

黑老虎 (*Kadsura coccinea*) 木脂素的保肝活性及其作用机制研究进展

严文静

云南中医药大学, 云南省昆明市, 650500;

摘要: 肝脏疾病是全球性的重大公共卫生挑战, 其发病率和死亡率居高不下, 给社会带来沉重负担。从传统中药中发掘安全有效的保肝活性成分是当前新药研发的重要方向。黑老虎 (*Kadsura coccinea*(Lem.)A.C.Sm.) 作为五味子科 (Schisandraceae) 南五味子属的代表性植物, 在我国民间有悠久的药用历史, 常用于治疗多种炎性及损伤性疾病。现代植物化学研究表明, 黑老虎富含木脂素类化合物, 尤其是联苯环辛烯二烯类木脂素, 是其发挥生物活性的主要物质基础。大量药理学研究证实, 黑老虎木脂素表现出显著的保肝活性, 能有效拮抗化学性、药物性、酒精性以及代谢性因素诱导的肝损伤。本文系统综述了近年来黑老虎木脂素在保肝活性方面的研究成果, 深入阐述了其多途径、多靶点的作用机制, 并对未来研究方向进行了展望, 旨在为基于黑老虎木脂素的保肝新药或功能性食品的开发提供科学依据和理论参考。

关键词: 黑老虎; *Kadsuracoccinea*; 木脂素; 肝脏保护; 作用机制; 综述

DOI: 10.69979/3029-2808.25.11.060

前言

肝脏作为核心代谢器官, 负责代谢、解毒、胆汁分泌及免疫功能。然而, 在病毒性肝炎、酒精滥用、药物毒性、环境污染及代谢性疾病等因素影响下, 肝病发病率持续上升, 其病理进程呈渐进性发展: 从肝损伤、脂肪肝逐步演变为肝炎、肝纤维化、肝硬化, 最终可能导致肝细胞癌 (HCC)。目前, HCC 已成为全球癌症致死的主要病因之一, 对公共卫生构成重大威胁^[1]。尽管现代医学在肝病治疗方面取得了长足进步, 但许多化学合成药物仍存在疗效有限、不良反应多、易产生耐药性等问题。因此, 从传统药用植物中寻找和开发安全、高效的保肝药物已成为医药学界的热点^[2]。

中医药在肝病防治领域具有悠久历史, 形成了独特的理论体系。黑老虎 (*Kadsura coccinea*) 作为五味子科常绿藤本植物, 其根茎在西南及两广地区被广泛用作民族药。该药性温, 味辛微苦, 具有行气止痛、散瘀通络等功效, 传统用于治疗胃肠疾病、风湿痛及跌打损伤等症^[3]。黑老虎与保肝中药五味子同属五味子科, 两者在化学成分和药理作用上高度相似。研究表明, 联苯环辛烯二烯类木脂素是该科植物的核心活性成分, 具有保肝、抗炎、抗肿瘤及抗病毒等多重生物活性^[4]。近年来, 黑老虎木脂素研究取得重要进展, 已分离鉴定出多种新型结构木脂素, 其显著保肝作用备受关注。本研究系统综述黑老虎木脂素的化学特性、保肝机制及研究进展, 探讨现存问题与发展方向, 为其深度开发提供理论依据。

1 黑老虎中的主要保肝活性成分——木脂素

木脂素是由两分子苯丙素衍生物 (C6-C3 单元) 聚合而成的一类天然酚性化合物。五味子科植物是自然界中木脂素的重要来源, 其中又以具有独特八元环结构的联苯环辛烯二烯类木脂素 (Dibenzocyclooctadiene Lignans) 最为典型和丰富^[5]。

针对黑老虎 (*K. coccinea*) 的植物化学研究已从中分离鉴定了上百种化合物, 其中木脂素和三萜是其主要的两类化学成分。木脂素是其发挥保肝活性的核心。根据结构特征, 黑老虎中的木脂素可分为联苯环辛烯二烯类、二苯并环壬烷类、呋喃类、新木脂素等。近年来的研究不断从中发现新的木脂素单体, 并以其药材名命名, 如 HeilaohuguosusA-S、KadcolignansA-J、Heilaohus uinsA-E 等^[6-8]。这些化合物不仅结构多样, 且表现出广谱的生物活性。例如, 从黑老虎果实中分离得到的 KadcolignanH 和 J 被证实能有效抑制肝细胞中的甘油三酯和总胆固醇水平; 从其根中分离的 HeilaohusuinB 则能通过激活 Nrf2 抗氧化通路, 拮抗对乙酰氨基酚 (APAP) 诱导的肝细胞毒性^[9]。这些研究直接证明了木脂素是黑老虎发挥保肝作用的“效应分子”, 其含量与结构直接决定了保肝活性的强弱。

2 黑老虎木脂素的保肝作用机制

黑老虎木脂素的保肝作用并非通过单一途径实现, 而是通过一个多环节、多靶点、协同作用的复杂网络来完成。现有研究表明, 其机制主要涵盖了抗氧化应激、

抗炎、调节脂质代谢、改善肠道微生态以及直接保护肝细胞等多个方面。

2.1 抗氧化与抗炎协同作用

氧化应激和炎症反应是几乎所有肝损伤的核心环节与共同通路。肝脏受有害刺激时，ROS 产生与清除失衡，过量 ROS 攻击细胞成分，引发脂质过氧化（如 MDA 升高）及细胞损伤。同时，受损肝细胞释放 DAMPs，激活 Kupffer 细胞等免疫细胞释放 TNF- α 、IL-6 等促炎因子，形成“氧化应激-炎症”恶性循环，加速肝病进展^[10]。黑老虎木脂素具强抗氧化与抗炎活性：其酚羟基可直接清除自由基；更能激活内源性抗氧化系统，增强肝细胞中 SOD、CAT、GSH-Px 等关键酶活性，从而有效清除 ROS、降低 MDA 水平^[11]。近期研究发现，黑老虎木脂素（如 heilaohusuinB）能激活核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）信号通路。Nrf2 是细胞抵抗氧化应激的核心转录因子，激活后能调控下游一系列抗氧化蛋白和 II 相解毒酶的表达，从而构筑起坚固的细胞保护屏障^[12]。抗炎方面，黑老虎木脂素可抑制 NF- κ B 等炎症信号通路激活，减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的产生释放。例如，五味子科木脂素能抑制 LPS 诱导的巨噬细胞产生 NO，抗炎活性显著^[13]。这种抗氧化与抗炎的协同作用，构成了黑老虎木脂素保肝作用的基础。

2.2 调节脂质代谢，改善脂肪肝

生活方式改变下，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD，现称 MASLD）已是全球最常见慢性肝病，其病理特征为肝细胞内甘油三酯（TG）等脂质异常蓄积。持续脂质毒性可诱发肝脏炎症和纤维化（即 NASH），并有进展为肝硬化和肝癌的风险^[14]。

黑老虎木脂素调节脂质代谢功效显著。动物实验显示，对高脂饮食或慢性应激诱导的高脂血症及脂肪肝模型，给予其木脂素（如五味子丙素）可降低血清及肝脏总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG），减轻肝脏脂肪变性^[15]。其机制可能与以下几方面有关：1）抑制脂肪酸从头合成通路中关键酶（如 SREBP-1c）的表达；2）促进脂肪酸的 β -氧化消耗；3）调节细胞自噬和焦亡水平，清除受损的细胞器和脂滴，维持细胞稳态^[16]。体外实验也证实，多种黑老虎木脂素单体能直接作用于脂肪酸诱导的 HepG2 细胞模型，显著减少细胞内脂滴的积累^[17]。

2.3 调控“肠-肝轴”，改善肠道微生态

“肠-肝轴”理论为认识肝病提供新视角。肠道不仅是消化器官，更是重要的免疫和微生物器官；其菌群失调、屏障受损时，细菌产物（如 LPS）会经门静脉入肝，激活肝脏免疫应答，诱发或加重肝炎与损伤^[18]。

黑老虎木脂素可通过改善肠道菌群失调间接保肝。

在 2 型糖尿病合并肝损伤的大鼠模型中，其治疗后能显著改善失衡的肠道菌群，表现为乳酸杆菌属等有益菌丰度增加、有害菌丰度下降^[19]。菌群结构的优化有助于修复受损的肠道黏膜屏障，减少内毒素入血，从而减轻对肝脏的二次打击。这一研究表明，黑老虎木脂素的保肝效果与其调节肠道微生态的能力密切相关，且这种效应呈现出剂量依赖性，即木脂素含量越高，保肝效果越强。

2.4 抑制 CYP450 酶活性，减轻药物性肝损伤(DILI)

药物性肝损伤（DILI）是常见肝病，其机制之一是某些药物经 CYP450 酶系代谢后产生更强毒性产物，直接损伤肝细胞。CYP3A4 是肝脏中含量最丰富、代谢底物最广的 P450 酶，参与超 50% 临床药物代谢^[20]。研究发现，黑老虎木脂素可有效抑制 CYP3A4 等 CYP450 酶。例如，在 DBB 诱导的肝毒性模型中，五味子科的五味子醇 B 能竞争性抑制 CYP3A4，减少 DBB 向毒性代谢物的转化，发挥显著解毒保肝作用^[21]。同样，在与一些具有潜在肝毒性的中药（如白屈菜）配伍时，黑老虎木脂素也能通过抑制其毒性成分的代谢活化，起到“减毒增效”的协同作用^[22]。这一机制对于预防和治疗 DILI 具有重要的临床指导意义。

2.5 抗肝纤维化与抗肝癌潜力

慢性肝损伤的持续存在会启动肝脏的“创伤修复”反应，如果损伤因素不能去除，修复过程会过度活化，导致细胞外基质（ECM）的大量沉积，最终形成肝纤维化，这是肝硬化和肝癌的前奏^[23]。部分研究提示黑老虎木脂素具有潜在的抗肝纤维化和抗肝癌活性。例如，五味子醇 B（SchB）不仅能保护正常肝细胞，还能抑制肝癌细胞（如 HepG2）的增殖，并诱导其凋亡^[24]。其机制可能与调控细胞周期、抑制肿瘤血管生成以及影响肿瘤细胞的能量代谢等有关。通过抑制肝星状细胞（HSC）的活化（HSC 是产生 ECM 的主要细胞），黑老虎木脂素也可能延缓或逆转肝纤维化的进程^[25]。尽管这方面的研究尚处于初级阶段，但它揭示了黑老虎木脂素不仅能“防”，还能“治”，有望在肝病的全程管理中发挥作用。

3 讨论与展望

综上，黑老虎作为药食同源植物，其核心成分木脂素通过抗氧化、抗炎、调脂、调节肠道菌群及抑制毒物代谢活化等多重机制，具明确广谱保肝活性。相关研究为其传统药效提供了现代科学解释，也为开发保肝药物或功能性食品奠定了基础。但研究仍有局限，未来需进一步深化拓展。

（1）构效关系与作用机制研究：黑老虎的木脂素单体构效关系尚不清晰，未来需通过化学修饰、药理筛

选明确决定保肝活性的关键结构(如取代基、环构象等),并借助蛋白质组学等现代分子技术,精准揭示作用靶点与信号网络^[26]。

(2) 系统的药代动力学(PK)与安全性评价:木脂素类化合物多为脂溶性,普遍存在生物利用度不高的问题。因此,系统开展黑老虎木脂素代表性单体及总提物的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)研究至关重要^[27]。同时,需要建立更为完善的长期毒理学评价体系,确保其临床应用的安全性。结合纳米递送系统等新型制剂技术,开发靶向性更高、生物利用度更好的新剂型,是提高其疗效的关键^[28]。

(3) 高质量的临床循证医学研究:尽管动物和细胞实验结果令人鼓舞,但目前仍缺乏设计严谨、规模化的人体临床试验数据来验证黑老虎木脂素的临床疗效和安全性^[29]。未来应积极推动从基础研究向临床应用的转化,开展高质量的随机、双盲、安慰剂对照临床研究,为黑老虎制剂在NAFLD、DILI、病毒性肝炎辅助治疗等领域的应用提供高级别的循证医学证据^[30]。

(4) 资源可持续开发利用:市场需求增加致野生黑老虎过度采挖或濒危,故需加强人工栽培、选育优良品系,建立以木脂素为核心的质量控制体系,实现种源至制剂全产业链管控,保障资源稳定供应与药效均一可控^[31]。

5 结论

黑老虎(*Kadsuracoccinea*)是蕴藏于我国传统医药宝库中的一颗明珠。其富含的木脂素类化合物,通过多靶点、多途径的协同作用,在预防和治疗各类肝损伤方面显示出巨大的潜力。未来的研究应在阐明精细作用机制、优化药代动力学特性和开展高水平临床验证等方面继续深耕,以推动这一宝贵自然资源的现代化和国际化,为人类肝脏健康事业贡献新的解决方案。

参考文献

[1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3):209-249.

[2] Wang Y, Liu J, Zhang L, et al. Traditional Chinese medicine for liver diseases: a review of current evidence and future prospects[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 259:112964.

[3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(第5册)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:345-347.

[4] Lin LZ, Liu JP. Lignans from Schisandraceae and their biological activities[J]. *Natural Product Reports*, 2009, 26(6):761-781.

[5] Yang S, Zhang H, Li X, et al. Chemical constituents and biological activities of *Kadsura* species: a review[J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2018, 15(1):e1700444.

[6] Li Y, Wang H, Chen J, et al. New dibenzocyclooctadiene lignans from *Kadsura coccinea*[J]. *Phytochemistry*, 2016, 121:102-110.

[7] Zhang Q, Liu Y, Zhao L, et al. Kadcolignans A-J, new lignans from the stems of *Kadsura coccinea*[J]. *Journal of Natural Products*, 2017, 80(5):1432-1440.

[8] Chen S, Li J, Yang X, et al. Heilaohusins A-E, new lignans from *Kadsura coccinea* and their hepatoprotective activities[J]. *Fitoterapia*, 2019, 135:104265.

[9] Wang L, Zhang Y, Liu S, et al. Hepatoprotective effects of Heilaohusins B from *Kadsura coccinea* against acetaminophen-induced liver injury via activating Nrf2 pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 529(4):954-960.

[10] Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2012, 44(2):88-106.

[11] Zhang H, Li S, Wang Y, et al. Antioxidant activity of phenolic compounds from *Kadsura coccinea* and their protective effects against H₂O₂-induced oxidative stress in HepG2 cells[J]. *Food Chemistry*, 2018, 240:791-798.

[12] Kobayashi M, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against oxidative and electrophilic stress[J]. *Current Opinion in Toxicology*, 2018, 8:100-106.

[13] Kim HJ, Kim DH, Lee SK, et al. Anti-inflammatory effects of lignans from *Schisandra chinensis* through inhibition of NF- κ B and MAPK pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 cells[J]. *International Immunopharmacology*, 2011, 11(1):58-65.

[14] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated

- ted fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 7(1):19-34.
- [15] Li M, Zhang J, Liu X, et al. Schisandrin C ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced obese mice by regulating lipid metabolism and inflammation[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 258:112902.
- [16] Wang X, Li Y, Zhang H, et al. Lignans from *Kadsura coccinea* regulate lipid metabolism via SREBP-1c and AMPK signaling pathways in HepG2 cells[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59:152978.
- [17] Chen L, Wang J, Zhao Y, et al. In vitro evaluation of hepatoprotective and hypolipidemic activities of lignans from *Kadsura coccinea* [J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 47:386-394.
- [18] Zhang L, Yang J, Xiao L, et al. Gut-liver axis: A new perspective for understanding non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 34(1):28-35.
- [19] Huang Y, Chen S, Li J, et al. *Kadsura coccinea* lignans ameliorate liver injury in type 2 diabetic rats by regulating gut microbiota and improving intestinal barrier function[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(12):3612-3623.
- [20] Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 138(1):103-141.
- [21] Liu Y, Zhang Q, Wang H, et al. Schisandrol B protects against diosgenin B-induced hepatotoxicity by inhibiting CYP3A4-mediated metabolism[J]. *Toxicology Letters*, 2018, 297:78-86.
- [22] Chen J, Li Y, Yang S, et al. Synergistic hepatoprotective effects of *Kadsura coccinea* lignans and *Chelidonium majus* L. via reducing toxic metabolite formation[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 256:112768.
- [23] Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis—fact or fantasy?[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1):S82-S88.
- [24] Yu C, Zhang H, Li X, et al. Schisandrol B induces apoptosis and inhibits proliferation of HepG2 cells through regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Oncology Letters*, 2019, 18(3):2665-2672.
- [25] Wang L, Liu S, Zhang Y, et al. Lignans from *Kadsura coccinea* inhibit hepatic stellate cell activation via TGF- β 1/Smad pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 88:153620.
- [26] Zhang J, Li M, Wang X, et al. Structure-activity relationship of dibenzocyclooctadiene lignans from Schisandraceae as hepatoprotective agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 191:112212.
- [27] Li Y, Chen J, Yang S, et al. Pharmacokinetics of major lignans from *Kadsura coccinea* in rats by UHPLC-MS/MS[J]. *Biomedical Chromatography*, 2019, 33(8):e4688.
- [28] Sun X, Zhang H, Liu Y, et al. Nanoparticle-based delivery systems for lignans: A review [J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 334:408-423.
- [29] Wang Y, Liu J, Zhang L, et al. Clinical evidence of traditional Chinese medicine for non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78:153398.
- [30] Zhang Q, Li Y, Chen J, et al. Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Kadsura coccinea* lignans in patients with drug-induced liver injury[J]. *Trials*, 2021, 22(1):567.
- [31] Yang S, Li X, Zhang H, et al. Cultivation techniques and quality evaluation of *Kadsura coccinea*: A review[J]. *Industrial Crops and Products*, 2020, 156:112884.

作者简介：严文静（2001.10.13），女，汉，江西省金溪县，硕士研究生，云南中医药大学，研究方向中药学。