

# 槐果碱的肝脏保护作用及安全性评价研究进展



姜晶晶<sup>1</sup>, 王常麟<sup>2</sup>, 宋春红<sup>2</sup>, 李亚男<sup>3</sup>

1. 山东现代学院药学院 (济南 250104)
2. 山东第一医科大学附属中心医院实验动物中心 (济南 250013)
3. 山东中医药大学药物研究院 (济南 250355)

**【摘要】** 肝脏疾病是由多种因素引起的全球性健康问题。目前, 临床治疗肝脏疾病的药物存在疗效有限、不良反应多等缺点。因此, 从天然产物中寻找有效的保肝药物具有重要意义。槐果碱是一种喹诺里西啶类生物碱, 也是中药苦参、山豆根的主要活性成分之一。本文系统总结了槐果碱在保护肝脏中可能的作用机制, 主要包括调节脂质代谢、调控免疫反应、抗纤维化、抗炎和抗肿瘤等。此外, 安全性评价结果显示槐果碱具有一定的急性毒性、神经毒性、肝毒性、心脏毒性和生殖毒性。未来研究应重点关注槐果碱的效-毒双向调节作用, 加强靶向制剂的研发, 以期开发疗效确切、安全可靠的保肝药物提供参考。

**【关键词】** 槐果碱; 保肝作用; 安全性评价; 脂质代谢; 抗纤维化; 抗炎; 抗肿瘤; 肝毒性; 急性毒性

**【中图分类号】** R285.6

**【文献标识码】** A

## Research progress on the hepatoprotective effects and safety evaluation of sophocarpine

JIANG Jingjing<sup>1</sup>, WANG Changlin<sup>2</sup>, SONG Chunhong<sup>2</sup>, LI Yanan<sup>3</sup>

1. College of Pharmacy, Shandong Xiandai University, Jinan 250104, China
2. Laboratory Animal Center, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China
3. Institute of Pharmaceutical Research, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Corresponding author: LI Yanan, Email: 18353199305@163.com

**【Abstract】** Liver diseases are a global health issue caused by multiple factors. At present, the drugs used for treating liver diseases in clinical practice have the drawbacks of limited efficacy and significant side effects. Therefore, it is of great significance to search for effective hepatoprotective drugs from natural products. Sophocarpine is a quinolizidine-based alkaloid and is one of the main active components of the Chinese medicines *Sophora flavescens* and *Sophorae tonkinensis* Radix et Rhizoma. This article systematically summarizes the possible mechanisms of sophocarpine in protecting the liver, including regulation of lipid metabolism, modulation of the immune response, anti-fibrosis, anti-inflammatory, anti-tumor effects, etc. Furthermore, the safety evaluation results showed that sophocarpine has certain acute toxicity, neurotoxicity,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202602024

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82505122); 山东省自然科学基金青年资助项目 (ZR2025QC937); 济南市医疗卫生行业高层次人才专项经费资助项目 (202512)

通信作者: 李亚男, 博士, Email: 18353199305@163.com

hepatotoxicity, cardiotoxicity and reproductive toxicity. Future research should focus on the dual regulatory effect of sophocarpine on efficacy and toxicity, and strengthen the development of targeted preparations to provide a theoretical basis for effective and safe hepatoprotective drugs.

**【Keywords】** Sophocarpine; Hepatoprotective effect; Safety evaluation; Lipid metabolism; Anti-fibrosis; Anti-inflammatory; Anti-tumor; Hepatotoxicity; Acute toxicity

世界卫生组织调查研究显示, 肝脏疾病每年导致约 200 万人死亡, 其中约 50% 与肝硬化或肝癌有关, 是当前全球重大健康问题之一<sup>[1]</sup>。过量酒精摄入、药物性损伤、病毒感染等外源性因素, 以及机体代谢功能异常等内源性因素均可打破肝脏的动态平衡, 诱发肝组织损伤, 危害生命健康<sup>[2-5]</sup>。目前临床常用的保肝药物主要有胆汁酸调节剂(如熊去氧胆酸)、谷胱甘肽、水飞蓟素等, 但长期服用此类药物会产生一定不良反应, 如失眠、头晕、恶心和呕吐等<sup>[6-7]</sup>。近年来, 一些天然产物作为药物或膳食补充剂使用时, 对肝脏疾病的发展具有积极的干预作用, 引发了研究者广泛的关注。

槐果碱(分子式:  $C_{15}H_{22}N_2O$ , 分子量: 246.35, CAS 号: 6483-15-4)是一种喹诺里西啶类生物碱(化学结构见图 1), 存在于苦参、山豆根等多种中药, 在许多国家, 这些中药常作为传统保肝药物中被广泛应用<sup>[8]</sup>。相关研究显示, 槐果碱具有抗肿瘤、抗炎镇痛和心血管保护等活性<sup>[9-11]</sup>, 在许多疾病的预防和治疗中具有潜在价值, 包括肺癌、结肠炎和心律失常等<sup>[12-14]</sup>。药物普遍呈现出疗效与毒性并存的双重属性, 这一特征贯穿于药物研发与应用的始终。已有相关报道证实, 在长期积累给药条件下, 槐果碱会产生一定的神经毒性、肝毒性、心脏毒性和生殖毒性, 这可能限制其广泛应用<sup>[15]</sup>。针对槐果碱的保肝作用, 国内外学者通过体内外实验进行了一系列机制分析, 但目前鲜有对该方面的系统概括和总结。因此, 本文对槐果碱的保肝作用机制及安全性评价进行综述, 为开发精准可靠、安全有效的保肝药物提供参考。

## 1 槐果碱的肝脏保护机制

大量科学研究已报道, 槐果碱可通过多种途径保护肝脏免受损伤, 如调节脂质代谢、调控免疫反应、抗纤维化作用、抗炎作用和抗肿瘤作用。

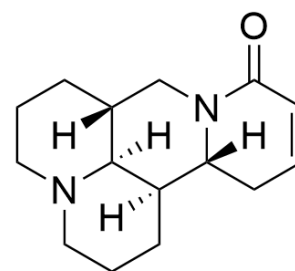


图1 槐果碱的化学结构

Figure 1. The chemical structure of sophocarpine

### 1.1 调节脂质代谢

脂质代谢紊乱会影响肝脏的解毒与胆汁分泌等生理过程, 加重其正常代谢负荷, 从而提升肝硬化和肝癌的发生风险<sup>[16]</sup>。此外, 肝脏中的脂质代谢紊乱会导致脂肪的过度积累, 进一步诱发肝细胞的氧化应激和炎症反应, 最终形成非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)<sup>[17]</sup>。NASH 被认为是肝硬化的重要原因之一, 其病理特征为肝细胞脂肪变性、炎性细胞浸润、肝细胞气球样变等, 常伴有一系列代谢异常, 被认为是机体脂质代谢紊乱的一部分<sup>[18]</sup>。

皮下注射 20 mg/kg 槐果碱能够降低大鼠血清转氨酶水平, 改善脂代谢, 减少肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎性细胞因子的合成, 激活保护性脂肪细胞因子脂联素, 从而对 NASH 起到良好的治疗效果<sup>[19]</sup>。脂联素是一种重要的脂肪细胞因子, 其可以影响腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 的活性以调节能量代谢<sup>[20]</sup>。进一步的研究表明, 0.4 mmol/L 槐果碱可通过上调脂联素的表达, 从而激活 AMPK 信号通路来减轻肝细胞的脂肪变性, 当浓度超过 0.8 mmol/L 时, 大鼠原代肝细胞活力下降, 产生一定的细胞毒性作用<sup>[21]</sup>。

### 1.2 调控免疫反应

免疫性肝损伤是一类常见的肝脏病理改变, 其主要特征为大量炎性细胞浸润肝组织, 引发

炎症反应，并由此导致免疫介导的肝脏实质性损害<sup>[22]</sup>。灌胃给予 60 mg/kg 槐果碱能显著减少 TNF- $\alpha$  和干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 等致炎细胞因子的产生，减轻小鼠的免疫性肝损伤<sup>[23]</sup>。此外，60 mg/kg 槐果碱能够下调活化性自然杀伤细胞受体 G2D/DNAX 激活蛋白 12 (natural killer cell receptor G2D/DNAX-activating protein 12, NKG2D/DAP12) 信号通路来抑制 NK 细胞的活化，从而使其成为治疗免疫性肝损伤的一种有前景的候选药物<sup>[24]</sup>。

脓毒症肝损伤已被确定为预测重症监护患者死亡率的独立危险因素，此前的研究报告称，减轻肝损伤可改善脓毒症患者的预后并降低死亡率<sup>[25]</sup>。研究表明，槐果碱 (30、60 mg/kg) 能够通过自噬介导的降解来抑制 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活，从而对脓毒症肝损伤具有保护作用，且呈现一定的剂量依赖性<sup>[26]</sup>。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的肝损伤模型已被广泛应用于分子病理学研究，该模型能够模拟脓毒症中肝损伤与肝功能衰竭的发展过程，甚至可进一步模拟脓毒症休克或死亡等严重结局<sup>[27]</sup>。Jiang 等<sup>[28]</sup> 使用 LPS 诱导小鼠模型观察槐果碱对脓毒症肝损伤的影响，结果表明槐果碱 (30、60 mg/kg) 通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 和细胞色素 P450 2E/核因子相关因子 2/活性氧 (cytochrome P450 2E/nuclear factor related factor 2/reactive oxygen species, CYP2E/Nrf2/ROS) 信号通路，在氧化应激、炎症反应和凋亡等方面对脓毒症肝损伤起到良好的保护作用。

### 1.3 抗纤维化

肝纤维化是多种致病因子长期、反复作用于肝脏，导致肝细胞外基质异常增生与过度沉积的一种病理性修复反应<sup>[29]</sup>。晚期肝纤维化可进展为肝硬化、肝功能衰竭及门静脉高压症等严重并发症，并显著增加肝细胞癌的发生风险<sup>[30]</sup>。

肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 的激活增加了肝纤维化进展的风险。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号在调节 HSC 激活中发挥着关键的作用<sup>[31]</sup>。相关研究证明了皮下注射 20 mg/kg 槐果碱通过抑制 HSC 的激活和增殖

来改善肝纤维化。在机制上主要是通过对 TLR4 信号通路的负性调节，降低促纤维化和炎性细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 和 IL-6 的水平，减少细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达<sup>[32]</sup>。

### 1.4 抗炎

当多种刺激物被肝内免疫细胞表面的受体识别后，会激活细胞内信号通路，进而启动免疫应答<sup>[33]</sup>。活化的免疫细胞释放大炎症介质，包括趋化因子和 ROS 等，这些介质不仅导致肝细胞损伤或凋亡，还会进一步放大炎症信号，招募更多免疫细胞浸润，形成持续的炎症循环<sup>[34]</sup>。这一过程贯穿于肝损伤的启动、进展及恶化各阶段。因此，调控炎症反应通路被视为干预肝病进展的重要策略。

研究显示灌胃给药槐果碱 (30、60 mg/kg) 能显著减轻肝脏炎症和损伤，其能抑制肝脏趋化因子和黏附分子 (如巨噬细胞炎性蛋白 1 $\alpha$ 、CXC 趋化因子配体 10 和细胞间黏附分子-1) 的表达，且具有剂量依赖性。进一步的研究发现，槐果碱通过抑制 IFN- $\gamma$ /信号转导和转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 信号通路显著下调 T-bet 转录因子的表达。上述结果表明，槐果碱在治疗 T 细胞介导的肝炎中展现出新的应用潜力<sup>[35]</sup>。

### 1.5 抗肿瘤

肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，近年来发病率和死亡率均较高<sup>[36]</sup>。在体外实验中，研究发现槐果碱作用于肝癌 SMMC-7721 细胞 48 h 后能够通过上调 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) /Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax) 比例和裂解型半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 3 (cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Cleaved-Caspase-3) 表达抑制细胞增殖，并降低线粒体膜电位水平，促进细胞凋亡<sup>[37]</sup>。与此同时，槐果碱 (1、2、4 mmol/L) 能够通过降低基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) -3、MMP-9 的水平，升高金属蛋白酶组织抑制剂-3 (tissue inhibitors of metalloproteinase-3, TIMP-3) 的表达来抑制细胞的侵袭能力，且该作用呈一定的剂量依赖性<sup>[38]</sup>。除此之外，Zhang 等<sup>[39]</sup> 研究结果显示，100  $\mu$ mol/L 槐果碱能够抑制 TGF- $\beta$  诱导的上皮-间质细胞转化，同时也能够通过下调 AKT/糖原合

成酶激酶-3 $\beta$ / $\beta$ -连环蛋白 (AKT/glycogen synthase kinase 3 $\beta$ / $\beta$ -catenin, AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin) 轴的活性来抑制肝癌细胞的异常增殖, 在体内实验

中, 腹腔注射 35 mg/kg 的槐果碱 4 周 (每周 5 次) 可明显抑制小鼠原位移植肝肿瘤的形成。槐果碱的肝脏保护机制见表 1。

表1 槐果碱的肝脏保护机制

Table 1. The hepatoprotective mechanism of sophocarpine

项目	细胞系/模型	作用机制	参考文献
调节脂质代谢	非酒精性脂肪性肝炎大鼠	改善脂代谢, 激活保护性脂肪细胞因子脂联素	[19]
	原代肝细胞脂肪变性模型	上调脂联素表达, 从而激活AMPK以减轻肝细胞脂肪变性	[21]
调控免疫反应	聚肌苷酸-聚胞苷酸/半乳糖胺诱导免疫性肝损伤小鼠	减少TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 表达	[23]
	聚肌苷酸-聚胞苷酸/半乳糖胺诱导免疫性肝损伤小鼠	下调NKG2D/DAP12通路来抑制NK细胞的活化	[24]
	盲肠结扎穿孔诱导脓毒症肝损伤小鼠	自噬介导的降解来抑制NLRP3炎症小体激活	[26]
	LPS诱导脓毒症肝损伤小鼠	抑制PI3K/AKT和CYP2E/Nrf2/ROS信号通路	[28]
抗纤维化作用	二甲基亚硝胺和胆管结扎诱导肝纤维化大鼠	抑制TLR4信号通路, 减少Cyclin D1和PCNA的表达	[32]
抗炎作用	刀豆蛋白A诱导肝炎小鼠	抑制IFN- $\gamma$ /STAT1通路显著下调T-bet的表达	[35]
抗肿瘤作用	肝癌SMMC-7721细胞	上调Bax/Bcl-2比例和Cleaved-Caspase-3表达抑制增殖, 并降低线粒体膜电位, 促进凋亡	[37]
	肝癌SMMC-7721细胞	降低MMP-3、MMP-9水平, 升高TIMP-3表达来抑制侵袭	[38]
	肝癌HCC-LM3、MHCC-97H细胞和肝癌小鼠	下调AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin轴来抑制肝癌细胞增殖	[39]

## 2 槐果碱的安全性研究

在评估槐果碱药物疗效的同时, 还应对其毒性和安全性进行评估。在过去几十年里, 诸多研究对槐果碱的安全性和毒性特征进行了调查研究。总体而言, 槐果碱在临床应用方面引发了一定争议, 其潜在的急性毒性、神经毒性、肝毒性、心脏毒性及生殖毒性是引发这些疑虑的主要因素。

### 2.1 急性毒性

急性毒性是指机体 (人或实验动物) 在单次或 24 h 内多次接触外源性化学物质后, 所引发的相对快速、可被观察到的毒性效应。相关研究评估了口服和静脉注射槐果碱在 ICR 小鼠中的急性毒性作用。结果显示口服和静脉注射槐果碱的半数致死剂量 (median lethal dose, LD<sub>50</sub>) 分别为 123.65 mg/kg 和 63.94 mg/kg<sup>[40]</sup>。静脉注射时, 小鼠在低剂量条件下出现强直性震颤、闭目、身体蜷缩等症状, 0.5 h 后恢复正常。剂量增大至 44~100 mg/kg 时小鼠全身肌肉抽搐、痉挛, 多数在 8 min 内死亡<sup>[41]</sup>。

### 2.2 神经毒性

槐果碱能够明显抑制小鼠的自主活动, 加强戊巴比妥钠、水合氯醛对神经中枢的抑制作用, 拮抗苯丙胺诱发的小鼠运动性兴奋作用, 从而产生神经抑制效果<sup>[42]</sup>。另一项研究也表明了相似的结果, 槐果碱能够抑制乙酰胆碱酯酶活性, 导致

斑马鱼神经-肌肉突触处的乙酰胆碱逐渐堆积, 致使斑马鱼活动减少甚至麻痹<sup>[15]</sup>。

### 2.3 肝毒性

500 mg/L 槐果碱对人正常肝 LO2 细胞和肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖抑制能力基本相当。槐果碱作用后两种细胞的总凋亡率均随着浓度的升高而增加, 但在高浓度下 (1 000 mg/L) 对正常肝细胞的促凋亡作用明显高于肝癌细胞。在机制上, 槐果碱通过上调肝癌 SMMC-7721 细胞和肝 LO2 细胞内 Cleaved-Caspase-3 表达, 降低线粒体膜电位水平, 促进细胞凋亡。这提示槐果碱在抑制肝癌生长的同时有着不可避免的肝细胞损伤等毒副作用<sup>[37]</sup>。

### 2.4 心脏毒性

体外研究发现, 槐果碱 (2~50  $\mu$ mol/L) 对人类诱导多能干细胞来源的心肌细胞具有明显的损伤作用, 且呈现剂量依赖性。槐果碱能够影响心肌细胞的收缩, 并导致胞外场电位的振幅随浓度依赖性下降。进一步的研究证明槐果碱的心脏毒性与钙稳态的破坏和氧化应激有关<sup>[43]</sup>。

### 2.5 生殖毒性

高剂量槐果碱 (180 mg/L) 可诱导斑马鱼胚胎发育严重畸形, 如心源性水肿、生长迟缓、尾部和脊索畸形。几乎所有胚胎在受精后 96 h 出现尾部弯曲、活动能力丧失和孵化不足等现象。在致畸和致死效应上, 槐果碱对斑马鱼胚胎的半数

效应浓度 (median effective concentration,  $EC_{50}$ ) 值和半数致死浓度 (median lethal concentration,

$LC_{50}$ ) 值分别为 81.7 mg/L 和 166 mg/L<sup>[15]</sup>。槐果碱安全性研究见表 2 和图 2。

表2 槐果碱的安全性研究数据

Table 2. The research data of safety study on sophocarpine

毒性作用	细胞系/模型	具体信息	参考文献
急性毒性	ICR小鼠	$LD_{50}=123.65$ mg/kg (口服) 和 $63.94$ mg/kg (静脉注射)	[40]
	ICR小鼠	静脉注射时, 低剂量时出现强直性震颤、身体蜷缩等症状。44~100 mg/kg时全身肌肉抽搐、痉挛, 多数在8 min内死亡	[41]
神经毒性	ICR小鼠	抑制了小鼠的自发活动, 并增强了对神经中枢的抑制作用	[42]
	斑马鱼	抑制乙酰胆碱酯酶活性, 致使斑马鱼活动减少甚至麻痹	[15]
肝毒性	L02和SMMC-7721细胞	促进人类正常肝L02细胞凋亡, 从而对肝细胞造成损害	[37]
心脏毒性	多能干细胞来源的心肌细胞	与钙稳态的破坏和氧化应激有关	[43]
生殖毒性	斑马鱼	胚胎发育严重畸形, 致畸和致死效应上, $EC_{50}$ 值和 $LC_{50}$ 值分别为81.7 mg/L和166 mg/L	[15]

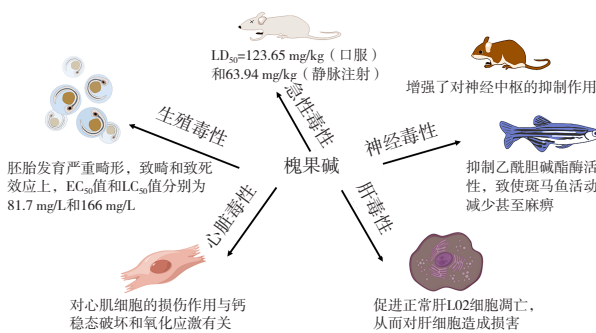


图2 槐果碱的安全性研究示意图

Figure 2. The schematic diagram of safety study on sophocarpine

### 3 结语

肝脏作为人体最大的代谢器官, 发挥着多种重要的生理功能。肝脏疾病的预防和治疗不仅关乎器官本身, 也是维持整体生命活动的根本保证<sup>[44]</sup>。槐果碱作为一种天然生物碱类化合物, 保护肝脏是其重要的药理活性之一, 作用机制主要涉及调节脂质代谢、调控免疫反应、抗纤维化、抗炎和抗肿瘤等方面。尽管已有众多研究表明天然产物槐果碱对肝脏具有保护作用, 但目前仍面临诸多待解决的挑战。槐果碱的绝大部分研究是在实验室条件下进行的, 缺乏临床研究的进一步验证。后续研究应进行适当的临床试验, 以确保槐果碱在大规模应用中的安全性和有效性。未来需进一步深化研究并制定综合性策略, 充分重视槐果碱的效-毒双向调节作用, 系统分析不同时间与剂量条件下药理活性和毒性之间的动态平衡关系。近年来, 对化合物进行结构修饰以开发新型衍生物, 已成为增强药理活性的重要研究方向。已有研究证明通过对槐果碱的 C-13 位点进行修饰, 能够显著增强其抗肿瘤和抗病毒活

性<sup>[45]</sup>。未来可针对槐果碱的保肝作用开展深入的构效关系研究, 从而开发出选择性更强、效率更高的新型天然保肝药物, 从而在临床实践中实现更好的疗效。

安全性评价结果显示槐果碱具有一定的毒性作用, 推测其主要与给药浓度及给药时间有关, 但具体毒性机制的探索目前尚不完整和深入, 后续研究有必要聚焦于其毒性作用的通路与分子, 以期为该化合物的安全应用提供更为坚实的科学依据。槐果碱的药代动力学特性表明, 其主要在尿液中排泄<sup>[46]</sup>。槐果碱与利尿剂的联合作用有待进一步研究。此类组合方法可能会加速槐果碱的肾排泄, 减少其在非靶点器官的生物蓄积, 从而减轻潜在毒性。与此同时, 开发槐果碱的靶向递送系统亦是关键策略。该策略旨在将药物精确导向病变部位, 减少其在全身的非必要暴露, 从而有效提升安全性。结构修饰以降低药物毒性是药物化学领域的核心策略之一。后续研究可对槐果碱进行结构修饰, 优化药物代谢路径, 最大限度地减少药物在非靶组织中的富集, 从而提升用药安全性。

综上, 槐果碱目前的研究仍面临从基础到临床的鸿沟、效-毒关系尚不明确、体内过程需精准调控等核心挑战。但值得明确的是, 作为治疗肝脏疾病的天然药物, 槐果碱具有巨大的开发和研究潜力。

### 参考文献

- 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 Avila MA, Dufour J, Gerbes AL, et al. Recent advances in alcohol-related liver disease (ALD): summary of a Gut round table meeting[J]. *Gut*, 2020, 69(4): 764–780. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-319720](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319720).
- 3 Bjornsson HK, Bjornsson ES. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 97: 26–31. DOI: [10.1016/j.ejim.2021.10.035](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035).
- 4 Zeng D, Li J, Lin S, et al. Global burden of acute viral hepatitis and its association with socioeconomic development status, 1990–2019[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 547–556. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.04.035](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.035).
- 5 Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, et al. MAFLD: renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(5): 422–432. DOI: [10.1111/hepr.13706](https://doi.org/10.1111/hepr.13706).
- 6 田宝云, 朱燕丽, 徐帆. 基于数据挖掘的保肝药物专项点评实践[J]. *解放军药学报*, 2024, 37(5): 422–428. [Tian BY, Zhu YL, Xu F. Meta mining-based and targeted reviews of prescriptions for hepatoprotective drugs[J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2024, 37(5): 422–428.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-9926.2024.05.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9926.2024.05.003).
- 7 刘校妃, 张美玲, 朱亚芹. 保肝药临床用药分析及药师干预对药物合理使用的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2023, 34(13): 2016–2018. [Liu XF, Zhang ML, Zhu YQ. Analysis of clinical use of liver-protecting drugs and the impact of pharmacist intervention on rational drug use[J]. *Modern Diagnosis and Treatment*, 2023, 34(13): 2016–2018.] DOI: [10.13193/j.issn.1001-8174.2023.13.002](https://doi.org/10.13193/j.issn.1001-8174.2023.13.002).
- 8 孙文学, 宁炼, 唐黎明. 山豆根保肝作用与肝毒性研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(10): 50–54. [Sun WX, Ning L, Tang LM. Research on hepatoprotective effect and hepatotoxicity of Shandougen[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 39(10): 50–54.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2021.10.010](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2021.10.010).
- 9 颜勋, 刘成宸, 张明, 等. 槐果碱对人肠癌细胞 HCT-116 生长抑制作用[J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(5): 367–372. [Yan X, Liu CC, Zhang M, et al. Effect of sophocarpine on the growth of human HCT 116 colon cancer cells[J]. *Journal of Xuzhou Medical University*, 2023, 43(5): 367–372.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3882.2023.05.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3882.2023.05.011).
- 10 付聪敏, 王敏, 徐松涛, 等. 槐果碱的镇痛、抗炎作用及其对 COX-2/PGE2 信号通路的影响[J]. *中国药房*, 2019, 30(13): 1775–1780. [Fu CM, Wang M, Xu ST, et al. Effects of analgesic and anti-inflammatory of sophocarpine and related COX-2/PGE2 signaling pathway[J]. *China Pharmacy*, 2019, 30(13): 1775–1780.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.10](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.10).
- 11 Lin Y, Huang D, Huang H, et al. Sophocarpine ameliorates cardiac hypertrophy through activation of autophagic responses[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(10): 2054–2061. DOI: [10.1080/09168451.2020.1780111](https://doi.org/10.1080/09168451.2020.1780111).
- 12 符丹丹, 段丽娜, 柏玉举, 等. 槐果碱对肺癌 A549 细胞增殖凋亡的作用机制[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(7): 1052–1056. [Fu DD, Duan LN, Bai YJ, et al. Sophocarpine inhibits proliferation and promotes apoptosis of lung cancer A549 cells and its mechanism[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2021, 56(7): 1052–1056.] DOI: [10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.010](https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.010).
- 13 莫安徽, 黄琰菁, 杨生辉, 等. 槐果碱对三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎的作用及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(19): 4177–4180. [Mo AW, Huang YJ, Yang SH, et al. Effect of Sophocarpine on TNBS-induced colitis in mice[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2020, 40(19): 4177–4180.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2020.19.047](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2020.19.047).
- 14 吴秋兰, 李文燕, 李佳佳, 等. 槐果碱对快速性室性心律失常的影响及其电生理调控机制[J]. *中草药*, 2025, 56(3): 885–894. [Wu QL, Li WY, Li JJ, et al. Effects of sophocarpine on ventricular tachyarrhythmias and its electrophysiological regulation mechanisms[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2025, 56(3): 885–894.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2025.03.015](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2025.03.015).
- 15 Lu Z, Li M, Wang J, et al. Developmental toxicity and neurotoxicity of two matrine-type alkaloids, matrine and sophocarpine, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae[J]. *Reprod Toxicol*, 2014, 47: 33–41. DOI: [10.1016/j.reprotox.2014.05.015](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.05.015).
- 16 Das UN. Beneficial role of bioactive lipids in the pathobiology, prevention, and management of HBV, HCV and alcoholic hepatitis, NAFLD, and liver cirrhosis: a review[J]. *J Adv Res*, 2019, 17: 17–29. DOI: [10.1016/j.jare.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.12.006).
- 17 Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(18): 3313–3327. DOI: [10.1007/s00018-018-2860-6](https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6).
- 18 Lee K, Wu P, Lin H. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(1): 77–98. DOI: [10.3350/cmh.2022.0237](https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0237).
- 19 Song C, Zeng X, Chen S, et al. Sophocarpine alleviates non-alcoholic steatohepatitis in rats[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(4): 765–774. DOI: [10.1111/j.1440-1746.2010.06561.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06561.x).
- 20 Mohri S, Takahashi H, Sakai M, et al. Integration of bioassay and non-target metabolite analysis of tomato reveals that beta-carotene and lycopene activate the adiponectin signaling pathway, including AMPK phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e267248. DOI: [10.1371/journal.pone.0267248](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267248).
- 21 Song C, Shi J, Zeng X, et al. Sophocarpine alleviates hepatocyte steatosis through activating AMPK signaling pathway[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(3): 1065–1071. DOI: [10.1016/j.tiv.2013.01.020](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.01.020).
- 22 Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 247–277. DOI: [10.1146/annurev-immunol-051116-052415](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052415).
- 23 黄银秋, 周厚琴, 张璐, 等. 槐果碱对小鼠免疫性肝损伤保护作用的研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(3): 297–299, 303. [Huang YQ, Zhou HQ, Zhang L, et al. Study on protection of sophocarpine on immunological liver injury in mice[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2017, 17(3): 297–299, 303.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2017.03.003](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2017.03.003).
- 24 Huang Y, Li P, Wang J, et al. Inhibition of sophocarpine on poly I:

- C/D-GalN-induced immunological liver injury in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 256. DOI: [10.3389/fphar.2016.00256](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00256).
- 25 Savio LEB, de Andrade Mello P, Figliuolo VR, et al. CD39 limits P2X7 receptor inflammatory signaling and attenuates sepsis-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 716–726. DOI: [10.1016/j.jhep.2017.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.021).
- 26 Hou N, Dai X, Lu W, et al. Sophocarpine attenuates septic liver injury through suppression of the NLRP3 inflammasome via autophagy-mediated degradation[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 249. DOI: [10.3892/etm.2020.9379](https://doi.org/10.3892/etm.2020.9379).
- 27 Bernal W. Acute liver failure: review and update[J]. *Int Anesthesiol Clin*, 2017, 55(2): 92–106. DOI: [10.1097/AIA.000000000000141](https://doi.org/10.1097/AIA.000000000000141).
- 28 Jiang Z, Meng Y, Bo L, et al. Sophocarpine attenuates LPS-induced liver injury and improves survival of mice through suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 5871431. DOI: [10.1155/2018/5871431](https://doi.org/10.1155/2018/5871431).
- 29 Xu L, Liu P. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis with integrated traditional Chinese and western medicine (2019 edition)[J]. *J Integr Med*, 2020, 18(3): 203–213. DOI: [10.1016/j.joim.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.03.001).
- 30 Li Q, Gong T, Huang Y, et al. Role of noncoding RNAs in liver fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(9): 1446–1459. DOI: [10.3748/wjg.v29.i9.1446](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i9.1446).
- 31 Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF- $\beta$  signaling and hepatic fibrosis[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11): 1324–1332. DOI: [10.1038/nm1663](https://doi.org/10.1038/nm1663).
- 32 Qian H, Shi J, Fan T, et al. Sophocarpine attenuates liver fibrosis by inhibiting the TLR4 signaling pathway in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1822–1832. DOI: [10.3748/wjg.v20.i7.1822](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1822).
- 33 Ahmed O, Robinson MW, O'farrelly C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1375–1386. DOI: [10.1038/s41423-021-00639-2](https://doi.org/10.1038/s41423-021-00639-2).
- 34 Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55–64. DOI: [10.1172/JCI88881](https://doi.org/10.1172/JCI88881).
- 35 Sang X, Wang R, Zhang C, et al. Sophocarpine protects mice from ConA-induced hepatitis via inhibition of the IFN- $\gamma$ /STAT1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 140. DOI: [10.3389/fphar.2017.00140](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00140).
- 36 Tian S, Li J, Xiang J, et al. The clinical relevance and immune correlation of SLC10 family genes in liver cancer[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 1415–1431. DOI: [10.2147/JHC.S392586](https://doi.org/10.2147/JHC.S392586).
- 37 王庆华, 韩玮, 陈达飞, 等. 槐果碱对肝癌细胞 SMMC-7721 和肝细胞 L-02 生长的影响 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(17): 31–35, 49. [Wang QH, Han W, Chen DF, et al. The effects of sophocarpine on the survival of SMMC-7721 and LO2 cells[J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2018, 24(17): 31–35, 49.] DOI: [10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2018.17.009](https://doi.org/10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2018.17.009).
- 38 王庆华, 韩玮, 陈达飞, 等. 槐果碱对肝癌细胞 SMMC-7721 生长与侵袭的影响及机制研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(1): 67–71. [Wang QH, Han W, Chen DF, et al. The role and mechanism of sophocarpine on the survival and invasion of hepatoma carcinoma cell SMMC-7721[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2019, 39(1): 67–71.] DOI: [10.7661/j.cjtm.20180616.029](https://doi.org/10.7661/j.cjtm.20180616.029).
- 39 Zhang P, Wang P, Qiao C, et al. Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma by inhibiting the activity of AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin axis and TGF- $\beta$  induced EMT with sophocarpine[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1): 95–103. DOI: [10.1016/j.canlet.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.01.011).
- 40 张宏利, 杨清娥, 韩崇选, 等. 苦参杀鼠活性成分研究 [J]. *兰州大学学报 (自然科学版)*, 2007, 43(3): 90–95. [Zhang HL, Yang QE, Han CX, et al. Studies on the rodent-killing active components of *Sophora flavescens*[J]. *Journal of Lanzhou University (Natural Sciences)*, 2007, 43(3): 90–95.] DOI: [10.13885/j.issn.0455-2059.2007.03.019](https://doi.org/10.13885/j.issn.0455-2059.2007.03.019).
- 41 钱利武, 戴五好, 王丽丽, 等. 槐果碱及氧化槐果碱对小鼠的急性毒性 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(13): 256–258. [Qian LW, Dai WH, Wang LL, et al. Toxicity study on sophocarpine and oxysophocarpine in mice[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2012, 18(13): 256–258.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfx.2012.13.080](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.2012.13.080).
- 42 袁惠南, 何汉增, 赵雅灵, 等. 槐果碱对中枢神经系统的抑制作用 [J]. *中药通报*, 1987, 12(4): 47–49. [Yuan HN, He HZ, Zhao YL, et al. Inhibitory effect of sophocarpine on central nervous system[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 1987, 12(4): 47–49.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZCZY198704034.htm>.
- 43 Wang R, Wang M, Wang S, et al. An integrated characterization of contractile, electrophysiological, and structural cardiotoxicity of *Sophora tonkinensis* Gapnep. in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 20. DOI: [10.1186/s13287-018-1126-4](https://doi.org/10.1186/s13287-018-1126-4).
- 44 Campos LR, Khalil SM, Souza M. The epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among pediatric patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2026, 185(2): 120. DOI: [10.1007/s00431-025-06734-0](https://doi.org/10.1007/s00431-025-06734-0).
- 45 张晓雯, 李凌宇, 尚海, 等. 苦参碱及其类似物的结构修饰研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(23): 5892–5900. [Zhang XW, Li LY, Shang H, et al. Advances in structural modification of matrine and its analogues[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 50(23): 5892–5900.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.034](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.034).
- 46 陈曙霞, 徐瑾, 王平全, 等. 槐果碱的人体药代动力学研究 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25(11): 77–79. [Chen SX, Xu J, Wang PQ, et al. Pharmacokinetics of sophocarpine in healthy volunteers[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University*, 2005, 25(11): 77–79.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-8115.2005.11.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2005.11.022).

收稿日期: 2026 年 02 月 08 日 修回日期: 2026 年 03 月 20 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮