



Международная иммунофармакология

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/intimp

ОБЗОР:

Лечебный потенциал бициклола при заболеваниях печени: уроки синтетического препарата на основе производных трав в традиционной китайской медицине

Тяньмин Чжао а, б, в, 1, Лихун Мао а, б, в, 1, Цзихан Ю а, б, в, 1, Яньян Хуэй а, б, в, Хунцзюань Фэн э, Сяоюй Ван а, б, в, Лин Линь д, Сяофэй Фань а, б, в, Синь Чен а, б, в, Бангмао Ван а, б, в, *, Сяоцан Цао а, б, с, *, Чао Сунь а, б, с, d, *

а Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Общая больница Тяньцзиньского медицинского университета, улица Аншань 154, район Хэпин, Тяньцзинь 300052, Китай

б Тяньцзиньский институт болезней органов пищеварения, Общая больница Тяньцзиньского медицинского университета, улица Аншань 154, район Хэпин, Тяньцзинь 300052, Китай

с Тяньцзиньская ключевая лаборатория болезней органов пищеварения, Больница общего профиля Тяньцзиньского медицинского университета, улица Аншань 154, район Хэпин, Тяньцзинь 300052, Китай

д Отделение гастроэнтерологии, Больница общего профиля при аэропорте Тяньцзиньского медицинского университета, Восточная улица 6, экономический район аэропорта Тяньцзинь, Тяньцзинь 300308, Китай

е Отделение нутриологии, Третья центральная больница Тяньцзиня, Jintang Road 83, район Хэдун, Тяньцзинь 300170, Китай

Ключевые слова: Традиционная китайская медицина, Бициккол, Болезнь печени, Фармакологическая активность, Фармакокинетический Ферроптоз.

АБСТРАКТ:

Бициккол, инновационный химический препарат, имеет право интеллектуальной собственности в Китае, основан на производном традиционной китайской медицины (ТСМ) Лимоннике китайском (Wuweizi). Установочные данные подтвердили, что бициккол обладает терапевтическим потенциалом при различных патологических состояниях печени. В этом повествовательном обзоре мы предоставим первое краткое описание фармакологической активности, фармакокинетических характеристик и токсичности бициклола, и обсудить перспективы будущих исследований. Наши результаты показывают, что бициккол обладает широким спектром фармакологических свойств, в том числе противовирусными, противовоспалительными, иммунорегуляторными, антиоксидантными, антистеатотическими, антифибротическими, противоопухолевыми эффектами, является регулятором гибели клеток и модулятором белков окислительного стресса. Фармакокинетический исследования показали, что бициккол является основным субстратом CYP3A / 2E1 рецептора. Отсутствия взаимодействий с другими препаратами были обнаружены при одновременном назначении бициклола с различными молекулами. Более того, результаты хронической токсичности убедительно доказывают, что бициккол не оказывает заметного токсического воздействия на биохимические показатели и работу основных органов. Ввиду хорошего фармакологического действия и высокого профиля безопасности, предполагается, что бициккол является потенциальным кандидатом для лечения различных заболеваний печени, включая острые заболевания печени: острую печеночную недостаточность, лекарственный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз и гепатоцеллюлярная карцинома. В дальнейшем необходимы исследования, чтобы очертить молекулярные механизмы и мишени препарата Бициккол, чтобы предоставить гораздо больше информации об эффективности препарата Бициккол. Мы надеемся, что препараты на основе бициклола при заболеваниях печени могут найти широкое применение в клинической практике по всему миру.

Сокращения: TCM, традиционная китайская медицина; CCl₄, четыреххлористый углерод; ЛПС, липополисахарид; IRI - ишемия-реперфузионное повреждение; DAA, прямого действия противовирусное средство; ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; GLTP, белок-переносчик гликолипидов; IFN, интерферон; PAMP, молекулярные структуры, связанные с патогенами; Влажные, молекулярные структуры, связанные с повреждениями; TLR, толл-подобные рецепторы; противотуберкулезные, противотуберкулезные; MAPK, митоген-активированная протеинкиназа; ОПН - острая печеночная недостаточность; ГалН, ДГалактозамин; ROS, активные формы кислорода; Nrf2, фактор, связанный с ядерным фактором эритроид 2; APЭ, элемент антиоксидантного ответа; HO-1, гемоксигеназа 1; NQO-1, НАДФН хинон оксидоредуктаза 1; GSTA-1, глутатион-S трансфераза 1; GSH, глутатион; iNOS, индуцибельная синтаза оксида азота; НАЖБП, безалкогольная жирная печень болезнь; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; НАСГ, неалкогольный стеатогепатит; PPARα, рецептор α, активируемый пероксисомальным пролифератором; HSC, звездчатые клетки печени; ТИМП-1, ингибитор металлопротеиназы 1; ДЕН, диэтилнитрозамин; СYP, цитохром P450; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АЛP, щелочная фосфатаза; МЛУ, множественный лекарственно устойчивый; RCD, регулируемая гибель клеток; ER, эндоплазматический ретикулум; LC3-II, легкая цепь 3-II, ассоциированного с микротрубочками протеина-1; HSP, белки теплового шока; ЖХ-МС, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия; ЛПП - лекарственное поражение печени; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ВПЧ, вирус папилломы человека; ICI, иммунные ингибиторы контрольных точек; ИМН, иммуноопосредованный гепатит.

* *Авторы-корреспонденты: Отделение гастроэнтерологии и гепатологии больницы общего профиля Тяньцзиньского медицинского университета, улица Аншань 154, район Хэпин, Тяньцзинь 300052, Китай.*

Адреса электронной почты: sch0118@126.com (Б. Ван), docsaohx@163.com (Х. Цао), chaosun@tmu.edu.cn (К. Сан).

1 Эти три автора внесли равный вклад в эту работу.

1. Введение:

Печень играет ключевую роль в поддержании метаболического гомеостаза и выведение токсических экзогенных и эндогенных метаболитов, таких как лекарственные вещества, вирусы, грибковая инфекция, алкоголь и различные ядовитые вещества [1]. Учитывая важность печеночной функции, нарушение функции печени может привести к развитию множества патологических и клинических состояний, таких как воспаление, стеатоз печени, фиброз и в конечном итоге злокачественное новообразование. Несмотря на ряд общепризнанных препаратов для лечения печени, они в основном используются для лечения дисфункции печени, их применение заметно затруднено в клинических условиях из-за плохого терапевтического ответа, непереносимости и непредвиденных побочных эффектов, таких как почечная и кардио токсичность. Поэтому эти ограничения вызывают научные усилия по поиску альтернативных соединений среди традиционной китайской медицины (ТКМ). Эти китайские лечебные травы существуют давно и признаны полезными в терапии заболеваний печени, при этом лимонник китайский (Wuweizi) северный одна из эффективных лекарственных трав, широко используемых при заболеваниях печени [2].

Было очевидно, что лимонник китайский и его экстрагирующий лигнан, то есть схизандрин С, представляет собой защитное действие против повреждения печени у мышей, отравленных тетрахлорметаном (CCl₄). Обнаружено, что новый синтетический лекарственный бициклом (4,4'-диметокси-5,6,5', 6'-бис (метилendioкси) -2- гидроксиметил-2'-метоксикарбонилбифенил) на основе схизандрина С проявляет наиболее эффективную фармакологическую активность и биодоступность с редкими эпизодами побочных явлений как в фундаментальных исследованиях, так и в клинических приложениях (рис. 1а). Впоследствии Бициклом он был одобрен как гепатопротектор Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая (CFDA) в 2004 г. [3]. Было показано, что Бициклом обладает множественными фармакологическими эффектами, включая действие на репликацию вируса инфекционного гепатита, антифибротическое действие, защита от повреждения печени и стимуляция синтеза гепатоцеллюлярного белка *in vivo* и *in vitro* [3–8].

Кроме того, фармакологические свойства бициклола также были исследованы в таких областях, как: острое травма, вызванное липополисахаридами (ЛПС), ишемия-реперфузионное повреждение (IRI), нейропротекция, рак почек, идиопатический фиброз легких, а также защита печени при агрессивной химиотерапии и предупреждение ЛПП (Рис. 1б) [9–14].

Несмотря на многочисленное терапевтическое применение, и направления терапии Бициклолом которые так же были задокументированы в результате большого количества исследований, это только один обзор, который предоставляет информацию в хорошо организованном сопоставлении фармакологических эффектов бициклола [3]. Тем не менее последний обзор был опубликован более десяти лет назад, поэтому резюме

бициклола необходимо в связи с активным изучением его фармакологического действие и углубления знаний в молекулярные механизмы. Мы провели поиск исследований терапевтического эффекта бициклола на болезни печени. Кроме того, мы расположили эти результаты в соответствии с критическими действиями, возникающими на патогенных стадиях нарушения функции печени на гепатоканцерогенез.

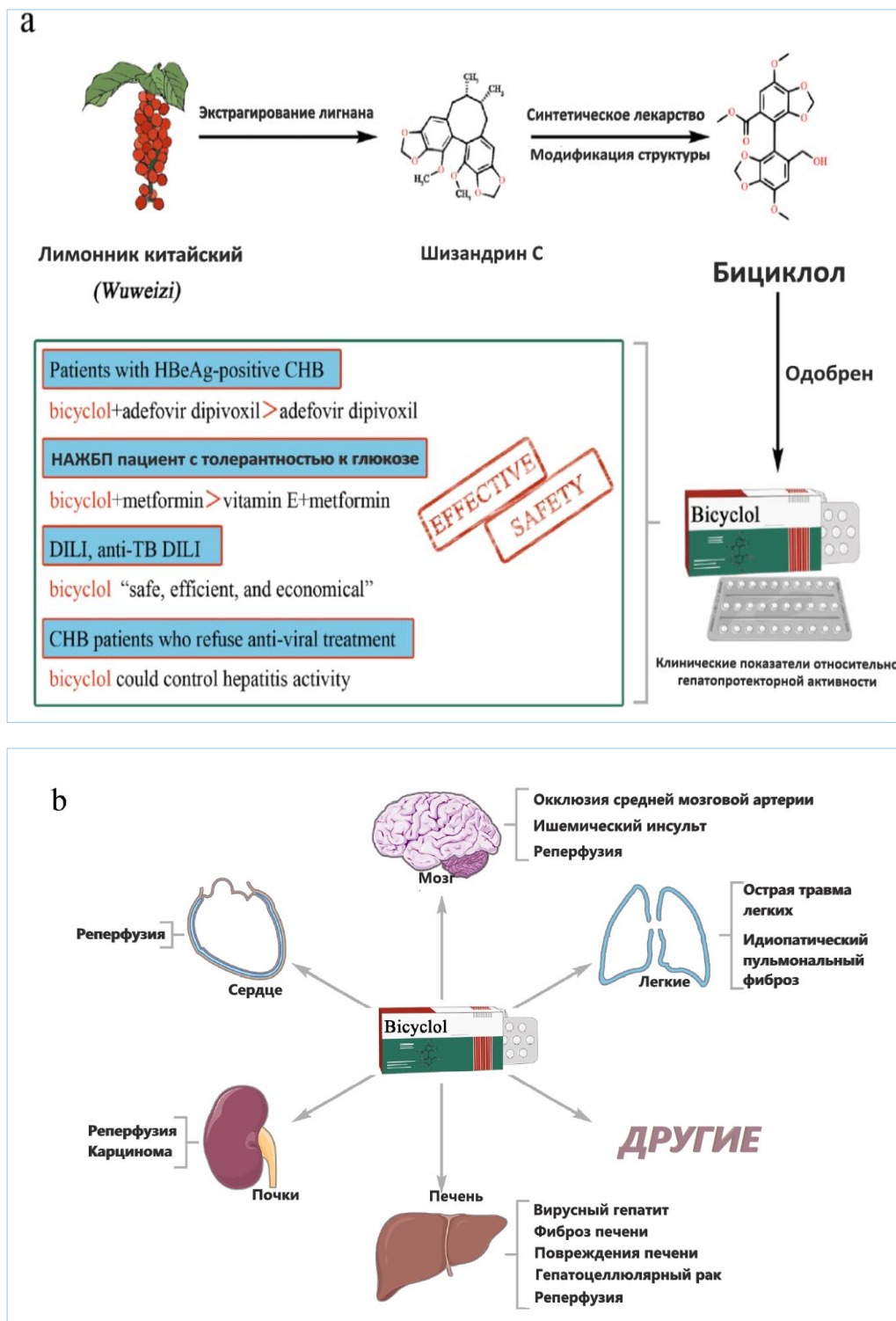


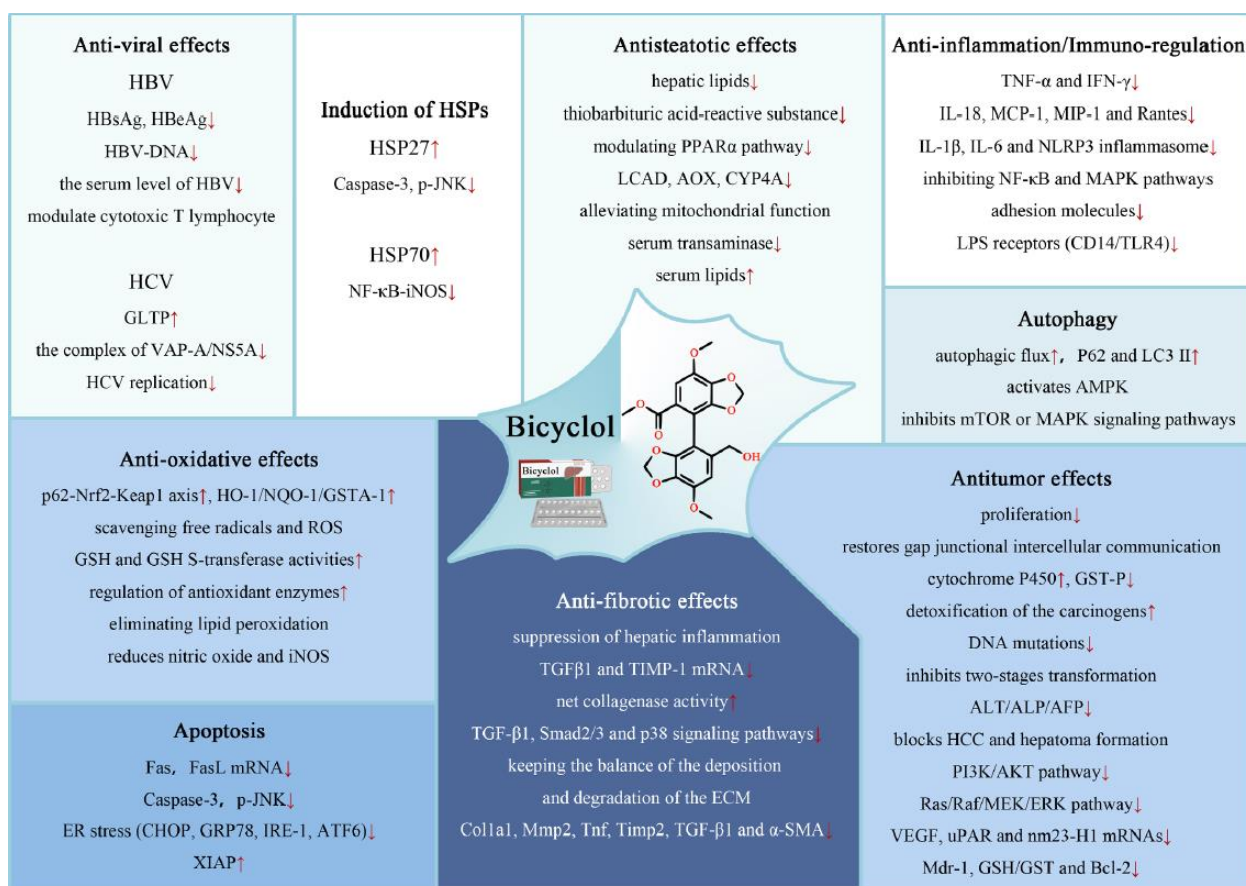
Рисунок 1. Разработка бициклола и его клиническое применение (а). Разнообразные фармакологические свойства бициклола при многих заболеваниях (б).

2. Лечебные эффекты бициклола:

Поскольку актуальны разнообразные фармакологические действия бициклола в терапии печени, мы суммировали все терапевтические эффекты, которые были исследованы этого синтетического препарата с точки зрения каждой патологической стадии от вирусного гепатита до канцерогенеза (рис. 2).

2.1. Противовирусный эффект

Инфекция, вызванная хроническим вирусом гепатита В (HBV), остается серьезной проблемой для населения во всем мире, несмотря на появление эффективных вакцин и мощных противовирусных препаратов [15]. Несмотря на снижение за последние десятилетия количества заболевших, все еще существует высокий уровень смертности, связанный с хронической ВГВ, как указано в недавних оценках глобального бремени болезней [16,17]. Ряд соединений был лицензирован для лечения инфекций HBV, включая (пегилированные) интерфероны, ламивудин, энтекавир, телбивудин, адефовир дипивоксил и тенофовир дизопрроксил фумарат [18]. Ламивудин обычно используется в терапии первой линии, независимо от его высокой лекарственной устойчивости [19]. В совокупности это могло бы позволить комбинировать аналоги нуклеоз (т) идов с другими гепатопротекторами против инфекций HBV. Бициккол-индуцированный противовирусный агент впервые привлек внимание, в исследовании терапии вирусных гепатитов в 2000-м году [3]. Лю сообщил, что бициккол в концентрации 1×10^{-4} и 5×10^{-4} моль / л значительно ингибировали HBsAg на 59% и HBeAg на 35% в клеточной линии 2.2.15 соответственно, что установлено путем стабильной трансфекции геномом HBV человека в клеточная карциноме печени человека HepG2. Соответственно, сумма внутриклеточная ДНК HBV также была снижена. Противовирусная активность бициклола на модели гепатита уток также подтвержден в *in vivo* и *in vitro*, и результаты показали, что бициккол заметно подавляет сывороточный уровень вируса гепатита В у уток. Требуется дальнейшее углубленное изучение механизмов бициклола, лежащих в основе антивирусного эффекта при инфекционном гепатите, например модуляция цитотоксических Т-лимфоцитов.



Инфекция, вызванная вирусом хронического гепатита С (ВГС), - еще один глобальной вопрос здоровья. ВГС является эндемическим заболеванием во многих странах и регионах, поэтому есть растущим бременем для общества и систем здравоохранения. Стремительное появление и развитие множества противовирусных

препаратов прямого действия (ПППД) для лечения ВГС вызвало значительный оптимизм у врачей [20]. Это представляет общий интерес и очень важно использовать препараты, производные от ТСМ, со значительным анти-НСV воздействием путем модификации хозяина факторов и врожденного иммунитета в регионах с ограниченными ресурсами, хотя эти ТСМ терапевтические схемы не так эффективны, как существующие схемы ПППД [22,23]. Более недавно Хуанг и др. показали, что бициклол ингибирует репликацию ВГС за счет активации рестриктивного фактора хозяина, белка-переносчика гликолипидов (GLTP), и может создать синергетическое торможение в сочетании с известными ПППД или интерфероном (ИФН) [26]. Доказано, что увеличение GLTP на бициклоле подавляет комплексный уровень VAP-A / NS5A, прерывает ВГС репликацию и, таким образом, снижает уровень НСV в организме хозяина. Интересно, что бициклол также ингибирует варианты НСV, устойчивые к ДАА, эффективность аналогична таковой на ВГС дикого типа. Клинически доказано, что Бициклол является гепатопротектором, и он может быть хорошим кандидатом в терапии инфицированных ВГС пациентов с изменениями в печени, которым не рекомендуется захватывающий ДАА [27].

2.2. Общий противовоспалительный и иммунорегулирующий эффекты

Иммуногенное действие и воспалительный каскад вносят свой вклад в патогенез различных патологических состояний печени. Хроническая воспалительная реакция печени может быть связана с вирусной инфекцией, накоплением жира, алкоголизмом, а также действия токсических веществ. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), проникающие в печень активируют провоспалительные пути, которые представлены эндотоксин-индуцированной активацией печеночных макрофагов [28]. С другой стороны, гибель клеток индуцирует производство связанных с повреждениями молекулярных паттернов (DAMP) [29]. Также подтверждается, что как PAMP, так и DAMP приводят к воспалению через толл-подобные рецепторы (TLR) или инфламмосомы, запускают транскрипционную экспрессию провоспалительных медиаторов (например, цитокины, хемокины, прайминговые иммунные клетки). По этой причине очень важно и желательно контролировать острое / хроническое воспаление в терапии заболеваний печени. Бициклол проявляет противовоспалительные свойства в ряде мест, что показано в животных моделях с повреждением печени, вызванным различными химикатами. Повреждение печени, вызванное конканавалином А (Con A), зависит от Т-лимфоцитарной модели гепатита. Было продемонстрировано, что активированный Т-клеточно-опосредованный иммунитет способствует повреждению печени при Con модели [30]. У мышей, получавших Con A, бициклол предотвращает высвобождение провоспалительных цитокинов TNF- α и IFN- γ , которые в основном продуцируются активированными Т-лимфоцитами и клетками Купфера [31]. В CpGODN-стимулированные гепатоциты L02 (напоминающие иммуностимулирующие эффекты бактериальной и вирусной ДНК), бициклол значительно ослабляет производство провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF- α , IL-18, MCP-1, MIP-1 и Rantes, путем ингибирования TLR9-опосредованного внутриклеточного сигнального пути, включая NF- κ B и митогенактивированные протеинкиназы (MAPK) [32]. Примечательно, что TLR9 демонстрирует внутреннюю активацию CpG, вызывающих иммунный ответ путем узнавания вирусной и бактериальной ДНК [33]. Кроме того, MCP-1 / MIP-1 / Рантес может привлекать Т-клетки, моноциты, базофильные гранулоциты и эозинофильные гранулоциты в места инфекции или повреждения, в то время как гиперактивация IL-18 и TNF- α являются ключевыми факторами, индуцирующими гепатоцеллюлярную токсичность [34]. Лю и др. обнаружили, что бициклол может облегчить производство TNF- α и IL-1 β дозозависимым образом в долгосрочной перспективе у крыс, экспериментально пролеченных противотуберкулезными препаратами [35]. Что интересно, наши исследовательская группа также провела эксперименты *in vivo* для изучения терапевтического эффекта бициклола при остром поражении печени, вызванном CCl₄ [36]. Предварительные результаты показывают, что лечение бициклолом резко подавляет образование IL-1 β , IL-6, IL-18 и TNF- α и ослабляет NLRP3 продуцирование инфламмосом.

Острая печеночная недостаточность (ОПН) представляет собой редкое и неожиданное клиническое проявление в патологии печени. Синдром, характеризующийся разрушительным поражением гепатоцитов с быстрым началом повышения аминотрансфераз, изменение психологического статуса пациента и нарушение коагуляции [37]. Трансплантация печени спасает жизнь альтернативно медикаментозному лечению почти у 30% пациентов с ОПН. Печень, индуцированная D-галактозамином (GalN) и липополисахаридами (LPS). Модель исследований на мышах обычно используется, чтобы индуцировать печеночную недостаточность, поскольку GalN / LPS приводят к чрезмерной гибели гепатоцеллюлярных клеток и воспалению через пути TLR4 и NF- κ B и на людях такие исследования проводить нельзя [38,39]. Wang et al. Нашел предположения, что бициклол заметно уменьшает количество случаев летального шока и

защищает печень, действуя дозозависимым образом [7]. Это положительное влияние зависит от подавления воспалительных цитокинов (TNF- α / IFN- γ), снижения молекул адгезии, а также ингибирования рецепторов LPS (CD14 / TLR4).

2.3. Антиоксидантные эффекты

Печень уязвима к окислительному стрессу и играет решающую роль в балансировке систем антиоксидантной защиты и подавлении окислительного стресса [40]. Избыток вредных активных форм кислорода (АФК) может вызывать дисрегулируемые печеночные синдромы, такие как холестаз, стеатоз, фиброз и алкогольное поражение гепатоцитов. Документально подтверждено, что АФК включают нерадикальные и радикальные формы. Источником ROS является митохондрии поврежденных гепатоцитов, инфильтрированные нейтрофилы и активированные клетки Купфера [41]. В ответ на каскад патофизиологических явлений, накопление АФК может вызвать перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и окисление белков, что, в свою очередь, приводит к клеточному повреждению [42]. С другой стороны, несколько различных форм гибели клеток включая апоптоз, аутофагию и пироптоз, выполняются при усиленном производстве АФК [43]. В совокупности возможно с терапевтической точки зрения ингибирование АФК с целью поддержания клеточного окислительно-восстановительного потенциала при различных заболеваниях печени.

Ядерный фактор, связанный с эритроидом 2 фактора (Nrf2) играет важную роль, ответственную за поддержание метаболизма, окислительно-восстановительного потенциала и протеостаза баланса клеток, особенно при стрессе [44]. Nrf2, ключевой транскрипционный фактор, связывается с определенной последовательностью ДНК, известной как антиоксидант элемент ответа (ARE). ARE находится в промоторе генов, кодирующих антиоксиданты и метаболизирующие ксенобиотические ферменты [45]. Zhao et al. показал, что бициклом усиливает внутреннюю индукцию гемоксигеназы 1 (HO-1), НАДФН хинон оксидоредуктазы 1 (NQO-1) и антиоксидант, опосредованный глутатион-S трансферазой 1 (GSTA-1) защищая гепатоцит, вероятно, через ось p62-Nrf2-Keap1 [36]. Их выводы подразумевают, что накопление p62 приводит к зависимой от деградации Keap1 активации Nrf2. У мышей, получавших афлатоксин B1, бициклом предотвращает гепатотоксичность за счет улавливания свободных радикалов и АФК, а также укрепления антиоксидантной системы, что свидетельствует о повышенном уровне печеночного глутатиона (GSH) и активности GSTA [46]. Чжао и коллеги обнаружили защитный эффект бициклола против вызванного алкоголем повреждения печени в основном связанного с регулированием антиоксидантных ферментов (например, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, и глутатионредуктаза), а также восстановление нарушенной продукции GSH [47]. Кроме того, у мышей, получавших CCl4, бициклом проявляет выраженное гепатозащитное действие за счет устранения свободных радикалов и сопутствующего перекисного окисления липидов [6]. Способность бициклола с в отношении восстановления баланса между производством и очисткой АФК и укреплением антиоксидантной системы также подтверждены у крыс, подвергавшихся воздействию противотуберкулезных препаратов [35]. Сообщалось о цисплатине с чрезмерное образование АФК, которые могут подавить естественную гепатоцеллюлярную антиоксидантную защиту и привести к отсроченному повреждению печени [48]. Кроме того, цисплатин также способствует индуцируемому печенью синтезу оксида азота (iNOS), активности и образованию оксида азота, реагирующего с O₂ и соответственно на образование пероксинитритов (токсичного химического вещества для клеточных компонентов) [49]. Ю и другие предположили, что бициклом значительно снижает экспрессию оксида азота и iNOS, впоследствии снижая гибель гепатоцитов за счет активации каскада оксидов азота [50]. Кроме того, бициклом увеличивает способность к регенерации печени остаточной печеночной ткани после частичной гепатэктомии у крыс, возможно, из-за его антиоксидантных свойств [51]. В совокупности решено, что бициклом оказывает антиоксидантное действие через множество молекулярных свойств и универсальных механизмов.

2.4. Антистеатотические эффекты

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из ведущих причин хронических заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) во всем мире, наряду с резким увеличением заболеваемости ожирением и диабетом [52]. НАЖБП представляет собой общее обозначение, включающее безалкогольную жировую болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Гистологические

характеристики НАЖБП включают клеточное накопление липидов, гепатоцеллюлярную гибель, инфильтрацию воспалительных / иммунных клеток и в некоторой степени фиброзные изменения. Некоторые исследования показывают, что липотоксичность, в том числе инсулинорезистентность и окислительный стресс, являются следствием накопления триглицеридов и свободных жирных кислот при НАЖБП [53]. Yu et al. обнаружено, что бицикломол уменьшает внутрипеченочное проявление НАЖБП, вызванное тетрациклином за счет уменьшения накопления липидов в печени и избыточного образования вещества, реагирующего с тиобарбитуровой кислотой [54]. Защитное действие в основном опосредовано модуляцией нарушения пероксисомального пути рецептора, активируемого пролифератором (PPAR α), и его геными-мишенями, включая длинноцепочечную ацил-КоА-дегидрогеназу, ацетил-КоА-оксидазу и CYP4A и защитой митохондрий. Та же исследовательская группа дополнительно пояснила, что бицикломол оказывает общее защитное действие при стеатозе печени, индуцированным тетрациклином, о чем свидетельствует подавление повышения уровня трансаминазы в сыворотке и снижение липидов в сыворотке, улучшение накопления липидов в печени и микровезикулярного стеатоза [55]. Интересно, другое исследование, проведенное Pan et al. Которое показало, что бицикломол снижает уровень триглицеридов в печени и количество общего холестерина при гиперхолестеринемическом состоянии, а также приводит к повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови мышей [56]. В совокупности бицикломол может быть кандидатом для терапии НАЖБП, но клинические следует применять этот препарат с осторожностью из-за его гипертриглицеридемического действие, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

2.5. Антифиброзные эффекты

Показано, что отличительным признаком фиброгенного прогрессирования является активация звездчатых клеток печени (HSCs). При повреждении печени, HSC трансдифференцируют в сократительные миофибробласты, способные образовывать матрикс и производить фиброз [57]. Примечательно, что высвобождение TGF- β 1 может быть одним из первых сигналов к активации HSC, а HSC усиливают продукцию и отложение коллагена, что приводит к прогрессирующему рубцеванию и потере функциональности органа параллельно с активацией TGF- β [58–60]. Несколько исследований подтвердили, что бицикломол может служить потенциальным противофиброзным препаратом. Hu et al. показал, что бицикломол ослабляет индуцированный диметилнитрозамином печеночный фиброз у мышей [5]. Механизм его действия связан с множественными свойствами, включая подавление воспаления печени, в частности ингибирование TGF- β 1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP-1) экспрессия мРНК и повышение чистой активности коллагеназы в печени. В иммунологической модели фиброза печени на мышах, бицикломол уменьшает фиброгенез печени посредством ингибирования печеночного TGF- β 1 и соответствующих Smad2 / 3 и сигнальные пути p38, снижающие чрезмерную экспрессию воспалительного цитокина, а также поддержание баланса отложения и деградации внеклеточного матрикса под контролем MMP-2 / TIMP-1 [61]. Недавнее исследование подтвердило, что закупорка желчных протоков вызывает холестатический фиброз печени, и бицикломол значительно подавляет мРНК и / и экспрессию фиброгенных генов печени, таких как Col1A1, Mmp2, Tnf, Timp2 и уровень белка TGF- β 1 и α -SMA [62].

2.6. Противоопухолевые эффекты

ГЦК - одно из самых распространенных злокачественных новообразований печени во всем мире. [63]. В патогенезе заболевания выявлено множество факторов риска, включая хроническую вирусную инфекцию, алкоголизм, семейный анамнез, НАЖБП и ожирение [64]. Несмотря на разработанные стратегии лечения ГЦК, такие как гепатэктомия, химиотерапия, трансплантация печени и иммунотерапия, показатели выживаемости остаются 3-5% в развитых странах, что подчеркивает острую необходимость в разработке более эффективных лечебных и профилактических методов. Sun et al. провели эксперименты *in vitro* и предложили, что бицикломол предотвращает злокачественную трансформацию клеток WB-F344 индуцируется ЗМС и ТРА [65]. Противоопухолевое свойство бициклола: связано с антипролиферативным эффектом, восстановлением щелевого соединения межклеточной коммуникации, которая опосредуется регулированием РКС, сигнальными путями MAPK и NF- κ B. В следующем исследовании диэтилнитрозамин (DEN) используется как канцероген, за которым следует 2-ацетамидофлуорен и частичная гепатэктомия для установления предопухолевого поражения, которое характеризуется фенотипами гепатоцитов при высокой гиперплазии и изменения маркеров ферментов и критических генов пролиферации клеток [66]. Zhu et al. вовлеченный бицикломол подавляет DEN-индуцированное пренеопластическое поражение печени крыс через регуляцию цитохрома P450 (CYP) и деятельность GST, которая усиливает детоксикацию канцерогенов и уменьшает

количество мутации ДНК [67]. С другой стороны, бициклол *in vitro* при 100 мкМ значительно подавляет двухступенчатую трансформацию мышей фибробластических клеток Balb / с 3Т3 и подавляет пролиферацию культивированных гепатоцитов крысы дозозависимым образом. Кроме того, длительная предварительная обработка бициклолом показала заметное снижение относительно сывороточного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (АЛФ), альфа-фетального белка, в следствии полностью блокирует ГЦК и образование гепатомы [68]. Недавно Wang et al. сообщили, что бициклол может подавлять развитие клеточного цикла в фазе G1 и вызывать аутофагия в клетках HepG2, но этот агент не предрасполагает клетки к апоптозу или некрозу [69]. Данное исследование показало, что цитотоксичность бициклола тесно связана с ингибированием пути PI3K / AKT и путь Ras / Raf / MEK / ERK, в человеческой клетке МНСС97-Н с высоким метастатическим потенциалом. Бициклол оказывал существенный антиинвазивный эффект за счет снижения экспрессии сосудистого фактора роста эндотелия, рецептором активации которого является плазминоген урокиназного типа, мРНК pm23-Н1 [70]. Еще одна проблема в химиотерапевтическом лечении карциномы человека является внутренний или приобретенный множественный лекарственно устойчивый (MDR) к цитостатическим агентам, потому что увеличенные дозировки цитостатики могут вызывать побочные эффекты и токсичность для таких органов, как костный мозг, печень и сердце. Соответственно, бициклол увеличивает внутриклеточную концентрация препарата и хемосенсибилизацию МЛУ к антикарциномическому агенту, изменяя выражения Mdr-1, GSH / GST и Bcl-2 в моделях клеток ВинРКБ и AdrRMCF-7 [71]. На ряду с основной химиотерапией бициклол проявляет противоопухолевый эффект за счет множественных патофизиологических механизмов действия.

2.7. Регуляторные эффекты клеточной смерти

Накопление доказательств, полученных из клинических и основных данных, предполагает: что гибель клеток является ключевым фактором в патогенезе заболевания печени, которое проявляется последующим возникновением и прогрессированием воспаления, фиброзом, цирроз, а также ГЦК [72]. Увеличение сывороточного уровня трансаминазы указывает на гибель гепатоцитов, что является одним из наиболее широко используемый индексов для изучения и мониторинга дисфункции печени [73]. До недавнего времени существовало множество различных типов гибели клеток, которые определены, а некоторые находятся в строго встроенных механизмах, которые по терминологии называются «регулируемая клеточная смерть (RCD)». RCD подразделяется на апоптоз, некроз, некроптоз, в зависимости от аутофагии гибели клеток, ферроптоз и пироптоз и т. д. в виде множественных повреждений и токсичности, инициирующих механизм и морфологический фенотип [74]. Эти расходящиеся типы RCD может быть единолично или синергетически вовлечены в патогенез специфического заболевание печени [75].

Апоптоз изображается как запрограммированная гибель клеток и определяет себя морфологически по таким особенностям: фрагментация ядра, конденсация хроматина и сотовая усадка. В частности, апоптоз может быть вызван внешним или митохондриальным путем, опосредованным смертью клеток [74]. Внутренний апоптоз реагирует на множество состояний, включая ROS перегрузку, повреждение ДНК, стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), митотические дефекты и микротрубочковые изменения [76]. С другой стороны, внешний апоптоз инициируется лигандами, связанными с рецепторами смерти, такими как FAS и TNFR1. Отличительной чертой апоптоза является вклад специфических каспаз, которые участвуют в активации (каспазы 2, 8, 9 и 10) и угнетении (каспазы 3, 6 и 7) клеточной смерти [77]. Было документально подтверждено, что как внутренний, так и внешний апоптоз вовлечены в гепатотоксическое поражение, холестаза и НАСГ [72,78]. При Соп А-индуцированном иммунологическом гепатите у мышей, пероральный прием бициклола по 200 мг / кг значительно подавлял экспрессию мРНК Fas и FasL в тканях печени [31]. В клетках HepG2, отравленных D-GalN *in vitro*, предварительная обработка бициклолом значительно ослабляла апоптоз, и лежащий в основе механизм включая подавление активности каспазы-3 и фосфорилирование сигнального пути JNK [79]. В тетрациклиновой индукции мышей с ожирением печени, показывающими гипертриглицеридемию и стеатоз печени, бициклол смягчает апоптоз печени, связанный со стрессом ER, который совпадает с резким снижением биомаркеров, включая CHOP, GRP78, IRE-1 α и ATF6 [55]. Этот антиапоптотический эффект частично обусловлен подавлением активности каспазы-3 и повышением активности белков XIAP.

Аутофагия считается основным путем включения цитоплазматических компонентов в лизосомы. Аутофагия состоит из мембран биогенезов и формирование аутофагосомы, которая секвестрирует область цитозоля и / или поврежденной органеллы и сливается с лизосомой на деградацию его содержимого [80]. Было заявлено,

что аутофагия представляет собой универсальную роль в модуляции гибели клеток, дифференцировки, и антимикробной активности у млекопитающих [81,82]. Баланс между зависимой от аутофагии гибели и выживаемости клеток необходимы для поддержания нормальной функции печени [83]. Бицикллол (200 мг / кг перорально) защищает против CCl₄-индуцированной гепатотоксичности, способствуя аутофагическому потоку, так как на это указывает повышенная экспрессия в печени ассоциированных с микротрубочками белок-1 легкая цепь 3-II (LC3-II) и белок p62 (рис. 3) [36]. В предверии аутофагического процесса опосредуется активацией AMPK активированная протеинкиназа и ингибирование передачи сигналов mTOR или MAPK пути.

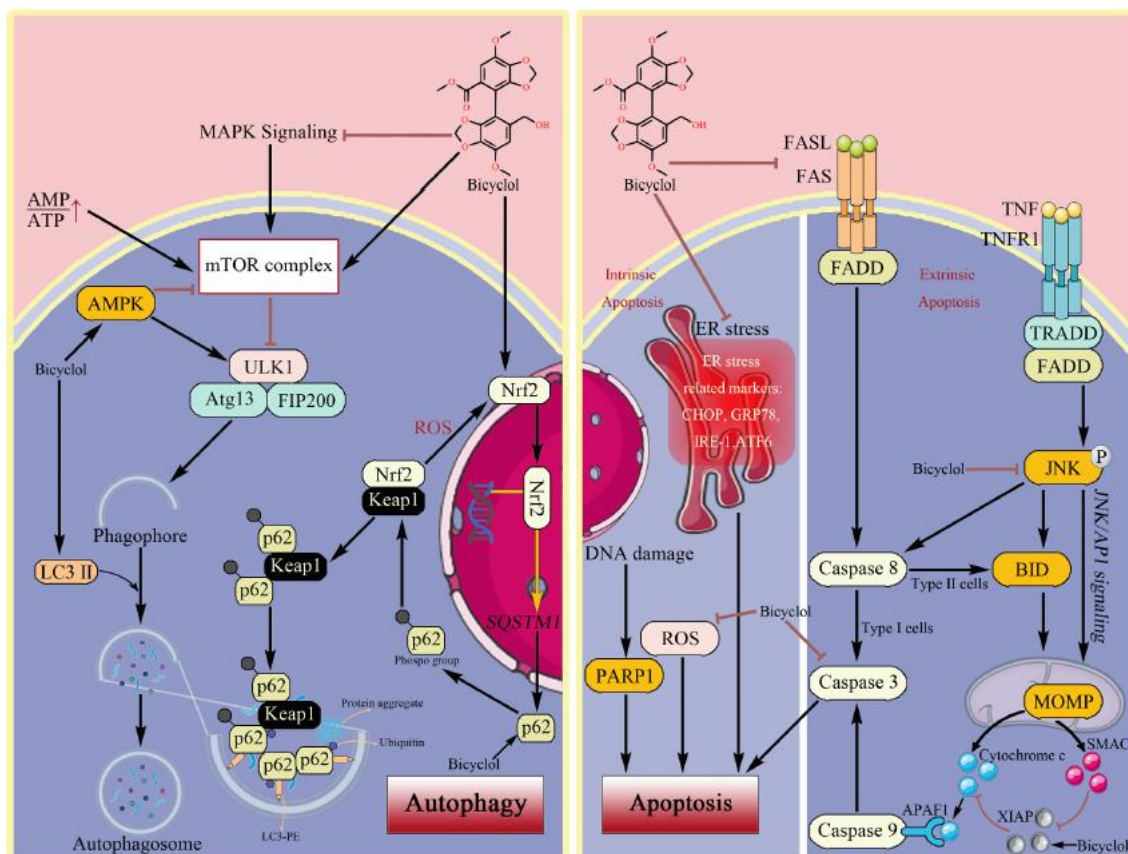


Рисунок 3. Регуляторные эффекты гибели клеток.

2.8. Другие лечебные эффекты бициклола

Белки теплового шока (HSP) составляют большое семейство молекулярных шаперонов, классифицированные по их молекулярной массе, включая HSP27, HSP40, HSP60, HSP70 и HSP 90 [84]. HSP высоко консервативны у млекопитающих и участвуют в контроле качества белка, содействуя точному сворачиванию вновь синтезированных белков и рефолдингу денатурированных белки при различных внутриклеточных и внеклеточных стрессорных условиях. Они функционируют для поддержания клеточного гомеостаза в реакция на стрессоры, такие как гипоксия, аноксия, высокая температура, лекарства, и другие химические вещества, вызывающие денатурацию белков [85]. Следовательно, HSP представляют собой первую линию выживания и пролиферации клеток. Некоторые исследования показали, что цитопротекторный эффект бициклол против поражения печени, вызванного различными химическими токсинами связывают с индукцией HSP27 / 70 [8,86]. Следует отметить, что в клетках HepG2 подвергнутых D-GalN, при предварительном введении бициклола индуцирует белок HSP27 и экспрессию mPINK как во времени, так и в зависимости от дозы, и впоследствии индуцированный HSP27 подавляет активность каспазы-3 и фосфорилирование JNK [79]. Аналогичным образом, исследование *in vitro* также продемонстрировало что HSP70 может способствовать гепатопротекции бициклола через подавление пути NF-κB-iNOS [87]. Дай и другие обратил внимание на то, что Hsp27 незаменим при низкой дозировке бициклола (менее 200 мг / кг), хотя более высокие дозы бициклола (300 мг / кг) могут защищать от печеночной недостаточности без Hsp27 [88]. Когда индукция «АТФ-зависимого» Hsp70 недостаточна, Hsp27 координируется с Hsp70 и значительно улучшает его антиапоптотические свойства.

3. Фармакокинетика бициклола

Необходимость определения фармакокинетических свойств лекарственных средств растет вместе с появлением фармакохимии [89]. Важно выяснить метаболические пути традиционной китайской медицины или их компонентов, поскольку метаболические процессы напрямую влияют на их эффективность, безопасность и фармако / токсикокинетика. Ван и Ли и др. сообщили что жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (LC-MS) или жидкостная хроматография-танDEMная масс-спектрометрия (ЖХ-МС / МС) - это простой и надежный метод определения бициклола в плазме крови животной модели [90,91]. Дальнейшее исследование выборочно подтвердило LC-MS / MS оценку содержания бициклола в плазме крови человека после перорального приема бициклола в таблетках [92]. Используя эти подходы, Yao et al определил, что бициклол значительно снижает активность CYP2C6 и повышает экспрессию мРНК, а также снижает активность CYP2C11 [93]. Кроме того, бициклол также подавляет снижение активности CYP3A1 / 2, и усиливает экспрессию мРНК и белков CYP3A1 и CYP2E1. Пероральная биодоступность бициклола у крыс составляет всего 9% в основном из-за опосредованного Р-гликопротеином оттока и метаболизма CYP3A в кишечнике. Имея это в виду, Ryu et al. улучшал растворимость лекарств и профили растворения с использованием приготовленной микроэмульсионной системы *in vitro* [94]. Соответственно, пероральная биодоступность бициклола также была значительно увеличена *in vivo*. Еще одна проблема, которую называют врачи: что бициклол является субстратом CYP3A, как упоминалось выше, таким образом, препарат может взаимодействовать при одновременном применении бициклола с другими лекарствами, катализируемыми тем же ферментом, метаболизирующим лекарство, приводя к повышению уровня лекарств в плазме и большему риску неблагоприятных событий. Ян и др. выявили, что клинически значимое взаимодействие между бициклолом и совместно назначаемыми препаратами, такими как метформин, такролимус и пиоглитазон у человека менее вероятен [95]. Фактически, максимальная степень ингибирования не превышала 50% и концентрации ингибирующего лекарственного средства, использованные *in vitro*, были значительно выше чем те, которые имеют отношение к клинической практике.

4. Опасения по поводу токсичности бициклола

Удивительно, но данных относительно токсичности бициклола очень мало. После того, как мы существенно проанализировали опубликованную литературу. Лю и др. сообщили, что 5 г / кг бициклола вводили перорально мышам и крысам, в данной дозе не проявлялась клиническая интоксикация и гибель, что свидетельствует о низкой токсичности относительно высокого значения LD50 [96]. Более того, последствия хронической токсичности указали, что бициклол не оказывает заметного токсического воздействия на все биохимические показатели и функции основных органов. Кроме того, мутагенность или тератогенность так же не наблюдались после лечения бициклолом. Другое исследование показало, что бициклол-метил эфир, основная примесь бициклола, не проявляет генотоксичности *in vitro* и токсичности на развития эмбриона у эмбрионов рыбок данио [97]. Совокупность данных исследований показывают, что бициклол может быть безопасным синтетическим препаратом на основе производных трав.

5. Клинические исследования гепатопротекторного действия.

Как зарегистрировано и одобрено CFDA в 2004 г., в ряде клинических экспериментов были проведены исследования по изучению эффективности бициклола в качестве лечебного средства при различных заболеваниях печени (таблица 1). Xie et al. сообщили, что комбинированная терапия адефовир дипивоксилом совместно с бициклолом является безопасной и отличной схемой лечения пациентов с HBeAg-положительным ХГВ по сравнению с монотерапией адефовиром дипивоксилом [98]. В 248 НАЖБП пациентам с нарушением всасываемости глюкозы, бициклол в сочетании с метформином (500 мг перорально три раза в день) более эффективен и безопасен, чем контрольные группы (с витамином Е: 100 мг 3 раза в день) [99]. Бициклол также считается эффективным и безопасным средством при лекарственном поражении печени. (DILI) в отношении химиотерапевтической терапии, противотуберкулезной терапии, статинотерапии и на ранней стадии после трансплантации почки [100–103]. Реальный мировой опыт подтвердил, что бициклол может контролировать активность гепатита, что может быть хорошим выбором для пациентов с ХГВ, которые отказываются от противовирусной терапии [104]. Любопытно, что Чен и др. исследовали перспективу стоимости терапии противотуберкулезных ЛПП гепатопротекторами, и их результаты показали, что бициклол можно использовать как безопасный и эффективный гепатопротектор с преимуществом экономической выгоды [105].

6. Заключение и перспективы на будущее

Местная и народная медицина остается основным источником глобальной медицинской помощи. Как обсуждалось выше, бицикломол может быть эффективным против HBV и инфекции ВГС, действуя на основной механизм. Существует план - огромная программа исследований, которой мы должны заниматься, для более углубленного определения потенциальных молекулярных механизмы действия бициклола. Например, ферроптоз - это недавно идентифицированный тип регулируемой гибели клеток, который зависит от железа и липотоксичности [106]. Биохимически ферроптотический процесс осуществляется с накопление железа, чрезмерное производство свободных радикалов и подавляющее перекисное окисление липидов. Следует отметить, что свободные радикалы могут инициировать образование липидов перекисное окисление биомембраны, что приводит к повреждению конструкции и функции клеток. Сообщалось, что бицикломол может поддерживать мембранную стабильность гепатоцитов за счет улавливания этих свободных радикалов [6]. Интересно, что наше предыдущее исследование показало, что бицикломол может уменьшить CCl₄-индуцированное острое повреждение печени за счет активации Nrf2, который участвует в опосредовании ферроптозного ответа [36,107,108]. Поэтому наша исследовательская группа провела серию базовых экспериментов с целью углубленного изучения фармакологического действия бициклола при различных патологических состояниях, которые включают, помимо прочего, острое поражение печени, НАЖБП и алкогольный стеатоз. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI) стали стандартом терапии многих злокачественные новообразования. Иммуноопосредованный гепатит (IMH) стал серьезной клинической проблемой для врачи [109]. Предварительно сообщения гепатотоксичности из-за ВКИ не редкость - они встречаются у 2–30% пациентов и даже в тяжелой форме случаи гепатотоксичности (4 степень) остаются не редкими. Заболеваемость гепатотоксичностью резко возрастает, когда пациенты принимают несколько ВКИ или с другие сопутствующими видами химиотерапии [110]. Несмотря на то что кортикостероиды рекомендуются пациентам, у которых развивается гепатит 3 степени, их токсичность может исчезнуть спонтанно, что обуславливая эту группу пациентов дополнительным бременем стероид-индуцированных побочные эффекты [111]. Совсем недавно Liu et al. сообщил об успешном управлении терапией пембролизумаба-ИМГ 3 в комбинации с низкими дозами кортикостероидов и бициклола [112]. Устойчивый клинический ответ и изменения биомаркеров крови показывают, что низкие дозы кортикостероидов не снижают эффективность ВКИ, в то время как бицикломол может помочь и устранить повреждения печени из-за иммунных побочных эффектов. Это открытие вдохновляет нас на обнаружение других лекарственных свойств бициклола в лечение нового гепатоцеллюлярного повреждения. В заключение, бицикломол - эффективный, надежный и безопасный синтетический препарат. Основан на производных трав китайской медицины. Мы убедительно верим, что бицикломол оказывает сильное гепатопротекторное действие при различных заболеваниях печени через множественные фармакологические эффекты. Мы надеемся, что с большим пониманием фармакокинетики, токсичности и лежащих в основе молекулярных механизмов, терапевтические средства на основе бициклола для широкого спектра заболеваний печени может оказаться эффективным у людей и будет широко использоваться в клинической практике врачей по всему миру.

Таблица 1

Клинические исследования с применением бициклола.

Курс лечения	Препарат в комбинации	Исследование /контроль	Тип заболевания	Эффективность	Группа контроля (препарат)	Неблагоприятные события	Ссылка
48 недель	Адефовир дипивоксил	125/125	HBsAg-положительный СНВ	Снижение в сыворотке крови аминотрансферазы, значительно ниже по шкале Knodell индекс гистологической активности	Адефовир дипивоксил	Не было	[98]

24 недели	Метформин	112/111	Пациенты с НАЖБП и толерантностью к глюкозе	Улучшение в сыворотки крови уровня аланинаминотрансферазы, уровень был статистически значимым по сравнению с контрольной группой, снижение воспаления и значительное снижение проявления НАСГ	Витамин Е	Два участника пожаловались на абдоминальную боль и легкую диарею. &	[99]
Конечная точка не оценена	Химиотерапия	147/153	Пациенты \geq 60 лет, больные раком, проходящие химиотерапию	Частота нежелательных явлений I-IV степени, повышение уровня сыворотки трансаминаз и / или билирубина значительно снизился, заболеваемость повреждение печени II-IV степени значительно уменьшился	Химиотерапевтические препараты	Не было	[100]
24 недели	Глюкуролактон	117/114	Противотуберкулезная терапия, профилактика и лечение ЛПП у пациентов	Заболеваемость и уровень тяжести поражения печени снизился. Количество нежелательных случаев прерывания противотуберкулезной терапии значительно снизился	Глюкуролактон	Два участника пожаловались на головкружение и головную боль, еще у двоих появились кожные высыпания	[101]
4 недели	Статины	79/78	Пациенты с повреждением печени вызванным статинами	Стабилизация уровня АЛТ было более очевидно по сравнению с контрольной группой	Полиен фосфатидилхалин	Два участника пожаловались на абдоминальную боль и легкую	[102]

						диарею. \$	
12 неде ль	Не было	456/289	Лекарствен ные травмы печени после трансплантац ии почки	Бициклол показал себя отлично в профилактичес ком применении с защитной целью	Без каких- либо средств защиты печени лекарство	Не было \$	[103]
Мед иана 48 неде ль (12- 232 неде ли)	Не было	123/30	Пациенты с ХГВ, отказавшиес я от противовиру сной терапии	Снижение степени воспаления, нормализация уровня АЛТ	Энтекавир	Не было #	[104]

ХГВ, хронический гепатит В; НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени; N.A., не применимо; ЛПП - лекарственное поражение печени; АЛТ, аланинаминотрансфераза.

& Частота нежелательных явлений была сопоставима в группе бициклола (1,79%) и контрольной группе (1,80%). Нет аномальных результатов лабораторных исследований, связанных с исследованием в терапии.

\$ Частота возникновения нежелательных явлений в тестовой и контрольной группах составила соответственно 3,4% и 2,6%; разница между двумя группами не была статистически значима ($P > 0,05$). Никаких лабораторных отклонений, связанных с приемом препарата, не наблюдалось.

§ Не наблюдалось значительных различий между экспериментальной группой (2,53%) и контрольной группой (2,56%). Никаких лабораторных отклонений не было с исследуемым препаратом во время исследования.

Во время процесса не произошло серьезных нежелательных явлений. Только у семи пациентов повышение уровня АЛТ после резкой отмены бициклола в течение терапии.

Финансирование

Работа частично поддержана Министерством науки и технологий.

Программа Тяньцзинь (грант 19PTZWNZ00090 для ХС), Естественные науки

Основание города Тяньцзинь (грант 18JCZDJC45200 компании ХС).

Приложение А. Дополнительные материалы

Дополнительные данные к этой статье можно найти в Интернете по адресу [https:// doi.](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308)

[org / 10.1016 / j.intimp.2020.107308.](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308)

Ссылки:

[1] E. Jang, B.J. Kim, K.T. Lee, et al., A survey of therapeutic effects of artemisia

capillaris in liver diseases, Evid. Based Complement Alternat. Med. 2015 (2015),

728137.

[2] Z. Guo, The modification of natural products for medical use, Acta Pharm. Sin. B

7 (2017) 119–136. [3] G.T. Liu, Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C, Med.

Chem. 5 (2009) 29–43.

- [4] Y. Li, Y. Li, G.T. Liu, Protective effects of bicyclol on liver fibrosis induced by carbon tetrachloride, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 84 (2004) 2096–2101.
- [5] Q.W. Hu, G.T. Liu, Effects of bicyclol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in mice and its mechanism of action, *Life Sci.* 79 (2006) 606–612.
- [6] G.T. Liu, Y. Li, H.L. Wei, et al., Mechanism of protective action of bicyclol against CCl₄-induced liver injury in mice, *Liver Int.* 25 (2005) 872–879.
- [7] H. Wang, Y. Li, Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice, *Eur. J. Pharmacol.* 534 (2006) 194–201.
- [8] X.Q. Bao, G.T. Liu, Bicyclol: a novel antihepatitis drug with hepatic heat shock protein 27/70-inducing activity and cytoprotective effects in mice, *Cell Stress Chaperones* 13 (2008) 347–355.
- [9] Y. Luo, B. Zhang, D.Q. Xu, et al., Protective effect of bicyclol on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 24 (2011) 240–246.
- [10] J. Cui, Z. Li, L.B. Qian, et al., Reducing the oxidative stress mediates the cardioprotection of bicyclol against ischemia-reperfusion injury in rats, *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 14 (2013) 487–495.
- [11] J. Zhang, B. Fu, X. Zhang, et al., Bicyclol upregulates transcription factor Nrf2, HO-1 expression and protects rat brains against focal ischemia, *Brain Res. Bull.* 100 (2014) 38–43.
- [12] J. Zhang, B. Fu, X. Zhang, et al., Neuroprotective effect of bicyclol in rat ischemic stroke: down-regulates TLR4, TLR9, TRAF6, NF- κ B, MMP-9 and up-regulates claudin-5 expression, *Brain Res.* 1528 (2013) 80–88.
- [13] J. Wu, W. Zheng, L. Rong, et al., Bicyclol exerts an anti-tumor effect via ROS-mediated endoplasmic reticulum stress in human renal cell carcinoma cells, *Biomed. Pharmacother.* 91 (2017) 1184–1192.
- [14] Y. Zhou, X. Chai, Protective effect of bicyclol against pulmonary fibrosis via regulation of microRNA-455-3p in rats, *J. Cell. Biochem.* 121 (2020) 651–660.
- [15] A. Schweitzer, J. Horn, R.T. Mikolajczyk, et al., Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013, *Lancet* 386 (2015) 1546–1555.
- [16] G.B.D. Mortality, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *Lancet* 385 (2015) 117–171.
- [17] C. Global Burden of Disease Study, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *Lancet* 386 (2015) 743–800.
- [18] E. De Clercq, G. Li, Approved antiviral drugs over the past 50 years, *Clin. Microbiol. Rev.* 29 (2016) 695–747.
- [19] A.S. Lok, Hepatitis B: 50 years after the discovery of Australia antigen, *J. Viral Hepat.* 23 (2016) 5–14.
- [20] G.J. Dore, The changing therapeutic landscape for hepatitis C, *Med. J. Aust.* 196 (2012) 629–632.
- [21] D.L. Thomas, Curing hepatitis C with pills: a step toward global control, *Lancet*

- 376 (2010) 1441–1442.
- [22] A.C.G. Jardim, J.F. Shimizu, P. Rahal, et al., Plant-derived antivirals against hepatitis c virus infection, *Virologica* 15 (2018) 34.
- [23] M.A. Khatib, Targeting host factors: a novel rationale for the management of hepatitis C virus, *World J. Gastroenterol.* 15 (2009) 3472–3479.
- [24] S.R. Bartlett, J. Grebely, A.A. Eltahla, et al., Sequencing of hepatitis C virus for detection of resistance to direct-acting antiviral therapy: a systematic review, *Hepatol. Commun.* 1 (2017) 379–390.
- [25] M.B. Zeisel, E. Crouch, T.F. Baumert, et al., Host-targeting agents to prevent and cure hepatitis C virus infection, *Viruses* 7 (2015) 5659–5685.
- [26] M.H. Huang, H. Li, R. Xue, et al., Up-regulation of glycolipid transfer protein by bicyclol causes spontaneous restriction of hepatitis C virus replication, *Acta Pharm. Sin. B* 9 (2019) 769–781.
- [27] P. Ferenci, Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12 (2015) 284–292.
- [28] B. Gao, M.F. Ahmad, L.E. Nagy, et al., Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis, *J. Hepatol.* 70 (2019) 249–259.
- [29] R. Yang, T.I. Tonnesen, DAMPs and sterile inflammation in drug hepatotoxicity, *Hepatol. Int.* 13 (2019) 42–50.
- [30] G. Tiegs, F. Gantner, Immunotoxicology of T cell-dependent experimental liver injury, *Exp. Toxicol. Pathol.* 48 (1996) 471–476.
- [31] M. Li, G.T. Liu, Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol, *World J. Gastroenterol.* 10 (2004) 1775–1779.
- [32] X.E. Lou, N. Xu, H.P. Yao, et al., Bicyclol attenuates pro-inflammatory cytokine and chemokine productions in CpG-DNA-stimulated L02 hepatocytes by inhibiting p65-NF- κ B and p38-MAPK activation, *Pharmazie* 65 (2010) 206–212.
- [33] V. Hornung, S. Rothenfusser, S. Britsch, et al., Quantitative expression of toll-like receptor 1–10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides, *J. Immunol.* 168 (2002) 4531–4537.
- [34] K. Falasca, C. Ucciferri, M. Dalessandro, et al., Cytokine patterns correlate with liver damage in patients with chronic hepatitis B and C, *Ann. Clin. Lab. Sci.* 36 (2006) 144–150.
- [35] X. Liu, M. Zhao, J. Mi, et al., Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats, *Molecules* 22 (2017).
- [36] T.M. Zhao, Y. Wang, Y. Deng, et al., Bicyclol attenuates acute liver injury by activating autophagy, anti-oxidative and anti-inflammatory capabilities in mice, *Front. Pharmacol.* 11 (2020) 463.
- [37] R.T. Stravitz, W.M. Lee, Acute liver failure, *Lancet* 394 (2019) 869–881.
- [38] J. Li, L. Zhong, H. Zhu, et al., The protective effect of cordycepin on Dgalactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver injury, *Mediators Inflamm.* 2017 (2017) 3946706.
- [39] X. Xia, C. Su, J. Fu, et al., Role of alpha-lipoic acid in LPS/d-GalN induced fulminant hepatic failure in mice: studies on oxidative stress, inflammation and apoptosis, *Int. Immunopharmacol.* 22 (2014) 293–302.

- [40] A.H. Gilani, S. Yaeesh, Q. Jamal, et al., Hepatoprotective activity of aqueousmethanol extract of *Artemisia vulgaris*, *Phytother. Res.* 19 (2005) 170–172.
- [41] W.H. Tsai, C.C. Yang, P.C. Li, et al., Therapeutic potential of traditional chinese medicine on inflammatory diseases, *J. Tradit. Complement. Med.* 3 (2013) 142–151.
- [42] C.T. Chien, H.J. Yu, T.B. Lin, et al., Substance P via NK1 receptor facilitates hyperactive bladder afferent signaling via action of ROS, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 284 (2003) F840–F851.
- [43] S.D. Chung, T.Y. Lai, C.T. Chien, et al., Activating Nrf-2 signaling depresses unilateral ureteral obstruction-evoked mitochondrial stress-related autophagy, apoptosis and pyroptosis in kidney, *PLoS ONE* 7 (2012), e47299.
- [44] M. Dodson, R. Castro-Portuguez, D.D. Zhang, NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis, *Redox Biol.* 23 (2019), 101107.
- [45] R.E. Smith, The effects of dietary supplements that overactivate the Nrf2/ARE system, *Curr. Med. Chem.* 27 (2020) 2077–2094.
- [46] H. Lu, Y. Li, Effects of bicyclol on aflatoxin B1 metabolism and hepatotoxicity in rats, *Acta Pharmacol. Sin.* 23 (2002) 942–945.
- [47] J. Zhao, H. Chen, Y. Li, Protective effect of bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice, *Eur. J. Pharmacol.* 586 (2008) 322–331.
- [48] H.R. Yilmaz, S. Sogut, B. Ozyurt, et al., The activities of liver adenosine deaminase, xanthine oxidase, catalase, superoxide dismutase enzymes and the levels of malondialdehyde and nitric oxide after cisplatin toxicity in rats: protective effect of caffeic acid phenethyl ester, *Toxicol. Ind. Health* 21 (2005) 67–73.
- [49] R.C. Srivastava, A. Farookh, N. Ahmad, et al., Evidence for the involvement of nitric oxide in cisplatin-induced toxicity in rats, *Biometals* 9 (1996) 139–142.
- [50] Y.N. Yu, H. Chen, Y. Li, Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 104 (2009) 300–305.
- [51] X.M. Yao, J. Zhao, Y. Li, et al., Effects of bicyclol on liver regeneration after partial hepatectomy in rats, *Dig. Dis. Sci.* 54 (2009) 774–781.
- [52] Z. Younossi, Q.M. Anstee, M. Marietti, et al., Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 15 (2018) 11–20.
- [53] M.V. Machado, A.M. Diehl, Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis, *Gastroenterology* 150 (2016) 1769–1777.
- [54] H.Y. Yu, B.L. Wang, J. Zhao, et al., Protective effect of bicyclol on tetracycline-induced fatty liver in mice, *Toxicology* 261 (2009) 112–118.
- [55] X.M. Yao, Y. Li, H.W. Li, et al., Bicyclol attenuates tetracycline-induced fatty liver associated with inhibition of hepatic ER stress and apoptosis in mice, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 94 (2016) 1–8.
- [56] S.Y. Pan, H. Dong, Z.L. Yu, et al., Bicyclol, a synthetic dibenzocyclooctadiene derivative, decreases hepatic lipids but increases serum triglyceride level in normal and hypercholesterolaemic mice, *J. Pharm. Pharmacol.* 59 (2007) 1657–1662.
- [57] F. Tacke, C. Trautwein, Mechanisms of liver fibrosis resolution, *J. Hepatol.* 63 (2015) 1038–1039.

- [58] L. Fang, C. Huang, X. Meng, et al., TGF-beta1-elevated TRPM7 channel regulates collagen expression in hepatic stellate cells via TGF-beta1/Smad pathway, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 280 (2014) 335–344.
- [59] U.E. Lee, S.L. Friedman, Mechanisms of hepatic fibrogenesis, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 25 (2011) 195–206.
- [60] F. Duval, J.E. Moreno-Cuevas, M.T. Gonzalez-Garza, et al., Liver fibrosis and protection mechanisms action of medicinal plants targeting apoptosis of hepatocytes and hepatic stellate cells, *Adv. Pharmacol. Sci.* 2014 (2014), 373295.
- [61] Y. Gu, J. Zhao, X.M. Yao, et al., Effects of bicyclol on immunological liver fibrosis in rats, *J. Asian Nat. Prod. Res.* 12 (2010) 388–398.
- [62] Y.Z. Zhen, N.R. Li, H.W. He, et al., Protective effect of bicyclol against bile duct ligation-induced hepatic fibrosis in rats, *World J. Gastroenterol.* 21 (2015) 7155–7164.
- [63] M. Le Grazie, M.R. Biagini, M. Tarocchi, et al., Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: the present and the future, *World J. Hepatol.* 9 (2017) 907–920.
- [64] D.J. Erstad, K.K. Tanabe, Hepatocellular carcinoma: early-stage management challenges, *J. Hepatocell Carcinoma* 4 (2017) 81–92.
- [65] H. Sun, G.T. Liu, Chemopreventive effect of bicyclol on malignant transformation of WB-F344 rat liver epithelial cells and its effect on related signal transduction in vitro, *Cancer Lett.* 236 (2006) 239–249.
- [66] D.B. Solt, A. Medline, E. Farber, Rapid emergence of carcinogen-induced hyperplastic lesions in a new model for the sequential analysis of liver carcinogenesis, *Am. J. Pathol.* 88 (1977) 595–618.
- [67] B. Zhu, G.T. Liu, R.S. Wu, et al., Chemoprevention of bicyclol against hepatic preneoplastic lesions, *Cancer Biol. Ther.* 5 (2006) 1665–1673.
- [68] H. Sun, L. Yu, H. Wei, et al., A novel antihepatitis drug, bicyclol, prevents liver carcinogenesis in diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted mice tumor model, *J. Biomed. Biotechnol.* 2012 (2012), 584728.
- [69] Y. Wang, H. Nie, X. Zhao, et al., Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways, *BMC Cancer* 16 (2016) 742.
- [70] H. Sun, G.T. Liu, Inhibitory effect of anti-hepatitis drug bicyclol on invasion of human hepatocellular carcinoma MHCC97-H cells with high metastasis potential and its relative mechanisms, *J. Asian Nat. Prod. Res.* 11 (2009) 576–583.
- [71] B. Zhu, G.T. Liu, Y.M. Zhao, et al., Chemosensitizing multiple drug resistance of human carcinoma by Bicyclol involves attenuated p-glycoprotein, GST-P and Bcl-2, *Cancer Biol. Ther.* 5 (2006) 536–543.
- [72] T. Luedde, N. Kaplowitz, R.F. Schwabe, Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance, *Gastroenterology* 147 (765–783) (2014), e4.
- [73] R.M. Green, S. Flamm, AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests, *Gastroenterology* 123 (2002) 1367–1384.
- [74] L. Galluzzi, I. Vitale, S.A. Aaronson, et al., Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018, *Cell Death Differ.* 25 (2018) 486–541.
- [75] S. Aizawa, G. Brar, H. Tsukamoto, Cell death and liver disease, *Gut Liver* 14 (2020) 20–29.

- [76] S. Elmore, Apoptosis: a review of programmed cell death, *Toxicol. Pathol.* 35 (2007) 495–516.
- [77] S.M. Man, T.D. Kanneganti, Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity, *Nat. Rev. Immunol.* 16 (2016) 7–21.
- [78] R.F. Schwabe, T. Luedde, Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 15 (2018) 738–752.
- [79] X.Q. Bao, G.T. Liu, Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway, *Acta Pharmacol. Sin.* 31 (2010) 219–226.
- [80] N. Mizushima, B. Levine, A.M. Cuervo, et al., Autophagy fights disease through cellular self-digestion, *Nature* 451 (2008) 1069–1075.
- [81] Y. Ohsumi, Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2 (2001) 211–216.
- [82] B. Levine, V. Deretic, Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity, *Nat. Rev. Immunol.* 7 (2007) 767–777.
- [83] T. Ueno, M. Komatsu, Autophagy in the liver: functions in health and disease, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14 (2017) 170–184.
- [84] C.W. Yun, H.J. Kim, J.H. Lim, et al., Heat shock proteins: agents of cancer development and therapeutic targets in anti-cancer therapy, *Cells* 9 (2019).
- [85] J. Wu, T. Liu, Z. Rios, et al., Heat shock proteins and cancer, *Trends Pharmacol. Sci.* 38 (2017) 226–256.
- [86] X.Q. Bao, G.T. Liu, Induction of overexpression of the 27- and 70-kDa heat shock proteins by bicyclol attenuates concanavalin A-Induced liver injury through suppression of nuclear factor-kappaB in mice, *Mol. Pharmacol.* 75 (2009) 1180–1188.
- [87] X.Q. Bao, G.T. Liu, Involvement of HSP70 in the protection of bicyclol on apoptosis of HepG2 cells intoxicated by d-galactosamine, *J. Asian Nat. Prod. Res.* 12 (2010) 313–323.
- [88] H.J. Dai, D.W. Li, Y.X. Wang, et al., Induction of heat shock protein 27 by bicyclol attenuates d-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury, *Eur. J. Pharmacol.* 791 (2016) 482–490.
- [89] Y. Hui, X. Wang, Z. Yu, et al., Scoparone as a therapeutic drug in liver diseases: Pharmacology, pharmacokinetics and molecular mechanisms of action, *Pharmacol. Res.* 105170 (2020).
- [90] B.L. Wang, J.P. Hu, W. Tan, et al., Simultaneous quantification of four active schisandra lignans from a traditional Chinese medicine *Schisandra chinensis* (Wuweizi) in rat plasma using liquid chromatography/mass spectrometry, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 865 (2008) 114–120.
- [91] L. Sheng, J. Hu, B. Wang, et al., Determination of bicyclol in dog plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 878 (2010) 2106–2110.
- [92] M. Liu, S. Huang, J. Wen, et al., Pharmacokinetic analysis of plasma bicyclol by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Biomed. Chromatogr.* 33 (2019), e4654.
- [93] X.M. Yao, B.L. Wang, Y. Gu, et al., Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy, *Yao Xue Xue Bao* 46 (2011) 656–663.

- [94] J.K. Ryu, S.D. Yoo, Preparation and evaluation of bicyclol microemulsions for enhanced oral bioavailability, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38 (2012) 1313–1318.
- [95] S. Yang, J. Hu, Y. Li, et al., Evaluation of pharmacokinetic interactions between bicyclol and co-administered drugs in rat and human liver microsomes in vitro and in rats in vivo, *Xenobiotica* 49 (2019) 987–994.
- [96] G.T. Liu, Y. Li, H.L. Wei, et al., Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: a preclinical study, *World J. Gastroenterol.* 11 (2005) 665–671.
- [97] Q.Q. Zhang, Q. Li, L. Dong, et al., Genotoxicity and embryotoxicity study of bicyclol methyl ether, main impurity in bicyclol, *Chin. J. Integr. Med.* 25 (2019) 743–749.
- [98] W. Xie, G. Shi, H. Zhang, et al., A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol, *Hepatol. Int.* 6 (2012) 441–448.
- [99] Y. Han, J.P. Shi, A.L. Ma, et al., Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose, *Clin. Drug Investig.* 34 (2014) 1–7.
- [100] X. Li, J. Zhou, S. Chen, et al., Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer, *J. Int. Med. Res.* 42 (2014) 906–914.
- [101] N.H. Chu, L. Li, X. Zhang, et al., Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 19 (2015) 475–480.
- [102] W. Naiqiong, W. Liansheng, H. Zhanying, et al., A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury, *Med. Sci. Monit.* 23 (2017) 5760–5766.
- [103] W. Shang, Y. Feng, J. Li, et al., Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation, *Open Med. (Wars)* 12 (2017) 62–69.
- [104] X. Chi, H. Xiao, M. Shi, et al., Histological improvement in chronic hepatitis B patients treated with bicyclol: real world experience, *BMC Gastroenterol.* 19 (2019) 88.
- [105] Y. Chen, P. Ye, C. Ren, et al., Pharmacoeconomics of three therapeutic schemes for anti-tuberculosis therapy induced liver injury in China, *Open Med. (Wars)* 13 (2018) 53–63.
- [106] L. Mao, T. Zhao, Y. Song, et al., The emerging role of ferroptosis in non-cancer liver diseases: hype or increasing hope? *Cell Death Dis.* 11 (2020) 518.
- [107] A. Anandhan, M. Dodson, C.J. Schmidlin, et al., Breakdown of an ironclad defense system: the critical role of NRF2 in mediating ferroptosis, *Cell Chem. Biol.* 27 (2020) 436–447.
- [108] M. Wang, C.Y. Liu, T. Wang, et al., (+)-Clausenamide protects against drug-induced liver injury by inhibiting hepatocyte ferroptosis, *Cell Death Dis.* 11 (2020) 781.
- [109] J.R. Brahmer, C. Lacchetti, J.A. Thompson, Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of clinical oncology clinical practice guideline summary, *J. Oncol. Pract.* 14 (2018) 247–249.
- [110] J.J. Jennings, R. Mandaliya, A. Nakshabandi, et al., Hepatotoxicity induced by

immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 15 (2019) 231–244.

[111] I. Puzanov, A. Diab, K. Abdallah, et al., Managing toxicities associated with

immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for

Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group,

J. Immunother. Cancer 5 (2017) 95.

[112] Y. Liu, J. Zhang, Z. Yin, et al., Compromise or not? A case report of successful

treatment of pembrolizumab-induced hepatitis in a patient with non-small cell

lung cancer with low-dose methylprednisolone and bicyclol, *Thorac. Cancer* 11

(2020) 2023–2030.