

# 大黄素和器官纤维化

高志强 王彩花

**摘要** 探讨大黄素抗器官纤维化的作用机制,阐明大黄素可作为治疗器官纤维化的有效中药制剂。

**关键词** 大黄素;纤维化;细胞外基质

**Emodin and Organ Fibrosis** GAO Zhi-qiang, and WANG Cai-hua *Department of Gastroenterology, 2nd Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou (310009)*

**Abstract** The aim of this article was to investigate the mechanisms of emodin in antagonizing against organ fibrosis, and to illustrate that emodin can be an effective Chinese herbal preparation for treatment of organ fibrosis.

**Key words** emodin; fibrosis; extracellular matrix

大黄素(emodin)为三羟甲基蒽醌衍生物,是中药大黄的主要有效单体。大黄已经广泛应用于临床,特别是用于危重病如急性胰腺炎的治疗。作为中药大黄的主要有效成分,大黄素的药理作用与大黄有许多相似之处。大黄素除能抗炎、抗肿瘤和保护肝肾外,还可抑制胰酶分泌、抑制血小板聚集、扩张血管、抗氧化及清除氧自由基等多种功效<sup>[1]</sup>。近来研究还表明大黄素具有抗器官纤维化作用。

## 器官纤维化的机制

纤维化是机体对损伤的一种反应,在多种机体内外因素作用下,以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积为特征的过程。ECM 主要包括胶原(如 I 型胶原、II 型胶原等)、非胶原糖蛋白(如纤维连接蛋白、层粘连蛋白等)、糖胺多糖(如透明质酸等)和蛋白多糖等。纤维化形成是一个缓慢的动态过程,涉及细胞、细胞因子和 ECM 等多种因素。器官纤维化是以各种原因引起的以实质细胞损伤为起点,继之有实质细胞的变性、坏死,激活了相应的巨噬细胞(前炎症细胞),释放活性因子,活化静息状态的 ECM 产生细胞,使之转化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞增殖,分泌细胞因子,通过旁分泌方式再作用于巨噬细胞。同时肌成纤维细胞合成大量胶原等 ECM 成分,而 ECM 的降解减少,最终导致器官纤维化。

1 细胞学基础 (1)ECM 产生细胞及其活化:在纤维化过程中对 ECM 产生起重要作用的细胞称为 ECM 产生细胞,如肝星状细胞(hepatic stellate cell,

HSC)、肾小球系膜细胞、肺成纤维细胞以及胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)等。正常时 ECM 产生细胞呈静息状态;病理情况下 ECM 产生细胞发生活化,表现为形态学改变、明显增殖、分泌细胞因子、合成大量 ECM 等。ECM 产生细胞的活化是纤维化形成的关键步骤<sup>[2]</sup>。(2)肌成纤维细胞:可由成纤维细胞或其它 ECM 产生细胞转化而来,通过分泌细胞因子、ECM 和蛋白酶等发挥作用。肌成纤维细胞主要表达  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)。成纤维细胞表达  $\alpha$ -SMA 是其活化及损伤的标志<sup>[2]</sup>。(3)巨噬细胞:巨噬细胞不仅可刺激 ECM 产生细胞分泌或直接分泌细胞因子参与纤维化发生,而且还可产生 ECM,直接参与纤维化的形成<sup>[2]</sup>。

2 细胞因子的作用 细胞因子在 ECM 产生细胞的活化过程中起主要调控作用<sup>[3]</sup>。其可通过作用于细胞表面的相应受体,从而在促进细胞增殖、ECM 积聚和纤维化发生发展中起重要生物学作用。(1)转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ):TGF- $\beta$  是纤维化过程中的重要调控因子,能够调节细胞生长、凋亡、分化以及 ECM 的合成。TGF- $\beta$  不仅能够诱导间质细胞表达 ECM,而且还能刺激蛋白酶抑制剂的生成从而使 ECM 降解减少<sup>[4]</sup>。(2)结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF):由 TGF- $\beta$  诱导,被认为在 TGF- $\beta$  刺激 ECM 合成的过程中起中间作用<sup>[4]</sup>,动物实验表明当 TGF- $\beta$  或 CTGF 单独存在时,只产生短期的纤维化反应,但是当 TGF- $\beta$  和 CTGF 共同存在时可以导致长期的纤维化作用<sup>[5]</sup>。(3)血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF):在纤维化疾病的发病过程中,PDGF 对肌成纤

作者单位:浙江大学医学院附属第二医院消化内科(杭州 310009)

通讯作者:高志强, Tel: 13588325163, E-mail: milan9perfect@sina.

维细胞的复制、生存和迁移起了重要的刺激作用。PDGF 的作用取决于肌纤维细胞表面的 PDGF $\alpha$  和  $\beta$  受体的相对表达量。在纤维化过程中,其受体被诱导,从而放大生物学效应,促进细胞分裂和增殖,以及 ECM 合成<sup>[6]</sup>。(4)成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF):用四氯化碳制备鼠肝纤维化模型,研究结果显示 FGF-1 和 FGF-2 缺失可使鼠肝纤维化程度减轻,提示 FGF-1 和 FGF-2 可促进纤维化的进展<sup>[7]</sup>。(5)胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins,IGFBPs):IGFBPs 可能通过诱导 ECM 的产生,从而在特发性肺纤维化的进展中起重要作用<sup>[8]</sup>。(6)白细胞介素(interleukins,IL):IL-6 可通过加强 TGF- $\beta_1$  的信号系统从而促进纤维化的发生,此外,其它研究表明 IL-1、IL-2、IL-4<sup>[9]</sup>和 IL-18<sup>[10]</sup>在纤维化的过程中也起着促进作用。(7)其它调控因子:如表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)、内毒素等。

3 血管活性物质的作用 (1)肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS):RAS 不仅仅是一个循环激素系统,而且还是一个局部内分泌系统,其效应因子主要是血管紧张素 II(angiotensin,Ang II)。Ang II 除具有血流动力学作用外,还具有生长因子和促纤维化因子性质。RAS 主要在肾脏和心肌纤维化的发生中起作用。(2)内皮素(endothelin,ET):ET 是强烈的缩血管物质,对肾脏、心肌、肝脏和肺的纤维化都有一定的促进作用<sup>[2]</sup>。

4 ECM 降解的减弱 ECM 的量取决于合成和降解两个代谢过程。生理情况下,处于动态平衡。病理情况下,则处于失衡状态。ECM 主要由蛋白降解酶降解,后者主要包括纤溶酶原激活物(plasminogen activators, PAs)和基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)两大类,其生理性抑制物分别为纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitors, PAIs)和金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)。器官纤维化时,组织内 ECM 降解酶活性降低,从而阻止 ECM 降解,最终使 ECM 过度沉积<sup>[2]</sup>。

#### 大黄素抗器官纤维化的作用机制

研究表明,大黄素通过多种途径对纤维化有独特的治疗作用。

1 保护细胞,减轻组织损伤 展玉涛等<sup>[11,12]</sup>对大鼠肝纤维化模型用大黄素干预治疗,与模型组比较,大黄素干预组不仅大鼠血清 ALT、碱性磷酸酶显著降低,总蛋白、白蛋白显著升高,而且病理分析提示大黄

素干预组纤维结缔组织明显减少,肝细胞变性坏死明显减轻,提示大黄素具有保护肝细胞作用。实质细胞的损伤是肝纤维化形成的启动因素,大黄素的这种保肝作用可能是其抗纤维化的机制之一。Apte MV 等<sup>[13]</sup>发现,位于胰腺微血管周围激活的 PSC 表达  $\alpha$ -SMA,后者具有缩血管效应,可使胰腺微血管灌注不足,导致微血管缺血,从而加重胰腺纤维化和胰腺实质萎缩。大黄素可扩张血管和抑制血小板聚集<sup>[1]</sup>,推测大黄素可通过减轻胰腺的损伤而达到抗纤维化作用。在一项双盲安慰剂交叉试验中,20 例慢性胰腺炎患者给予抗氧化剂 30 周,治疗后无 1 例发作,而 6 例患者予安慰剂后仍有胰腺炎发作<sup>[14]</sup>。体外研究发现乙醇代谢产生的氧应激可活化 PSC,乙醇和(或)乙醇经乙醇脱氢酶代谢生成的乙醛也可刺激 PSC 合成 ECM<sup>[13]</sup>,因此大黄素的抗氧化和清除氧自由基的作用可能为其抗纤维化机制之一。炎症在纤维化的发生和进展中起重要作用,一方面炎症引起实质细胞损伤可能为潜在纤维化的起点,另一方面实质细胞的炎症变性坏死,可激活相应的巨噬细胞,释放更大的活性因子,促进纤维化的发生。大黄素具有一定的抗炎作用<sup>[1]</sup>,可在一定程度上通过抗炎作用来达到抗纤维化的治疗。

2 抑制 ECM 产生细胞的增殖和活化,诱导其凋亡 ECM 产生细胞在纤维化的发生发展中起重要作用。大黄素可抑制大鼠 HSC 增殖<sup>[15]</sup>和肺成纤维细胞增殖<sup>[16]</sup>,还具有抑制肾间质成纤维细胞的增殖和促进其凋亡的作用<sup>[17]</sup>,均提示大黄素也可通过抑制 ECM 产生细胞的增殖,诱导其凋亡,从而发挥其抗纤维化作用。

3 拮抗致纤维化细胞因子及受体 细胞因子在 ECM 产生细胞的活化过程中起主要调控作用,大黄素可以通过对细胞因子的作用来实现其抗纤维化作用。展玉涛等<sup>[12]</sup>对大鼠肝纤维化模型用大黄素干预,发现与模型组比较,大黄素组 TGF- $\beta_1$  染色面积明显减少。而 TGF- $\beta$  是纤维化过程中的重要调控因子,提示大黄素通过抑制 TGF- $\beta_1$  来发挥抗纤维化作用;Imanishi Y 等<sup>[18]</sup>研究表明大黄素可调节 PDGF 对肝星状细胞的作用,从而减缓纤维化的发展;此外还有研究表明大黄素可抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的生成<sup>[19]</sup>和降低活化 T 淋巴细胞 IL-2 mRNA 的表达<sup>[20]</sup>,从而最终发挥抗纤维化作用。

4 调整 ECM 合成及降解,使 ECM 沉积减少 血清透明质酸及层粘连蛋白水平能反映肝纤维化程度,是肝纤维化较理想的血清学指标<sup>[21]</sup>,对大鼠肝纤

维化模型用大黄素干预,结果与模型组比较,提示大黄素组血清透明质酸及层粘连蛋白均降低<sup>[11,12]</sup>,此外大黄素还能抑制胶原的合成<sup>[16]</sup>。Knittel T 等<sup>[22]</sup>发现 TGF- $\beta_1$  可增强肝星状细胞 TIMPs 的表达,从而抑制 MMPs,减少 ECM 降解。大黄素也可抑制 TGF- $\beta_1$  对 TIMPs 表达的增强,最终促使 ECM 降解。

总之,器官纤维化是某些疾病的关键,抗纤维化对于疾病的治疗具有非常重要的意义。大量研究表明大黄素具有抗纤维化作用,研究开发以大黄素为主的中药制剂,进一步将大黄素应用于临床治疗,不仅有良好的社会效益和经济效益,而且还可以把我们的中医药事业进一步发扬光大。

### 参 考 文 献

- 张喜平,李宗芳. 大黄素的药理作用研究概况. 中国药理学通报 2003;19(8):851-854.  
Zhang XP, Li ZF. General situation in pharmacological studies on emodin. Chin Pharm Bull 2003;19(8):851-854.
- 李才主编. 器官纤维化——基础与临床. 北京:人民卫生出版社,2003:2-8.  
Li C, editor. Organ fibrosis——preclinical and clinical. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003:2-8.
- Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. Semin Liver Dis 1999;19(2):129-140.
- Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF. Curr Opin Rheumatol 2002;14(6):681-685.
- Leask A, Denton CP, Abraham DJ. Insights into the molecular mechanism of chronic fibrosis: the role of connective tissue growth factor in scleroderma. J Invest Dermatol 2004;122(1):1-6.
- Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. Cytokine Growth Factor Rev 2004;15(4):255-273.
- Yu C, Wang F, Jin C, et al. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride-induced hepatic injury and fibrogenesis. Am J Pathol 2003;163(4):1653-1662.
- Pilewski JM, Liu L, Heary AC, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 3 and 5 are overexpressed in idiopathic pulmonary fibrosis and contribute to extracellular matrix deposition. Am J Pathol 2005;166(2):399-407.
- Sobchak DM, Monakova EA. Immune parameters in patients with chronic hepatitis C and with various histologic changes. Klin Med 2004;82(4):49-52.
- Kitasato Y, Hoshino T, Okamoto M, et al. Enhanced expression of interleukin-18 and its receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;31(6):619-625.
- 展玉涛, 李定国, 魏红山, 等. 大黄素对大鼠肝纤维化形成的影响. 中国中西医结合杂志 2000;20(4):276-278.  
Zhan YT, Li DG, Wei HS, et al. Effect of emodin on development of hepatic fibrosis in rats. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(4):276-278.
- 展玉涛, 魏红山, 王志荣, 等. 大黄素对肝纤维化作用的实验研究. 中华肝脏病杂志 2001;9(4):235-239.  
Zhan YT, Wei HS, Wang ZR, et al. Effects of emodin on hepatic fibrosis in rats. Chin J Hepatol 2001;9(4):235-239.
- Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. Gastroenterology 2000;118(4):780-794.
- Su SB, Motoo Y, Iovanna JL, et al. Effect of camostat mesilate on the expression of pancreatitis-associated protein (PAP), p8, and cytokines in rat spontaneous chronic pancreatitis. Pancreas 2001;23(2):134-140.
- 展玉涛, 刘宾, 李定国, 等. 大黄素抗肝纤维化的作用机制. 中华肝脏病杂志 2004;12(4):245-246.  
Zhan YT, Liu B, Li DG, et al. Mechanism of emodin for anti-fibrosis of liver. Chin J Hepatol 2004;12(4):245-246.
- 屈云, 姚平, 李廷谦. 大黄素对肺成纤维细胞增殖及细胞周期的影响. 四川大学学报(医学版) 2004;35(1):73-76.  
Qu Y, Yao P, Li TQ. Effect of emodin on lung fibroblast proliferation and cell cycle in vitro. J Sichuan Univ (Med Sci Ed) 2004;35(1):73-76.
- 刘冠贤, 叶任高, 谭志明, 等. 大黄素对狼疮性肾炎成纤维细胞生物学行为的影响. 中国中西医结合杂志 2000;20(3):196-198.  
Liu GX, Ye RG, Tan ZM, et al. Effect of emodin on fibroblasts in lupus nephritis. Chin J Integr Tradit West Med 2000;20(3):196-198.
- Imanishi Y, Maeda N, Otagawa K et al. Herb medicine Inchin-ko-to (TJ-135) regulates PDGF-BB-dependent signaling pathways of hepatic stellate cells in primary culture and attenuates development of liver fibrosis induced by thioacetamide administration in rats. J Hepatol 2004;41(2):242-250.
- Kuo YC, Tsai WJ, Meng HC, et al. Immune responses in human mesangial cells regulated by emodin from polygonum hypoleucum Ohkwi. Life Sci 2001;68(11):1271-1286.
- Kuo YC, Meng HC, Tsai WJ. Regulation of cell proliferation, inflammatory cytokine production and calcium mobilization in primary human T lymphocytes by emodin from Polygonum hypoleucum Ohkwi. Inflamm Res 2001;50(2):73-82.
- Hayasaka A, Saisho H. Serum markers as tools to monitor liver fibrosis. Digestion 1998;59(4):381-384.
- Knittel T, Mehde M, Kobold D, et al. Expression patterns of matrix metalloproteinases and their inhibitors in parenchymal and non-parenchymal cells of rat liver: regulation by TNF-alpha and TGF-beta 1. J Hepatol 1999;30(1):48-60.  
(收稿:2005-04-01 修回:2005-06-06)