

【综述】

茵陈蒿汤防治肝脏疾病的药理作用及药动学研究进展

王 晶^{1*}, 欧阳冰琛²

1. 南京中医药大学附属南京中医院 药学部, 江苏 南京 210001

2. 南京中医药大学附属医院 临床药理科, 江苏 南京 210029

摘要: 茵陈蒿汤源自《伤寒论》, 为治疗湿热黄疸的经典方剂。药理研究发现其对多种类型肝损伤具有保护作用, 可用于胆汁淤积、非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝、肝纤维化、肝硬化的治疗, 肝保护机制为调节胆红素胆汁酸代谢、降脂降糖、抗氧化、抑制肝星状细胞增殖和活化、抑制肝细胞凋亡、抗炎、调节肠道菌群。对茵陈蒿汤的药动学研究日渐增多, 肝损伤对其药动学行为产生一定影响。综述茵陈蒿汤在肝脏疾病防治中的药理作用和药动学特征, 为该方剂的开发应用和临床合理使用提供依据。

关键词: 茵陈蒿汤; 肝保护; 药理作用; 药动学

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 03-0628-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.026

Advances in pharmacology and pharmacokinetics of Yinchenhao Decotion in prevention and treatment of liver diseases

WANG Jing¹, OUYANG Bingchen²

1. Department of Pharmacy, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, China

2. Department of Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Yinchenhao Decotion is originally described in shanghanlun, which is a classic prescription for the treatment of damp and hot jaundice. It has been confirmed for the therapeutic effects in various liver injuries, including cholestasis, nonalcoholic fatty liver, alcoholic fatty liver, liver fibrosis, cirrhosis. The hepatoprotective mechanism is related to the regulation of bile acid and bilirubin metabolism, lipid and glucose lowering, anti-oxidation, inhibition of activation and proliferation of hepatic stellate cells, inhibition of apoptosis of hepatic cells, anti-inflammatory and regulation of intestinal flora. Studies on the pharmacokinetics of Yinchenhao Decotion are increasing, and liver injury may influence its pharmacokinetic behavior. This review aims to summarize the pharmacological mechanism and pharmacokinetic characteristics of Yinchenhao Decotion in the prevention and treatment of liver diseases, so as to provide a basis for its further exploration and clinical application.

Key words: Yinchenhao Decotion; liver protection; pharmacology; pharmacokinetics

肝脏是重要的代谢器官, 在内源性和外源性物质代谢中发挥着重要作用。肝脏疾病严重影响人类健康。全球每年有200万人死于该病, 因肝硬化和肝癌死亡的人数占疾病总死亡人数的3.5%^[1]。饮酒、肥胖、药物、肝移植等为肝脏疾病的致病因素, 加剧了肝病的发生发展, 因此研究和开发肝损

伤治疗药物具有重要意义。中药方剂具有多组分多靶点的特点, 临床验证疗效确切, 具有良好的开发前景。茵陈蒿汤出自《伤寒论》, 由茵陈、栀子、大黄组成, 具有清热、利湿、退黄的功效, 为治疗黄疸的经典方剂^[2]。现代药理研究显示该方剂及活性成分具有调节胆红素代谢^[3]、胆汁酸代谢^[4]、降脂^[5]、降

收稿日期: 2020-11-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004049), 南京药学会—常州四药医院药学科基金资助项目(2018YX001), 江苏省药学会—奥赛康医院药学基金资助项目(A201808), 南京市中医院科研基金项目(YJJC201901), 南京市中医药青年人才培养计划(ZYQ20019)

*通信作者: 王 晶, 博士, 副主任中药师, 研究方向为中药药效及药代动力学。E-mail: wangjingcpu@yeah.net

糖^[6]、抗氧化^[5]、抗炎^[7]、抑制肝星状细胞活化^[8]、抗凋亡^[9]、调节肠道菌群^[10]等药理作用。临床将其与西药联用治疗多种肝脏疾病,如黄疸^[11]、非酒精性脂肪肝(NAFD)^[12]、肝硬化^[13]、药物或病毒性肝损伤^[14-15]。茵陈蒿汤口服液和注射液来源于茵陈蒿汤,具有抗氧化应激^[16]、调节胆汁酸代谢^[17]的作用,在临床被单用或与西药联用治疗妊娠期黄疸^[18]、新生儿黄疸^[19-20]以及自身免疫性肝炎^[21]。本文综述茵陈蒿汤在肝脏疾病防治方面的药理作用,生理和肝脏疾病状态下的药代动力学特征,以期为茵陈蒿汤的研究开发和合理使用提供依据。

1 茵陈蒿汤防治肝脏疾病的药理作用

1.1 促进胆红素的代谢

作为治疗黄疸的经典方剂,茵陈蒿汤对胆汁淤积具有良好的治疗效果和应用价值。胆红素是肝功能检测的一项重要指标,也是黄疸诊断的依据。胆红素在肝脏中的代谢包括肝细胞摄取、运载、游离胆红素向结合胆红素转化、排泄。任一环节紊乱将会造成胆红素代谢异常引起黄疸。在此过程中,代谢酶和转运体发挥重要作用。茵陈蒿汤能调节代谢酶、转运体,促进胆红素的代谢排泄,发挥治疗胆汁淤积的作用。

将大鼠采用高脂高糖ig并于湿热环境饲养,单次ig异硫氢酸苯酯(APIT)诱导中医阳黄证模型。给药组ig茵陈蒿汤20 g/kg,对照组ig生理盐水。给药17 d后茵陈蒿汤可降低阳黄证黄疸模型大鼠血清胆红素、胆汁酸、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP),降低免疫指标免疫球蛋白(IgG、IgM)、补体(C3、C4),改善模型大鼠肝脏病理^[22]。以湿热造模箱饲养大鼠,葡萄糖和猪油灌胃,联合 α -异硫氰酸萘酯(ANIT)建立肝内胆汁淤积湿热证模型。给药组ig茵陈蒿汤2 g/kg,对照组ig生理盐水,给药28 d。结果茵陈蒿汤能改善模型大鼠肝脏病理,抑制血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、ALT、AST、ALP浓度。其作用机制与上调大鼠肝脏钠-牛磺胆酸盐共转运多肽(NTCP)基因和蛋白表达,促进胆红素从血液向肝细胞内转运有关^[3]。

β -葡萄糖醛酸酶(β -G)可使结合胆红素分解为间接胆红素返回血中,尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDPGT)催化胆红素的结合反应。以葡萄糖和猪油脂灌胃湿热环境饲养的大鼠,ANIT一次性ig诱导阳黄证黄疸动物模型。给模型大鼠ig茵陈蒿汤20 g/kg,1次/d,共给药18 d。结果显示茵陈蒿汤

能升高造模后大鼠的UDPGT含量,降低 β -G含量^[23]。

以ANIT诱导大鼠胆汁淤积模型,ig茵陈蒿汤2、4、8 g/kg共10 d,末次给药后2 h造模,造模后48 h检测。结果发现茵陈蒿汤能降低血清ALT、AST、ALP、丙二醛(MDA)浓度,低剂量组降低血清TBIL、DBIL浓度,也能降低血清和肝组织 β -G浓度,中、低剂量组降低血清 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)浓度^[24]。

给大鼠ig低、中、高剂量茵陈蒿汤(6、9、12 g/kg),以熊去氧胆酸(UDCA)100 mg/kg为阳性对照,给药10 d。第8天ig ANIT诱导大鼠胆汁淤积模型。结果显示茵陈蒿汤能降低大鼠TBIL、DBIL、总胆汁酸(TBA)浓度。机制为上调代谢酶UGT1A1,转运体BSEP、NTCP、MRP2、OATP1A2、OATP1A4、OCT1蛋白表达,促进胆红素的代谢排泄^[25]。

1.2 调节胆汁酸平衡

胆汁酸由胆固醇转化生成,为胆汁的主要成分,具有促进脂类消化的作用。高浓度胆汁酸会引起氧化应激和炎症反应,造成肝脏损伤。胆汁酸的平衡涉及合成、代谢、排泄。茵陈蒿汤可调节此过程中的核受体、代谢酶、转运体,降低总胆汁酸浓度,调节胆汁酸组成,缓解胆汁淤积,防止结石生成。

以氯丙嗪诱导的胆汁淤积大鼠模型,考察茵陈蒿汤对胆汁淤积的作用。给大鼠ig茵陈蒿汤8 g/kg,给药9 d。在给药7 d后,ip氯丙嗪75 mg/kg。结果显示茵陈蒿汤能降低模型大鼠血清ALT、AST、TBIL、三酰甘油(TG),改善HE染色,降低胆汁酸组成中 α -胆胆酸(α -MCA)、脱氧胆酸(DCA)、牛磺胆酸(TCA)、牛磺鹅去氧胆酸(TCDCA)、甘氨酸胆酸(GCA)、甘氨酸脱氧胆酸(GCDCA)的浓度,发挥肝保护作用^[4]。

以大鼠连续5 d sc苯甲酸雌二醇诱导胆汁淤积模型,给药组分别ig茵陈、茵陈蒿子、茵陈大黄、茵陈蒿汤0.43、1.08、1.09、1.69 g/kg,给药14 d。各给药组能提高胆汁流速,降低总胆汁酸,改善大鼠肝脏病理。结果发现各给药组能提高多药耐药相关蛋白2(Mrp2)、Mrp3、Ntcp蛋白表达,促进胆汁酸的清除和排泄^[26]。另有研究采用C57BL/6J小鼠饲喂致胆结石饮食诱导胆结石模型,ig茵陈蒿汤1.54 g/kg 4周、8周后,茵陈蒿汤能降低总胆固醇(TC),升高TBA,减少结石数量。作用机制与上调胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1),甾醇12 α -羟化酶(CYP7B1),肝

X受体(LXR), 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMGCR)的mRNA表达有关^[27]。

以ip二甲基亚硝胺(DMN)4周诱导大鼠肝纤维化模型,从第3周起给大鼠ig茵陈蒿汤3.15 g/kg直至第4周末。结果发现茵陈蒿汤能降低模型大鼠ALT、AST、ALP、TBA、TBIL,调节胆汁酸组成。作用机制为调节胆汁酸合成、重吸收、分泌相关基因:上调法尼醇受体X(FXR)、小异二聚体伴侣(SHP)、CYP7A1、CYP8B1、固醇-27-羟化酶(CYP27A1)、有机阴离子转运多肽4(OATP4)、NTCP、胆盐输出泵(BSEP)基因表达,抑制Mrp3基因表达,实现调节胆汁酸浓度和组成的作用^[28]。

以胆管结扎建立梗阻性黄疸模型,建模后给大鼠ig茵陈蒿汤3.6 g/kg。结果显示茵陈蒿汤能降低TBIL、DBIL、ALT、 γ -GT浓度,增加尿量及尿TBA含量,促进胆汁酸排泄;并能上调肝细胞线粒体DNA,减轻线粒体损伤,发挥治疗阻塞性黄疸的作用^[29]。

1.3 调节脂质和降血糖

胰岛素抵抗,肝脏脂质蓄积是NAFLD发生发展的重要因素。肝脏脂质的平衡包括脂质的获取和清除。茵陈蒿汤可通过提高脂联素浓度;抑制脂质合成酶、上调脂质分解氧化酶表达;抑制脂肪因子血清内脂素(visfatin)、心血管活性多肽(apelin)浓度,上调omentin浓度;上调p38丝裂原活化蛋白激酶蛋白(p38MAPK)表达,改善胆汁淤积、高脂血症及脂肪肝模型下的脂质代谢紊乱,实现对脂质、胰岛素、葡萄糖的调控。

给大鼠高脂饮食建立非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型,每天ig茵陈蒿汤高低剂量(4.97、3.31 g/kg),以复方益肝灵(12.65 mg/kg)为阳性对照,给药4周。茵陈蒿汤低剂量组能降低模型大鼠血清TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度。肝脏油红O染色显示茵陈蒿汤能降低肝脏脂质累积程度。高剂量组降低大鼠血清胰岛素^[5]。

高脂饮食诱导大鼠NASH模型。给大鼠ig茵陈蒿汤0.6 g/100 g,1次/d,给药5周。茵陈蒿汤能降低大鼠血清ALT、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肝游离脂肪酸(FFA)和TG浓度^[30]。以高脂饮食诱导的肥胖仓鼠为模型,给仓鼠ig茵陈蒿汤250 mg/kg,1次/d,给药4周。茵陈蒿汤能抑制肥胖仓鼠血清TG,肝FFA,升高谷胱甘肽(GSH)和血清脂联素浓度。作用机制与抑制肝脏肉毒碱棕榈酰转移酶-1(CPT1)、脂肪酸合成酶(FAS)基因表达,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)基因和蛋白表达,降低

脂质合成,促进脂质分解有关^[31]。此外,对氯丙嗪诱导的胆汁淤积大鼠,ig茵陈蒿汤8 g/kg共9 d,能降低模型大鼠血清TG^[4]。

采用普通饲料联合10%果糖水饲养大鼠10周建立NAFLD伴胰岛素抵抗模型。ig茵陈蒿汤20、30、40 g/kg,ig辛伐他汀200 mg/kg为阳性对照,从第7周起给药4周。茵陈蒿汤能明显降低TG、TC、LDL-C、空腹胰岛素浓度,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度。机制研究发现茵陈蒿汤能抑制大鼠血清脂肪因子血清内脂素、心血管活性多肽浓度,提高omentin浓度,提高胰岛素敏感性^[32]。高脂饲料饲养联合ip链脲佐菌素建立非酒精性脂肪肝伴糖尿病大鼠模型。给药组大鼠ig茵陈蒿汤,对照组和模型组大鼠ig饮用水,给药28 d后茵陈蒿汤能明显降低NAFLD伴糖尿病大鼠空腹血糖、ALT、AST、TC,其作用机制可能为上调肝脏p38 MAPK蛋白表达,实现降糖降脂作用^[6]。

1.4 抗氧化

氧化应激可通过改变脂质和蛋白质引起肝脏损伤,是引起多种肝脏疾病发生发展的重要因素^[33]。茵陈蒿汤能降低MDA、FFA浓度,上调谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)浓度,清除体内自由基,发挥抗氧化的保肝作用。

高脂饮食诱导的NASH大鼠模型,ig茵陈蒿汤4.97、3.31 g/kg,复方益肝灵12.65 mg/kg为阳性对照。给药4周后,茵陈蒿汤不仅能改善模型大鼠的脂质紊乱,还能降低大鼠血清和肝组织MDA浓度,升高血清GSH-Px浓度,降低肝脏FFA、MDA含量,提高抗氧化和自由基清除能力^[5]。ANIT诱导的急性胆汁淤积大鼠,分别ig茵陈蒿汤2、4、8 g/kg后,能降低血清和肝组织MDA含量,提高抗氧化能力^[24]。

DMN诱导的肝纤维化大鼠模型,ig茵陈蒿汤4.18 g/kg,给药2周,茵陈蒿汤可改善肝脏纤维化病理,降低肝脏羟脯氨酸浓度。进一步研究发现茵陈蒿汤能提高造模后大鼠不饱和脂肪酸浓度,利于氧自由基清除,抑制肝纤维化形成过程中的脂质过氧化^[34]。

1.5 抑制肝星状细胞活化

肝纤维化与多种慢性重症肝病的发展有关,可进一步发展为肝硬化、肝癌。肝星状细胞(HSC)活化是细胞外基质累积,促使肝纤维化形成的关键因素。转化生长因子 β 1(TGF- β 1)/Smad通路的激活能诱导胶原合成,促使肝纤维化。内质网应激PERK通路也在细胞增殖、活化、纤维形成中发挥着

重要作用。枯否细胞(KC)可通过分泌炎症因子激活HSC。茵陈蒿汤通过抑制TGF- β 1/Smad通路和PERK通路,抑制KC的活化,从而抑制HSC激活。

以大鼠胆管结扎形成的胆汁淤积性肝纤维化为模型,考察大鼠ig茵陈蒿汤250、500 mg/kg共27 d后治疗肝纤维化的效果。结果发现茵陈蒿汤给药后能改善大鼠的肝脏病理,改善胶原沉积,下调肝组织 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和羟脯氨酸(Hyp)蛋白水平,低剂量组抑制TGF- β 1的基因表达^[35]。

DMN诱导的肝纤维化中医证型为湿热兼瘀热。给大鼠ip DMN诱导肝纤维化模型。给药组分别ig茵陈蒿汤3.886 g/kg,甘露消毒丹24.57 g/kg,1次/d,给药4周。结果显示给药组均能改善模型大鼠肝组织病理、降低肝脏纤维胶原增生和Hyp含量,并抑制血清TBIL浓度。但不同于茵陈蒿汤,甘露消毒丹不能降低血清ALT、AST、ALB浓度^[36]。

给DMN溶液诱导大鼠肝纤维化模型,ig不同浓度(3.2、8.0、20.0 g/kg)的茵陈蒿汤,ig水飞蓟素50 mg/kg为对照,1次/d,给药5周。肝脏组织病理染色分析显示茵陈蒿汤高中剂量组能改善肝纤维化病理,抑制大鼠肝组织中透明质酸、层黏连蛋白、IV型胶原及III型前胶原氨基端肽的浓度,降低肝组织羟脯氨酸含量。高剂量组改善肝纤维化病理程度与水飞蓟素相当^[37]。

给大鼠ig白酒-玉米油-吡啶混合液,ip CCl₄诱导酒精性肝纤维化。造模成功后ig茵陈蒿汤3.5 g/kg,1次/d,给药4周。结果茵陈蒿汤能抑制模型肝纤维化病理程度,抑制HSC增殖,上调HSC凋亡率。机制研究发现茵陈蒿汤能抑制内质网应激通路,下调PERK、eIF2 α 、ATF4蛋白表达,从而改善肝纤维化^[8]。

以大鼠ip DMN诱导肝纤维化模型,ig茵陈蒿汤3.15 g/kg,考察茵陈蒿汤抗肝纤维化机制。结果显示茵陈蒿汤能改善肝纤维化病理,下调模型大鼠肝组织 α -SMA、TGF- β 1、p-Smad3、p-ERK1/2蛋白表达。另外,给大鼠ig茵陈蒿汤3.15 g/kg,2次/d共3 d,末次给药后1 h取血制备含药血清。将此含药血清加入CDCA活化的HSC中进行细胞培养,能降低HSC中TGF- β 1、 α -SMA、p-ERK1/2、p-Smad3的蛋白表达^[28]。

以DMN诱导大鼠肝纤维化模型,ig茵陈蒿汤4.18 g/kg共2周能抑制肝纤维化大鼠肝组织Hyp含量。研究发现茵陈蒿汤能抑制 α -SMA的基因和蛋白表达,KC标记物CD68蛋白表达,并能抑制基质

金属蛋白酶抑制剂(TIMPS)-1、TIMP-2、基质金属蛋白酶(MMP)-2/14以及TGF- β 1蛋白表达,并上调MMP-9蛋白表达^[38]。以DMN诱导的肝纤维化大鼠为模型,ig茵陈蒿汤3.886 g/kg,结果发现茵陈蒿汤能抑制肝纤维化病理,降低肝组织Hyp含量;其作用机制可能与抑制CD68、CD14、I型胶原 α 2、Mmp12、Mmp2、Mmp23基因表达有关^[39]。

1.6 抑制肝细胞凋亡

肝细胞凋亡是肝损伤的要素,是多种肝脏疾病的共同特征。抑制肝细胞凋亡对治疗肝脏疾病具有重要作用。茵陈蒿汤能够通过抑制内质网应激通路中葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、半胱氨酸蛋白酶(caspase)-12表达,以及抑制线粒体途径中凋亡相关蛋白Bax/Bcl-2比值,抑制肝细胞凋亡。

以乙醇和吡啶混合液诱导大鼠肝纤维化,ig茵陈蒿汤3.5 g/kg共10周,茵陈蒿汤能减轻模型大鼠肝纤维化程度,作用机制研究发现茵陈蒿汤能抑制内质网应激通路GRP78、真核翻译起始因子eIF2的 α 亚基(eIF2 α)、caspase-12的mRNA表达^[40]。给大鼠ig白酒-玉米油-吡啶混合液,并以CCl₄诱导肝纤维化,ig茵陈蒿汤3.5 g/kg 8周能明显减轻肝损伤和肝纤维化。主要作用机制是降低胶原蛋白I、胶原蛋白III、TIMP-1、Smad2的mRNA和蛋白表达,抑制GRP78、eIF2 α 、caspase-12蛋白表达,抗肝细胞凋亡改善肝纤维化^[9]。

Bcl-2、Bax分别为抗凋亡和促凋亡基因,两者比例对细胞凋亡有重要作用。以胆管结扎的肝纤维化大鼠为模型,考察ig不同剂量茵陈蒿汤(250、500 mg/kg)27 d后对大鼠肝纤维化的影响。结果茵陈蒿汤可改善模型大鼠肝脏病理,降低血浆TNF- α 浓度。机制研究发现其能抑制肝脏caspase-3、caspase-8活性,低剂量组抑制Bax/Bcl-2表达,抑制肝细胞凋亡^[41]。

以胆管结扎建立梗阻性黄疸大鼠模型,ig茵陈蒿汤10 g/kg共7 d,结果茵陈蒿汤能改善大鼠的肝脏病理,抑制TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT、ALP浓度升高;并能抑制模型大鼠肝脏细胞内质网应激通路中PERK、CHOP、GADD34、Bax基因和蛋白表达,上调Bcl-2基因和蛋白表达。采用上述方法获取模型大鼠给药后血清,配制成含药血清培养基,培养肝脏BRL-3A细胞6、24、48 h后,可抑制细胞凋亡指数,抑制PERK、CHOP、GADD34、Bax基因和蛋白表达,上调Bcl-2基因和蛋白表达^[42]。

采用DMN建立大鼠肝纤维化模型,ig茵陈蒿

汤 3.15 g/kg 治疗 2 周。发现茵陈蒿汤能抑制 DMN 模型引起的肝细胞凋亡,抑制 cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达,上调 Bcl-XL 蛋白表达。在体外细胞实验中,大黄酸、山柰酚、槲皮素 (20 $\mu\text{mol/L}$) 能抑制 TNF- α 和放线菌素 D 刺激的 LO2 细胞凋亡,抑制 cleaved caspase-3 蛋白表达,上调 p-ERK1/2, PI3K 和 Bcl-XL 蛋白表达。因此认为大黄酸、山柰酚、芦荟大黄素和槲皮素 (20 $\mu\text{mol/L}$) 可抑制 LX2 细胞增殖,上调 Bax 和 cleaved caspase-8 蛋白表达^[43]。

DMN 诱导的肝硬化中医证型以“湿热内蕴”为主,CCl₄ 诱导的肝硬化中医证型以“瘀血阻络、肝阴虚损”为主。分别以腹腔注射 DMN 和 sc CCl₄ 建立大鼠肝硬化模型。两种模型动物都 ig 茵陈蒿汤 4.185 g/kg 和小柴胡汤颗粒剂 5.03 g/kg 共 2 周,考察药物对细胞凋亡的影响。结果显示茵陈蒿汤能改善 DMN 肝硬化大鼠肝脏病理、降低 Hyp 含量。作用机制研究发现茵陈蒿汤能抑制 DMN 模型大鼠肝脏 Fas、Bax、caspase-3 表达,上调 Bcl-XL 表达,抑制肝细胞凋亡。而对 CCl₄ 肝硬化大鼠,茵陈蒿汤没有明显改善肝细胞凋亡的作用^[44]。

1.7 抗炎

多种肝脏疾病的发生发展中都伴随着炎症,炎症反应又能加重肝脏损伤。茵陈蒿汤通过抑制炎症介质、趋化因子的释放,抑制肝组织核因子- κB (NF- κB) 的浓度, KC 的激活,发挥对 NASH、肝纤维化、急慢性免疫性肝损伤的抗炎保肝作用。

以高脂饮食饲养建立大鼠 NASH 模型, ig 茵陈蒿汤 6 g/kg, 1 次/d, 给药 5 周茵陈蒿汤可抑制模型大鼠血清 TNF- α 浓度^[30]。采用 DMN 诱导肝纤维化大鼠, ig 茵陈蒿汤 3.886 g/kg 后,模型大鼠肝组织白细胞介素-1 的基因表达被抑制^[39]。给大鼠 ig ANIT 建立急性肝内胆汁淤积模型,从造模前 3 d 起 ig 茵陈蒿汤 4 g/kg, 2 次/d, 至造模后 24、48、72 h, 结果茵陈蒿汤能降低 ALT、TBIL 浓度,改善大鼠小肠病理,抑制肝组织 NF- κB ^[45]。

小鼠尾 iv 刀豆蛋白 A (ConA) 8 周建立慢性免疫性肝损伤。ig 茵陈蒿汤给药剂量为 10.38 g/kg, 1 次/d, 给药 4 周。结果显示茵陈蒿汤可抑制血清趋化因子 IP-10 及其受体 CXCR3 浓度,降低血清 TNF- α 浓度,减轻肝脏炎症细胞浸润和纤维化程度^[46]。

KC 可分泌炎症因子加重肝损伤。以小鼠尾 iv 刀豆蛋白 A 诱导急性免疫性肝损伤, ig 茵陈蒿汤 4、8 g/kg, ig 地塞米松 1.2 mg/kg 为阳性对照, 给药 1 次/d, 给药 5 d 后单次注射刀豆蛋白 A, 造模 8 h 后进行检

测。结果显示茵陈蒿汤能抑制肝组织 KC 活化标记物 CD68、CD163、F4/80 mRNA 表达,抑制小鼠血清 TNF- α 浓度和肝组织 TNF- α mRNA 表达,缓解急性肝损伤^[7]。

1.8 调节肠道菌群

肠道菌群可通过改变肠道通透性、炎症反应、代谢物等,影响肝脏疾病的发生发展^[47-48]。茵陈蒿汤可回调 NAFLD 和 CCl₄ 肝损伤模型异常的肠道菌群,发挥肝保护作用。

高脂饮食诱导 NAFLD 大鼠,造模 14 周后,给模型大鼠 ig 茵陈蒿汤 3.6 g/kg 2 周,对大鼠 16S rRNA V4 区的肠道菌群进行测序。结果发现茵陈蒿汤能明显回调放线菌门、拟杆菌门、变形菌门、厚壁菌门中的 16 种菌属。代谢组学分析发现茵陈蒿汤能改善肝脏甘油磷脂代谢缓解肝脏脂质积累,抑制嘌呤代谢,增强肝脏谷胱甘肽代谢^[10]。

以 ip CCl₄ 建立急性肝损伤模型。造模前 10 d 起大鼠 ig 茵陈蒿汤 8 g/kg, 连续 10 d, 最后 1 次给药后 6 h 腹腔注射 CCl₄。结果茵陈蒿汤能够降低 ALT、AST 浓度,改善肝脏病理。采用 16S rRNA 和高效液相色谱质谱串联技术 (HPLC-MS), 评价茵陈蒿汤对 CCl₄ 肝损伤小鼠肠道菌群和代谢组的影响。该方剂能回调 12 个肠道菌属和 9 个代谢产物恢复至正常。茵陈蒿汤对 CCl₄ 肝损伤的保护机制可能与调节梭状芽胞杆菌,改变活性代谢物 3-羟丁酸有关^[49]。

2 茵陈蒿汤药动力学研究

2.1 健康动物模型的药动力学研究

现有研究多采用茵陈、栀子、大黄中的代表性成分研究茵陈蒿汤的药动力学行为。大鼠 ig 茵陈蒿汤中临床等效剂量的茵陈、茵陈栀子组合、茵陈大黄组合、茵陈蒿汤、栀子后, HPLC 分析茵陈和栀子的代表性成分 6,7-二甲氧基香豆素、京尼平苷在血中的代谢情况。研究显示不同的组合可以影响药物体内代谢,改变达峰浓度 (C_{max}), 达峰时间 (t_{max}), 半衰期 ($t_{1/2}$), 末端吸收速率 (K_e), 0 到无穷时间的血药浓度-时间曲线下面积 ($\text{AUC}_{0-\infty}$), 0 到最后测量时间的血药浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t})^[50]。给大鼠 ig 茵陈、栀子、大黄中的代表性成分 6,7-二甲氧基香豆素 90.0 mg/kg、京尼平苷 45.0 mg/kg 和大黄酸 30.0 mg/kg 的不同组合,利用 HPLC 分析血药浓度。结果显示大鼠 ig 3 种成分的组合可提高血药浓度,延缓药物体内消除^[51]。利用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱法 (UPLC/Q-TOF-MS/MS) 检

测到茵陈蒿汤中的45个成分。给大鼠ig茵陈蒿汤(8 g/kg)15 min后,可检测到血中成分21个,19个为该方剂的原型成分,2个为代谢产物^[52]。

2.2 肝损伤模型的药动学研究

肝脏疾病状态可能影响药物药动学行为。利用HPLC-Q-TOF鉴定出正常大鼠和CCl₄诱导的急性肝损伤模型大鼠ig茵陈蒿汤(20 g/kg)后的38个成分,包括10个原形成分,28个代谢产物。大多成分在肠道发生代谢,硫酸化和葡萄糖醛酸化是主要的代谢途径。正常大鼠门静脉血、肝、系统循环血中分别鉴定出35、15、29个成分,模型大鼠分别鉴定出37、13、29个成分。研究提示CCl₄肝损伤模型对茵陈蒿汤在大鼠体内的代谢途径影响较小^[53]。

但有研究通过UHPLC-MS/MS分析比较CCl₄模型大鼠和正常大鼠ig茵陈蒿汤3 g/kg后药动学差异,结果发现CCl₄模型对茵陈蒿汤中成分药动学行为影响较大。CCl₄模型下大鼠体内的滨蒿内酯、京尼平苷、芦荟大黄素、大黄酸的C_{max}和AUC显著升高,大黄酚、大黄素甲醚的AUC升高^[54]。

ANIT诱导的胆汁淤积大鼠模型中,ig茵陈蒿汤12 g/kg。利用UPLC-MS/MS分析发现,茵陈蒿汤的8个原形成分和大黄酸、大黄素、京尼平、茵陈色原酮的4个II相代谢产物在ANIT胆汁淤积大鼠模型中药代动力学行为大多被抑制。这与模型动物肝脏药物代谢酶UGT1A1,转运体OATP1A4、MRP2、MDR1,钠依赖的牛磺胆酸盐转运蛋白,有机阴离子转运多肽1A2被抑制有关。研究还提示茵陈蒿汤的II相代谢和胆红素的代谢有相似途径^[25]。

3 结语

肝脏疾病为临床常见病、多发病,发病率逐年升高。有研究利用模型预测中国、英国、美国等5个国家在2016—2030年期间的肝脏疾病负担,结果提示中国的NAFLD增长率最快,由此引起的肝癌增长率最高^[55]。肝损伤不仅造成身体伤害,还给家庭和社会造成经济负担。目前使用的西药保肝药物尚不能满足临床需要,部分肝脏疾病尚没有FDA批准的治疗药物。

中医药善于从病因病机开展治疗,通过多组分、多靶点、多途径发挥作用。本文总结文献发现茵陈蒿汤对多种湿热淤阻型肝脏疾病表现出较好的疗效,不仅可作用于肝脏和血中的酶和蛋白,调节胆汁酸、胆红素、脂质和糖代谢;也可直接作用于肝脏KC、HSC以及肝细胞,抑制肝纤维化、炎症以及肝细胞凋亡;此外,还能通过调节肠道菌群,发挥

肝脏保护作用。临床前药动学研究基本阐释了该方剂中代表性成分吸收、分布、代谢、排泄过程。CCl₄肝损模型和ANIT胆汁淤积模型下该方剂的药动学变化,提示应结合不同疾病状态设计合理的给药方案。

虽然对茵陈蒿汤在肝脏疾病防治的药理和药动学研究取得了一定进展,尚存在下述问题需探讨:(1)有文献报道方剂配伍对茵陈蒿汤中主要成分提取率有一定影响^[56]。因此,关于其药效的物质基础还需要继续研究,为了保证疗效一致,对于组方中原药材的来源、产地等方面应有明确的标注。(2)茵陈蒿汤对肝保护药效和机制研究尚不深入,部分研究只阐述了效应指标,机制研究多为调控通路中基因和蛋白表达变化。中药方剂具有多靶点的特点,需深入系统地探究作用靶点和机制。(3)现有的药效研究中大多采用茵陈蒿汤全方进行研究,药动学多采用代表性成分研究。方剂中有效成分群的药效和药动,以及多成分协同整合作用有待进一步探讨。(4)动物模型并不能完全反映人体疾病发生特点。因此,茵陈蒿汤在不同类型肝损伤中的药效需高质量大规模随机对照试验验证。

随着肝脏疾病发病率的增高,对药物的需求将不断增多。由茵陈蒿汤开发的中成药已在临床用于肝病治疗。今后可在此方剂的基础上结合不同疾病特点和疾病的不同发展阶段,进一步开发适合不同患者的中成药。期望该经典方剂能够为降低肝脏疾病发病率,提高治疗效果发挥更大的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world [J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 151-171.
- [2] 李高辉, 吕文良. 简述茵陈蒿汤古今临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(7): 90-95.
Li G H, Lyu W L. A brief description of the ancient and modern clinical study of Yinchenhao Decoction [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(7): 90-95.
- [3] 兰绍阳, 余世锋, 张达坤. 茵陈蒿汤对肝内胆汁淤积湿热证大鼠肝组织NTCP表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 279-283.
Lan S Y, She S F, Zhang D K. Effect of Yinchenhao Decoction on hepatic NTCP expressions in rats with intrahepatic cholestasis and damp-heat syndrome [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2012, 23(3): 279-283.

- [4] Yang Q L, Yang F, Tang X W, et al. Chlorpromazine-induced perturbations of bile acids and free fatty acids in cholestatic liver injury prevented by the Chinese herbal compound Yin-Chen-Hao-Tang [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 122.
- [5] 刘莹, 张会存, 段娜, 等. 茵陈蒿汤对高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪性肝炎的药效学观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 217-222.
Liu Y, Zhang H C, Duan N, et al. Effects of Yinchenhao Decoction on non-alcoholic steatohepatitis rats induced by high fat diet [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(13): 217-222.
- [6] 周伟青, 刘道利, 王修银, 等. 茵陈蒿汤对非酒精性脂肪肝病大鼠p38丝裂原活化蛋白激酶表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2840-2843.
Zhou W Q, Liu D L, Wang X Y, et al. Effect of Yinchenhao Decoction on p38MAPK expression of nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus in mice [J]. J Pract Med, 2019, 35(18): 2840-2843.
- [7] 胡旭东, 叶聘杰, 王晓玲, 等. 茵陈蒿汤通过抑制Kupffer细胞活化对刀豆蛋白A诱导小鼠急性肝炎的防治作用 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1340-1343.
Hu X D, Ye T J, Wang X L, et al. The Prevention and treatment effect of Yin-chen-hao decoction on concanavalin A -induced acute mice hepatitis by inhibiting the activation of kupffer cells [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014, 25(6): 1340-1343.
- [8] 李木松, 张贵贤, 魏媛媛, 等. 茵陈蒿汤对酒精性肝纤维化的增殖及凋亡的调节机制研究 [J]. 四川中医, 2020, 38(2): 52-54.
Li M S, Zhang G X, Wei Y Y, et al. Study on the regulation mechanism of Yin Chen Artemisia Decoction on the proliferation and apoptosis of alcoholic liver fibrosis [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2020, 38(2): 52-54.
- [9] 张贵贤, 李木松, 魏媛媛, 等. 茵陈蒿汤对肝纤维化大鼠Caspase-12通路以及TIMP-1、Smad2的影响 [J]. 实验动物科学, 2020, 37(2): 47-52.
Zhang G X, Li M S, Wei Y Y, et al. Effects of Yinchenhao decoction on caspase-12 pathway and TIMP-1 and Smad2 in rats with hepatic fibrosis [J]. Lab Anim Sci, 2020, 37(2): 47-52.
- [10] 李自辉, 张娜, 王宇, 等. 基于16SrRNA技术与代谢组学探究茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1908-1913.
Li Z H, Zhang N, Wang Y, et al. Mechanism of Yinchenhao Decoction in treating non-alcoholic fatty liver based on 16S rRNA technique and metabonomics [J]. Acta Med Sin, 2019, 34(5): 1908-1913.
- [11] Chen Z, Ma X, Zhao Y L, et al. Yinchenhao decoction in the treatment of cholestasis: A systematic review and meta-analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 168: 208-216.
- [12] 陈振道, 王亚瑞, 祝斌, 等. 茵陈蒿汤联合酪酸梭菌治疗老年非酒精性脂肪肝病的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(7): 47-49.
Chen Z D, Wang Y R, Zhu B, et al. Effective observation on treating nonalcoholic fatty liver disease in the elderly with the Yinchenhao decoction plus clostridium butyricu [J]. J Clin Res Tradit Chin Med, 2020, 12(7): 47-49.
- [13] 张利君, 谢红东, 牟微娜, 等. 茵陈蒿汤联合抗感染治疗对肝硬化合并感染患者肝功能及细胞因子的影响分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(9): 1355-1358.
Zhang L J, Xie H D, Mou W N, et al. Effect of Yinchenhao decoction combined with anti-infection treatment on liver function and cytokines of hepatocirrhosis patients combined with infection [J]. Chin J Nosocomiol, 2019, 29(9): 1355-1358.
- [14] 张飞龙, 吴立盘, 杨增利, 等. 茵陈蒿汤联合西药治疗慢性乙型肝炎急性发作疗效观察 [J]. 河南中医, 2019, 39(12): 1816-1819.
Zhang F L, Wu L P, Yang Z L, et al. Observation on therapeutic effect of virgate wormwood decoction combined with western medicine on acute attack of chronic hepatitis B [J]. Henan Tradit Chin Med, 2019, 9(12): 1816-1819.
- [15] 常燕, 韩建军, 崔胜利, 等. 茵陈蒿汤对乳腺癌术后化疗导致的肝损伤患者ALT、AST及TBIL的影响 [J]. 天津药学, 2019, 31(5): 64-65.
Chang Y, Han J J, Cui S L, et al. Effect of Yinchenhao on ALT, AST and TBIL in patients with liver injury caused by postoperative chemotherapy for breast cancer [J]. Tianjin Pharm, 2019, 31(5): 64-65.
- [16] 谭梅傲, 康锦花, 余世锋, 等. 茵陈蒿注射液对胆汁淤积性肝炎大鼠氧化应激反应及FXR基因表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(3): 466-470.
Tan M A, Kang J H, She S F, et al. Effects of Yinzhihuang Injection on oxidative stress and FXR gene expression in cholestatic hepatitis rats [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2018, 35(3): 466-470.
- [17] 李琦, 余世锋, 曹敏, 等. 茵陈蒿注射液基于FXR调控MDR3治疗肝内胆汁淤积的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 145-152.
Li Q, She S F, Cao M, et al. Mechanism of Yinzhihuang Injection in regulating MDR3 in treatment of hepatic cholestasis based on FXR [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(13): 145-152.
- [18] 严晶晶, 夏晓萍, 邵娜. 茵陈蒿口服液辅助治疗妊娠肝内胆汁淤积症的Meta分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41

- (23): 4428-4435.
- Yan J J, Xia X P, Bu N. Meta-analysis of Yinzhihuang Oral Liquid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(23): 4428-4435.
- [19] 韩彬彬, 陈文霞, 苏素静, 等. 基于GRADE系统的茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸的循证分析 [J]. *中成药*, 2019, 41(2): 321-326.
- Han S S, Chen W X, Su S J, et al. Evidence-based analysis of Yinzhihuang Oral Liquid combined with conventional therapy in treating neonatal jaundice based on GRADE system [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2019, 41(2): 321-326.
- [20] 田彩蝶, 吕健, 谢雁鸣, 等. 茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸的系统评价与Meta分析 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(24): 5303-5312.
- Tian C D, Lü J, Xie Y M, et al. Systematic review and Meta-analysis of effect of Yinzhihuang Oral Liquid in treatment of neonatal jaundice [J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(24): 5303-5312.
- [21] 蔡熙, 翁宏华, 缪利娅. 茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎患者临床疗效和肝纤维指标的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(8): 726-731.
- Cai X, Weng H H, Miao L Y. Yinzhihuang Injection for treatment of patients with autoimmune hepatitis: Clinical efficacy and impact on hepatic fibrosis indexes [J]. *World Chin J Dig*, 2017, 25(8): 726-731.
- [22] 曲长江, 王文丽, 吴谔语, 等. 茵陈蒿汤对中医阳黄证黄疸动物模型影响的实验研究 [J]. *中医药学刊*, 2005, 23(10): 1808-1809.
- Qu C J, Wang W L, Wu A Z, et al. Experimental study on the effect of Yinchenhao Decoction on the animal model of TCM Yanghuang syndrome jaundice [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2005, 23(10): 808-1809.
- [23] 曲长江, 秦微, 曲静, 等. 茵陈蒿汤对 β -葡萄糖醛酸酶UDPGT影响的实验研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(2): 245-246.
- Qu C J, Qin W, Qu J, et al. Experimental study on the effect of Yinchenhao Decoction on β -glucuronidase and UDPGT [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2006, 33(2): 245-246.
- [24] 王喜军, 王萍, 孙晖, 等. 茵陈蒿汤对ANIT诱导的急性肝损伤的保护作用 [J]. *中医药学报*, 2007, 35(4): 17-21.
- Wang X J, Wang P, Sun H, et al. Protective effect of Yinchenhao Decoction on ANIT-induced acute liver injury [J]. *J Chin Med Pharmacol*, 2007, 35(4): 17-21.
- [25] Yi Y X, Ding Y, Zhang Y, et al. Yinchenhao Decoction ameliorates alpha-naphthylisothiocyanate induced intra-hepatic cholestasis in rats by regulating phase II metabolic enzymes and transporters [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 510.
- [26] 侯旭东, 朱琳, 张国强, 等. 茵陈蒿汤及其不同组方提取物对雌激素诱导胆汁淤积大鼠的治疗作用及机制研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(15): 1454-1458.
- Hou X D, Zhu L, Zhang G Q, et al. The therapeutic effect and the underlying mechanism of Yinchenhao Decoction and its different modified combinations on estrogen induced cholestasis rats [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2017, 37(15): 1454-1458.
- [27] Meng Y, Meng K, Zhao X, et al. Protective effects of Yinchenhao Decoction on cholesterol gallstone in mice fed a lithogenic diet by regulating LXR, CYP7A1, CYP7B1, and HMGCR pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8134918.
- [28] Cai F F, Wu R, Song Y N, et al. Yinchenhao Decoction alleviates liver fibrosis by regulating bile acid metabolism and TGF-beta/Smad/ERK signalling pathway [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15367.
- [29] 刘军舰, 李忠廉, 尚海涛. 茵陈蒿汤调节胆汁酸代谢并干预阻塞性黄疸大鼠肝细胞线粒体DNA损伤的研究 [J]. *天津医药*, 2020, 48(9): 839-842.
- Liu J J, Li Z L, Shang H T. Study on Yinchenhao Decoction regulating bile acid metabolism and intervening the mitochondrial DNA damage in liver cells of rats with obstructive jaundice [J]. *Tianjin Med J*, 2020, 48(9): 839-842.
- [30] Chen S D, Fan Y, Xu W J. Effects of Yinchenhao Decoction for non-alcoholic steatohepatitis in rats and study of the mechanism [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(3): 220-223.
- [31] Lee T Y, Chang H H, Lo W C, et al. Alleviation of hepatic oxidative stress by Chinese herbal medicine Yin-Chen-Hao-Tang in obese mice with steatosis [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(6): 837-844.
- [32] 周伟青, 王修银, 刘道利, 等. 茵陈蒿汤对NAFLD伴IR大鼠的肝保护作用及其机制 [J]. *山东医药*, 2019, 59(19): 18-22.
- Zhou W Q, Wang X Y, Liu D L, et al. Protective effect and mechanism of Yinchenhao Decoction on liver of rats with non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance [J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(19): 18-22.
- [33] Jadeja R N, Devkar R V, Nammi S. Oxidative stress in liver diseases: pathogenesis, prevention, and therapeutic [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8341286.
- [34] Zhang H Y, Wang X N, Hu P, et al. Serum metabolomic characterization of liver fibrosis in rats and anti-fibrotic effects of Yin-Chen-Hao-Tang [J]. *Molecules*, 2016, 21

- (1): E126.
- [35] Lee T Y, Chang H H, Chen J H, et al. Herb medicine Yin-Chen-Hao-Tang ameliorates hepatic fibrosis in bile duct ligation rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109(2): 318-324.
- [36] 边艳琴, 曹红燕, 董 姝, 等. 茵陈蒿汤与甘露消毒丹对二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠模型的方证比较研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5): 1396-1401.
- Bian Y Q, Cao H Y, Dong S, et al. Recipe-syndrome correlation study of Yinchenhao Tang and Ganluxiaodu Dan on inhibition of liver fibrosis induced by dimethylnitrosamine in rats [J]. *Acta Med Sin*, 2013, 28(5): 1396-1401.
- [37] 王永宏, 赵晨曦, 陈本美, 等. 茵陈蒿汤对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的逆转作用 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(8): 1473-1478.
- Wang Y H, Zhao C X, Chen B M, et al. Reverse effect of Yinchenhao Decoction in dimethyl nitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *China J Chin Mater Med*, 2014, 39(8): 1473-1478.
- [38] Liu C, Sun M Y, Yan X F, et al. Inhibition of hepatic stellate cell activation following Yinchenhao Decoction administration to dimethylnitrosamine-treated rats [J]. *Hepato Res*, 2008, 38(9): 919-929.
- [39] 曹红燕, 边艳琴, 武 超, 等. 基于方证相关探讨茵陈蒿汤调控库普细胞功能及MAPK通路抗肝纤维化的作用机制 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(2): 162-173.
- Cao H Y, Bian Y Q, Wu C, et al. Antifibrotic mechanism of action based on the corresponding on traditional Chinese medicine formula-syndrome to explore Yin-Chen-Hao Decoction regulation of Kupffer cell function and MAPK pathways [J]. *World Tradit Chin Med*, 2015, 10(2): 162-173.
- [40] 李木松, 张贵贤, 魏媛媛, 等. 茵陈蒿汤对酒精性肝纤维化大鼠肝组织Caspase-12通路的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(6): 571-574.
- Li M S, Zhang G X, Wei Y Y, et al. Effects of Yinchenhao Decoction on caspase-12 pathway of liver tissue of rats with alcoholic liver fibrosis [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 28(6): 571-574.
- [41] Lee T Y, Chang H H, Wu M Y, et al. Yin-Chen-Hao-Tang ameliorates obstruction-induced hepatic apoptosis in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(4): 583-590.
- [42] Wu Y L, Li Z L, Zhang X B, et al. Yinchenhao Decoction attenuates obstructive jaundice-induced liver injury and hepatocyte apoptosis by suppressing protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase-induced pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(41): 6205-6221.
- [43] Cai F F, Bian Y Q, Wu R, et al. Yinchenhao Decoction suppresses rat liver fibrosis involved in an apoptosis regulation mechanism based on network pharmacology and transcriptomic analysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108863.
- [44] 孙明瑜, 王 磊, 慕永平, 等. 茵陈蒿汤对二甲基亚硝胺与四氯化碳诱导的肝硬化大鼠模型凋亡相关基因影响的比较研究 [J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(4): 423-434.
- Sun M Y, Wang L, Mu Y P, et al. Effects of Chinese herbal medicine Yinchenhao Decoction on expressions of apoptosis-related genes in dimethylnitrosamine- or carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rats [J]. *J Chin Integ Med*, 2011, 9(4): 423-434.
- [45] 李京涛, 焦俊喆, 魏海梁, 等. 茵陈蒿汤对急性肝内胆胆汁淤积大鼠肠道黏膜屏障和NF- κ B的影响 [J]. *陕西中医*, 2019, 40(5): 547-549.
- Li J T, Jiao J Z, Wei H L, et al. Effects of Yinchenhao decoction on intestinal mucosal barrier and NF- κ B in acute intrahepatic cholestasis rats [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2019, 40(5): 547-549.
- [46] 刘 果, 王凤云, 唐旭东, 等. 茵陈蒿汤及其变方对ConA诱导慢性免疫性肝损伤小鼠IP-10、CXCR3的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(23): 2131-2137.
- Liu G, Wang F Y, Tang X D, et al. Effect of modified decoction of Yinchenhao on IP-10 and CXCR3 expression in concanavalin A-induced liver injury in mice [J]. *World Chin J Dig*, 2012, 20(23): 2131-2137.
- [47] Tripathi A, Debelius J, Brenner D A, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 397-411.
- [48] Kolodziejczyk A A, Zheng D P, Shibolet O, et al. The role of the microbiome in NAFLD and NASH [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(2): e9302.
- [49] Liu F, Sun Z L, Hu P, et al. Determining the protective effects of Yin-Chen-Hao Tang against acute liver injury induced by carbon tetrachloride using 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174: 567-577.
- [50] Lü H, Sun H, Sun W, et al. Pharmacokinetic studies of a Chinese triple herbal drug formula [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(11): 993-1001.
- [51] Zhang A H, Sun H, Wang X J, et al. Simultaneous *in vivo* RP-HPLC-DAD quantification of multiple-component and drug-drug interaction by pharmacokinetics, using 6, 7-dimethylesculetin, geniposide and rhein as examples [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(7): 844-850.
- [52] Wang X J, Sun W J, Sun H, et al. Analysis of the constituents in the rat plasma after oral administration of Yin Chen Hao Tang by UPLC/Q-TOF-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(3): 477-490.

- [53] Liu H, Chen M C, Yin H, et al. Exploration of the hepatoprotective chemical base of an orally administered herbal formulation (YCHT) in normal and CCl₄-intoxicated liver injury rats. part 1: metabolic profiles from the liver-centric perspective [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 237: 81-91.
- [54] Wang Y, Xing X, Cao Y, et al. Development and application of an UHPLC-MS/MS method for comparative pharmacokinetic study of eight major bioactive components from Yin Chen Hao Tang in normal and acute liver injured rats [J]. Evid Based Comp Altern Med, 2018, 2018: 3239785.
- [55] Estes C, Anstee Q M, Arias-Loste M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016—2030 [J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 896-904.
- [56] 窦志华, 罗琳, 姜晓燕, 等. 方剂配伍对茵陈蒿汤中15种成分提取率的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1753-1758.
- Dou Z H, Lou L, Jiang X Y, et al. Influence of prescription compatibility on extraction rate of 15 constituents in Yinchenhao Decoction [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(12): 1753-1758.

[责任编辑 李红珠]