

引用:朱纪玲,杨凡.五倍子提取物没食子酸的肝脏保护作用及机制研究进展[J].中医导报,2026,32(4):129-135.

# 五倍子提取物没食子酸的肝脏保护作用及机制研究进展\*

朱纪玲,杨凡

(武汉大学人民医院,湖北 武汉 430060)

[摘要] 五倍子中含有鞣质、没食子酸等成分,其中没食子酸是一种天然多酚类化合物。没食子酸具有显著的保肝作用,能够改善肝脏损伤、调节肝脏代谢、抑制肝纤维化。其分子机制涉及抗氧化、抗炎、凋亡、调节信号通路等多个方面。

[关键词] 五倍子;没食子酸;保肝作用;肝脏疾病;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)04-0129-07

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.04.021

## Research Progress on the Hepatoprotective Effects and Mechanisms of Gallic Acid from the Extract of Wubeizi (*Galla Chinensis*)

ZHU Jiling, YANG Fan

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China)

[Abstract] Wubeizi (*Galla Chinensis*) contains tannins, gallic acid, and other components. Gallic acid is a natural polyphenolic compound. It exhibits significant hepatoprotective effects, alleviating various types of liver injury, regulating hepatic metabolic processes, and inhibiting liver fibrosis. Its molecular mechanisms involve multiple aspects, including antioxidation, anti-inflammation, apoptosis regulation, and signal pathway modulation.

[Keywords] Wubeizi (*Galla Chinensis*); gallic acid; hepatoprotective effect; liver disease; review

肝脏是人体最大的代谢和解毒器官,参与分泌、代谢、合成、解毒等多种生理过程。多种因素如病毒感染、药物、酒精、化学制品可能损伤肝脏,引发各种肝脏疾病,包括肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等。没食子酸(gallic acid, GA),化学名为3,4,5-三羟基苯甲酸,是一种天然多酚类化合物,广泛存在于多种植物中。五倍子中的没食子酸含量丰富,在生物、医药、化工等领域已得到广泛应用。五倍子在我国湖北、四川、贵州、云南等山区地带已形成经济产业,并逐步迈入大健康领域。没食子酸因其独特的生物活性在医学领域备受瞩目。研究表明,没食子酸具有显著的抗氧化、抗炎、抗肿瘤及抗病毒等生物活性<sup>[1-4]</sup>,这些特性使其在治疗多种疾病中具有潜在应用价值。我国是肝病大国,各类肝病的发生发展均涉及炎症损伤及氧化应激等机制。有学者已总结出GA在抗炎方面的主要信号通路和可能的分子机制<sup>[5]</sup>(见图1)。这对探讨GA在肝脏疾病中的保护作用具有重要启发意义。未来若能开发出以没食子酸为主体的保肝药物,则可推动五倍子产业发展。本文综述了没食子酸对肝脏的保护作用,以期为开发新的保肝

药物提供参考。

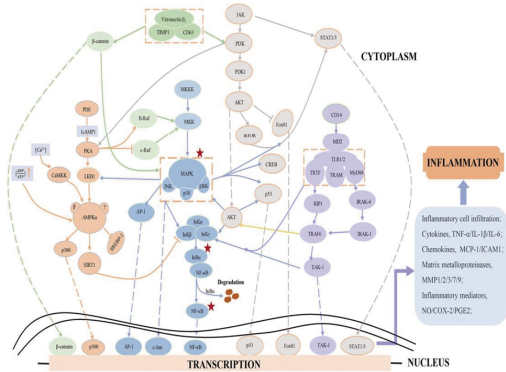
### 1 没食子酸的主要药理特点

GA具有苯酚和羧酸性质,是一种仅含有一个苯环结构的有机酸,分子式为 $C_7H_6O_5$ 。GA溶解度为:沸水>丙酮>乙醇>甘油>水(25°C)>乙醚>苯≈氯仿≈石油醚。实验研究显示,GA通过胃肠道吸收后主要经肝脏代谢和肾脏排泄,但在心脏、脾和肺组织中均可检出<sup>[6]</sup>。GA在较低浓度下对大多数细胞是安全有效的,而在相对较高的浓度下则有毒,如200  $\mu\text{mol/L}$  GA对HepG2细胞没有细胞毒性作用,而在浓度高于200  $\mu\text{mol/L}$ 时对B16F10和RAW 264.7细胞有轻微的细胞毒性<sup>[6-7]</sup>。GA在体内的毒性相对微弱。体内实验表明,在210 mg/kg的剂量下,GA对BALB/c小鼠没有毒性作用,其 $LD_{50}>2000$  mg/kg<sup>[8]</sup>。GA良好的生物安全特点为其实验研究及后期药物开发奠定了坚实的基础。GA具有明确的抗炎作用,如GA已被证明可通过调节细胞内MAPK和NF- $\kappa$ B通路参与治疗炎症和过敏性疾病<sup>[9]</sup>;GA可以通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路,降低促炎因子环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible

\*基金项目:湖北省中医药管理局中医药科研项目(ZY2025L279)

通信作者:杨凡,男,主治医师,研究方向为慢性肝病的防治

nitric oxide synthase, iNOS)水平,从而逆转1,2-二甲基胍诱导的溃疡性结肠炎<sup>[10]</sup>。SINGLA E等<sup>[11]</sup>证实,GA可通过抑制核因子 $\kappa$ B抑制蛋白(inhibitor- $\kappa$  binding protein, I $\kappa$ B)/NF- $\kappa$ B信号通路改善小鼠慢性阻塞性肺疾病的肺部炎症和肺气肿等。GA可通过抗炎、抗氧化等机制干预多种疾病模型。



注:不同的模块表示GA抗炎特性的不同靶点。蓝色模块:丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路;灰色模块:PI3K/Akt信号通路;绿色模块:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases signaling pathway, MMPs)信号通路;橙色模块:AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路;紫色模块:Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路。蓝色模块是GA的主要机制,其他模块是潜在目标。红色五角星:GA的关键目标;实线表示蛋白质之间的直接相互作用,虚线代表蛋白质易位。

图1 GA抗炎作用中涉及的主要信号通路和可能的分子机制示意图总结

## 2 没食子酸在肝脏疾病中的药理作用及机制

### 2.1 抗炎

炎症反应的病理过程是指炎症细胞浸润和炎症因子大量释放后产生的局部及全身炎症反应。肝脏巨噬细胞是肝脏炎症介质最主要的来源。肝脏巨噬细胞被激活后释放的各种细胞因子会影响肝脏代谢过程,从而导致各类肝脏疾病,故炎症反应与各类肝脏疾病的发生密不可分。五倍子可通过GA介导的多通路调控,有效抑制炎症级联反应,减轻肝脏损伤。NF- $\kappa$ B是调控肝脏炎症的核心转录因子。GA可通过上调核因子 $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (Inhibitor of nuclear factor kappa-B alpha, I $\kappa$ B $\alpha$ )表达,阻止NF- $\kappa$ B-p65亚基向细胞核转移,进而抑制下游促炎因子与炎症介质的转录释放。有研究显示在对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤中,GA可下调NF- $\kappa$ B通路介导的促炎因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、COX-2及iNOS等炎症介质水平,减少肝细胞小叶中心坏死<sup>[12]</sup>。SANJAY S等<sup>[13]</sup>研究发现GA可通过抑制NF- $\kappa$ B介导的促炎信号通路、调控核因子E<sub>2</sub>相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路,上调内源性抗氧化剂的基因表达,从而预防异烟肼和利福平引起的肝损伤。在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中,GA可阻断NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ /IL-6信号轴,减少肝脏巨噬细胞浸润与炎症因子释

放,缓解脂肪性肝炎<sup>[14]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶MAPK家族是炎症信号传递的关键通路之一。GA可通过抑制MAPK成员的磷酸化激活,阻断炎症信号向下游传递。研究发现,GA可减少c-Jun氨基末端激酶JNK(c-Jun N-terminal kinase, JNK)磷酸化水平,降低COX-2、前列腺素E<sub>2</sub>等炎症介质表达,减轻脓毒症相关肝损伤<sup>[15]</sup>。CAI Y W等<sup>[16]</sup>研究发现在脓毒症诱导的重症肝损伤模型中,GA可通过抑制CCAAT增强子结合蛋白 $\beta$ (CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$ , C/EBP $\beta$ )依赖的MAPK通路阻断炎症级联反应,减轻肝脏损伤。除了调控上述核心信号通路外,GA还可通过调控炎症相关分子水平,辅助抑制肝脏炎症。在酒精性肝损伤模型中,GA能以浓度依赖性方式恢复肝细胞活力,降低肝细胞培养上清液中因损伤导致的酶活性上升,且GA可降低高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)表达,减少炎症细胞向肝脏募集,缓解酒精诱导的肝细胞坏死<sup>[17]</sup>。GA主要通过调控经典的肝脏炎症性损伤通路NF- $\kappa$ B和MAPK以及下调关键促炎细胞因子和介质的产生,发挥抗炎保肝作用。

TLR信号通路是肝损伤中炎症调控的枢纽之一。不同TLR亚型识别损伤或病原体信号后,启动下游炎症与纤维化相关通路,推动肝损伤发生发展。虽然当下尚无研究证明GA能否通过TLR信号通道发挥抗炎作用,但既往研究已证实GA可通过调控TLR下游通路,如NF- $\kappa$ B、MAPK等展示出抗炎特性。故TLR通路是GA发挥抗炎作用非常有潜力的新方向。此外,磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通道,即PI3K-Akt信号通路,亦是肝脏炎症损伤的经典通路。虽然尚无研究显示GA可通过该信号通路发挥保肝作用,但研究显示在牙周炎细胞模型中,GA可通过PI3K-Akt信号通路调节线粒体氧化磷酸化,从而促进巨噬细胞的M2极化,最终减轻牙周炎<sup>[18]</sup>,因而探索GA通过调控PI3K-Akt信号通路发挥抗炎保肝作用具有一定的潜力。辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)失衡参与了类风湿关节炎的发病, MMPs与Th17/Treg细胞失衡相关。在小鼠类风湿关节炎模型中,GA可减少MMP的过表达,下调Th17细胞的数量,增加Treg细胞的数量,缓解小鼠类风湿关节炎症状<sup>[19]</sup>。虽然MMP信号通路在肝病模型中的研究涉及较少,但GA可通过调控该信号通路发挥抗炎效果。MMP信号通路是未来开发GA抗炎保肝作用的潜在研究方向。总的来说,GA可通过调控经典的肝脏炎症损伤信号通路如NF- $\kappa$ B和MAPK发挥抗炎保肝作用。相关研究较为丰富,对研究GA的保肝作用具有较强的指导意义。TLR通路、PI3K-Akt通路、MMPs亦与炎症损伤相关,尽管上述通路在探索GA的抗炎保肝作用研究中尚未直接涉及,但也应作为潜在的研究方向。

### 2.2 抗氧化

氧化应激是指体内氧化剂与抗氧化作用之间不平衡的状态,被认为是参与肝脏疾病进展的最核心机制之一。药物、酒精、生物毒素均可通过诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成,导致肝细胞脂质过氧化、线粒体损伤,引起肝脏损伤。五倍子可通过GA介导的“清除ROS、增加抗氧化酶”等方式,发挥强大的抗氧化作用。有研究发现在化

疗药物阿霉素及顺铂诱导的肝损伤中,GA可通过清除ROS和增加抗氧化酶,减少ROS介导的肝细胞损伤与脂质过氧化,发挥保护肝细胞的作用<sup>[20-21]</sup>。甲氨蝶呤主要通过抑制二氢叶酸还原酶抑制肿瘤细胞生长,易导致肝脏生化异常。GA可以显著减轻甲氨蝶呤所导致的大鼠肝脏生化指标异常,如提高谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平、增加过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等肝脏抗氧化酶的活性,且GA可改善肝组织损伤<sup>[2]</sup>。Nrf2是调控细胞抗氧化能力的核心转录因子。GA可通过激活Nrf2/ARE通路,增强肝脏内源性抗氧化能力。在酒精性肝损伤模型中,GA诱导的Nrf2激活可减轻乙醇代谢产生的ROS对肝细胞的损伤,抑制乙醇诱导的肝细胞坏死性凋亡<sup>[17]</sup>。此外,过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome-proliferator-activated receptor $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )对脂肪生成和脂质产生至关重要。CHRISTOFIDES A等<sup>[22]</sup>研究发现GA可提高PPAR $\gamma$ 表达水平,并且GA能通过PPAR $\gamma$ -PKA-cAMP细胞内信号级联促进对氧磷酶1(paraoxonase-1, PON1)的表达释放,逆转乙醇诱导的对氧磷酶活性降低,从而缓解酒精性脂肪变性<sup>[23-24]</sup>。GA作为五倍子发挥护肝作用的关键活性成分,既能通过直接清除ROS、提升抗氧化酶水平抵御氧化损伤,又能借助调控Nrf2/ARE、PPAR $\gamma$ 等通路激活肝脏内源性保护机制。这为药物、酒精等诱导的肝损伤防治提供了重要研究方向。

**2.3 抗纤维化** 各类致病因素持续损伤肝脏后,肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化、增殖并大量合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。活化的HSC转化为肌成纤维细胞,导致 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和胶原蛋白I表达增加,同时ECM在肝脏组织内大量沉积,最终导致肝纤维化<sup>[25-27]</sup>。因此,抑制HSC活化、增殖和诱导其凋亡是抗肝纤维化的有效靶点。研究发现GA能以时间和浓度依赖性方式抑制HSC的活化增殖<sup>[28]</sup>, GA在50  $\mu$ g/mL和更高浓度(暴露48 h)时具有100%的细胞毒性作用。该毒性具有特异性,对正常肝细胞无明显影响。转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)被认为是通过Smad依赖性信号通路活化HSC的关键纤维生成因子<sup>[29-30]</sup>, 在细胞生长、分化、黏附和细胞凋亡中起着至关重要的作用。LI Q N等<sup>[31]</sup>通过一项兔耳痕痕实验模型证明GA可能通过下调TGF- $\beta$ /Smad信号通路,阻断HSC活化,减少ECM沉积,改善兔耳模型中瘢痕组织形态和结构。该结果预示着GA具有潜在的通过TGF- $\beta$ /Smad信号通路发挥抗纤维化作用。另一项实验显示在硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导的大鼠肝纤维化模型中,GA可抑制TGF- $\beta$ 1和Smad3表达,从而抑制HSC增殖,减少胶原纤维在肝脏的沉积,降低转氨酶水平和纤维化程度<sup>[32]</sup>。研究发现GA可通过TNF- $\alpha$ 信号通路诱导活化的HSC发生坏死性凋亡,从而缓解肝纤维化,且GA可诱导显著的氧化应激,如细胞内GSH的耗竭、细胞内醛(如丙二醛)和过氧化氢的形成以及ROS积累,导致细胞毒性的发生。这种细胞毒作用在肝细胞中较低,但在HSC中较高,可能与肝细胞具有强大的过氧化氢酶活性,可消除GA诱导的氧化应激损伤相关。同时,GA还能显

著促进TNF- $\alpha$ 的分泌和受体相互作用蛋白1(Receptor-interacting protein 1, RIP1)的产生,降低细胞内GSH水平,抑制HSC中Caspase-8的激活<sup>[33]</sup>。此外,GA还能诱导多种细胞事件,如细胞内质网释放Ca<sup>2+</sup>、溶酶体破坏、钙蛋白酶激活<sup>[34]</sup>,最终导致细胞器完整性的丧失,引起HSC坏死性凋亡。由此可见,GA一方面可直接抑制HSC活化,另一方面可通过触发活化的HSC内强烈的氧化应激(如GSH耗竭、ROS积累),激活TNF- $\alpha$ 信号通路(促进TNF- $\alpha$ 分泌和RIP1产生,抑制Caspase-8),最终导致细胞器损伤和坏死性凋亡。GA对HSC具有较好的选择性杀伤作用,在抗肝纤维化方面具有较好的潜力。

**2.4 调节肝脏脂质代谢** NAFLD发病率逐年上升,已成为危害人类最普遍的疾病之一。尽管NAFLD的病理机制复杂,但“两次打击学说”已被普遍接受。脂质过度积累是NAFLD的重要起始事件。肝细胞中超负荷的脂肪酸会产生脂毒性物质,最终诱导氧化应激和慢性肝损伤。脂质代谢失调导致肝脂肪变性,被视为“第一打击”;细胞脂质超负荷是“第二次打击”,可促进线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)的产生,进而导致线粒体功能障碍。有研究发现腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-coA carboxylase, ACC)、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )3个核心蛋白相互作用形成的AMPK-ACC-PPAR $\alpha$ 信号传递轴,在脂肪代谢、线粒体功能调节及疾病治疗中具有重要作用,是调节能量代谢的关键信号通路,且AMPK在NAFLD发病中具有核心作用<sup>[35]</sup>。ZHANG J X等<sup>[36]</sup>研究发现GA不仅可通过激活AMPK-ACC-PPAR $\alpha$ 轴减少肝脏脂质积累,在体外和体内防止肝脏脂毒性,还可通过改善线粒体功能来减轻肝脏mtROS的过量产生。LU Y Z等<sup>[37]</sup>研究发现GA可通过AMPK抑制SREBP-1/ACC/FASN级联反应,减轻果糖诱导的肝脂肪变性。也有研究发现,GA可通过抑制氧化应激并阻断NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ /IL-6炎症信号通路,保护高脂饮食诱导的NAFLD大鼠肝损害<sup>[14]</sup>。ZHANG D Y等<sup>[38]</sup>研究发现GA可通过增加低密度脂蛋白受体的积累来促进HepG2细胞中低密度脂蛋白的摄取,从而发挥改善NAFLD的作用。GA改善NAFLD的核心在于激活AMPK信号轴,综合调控肝脏脂质合成与分解代谢的平衡,同时辅以改善线粒体功能、减轻氧化应激和抑制炎症,从而多靶点干预疾病进程。GA在代谢相关疾病中亦有应用潜力。

**2.5 抗肿瘤** 近年来的研究发现GA对肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌等肿瘤具有良好的抑制作用<sup>[39]</sup>。据报道,转移相关肺腺癌转录本1(MALAT1)在肿瘤中经常上调,如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌等<sup>[40-41]</sup>。在肝细胞癌中, MALAT1可促进肝癌细胞的细胞增殖、上皮-间充质转化、迁移和索拉非尼耐药<sup>[42]</sup>。SHI C J等<sup>[43]</sup>研究发现GA能抑制MALAT1的表达,并导致Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导失活,从而发挥抑制肿瘤生长和转移的作用。诱导肿瘤细胞铁死亡已成为根除肿瘤细胞的有效方法之一。肝脏是铁储存的主要器官。XIE J Y等<sup>[44]</sup>研究发现GA是一种新型的铁死亡诱导剂,可通过阻断 $\beta$ -catenin从细胞核到细胞质的转运来抑制HepG2中铁死亡相关蛋白SLC7A11和

GPX4的表达,从而诱导Wnt/ $\beta$ -catenin通路失活,达到抑制肝细胞癌生长的目的。人端粒酶逆转录酶(hTERT)过表达是人类恶性肿瘤的主要标志,可导致癌细胞的永生和Nrf2过表达,增加TERT基因的表达<sup>[45]</sup>。MOGHADAM D等<sup>[46]</sup>研究发现GA(40  $\mu$ mol/L)可降低Nrf2的表达,加剧HepG2肝细胞癌的氧化应激反应。同时GA(40  $\mu$ mol/L)可能通过SIRT1/Nrf2信号通路发挥抑制肿瘤生长作用。也有研究显示GA可显著降低HepG2细胞的活性,抑制HepG2细胞中的端粒酶活性,从而抑制肿瘤细胞生长<sup>[47]</sup>。综上,GA主要通过干扰致癌信号通路(Wnt/ $\beta$ -catenin)、诱导新型程序性细胞死亡(铁死亡)、抑制癌细胞永生(端粒酶)及调控氧化应激平衡等多种途径发挥抗肝细胞癌作用。

### 3 总结与展望

炎症反应及氧化应激在药物性肝损伤、酒精性肝损伤及生物毒素性肝损伤的发病机制中发挥了重要作用,且两者能互相影响导致疾病的进展。GA对肝脏的保护作用是一个涉及多靶点、多通路的复杂网络,其对肝脏的保护作用可归纳为五个方面。(1)抗氧化应激:GA能直接清除ROS,显著增强肝脏内源性抗氧化酶系统(如SOD、CAT、GPx、GSH)活性;GA能通过激活Nrf2/ARE等抗氧化防御通路发挥保护作用,这是其对抗各种外源性肝损伤(药物、毒素、酒精等)的基础。(2)抗炎作用:GA能有效抑制NF- $\kappa$ B、MAPK(JNK, p38)等关键促炎信号通路的活化,下调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、COX-2、iNOS等促炎因子和介质的表达,减轻肝脏炎症损伤。(3)抗纤维化作用:GA既能够直接抑制HSC活化增殖,又能通过下调TGF- $\beta$ /Smad水平、降低PDGF-BB水平、激活TNF- $\alpha$ 信号通路等机制,减少细胞外基质沉积并诱导活化HSC坏死性凋亡。(4)调控脂质代谢:GA干预NAFLD的核心机制在于激活AMPK信号轴,协调抑制脂肪合成(SREBP-1c/ACC/FASN)与促进脂肪酸氧化(PPAR $\alpha$ ),改善脂质代谢紊乱。(5)抗肿瘤活性:GA能通过抑制致癌通路(Wnt/ $\beta$ -catenin)、诱导特殊死亡方式(铁死亡)和抑制端粒酶活性发挥抑制肝细胞生长的作用。GA通过抗炎、抗氧化等途径在各类肝脏疾病中发挥保护作用的机制总结见表1。

GA作为一种天然的植物提取物,已被证明可在炎症性疾病、代谢性疾病、肿瘤和其他疾病的治疗中发挥抗炎作用。与临床常用的抗炎药相比,GA具有多作用靶点优势,而且从既有的研究来看,GA几乎没有在动物或临床试验中显示出毒

性,因此它有可能用于炎症相关疾病的长期治疗。多种证据提示肝脏炎症几乎见于所有原因导致的肝病,且涉及肝脏炎症的信号通路如NF- $\kappa$ B信号通路和MAPK信号通路,在肝细胞损伤、代谢、炎症和纤维化等方面发挥了重要作用。除炎症性损伤外,线粒体功能出现障碍会导致过量的ROS生成,造成氧化应激性肝损伤,如非酒精性脂肪性肝病。肝脏活性氧水平的升高是其疾病发展的重要诱因之一。GA可通过调节NF- $\kappa$ B和MAPK信号通路、抗炎、抗氧化等机制发挥保肝作用。未来的研究可选择与上述信号通路或机制关系密切的肝脏疾病,如药物性肝损伤、内毒素性肝损伤、非酒精性脂肪性肝病等,探讨GA的肝脏保护作用。此外,未来的研究可从上述主要信号通路或损伤机制着手,建立动物疾病模型验证GA在相应疾病中的保护作用,并逐步开发以“抗炎、抗氧化”为核心的保肝产品,进行规模化临床试验。

GA具有保肝作用,但其缺点亦不可忽视,如稳定性差、生物利用度低<sup>[48]</sup>。GA作为一种结构较简单的酚酸化合物,仅包含一个苯环结构。因此,未来研究可通过优化其结构或调整其剂型以提升生物利用度。有学者在GA的3位上甲基化羧基和羟基,得到其衍生物M3OMG。甲基化的引入可增加GA的亲脂性和吸收,展现出更好的抗炎药理活性<sup>[49]</sup>。此外,利用纳米技术改进GA剂型,可以提高GA的生物利用度。有研究以Eudragit RS 100聚合物和聚乙烯醇为载体,通过双重乳化和溶剂蒸发实现纳米GA,最终发现纳米GA对IL-6、TNF- $\alpha$ 和其他炎症因子释放的抑制效果明显优于纯GA<sup>[50]</sup>。除了通过改变剂型来提高其生物利用度外,GA与其他药物联合使用还可以提高其药效。如有研究通过人工合成将GA与亮氨酸结合获得了化合物GA-1-亮氨酸(GAL)偶联物,该化合物可提高其活性<sup>[6]</sup>。当前鲜有数据提及GA在体内的分布情况,在一定程度上限制了对GA的认识。未来研究需要进一步探索GA在体内的药代动力学特征,包括吸收、分布、代谢、排泄等,以确定其在肝脏中的有效浓度及作用时间等关键参数。尽管许多研究已经证明了GA的肝脏保护作用,但目前研究集中在细胞实验和少数动物实验阶段,且构建的损伤模型无法真实地模拟真实的病理状态。这些模型仅涉及一个器官病变,而非酒精性脂肪性肝病涉及多系统多器官损伤。因此未来研究可通过微流控芯片结合多种生物传感器、质谱和自动成像系统来构建多维细胞器官模型,实现更精确的实验研究。

综上所述,GA在各类实验性肝病模型中均具有一定保肝

表 1 GA 在各类肝脏疾病中发挥保护作用所涉及的主要机制简介

保护作用	核心信号通路	关键效应分子/作用	主要生物学效应
抗氧化	Nrf2/ARE	↑ HO-1, GST, GCL, NQO1; ↓ ROS	增强细胞抗氧化防御能力
抗炎	NF- $\kappa$ B; MAPK (JNK, p38)	↓ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, COX-2, iNOS; ↑ I $\kappa$ B $\alpha$	抑制炎症因子产生与释放
改善药物毒素酒精性肝损伤	Nrf2; NF- $\kappa$ B; MAPK	↑ GSH, SOD, CAT, GPx; ↓ CYP2E1	解毒、抗氧化、抗炎
改善非酒精性脂肪性肝病	AMPK; PPAR $\alpha$ ; SREBP-1c	↑ AMPK → ↓ ACC, ↓ SREBP-1c, ↓ FASN, ↑ PPAR $\alpha$	减少脂质沉积, 抗炎
抗肝纤维化	TNF- $\alpha$ /RIP1	↑ ROS in HSC, ↑ TNF- $\alpha$ , ↑ RIP1; ↓ Caspase-8; ↓ TGF- $\beta$ 1, ↓ Smad2/3, ↓ TIMP-1; ↑ MMP-1	选择性杀伤活化HSC, 抑制ECM合成, 促降解
抗肝炎病毒(HBV)	直接或间接作用于病毒	↓ HBeAg, ↓ core DNA, ↓ cccDNA (HBV)	抑制病毒复制
抗肝细胞癌	Wnt/ $\beta$ -catenin; SIRT1/Nrf2	↓ MALAT1 (lncRNA) → ↓ Wnt/ $\beta$ -catenin; ↓ $\beta$ -catenin转运 → ↓ SLC7A11, ↓ GPX4; ↓ hTERT, ↓ Nrf2	抑制增殖、诱导死亡(凋亡、铁死亡)、抗转移

注: ↑表示上调/激活/增加; ↓表示下调/抑制/减少。HSC:肝星状细胞;ECM:细胞外基质。

作用,因而在肝脏疾病治疗领域具有广阔的研究前景和潜在的临床价值。鉴于GA的药理学特性,其未来研究在临床应用方面仍需克服诸多挑战。不断深入研究有望为肝脏疾病的治疗提供新的、更具价值的药物选择。

#### 参考文献

- [1] FANAEEI H, ALI MARD S, SARKAKI A, et al. Gallic acid treats dust-induced NAFLD in rats by improving the liver's anti-oxidant capacity and inhibiting ROS/NF $\kappa$ B/TNF $\alpha$  inflammatory pathway[J]. Iran J Basic Med Sci, 2021,24(2):240-247.
- [2] SHRUTHI S, SHENOY K B. Gallic acid: A promising genoprotective and hepatoprotective bioactive compound against cyclophosphamide induced toxicity in mice [J]. Environ Toxicol,2021,36(1):123-131.
- [3] WANG X, CONG J Y, ZHANG L H, et al. Antiultraviolet, antioxidant, and antimicrobial properties and anticancer potential of novel environmentally friendly amide-modified Gallic acid derivatives[J]. J Agric Food Chem,2023,71(41):15352-15362.
- [4] GOVEA-SALAS M, RIVAS-ESTILLA A M, RODRÍGUEZ-HERRERA R, et al. Gallic acid decreases hepatitis C virus expression through its antioxidant capacity[J]. Exp Ther Med,2016,11(2):619-624.
- [5] BAI J R, ZHANG Y S, TANG C, et al. Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2021,133:110985.
- [6] CHENG Y Y, LI X C, TSE H F, et al. Gallic acid-L-leucine conjugate protects mice against LPS-induced inflammation and sepsis via correcting proinflammatory lipid mediator profiles and oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev,2018,2018:1081287.
- [7] TANAKA M, SATO A, KISHIMOTO Y, et al. Gallic acid inhibits lipid accumulation via AMPK pathway and suppresses apoptosis and macrophage-mediated inflammation in hepatocytes[J]. Nutrients,2020,12(5):1479.
- [8] VARIYA B C, BAKRANIA A K, MADAN P, et al. Acute and 28-days repeated dose sub-acute toxicity study of Gallic acid in albino mice[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2019,101:71-78.
- [9] DOMÍNGUEZ R, ZHANG L L, ROCCHETTI G, et al. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) as potential source of antioxidants. Characterization, optimization of extraction parameters and bioactive properties[J]. Food Chem,2020,330:127266.
- [10] SHREE A, ISLAM J, VAFA A, et al. Gallic acid prevents 1, 2-Dimethylhydrazine induced colon inflammation, toxicity, mucin depletion, and goblet cell disintegration[J]. Environ Toxicol,2020,35(6):652-664.
- [11] SINGLA E, DHARWAL V, NAURA A S. Gallic acid protects against the COPD-linked lung inflammation and emphysema in mice[J]. Inflamm Res,2020,69(4):423-434.
- [12] EZHILARASAN D, SHREE HARINI K, KARTHICK M, et al. Ethyl gallate concurrent administration protects against acetaminophen-induced acute liver injury in mice: An in vivo and in silico approach[J]. Chem Biol Drug Des,2024,103(1):e14369.
- [13] SANJAY S, GIRISH C, TOI P C, et al. Gallic acid attenuates isoniazid and rifampicin-induced liver injury by improving hepatic redox homeostasis through influence on Nrf2 and NF- $\kappa$ B signalling cascades in Wistar Rats[J]. J Pharm Pharmacol,2021,73(4):473-486.
- [14] FANAEEI H, ALI MARD S, SARKAKI A, et al. Gallic acid protects the liver against NAFLD induced by dust exposure and high-fat diet through inhibiting oxidative stress and repressing the inflammatory signaling pathways NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ /IL-6 in Wistar rats[J]. Avicenna J Phytomed,2021,11(5):527-540.
- [15] LIN W H, KUO H H, HO L H, et al. Gardenia jasminoides extracts and Gallic acid inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation by suppression of JNK2/1 signaling pathways in BV-2 cells[J]. Iran J Basic Med Sci, 2015,18(6):555-562.
- [16] CAI Y W, ZHAO D H, PAN Y, et al. Gallic acid attenuates sepsis-induced liver injury through C/EBP $\beta$ -dependent MAPK signaling pathway[J]. Mol Nutr Food Res, 2024,68(11):e2400123.
- [17] ZHOU Y, JIN H H, WU Y, et al. Gallic acid protects against ethanol-induced hepatocyte necroptosis via an NRF2-dependent mechanism[J]. Toxicol In Vitro,2019,57:226-232.
- [18] ZHANG R B, YANG W J, LI K, et al. Gallic acid promotes M2 macrophage polarization through mitochondrial oxidative phosphorylation in periodontitis[J]. Arch Oral Biol, 2025,174:106237.
- [19] LIU S, LI J, FENG L H. Gallic acid regulates immune response in a mouse model of rheumatoid arthritis[J]. ImmunInflamm Dis,2023,11(2):e782.
- [20] OMOBOWALE T O, OYAGBEMI A A, AJUFO U E, et al. Ameliorative effect of Gallic acid in doxorubicin-induced hepatotoxicity in wistar rats through antioxidant defense system[J]. J Diet Suppl,2018,15(2):183-196.
- [21] DOĞAN D, MEYDAN I, KÖMÜROĞLU A U. Protective effect of silymarin and Gallic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity[J]. Int J Clin Pract, 2022,2022:6541026.
- [22] CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C,

- et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. *Metabolism*, 2021,114:154338.
- [23] KARTKAYA K, OĞLAKÇI A, ŞENTÜRK H, et al. Investigation of the possible protective role of Gallic acid on paraoxanase and arylesterase activities in livers of rats with acute alcohol intoxication[J]. *Cell Biochem Funct*,2013,31(3):208-213.
- [24] KHATEEB J, GANTMAN A, KREITENBERG A J, et al. Paraoxanase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: A role for PPAR-gamma pathway[J]. *Atherosclerosis*,2010,208(1):119-125.
- [25] ZHANG M F, SERNA-SALAS S, DAMBA T, et al. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives[J]. *Mech Ageing Dev*,2021,199:111572.
- [26] AKKIZ H, GIESELER R K, CANBAY A. Liver fibrosis: From basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells[J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(14):7873.
- [27] HORN P, TACKE F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis[J]. *Cell Metab*,2024,36(7):1439-1455.
- [28] EL-LAKKANY N M, EL-MAADAWY W H, SEIF EL-DIN S H, et al. Antifibrotic effects of Gallic acid on hepatic stellate cells: in vitro and in vivo mechanistic study[J]. *J Tradit Complement Med*,2019,9(1):45-53.
- [29] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017,14(7):397-411.
- [30] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*,2020,9(4):875.
- [31] LI Q N, LYU C M, CHEN D Q, et al. Gallic acid treats hypertrophic scar in rabbit ears via the TGF-β/smad and TRPC3 signaling pathways[J]. *Pharmaceuticals*, 2023,16(11):1514.
- [32] HUSSEIN R M, ANWAR M M, FARGHALY H S, et al. Gallic acid and ferulic acid protect the liver from thioacetamide-induced fibrosis in rats via differential expression of miR-21, miR-30 and miR-200 and impact on TGF-β1/Smad3 signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2020,324:109098.
- [33] CHANG Y J, HSU S L, LIU Y T, et al. Gallic acid induces necroptosis via TNF-α signaling pathway in activated hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*,2015,10(3):e0120713.
- [34] HSIEH S C, WU C H, WU C C, et al. Gallic acid selectively induces the necrosis of activated hepatic stellate cells via a calcium-dependent calpain I activation pathway[J]. *Life Sci*,2014,102(1):55-64.
- [35] SMITH B K, MARCINKO K, DESJARDINS E M, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Role of AMPK[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2016,311(4):E730-E740.
- [36] ZHANG J X, ZHANG W X, YANG L, et al. Phytochemical Gallic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease via AMPK-ACC-PPARα axis through dual regulation of lipid metabolism and mitochondrial function[J]. *Phytomedicine*,2023,109:154589.
- [37] LU Y Z, ZHANG C, SONG Y Y, et al. Gallic acid impairs fructose-driven de novo lipogenesis and ameliorates hepatic steatosis via AMPK-dependent suppression of SREBP-1/ACC/FASN cascade[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023,940:175457.
- [38] ZHANG D Y, ZHOU Q X, YANG X X, et al. Gallic acid can promote low-density lipoprotein uptake in HepG2 cells via increasing low-density lipoprotein receptor accumulation[J]. *Molecules*,2024,29(9):1999.
- [39] JIANG Y, PEI J, ZHENG Y, et al. Gallic acid: A potential anti-cancer agent[J]. *Chin J Integr Med*,2022,28(7):661-671.
- [40] CHANG H L, BAMODU O A, ONG J R, et al. Targeting the epigenetic non-coding RNA MALAT1/wnt signaling axis as a therapeutic approach to suppress stemness and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*,2020,9(4):1020.
- [41] GOYAL B, YADAV S R M, AWASTHEE N, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA MALAT1 in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*,2021,1875(2):188502.
- [42] FAN L, HUANG X, CHEN J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to sorafenib resistance by targeting miR-140-5p/aurora-a signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*,2020,19(5):1197-1209.
- [43] SHI C J, ZHENG Y B, PAN F F, et al. Gallic acid suppressed tumorigenesis by an lncRNA MALAT1-wnt/β-catenin axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:708967.
- [44] XIE J Y, WANG H J, XIE W X, et al. Gallic acid promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma via inactivating Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*,2024,397(4):2437-2445.
- [45] LIU T Z, LONG Q, LI L T, et al. The NRF2-dependent transcriptional axis, XRCC5/hTERT drives tumor progression and 5-Fu insensitivity in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Ther Oncolytics*,2022,24:249-261.
- [46] MOGHADAM D, ZAREI R, VAKILI S, et al. The effect

- of natural polyphenols Resveratrol, Gallic acid, and Kuromanin chloride on human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in HepG2 hepatocellular carcinoma: Role of SIRT1/Nrf2 signaling pathway and oxidative stress[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(1):77-84.
- [47] MOGHADAM D, ZAREI R, TATAR M, et al. Anti-proliferative and anti-telomerase effects of black-berry juice and berry-derived polyphenols on HepG2 liver cancer cells and normal human blood mononuclear cells[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(2):395-403.
- [48] ZAMUDIO-CUEVAS Y, ANDONEGUI-ELGUERA M A, APARICIO-JUÁREZ A, et al. The enzymatic poly(Gallic acid) reduces pro-inflammatory cytokines in vitro, a potential application in inflammatory diseases[J]. Inflammation, 2021, 44(1):174-185.
- [49] NABAVI S F, HABTEMARIAM S, DI LORENZO A, et al. Post-stroke depression modulation and in vivo antioxidant activity of Gallic acid and its synthetic derivatives in a murine model system[J]. Nutrients, 2016, 8(5):248.
- [50] DEGHANI M A, SHAKIBA MARAM N, MOGHIMPOUR E, et al. Protective effect of Gallic acid and Gallic acid-loaded Eudragit-RS 100 nanoparticles on cisplatin-induced mitochondrial dysfunction and inflammation in rat kidney[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(12):165911.
- (收稿日期:2025-06-03 编辑:蒋凯彪)

## (上接第128页)

- [25] 马贞,彭亚婷,荣立洋.连朴饮联合黎药治疗慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证临床疗效观察[J].广州中医药大学学报, 2021, 38(2):236-241.
- [26] 江望,田生望,贺单,等.基于Tim-3/aletin-9信号通路探究三仁汤对Hp相关性脾胃湿热证胃炎症状改善及巨噬细胞极化的影响[J].世界科学技术-中医药现代化, 2025, 27(2):484-491.
- [27] 顾思浩,孔维崧,张彤,等.白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J].中华中医药学刊, 2020, 38(1):69-73.
- [28] 仇婧玥,吴嫚婷,宋厚盼,等.黄芪治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的靶向自噬基因生物学功能分析及其核心基因筛选[J].山东医药, 2022, 62(21):20-25.
- [29] 张彧,吴东升,徐寅,等.基于网络药理学分析半夏-黄芩-黄连治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的作用机制[J].天然产物研究与开发, 2020, 32(4):592-599.
- [30] 郭颖媛,冯强,杨运霞,等.黄连素对感染幽门螺杆菌小鼠胃黏膜上皮细胞损伤的影响[J].世界中医药, 2021, 16(18):2702-2705, 2713.
- [31] 李露露,孙蕾,曲晓青,等.针刺联合生胃散治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J].光明中医, 2024, 39(14):2863-2865.
- [32] 李建松,林国彬,陈智龙,等.升降抑幽汤对脾胃湿热型幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效观察[J].广州中医药大学学报, 2019, 36(6):787-790.
- [33] 易超,刘海军,杨双.清幽益胃汤联合改良四联疗法治疗脾胃湿热型Hp感染慢性胃炎患者的临床研究[J].浙江中医药大学学报, 2021, 45(11):1223-1228.
- [34] 刘慧,郁磊,张治风,等.替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者效果及对胃黏膜形态、TGF-β、Smad3、胃肠激素影响[J].临床误诊误治, 2020, 33(5):38-43.
- [35] 童建卫,童书心.消幽复胃汤对脾胃湿热型幽门螺杆菌耐药性慢性胃炎的治疗作用[J].山西医药杂志, 2020, 49(13):1718-1721.
- [36] 罗芳,蔡林,陈光华,等.清热化湿和胃汤对脾胃湿热慢性胃炎的疗效及中医证候、Hp根除率的影响[J].四川中医, 2020, 38(6):117-120.
- [37] 敦泽,刘艳莉,张伊萌,等.清中益胃汤联合四联疗法治疗Hp相关性慢性胃炎脾胃湿热证的临床观察[J].天津中医药, 2020, 37(6):666-670.
- [38] 陈珊珊,张延祺,刘建清,等.芪苓乌贝清化饮联合常规西药治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎脾胃湿热证患者的疗效观察[J].世界中西医结合杂志, 2023, 18(10):2055-2059.
- [39] 穆琳琳,贾苏杰,马明鑫,等.清幽2号方联合四联疗法治疗Hp相关慢性胃炎临床研究[J].山东中医杂志, 2022, 41(6):620-625.
- [40] 曾蓉,喻斌,徐寅,等.灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证小鼠PTEN-PI3 K-Akt-FoxO凋亡信号通路的影响[J].现代中西医结合杂志, 2020, 29(26):2869-2875.
- [41] 石松艳,孙永顺,李毅平.莲连胶囊对脾胃湿热型幽门螺杆菌相关性慢性非萎缩性胃炎的效果[J].中国医药导报, 2023, 20(7):89-92.
- [42] 康影,刘昊,董笑一,等.茵连和胃颗粒联合四联疗法治疗Hp相关性胃炎的疗效分析[J].中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(11):765-768.
- [43] 吴斯华,戈焰,曾娟,等.清胃祛湿颗粒联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性非萎缩性胃炎的临床研究[J].中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(4):260-263.
- (收稿日期:2025-05-19 编辑:李海洋)