

五法经典方辨治肝纤维化的现代药理作用研究概况

李依洁¹, 贾可欣^{1#}, 刘闰平², 孙蓉³, 李晓骄阳^{1*}

1. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

3. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要: 肝纤维化是以肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 激活和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 异常沉积为特点的多种恶性肝脏疾病必经病理过程及影响疾病转归的重要因素。研究表明, 众多临床常用经典方可通过调控 HSCs 命运、调节胆汁酸或脂质代谢、减少病理性血管生成、直接或间接促进 ECM 降解以发挥防治肝纤维化的重要作用。回顾并总结了近年来临床肝纤维化诊疗中的常见中医证型, 在中医药辨证思维指导下归纳出利湿退黄、调和肝脾、养血柔肝、破瘀消癥、滋阴清热 5 种主要治法, 并在此基础上总结对应经典方现代药理作用的研究进展, 以期建立中医辨证理论指导下经典方治疗肝纤维化的独特治疗体系, 并为临床提供肝纤维化创新性诊疗策略。

关键词: 肝纤维化; 利湿退黄; 调和肝脾; 养血柔肝; 破瘀消癥; 滋阴清热

中图分类号: R286.55 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)16-5193-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.16.029

Research situation on modern pharmacological effects of five classical prescriptions in treatment of liver fibrosis

LI Yi-jie¹, JIA Ke-xin¹, LIU Run-ping², SUN Rong³, LI Xiao-jiaoyang¹

1. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Institute of Advanced Medical Research, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Liver fibrosis is an essential pathological process in many malignant liver diseases characterized by the activation of hepatic stellate cells (HSCs) and abnormal deposition of extracellular matrix (ECM), is the unavoidable pathological process of various malignant liver diseases and affects disease prognosis due to its complicated pathogenesis and the deficiency of effective drugs. Studies showed that several classical prescriptions from traditional Chinese medicine (TCM) could inhibit HSCs activation and proliferation, regulate bile acid or lipid metabolism, reduce pathological angiogenesis, and directly or indirectly promote ECM degradation, which in turn contribute to the treatment of liver fibrosis. In this study, common TCM syndromes in the diagnosis and treatment of liver fibrosis in recent years were reviewed and summarized. Five common treatment methods including removing dampness and relieving jaundice, harmonizing liver-spleen, nourishing blood and liver, breaking stasis and dispersing concretions, and nourishing yin and clearing heat, and corresponding classic prescriptions in prevention and treatment of liver fibrosis were concluded under the guidance of TCM syndrome differentiation thinking. Meanwhile, research progress on modern pharmacological effects of these classic prescriptions were systematically discussed, in order to establish a unique treatment system for liver fibrosis under the guidance of TCM syndrome differentiation theory and provide innovative diagnosis and treatment strategies for clinical liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; removing dampness and relieving jaundice; harmonizing liver-spleen; nourishing blood and liver; breaking stasis and dispersing concretions; nourishing yin and clearing heat

收稿日期: 2022-04-25

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (7212174); 北京市科技新星课题 (Z191100001119088)

作者简介: 李依洁, 硕士研究生, 研究方向为中药复方治疗肝纤维化及非酒精性脂肪肝。

*通信作者: 李晓骄阳, 教授, 博士生导师, 研究方向为抗肝纤维化相关中药药理。E-mail: xiaojiaoyang.li@bucm.edu.cn

#共同第一作者: 贾可欣, 博士研究生, 研究方向为中医药治疗肝缺血性再灌注及肝纤维化。

肝纤维化指由多种原因（包括但不限于病毒感染、高脂高糖饮食、酒精、药物、寄生虫等）引起的复杂性纤维化炎症反应，通常表现为以氧化应激反应失衡、肝星状细胞（hepatic stellate cells, HSCs）异常激活、细胞外基质（extracellular matrix, ECM）过度沉积等为特征的肝脏组织结构及功能异常。其中，约40%肝纤维化疾病可向肝硬化甚至肝癌等终末期肝病演变^[1]。目前西医针对肝纤维化相关疾病的常规疗法多为去除病因法，如病毒所致肝纤维化优先选择清除病毒，同时配合抗炎、保肝及促进ECM降解等治疗措施。然而，病因治疗并不能完全阻挡肝纤维化疾病进程，截至2030年国际肝病流行病学预测显示，肝硬化及肝癌导致的死亡率呈逐年上升趋势并已成为全球严重威胁人类生命健康的高危疾病之一^[2]。因此，作为多种慢性肝病的共有病理特征及影响临床恶性肝病预后的重要环节，肝纤维化的有效控制或逆转一直是世界性医学难题，寻找缓解或逆转其疾病发展的病理机制和相关药物具有重要科学意义。

长久以来，传统中医药治疗肝纤维化具有独特优势且临床疗效显著，已有多篇报道基于系统的中医理论体系及丰富的肝纤维化证治经验对肝纤维化的病因、病机、治法、方药等进行了总结和探讨，以此提炼并归纳出肝纤维化5种代表性中医治法（利湿退黄、调和肝脾、养血柔肝、破瘀消癥、滋阴清热）及相应经典方。经典方为中医方药之精华，其概念在不断发展和延伸，饱经风霜却也历久弥新。东汉《汉书·艺文志》首载“经典方”之名，后《方技略》提出经典方为具备经验性及有效性的药方，宋元前经典方泛指方书和效验方而非特指仲景一家。直至明清，仲景方成为中医治疗用方准绳，被认为是“众法之宗，群方之组”，经典方由此转变为狭义含义^[3-4]。本文经典方属广义范畴，为历代医家公认及验证的临床实证实效之经典名方。同时，运用分子生物学手段阐明经典方的药理机制有助于拓展经典方在临床的合理应用范围，并进一步推动中医药的传承和弘扬。本文以5种治法筛选汇总了相应经典方及其抗肝纤维化的最新研究进展，以期对中医治疗肝纤维化的特色治法和方药提供理论依据，并对探索肝纤维化新型治疗策略有所裨益，助力传统中医药在现代临床中的应用。

1 肝纤维化的中医认识

肝纤维化是现代医学的病理概念，在传统医学

中并无对应病名。依据临床症状，肝纤维化可归属“胁下痛”“积聚”“癥瘕”“黄疸”等中医内科疾病范畴，其病因病机说法不一，多赖于外感内伤后，肝之气血失常。曹正民等^[5]认为肝主疏泄乃气血运行枢纽，肝脏的生理病理变化与气血密切相关。若肝失疏泄，气行不畅则血瘀肝络；肝病日久及脾，脾为气血生化之源；关幼波教授强调气血不和、肝脾失调在肝病中的核心地位，认为肝纤维化及肝硬化以气虚血滞为本，湿热稽留为标。湿热困脾，肾阴耗伤，正衰致瘀，肝、脾、肾3脏受害，形成气滞痰湿血瘀等病理产物，复阻碍气血生化及运行，致肝病迁延日久^[6-7]。鲁玉辉等^[8]首次提出肝纤维化病机与《临证指南医案》中“初病湿热在经，久则瘀热入络”相契合，认为素体正虚，或饮食肥甘厚味，或情志郁结肝失疏泄，或湿热疫毒趁虚入体，外感或内生湿热毒邪气分不解，久留于肝，深入血分，血热胶结运行涩滞，而致瘀阻肝络。彭勃等^[9]借“暗瘀”学说明肝纤维化壅塞致疾的基本病机，“壅塞”一指气机壅滞，血行不畅，二指离经之血或脉络内阻瘀血，三指脾虚失运，积滞内停。因血瘀既为壅塞之因，又为本病传变的核心环节，因此认为肝纤维化病因病机中血瘀尤为重要。《肝纤维化中西医结合诊疗指南（2019年版）》将肝纤维化基本病机总结为“虚损生积，正虚邪入，邪毒久留，气滞瘀络”；且主要证型分为肝胆湿热证、肝郁脾虚证及肝肾阴虚证^[10]。

《素问遗篇·刺法论》谓“正气存内，邪不可干”，若素体已虚，酒食等湿热外邪易内侵肝胆脾胃，当以利湿退黄，速解外邪。然未治或失治，不免致气血失调，肝脾不和，当调和肝脾以司气血。血不荣常发为气血虚损，血不行则发为气滞血瘀，肝气不畅，血虚不荣，瘀血阻络，可养血柔肝、破瘀消癥。《景岳全书》道“五脏所伤，穷必及肾”，气血瘀三者缠绵互结，病久难愈，耗伤肾阴，内生虚热，应治以滋阴清热。基于上述内容，本文将肝纤维化中医治法归纳为利湿退黄、调和肝脾、养血柔肝、破瘀消癥、滋阴清热五法，并汇总临床肝纤维化常用经典方及其现代药理研究。

2 五法经典方治疗肝纤维化的现代药理研究

2.1 利湿退黄类经典方

外感湿邪直入机体，或饮食肥甘厚味、酒毒积聚，湿邪内生，伤及肝胆。一则湿性黏滞，稽留不去，郁而化热，湿热互结，发为阳黄；二则湿为阴邪，遏伤阳气，湿从寒化，而生阴黄。应注意素体

禀赋，湿合寒热，治以利湿退黄，则肝之湿病可解。临床肝细胞损伤或胆管阻塞后胆汁形成、分泌或排泄异常所致胆汁淤积性肝纤维化多适合此类经典方进行治疗。

2.1.1 茵陈蒿汤 茵陈蒿汤清热利湿、利胆退黄，为治疗湿热黄疸之代表方。君药茵陈苦寒降泄，清利肝胆脾胃湿热；栀子泻三焦湿热，引湿热从小便而去；大黄泄热逐瘀，泻下通利，令湿热从大便而下，共奏清利通腑，分消退黄之效。药理研究证明，二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)诱导的肝纤维化模型大鼠经茵陈蒿汤治疗后，血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转酞酶等肝损伤相关指标及透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(collagen type IV, C-IV)、III型前胶原氨基端肽(N-terminal type III procollagen, PIIINP)等纤维化相关指标显著降低，提示茵陈蒿汤具有良好的抗肝纤维化作用^[11]。基于相同动物模型，Cai等^[12]发现茵陈蒿汤还可通过调控胆汁酸合成、重吸收及排泄等相关基因[如法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)、小分子异源二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)、牛磺胆酸共转运蛋白等]，抑制胆汁酸的合成，减少有毒胆汁酸的释放并增加胆汁酸重吸收，促使肝脏胆汁酸正常代谢从而治疗肝纤维化；在细胞水平利用鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)诱导HSCs活化，发现茵陈蒿汤可降低活化型Smad蛋白Smad3水平以减少转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)转录，并抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化，协同降低 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)水平，抑制HSCs活化。

2.1.2 茵陈四逆汤 茵陈四逆汤利湿退黄、温里助阳，为治疗寒湿黄疸之代表方。君药茵陈利湿退黄，祛湿治其标；附子干姜辛热温中，散寒止痛，振阳治其本；甘草补中益气，调和诸药。标本兼治，可退阴黄。李洁等^[13]使用加味茵陈四逆汤(茵陈四逆汤加川芎)治疗四氯化碳(tetrachloromethane, CCl₄)诱导的肝纤维化模型小鼠，发现本方维持HSCs胞外基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)的平衡，同时也可通

过抑制Smad3的表达以降低TGF- β 1水平^[14]，从而减少ECM合成并加速其分解。随后运用网络药理学方法分析加味茵陈四逆汤的作用靶点及分子机制，预测本方或可直接调控c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)等信号通路，以及间接干预磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、两面神激酶(Janus kinase, JAK)/信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)、Wnt等通路，为深入研究茵陈四逆汤抗肝纤维化的作用机制提供参考^[15]。

综上，利湿退黄类经典方通过抑制TGF- β 1/Smad3及ERK通路，阻止HSCs活化及增殖，同时平衡MMPs/TIMPs，共同缓解肝脏ECM沉积。其次，本方可减少胆汁酸合成，加快其重吸收及排泄，促进纤维化肝脏胆汁酸代谢恢复正常，证实了中医利肝胆、退湿黄治法的可行性。

2.2 调和肝脾类经典方

肝纤维化之病关键在“气”与“血”。肝主疏泄调畅全身气机，脾主运化气机主升，肝脾为调畅气机的枢纽。《灵枢·病传》曰：“病先发于肝，三日而之脾”，肝郁乘脾，致病传变；脾虚湿盛，碍肝疏泄，或脾虚生化乏力，肝失所养，因此治以调和肝脾。传统医学中脾具有消化、造血及免疫等功能，本法或可通过恢复上述功能以发挥保护肝细胞及缓解氧化应激反应等作用。

2.2.1 四逆散 四逆散疏肝理脾、透邪解郁，为调和肝脾之代表方。方中柴芍君臣相合，条达肝气，补养肝血，适肝体阴而用阳之性；佐以枳实，达升清降浊之效；甘草益脾和中，四药合用以成肝脾并调之祖方。为探究四逆散干预肝纤维化的作用机制，以CCl₄刺激小鼠的同时给予四逆散治疗8周后，小鼠血清肝纤维化指标明显下降，肝功能得到改善；多种组织病理染色结果均显示四逆散可显著降低肝脏组织胶原纤维增生及假小叶增多；同时，四逆散可通过降低小鼠肝组织TGF- β 1、血管生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮细胞标志蛋白CD34水平，抑制病理性微血管生成；同期体外实验发现，四逆散可阻止经肿瘤坏死

因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 联合放线菌素 D 诱导的肝细胞凋亡, 以抑制 NF- κ B 通路和激活 PPAR- γ 通路来逆转 HSCs 激活, 并维持 MMP1/TIMP3 平衡减少 ECM 生成, 从而多方面、多靶点干预肝纤维化进程^[16]。此外, 四逆散加减方(四逆散加黄芪、牡蛎、熊胆) 也可降低血清 ALT、AST 活性及总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、总蛋白 (total protein, TP) 水平; 减少肝脏中央静脉周围的胶原纤维沉积, 支持了复方四逆散具有保肝及抗纤维化的药理作用^[17]。

2.2.2 逍遥散 逍遥散养血健脾、疏肝解郁, 为治疗肝郁血虚证之基础方。君药柴胡条达肝气; 当归、白芍养血敛阴, 共为臣药; 佐以白术、茯苓、甘草健脾益气, 实土御木; 加以薄荷透达肝经郁热, 烧生姜辛散达郁, 成本方疏肝养血、健脾和中之效。陈曦等^[18]发现逍遥散可降低 CCl₄ 肝纤维化模型小鼠血清 ALT、AST 活性及 TBIL、HA、炎性细胞因子和肝脏丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 推测其通过缓解肝脏氧化应激损伤、抑制 HSCs 活化与增殖发挥抗肝纤维化作用。报道显示, 逍遥散还可提高人肝细胞系超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 减少 ALT、AST、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 活性及 MDA 含量, 以保护肝细胞免受 CCl₄ 损伤; 并显著降低人肝星状细胞系上清液中 TIMP-1 和羟脯氨酸 (hydroxyproline, HYP) 含量, 降解 ECM 以减少胶原沉积, 初步揭示逍遥散治疗肝纤维化的作用机制^[19]。研究发现, 逍遥散对肝纤维化小鼠肝损伤的保护作用及抗纤维化作用优于阳性治疗药秋水仙碱, 基于肝组织转录组测序结果检测 HSCs 内 Akt、叉头转录因子 (fork head transcription factor, FoxO)、Smad3 磷酸化水平, 证实该保护作用与 TGF- β /Smad3 和 Akt/FoxO 通路密切相关, 进一步明确本方逆转肝纤维化的药理作用及机制^[20]。

2.2.3 小柴胡汤 小柴胡汤和解少阳、扶正祛邪, 为诸和解剂之首。柴胡黄芩一散一清, 共入少阳, 以解少阳之邪; 半夏生姜降逆止呕; 人参大枣炙甘草补脾益气, 专治少阳不利, 可解胸胁苦闷、不欲饮食等肝纤维化症状。研究发现小柴胡汤通过显著升高肝脏核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路相关基因对醌氧化还原酶、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、谷氨酰-L-半胱氨酸连接酶催化亚单位和和谷

氨酰半胱氨酸连接酶调节亚基的表达, 以缓解肝纤维化损伤^[21]; 同时细胞实验进一步发现, 小柴胡汤含药血清可显著降低 HSCs 的细胞活力、抑制 HSCs 分泌 I 型胶原及表达 α -SMA; 而敲除 Nrf2 后抑制上述基因表达的同时, 显著拮抗小柴胡汤的保肝作用, 该结果提示 Nrf2 通路的激活可能是小柴胡汤发挥抗肝纤维化作用的重要前提^[22]。值得注意的是, 小柴胡汤还可减少血吸虫数量及肝脏肉芽肿大小, 改善因感染血吸虫所致的肝功能障碍及肝纤维化, 其作用机制可能为抑制巨噬细胞分泌炎性因子热休克蛋白 4 (heat shock protein 4, Hsp4) 及 TGF- β 水平, 抑制 HSCs 活化及其与巨噬细胞的损伤交流, 从而减轻肝脏炎症反应及肝纤维化^[23]。

2.2.4 香砂六君子汤 香砂六君子汤健脾益气、和胃疏肝。方中四君子汤健脾益气, 伍半夏、陈皮化痰除湿, 木香、砂仁理气畅中, 共奏本方补养脾气、疏肝和胃之效。研究报道, 香砂六君子汤可联合逆转素协同调节肝脏炎性细胞因子白细胞介素-17A (interleukin-17A, IL-17A)、IL-1 β 等水平, 改善硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 诱导的肝纤维化相关炎症反应; 并促进肝脏 NF- κ B 去磷酸化及半胱氨酸酶失活, 抑制 NF- κ B 通路以减轻肝脏胶原沉积, 因此本方结合现代疗法治疗肝纤维化或具有深远前景^[24]。另外, 在临床使用中, 本方还用于改善肝癌血管介入术后患者的肝功能, 减少如上腹疼痛、恶心、呕吐、发热等不良反应的发生; 其次降低患者周围血清 HA、LN、C-III 及 C-IV 水平, 可有效预防肝纤维化等相关不良预后, 从而为临床医师扩大本方的临床应用范围提供科学依据^[25-26]。

综上, 调和肝脾类经典方通过调控 Nrf2、NF- κ B、PPAR- γ 、 β -Smad3、Akt/FoxO 等通路逆转 HSCs 激活或增殖, 并且抑制肝细胞凋亡发挥保肝作用。而且还可治疗因血吸虫慢性感染、肝癌血管介入术等多因素引起的继发性肝纤维化, 应用范围广泛。

2.3 养血柔肝类经典方

《临证指南医案》记载“肝为刚脏, 必济之以柔”, 是以阴柔养血濡肝之体阴, 而化刚直条达济肝之用阳。欲以柔肝, 必先养血。“养血”寓“补养”及“调养”之意, 补血令肝脉充盈, 肝体得养; 调血则活血助肝瘀行散, 新血得至, 以调为补。血充不聚瘀, 祛瘀不伤正, 因此治以养血柔肝。肝血充或可恢复肝脏正常血液供给, 重塑肝脏血管微环境; 肝瘀散或可调控 HSCs 命运, 激活 ECM 降解, 也可进一步

探索本方缓解肝窦内皮细胞失窗孔化等功能。

2.3.1 四物汤 四物汤补血和血、养血调经，为诸血症之基础方。熟地黄滋补肝肾、大补阴血，为君药；当归补血和血；白芍养血柔肝、缓急止痛；川芎活血行气。诸药合用，补血而不滞血、行血而不伤血。研究报道，四物汤可通过其有效成分 Z-藜本内酯激活 Nrf2 通路改善肝脏氧化应激损伤。该研究中本方利用荧光素酶报告基因技术分析出四物汤激活 Nrf2 通路的主要活性成分为 Z-藜本内酯，其可提高 Nrf2 调节基因 *HO-1* 和溶质载体家族 7 成员 11 表达以促进 Nrf2 基因核转位，进而显著缓解过氧化氢诱导的细胞毒性和细胞凋亡并发挥肝保护作用；体内实验显示四物汤的短期干预即可激活 Nrf2 通路以缓解肝脏氧化应激水平^[27]。同时，本课题组最新研究发现四物汤可通过干预肝肠循环减轻肝纤维化损伤，增加小鼠肠道拟杆菌属及毛螺菌属相对丰度，降低另支菌属及理研菌属相对丰度以重塑肠道微生物群以改善肝脏炎症，并进一步明确四物汤可增强 FXR-SHP 介导的胆汁酸排泄，缓解 FXR-成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF15) 介导的肝肠炎症反应，有效改善早期肝纤维化^[28]。因此提示“肝-肠轴”或可为肝纤维化新型药物开发提供新的靶点

2.3.2 当归补血汤 当归补血汤补脾益气、养血柔肝。君药黄芪量大宏，大补脾气，气旺血生；当归养血和营，共使阳升阴长，则肝得所养。研究显示，与抗氧化剂乙酰半胱氨酸相比，当归补血汤更能提高纤维化肝脏 SOD 活性、降低 MDA 和缺氧驱动因子水平；并发现当归补血汤可减少肝纤维化区域血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) /内皮细胞标志物 CD31 阳性微血管数量，因此认为本方抗纤维化作用与抑制肝脏氧化应激及纤维化血管生成相关^[29]。采用 CCl₄ 合并高脂低蛋白饮食复合因素诱导的肝纤维化模型小鼠，证明当归补血汤减少肝脏三酰甘油、羟脯氨酸、MDA 含量同时抑制肝窦周围表达的 MMP-2/9 活性^[30-31]。因而推测本方可促进 ECM 降解，逆转病理性微血管生成，减轻肝脏氧化应激反应尤其是调节肝脏脂质氧化，直接与间接治疗肝纤维化。

2.3.3 补阳还五汤 补阳还五汤补气活血通络，为益气活血之代表方。黄芪为君大补元气，旺气以行血；当归尾活血通络不伤正；佐以赤芍、川芎、桃仁、红花，活血行气；地龙善走通经，引药入络，

本方重补气以行血，兼活血以通络，在肝纤维化疾病中可发挥重要作用。临床报道，52 例乙型肝炎肝纤维化患者在服用补阳还五汤 2 个月后，肝功能及肝纤维化程度可得到明显改善，且未见不良反应^[32]。基础研究证明，肝纤维化小鼠经补阳还五汤治疗 40 d 后，血清 HA、LN、ALT、AST 等肝损伤指标明显下降，肝组织病理染色结果显示其肝脏纤维化情况及空泡化减轻，肝组织结构形态及功能均得到改善，并报道上述疗效可能与 TGF- β 1 和 TNF- α 的表达降低有关，但具体作用机制仍需进一步研究^[33]。

2.3.4 桃红四物汤 桃红四物汤养血活血，为治疗血瘀诸症之代表方。全方以四物汤为基，伍桃仁、红花二味，使瘀血祛、新血生、气机畅，共达化瘀生新之效。桃红四物汤可降低血清纤维化指标，抑制胶原沉积，逆转假小叶形成，改善肝脏病理结构，呈现有效的肝脏保护作用；同时肝脏 α -SMA 和 TGF- β 1 水平的下降表明本方可能通过抑制 HSCs 活化发挥抗纤维化作用^[34]。Xi 等^[35]观察到桃红四物汤组肝纤维化小鼠血清 VEGF 水平低于秋水仙碱组，LN 水平几乎与健康小鼠相似，抗纤维化效果显著。该研究亦表明，本方作用机制多样化，一则通过抑制 PI3K/Akt 信号通路以调节 HSCs 活化或增殖，二则通过阻断 VEGF/fms 样酪氨酸激酶 Flt-1 信号通路以减少血管新生，从而发挥抗肝纤维化功效。

2.3.5 血府逐瘀汤 血府逐瘀汤活血化瘀、理气止痛，为治疗瘀血内阻之代表方。方取桃红四物汤及四逆散主药，加牛膝入血分下行降浊，桔梗入气分上行升清，升降兼顾，气血同调，行气化瘀。Zhou 等^[36]报道血府逐瘀汤相比索拉菲尼可明显抑制血管生成以改善 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化。实验结果显示，血府逐瘀汤给药后 α -SMA 表达水平及 I 型胶原生成降低，肝组织内仅存在小而薄的胶原纤维，肝小叶 ECM 沉积状况得到改善；同时可降低 CD31、VEGF 和缺氧驱动因子表达水平，同时提高二甲基精氨酸二甲胺水解酶水平以促进不对称二甲基精氨酸的分解代谢，影响血管内皮细胞增殖，从而保护肝脏血管的正常生理功能以发挥其抗肝纤维化作用。临床研究发现，血府逐瘀汤还可提高门静脉平均血流速率，降低门静脉血流量，改善肝脏微循环^[37]。本方的药效机制可类比于行气活血中医功用，证明中医理论指导临床治疗肝纤维化的可行性。

2.3.6 膈下逐瘀汤 膈下逐瘀汤可活血逐瘀、行气止痛，为治疗膈下瘀血之代表方。组方桃红四物汤

及四逆散加减,五灵脂破血逐瘀,香附乌药行气疏肝,丹皮祛瘀清热。研究发现,膈下逐瘀汤可通过调控 C-X-C 趋化因子配体 12 (chemokine C-X-C motif ligand 12, CXCL12) /C-X-C 趋化因子受体 4 (chemokine C-X-C motif receptor 4, CXCR4) 信号轴激活肝内血管生成相关髓样细胞分泌大量 VEGF 及 TGF- β 1, 促进 MMP2/9 的表达并抑制 TIMP-1/2 水平的升高,从而驱动肝脏血管良性重塑以缓解肝纤维化^[38]。膈下逐瘀汤对重度肝纤维化亦具有良好的治疗作用,Chen 等^[39]在机制探索中发现本方可促使 HSCs 钙离子内流,激活半胱氨酸蛋白酶-12 (cysteinyl aspartate specific proteinase-12, Caspase-12) 及下游 Caspase-3, 使细胞膜通透性迅速增加并诱导 HSCs 凋亡,进而减少肝脏 I 型胶原及 α -SMA 蓄积,逆转晚期肝纤维化。

综上,养血柔肝类经典方抗肝纤维化作用机制多样:(1) 激活 Nrf2 通路,缓解肝脏氧化应激;(2) 抑制 PI3K/Akt 信号通路以阻止 HSCs 活化,促进钙离子内流以诱导 HSCs 凋亡;(3) 促进 FXR-SHP 介导的胆汁酸排泄及缓解 FXR-FGF15 介导的肝肠炎症,调控肝肠循环;(4) 提高门静脉平均血流速度,降低门静脉血流以改善肝脏微循环;(5) 阻断多条信号通路以减少血管新生,驱动肝脏功能性血管重塑。

2.4 破瘀消癥类经典方

肝脉瘀血新生,活血即可化瘀;瘀血凝结日久,癥瘕结块而成,死血难化,血脉阻滞,急以峻猛之力通肝脉,散死血,因此治以破瘀消癥。肝纤维化晚期 HSCs 爆发性活化,ECM 大量占据肝组织空洞,本法经典方药效作用优于阳性药,可快速抑制或逆转 HSCs 活化,挽救肝脏。

2.4.1 大黄虻虫丸 大黄虻虫丸活血消癥、祛瘀生新,为治疗“干血癆”之代表方。方中大黄虻虫攻积破血共为君药;桃仁活血,干漆、蛭螭、水蛭、虻虫攻逐血瘀、通络破血,均为臣药;杏仁开宣肺气,地黄芍药养血益阴,黄芩清瘀久郁热,同为佐药。肝纤维化相关报道显示,相较于秋水仙碱,大黄虻虫丸能显著降低血清 ALT、AST 等活性,肝脏 α -SMA、TNF- β 1 和 IL-13 的表达及 p38 和 ERK 的磷酸化水平;证明了大黄虻虫丸可通过抑制 MAPK 通路的激活减少炎症因子分泌,阻止 HSCs 活化,进而缓解肝纤维化^[40]。然而,本方效强力猛,所含药物如干漆曾报道具有多种毒性成分。相关研究发现,随给药剂量及给药时间(超过 2 个月)的增加,

大黄虻虫丸肝脏保护作用逐渐减弱,甚至转化为毒性作用,呈剂量-时间-效应关系^[41]。因此,临床医师使用本方时应及时追踪患者肝肾功能,避免长期大量应用本方带来的不良反应。

2.4.2 下瘀血汤 下瘀血汤可破血下瘀、泻热散结。大黄攻积邪热逐瘀,虻虫破积通络,桃仁活血祛瘀,3 药相合,方简效强,素有方后“血下如豚肝”之说,为逐瘀之峻剂。Liu 等^[42]基于脂多糖和(或) TGF- β 1 处理后的 HSCs 探索下瘀血汤治疗肝纤维化的具体机制,发现该方可抑制 HSCs 内 NF- κ B、JNK、p38 和 Smad2/3 磷酸化,激活骨形成蛋白和激活素的跨膜蛋白抑制因子表达,推断出本方可通过影响 p38 MAPK 等非典型 TGF- β 信号通路及 NF- κ B 信号通路抑制 HSCs 活化。研究发现本方活性提取物可上调 Bcl-2 相关 X 蛋白、细胞色素 C 和 Caspase-3 蛋白水平,促进 JNK 和 p38 磷酸化,激活 HSCs 内线粒体 MAPK 凋亡途径,以及增加停滞在 S 期或(和) G₂/M 阶段 HSCs 的数量诱导其增殖阻滞,提示下瘀血汤可从多角度、多通路抑制 HSCs 活化以逆转肝纤维化^[43]。

2.4.3 鳖甲煎丸 鳖甲煎丸软坚消癥、行气活血、祛湿化痰。该方重用鳖甲软坚散结;大黄、赤硝、芍药、桃仁、丹皮破血祛瘀;虻虫、蛭螭、鼠妇、蜂巢软坚散结;半夏、乌扇、葶苈祛湿化痰;石韦、瞿麦利水导湿;柴胡、黄芩清热疏肝,干姜、桂枝温中通阳;人参、阿胶补气养血;诸法皆备,以丸为缓,徐除癥瘕。鳖甲煎丸可降低肝纤维化大鼠血清 ALT、AST、MDA 及羟脯氨酸的表达,抑制 β -链蛋白、糖原合成酶激酶 3 β 、Akt 的磷酸化,调控 Wnt/ β -链蛋白通路下游靶基因 VEGF、TGF- β 1、结缔组织生长因子、TNF- α 的表达以实现抗肝纤维化^[44]。另有临床研究显示,鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗肝纤维化患者血清及肝功能指标的改善程度明显优于单独使用恩替卡韦者,提示鳖甲煎丸或可提高化学药治疗肝纤维化的有效性^[45]。

综上,破瘀消癥类经典方可抑制 MAPK 及 NF- κ B 信号通路以减少活化 HSC 的比例,或通过影响 HSC 的细胞周期转变抑制其增殖。然而,因本类经典方具有潜在毒性,使用时需严格把握用药剂量及治疗时间。

2.5 滋阴清热类经典方

肝肾同源,互根互用,且叶天士在《临证指南医案》指出:“久病不已,穷必及肾”。血瘀留滞,

新血难生，肝体失荣，肾阴不充，肝肾阴精衰竭；阴虚则内热生，阴液耗伤，虚热更甚，因此治以滋阴清热。中医肾为人之本，可类比干细胞（肝内为肝祖细胞）特性，本法调控肝祖细胞命运或可对肝纤维化病程产生重要影响。

2.5.1 一贯煎 一贯煎可滋补真阴、降火清源。其中熟地龟板益精填髓，滋阴潜阳，共为君药；黄柏泄火除蒸，知母滋阴清热，坚阴降火，用以为臣；四药配伍，滋阴固本兼以清热。研究发现，一贯煎不仅调控 HSCs 功能，还可影响 STAT1、NF-κB、干扰素调节因子 3（interferon regulatory factor 3, IRF3）、IRF5 和信号传导抑制因子 3 水平，抑制巨噬细胞 M1 极化；同时调节 Wnt 信号通路，抑制 TGF-β1 诱导的肝祖细胞向肌成纤维细胞分化，共同发挥抗肝纤维化作用^[46]。Li 等^[47]基于多数据库进行网络互作分析，发现一贯煎可能通过调控 v-rel 网状内皮细胞增生病毒癌基因同源物 A、表皮生长因子受体、肌醇磷酸-5-磷酸酶、肌醇磷酸-5-磷酸酶 B 和肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物的表达以抑制 HSCs 的激活和增殖，以及通过调节纤连蛋白 1、原癌基因和 MAPK12 防止 ECM 过度沉积；在此基

础上对 278 个一贯煎活性成分进行深度挖掘后发现，其中 2 种活性成分甲基麦冬酮 A 和 8-香叶酰氨基索拉伦均被证实可抑制 HSCs 增殖，为探索本方真实有效成分及药理作用机制提供参考。

2.5.2 当归六黄汤 当归六黄汤养血滋阴、益气固表。君药当归、二地滋肝肾阴血以制火；三黄合用泻火坚阴，黄芪益气养血实卫，甘润苦寒，标本兼顾。Cao 等^[48]分析当归六黄汤活性成分及肝纤维化潜在治疗靶点，选取可信度最高的 3 条通路 PI3K/Akt、PPAR-γ、NF-κB，并进行实验验证。发现当归六黄汤主要通过激活 PPAR-γ 及抑制 NF-κB 通路降低 TNF-α、γ 干扰素（interferon-γ, IFN-γ）和 IL-1β 细胞因子水平，从而抑制 HSCs 激活、缓解肝脏炎症反应和减轻 ECM 沉积，促使肝纤维化肝脏恢复原有结构及功能。

综上，滋阴清热类经典方通过激活 PPAR-γ 通路及抑制 NF-κB 通路抑制 HSCs 激活，减少 ECM 沉积，而且还可抑制巨噬细胞 M1 极化，阻止 TGF-β1 刺激肝祖细胞转分化为肌成纤维细胞，直接或间接改善肝脏胶原蓄积。

五法经典方的抗肝纤维化作用见表 1。

表 1 五法经典方的抗肝纤维化作用

Table 1 Anti-hepatic fibrosis effects of five classical prescriptions

治法	经典方	组成	体内模型	体外模型	作用机制	文献
利湿退黄	茵陈蒿汤	茵陈、栀子、大黄	DMN 致肝纤维化大鼠		↓: HA、LN、C-IV、PIIINP	11
			DMN 致肝纤维化大鼠	肝星状细胞 HSC-T6	↑: FXR、SHP、CYP7A1、CYP8B1、CYP27A1 减少胆汁酸合成、促进胆汁酸重吸收和排泄；抑制 TGF-β1/Smad3/ERK 通路	12
调肝健脾	四逆散（加味）	柴胡、芍药、枳实、甘草（加黄芪、牡蛎、熊胆）	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠	正常肝细胞 L02、肝星状细胞 HSC-LX2	↑: MMP1 ↓: TIMP1、TIMP2	13
			CCl ₄ 致肝纤维化小鼠		↓: ALT、AST、TGF-β1、Smad3	14
			CCl ₄ 致肝纤维化大鼠		调控 JNK/MAPK、NF-κB、PPAR、ERK/MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT、Wnt 通路	15
			CCl ₄ 致肝纤维化大鼠		↓: TNF-α、IFN-γ、IL-1β、TGF-β1、VEGF、CD34、Caspase-3、Caspase-8、Bax 维持 MMP1/TIMP3 平衡，抑制 NF-κB 通路，激活 PPAR-γ 通路	16
			CCl ₄ 致肝纤维化大鼠		↓: ALT、AST、TBIL、TP	17

续表 1

治法	经典方	组成	体内模型	体外模型	作用机制	文献
调和肝脾	逍遥散	柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、薄荷、烧生姜	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠		↑: SOD ↓: TGF-β1、TNF-α、MDA、LN、IV-C 缓解肝脏氧化应激	18
			L02、HSC-LX2 细胞		↑: SOD ↓: ALT、AST、LDH、MDA、TIMP-1、HYP 缓解肝脏氧化应激	19
小柴胡汤	柴胡、黄芩、半夏、生姜、人参、大枣、炙甘草	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠	HSC-LX2 细胞		↓: a-SMA、collagen-I、p-Akt、p-foxO3a、p-Smad3	20
			HSC-T6 细胞		↑: NQO1、HO-1、GCLC、GCLM 激活 Nrf2 通路; 缓解肝脏氧化应激	21
			日本血吸虫尾蚴致肝纤维化小鼠	胚胎成纤维细胞 NIH3T3	↑: NQO1、GCLC、GCLM、Nrf2 ↓: collagen-I、a-SMA 抑制 HSCs 增殖	22
香砂六君子汤	熟地、芍药、川芎、当归、半夏、陈皮、木香、砂仁	TAA 致肝纤维化大鼠	TACE 术肝癌患者		↑: ALB、GLOB ↓: TGF-β1、CTGF、IL-13、IL-17、IL-6、Hsp47、α-SMA、TIMP-1、Col1A1、Col3A1 抑制成纤维细胞活化; 阻止巨噬细胞分泌炎性因子	23
					↑: ALT、AST、collagen-I、α-SMA、TGF-β1 协同逆转素降低肝脏 RELA、IL-17A、IL-1β、MCP-1 水平; 抑制 NF-κB 通路	24
					↓: AST、TBIL、ALB 减少上腹疼痛、恶心、呕吐、发热等不良反应的发生	25
养血柔肝	四物汤	熟地、当归、芍药、川芎	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠		↑: HO-1、SLC7A11 ↓: HA、LN、C-IV、PC-III 激活 Nrf2 通路, 缓解肝细胞凋亡	26
			CCl ₄ 致肝纤维化小鼠		↑: 拟杆菌属、毛螺菌属、CA、CDCA ↓: 另支菌属、理研菌属、TCA、TDCA 激活 FXR-FGF15、FXR-SHP 通路, 促进胆汁酸代谢	27
			CCl ₄ 致肝纤维化小鼠		↑: 拟杆菌属、毛螺菌属、CA、CDCA ↓: 另支菌属、理研菌属、TCA、TDCA 激活 FXR-FGF15、FXR-SHP 通路, 促进胆汁酸代谢	28
当归补血汤	黄芪、当归	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠			↑: SOD、vWF ↓: MDA、8-OH-dG、HIF-1α、CD31 抑制肝脏氧化应激及纤维化血管生成	29
			CCl ₄ 致肝纤维化小鼠		↓: ALT、AST、TBIL、TG、HYP、MDA、MMP-2/9 抑制 HSC 活化	30-31
补阳还五汤	黄芪、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙、当归尾	慢性乙型肝炎肝纤维化患者	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠		↓: PIIP、IV-C、HA、LN、ALT、TBIL	32
					↓: ALT、AST、HA、LN、TGF-β1、TNF-α	33
桃红四物汤	熟地、当归、白芍、川芎、桃仁、红花	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠			↑: ALB ↓: ALT、AST、HA、IV-C、α-SMA、TGF-β1	34
			CCl ₄ 致肝纤维化小鼠		↓: VEGF、Flt-1、KDR、Akt、p-Akt 抑制 PI3K/Akt 及 VEGF 信号通路	35

续表 1

治法	经典方	组成	体内模型	体外模型	作用机制	文献
养血柔肝	血府逐瘀汤	桃仁、红花、当归、生地、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳、甘草	CCl4致肝纤维化小鼠		↑: DDAH1 ↓: α-SMA, collagen-I, CD31、VEGF、VEGFR-2、HIF-1α、ADMA	36
			慢性乙型肝炎肝纤维化患者		↑: 门静脉平均血流速率 ↓: HA、LN、PC-III、HA、门静脉血流量	37
	膈下逐瘀汤	川芎、桃仁、红花、生地、当归、赤芍、枳壳、桔梗、甘草、柴胡、玄参、五灵脂、	CCl4致肝纤维化小鼠及骨髓细胞嵌合小鼠		↑: CXCL12、CXCR4 ↓: AST、ALT、TBIL、TGF-β1 维持 MMPs/TIMPs 平衡; 促进肝功能性血管生成	38
破瘀消癥	大黄廔虫丸	桃仁、干漆、蛭蟥、水蛭、虻虫、地黄、芍药、黄芩	CCl4致肝纤维化大鼠		↓: ALT、AST、α-SMA、TNF-β1、IL-13、p38 抑制 MAPK 通路	40
			CCl4致肝纤维化大鼠		↓: ALT、AST、ALP、TBIL 大剂量长时间(2个月)服用具有肝毒性	41
	下瘀血汤	大黄、廔虫、桃仁	CCl4致肝纤维化小鼠	HSC	↑: Bambi ↓: CCL2、CXCL2、TIMP-1、Coll(α1)、p38、JNK、Smad2/3 抑制 TGF-β 及 NF-κB 通路	42
鳖甲煎丸	鳖甲、大黄、赤硝、芍药、桃仁、丹皮、廔虫、蜣螂、鼠妇、蜂窠、半夏、乌扇、葶苈、石韦、瞿麦、柴胡、黄芩、干姜、桂枝、人参、阿胶	CCl4致肝纤维化大鼠	CCl4致肝纤维化小鼠	肝星形细胞 JS1、HSC-LX2 细胞	↑: Bax、Caspase-3、细胞色素 C ↓: α-SMA、Col1 抑制 HSC 增殖, 诱导细胞 S 期或/G ₂ M 期停滞, 激活 MAPKs 通路	43
			乙型肝炎肝硬化代偿期患者		↑: TP、ALBALT ↓: AST、VEGF、TGF-β1、TNF-α、CTGF 抑制 Wnt/β-catenin 通路	44
	一贯煎	熟地、龟板、黄柏、知母	CCl4致肝纤维化大鼠	肝上皮样干细胞 WB-F344	↓: STAT1、NF-κB、IRF3、IRF5、SOCS3 阻止巨噬细胞向 M1 极化; 抑制非典型及典型 Wnt 通路; 减少肝祖细胞分化为肌成纤维细胞	46
滋阴清热	一贯煎	熟地、龟板、黄柏、知母		HSC-LX2 细胞	↓: collagen-I、α-SMA 抑制 HSC 激活; RELA、EGFR、OCRL、INPP5B、FN1、JUN、FOS、MAPK12 通路(预测)	47
			当归六黄汤	当归、生地、熟地、黄柏、黄芩、黄连	CCl4致肝纤维化大鼠	HSC-T6 细胞

“↑”表示上升,“↓”表示下降; CYP7A1-胆固醇 7α-羟化酶 NQO1-醌氧化还原酶 1 GCLC-谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基 GCLM-谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基 ALB-白蛋白 GLOB-球蛋白 CTGF-结缔组织生长因子 PC-III-III型前胶原 Col1A1-I 型胶原蛋白 α1 链 SLC7A11-溶质载体家族 7 成员 11 CA-胆酸 TCA-牛磺胆酸 TDCA-牛磺去氧胆酸 HIF-1α-缺氧诱导因子-1α DDAH1-二甲基精氨酸二甲胺水解酶 1 ADMA-不对称二甲基精氨酸 GOT-谷氨酸氨基转移酶 GPT-丙氨酸氨基转移酶 Bambi-骨成形蛋白-激活素膜结合阻断因子 IRF3-干扰素调节因子 3 SOCS3-细胞因子信号传递阻抑物 3 RELA-转录因子 p65 OCRL-Lowe 综合征 INPP5B-肌醇多磷酸 5-磷酸酶 B FN1-纤连蛋白 FOS-原癌基因 “↑” means increase, “↓” means decrease; CYP7A1-cholesterol 7-alpha-hydroxylase NQO1-quinone oxidoreductase 1 GCLC-glutamate cysteine ligase catalytic subunit GCLM-glutamate cysteine ligase modifier subunit ALB-albumin GLOB-globulin CTGF-connective tissue growth factor PC-III-procollagen type-III Col1A1- collagen type I alpha 1 chain SLC7A11-solute carrier family 7 member 11 CA-cholic acid TCA-taurocholic acid TDCA-taurodeoxycholic acid HIF-1α-hypoxia inducible factor-1α DDAH1-dimethylarginine hydrolase 1 ADMA-asymmetric dimethylarginine GOT-glutamate oxaloacetate transaminase GPT-glutamic pyruvic transaminase Bambi-BMP and activin membrane-bound inhibitor IRF3-interferon regulatory factor 3 SOCS3-suppressor of cytokine signaling-3 RELA-transcription factor p65 OCRL-oculocerebrorenal syndrome of Lowe INPP5B-inositol polyphosphate-5-phosphatase B FN1-fibronectin FOS-proto-oncogene

3 结语

目前西医抗肝纤维化临床治疗策略主要为解除病因、缓解炎症、提高机体免疫力等。其中病因疗法如抗肝炎病毒手段可减缓肝纤维化进程，其他常规疗法中部分药物也具有一定的抗肝纤维化作用。但肝纤维化为持续进展的病理过程，西医常用药物难以完全抑制病毒复制及炎症反应，其中代表药物如秋水仙碱需长期使用且存在抑制骨髓造血功能等明显的不良反应，极大地影响了患者的生存质量，因此寻找和发展安全有效、机制明确且不良反应较小的肝纤维化防治手段一直是亟待解决的医疗需求。回顾与总结近年来肝纤维化相关研究，中医对肝纤维化有其独特的认知，在其理论指导下经典方具有疗效显著、靶点丰富及不良反应少等治疗优势。本文结合现有肝纤维化的中医认识及治疗常用经典方，归纳出5种中医治法及对应经典方治疗肝纤维化的临床应用特点和药理学机制研究进展。

肝以血为本，重治气血应贯穿肝纤维化的治疗始终，故调和肝脾及养血柔肝为中医治疗肝纤维化核心治法。调和肝脾及养血柔肝类经典方药理作用众多，不仅调控HSC增殖、活化并影响其细胞命运，而且可以双向调节肝脏血管生成，改善肝脏微循环，恢复肝脏胆汁酸代谢，发挥全面的抗肝纤维化作用。破瘀消癥类经典方力强峻猛，多以治疗晚期肝纤维化或肝硬化为主，然而长时间或大量服用该类经典方对机体有害，尤其是全身机能低下的重度肝纤维化或晚期恶性肝病者应谨慎应用。而利湿退黄及滋阴清热类经典方分别多用于肝纤维化早期和晚期，其临床适应证独特，网络药理学预测结果显示相应经典方作用靶点维度广泛，值得未来进行更深层次的数据挖掘及机制探索。功效明确、简便易得中成药的出现解决了现代社会环境下传统复方汤剂工序繁琐、服用不便的缺点，为经典方的推广应用和临床肝纤维化论治做出了重要贡献。其中，大黄廑虫丸、鳖甲煎丸等破瘀消癥类经典方可直接制成丸剂类的中成药应用于临床；安络化纤丸、和络舒肝片亦可软坚散结、破瘀消癥。值得注意的是，中成药虽服用便捷，但其使用也应遵循极具中医特色的辨证论治思维并符合中医鲜明的个体化诊疗特点。

本文依据临床中医治疗肝纤维化的相关研究，总结出中医治疗肝纤维化的常用5种治法及对应经典方。五法经典方不仅可结合患者素体禀赋、不同致病因素及具体病证进行精准治疗，而且具有多靶

点、多途径、多层次的治疗特点。因此，以解析五法经典方为突破口探索中医药宝库中同类功用的其他经典方及其共有活性成分的抗肝纤维化效用途径，有助于构建更全面的个体化治疗系统及标准化诊疗步骤，从而为临床干预肝纤维化进程提供合理指导及科学支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 37-55.
- [2] Xiao J, Wang F, Wong N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 212-221.
- [3] 周登威, 顾漫. 经典方概念的形成与演变 [J]. *中医文化*, 2022, 17(1): 10-18.
- [4] 姚海强, 高卫平, 王琦. “经典方”涵义考释 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(18): 1531-1534.
- [5] 曹正民, 吕文良, 汪青楠. 吕文良教授以“调和气血”治疗肝纤维化经验 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1236-1238.
- [6] 陈紫梦, 张莹雪, 孙凤霞, 等. 关幼波教授气血辨证学术思想在肝硬化诊疗中的应用 [J]. *现代中医临床*, 2022, 29(2): 23-26.
- [7] 张晴, 徐春军. 关幼波“中州思想”在肝病辨治中的应用 [J]. *北京中医药*, 2017, 36(2): 142-143.
- [8] 鲁玉辉, 徐文洋, 王心蕊, 等. 从“初病湿热在经, 久则瘀热入络”探讨肝纤维化的病因病机 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(2): 349-353.
- [9] 彭勃, 闫永彬. 从彭勃治“暗瘕”说探索肝纤维化的中医论治 [J]. *中华中医药杂志*, 2007, 22(11): 782-784.
- [10] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [11] 王永宏, 赵晨曦, 陈本美, 等. 茵陈蒿汤对二甲基亚硝酸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.
- [12] Cai F F, Wu R, Song Y N, et al. Yinchenhao Decoction alleviates liver fibrosis by regulating bile acid metabolism and TGF- β /smad/ERK signalling pathway [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15367.
- [13] 李洁, 徐玉莲, 罗书, 等. 加味茵陈四逆汤对实验性肝纤维化小鼠MMP1和TIMPs表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(6): 1315-1317.
- [14] 李洁, 邱建利, 许华. 加味茵陈四逆汤对肝纤维化小鼠TGF- β 1/Smads通路的影响 [J]. *中药材*, 2016, 39(10): 2339-2342.

- [15] 邱鹏苹, 舒海涛, 陈亚宾, 等. 加味茵陈四逆汤干预肝纤维化/肝硬化的网络药理学作用机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 668-676.
- [16] Wang S L, Tang C, Zhao H, *et al.* Network pharmacological analysis and experimental validation of the mechanisms of action of Si-Ni-San against liver fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 656115.
- [17] Liu C G, Wang X L, Du X W, *et al.* Metabolomic profiling for identification of potential biomarkers in the protective effects of modified Sinisan against liver injury in dimethylnitrosamine treated rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(11): 1700-1707.
- [18] 陈曦, 牟璐璐, 陈丹丹, 等. 逍遥散对肝纤维化大鼠模型抗纤维化作用及其机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 241-244.
- [19] 李建民, 王业秋, 张宁, 等. 逍遥散保护受损肝细胞和抗肝纤维化的作用机理研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(3): 565-567.
- [20] Zhou Y, Wu R, Cai F F, *et al.* Xiaoyaosan Decoction alleviated rat liver fibrosis via the TGF- β /Smad and Akt/FoxO3 signaling pathways based on network pharmacology analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113021.
- [21] Li J, Hu R, Xu S F, *et al.* Xiaochaihutang attenuates liver fibrosis by activation of Nrf2 pathway in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 847-853.
- [22] Hu R, Jia W Y, Xu S F, *et al.* Xiaochaihutang inhibits the activation of hepatic stellate cell line T6 through the Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1516.
- [23] Huang Y Z, Lu J, Xu Y L, *et al.* Xiaochaihu decoction relieves liver fibrosis caused by *Schistosoma japonicum* infection via the HSP47/TGF- β pathway [J]. *Parasit Vectors*, 2020, 13(1): 254.
- [24] Mai Z H, Huang Y, Huang D, *et al.* Reversine and herbal Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi Decoction ameliorate thioacetamide-induced hepatic injury by regulating the RelA/NF- κ B/caspase signaling pathway [J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1): 696-710.
- [25] 崔德利, 黄小兵. 香砂六君子汤对原发性肝癌介入术后患者肝功能的影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(16): 39.
- [26] 崔德利, 黄小兵. 香砂六君子颗粒防治肝癌肝动脉化疗栓塞介入后肝纤维化 30 例 [J]. 河南中医, 2016, 36(10): 1754-1755.
- [27] Liu M, Ravula R, Wang Z J, *et al.* Traditional Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang prevents oxidative damage by activating Nrf2-mediated detoxifying/antioxidant genes [J]. *Cell Biosci*, 2014, 4(1): 8.
- [28] Xue X Y, Wu J Z, Ding M N, *et al.* Si-Wu-Tang ameliorates fibrotic liver injury via modulating intestinal microbiota and bile acid homeostasis [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 112.
- [29] Lv J, Zhao Z M, Chen Y, *et al.* The Chinese herbal decoction Danggui Buxue Tang inhibits angiogenesis in a rat model of liver fibrosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 284963.
- [30] 陈园, 陶艳艳, 李风华, 等. 当归补血汤对大鼠肝纤维化与肝脏脂质过氧化的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 39-42.
- [31] Chen Y, Chen Q, Lu J, *et al.* Effects of Danggui Buxue Decoction (当归补血汤) on lipid peroxidation and MMP-2/9 activities of fibrotic liver in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(6): 435-441.
- [32] 耿昌海. 补阳还五汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 52 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2004, 36(11): 28.
- [33] 张英博, 李春旭, 柏青杨, 等. 补阳还五汤对肝纤维化小鼠肝功能、肝组织转化生长因子- β 1、肿瘤坏死因子- α 水平的的作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3381-3384.
- [34] Wang T S, Wu D L, Li P P, *et al.* Effects of Taohongsiwu Decoction on the expression of α -SMA and TGF- β 1 mRNA in the liver tissues of a rat model of hepatic cirrhosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1074-1080.
- [35] Xi S Y, Shi M M, Jiang X Q, *et al.* The effects of Tao-Hong-Si-Wu on hepatic necroinflammatory activity and fibrosis in a murine model of chronic liver disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 180: 28-36.
- [36] Zhou Y N, Sun M Y, Mu Y P, *et al.* Xuefuzhuyu Decoction inhibition of angiogenesis attenuates liver fibrosis induced by CCl₄ in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 659-666.
- [37] 胡谷冰. 血府逐瘀汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(19): 4279-4281.
- [38] Deng Z M, Zhang S H, Ge S H, *et al.* Gexia-Zhuyu Decoction attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice partly via liver angiogenesis mediated by myeloid cells [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2835-2844.
- [39] Chen J, Chen H L, Cheng J C, *et al.* A Chinese herbal medicine, Gexia-Zhuyu Tang (GZT), prevents dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cells proliferation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(3): 811-818.
- [40] Cai H B, Sun X G, Liu Z F, *et al.* Effects of Dahuangzhechong Pills on cytokines and mitogen activated protein kinase activation in rats with hepatic fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(1): 157-164.
- [41] Xing X Y, Zhao Y L, Jia L, *et al.* Evaluation of the liver

- protection and toxicity of Da-Huang-Zhe-Chong Pill in rats [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(3): 344-350.
- [42] Liu C, Yuan X, Tao L, *et al.* Xia-yu-Xue Decoction (XYXD) reduces carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis through inhibition hepatic stellate cell activation by targeting NF- κ B and TGF- β 1 signaling pathways [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 201.
- [43] Zhang D Q, Zhang L J, Chen G F, *et al.* Hepatoprotective effect of Xiayuxue Decoction ethyl acetate fraction against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice via inducing apoptosis and suppressing activation of hepatic stellate cells [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1229-1243.
- [44] 孙海涛, 文彬, 陈冠新, 等. 鳖甲煎丸对肝纤维化模型大鼠肝组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白及其靶基因表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(10): 876-881.
- [45] Zhang T Y, Yang Y, Wang B J, *et al.* Meta-analysis of influences of Biejiajian Pill combined with entecavir on serum liver fibrosis markers of compensatory period of hepatitis b cirrhosis: Protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(51): e18458.
- [46] Xu Y, Xu W, Liu W, *et al.* Yiguanjian Decoction inhibits macrophage M1 polarization and attenuates hepatic fibrosis induced by CCL4/2-AAF [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1150-1160.
- [47] Li G Y, Zhou Y, Sze D M Y, *et al.* Active ingredients and action mechanisms of Yi Guan Jian Decoction in chronic hepatitis B patients with liver fibrosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2408126.
- [48] CAO H, LI S, XIE R, *et al.* Exploring the mechanism of Danggui-liu-huang Decoction against hepatic fibrosis by network pharmacology and experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 187.

[责任编辑 崔艳丽]