

## • 综 述 •

## 大黄防治肝病的研究进展

杨天文<sup>1</sup>, 周纪军<sup>1</sup>, 廖 玉<sup>1</sup>, 吕文良<sup>2\*</sup>

1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 中国中医科学院广安门医院 感染疾病科, 北京 100053

**摘 要:** 随着生活水平提高、压力增大, 越来越多的人存在饮食不节、情志失调等亚健康状态, 肝脏疾病的发病率逐年上升, 寻找安全有效的治疗药物是目前研究热点。大黄味苦性寒, 具有荡涤肠胃、推陈致新、通利水谷、调中化食、安和五脏的功效, 在临床上应用广泛, 与清热利湿药配伍可以治疗湿热蕴结所致的慢性乙型病毒性肝炎、酒精性肝损伤; 与消食导滞药配伍可以治疗膏浊内蕴积热所致的非酒精性脂肪肝; 与活血消癥药配伍可以治疗瘀血阻络所致的肝纤维化、肝癌; 与逐水消肿药配伍可以治疗湿邪内停所致的肝硬化腹水等。通过总结近年来研究, 发现大黄活性成分可通过多机制、多靶点防治肝脏疾病, 具有良好的发展潜力, 为后续研究和临床应用提供思路。

**关键词:** 大黄; 游离蒽醌; 肝病; 信号通路; 临床经验; 大黄酸; 大黄素; 大黄酚; 芦荟大黄素; 大黄素甲醚

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)22-7536-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.22.030

Research progress on *Rhei Radix et Rhizoma* in prevention and treatment of liver diseasesYANG Tian-wen<sup>1</sup>, ZHOU Ji-jun<sup>1</sup>, LIAO Yu<sup>1</sup>, LYU Wen-liang<sup>2</sup>

1. The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Department of Infectious Diseases, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

**Abstract:** With the improvement of living standards and the increase of pressure, more and more people have sub-health conditions such as irregular diet and emotional disorders, and the incidence of liver diseases is increasing year by year. The search for safe and effective therapeutic drugs is currently a research hotspot. Dahuang (*Rhei Radix et Rhizoma*), a traditional Chinese medicine, which is bitter in taste and cold in nature, has the effects of cleaning the intestines and stomach, promoting metabolism, dredging and smoothing the intestines to benefit digestion, regulating the middle energizer and digesting food, and harmonizing the five zang-organs. It is widely used in clinic, and can treat chronic hepatitis B and alcoholic liver injury caused by dampness-heat accumulation in combination with heat-clearing drugs. Combination with anti-food retardation drugs can treat nonalcoholic fatty liver disease caused by Sputum-heat accumulation. Combination with blood circulation and stasis removal drugs can treat liver fibrosis and liver cancer caused by blood stasis. Combined with diuretics and hydragogues drugs can treat liver cirrhosis and ascites caused by dampness originating from interior. Through summarizing recent studies, it is found that *Rhei Radix et Rhizoma* active ingredients can prevent and treat liver diseases through multi-mechanism and multi-target, which has good development potential, offering suggestions for subsequent research and clinical application.

**Key words:** *Rhei Radix et Rhizoma*; free anthraquinone; hepatopathy; signaling pathway; clinical experience; rhein; emodin; chrysophanol; aloemodin; emodin-3-methyl ether

收稿日期: 2023-04-15

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程 (C12021A00801)

作者简介: 杨天文 (1992—), 男, 硕士, 从事肝病的基础与临床研究。E-mail: 550858163@qq.com

\*通信作者: 吕文良, 男, 博士, 博士生导师, 从事中西医结合防治肝病的临床及基础研究。E-mail: lvwenliang@sohu.com

大黄为蓼科大黄属植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf.或药用大黄 *R. officinale* Baill.的干燥根及根茎<sup>[1]</sup>。始载于《神农本草经》，其味苦性寒，归脾、胃、大肠、肝、心包经。善攻积滞、清湿热、泻火、凉血、祛瘀、解毒。大黄以其“破癥瘕积聚、推陈致新、安和五脏”之效被历代医家推崇。现代药理研究发现大黄的化学成分包括蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、有机酸、鞣质类、多糖类、萜衍生物类等，在消化系统、心血管系统、微循环系统、泌尿系统等领域作用广泛，具有保肝利胆、调脂、抗病毒、抗炎、抑菌、抗肿瘤、抗氧化应激等作用<sup>[1-2]</sup>。本文就大黄活性成分在肝病的防治中的作用机制进行深入探讨，大黄中具有保肝、抗病毒、抗肿瘤作用的活性成分主要为游离蒽醌类，包括大黄酸、大黄素、大黄酚、芦荟大黄素和大黄素甲醚<sup>[1,3]</sup>。近年来，有关大黄防治单一肝病的研究报道较多，但缺少对不同肝病防治作用的系统归纳。总结大黄活性成分治疗肝病的作用机制有助于指导其临床应用，利于医者准确把握用药时机及用法用量，提高大黄防治肝病的疗效。

### 1 防治慢性乙型病毒性肝炎（chronic hepatitis B, CHB）

CHB 是由乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）持续感染半年以上的传染性疾病，有研究显示，湿热蕴结是 CHB 的常见证型，占比高达 30% 以上，以胁痛口苦、纳呆乏力、小便短赤及肝功能异常为临床表现<sup>[4]</sup>。肝炎病毒为外感湿热疫毒，易阻遏气机，使肝胆疏泄失司，严重者可出现黄疸，治疗应清热利湿、利胆退黄，运用苦寒沉降之大黄清湿热蕴毒、推陈致新。陈建杰教授主张用制大黄缓其泻下之力治疗慢性乙肝，取清热解毒、活血祛瘀之效，适合慢性患者长期服用<sup>[5]</sup>。吴福宁教授治疗病毒性肝炎主张清热利湿化浊，佐以清肝利胆、清热解毒，重用大黄涤荡胃肠，清除胃家移热，使湿热之邪从二便去<sup>[6]</sup>。现代研究证明大黄能够很好地抗肝炎病毒，孙燕等<sup>[7]</sup>发现大黄乙醇提取物具有良好的抗 HBV 作用，在 312.5 μg/mL 时效果最强。提取物中结合蒽醌大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷作用最明显，可显著抑制 HBV-DNA 的复制和抗原表达。张晨<sup>[8]</sup>发现大黄酸 75 μmmol/L 可抑制 HBV 逆转录酶活性，遏制 HBV-DNA 复制，与低浓度贺普丁联用时可增加药效，降低贺普丁的不良反应。潘智育

等<sup>[9]</sup>研究发现大黄酸及其合成物 8-溴乙氧基大黄酸可抑制人肝癌 HepG2 细胞分泌的乙肝表面抗原和乙肝 e 抗原，且后者作用优于前者。8-溴乙氧基大黄酸可显著降低乙型肝炎病毒 X 蛋白（hepatitis B virus X protein, HBx）的表达，并降低线粒体钙离子通道中钙离子浓度，而大黄酸组则无显著差异。据报道 HBx 的表达与乙肝病毒感染及复制能力密切相关，可通过影响细胞内钙离子浓度，激活富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2（proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2），进而通过 Src 激酶影响 HBV-DNA 的复制<sup>[10-11]</sup>。综上所述，大黄防治 HBV 的机制可能是抑制逆转录酶活性，抑制 HBx 蛋白表达并降低线粒体钙离子浓度从而抑制病毒复制。西医治疗慢性乙型病毒性肝炎以抑制病毒复制、保肝降酶为主，然而常用化学药恩替卡韦、拉米夫定容易出现耐药情况，且具有不良反应。中药大黄在防治 HBV 上具有独特优势，能够显著抑制病毒复制，减轻化学药的不良反应，值得临床推广。由实验可见大黄酸形成的化合物抗病毒作用优于单体，这可能和大黄酸水溶性差，与病毒细胞亲和力低有关。后续应深入研究大黄酸及其类似物侧链修饰形成新型低毒高效抗病毒化合物，推动新药研发。

### 2 防治药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）

肝脏是人体最大的解毒器官，负责药物、毒物代谢，因此也是药物损伤的靶器官。由各类化学药、生物制剂、中草药及其代谢产物引起的肝脏损害称为 DILI<sup>[12]</sup>。药物及代谢产物在体内堆积，可归为“药毒”范畴，中医利用下法排毒由来已久，如《黄帝内经》所言：“开鬼门，洁净府，去菟陈莖。”又如《瘟疫论》：“注意逐邪，勿拘结粪”，主张及早驱邪。大黄具有利胆、泻下、利小便作用，能够气血同调，给邪出路，使药毒从二便排出<sup>[13]</sup>。现代药理研究发现大黄活性成分有良好的抗 DILI 作用，对乙酰氨基酚（acetaminophen, APAP）、异烟肼及利福平等为造模常用药物。王秀明等<sup>[14]</sup>发现大黄水煎剂 8 g/kg 可降低小鼠肝脏组织肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、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-谷氨酰转移酶（γ-glutamyl transpeptidase, γ-GT）表达，其机制可能与大黄活性成分抑制 TNF-α 基因表达有关。李纪丰等<sup>[15]</sup>发现用大黄素甲醚 40 mg/kg 干预

5 d, 可显著升高小鼠肝组织谷胱甘肽含量, 降低 *ALT*、*AST*、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, *HMGB1*)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, *NLRP3*)、丙二醛、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , *IL-1 $\beta$* ) 及 *IL-18* mRNA 的表达。谷胱甘肽降低、丙二醛升高提示肝细胞脂质过氧化, 可见其机制可能是通过抑制 *HMGB1/NLRP3* 炎性小体信号通路, 减轻炎症反应及氧化应激。薛继华等<sup>[16]</sup>发现大黄素 25 mg/kg 对刀豆蛋白诱导小鼠急性肝损伤有明显抑制作用, 能降低血清 *ALT*、*AST* 含量, 降低糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, *GITR*) mRNA 及其配体 (*GITR* ligand, *GITRL*) mRNA 的相对表达。有研究显示 *GITR/GITRL* 通路可影响机体免疫<sup>[17]</sup>, 大黄素抗 *DILI* 机制可能是通过抑制 *GITR/GITRL* 通路调控免疫, 抑制肝脏组织炎症反应。

综上, 大黄活性成分可通过抗氧化应激、抑制炎症反应、调节免疫等防治 *DILI*, 呈现多机制、多通路特点, 且具有剂量相关性。临床上无论中药或化学药在治疗疾病的同时都可能会带来肝肾损害, 隐匿或明确的肝肾毒性是困扰临床的瓶颈问题, 肝脏和肾脏在药物代谢方面具有重要作用, 大黄活性成分可通过多机制缓解药物所致肝损伤, 相关实验研究也表明大黄可以减轻庆大霉素造成的小鼠肾损伤<sup>[18]</sup>。《金匱要略》所载大黄甘草汤, 方中甘草能解诸毒、缓挛急, 与大黄同用泻中寓补、通中寓守, 现代药理研究表明此方在抗炎、抗氧化应激、解药毒、护肝肾方面效果良好<sup>[19]</sup>。中药黄芪托毒运毒、补益脾肺、益气升阳, 与大黄相配能祛瘀解毒、益气排浊, 使肝脾肾调和而菟莖自除。

### 3 防治酒精性肝损伤 (alcoholic liver injury, ALI)

由长期或过量饮酒引起的肝组织损害、肝功能异常称为 ALI, 随时间推移可逐步发展为酒精性脂肪肝、肝纤维化、肝硬化及肝癌等一系列酒精性肝病, 目前已严重威胁人民健康, 给家庭、社会、医疗带来沉重负担<sup>[20-21]</sup>。因酒致病可归为酒伤范畴, 酒为大湿大热之品, 易困脾伤胃, 长期嗜酒致脾胃运化失常、水湿积聚、郁久化热、土壅木郁发为此病。张仲景认为酒伤病根据病位可分为涌吐法和攻下法, 综合各医家治法大致包括健脾益胃法、疏肝利胆法、清热利湿法、行气化瘀法等<sup>[22]</sup>。大黄治疗

酒毒由来已久, 如《金匱要略》记载: “酒黄疸, 心中懊憹或热痛, 梔子大黄汤主之。”《名医别录》谓大黄: “平胃下气, 除痰实, 肠间结热。”《唐本草》亦有载: “醒酒, 堪生啖, 亦以解热。”大黄与柴胡、茯苓、苍术、茵陈、红花、化橘红等中药配伍能增强健脾除湿、清热祛瘀之功, 化橘红对食积伤酒, 呕恶痞闷疗效甚著, 药理研究表明其对 ALI 有明显保护作用<sup>[23]</sup>。实验证明大黄多种活性成分可通过抗氧化应激、抗炎、调节糖脂代谢等减轻酒精所致的肝损伤, 王文永等<sup>[24]</sup>发现大黄酸 80 mg/kg 连续 ig 56 d 可显著升高肝组织超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, *SOD*) 活性, 降低丙二醛、血清总胆固醇、三酰甘油、*ALT*、*AST* 含量。*SOD* 是生物体内的抗氧化金属酶, 其作用是调节机体氧化与抗氧化平衡, 由此可见大黄酸可能是通过升高 *SOD* 活性、抑制丙二醛从而减轻肝组织氧化应激。过度饮酒会引起糖脂代谢异常, 诱发脂肪肝, 沉默信息调节因子蛋白 1 (silent information regulator factor 2 related enzyme 1, *SIRT1*)/腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, *AMPK*) 信号通路在机体能量代谢、糖脂代谢及细胞代谢方面发挥重要作用, *AMPK* 可通过抑制固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, *SREBP-1c*) 影响脂肪合成<sup>[25]</sup>。王瑞婕等<sup>[26]</sup>发现大黄素甲醚 40 mg/kg 作用 10 d 可减轻小鼠肝组织脂肪空泡及炎症浸润, 升高 *SIRT1*、*p-AMPK $\alpha$*  蛋白表达, 降低 *IL-1 $\beta$*  及 *SREBP1c* 蛋白表达, 降低血清 *ALT*、*AST*、三酰甘油含量, 其机制可能是通过调控 *SIRT1/AMPK* 信号通路参与糖脂代谢, 从而减轻肝组织炎症浸润及脂肪变性。随着生活水平的提高, 因过量饮酒所致肝脏疾病日益增多, 戒酒是本病治疗难点, 西医治疗酒精性肝炎以肾上腺皮质激素为主, 长期使用不良反应大, 且存在诸多禁忌证, 大黄可从多途径减轻 ALI, 继续探究作用机制, 研发新型药物, 提高疗效是目标, 而控制饮酒、合理膳食、增加运动对 ALI 的防治也尤为关键。

### 4 防治非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

NAFLD 是指除酒精和其他明确的干涉因素外, 肝细胞内脂肪堆积所产生的一系列病理综合征的疾病总称, 是遗传相关的代谢应激性肝病, 具有胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱等特点<sup>[27-28]</sup>。全小林院

士认为 NAFLD 病位在肝脾,膏浊内蕴为其根本病因,患者过食肥甘影响脾胃运化,中焦壅滞,不化精微致膏浊内生,久结于肝化生瘀热而发病,常用茵陈、红曲、生大黄 3 药消膏调脂、通腑降浊,方中生大黄功擅泻热通便,促膏浊下行,加速机体代谢,推陈致新<sup>[29]</sup>。有学者基于文献分析总结出湿热内蕴证、痰瘀互结证、肝郁脾虚证是 NAFLD 的主要证型<sup>[30]</sup>,大黄功效与证型基本吻合,体现了其治疗该病的优势。实验研究亦证实大黄活性成分具有抗 NAFLD 作用,刘庆阳等<sup>[28]</sup>用大黄酸 100 mg/kg ig 28 d 后,发现大黄酸可显著改善大鼠肝组织脂肪变性,升高脂联素水平,降低肝指数及胰岛素抵抗水平,降低血清游离脂肪酸、三酰甘油、总胆固醇、ALT、AST 含量。其机制可能是大黄素通过升高脂联素水平,降低胰岛素抵抗从而减轻高脂诱导的肝细胞损害。据报道,磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路参与细胞生长、代谢、炎症反应等多种功能的调控,高脂饮食可破坏大鼠 PI3K/Akt 信号通路产生细胞内脂质堆积、细胞炎症反应,高表达的炎症因子影响胰岛素信号转导通路造成胰岛素抵抗<sup>[31-32]</sup>。刘鸣昊等<sup>[33]</sup>实验发现大黄素 40 mg/kg 可显著上调肝组织 PI3K、Akt 蛋白及 mRNA 表达,降低核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 蛋白及 mRNA 表达,降低血清 ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT、三酰甘油、总胆固醇含量。其机制可能为大黄素抑制 NF- $\kappa$ B 表达,上调 PI3K/Akt 信号通路,从而减轻肝脏炎症反应和胰岛素抵抗。胡云芝等<sup>[34]</sup>发现用大黄酚 30 mg/kg 连续作用 28 d 可显著降低高脂大鼠肝组织凋亡小体、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的含量,抑制促脂质合成基因 *SREBP-1c* 及乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 的表达,升高促脂肪代谢基因过氧化物酶体增殖物激活型受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 及肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (carnitine palmitoyltransferase-1, CPT-1) 的表达。其机制可能是大黄酚能够抑制炎症反应,抑制肝细胞凋亡,调控 *SREBP-1c*、*ACC*、*PPAR $\alpha$* 、*CPT-1* 等基因表达减轻肝脏脂肪变性。NAFLD 可加大患者并发代谢综合征及心脑血管疾病的风险,西医治疗 NAFLD 大多使用胰岛素增敏剂、抗氧化剂、调脂药和护肝药等对症处理,疗效不尽人意,且调脂药物常伴有肝损伤风险,给治疗

带来困难<sup>[35]</sup>。大黄活性成分可从减轻胰岛素抵抗、调节糖脂代谢紊乱、调控脂质合成、抗肝细胞凋亡及抑制细胞炎症反应等方面减轻肝组织脂肪堆积,具有良好发展潜力。改变生活习惯,控制脂肪摄入,增强运动是防治该病的首要途径。

## 5 防治肝纤维化

肝纤维化是多种因素导致肝细胞损伤引发细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度增多沉积的病理过程,是多种肝病演变的前驱阶段。多数医家认为肝纤维化本质上是肝脏受邪日久、阴精亏损、体用失常、气血不行、瘀血蕴里不散而成积,基本病机为气阴虚损、瘀血阻络,治宜益气养阴、活血化痰<sup>[36]</sup>。施维群教授认为肝纤维化夹虚夹瘀,宜通补兼施,补益兼化痰,虚实同治,提出益气化痰、温阳化痰、养血化痰、滋阴化痰、行气化痰之法<sup>[37]</sup>。瘀血为浊阴,重浊者下凝而为地,大黄攻下积滞、活血化瘀,使浊邪向下败走,与诸多活血化瘀药配伍能增强化痰之功,肝纤维化患者此时多正气亏虚,宜选用熟大黄或制大黄减其泻下之力,目前抗肝纤维化的中成药安络化纤丸、大黄虫丸均有应用大黄。现代研究证明,肝纤维化与肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 激活密切相关,肝组织损伤后单核细胞受单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 影响进入肝脏形成巨噬细胞,分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 和血小板衍生生长因子激活 HSC。 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 是 HSC 的活化标志蛋白<sup>[38]</sup>。王云龙等<sup>[39]</sup>实验发现用大黄素 40 mg/kg 治疗 28 d,肝纤维化小鼠肝组织马松染色和  $\alpha$ -SMA 免疫组化阳性比例下降,免疫组化抗体 CD45<sup>+</sup>、CD11B<sup>+</sup>、F4/80<sup>+</sup> 细胞浸润减少, *MCP-1*、*TGF- $\beta$ 1* 的 mRNA 表达显著降低。由此可见大黄素抗肝纤维化的作用机制可能是通过抑制 MCP-1 及 TGF- $\beta$ 1 的表达,从而抑制 HSC 的活化。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 影响 ECM 的降解, TIMP 与 MMP 结合可导致 MMP 失活,造成 ECM 代谢减少而大量沉积形成肝纤维化<sup>[40]</sup>。血清层黏连蛋白 (laminin, LN)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、IV 型胶原 (collage type IV, IV-C) 含量与肝纤维化程度呈正相关。宋献美等<sup>[41]</sup>利用猪血清诱导大鼠肝纤维化模型,发现

用大黄总蒽醌 1.2 g/kg ig 60 d, 能升高肝组织 MMP13 表达, 降低 TIMP-1 及 ALT、AST、LN、HA、IV-C 等表达。其机制可能通过影响 MMP13 与 TIMP-1 的表达, 调整二者平衡发挥抗肝纤维化作用。综上所述, 大黄活性成分防治肝脏纤维化的机制主要体现在抑制 HSC 激活以及调控 ECM 合成及降解 2 方面。肝纤维化是肝损伤后机体整体参与的修复反应, 其机制复杂, 目前尚无疗效确切的化学药物供临床使用。西医针对抗病毒、调脂、戒酒等病因治疗具有一定作用, 但并不能完全抑制肝脏炎症, 肝纤维化一旦启动往往主动进展, 演变为肝硬化及肝癌<sup>[36]</sup>。大黄活性成分通过抑制 HSC 激活, 减少 ECM 沉积从源头上抑制肝纤维化进展, 值得深入研究, 使其发挥更好作用。

## 6 防治肝硬化

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病, 由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害。以肝细胞坏死, 病理性结节再生、结缔组织增生与纤维隔形成为病理学特点<sup>[42]</sup>。临床常见肝区疼痛、腹水等症状, 后期可出现肝衰竭、肝性脑病、消化道出血等危症。中医认为肝硬化病机属本虚标实, 病位在肝、脾、肾, 气滞、湿热毒瘀、水饮为主要病理因素, 应以活血化瘀、软坚通络、清热除湿、健脾利水、补肝肾等为治疗大法<sup>[43]</sup>。肝硬化瘀血聚结于肝络, 瘀血不去则新血不生, 《雷公炮制药性解》记载:“瘀血停于经络, 必得大黄以豁之, 则肝脾通畅, 陈推而新致矣。”大黄可以治疗神志病, 张志远教授认为医者不可死守大黄攻下通便之用, 其能通腑泻浊开窍<sup>[44]</sup>。肝硬化之肝性脑病实为浊毒停于肠腑, 上扰神明, 清阳不升所致, 大黄能除积滞通气血, 使邪无所停, 清阳得升而神明自清。以大黄、甘遂等药组成的消胀贴膏敷脐治疗肝硬化腹水具有良好疗效, 代谢组学显示其能够调节机体氨基酸及其代谢产物水平, 改善机体神经、免疫与内分泌网络状况<sup>[45]</sup>。肝硬化患者正气亏虚, 应用大黄需注意用量, 可配伍扶正药及固护脾胃药, 吕文良教授常用大黄-黄芪配伍, 以扶助正气, 使祛邪而不伤正<sup>[46]</sup>。现代研究表明肝硬化门静脉高压与肠道菌群失调密切相关, 肝硬化患者肠道菌群失调, 肠黏膜屏障通透性增加, 内毒素及血氨透过肠黏膜进入机体引发炎症反应及肝性脑病<sup>[47]</sup>。施琳琳等<sup>[48]</sup>运用四氯化碳建立大鼠肝硬化模型, 发现大黄素 25 mg/kg 可减少大鼠肝脏胶原纤维与

网状纤维沉积, 减少假小叶形成, 增加墨汁推进实验中肠组织墨染比, 减轻小肠黏膜损伤, 降低门静脉压力。其机制可能与大黄素保护肠黏膜屏障, 降低门静脉压力有关。王云滨等<sup>[49]</sup>通过临床观察发现肝硬化患者服用大黄治疗后, 血清内毒素、血氨、TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量显著降低, 其机制可能是大黄通过调节肠道菌群, 保护肠黏膜屏障功能, 抑制毒素进入肝脏引发炎症反应。黄红刚<sup>[50]</sup>通过临床观察发现大黄螭虫丸联合抗病毒治疗能够减轻肝硬化患者肝纤维化水平及炎症反应, 认为调节免疫应答、抑制炎症反应可能是其作用机制。结合近年来相关文献, 大黄防治肝硬化多体现在复方的临床应用, 单一活性成分作用机制研究相对较少, 探明大黄活性成分防治门静脉高压机制具有研究意义。肠道菌群失调会引起门静脉高压, 而门静脉高压又会加重肠道菌群失调, 成为肝硬化治疗的难点, 大黄活性成分及复方能够保护肠黏膜屏障, 调节肠道菌群, 相信随着继续深入研究, 大黄及复方能更好应用于肝病治疗。

## 7 防治肝癌

原发性肝细胞癌是我国常见且预后很差的恶性肿瘤, 在常见恶性肿瘤中排第 5 位及第 2 位肿瘤致死病因<sup>[51]</sup>。肿块聚于胁下, 症见肝区剧痛, 腹胀、乏力等, 吕文良教授认为肝癌病机以脾气亏虚为基础, 痰、瘀、毒为关键, 治以祛邪为主, 扶正需贯穿始终, 使祛邪不伤正, 解毒不败胃<sup>[52]</sup>。大黄配虫类药能除久病之积聚, 国医大师周岱翰认为肝癌血结较深, 非祛瘀重剂不能平, 首推下瘀血汤加减治疗, 方中大黄、桃仁、螭虫 3 药同入肝经药专力宏, 活血祛瘀、通利肠腑, 通过泄浊又能维持肝主疏泄功能, 邪去正安<sup>[53]</sup>。大黄螭虫丸治疗肝癌亦有较好疗效。研究发现丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的家族成员 p38 MAPK 能够抑制肿瘤进展, 当细胞受到炎症、化疗药物等外刺激时, p38 MAPK 通路被激活, 促进细胞凋亡、抑制肿瘤生长<sup>[54]</sup>。谭章斌等<sup>[55]</sup>实验发现大黄提取物抑制 HepG2 细胞增殖呈剂量相关性, 经大黄提取物处理的肝癌细胞中磷酸化 p38 MAPK 升高, 抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达显著下降, 促凋亡基因 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达显著升高。其机制可能通过激活 p38 MAPK 信号通路, 调控 Bax/Bcl-2 的值, 进而诱导肝癌细

胞凋亡。SRY-box 转录因子 2 (SRY-box transcription factor 2, SOX2) 是干细胞关键的转录因子, 在肿瘤的发生、发展中起着重要作用, 内源性 microRNAs 通过与特异性 mRNA 结合抑制蛋白质的翻译。李东霞等<sup>[56]</sup>研究发现大黄素 100  $\mu\text{mol/L}$  处理人肝癌 Huh7 细胞 48 h 后, 可显著上调 *miR-429* 的表达, 抑制 SOX2 表达, 从而降低癌细胞增殖、迁移。陶正娣等<sup>[57]</sup>在细胞实验中发现用大黄素甲醚 10  $\mu\text{mol/L}$  作用 72 h, 能够显著下调糖酵解途径中的起始酶和限速酶己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 及 6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3) 等蛋白的表达, 影响 HepG2 细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成, 使其阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期。体内实

验发现大黄素甲醚 10 mg/kg 可显著抑制小鼠瘤体生长, 其机制可能是大黄素甲醚通过影响 HK2、PKM2、PFKFB3 等相关蛋白的表达, 阻断癌细胞增殖所需的能量和营养物质。肝癌因发病隐匿, 恶性程度高, 对放化疗不敏感, 预后差, 易转移等特点素有“癌中之王”之称, 西医治疗肝癌有手术切除、射频消融、经动脉化疗栓塞、肝移植等途径, 但存在费用高、易复发、不良反应大、缺供体等问题。大黄活性成分可通过诱导癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖, 阻断癌细胞营养摄入等途径延缓肝癌进展, 值得深入研究。近年来中药或复方在肝癌的防治中取得显著成果, 中医药能很好改善患者生活质量, 减轻抗病毒药物、化疗药物及靶向药物的不良反应, 延长病患生存周期, 具有简便效廉的特点, 值得推广。

大黄活性成分治疗肝病的作用机制见图 1。

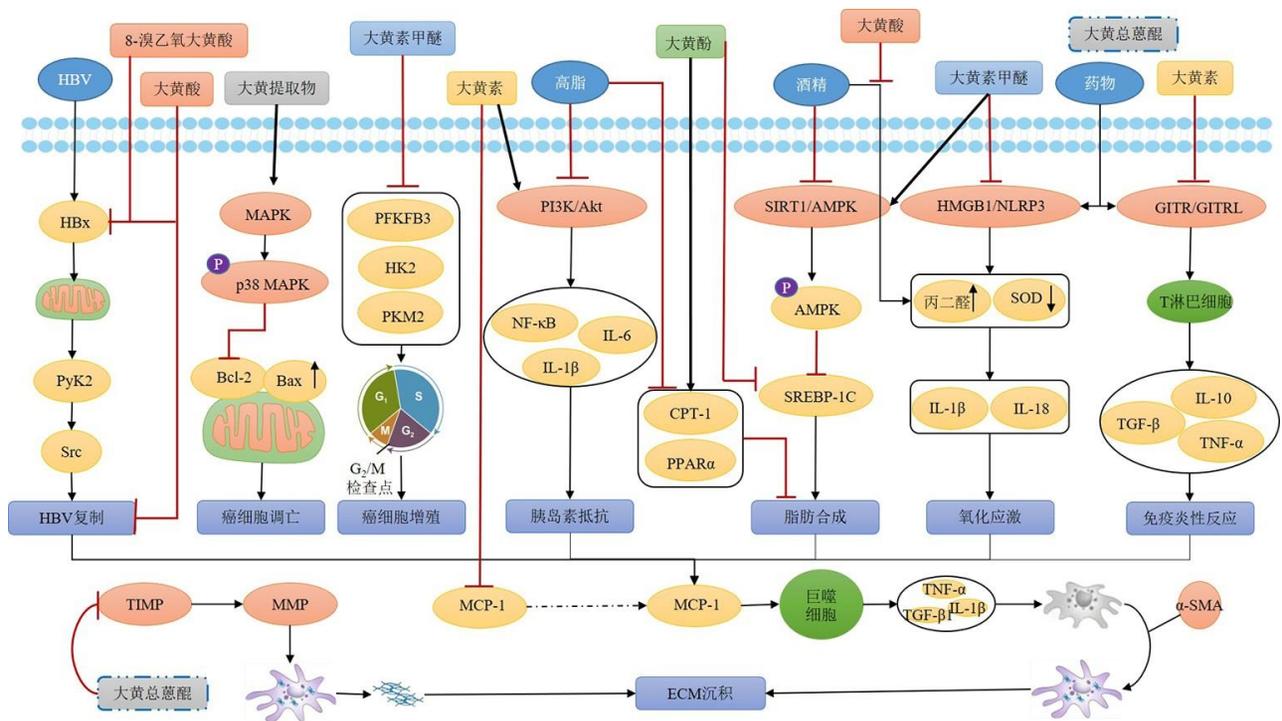


图 1 大黄活性成分防治肝病的作用机制

Fig. 1 Mechanism of *Rhei Radix et Rhizoma* active ingredients in prevention and treatment of liver diseases

### 8 结语与展望

中医学中肝为将军之官, 体阴而用阳, 主藏血、主疏泄, 调节全身气机。《黄帝内经》云: “百病皆生于气”, 可见肝脏的生理功能正常对于维持机体健康的重要性。现代医学认为肝脏是重要的解毒器官, 具有分泌胆汁、储藏糖原, 调节脂肪、药物等代谢的重要作用<sup>[27]</sup>。中药大黄包括大黄酸、大黄素、大

黄酚和大黄素甲醚等多种活性成分, 在临床上对多种肝病有良好治疗效果。通过整理近年来相关文献, 发现大黄活性成分对多种原因引起的急慢性肝炎、NAFLD、肝纤维化、肝硬化、肝癌都具有良好的防治作用。防治 HBV 的机制涉及抑制逆转录酶活性, 抑制病毒蛋白表达, 降低线粒体钙离子浓度等。防治药物性、ALI 的机制主要涉及抗氧化应激、抑制

炎性反应、调节免疫、调节糖脂代谢等方面。防治 NAFLD 涉及减轻胰岛素抵抗、调节糖脂代谢紊乱、调控脂质合成、抗肝细胞凋亡及抑制细胞炎性反应等机制。防治肝纤维化的作用机制主要包括抑制 HSC 激活及调控 ECM 合成。防治肝硬化机制主要包括保护肠黏膜屏障,减轻门静脉压力,抑制炎性反应。防治肝癌的作用机制主要有抑制癌细胞增殖、促癌细胞凋亡、调控糖酵解等。

大黄具有调节免疫的作用,在防治动脉粥样硬化、痛风、类风湿性关节炎、自身免疫性甲状腺炎、免疫球蛋白 A 肾病等自身免疫性疾病方面取得良好进展<sup>[58-59]</sup>。但目前少有在自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)防治中的机制研究,鉴于大黄防治肝病具有多层次、多方面的特点,推测大黄对 AIH 会有积极作用,这可能是一个值得研究的方向,填补大黄在 AIH 防治中的空白。

大黄防治肝病机制多样、成果显著。然而近年来有研究指出大黄素对肝脏保护具有双向调节,高浓度大黄素可损害线粒体功能,抑制谷胱甘肽的合成损伤肝细胞<sup>[60-61]</sup>。《中药大辞典》中描述大黄大量服用毒性较低,单次过量服用可引起中毒,出现恶心、呕吐、头晕等症状,长期服用蒽醌类泻药可使肝脏硬变和电解质代谢紊乱。综合上述实验研究发现大黄活性成分防治肝病多呈剂量相关性,然而多数实验仅仅将治疗组分为高、中、低 3 个剂量,并未向探明最佳剂量方向深入。考虑到高浓度大黄素可损伤肝细胞,那么大黄活性成分最佳治疗剂量在后续研究中值得关注,以便临床用药更加合理安全。大黄的双向调节作用还体现在止泻与泻下、止血与活血方面<sup>[62]</sup>,不同产地的大黄,其活性成分含量有所不同,探明大黄的用量、配比、作用时间具有研究价值。临床上运用大黄宜辨证用药,据患者病证调整用量及用药次数,提高肝病疗效,使其发挥更好作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 24.
- [2] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 121-126.
- [3] 程金妞, 刘真真, 齐晓茹, 等. 大黄对二乙基亚硝胺致大鼠肝癌前损伤作用及机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(1): 14-19.
- [4] 陈少芳, 郭明章, 鲁玉辉. 慢性乙型肝炎中医证型分布规律探析 [J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(6): 1-3.
- [5] 王成宝, 陈建杰. 陈建杰教授妙用大黄治疗肝病经验举隅 [J]. 中医药信息, 2010, 27(4): 24-25.
- [6] 李振前, 盛丹丹, 刘戎惠, 等. 吴福宁教授辨证治疗病毒性肝炎临床经验 [J]. 河北中医, 2020, 42(9): 1295-1298.
- [7] 孙燕, 李晶, 李治. 蒽醌对 HBV 稳定产毒细胞株 HepAD38HBV DNA 复制的抑制作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008, 17(1): 9-13.
- [8] 张晨. 大黄酸联合贺普丁对乙型肝炎病毒逆转录酶影响 [J]. 中国公共卫生, 2015, 31(6): 781-783.
- [9] 潘智育, 李竟, 陈云龙, 等. 8-溴乙氧基大黄酸的合成及其对肝癌 HepG2.2.15 细胞乙型肝炎病毒抑制作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(8): 1175-1180.
- [10] Yang N, Tang Y, Wang F, et al. Blockade of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry inhibits hepatocarcinoma cell migration and invasion by regulating focal adhesion turnover [J]. *Cancer Lett*, 2013, 330(2): 163-169.
- [11] 王琴, 刘力, 乐意, 等. Src 激酶抑制剂研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(4): 312-319.
- [12] 史艳平, 王少波, 李丹, 等. 药物性肝损伤研究进展 [J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(7): 58-61.
- [13] 田莎, 田雪飞, 黄晓蒂. 大黄“给邪出路”拮抗药物性肝肾损伤探寻与评议 [J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 143-147.
- [14] 王秀明, 王春华. 大黄对扑热息痛致急性肝损伤的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(5): 311-314.
- [15] 李纪丰, 王瑞婕, 张宇欣, 等. 大黄素甲醚通过 HMGB1-NLRP3 信号通路缓解药物性肝损伤的作用研究 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2095-2102.
- [16] 薛继华, 谢琴秀, 程君, 等. 大黄素对刀豆蛋白诱导小鼠急性肝损伤的干预作用及其机制 [J]. 山东医药, 2019, 59(8): 9-12.
- [17] Durham N M, Holoweckyj N, MacGill R S, et al. GITR ligand fusion protein agonist enhances the tumor antigen-specific CD8 T-cell response and leads to long-lasting memory [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 47.
- [18] 侯伟娜, 孙琦, 张莹, 等. 大黄配方颗粒对庆大霉素诱导的肾损伤小鼠 JAK2/STAT3 信号通路的调节作用研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(4): 292-295.
- [19] 赵琳琳, 李盖, 赵媛, 等. 大黄甘草汤胶囊剂急性毒性及药效学实验研究 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 866-869.
- [20] 张莹, 刘超楠, 时红林, 等. P53 凋亡刺激蛋白 2 介导酒精性肝病脂代谢相关基因的转录组学分析 [J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(1): 85-92.

- [21] 董金材, 王曦, 李凤娇, 等. 酒精性肝损伤研究及中药治疗进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(8): 1772-1779.
- [22] 毕占阳, 杨柱, 郭斌, 等. 基于酒伤理论探讨酒精性肝病的中医治疗 [J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(5): 16-19.
- [23] 吴潇, 谌攀, 吴灏, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨化橘红治疗酒精性肝损伤的潜在作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 300-307.
- [24] 王文永, 王蕊, 刘东新, 等. 大黄酸对酒精性肝损伤大鼠的干预作用 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20(7): 838-841.
- [25] Zhang Y, Jiang M, Cui B W, *et al.* P2X7 receptor-targeted regulation by tetrahydroxystilbene glucoside in alcoholic hepatosteatosis: A new strategy towards macrophage-hepatocyte crosstalk [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(12): 2793-2811.
- [26] 王瑞婕, 杨勇, 白婷. 大黄素甲醚对酒精性肝损伤中 SIRT1-AMPK 通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11): 1557-1562.
- [27] 严宝飞, 袁鹏, 刘圣金, 等. 黄芩汤对非酒精性脂肪肝大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 162-175.
- [28] 刘庆阳, 高天舒, 于世家. 大黄酸改善大鼠非脂肪性肝病初步研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 30-32.
- [29] 杨浩宇, 金籽杉, 顾成娟, 等. 全小林运用茵陈、红曲、生大黄治疗中重度脂肪肝经验 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(1): 19-21.
- [30] 李晓静, 赵瑜, 冯琴, 等. 基于文献分析的非酒精性脂肪肝中医证型分布特点 [J]. 世界中医药, 2023, 18(2): 263-268.
- [31] 刘莉, 李金丽, 邓小艳, 等. 高脂饮食诱导的肥胖对 SD 大鼠卵泡发育及 IGF-1/PI3K/Akt 通路的影响 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(10): 1046-1050.
- [32] Sung K C, Lee M Y, Kim Y H, *et al.* Obesity and incidence of diabetes: Effect of absence of metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation and fatty liver [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 50-57.
- [33] 刘鸣昊, 张丽慧, 马庆亮, 等. 基于 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号传导通路探讨大黄素对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1428-1432.
- [34] 胡云芝, 李军民, 鲁之中, 等. 大黄酚对高脂饮食诱导的幼龄大鼠非酒精性脂肪肝的调节作用 [J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 869-874.
- [35] 石小培, 胡秋红, 黄柏学, 等. 中药单药有效成分治疗非酒精性脂肪肝作用机制研究进展 [J]. 中医药导报, 2019, 25(15): 114-117.
- [36] 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]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1444-1449.
- [37] 何创, 施维群. 施维群教授中医调治肝纤维化的临床经验汇要 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(7): 656-658.
- [38] Pradere J P, Kluwe J, De Minicis S, *et al.* Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 58(4): 1461-1473.
- [39] 王云龙, 郭海, 魏睦新. 大黄素对 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠肝纤维化的作用机制 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(4): 402-408.
- [40] 龙丹丹, 张清, 占凯, 等. 大黄素对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用 [J]. 广西医学, 2020, 42(16): 2120-2124.
- [41] 宋献美, 王雪银, 李宁宁, 等. 大黄总蒽醌对免疫性肝纤维化大鼠的保护作用及机制探讨 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(15): 2818-2822.
- [42] 王晓慧, 吴同玉. 基于“阳化气”理论探讨肝硬化的中医治疗思路 [J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(4): 74-76.
- [43] 冯全生. 肝硬化的中医药治疗与展望 [J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(4): 159-164.
- [44] 刘朴霖, 阎兆君, 刘建民, 等. 张志远运用大黄治疗神志病经验 [J]. 中医杂志, 2022, 63(8): 710-713.
- [45] 何泽慧, 张恺, 杨涛, 等. 消胀贴膏敷脐治疗肝硬化腹水的临床代谢组学研究 [J]. 药科学报, 2021, 56(1): 257-265.
- [46] 胡伶姿, 刘明坤, 吕文良, 等. 吕文良教授运用黄芪论治慢性肝病的经验 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(2): 154-157.
- [47] 张群, 王宪波. 肠道菌群在门静脉高压发病机制中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 673-676.
- [48] 施琳琳, 徐虹, 潘锋, 等. 大黄素保护肝硬化门脉高压大鼠肠屏障的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1950-1952.
- [49] 王云滨, 叶子. 大黄对肝硬化患者血氨、内毒素、炎症因子水平与智力的影响 [J]. 浙江医学, 2008, 30(9): 990-991.
- [50] 黄红刚. 大黄蟪虫丸联合抗病毒治疗对慢性乙肝肝硬化患者血清病毒复制指标及免疫、炎症指标的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1048-1051.
- [51] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 陈敏山. 中国肿瘤整合诊治指南-肝癌 (2022 精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(17): 865-873.
- [52] 霍耐月, 贾博宜, 赵鑫, 等. 吕文良教授治疗肝癌临床经验拾萃 [J]. 环球中医药, 2021, 14(6): 1091-1094.

- [53] 王熙, 张莹雯. 角药在原发性肝癌中的应用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(2): 151-154.
- [54] 张频捷, 朱立新, 耿小平. p38 MAPK 信号传导通路及其抑制剂的研究现状 [J]. 安徽医药, 2010, 14(5): 596-598.
- [55] 谭章斌, 徐由财, 刘祺. 大黄提取物激活 p38 MAPK 促进 HepG2 肝癌细胞凋亡 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(8): 970-973.
- [56] 李东霞, 黄丽华, 叶伟, 等. 大黄素通过 miR-429/SOX2 轴调控肝癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2021, 15(6): 406-412.
- [57] 陶正娣, 吴勤研, 蓝晓红, 等. 大黄素甲醚对人肝癌细胞增殖及糖酵解的调控作用及机制研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(9): 769-775.
- [58] Lu Y, Yang J H, Li X, *et al.* Emodin, a naturally occurring anthraquinone derivative, suppresses IgE-mediated anaphylactic reaction and mast cell activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(11): 1700-1708.
- [59] 曹强, 郭亚菲, 叶蕾蕾, 等. 大黄及其活性成分抗炎作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7285-7294.
- [60] He L N, Yang A H, Cui T Y, *et al.* Reactive metabolite activation by CYP2C19-mediated rhein hepatotoxicity [J]. *Xenobiotica*, 2015, 45(4): 361-372.
- [61] Zhuang T X, Gu X Y, Zhou N, *et al.* Hepatoprotection and hepatotoxicity of Chinese herb *Rhubarb* (Dahuang): How to properly control the General (Jiang Jun) in Chinese medical herb [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110224.
- [62] 向安娅, 王艳, 余承青, 等. 浅析大黄的双向调节作用及现代研究依据 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(12): 2290-2291.

[责任编辑 赵慧亮]