

## 从血论治肝硬化经方的现代药理作用研究进展

贾可欣<sup>1</sup>, 李依洁<sup>1</sup>, 曲姣蓉<sup>1</sup>, 刘闰平<sup>2</sup>, 刘佳<sup>1</sup>, 王磊<sup>1</sup>, 李晓骄阳<sup>1\*</sup>

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

**摘要:** 肝硬化是一种肝脏损伤后可逆的持续性创伤修复反应。中医认为, 正虚血瘀为肝硬化疾病的核心病机, 从血治肝是肝硬化中医治疗理念中特色鲜明的重要组成部分, 但目前尚缺乏对从血治肝传统理论依据及现代研究进展的系统阐述。因此, 阐明从血论治肝硬化的中医治疗理念, 并对关联经方的现代药理研究进展进行总结, 从而阐明从血治肝缓解肝硬化进程的中医理论基础和现代科学内涵, 为临床防治肝硬化提供中医特色治疗思路和方法。

**关键词:** 肝硬化; 从血治肝; 经方; 补气生血; 滋阴养血; 养血活血; 活血化瘀; 散结消癥

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)10-3322-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.029

## Research progress on modern pharmacological effects of classical prescriptions on treating liver fibrosis from blood

JIA Ke-xin<sup>1</sup>, LI Yi-jie<sup>1</sup>, QU jiao-rong<sup>1</sup>, LIU Run-ping<sup>2</sup>, LIU Jia<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>1</sup>, LI Xiao-jiaoyang<sup>1</sup>

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

**Abstract:** Hepatic fibrosis is a reversible and sustained wound repair reaction after liver injury. In the basic theory of traditional Chinese medicine (TCM), the “weakened body resistance and blood stasis” is believed to become the center pathomechanism of liver fibrosis, and “ameliorating liver fibrosis by regulating blood” was also a distinctive significant part of the concept in clinical TCM diagnosis and treatment. However, the systematic review of TCM theory basis and research progress about ameliorating liver fibrosis by regulating blood is still missing. The TCM therapy of nourishing and (or) invigorating blood against liver fibrosis was clarified and the pharmacological mechanism of corresponding classic prescriptions was summarized. This review contributes to discovering the new classic prescriptions with potential anti-fibrotic efficacy, in turn expanding clinical treatment options for liver fibrosis.

**Key words:** liver fibrosis; ameliorating liver fibrosis by regulating blood; classical prescriptions; tonifying *qi* and generating blood; nourishing *yin* and blood; nourishing and activating blood; activating blood and resolving stasis; dispersing mass and dissolving stasis

肝脏在多种致病因素的长期刺激下, 可产生持续性炎症及组织自发性过度修复, 促使肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 分化为肌成纤维细胞并分泌大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蓄积于肝脏<sup>[1]</sup>, 是慢性肝病发展至肝硬化等难治性疾病或肝癌终末期肝病的必经之路<sup>[2]</sup>。现代医学尚无特效的抗肝硬化治疗方法, 且肝硬化病机复杂, 单一靶点药物难以起效, 亦缺乏明确的肝硬化治疗用药。传统中医药在肝硬化疾病的防治中

具有重要作用, 对肝硬化相关疾病诊治具有完备的理论基础和丰富的临床实践积累, 其治疗肝硬化疾病的作用和机制仍需进一步关注和探索。

传统中医学对肝硬化具有悠久独特的认识, 早期肝硬化临床症状较轻, 多有乏力、厌食、右下腹疼痛等表现, 与《伤寒论》所记载的少阳病证候相似, 归为胁痛、胀满等病, 肝硬化进入失代偿期后, 出现皮肤黄染、腹部肿块推之不移或腹中积液, 则属黄疸、积聚、鼓胀、癥瘕等范畴。而中医学

收稿日期: 2022-12-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004045); 北京市自然科学基金资助项目 (7212174)

作者简介: 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硬化。E-mail: kx.jia@foxmail.com

\*通信作者: 李晓骄阳, 教授, 博士生导师, 从事抗肝硬化相关中药药理研究。E-mail: xiaojiaoyang.li@bucm.edu.cn

对肝纤维化亦具备独特诊疗理念,认为虚损生积、正虚血瘀是肝纤维化发生发展过程的关键病机<sup>[3-4]</sup>,注重“血”之为病贯穿肝纤维化发生发展始终,强调血在肝纤维化病程中的特殊地位。肝生血,主藏血而疏泄,肝之血病,不外乎血气生化失常或藏血疏泄之功异常,结合近年来大量临床报道,肝纤维化之血证主要表现为血虚与血瘀,虚则补之、实则泻之,因而从血论治肝纤维化,意在养血、活血。肝之养血活血,重在补肝体而疏肝用。《临证指南医案》曰“肝为风木之脏,因有相火内寄,体阴用阳”,言明肝体阴用阳,以血为体,以气为用,肝功畅泄。肝中气血相互依存,相互滋养,因而肝之养血活血,除常规补肝养血及化瘀消癥外,更兼治一身气血。因而肝纤维化“从血治肝”的证治简要概括为补气生血、滋阴养血、养血活血、活血化瘀和散结消癥5法。

因此,本文从传统中医理论出发,结合临床诊疗实践,着重探讨血在肝纤维化中不可忽视的地位和角色,并总结和归纳从血治肝抗肝纤维化的中医内涵,结合临床代表性方药阐述其现代药理机制,为临床肝纤维化治疗提供新的思路和方法。

## 1 补气生血

肝纤维化病程迁延,不离虚损,临床以当归补血汤治疗肝纤维化,大补无形之气,生有形之血,可补肝体而疏肝用,多通过改善肝脏脂质氧化应激水平缓解肝纤维化。

据临床病例报道,相对于单独的化学药常规护肝治疗,联合使用当归补血汤后可改善患者血清透明质酸、层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(type IV-collagen, IV-C)、III型前胶原(procollagen type III, PCIII)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清总胆红素水平,联用当归补血汤治疗组的肝功改善程度显著优于化学药常规护肝治疗组( $P<0.05$ ),同时患者乏力、纳差和腹胀症状亦得到改善,表明当归补血汤加味在抗纤维化、改善肝功和症状体征等方面疗效值得重视和推广<sup>[5]</sup>。

赵志敏等<sup>[6]</sup>采用ip四氯化碳( $CCl_4$ )诱导建立小鼠肝纤维化模型,并设置索拉非尼阳性对照组观察当归补血汤来源组分复方抗肝纤维化效果,发现当归补血汤可改善模型小鼠肝功能,降低其肝组织胶原形成及沉积水平,并抑制肝组织血小板-内皮细

胞黏附分子、血小板衍生生长因子、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及VEGFR2表达,与阳性药对照组的效应一致;转基因斑马鱼血管新生模型中血管荧光强度和血管数的降低也进一步证明当归补血汤可通过抑制血管新生来发挥改善 $CCl_4$ 诱导的小鼠肝纤维化作用<sup>[6]</sup>。Lv等<sup>[7]</sup>发现当归补血汤相较于经典抗氧化剂N-乙酰-L-半胱氨酸,可显著提高 $CCl_4$ 合并高脂饮食诱导的肝纤维化大鼠肝脏超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和降低丙二醛含量( $P<0.01$ ),还可降低VEGF、VEGFR和转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )及其信号介质表达,说明该方可通过改善氧化应激及调节血管生成因子的表达和信号转导达到抗血管生成效果。此外,在 $CCl_4$ 与高脂低蛋白复合因素建立的肝纤维化模型大鼠中,除改善ALT、丙二醛、一氧化氮和羟脯氨酸等肝损伤指标,电镜检测结果显示当归补血汤更可减少动物肝脏血管纹理,增加肝窦窗孔数量,提示针对肝纤维化病理发展,当归补血汤可改善肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)窗孔数量及肝脏生理功能<sup>[8]</sup>。

## 2 滋阴养血

肝纤维化病程中,阴血虚多累肝肾。一贯煎为治肝肾阴虚之妙方,滋肝理气养血,发挥抗炎、抗肝细胞凋亡及保护LSECs表型等多种抗纤维化作用,为临床滋阴疏肝首选方剂。

现代研究发现一贯煎治疗慢性乙型肝炎肝纤维化效果显著,临床常用一贯煎联合阿德福韦酯或恩替卡韦治疗使用。相较于单独使用阿德福韦酯,联用一贯煎后可显著降低患者ALT、AST及血清总胆红素升高幅度( $P<0.05$ ),降低PCIII、PCIV、透明质酸、LN含量和乙肝病毒脱氧核糖核酸及乙肝表面抗原水平( $P<0.05$ ),说明单独使用阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝纤维化基础上增用一贯煎有助于提升治疗效果<sup>[9]</sup>;袁志军等<sup>[10]</sup>发现一贯煎加味联合恩替卡韦相对于恩替卡韦单用组,表现出更显著的治疗有效率(84.21% vs 57.89%,  $P<0.05$ ),可显著降低ALT、AST和血清总胆红素、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平( $P<0.05$ ),伴随 $\gamma$ -干扰素和IL-10检出增加,且不良反应发生率降低,说明一贯煎联合恩替卡韦应用于慢性乙型肝炎肝纤维化治疗有助于改善患者肝功能,减轻炎症反应。此外,在肝肾阴虚型肝纤

维化治疗中,相对于恩替卡韦单用组,一贯煎和恩替卡韦联用后治疗有效率显著升高(93.3% vs 40.0%,  $P < 0.05$ ),包括 ALT、AST、乙肝 DNA 降低和头晕头痛、腰膝酸软、烦热多梦等症状改善,表明在中医诊疗理论指导下,传统滋阴疏肝要方一贯煎可用于治疗现代肝纤维化疾病,尤其肝肾阴虚型慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗具有独特优势<sup>[11]</sup>;综上,相对于常规的化学药治疗,联用一贯煎治疗效果较优,可改善患者症状,减少肝硬纤维化程度,减轻炎症反应,保护患者肝功能。

曹健美等<sup>[12]</sup>发现一贯煎可以降低肝纤维化大鼠 B 淋巴细胞瘤 2 相关 X 蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 等蛋白的升高,通过干预死亡因子(factor associated suicide, Fas)/死亡因子配体(Fas ligand, FasL)和内质网凋亡通路抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化肝细胞凋亡及其相关基因表达改善肝纤维化。孙福慧等<sup>[13]</sup>发现一贯煎可通过沉默肝纤维化大鼠 Notch1 受体基因抑制 HSC 增殖,从而抑制上皮-间充质细胞转分化(epithelial-mesenchymal transdifferentiation, EMT)过程,达到逆转肝纤维化的效果,还可通过调节 TGF $\beta$ 、基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1, MMP1)影响 EMT 生成和代谢,改善肝纤维化。Xu 等<sup>[14]</sup>研究表明一贯煎可抑制巨噬细胞向 M<sub>1</sub> 型分化发挥抗炎作用,进而抑制 M<sub>1</sub> 型巨噬细胞所加剧的肝前体细胞向肌成纤维细胞分化,这一过程通过一贯煎抑制经典 Wnt 信号通路的激活而促进活化肝星状细胞凋亡进行。此外,在 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝硬化小鼠模型中,一贯煎可改善肝组织病理损伤及胶原纤维沉积,并降低  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、VEGF、VEGFR 和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )等表达,缓解肝脏 VEGF 含量升高所致的 LSECs 及肝细胞损伤<sup>[15]</sup>;并可促进胎儿肝干/祖细胞向肝细胞分化发挥保肝作用<sup>[16]</sup>。此外,王学敏等<sup>[17]</sup>发现肝肾阴虚证常用经方六味地黄丸可减少巨噬细胞标志物表达,抑制巨噬细胞迁移至肝窦并减少分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、趋化因子受体 3 等炎症因子和趋化因子,从而保护 LSECs 正常窗孔表型,缓解肝纤维化。

### 3 养血活血

肝纤维化病机中,正虚血瘀兼杂,应治以养血活血。四物汤为血证第一方,《成方便读》记载该方为“一切补血诸方,又当从此四物而化也”,可通过

改善肝脏脂质蓄积及调节胆汁酸稳态发挥抗纤维化作用。

临床研究结果表明,四物汤可缓解轻度脂肪肝、胆结石和轻度脾肿大,升高血浆 SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶活性<sup>[18]</sup>;王舜<sup>[19]</sup>研究发现四物汤加味联合干扰素治疗乙型肝炎病毒感染患者,可显著降低患者血清肝纤维化指标透明质酸、LN、PCIII、IV-C 含量,及肝功能指标 AST、ALT 活性,缓解慢性乙型肝炎肝纤维化患者症状,说明四物汤可治疗慢性乙型肝炎病毒感染肝纤维化,改善其血清肝纤维化指标,且疗效显著。

在实验研究中,四物汤被证明可缓解 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化<sup>[20-21]</sup>,与模型组小鼠相比,四物汤可显著降低 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维模型中 ALT、AST 活性,减少透明质酸、LN、PCIII、IV-C 释放,降低透明质酸合成酶-2(hyaluronan synthase 2, HAS-2)、I 型胶原(type I-collagen, Col1)及  $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1 表达水平,并改善肝组织病理损伤和炎性浸润,改善纤维组织增生及假小叶形成。Zhang 等<sup>[22]</sup>发现四物汤抑制肝细胞 Toll 样受体 4 表达,降低 c-Jun 氨基末端激酶磷酸化水平,进而有效改善肝纤维化及肝脏脂质蓄积。此外,课题组前期研究发现四物汤可通过抑制肝纤维化小鼠胆汁酸合成,促进法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)/小分子异源二聚体伴侣途径介导的胆汁酸排泄,调节胆酸代谢稳态进而缓解肝纤维化<sup>[23]</sup>。Ma 等<sup>[24]</sup>通过研究四物汤对肝纤维化小鼠免疫微环境的影响,发现四物汤可调节巨噬细胞、中性粒细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞以恢复免疫微环境平衡,并显著抑制 M<sub>2</sub> 型巨噬细胞释放促纤维化细胞因子及中性粒细胞胞外陷阱形成,还可通过影响组织驻留记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的 Fas/FasL 信号通路促进活化 HSC 凋亡,发挥抗肝纤维化作用。Choi 等<sup>[25-26]</sup>发现四物汤可抑制受损血管内皮细胞释放炎症因子及氧化应激因子水平,表明四物汤可通过改善微循环免疫环境发挥保护血管作用进而改善机体肝纤维化。

### 4 活血化瘀

肝病久病必瘀,瘀血贯穿肝纤维化病程始终,治以活血化瘀,兼扶正益气。逐瘀汤类方活血力宏,其中血府逐瘀汤和膈下逐瘀汤为疏通气机,活血化瘀治疗肝纤维化之经典方,除抗炎效果外,逐瘀汤类方抗肝纤维化机制也集中于维持 LSECs 正常表型或抑制 HSC 活化,或通过作用于 VEGF 及其受

体 VEGFR 影响肝脏功能血管重构而发挥抗肝纤维化疗效。

#### 4.1 血府逐瘀汤

气滞血瘀证主治方血府逐瘀汤临床常被用于肝血瘀阻型慢性乙型肝炎肝纤维化。针对 6 项临床报道的 Meta 分析表明, 血府逐瘀汤可显著降低患者血清透明质酸、LN、PCIII、门静脉血流量和加快门静脉血流速度 ( $P < 0.001$ ), 且该方联合干扰素治疗较单独长期应用干扰素更容易取得治疗效果<sup>[27-28]</sup>; 李银彩<sup>[29]</sup>发现血府逐瘀汤与干扰素联用除降低肝纤维化水平外, 还可改善患者门静脉血流动力学水平, 进而改善慢性乙型肝炎肝纤维化。此外, 临床使用血府逐瘀汤治疗乙肝肝硬化失代偿病例分析表明, 在常规保肝利尿等对症支持治疗基础上, 加用本方可降低肝纤维化患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子表达和 ALT、AST 等肝功能指标及 LN、PCIII 和 IV-C 等纤维化指标的升高, 进而恢复患者肝功能和缓解肝纤维化, 且无不良反应<sup>[28]</sup>。

药理研究表明, 在 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化小鼠模型中, 血府逐瘀汤可降低小鼠肝组织炎症损伤和纤维化程度, 降低  $\alpha$ -SMA、Col1、VEGF、VEGFR2、HIF-1 $\alpha$  和不对称二甲基精氨酸水平, 增加二甲基精氨酸水解酶 1 的表达, 表明该方可通过降低氧化应激损伤和保护 LSECs 功能发挥抗血管生成作用, 从而进一步缓解肝纤维化<sup>[29]</sup>。

#### 4.2 膈下逐瘀汤

逐瘀汤类名方膈下逐瘀汤善逐瘀血, 抗纤维化之效亦佳。膈下逐瘀汤可降低患者 LN 和透明质酸水平, 抑制 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群丰度<sup>[31]</sup>; 该方与复方鳖甲软肝片联合使用相对于软肝片单独用药治疗瘀热阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果更佳, 可降低患者肝脏硬度值 ( $P < 0.05$ ), 并显著改善肝纤维化透明质酸、PCIII、LN 及 IV-C 水平 ( $P < 0.05$ )<sup>[32]</sup>, 发挥缓解患者肝纤维化疗效。

基础研究表明, 膈下逐瘀汤可缓解二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化, 降低 ALT、AST、丙二醛和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的活性或水平, 降低 LN、透明质酸、PCIII 以及 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  含量; 抑制 TGF- $\beta$ 1 和  $\alpha$ -SMA 表达水平<sup>[33]</sup>; 基于 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠模型, 膈下逐瘀汤可有效缓解大鼠肝脏胶原沉积及降低 IV-C 和 LN 表达水平, 并可能通过抑制由 HIF-1 $\alpha$  介

导的 VEGF、VEGF2 高表达, 发挥抗肝纤维化血管增生的作用<sup>[34]</sup>。膈下逐瘀汤亦被报道可促进恢复期 MMP2/9 表达, 降低组织金属蛋白酶抑制因子表达, 并通过参与调控趋化因子 CXCL12 及其受体信号轴激活纤维化恢复期内皮祖细胞, 促进功能性血管生成, 综合改善肝脏病理性血管增生情况<sup>[35]</sup>。而在 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化模型中, 蒋日磊<sup>[36]</sup>发现膈下逐瘀汤在给药 6 周后可改善小鼠肝脏汇管区胶原纤维聚集和构架情况, 减轻小叶紊乱, 并逐渐形成纤维间隔, 该种抗肝纤维化作用被证实与膈下逐瘀汤增加肝纤维化小鼠肝脏的外周血内皮祖细胞占比, 调节肝脏新生血管建构和肝脏微循环肝窦微循环障碍相关。Zhang 等<sup>[37]</sup>研究发现逐瘀峻剂下瘀血汤, 其主要活性部位醋酸乙酯萃取物 (含有大黄素、大黄酸、芦荟大黄素等), 可抑制 HSC 增殖, 降低纤维化人 HSC  $\alpha$ -SMA 和 Col1 的表达和 VEGF 分泌水平, 并最终诱导其凋亡发挥抗纤维化作用; 同时, 下瘀血汤还可缓解 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝组织中的脂肪变性和胶原纤维沉积, 并通过提升 MMP2/9 活性及降低  $\alpha$ -SMA、VEGF、VEGFR2 蛋白表达增强活化 HSC 凋亡和消解肝脏新生血管完整性<sup>[38]</sup>。

#### 5 散结消癥

肝纤维化病程日久, 正虚邪恋, 络脉凝瘀, 应治以散结消癥。散结消癥类方治疗肝纤维化多效猛力强, 以大黄廑虫丸和鳖甲煎丸为代表方剂, 可通过抗炎及作用于多种血管活性物质缓解肝纤维化。

大黄廑虫丸治干血、散死血, 为临床治疗肝纤维化常用方剂, 可降低患者透明质酸、PCIII、IV-C、LN、ALT、AST 水平和升高白蛋白/球蛋白比; 联用恩替卡韦, 阿德福韦酯或拉米夫定等治疗慢性乙型肝炎肝纤维化, 可有效降低 LN、PCIII 和 IV-C 水平, 并降低肝纤维化评分与炎症水平 ( $P < 0.05$ ), 缓解患者肝纤维化程度, 逆转肝纤维化的形成与发展, 保护肝功能, 并降低不良反应发生率<sup>[39-40]</sup>。鳖甲煎丸则善散胁下痞块, 临床用治慢性乙型肝炎肝纤维化, 患者服用本方后肝功能指标 (ALT、AST)、脾脏指数水平及肝纤维化指标明显降低 ( $P < 0.05$ ), 门静脉直径显著降低 ( $P < 0.05$ )<sup>[41]</sup>, 改善患者肝纤维化程度和促进肝功能恢复。

药理研究发现, 大黄廑虫丸可降低 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化模型大鼠血清中 ALT、AST 及透明质酸水平, 下调 LN、 $\alpha$ -SMA、PCIII 等纤维化因子和 TNF- $\alpha$ 、IL-13 等炎症因子表达以缓解肝纤维化, 并可通

过抑制肝脏细胞外调节蛋白激酶磷酸化减轻免疫激活和 ECM 沉积发挥抗肝纤维化作用<sup>[42]</sup>, Gong 等<sup>[43]</sup>研究发现大黄廬虫丸可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 通路抑制激活的 HSC 以抑制肝纤维化水平; 或通过调控酸敏感信号传导及转录激活蛋白离子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通道 1a/VEGF 通路进行功能血管重构, 改善肝纤维化病变<sup>[44]</sup>; 此外, 基于猪血清诱导的大鼠肝纤维化模型, 发现除下调透明质酸、LN、PCIII 和 AST、ALT 水平, 该方可降低大鼠全血黏度及红细胞压积以抑制血栓形成, 改善纤维化大鼠舌下耳廓络脉循环状态和肝脏瘀血状态<sup>[45]</sup>。鳖甲煎丸则被预测含 78 种主要成分 (包括 β-谷甾醇、槲皮素、山柰酚等), 80 个关键靶点 (STAT3、TNF-α、IL-6 等), 并可能通过抑制辅助性 T17 细胞的增殖和分化以缓解肝脏过度炎症<sup>[46]</sup>; 体外研究表明, 基于氯化钴诱导的小鼠巨噬细胞缺氧模型, 鳖甲煎丸可减少 HIF-1α 入核以抑制巨噬细胞异常转化, 并降低 IL-6、TNF-α、IL-1β 等炎症因子水平, 促进血红蛋白清除剂受体 163、IL-10 等表达, 减轻缺氧环境下巨噬细胞炎性反应损伤延缓肝纤维化进展<sup>[47]</sup>。因此未来或可探索本方是否通过调节其他免疫细胞尤其是 T 细胞以发挥抗纤维化作用。采用猪血清诱导的免疫损伤性肝纤维化大鼠模型, 治疗组连续 ig 三甲散 60 d 后可观察到大鼠 HA、PCIII、LN 等降低, 肝组织微血管密度减少, 血管性血友病因子、内皮素-1 等血

管活性物质水平降低, 由此发现三甲散可干预肝纤维化进程中病理性微血管生成和血管活性调节因子表达发挥抗肝纤维化作用<sup>[48]</sup>。基于相同模型大鼠, 王宝家等<sup>[49]</sup>发现三甲散给药后不仅可降低大鼠血清 HA、LN 含量和肝组织中微血管密度, 还可降低肝组织 VEGF-α 表达水平, 证明三甲散可通过减少病理性血管增生缓解肝纤维化。

## 6 结语与展望

综合近年来临床肝纤维化诊疗报道及中医药治疗肝纤维化病理机制探索, 一方面, 以“血”之为病轻重察肝纤维化之证治, 肝纤维化通常有着从血虚到血瘀甚则癥结的发展过程<sup>[50]</sup>, 从包括微循环障碍、微血管失调、微环境紊乱及 ECM 病变的以血行不畅及血管活性物质调控异常为特点的血络受损, 到瘀、毒、湿、热邪结聚肝内, 致使血络阻塞不通, 络脉凝瘀, 形成以肝窦毛细血管化, 肝脏的微循环发生障碍为特点的久病入络, 导致 ECM 沉积, 胶原纤维等增多形成肝内条索和菲薄的间隔, 进一步加重肝纤维化甚至影响肝内血流供应, 导致门脉高压及腹水等恶证候<sup>[51]</sup>; 另一方面, 在临床肝纤维化治疗中, 中医药的使用也主要集中在丹参、黄芪、桃仁、红花及土鳖虫、水蛭等虫类的活血化瘀药, 该类抗纤维化效果的落地有赖于在改善微循环障碍、抗炎、抗凝及抗氧化等药理作用的发挥<sup>[52]</sup>, 与本文涉及的多数方剂有异曲同工之妙, 见图 1。

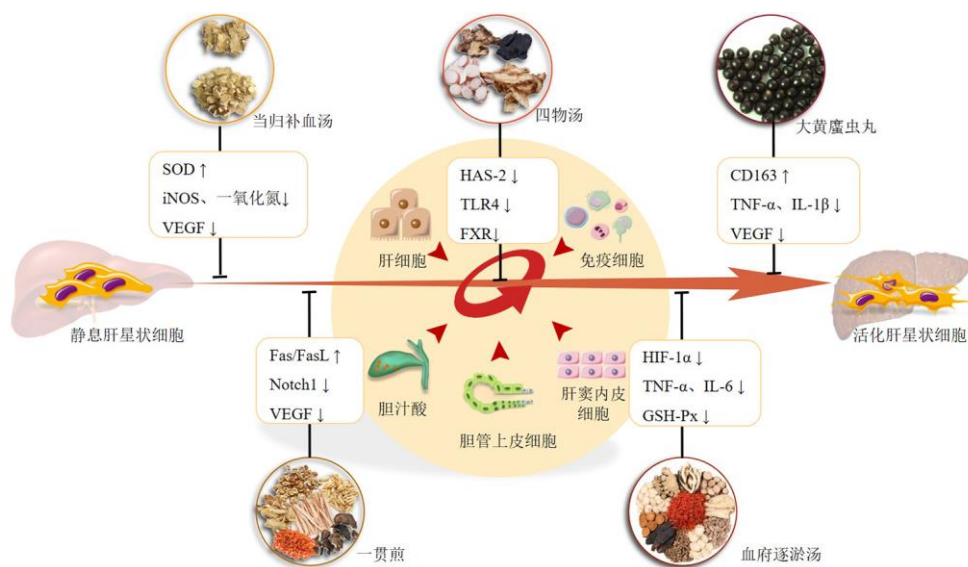


图 1 从血论治代表经方的抗肝纤维化机制

Fig. 1 Molecular mechanism of classical prescriptions of nourishing and (or) invigorating blood against liver fibrosis

同时,不难看出,本文所列方剂同病异治,皆遵循传统医学中辨证论治的基本原则,均可从治血出发抗肝纤维化,而观其抗肝纤维化机制,则有侧重于氧化应激、炎症反应、HSC活化或血管生成之不同,且影响或参与肝脏血管重构和/或形成的血管相关活化因子及LSECs等在其中扮演了重要角色。

本文综述了从血治肝抗肝纤维化的理论依据和科学内涵,发现从血治肝抗肝纤维化的传统诊疗理念与现代医学研究中通过调节肝脏VEGF水平、减少LSECs失窗孔化形态发生、抑制肝脏血管病理性增生等途径以发挥抗肝纤维化作用的病理机制不谋而合。同时,随着中医药防治肝纤维化现代药理作用研究的不断深入,以期能为从血治肝抗肝纤维化提供相对系统的理论依据,同时促进养血活血类经方在肝纤维化中的挖掘及应用,丰富临床抗纤维化用药选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Higashi T, Friedman S L, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42.

[2] Zhao M Y, Wang L Q, Wang M Z, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and cilinical trials [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 206.

[3] 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.

[4] 李依洁, 贾可欣, 刘闰平, 等. 五法经典方辨治肝纤维化的现代药理作用研究概况 [J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5193-5204.

[5] 王志新, 张志立, 李哲诚, 等. 当归补血汤加味抗肝炎肝纤维化临床研究 [J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(23): 101-103.

[6] 赵志敏, 孙鑫, 黄恺, 等. 当归补血汤来源组方复方抗 CCl<sub>4</sub> 小鼠肝纤维化及对血管新生的影响 [A] // 第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集 [C]. 济南: 中国中西医结合学会, 2019: 259-260.

[7] 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.

[8] 郭涛, 赵志敏, 杨烁慧, 等. 当归补血汤及其拆方影响肝脏血管新生的药效特点及作用机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(4): 324-329.

[9] 颜志利, 林辉. 一贯煎联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. *中国民族民间医药*, 2010, 19(6): 115-116.

[10] 袁志军, 刘乡, 朱海容, 等. 一贯煎加味联合恩替卡韦胶囊治疗慢性乙型肝炎后肝硬化的临床疗效及对肝功能及肝纤维化的影响 [J]. *四川中医*, 2020, 38(5): 124-127.

[11] 杜进军, 刘惠武, 严红梅, 等. 加味一贯煎治疗肝肾阴虚型肝纤维化 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(1): 62-65.

[12] 曹健美, 陶庆, 慕永平, 等. 一贯煎对 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维化大鼠肝细胞凋亡及其调控基因表达的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(5): 70-75.

[13] 孙福慧, 车念聪, 唐佐青, 等. 基于 Notch 通路研究一贯煎逆转肝纤维化的作用机制 [J]. *环球中医药*, 2019, 12(9): 1308-1312.

[14] Xu Y, Xu W, Liu W, et al. Yiguanjian Decoction inhibits macrophage M<sub>1</sub> polarization and attenuates hepatic fibrosis induced by CCl<sub>4</sub>/2-AAF [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1150-1160.

[15] Zhou Y N, Mu Y P, Fu W W, et al. Yiguanjian Decoction and its ingredients inhibit angiogenesis in carbon tetrachloride-induced cirrhosis mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 342.

[16] Xu Y, Fan W W, Xu W, et al. Yiguanjian Decoction enhances fetal liver stem/progenitor cell-mediated repair of liver cirrhosis through regulation of macrophage activation state [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(42): 4759-4772.

[17] 王学敏, 崔亚钦, 王静, 等. 六味地黄丸抑制巨噬细胞激活抗肝纤维化作用机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(1): 65-68.

[18] Chiu H F, Wu Y H, Shen Y C, et al. Antioxidant and physiological effects of Si-Wu-Tang on skin and liver: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Chin Med*, 2016, 11: 30.

[19] 王舜. 桃红四物汤联合干扰素对乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(5): 655-657.

[20] 邱勇. 桃红四物汤对 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维化小鼠治疗作用及其机制研究 [J]. *陕西中医*, 2019, 40(12): 1673-1675.

[21] 刘旭凌, 杨广越, 张玮, 等. 桃红四物汤对 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维化小鼠模型的干预作用及其机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2563-2568.

[22] Zhang Y X, Zhou G, Chen Z F, et al. Si-Wu-Tang alleviates nonalcoholic fatty liver disease via blocking TLR4-JNK and Caspase-8-GSDMD signaling pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8786424.

[23] 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.

[24] Ma Z, Xue X Y, Bai J Z, et al. Si-Wu-Tang ameliorates bile duct ligation-induced liver fibrosis via modulating immune environment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:

- 113834.
- [25] Choi E S, Yoon J J, Han B H, *et al.* Ligustilide attenuates vascular inflammation and activates Nrf2/HO-1 induction and, NO synthesis in HUVECs [J]. *Phytomedicine*, 2018, 38: 12-23.
- [26] Choi E S, Lee Y J, Seo C S, *et al.* Vascular protective role of Samul-Tang in HUVECs: Involvement of Nrf2/HO-1 and NO [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9580234.
- [27] 戚璐, 徐俊, 许杰, 等. 血府逐瘀汤联合干扰素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2020, 26(2): 82-85.
- [28] 刘巍, 韩涛. 血府逐瘀汤加减对乙型肝炎肝硬化失代偿期肝纤维化及炎症因子的影响 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(9): 821-825.
- [29] 李银彩. 血府逐瘀汤联合干扰素对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化及门静脉血流动力学的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(8): 615-617.
- [30] Zhou Y N, Sun M Y, Mu Y P, *et al.* Xuefuzhuyu Decoction inhibition of angiogenesis attenuates liver fibrosis induced by CCl<sub>4</sub> in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 659-666.
- [31] 高世钦. 膈下逐瘀汤对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化及免疫功能的作用 [J]. 华夏医学, 2021, 34(1): 52-55.
- [32] 王丽华. 分析中药加减膈下逐瘀汤治疗瘀热阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(93): 174.
- [33] 诸葛秀红, 连苑宇, 何海燕, 等. 血府逐瘀汤联合茵栀黄对肝纤维化大鼠的保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 130-135.
- [34] 陈兰羽, 马继征, 刘咏梅, 等. 基于 HIF-1 $\alpha$  介导的 VEGF mRNA 表达探讨膈下逐瘀汤抗肝纤维化血管新生的机制 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 449-456.
- [35] 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.
- [36] 蒋日磊. 膈下逐瘀汤干预内皮祖细胞构建肝纤维化微环境的初步研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [37] 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.
- [38] 都金星, 刘平, 孙明瑜, 等. 下瘀血汤对四氯化碳诱导的肝硬化大鼠肝脏血管新生的抑制作用 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(8): 878-887.
- [39] 张立娟, 畅亦杰. 大黄廑虫丸联合阿德福韦酯抗慢性乙型肝炎肝纤维化的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6): 862-864.
- [40] 周晓蕾, 吴春晓, 陈燕鸿. 大黄廑虫丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2016, 21(3): 258-259.
- [41] 张冬. 鳖甲煎丸辅助治疗乙型肝炎肝纤维化的疗效及对肝功能和脾脏指数及肝纤维化指标的影响 [J]. 当代医学, 2021, 27(20): 73-75.
- [42] 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.
- [43] Gong Z H, Lin J Y, Zheng J, *et al.* Dahuang Zhechong Pill attenuates CCl<sub>4</sub>-induced rat liver fibrosis via the PI3K- Akt signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1431-1440.
- [44] 曹锐, 朱月琴, 林慧敏, 等. 大黄廑虫丸调控 ASIC1a/VEGF 通路缓解肝纤维化 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(6): 928-934.
- [45] 吕小燕, 刘强, 苏娟萍, 等. 大黄虫丸对免疫性肝纤维化大鼠血流变及微循环的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(4): 867-869.
- [46] 丁茂鹏, 韦凌霞, 王志旺, 等. 基于网络药理学研究鳖甲煎丸抗肝纤维化的作用机制 [J]. 中成药, 2021, 43(10): 2874-2878.
- [47] 刘洋, 何春雨, 李彤, 等. 鳖甲煎丸通过 HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路调控巨噬细胞极化的机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 9-16.
- [48] 徐由立, 王宝家, 周文亮, 等. 加减三甲散对肝纤维化模型大鼠微血管生成和血管活性调节因子表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 1059-1062.
- [49] 王宝家, 康玉华, 徐由立, 等. 加减三甲散对免疫性肝纤维化大鼠肝脏微血管密度和 VEGF- $\alpha$  表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1705-1709.
- [50] 李生财, 许晓立. 肝纤维化中医证治研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(1): 63-65.
- [51] 郭迎超, 梁爽, 周波. 基于“久病入络”学说探讨肝纤维化的证治 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(10): 102-105.
- [52] 贾可欣, 李寒, 刘闰平. 调和肝脾类中药治疗“肠-肝”轴相关疾病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1609-1619.

[责任编辑 赵慧亮]