，激活HSC向肌成纤维细胞转化，同时，肝细胞和肝巨噬细胞还可以通过EMT途径转化至肌成纤维细胞，受损的肝细胞可以产生ROS作用于临近正常肝细胞，使肝细胞进一步受损并产生MDA引起一系列炎症反应。肠道菌群失调可以产生脂多糖等促使肝巨噬细胞转化至M1型巨噬细胞，进而加重肝脏内炎症反应。此外，M1型巨噬细胞还可以生成TIMP，拮抗MMP对ECM的降解，HSC的自噬与铁蓄积也可以激活静止期HSC，加速其转化为肌成纤维细胞，同时，自噬还可以抑制激活态HSC的凋亡。ROS，活性氧；MDA，丙二醛；HSC，肝星状细胞；LPS，脂多糖；MMP，基质金属蛋白酶；TIMP，基质金属蛋白酶组织抑制因子；ECM，细胞外基质；EMT，上皮间质转化；TGF-β，转化生长因子β；IL-6，白细胞介素6。

图2　肝纤维化病理机制示意图

Figure 2　Schematic diagram of pathological mechanisms of liver fibrosis

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：国文萱负责撰写论文；刘红梅负责修改论文；李成浩、金哲洙负责设计论文框架及指导论文撰写并最终定稿。

参考文献：

[1] Man S, Deng Y H, Ma Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high-risk populations: A nationwide study with 5.7 million adults in China[J]. Gastroenterology, 2023, 165(4): 1025-1040. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.053.

[2] Shi L Y, Zhang X L, Liu X, et al. Cranberry（Vacinium macrocarpon）

phytochemicals inhibit hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. Food Biosci, 2021, 42: 101176. DOI: 10.1016/j.fbio.2021.101176.

[3] 高晓阳, 赵晓璐, 张春艳, 等. 槲皮素诱导肝星状细胞凋亡: 基于调控miR-146影响PI3K/Akt信号通路[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(10): 1725-1733. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2023.10.10.
Gao Xiaoyang, Zhao Xiaolu, Zhang Chunyan, et al. Quercetin induces hepatic stellate cell apoptosis by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway via upregulating miR-146[J]. J South Med Univ, 2023, 43(10): 1725-1733. DOI: 10.12122/j. issn. 1673-4254.2023.10.10.

[4] 石明亮, 王晓磊, 李江琳, 等. 基于Wnt信号通路研究表没食子酸儿茶素没食子酸酯对肝星状细胞活化的作用及机制[J]. 中草药, 2022, 53(3): 758-766. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.015.
Shi Mingliang, Wang Xiaolei, Li Jianglin, et al. Effect and mechanism of epigallocatechin gallate on activation of hepatic stellate cells based on Wnt signaling pathway[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(3): 758-766. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.015.

[5] 黄倩, 杨燕, 曾锐, 等. 基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶水解酶对肝纤维化的调控及相关治疗药物研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1420-1425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.042.
Huang Qian, Yang Yan, Zeng Rui, et al. Regulation of liver fibrosis by matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase and research advances in related therapeutic drugs[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(6): 1420-1425. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2022.06.042.

[6] Zhang M M, Wang Y X, Zhu G N, et al. Hepatoprotective effect and possible mechanism of phytoestrogen calycosin on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(1): 189-204. DOI: 10.1007/s00210-020-01891-5.

[7] Sabir U, Gu H M, Zhang D W. Extracellular matrix turnover: Phytochemicals target and modulate the dual role of matrix metalloproteinases (MMPs) in liver fibrosis[J]. Phytother Res, 2023, 37(11): 4932-4962. DOI: 10.1002/ptr.7959.

[8] 韩志强, 安达, 巴图德力根. 木犀草素对TGF-β1诱导HSC-T6增殖凋亡及分泌α-SMA、Collagen Ⅰ影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(16): 3929-3932. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.16.024.
Han Zhiqiang, An Da, Batu Deligen. Effect of luteolin on TGF-β1 induced proliferation and apoptosis of HSC-T6 and α-SMA and collagen I secretion[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(16): 3929-3932. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.16.024.

[9] 胡雪. 金合欢素通过P53通路介导凋亡改善肝纤维化[D]. 成都: 成都医学院, 2024.
Hu Xue. Acacetin improves liver fibrosis by mediating apoptosis through P53 pathway[D]. Chengdu: Chengdu Medical College, 2024.

[10] 吴丽霞, 王雨薇, 吴红雁. 柚皮素通过激活凋亡信号抑制肝星状细胞活化[J]. 中国药房, 2023, 34(10): 1187-1192. DOI: 10.6039/j. issn. 1001-0408.2023.10.07.
Wu Lixia, Wang Yuwei, Wu Hongyan. Inhibitory effects of naringenin on the activation of hepatic stellate cells through activating the apoptosis signal[J]. China Pharm, 2023, 34(10): 1187-1192. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.07.

[11] 刘希鹏, 张美芳, 张海峰, 等. PPAR-γ调控的自噬通路在染料木黄酮抑制肝星状细胞激活过程中的作用[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5): 561-565. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.05.10.
Liu Xipeng, Zhang Meifang, Zhang Haifeng, et al. Role of PPAR-γ-regulated autophagy in genistein-induced inhibition of hepatic stellate cell activation[J]. J South Med Univ, 2019, 39(5): 561-565. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.05.10.

[12] 杜金辉. 花青素通过mmu _ circ _ 0000623调控肝星状细胞自噬通量水平改善小鼠肝纤维化的机制研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.
Du Jinhui. Anthocyanins regulate the autophagy flux level of hepatic stellate cells through mmu _ circ _ 0000623 to improve the mechanism of liver fibrosis in mice[D]. Guiyang: Guizhou Medical University, 2023.

[13] 周瑞娜, 王洋, 胡锦航, 等. 沙苑子总黄酮通过调节肝星状细胞铁代谢改善小鼠肝纤维化[J]. 中草药, 2025, 56(9): 3131-3139. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.011.
Zhou Ruina, Wang Yang, Hu Jinhang, et al. Effect of total flavonoids from Astragali Complanati Semen on improving hepatic fibrosis in mice by regulating hepatic stellate cells iron metabolism[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(9): 3131-3139. DOI: 10.7501/j. issn. 0253-2670.2025.09.011.

[14] 司马玲. 基于铁死亡探讨荔枝核总黄酮对肝星状细胞作用机制研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2024.
Sima Ling. Study on the mechanism of action of total flavonoids from lychee nucleus on hepatic stellate cells based on iron deaths[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2024.

[15] Kim D M, Pan Q, Liu Z Y, et al. GHSR-Foxo1 signaling in macrophages promotes liver fibrosis via inflammatory response and hepatic stellate cell activation[J]. Adv Sci, 2025, 12(33): e04223. DOI: 10.1002/advs.202504223.

[16] Li X, Jin Q W, Yao Q Y, et al. The flavonoid quercetin ameliorates liver inflammation and fibrosis by regulating hepatic macrophages activation and polarization in mice[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 72. DOI: 10.3389/fphar.2018.00072.

[17] Wang J J, Jing X Z, Liu X Y, et al. Naringin safeguards vertebral endplate chondrocytes from apoptosis and NLRP3 inflammasome activation through SIRT3-mediated mitophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 140: 112801. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112801.

[18] 邹祥, 毛占存, 王星. 黄芩苷对小鼠急性肝损伤的作用及机制研究[J]. 药学研究, 2025, 44(8): 750-755. DOI: 10.13506/j. cnki. jpr. 2025.08.004.
Zou Xiang, Mao Zhancun, Wang Xing. Effect and mechanism of baicalin on acute liver injury in mice[J]. J Pharm Res, 2025, 44(8): 750-755. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2025.08.004.

[19] 牛广豪, 徐俊驰, 顾利青, 等. 马里苷对酒精性脂肪肝的保护作用及机制[J]. 中国药房, 2024, 35(9): 1044-1049. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.04.
Niu Guanghao, Xu Junchi, Gu Liqing, et al. Protective effect of marein against alcoholic fatty liver and its mechanism[J]. China Pharm, 2024, 35(9): 1044-1049. DOI: 10.6039/j. issn. 1001-0408.2024.09.04.

[20] Zhang X, Dong Z C, Fan H, et al. Scutellarin prevents acute alcohol-induced liver injury via inhibiting oxidative stress by regulating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting inflammation by regulating the AKT, p38 MAPK/NF-κB pathways[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(7): 617-631. DOI: 10.1631/jzus.B2200612.

[21] 陀银婷, 胡兴兰, 李泊村, 等. 荔枝核总黄酮抑制肝脏炎症小体活化并减轻大鼠肝纤维化[J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(2): 211-214. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.036.
Tuo Yinting, Hu Xinglan, Li Bocun, et al. Total flavonoids of Lizhihe (Lichi Semen) inhibiting hepatic inflammasome activation and alleviating hepatic fibrosis in rats[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(2): 211-214. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.036.

[22] Lu L, Luan Y J, Wang H Q, et al. Flavonoid as a potent antioxidant: Quantitative structure-activity relationship analysis, mechanism study, and molecular design by synergizing molecular simulation and machine learning[J]. J Phys Chem A, 2024, 128(30): 6216-6228. DOI: 10.1021/acs.jpca.4c03241.

[23] 周敬凯, 翁竞玉, 朱盼, 等. 地萁总黄酮对高脂饮食大鼠减肥作用及肠道菌群的影响[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2673-2678. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.10.012.
Zhou Jingkai, Weng Jingyu, Zhu Pan, et al. Effects of total flavonoids from *Melastoma dodecandrum* on weight loss and intestinal flora in rats fed with high-fat diets[J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(10): 2673-2678. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.10.012.

[24] 胡兴兰, 杨莹莹, 黄盼玲, 等. 荔枝核总黄酮通过改善肠道菌群结构减轻

四氯化碳诱发的肝纤维化[J]. 中草药, 2025, 56(1): 145-153. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.01.015.
Hu Xinglan, Yang Yingying, Huang Panling, et al. Total flavonoids from Litchi Semen alleviates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis by restoring intestinal microbiota composition[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(1): 145-153. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.01.015.

[25] 陈洁. 基于Hedgehog信号通路探究槲皮素改善Wilson病肝纤维化和EMT的机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
Chen Jie. The mechanism of quercetin in improving liver fibrosis and EMT in Wilson disease was explored based on the hedgehog signaling pathway[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2024.

[26] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮通过TGF-β_1/Smad2/3通路干预肝星状细胞上皮间质转化的分子机制[J]. 中药材, 2020, 43(1): 202-205.
Lin Yuancan, Luo Haiying, Liu Huifang, et al. Molecular mechanism of total flavonoids from *Sedum sarmentosum* intervening epithelial-mesenchymal transition of hepatic stellate cells through TGF-β_1/Smad2/3 pathway[J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(1): 202-205.

[27] 刘熠. 基于TGF-β/Smad/SOX4信号通路探究葛根素抗肝纤维化的作用机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
Liu Yi. Exploring the mechanism of puerarin ameliorating liver fibrosis based on the regulation of TGF-β/smad/SOX4 signaling pathway[D]. Nanchang: Nanchang University, 2024.

[28] 胡毅翔, 刘任祝, 郭小兰, 等. 茶条槭总黄酮提取物抗小鼠肝纤维化作用及其机制研究[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(1): 67-72. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2020.01.016.
Hu Yixiang, Liu Renzhu, Guo Xiaolan, et al. Study on the effects of total flavonoids extracted from *Acer ginnala* Maxim on hepatic fibrosis in mice and its mechanism[J]. Northwest Pharm J, 2020, 35(1): 67-72. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2020.01.016.

[29] 欧士钰, 杜凌, 韦捷, 等. 荔枝核总黄酮通过JAK2/STAT3信号通路抗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(23): 3216-3219. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.013.
Ou Shiyu, Du Ling, Wei Jie, et al. Effects of total flavone from Litchi chinensis sonn on rats with hepatic fibrosis through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Lab Med Clinic, 2022, 19(23): 3216-3219. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.013.

[30] 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.
Cao Houkang, Gao Ya, Huang Simao, 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.

[31] 古玉凤, 邓丙英, 李倪仁, 等. 苦参总黄酮改善非酒精性脂肪肝的作用机制及斑马鱼实验验证[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(14): 2969-2978. DOI: 10.12307/2025.612.
Gu Yufeng, Deng Bingying, Li Niren, et al. Mechanisms of total flavonoids from *Sophora flavescens* for the treatment of non-alcoholic fatiy liver disease and experimental validation in zebrafish[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(14): 2969-2978. DOI: 10.12307/2025.612.

[32] 张丽, 方步武. 虎杖苷抑制肝星状细胞增殖活化的作用和机制研究[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(4): 309-312.
Zhang Li, Fang Buwu. Inhibitory effects and mechanism of Polydatin on the proliferation and activation of hepatic stellate cell[J]. J Tianjin Med Univ, 2020, 26(4): 309-312.

[33] 郭子雨, 李晨阳, 左递军, 等. 睡莲花总黄酮对小鼠酒精肝损伤的防治作用研究[J]. 中国食品添加剂, 2023, 34(4): 205-211. DOI: 10.19804/j.issn1006-2513.2023.04.024.
Guo Ziyu, Li Chenyang, Zuo Dijun, et al. Preventive effects of total flavonoids from *Nymphaea candida* on alcoholic liver injury in mice[J]. China Food Addit, 2023, 34(4): 205-211. DOI: 10.19804/j.issn1006-2513.2023.04.024.

[34] 王冰冰, 朱华, 许立拔, 等. 白杨素对大鼠肝组织氧化应激损伤的保护作用[J]. 华西药学杂志, 2025, 40(5): 536-540. DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2025.05.011.
Wang Bingbing, Zhu Hua, Xu Liba, et al. Protective effects of chrysin on liver oxidative stress injury in rats[J]. West China J Pharm Sci, 2025, 40(5): 536-540. DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2025.05.011.

[35] Huang Q L, Huang L N, Zhao G Y, et al. Naringin attenuates *Actinobacillus pleuropneumoniae*-induced acute lung injury via MAPK/NF-κB and Keap1/Nrf2/HO-1 pathway[J]. BMC Vet Res, 2024, 20(1): 204. DOI: 10.1186/s12917-024-04055-2.

[36] Jaffar H M, Al-Asmari F, Khan F A, et al. Silymarin: Unveiling its pharmacological spectrum and therapeutic potential in liver diseases-a comprehensive narrative review[J]. Food Sci Nutr, 2024, 12(5): 3097-3111. DOI: 10.1002/fsn3.4010.

[37] Zhang J L, Zhang H M, Deng X L, et al. Baicalin attenuates non-alcoholic steatohepatitis by suppressing key regulators of lipid metabolism, inflammation and fibrosis in mice[J]. Life Sci, 2018, 192: 46-54. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.027.

[38] Zaghloul R A, Zaghloul A M, El-Kashef D H. Hepatoprotective effect of Baicalin against thioacetamide-induced cirrhosis in rats: Targeting NOX4/NF-κB/NLRP3 inflammasome signaling pathways[J]. Life Sci, 2022, 295: 120410. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120410.

[39] 李明奇, 王映荷, 赵晓璐, 等. 基于LC-MS/MS结合网络药理学、分子对接及体内外实验探究红花总黄酮抗肝纤维化的作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(5): 586-598. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.05.002.
Li Mingqi, Wang Yinghe, Zhao Xiaolu, et al. Mechanism of total flavonoids of *Carthamus tinctorius* L. against hepatic fibrosis based on LC-MS/MS combined with network pharmacology and pharmacology experiments[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2025, 30(5): 586-598. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.05.002.

[40] Cai X T, Miao J, Sun R W, et al. Dihydroartemisinin overcomes the resistance to osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105701. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105701.

[41] Shen M, Guo M, Wang Z Y, et al. ROS-dependent inhibition of the PI3K/Akt/mTOR signaling is required for Oroxylin A to exert anti-inflammatory activity in liver fibrosis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106637. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106637.

[42] 韦淇元, 诸葛芳, 粟莲玉, 等. 相思藤总黄酮基于FAK/PI3K/Akt信号通路抗CCl_4大鼠肝纤维化作用机制的研究[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(10): 1816-1823. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.10.010.
Wei Qiyuan, Zhuge Fang, Su Lianyu, et al. Study on the anti-CCl_4 rat liver fibrosis mechanism of Xiangsiteng total flavonoid based on FAK/PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Guangxi Med Univ, 2020, 37(10): 1816-1823. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.10.010.

[43] Yu Z L, Jv Y, Cai L, et al. Gambogic acid attenuates liver fibrosis by inhibiting the PI3K/AKT and MAPK signaling pathways via inhibiting HSP90[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 371: 63-73. DOI: 10.1016/j.taap.2019.03.028.

[44] Lin G, Li W B, Hong W B, et al. Spinosin inhibits activated hepatic stellate cell to attenuate liver fibrosis by targeting Nur77/ASK1/p38 MAPK signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 966: 176270. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176270.

[45] 贺晶晶, 郑亚, 姬瑞. Wnt信号通路调控代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的机制及临床应用前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(11): 2372-2378. DOI: 10.12449/JCH251126.
He Jingjing, Zheng Ya, Ji Rui. Mechanism of the Wnt signaling pathway regulating hepatic fibrosis associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and its application prospects[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(11): 2372-2378. DOI: 10.12449/JCH251126.

[46] 陈文龙, 戴富臻, 邵正勇, 等. 槲皮素对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化抑

制作用和肝保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(1): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.01.008.
Chen Wenlong, Dai Fuzhen, Shao Zhengyong, et al. Inhibitory and protective effects of quercetin on hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats[J]. Chin J Immunol, 2021, 37(1): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.01.008.
[47] Hu J Y, Liu Y Y, Pan Z, et al. Eupatilin ameliorates hepatic fibrosis and hepatic stellate cell activation by suppressing β-catenin/PAI-1 pathway[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5933. DOI: 10.3390/ijms24065933.
[48] 张宇欣, 郭浩林, 李纪丰, 等. 白杨素调控AMPK-NLRP3通路介导细胞焦亡对肝纤维化的保护作用[J]. 药学学报, 2023, 58(9): 2669-2676. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1045.
Zhang Yuxin, Guo Haolin, Li Jifeng, et al. Protective effect of chrysin regulates AMPK-NLRP3 signaling mediated pyroptosis to alleviate hepatic fibrosis[J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(9): 2669-2676. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1045.
[49] 江贺春. 橙皮素衍生物-16通过激活AMPK/SIRT3通路减轻CCl_4诱导的炎症和肝纤维化[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
Jiang Hechun. Hesperetin derivative-16 attenuates CCl_4-induced inflammation and liver fibrosis by activating AMPK/SIRT3 pathway [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2022.

收稿日期：2025-11-19；**录用日期**：2026-01-22
本文编辑：林姣

引证本文：国文萱, 刘红梅, 金哲洙, 等. 黄酮类化合物抗肝纤维化的作用机制及其相关信号通路[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1688-1697.
Guo Wenxuan, Liu Hongmei, Jin Zhezhu, et al. Mechanism of action of flavonoids in the treatment of hepatic fibrosis and related signaling pathways[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1688-1697.

·国外期刊精品文章简介·

Gut | Ras相关蛋白1A抑制肝窦毛细血管化与肝纤维化的作用机制

肝纤维化是多种慢性肝病进展为肝硬化的重要阶段,但目前临床尚缺乏针对肝纤维化本身的有效治疗药物。近年来研究发现,肝窦内皮细胞(LSEC)功能异常,尤其是“肝窦毛细血管化”,是肝纤维化发生发展的早期事件,逆转LSEC毛细血管化被认为是抗纤维化的重要策略。

2026年2月,上海交通大学医学院附属第一人民医院消化内科蔡晓波、陆伦根团队在*Gut*发表研究,揭示了小GTP酶RAP1A(Ras相关蛋白1A)维持LSEC稳态及抑制肝纤维化的新机制。研究发现,在小鼠肝纤维化模型及人肝硬化组织中,LSEC内RAP1A表达显著下降。内皮细胞特异性敲除*Rap1a*的小鼠即使未出现明显炎症,也会发生LSEC去分化和毛细血管化,并随时间推移自发形成肝纤维化。在CCl_4和DDC诱导的肝纤维化模型中,内皮细胞特异性敲除*Rap1a*的小鼠表现为肝窦毛细血管化显著加重,并伴随肝纤维沉积增加、炎症反应增强及肝损伤加剧。机制研究证实,RAP1A通过稳定RAF1抑制Notch信号异常激活;RAP1A缺失则促进RAF1通过泛素-蛋白酶体途径降解,导致Notch过度活化,驱动LSEC毛细血管化和纤维化进展。进一步研究显示,RAP1激活剂8-pCPT-2′-O-Me-cAMP可恢复LSEC窗孔结构,减轻毛细血管化和肝纤维化,改善肝功能。

该研究首次明确了RAP1A-RAF1-Notch信号轴在LSEC稳态维持中的关键作用,提出了“靶向LSEC逆转毛细血管化”的抗纤维化新思路,为肝纤维化的早期干预和精准治疗提供了新的理论依据和潜在治疗靶点。

摘译自 Chen G, Dai W, Wang J, et al. Endothelial RAP1A attenuates sinusoidal capillarisation and liver fibrosis by inhibiting RAF1-mediated Notch activation[J]. Gut, 2026. DOI:10.1136/gutjnl-2025-337143.[Epub ahead of print]

(上海交通大学医学院附属第一人民医院消化内科 陈光文 报道)