

从虚论治肝硬化相关方剂的现代药理作用研究进展

罗苒艺¹, 贾可欣¹, 张 蕾², 孙 蓉², 薛晓勇¹, 曲姣蓉¹, 刘闰平³, 吴建芝¹, 李晓骄阳^{1*}

1. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029

2. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

3. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

摘 要: 肝硬化表现为炎症细胞浸润、肝星状细胞激活、细胞外基质沉积及瘢痕组织形成, 是各类慢性肝病向各类终末期肝病转变的关键病理过程。近年来, 中医药被证明在防治肝硬化方面成果突出, 中医学对肝硬化具有极富特色的诊疗理念, 认为肝硬化基本证候病机中“虚损”为其根本, 并集中表现为气虚络瘀、肝郁脾虚和肝肾阴虚等证型, 通过对以上 3 种常见肝硬化证型总结相应常用效验方剂的临床及药理学研究进展, 归纳其调控肝星状细胞命运、调节胆汁酸代谢、促进细胞外基质降解、抑制肝窦内皮血管化等潜在作用机制, 为临床防治肝硬化提供新思路。

关键词: 肝硬化; 中药; 正虚血瘀; 气虚络瘀; 肝郁脾虚; 肝肾阴虚

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)22-7554-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.22.032

Research progress on modern pharmacological effects of prescriptions for liver fibrosis from deficiency

LUO Ran-yi¹, JIA Ke-xin¹, ZHANG Lei², SUN Rong², XUE Xiao-yong¹, QU Jiao-rong¹, LIU Run-ping³, WU Jian-zhi¹, LI Xiao-jiaoyang¹

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

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

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

Abstract: Hepatic fibrosis is characterized by inflammatory cell infiltration, hepatic stellate cell activation, extracellular matrix (ECM) deposition, and scar tissue formation, which is the key pathological process for the transformation of various chronic liver diseases to end-stage liver diseases. In recent years, many studies have reported the outstanding achievements of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of liver fibrosis. TCM also has a very distinctive diagnosis and treatment concept for liver fibrosis, which considers “deficiency” as the basic syndrome and pathogenesis of liver fibrosis, and focuses on *qi* deficiency and collateral stasis, liver depression and spleen deficiency and liver-kidney *yin* deficiency. According to the three common syndrome types above, their modern pharmacological research progress, corresponding commonly used prescriptions and clinical efficacy and potential pharmacological mechanisms including regulating the fate of HSCs, regulating bile acid metabolism, promoting ECM degradation, and reducing angiogenesis are summarized, providing new ideas for clinical application of traditional Chinese medicine in treatment of liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; traditional Chinese medicine; *zheng* deficiency and blood stasis; *qi* deficiency and collateral stasis; liver depression and spleen deficiency; liver and kidney *yin* deficiency

肝硬化是各类慢性肝病向肝硬化和肝癌转变的关键病理过程, 本质是肝组织对慢性炎症损伤的过度修复反应, 其特征表现为多种病因长期反复刺

激下导致的炎症细胞浸润、肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 激活和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积与异常分布, 造成肝组织正常

收稿日期: 2023-05-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274186)

作者简介: 罗苒艺, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗肝缺血性再灌注及肝硬化。E-mail: ranyi_luo@163.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

生理结构破坏及肝功能受损^[1]。从中医理论出发,结合其发病机制、临床表现和症状特点,肝纤维化归属于中医“胁痛”“黄疸”“积聚”“臌胀”“肝积”等范畴。正常生理情况下,肝体阴而用阳,主疏泄而藏血,具有维持全身气机畅达和调节血液的作用。当存在各种病理因素可导致肝失疏泄、气滞血瘀、阻塞肝络,日久损伤肝体。《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)》将肝纤维化基本证候病机归纳为“虚损生积、正虚血瘀”,其本质为肝脏形质损伤,阴精亏损,无以化气为用,以致气血不行,凝血蕴里不散而成积^[2]。目前临床肝纤维化的治疗方式主要集中在病因治疗和抗纤维化治疗,通过抑制或清除引发肝纤维化的致病因素,控制或治愈原发病,同时采取相应的抑制炎症、维持胶原生成与降解平衡和抗氧化等措施,减少肝脏的持续损伤,缓解肝组织纤维化进程。有效的病因治疗可以实现减轻肝脏炎症及改善生化指标,减缓甚至部分逆转患者的肝纤维化程度,但是无法完全治疗肝纤维化或逆转其持续进展并最终使之发展为肝硬化或肝癌。此外,由于部分化学药长期服用可能存在一定的不良反应,导致肝脏进一步受损而不能获得预期的治疗效果。而中医药在治疗肝纤维化方面具有独特优势,大量临床研究及实验报道显示,基于中药的安全性和中医辨证论治的诊疗原则,中药复方和中成药可通过多靶点、多途径有效改善肝纤维化患者的临床症状及纤维化进展,并可协同增效部分化学药以达到更好的抗纤维化治疗效果^[3-4]。

肝纤维化基本病机中,虚损为积之根(本),正虚始终贯穿于肝纤维化病变的不同阶段,根据患者感邪及体质差异,可有不同证候表现,常见有气虚络瘀、肝郁脾虚和肝肾阴虚等主要证型,近年来不同学者针对“虚损生积”亦提出相应学术观点不断进行充实。徐列明等^[5]运用蛋白质组学等现在生物技术深入探究了肝纤维化或肝硬化中“正虚血瘀”中医病机的科学内涵,通过将不同证候的肝硬化患者及健康对照者的蛋白质峰进行对比,统计分析显著差异蛋白后,提出肝纤维化中医病机中“正虚”,包括脾气虚和肝肾阴虚,在整个肝纤维化疾病发展过程中始终占据重要地位。此外,李婷婷等^[6]通过总结肝纤维化肝脏组织结构的损伤变性特征,结合临床运用补肝之阴血治法改善肝炎肝硬化典型病例有效方药经验,认为肝纤维化相关疾病的防治应当注重血虚证候。因此,本文主要侧重于探讨肝纤维

化气虚络瘀、肝郁脾虚和肝肾阴虚证型的论治,总结了 3 种证型对应方剂及其抗肝纤维化的最新临床研究及药理学进展,为中医药治疗肝纤维化提供理论支持和科学证据,探索中医药发挥抗肝纤维化作用的潜在机制,充分发挥中医药辨证论治的精准诊疗优势,冀能助力临床中医药应用及发展。

1 气虚络瘀

肝纤维化病程迁延,易耗正气,正气不足是肝纤维化发生发展不可或缺的内在病因,气虚多反映在机体功能损伤与降低,鉴于肝脏特殊的生理特性,治疗肝纤维化时应当注重调理恢复肝脏的正常功能,顾护肝体同时调畅肝气。

1.1 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。方中重用黄芪为君,大补元气,气旺促血行,消瘀不伤正;当归活血通络;佐以赤芍、川芎、桃仁、红花活血化瘀;地龙善于行散走窜为佐使,用以通经活络。全方共达补气行血、化瘀通络之效,可通过改善肝细胞受损、调控肝脏炎症反应减轻肝纤维化。

临床观察发现,52 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者经补阳还五汤治疗 2 个月后,肝功能与肝纤维化指标均得到显著改善,且未发现不良反应^[7],为补阳还五汤改善肝纤维化提供了直接临床证据。此外,补阳还五汤在治疗 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型小鼠实验中同样取得较好的治疗效果,张英博等^[8]发现补阳还五汤组肝纤维化小鼠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)、透明质酸和层黏连蛋白(laminin, LN)水平下降,肝组织纤维化程度减轻且肝细胞形态结构得到改善。同时,转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平显著降低,提示补阳还五汤可能通过抑制肝脏炎性水平逆转小鼠纤维化。

1.2 黄芪汤

黄芪汤益气生血,君药黄芪可大补肺脾之气,资气血生化之源;甘草补脾益气、甘润守中,药虽简而力专效宏,常用于治疗气虚血弱之证,可通过抑制 HSCs 活化、调节胆汁酸代谢等针对中焦虚损和气血亏虚类型的肝纤维化发挥治疗优势。

研究证实,黄芪汤可通过调控血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和 TGF-β

信号通路,降低经二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)诱导的大鼠肝纤维化中 PDGF 受体 α (PDGF receptor α , PDGFR α)、PDGFR β 、PDGFR γ 、PDGFR δ 、I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type I $\alpha 1$ chain, COL1A1)、COL1A2、COL5A2 和血小板反应蛋白 1 的表达,减少 HSCs 活化,延缓肝纤维化进程^[9]。基于相同的动物模型,Cheng 等^[10]发现黄芪汤治疗乙型肝炎肝硬化的靶点可能为细胞分裂周期蛋白 42 和 GLI 家族锌指蛋白 1,同时 Smad2、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, Akt1)、Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 和生长阻滞特异性转录因子 5 也与黄芪汤治疗效果密切相关。研究报道,黄芪汤对肝纤维化小鼠的肝保护作用及抗纤维化作用优于其所含活性成分,如黄芪甲苷和甘草酸,且该方抗纤维化作用可能与调节胆汁酸代谢酶、减少胆汁酸合成与重吸收及增加胆汁酸排泄相关^[11]。Wang 等^[12]利用代谢组学数据、网络药理学和分子对接方法分析得出黄芪汤的 8 种组分与 8 种靶点可通过 5 种信号通路调控 ECM,抑制肝细胞凋亡和减轻肝脏炎症,发挥抗肝纤维化作用。其中,TGF- β /Smad 信号通路一直得到众多研究者的广泛关注。黄芪汤被报道可通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路,减轻鹅去氧胆酸诱导的 HSCs 增殖和活化,从而缓解肝纤维化^[11]。Deng 等^[13]研究表明,黄芪汤可通过其有效成分黄芪总皂苷和甘草酸抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的激活来改善肝脏纤维化损伤。该研究将脂多糖诱导产生的巨噬细胞外泌体同小鼠 HSCs 共培养发现,Col1、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)水平显著增加并伴随小鼠肝星形 JS1 细胞活化,而黄芪总皂苷和甘草酸预处理可降低 Smad2、Smad3 的磷酸化水平,从而逆转 JS1 细胞活化以抑制肝纤维化。此外,研究发现长链非编码 RNA-C18orf26-1 (long non-coding RNA-C18orf26-1, *lnc-C18orf26-1*) 在 TGF- β 1 激活的 HSCs 中上调,与微小 RNA-663a (microRNA-663a, *miR-663a*) 竞争性结合进一步调节 TGF- β 1/Smad 信号通路。敲除 *lnc-C18orf26-1* 可下调 TGF- β 1 诱导的 α -SMA 和 COL1A2 表达升高,并抑制 HSCs 增殖与活化。而黄芪汤可通过增加 *miR-663a* 水平,减少 *lnc-C18orf26-1* 水平,进而降低 HSCs 中 TGF- β 1、TGF- β I 型受体(TGF- β type I receptor, TGF- β RI) 的表达并抑制

Smad2 磷酸化,该结果提示 *lnc-C18orf26-1*/miR-663a/TGF- β 1/TGF- β RI/p-Smad2 轴可能是黄芪汤发挥抗肝纤维化作用的重要途径^[14],支持了黄芪汤保肝及抗纤维化的药理作用。

1.3 四物汤

四物汤补血调血、活血疏筋,为血虚诸证之基础方。熟地味厚滋腻、滋补营血,为君药;当归补血和血;白芍益血敛阴、柔肝止痛;川芎活血行气。4 药合用,血虚得补、血滞得散,可通过调整肝-肠免疫微环境改善肝纤维化损伤。

四物汤的抗肝纤维化作用在临床试验得到充分证实,30 位健康志愿者在连续 6 个月服用四物汤后,抗氧化酶水平显著提高,从而调节肝功能并改善肝纤维化相关损伤指标,为本方在临床扩大应用范围提供理论依据^[15]。课题组前期亦利用多组学技术手段研究四物汤改善肝纤维化核心机制,发现四物汤可重组纤维化小鼠的肠道微生物群,包括增加肠道拟杆菌属和毛螺菌属等有益菌属相对丰度,降低另枝菌属和理研菌属相对丰度,进而降低结合胆汁酸的比例,改善肝脏炎症,还可通过减轻法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)-成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF15) 介导的炎症反应和增强 FXR-小分子异源二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP) 介导的胆汁酸排泄,调节肝肠循环中的胆汁酸稳态以缓解肝纤维化损伤^[16]。同时,课题组前期采用胆管结扎诱导的肝纤维化模型小鼠,证明四物汤可通过抑制与 ECM 合成和降解相关的基因表达和 M₂ 型巨噬细胞极化,减少促纤维化细胞因子的释放,修复免疫微环境,并通过死亡因子(factor associated suicide, Fas)/Fas 配体(Fas ligand, FasL) 信号通路促进活化 HSCs 的凋亡,减轻肝纤维化和炎症反应^[17]。Zhang 等^[18]采用蛋氨酸和胆碱缺乏饮食喂养 4 周建立的非酒精性脂肪肝模型小鼠给予四物汤治疗后,肝损伤指标 ALT 和 AST 显著降低,肝脏脂肪变性得到改善,发现四物汤可通过阻断 Toll 样受体/c-Jun 氨基末端激酶和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8/gasdermin D 信号通路发挥治疗作用,且四物汤可通过其主要活性成分 Z-藁本内酯激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor, Nrf2) 通路促进 Nrf2 调节基因血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和溶质载体家族 7 成员 11 表达,诱导 Nrf2 核转位,进而改善过氧化氢诱导的氧化损伤和胶原沉积^[19]。

以上研究提示四物汤及其活性成分可通过调控胆酸代谢、肝内氧化应激反应和免疫细胞或菌群失衡介导的炎症反应以改善肝纤维化损伤。

1.4 桃红四物汤

桃红四物汤养血活血，为血瘀诸证之代表方。全方以四物汤为底，加桃仁、红花，活血之中寄以养血、化瘀之内寓有生新。治血调气，共奏祛瘀生新之效。桃红四物汤相较于四物汤更偏重于活血化瘀，适用于血瘀诸证，其对肝纤维化治疗更倾向于改善血管生成、调控线粒体损伤以减少氧化应激，最终实现抑制肝脏 ECM 过度沉积的目的。

研究表明，同秋水仙碱组相比，桃红四物汤组可显著降低 CCl_4 诱导的肝纤维化模型小鼠血清透明质酸、LN 及血管生成因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的水平，通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/Akt 信号通路和 VEGF 活性减少肝纤维化的发生^[20]。基于相同动物模型，实验表明桃红四物汤还可通过抑制透明质酸合成酶-2 信号通路，有效抑制 HSCs 活化及 ECM 过度沉积，同时改善肝功能，减轻肝损伤，发挥抗肝纤维化作用^[21]。Xia 等^[22]发现桃红四物汤可以显著降低线粒体损伤，并通过上调 Nrf2 相关通路，增加其下游相关蛋白 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶（ γ -glutamylcysteine synthetase, γ -GCS）和 HO-1 水平，从而减少炎症与氧化应激损伤。此外，针对铁依赖性肝细胞损伤，谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）/谷胱甘肽系统可阻止膜脂活性氧自由基铁离子依赖性积累，膜铁转运蛋白（ferroportin, FPN1）亦能够防止过量的 Fe^{2+} 在胞内蓄积^[23]。研究显示桃红四物汤可能通过降低 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 与 Nrf2 的结合，调控与肝细胞铁死亡相关的基因如 *GPX4* 和 *FPN1* 的表达，从而调节铁稳态，减少肝细胞的氧化损伤和铁死亡及 HSCs 活化，发挥抗肝纤维化的药理作用^[23]。

1.5 当归补血汤

当归补血汤补气生血。君药黄芪大补脾肺之气，以助生有形之血；当归滋阴养血，二者配伍则阳生阴长，肝得所养，临床侧重于气血亏虚型肝纤维化证治。

实验表明，当归补血汤可减少肝脏氧化应激损伤，在提高纤维化肝脏超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性、降低丙二醛及缺氧驱动因

子水平方面优于抗氧化剂乙酰半胱氨酸；并能通过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，抑制血管生成，达到抗肝纤维化作用^[24]。基于血吸虫病肝脏纤维化家兔模型，Wang 等^[25]通过超声、组织病理学检查及血清透明质酸含量测定证明当归补血汤可显著改善肝实质病变程度并降低家兔血清透明质酸含量，抑制肝纤维化的进展。Chen 等^[26]报道当归补血汤可抑制肝窦区基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）2/9 活性，降低 CCl_4 合并高脂低蛋白饮食复合因素诱导的肝纤维化模型小鼠血清 ALT、AST 和总胆红素（total bilirubin, TBIL）活性及丙二醛、三酰甘油和羟脯氨酸含量以发挥抗肝纤维化作用。Guo 等^[27]对当归补血汤中 14 种组分进行评估，发现黄芪甲苷 I、欧当归内酯 A 和毛蕊异黄酮可能是该方抗肝纤维化的主要活性成分，组合上述 3 种主要活性成分制备新配方并通过体内外实验验证发现，DMN 诱导的肝纤维化模型小鼠经该配方治疗后，肝组织中的胶原沉积、羟脯氨酸含量和 α -SMA 水平显著降低，揭示当归补血汤治疗肝纤维化的作用。

综上，从气虚络瘀论治肝纤维化方剂如补阳还五汤、黄芪汤、四物汤、桃红四物汤、当归补血汤等发挥抗肝纤维化作用机制多样：（1）激活 Nrf2 通路，增加 γ -GCS 和 HO-1 水平以改善肝脏氧化应激损伤；（2）缓解 FXR-FGF15 介导的肝肠炎症反应，促进 FXR-SHP 介导的胆汁酸排泄以维持肝肠轴稳态；（3）抑制 PDGF、TGF- β /Smad、PI3K/Akt 信号通路阻止 HSCs 活化与增殖，调控 FasL 信号通路诱导活化 HSCs 凋亡；（4）减少肝纤维化区域 vWF/CD31 阳性微血管数量，减少纤维化血管生成；（5）基于肝肠轴调节胆汁酸代谢，发挥抗纤维化作用。

2 肝郁脾虚证

肝纤维化病机复杂，各种致病因素均可导致肝气郁结。肝主疏泄，调畅全身气机，同脾的运化功能联系密切。《金匱要略》记载：“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”。肝气郁滞，横逆犯脾，肝郁气滞则血行不畅，脾失健运则水湿内停，导致肝郁脾虚。

2.1 逍遥散

逍遥散疏肝解郁、养血健脾，为治疗肝郁血虚脾弱证之基础方。君药柴胡疏达肝气，臣药当归、白芍养血柔肝；佐以白术、茯苓、甘草健脾益气，

实土御木；加以薄荷疏散郁遏之气，透达肝经郁热，烧生姜降逆和中，辛散达郁，诸药合用，肝郁得疏、血虚得养、脾虚得补，诸证自愈，该方侧重降解胶原发挥抗肝纤维化作用。

临床报道，逍遥散联合替诺福韦在减轻慢性乙肝肝纤维化患者症状（腹胀、胁痛、纳呆、便溏）、改善肝功能和肝纤维化水平上明显优于单独使用替诺福韦治疗者，提示逍遥散或可发挥治疗肝纤维化的协同增效作用^[28]。基于 HSCs 细胞活力测定，结合网络药理学分析逍遥散的活性化合物、作用靶点及分子机制，发现木犀草素、甘草查耳酮 A、芦荟大黄素和金合欢素（luteolin, licochalcone a, aloe-emodin and acacetin formula, LLAAF）是逍遥散发挥抗纤维化作用的潜在成分组合^[27]。在 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型中，逍遥散和 LLAAF 均能减少肝组织中的细胞损伤和脂肪变性、羟脯氨酸含量及 α -SMA 和 I 型胶原的水平，并通过生物信息学分析预测 LLAAF 的抗肝纤维化机制可能与下调 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号传导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription, STAT）和 PI3K/Akt/叉头框蛋白 O（forkhead box O, FoxO）信号通路活性相关^[29]。随后鉴定并分析逍遥散 4 种核心动态网络标志物，结果显示 CCAAT 增强子结合蛋白 α 、白细胞介素-7（interleukin-7, IL-7）受体、EGFR 和集落刺激因子 1 可能是逍遥散抑制肝病进展的重要靶点^[30]。研究报道，逍遥散可降低 CCl₄ 诱导肝纤维化模型大鼠肝组织中羟脯氨酸含量、 α -SMA 和 I 型胶原表达，减轻大鼠肝纤维化；并通过转录组学测序分析，发现逍遥散可下调 TGF- β /Smad 和 Akt/FoxO 信号通路以发挥优于秋水仙碱的保肝及抗纤维化治疗效果^[31]。采用相同的实验模型，陈曦等^[32]发现逍遥散可显著降低大鼠血清 ALT、AST、TBIL、TGF- β 1、TNF- α 、人基质金属蛋白酶组织抑制因子-1（tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1）、PDGF、IL-6、透明质酸、LN、III 型前胶原、IV 型胶原水平和肝脏丙二醛含量，并显著升高血清白蛋白、总蛋白水平及肝脏 SOD 含量，推测其通过抑制 HSCs 细胞活化与增殖、促进 ECM 降解、减少肝脏氧化应激来实现抗纤维化作用。实验表明，逍遥散还可提高 CCl₄ 刺激后人正常肝 HL7702 细胞 SOD 活性，降低 ALT、AST、乳酸脱氢酶、丙二醛含量，保护因 CCl₄ 受损的肝细胞；并减少 HSCs 细胞 TIMP-1 和羟脯氨酸含量，抑

制 HSCs 细胞的激活与增殖，促进胶原的降解，提示逍遥散具有保肝及抗纤维化的药理作用^[33]。

2.2 四逆散

四逆散透邪解郁、疏肝理脾，为调和肝脾之基础方。方中柴胡为君，疏肝解郁，条达气机；白芍为臣，养血柔肝；二者合用，恰适肝体阴而用阳之性。枳实为佐，行气散结、升清降浊；甘草为使，调和诸药、益脾和中，4 药合而用之，共起疏肝理脾的功用，该方可通过抗炎、减轻胶原沉积及保护肝细胞等多方面综合发挥抗肝纤维化作用。

临床研究显示，四逆散加减汤剂（四逆散加太子参、白术、茯苓、鳖甲、丹参）联合水飞蓟素片和多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗酒精性肝纤维化患者后，其肝功能和肝纤维化指标的改善程度显著优于单独使用水飞蓟素片和多烯磷脂酰胆碱胶囊的患者，2 组患者血清中 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平均显著降低，且治疗期间未发现明显不良反应，提示四逆散或可提高化学药治疗肝纤维化的有效性^[34]。此外，四逆散合四君子汤加味方（柴胡、白芍、枳实、炙甘草、人参、麸炒白术、茯苓、醋鳖甲、生牡蛎、土鳖虫、桂枝）联合恩替卡韦、甘草酸二铵亦被报道可显著改善慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证患者的肝功能指标、病毒学指标及肝纤维化指标，减轻肝纤维化程度甚至逆转进程，且治疗效果明显优于单用恩替卡韦、甘草酸二铵治疗组^[35]。为探究四逆散干预肝纤维化的作用机制，实验采用猪血清诱导免疫损伤性肝纤维化大鼠模型，经四逆散加味（四逆散加人参、白术、茯苓、鳖甲、穿山甲）ig 连续 10 周后，动物肝组织中 *RhoA* mRNA 及蛋白表达下调，且下调程度同秋水仙碱组相比更为显著，推测四逆散可通过抑制 RhoA/ROCK 通路，下调 *RhoA* mRNA 和蛋白表达，抑制 HSCs 的活化与迁移，以干预肝纤维化进程^[36]。另有实验结果显示，四逆散可显著降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠血清促炎因子含量、肝功能及肝纤维化指标，肝组织 TGF- β 1、VEGF 及 CD34 水平降低， α -SMA 和 TGF- β 表达及胶原沉积减少，提示四逆散可通过减轻肝脏炎症、减少 ECM 积聚和抑制病理性微血管生成从而有效改善肝纤维化^[37]。同时，四逆散在体外可抑制 TNF- α 联合放线菌素 D 诱导的肝细胞凋亡^[37]。网络药理学和基因分析数据表明，四逆散可维持 MMP13/TIMP-1 介导的纤维化/纤溶平衡，减少 ECM 产生；并通过抑制核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）

通路和激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 通路逆转 HSCs 活化来减轻肝纤维化^[37]。此外, Xu 等^[38]报道四逆散可改善 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤及乙醇和蔗糖引发的慢性肝损伤, 下调甲胎蛋白的表达, 上调血清白蛋白和细胞角蛋白 19 的表达, 并通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号传导促进小鼠肝上皮样干细胞分化和肝脏再生。

综上, 从肝郁脾虚论治肝纤维化的方剂如逍遥散和四逆散的作用机制: (1) 通过调控 JAK/STAT、TGF β /Smad、Akt/FoxO、RhoA/ROCK、NF- κ B、PPAR γ 等信号通路逆转 HSCs 激活; (2) 维持 MMP13/TIMP-1 介导的纤维化/纤溶平衡, 减少 ECM 的产生和胶原沉积; (3) 抑制肝细胞凋亡, 发挥保肝作用。

3 肝肾阴虚与肝纤维化

肝肾阴精虚损是肝纤维化疾病进展中的更深层次的病机变化, 随着病邪不断耗伐正气, 疫毒之邪留居肝脏, 阴精亏耗, 则肝脏形质损伤; 久病不已, 必伤及肾, 肝肾同源, 肾阴不足可累及肝阴, 则水不涵木, 肝失疏泄, 血行不利, 脉络闭阻, 导致肝脏实质进一步损坏, 即肝纤维化“虚损生积”的病机本质。故在治疗肝纤维化时, 应当注重顾护肝肾。

3.1 二至丸

二至丸补肾养肝、生精益血, 为肝肾阴虚之证所设。女贞子补益肝肾, 墨旱莲养阴益精, 2 药性皆平和, 补肝肾而不滋腻, 可通过调节纤维化/纤溶系统平衡达到抗肝纤维化目的。

Huang 等^[39]应用代谢组学技术深入研究二至丸对 CCl₄ 诱导肝损伤大鼠的影响。研究发现, 大鼠血浆和尿液中的 6 种不同代谢产物同色氨酸代谢、鞘脂代谢、类固醇激素生物合成、赖氨酸降解、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢及磷酸戊糖途径相关, 为深入研究二至丸抗肝纤维化的作用机制提供参考。运用网络药理学方法分析二至丸的化学成分、作用靶点及分子机制, 分析出本方 18 个化学成分主要调控 TGF- β 、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)、PI3K/Akt、NF- κ B、PPAR 等信号通路及蛋白磷酸化、信号转导等生物过程发挥抗肝纤维化作用, 为探索本方抗纤维化药理作用机制提供思路^[40]。陈珺明等^[41]分别使用二至丸、失笑散及其联合治疗胆管结扎诱导的胆汁淤积性肝纤

维化模型大鼠, 发现二至丸联合失笑散对改善大鼠血清 ALP 和 ALT 活性、肝纤维化程度, 提高尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 表达和降低纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) mRNA 表达优于 2 个单方。二至丸、失笑散及其联合给药的作用机制可能为调控 uPA/PAI 纤溶途径, 促使纤维组织降解, 进而阻止肝纤维化的形成和进展。还有实验证实, 二至丸联合柔肝抑纤饮治疗血吸虫性肝纤维化小鼠的血清肝功能指标和肝脏组织病理结构的改善程度明显优于单独使用柔肝抑纤饮组, 提示二至丸具有协同增效作用^[42], 为探索二至丸的保肝抗纤作用拓宽了研究思路。

3.2 六味地黄丸

六味地黄丸填精滋阴补肾, 为平补肝肾阴虚之要方。方中重用熟地黄填精益髓为君药; 山茱萸、山药肝、脾、肾 3 脏同补, 共为臣药; 牡丹皮、泽泻、茯苓泻湿浊以促生精、清肝火以利养阴。诸药合用, 补泻兼施, 对于肾精不足的肝纤维化证治有一定优势。

相关报道显示, 六味地黄丸可显著降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型大鼠的血清 ALT 活性和肝脏 α -SMA mRNA 表达, 提高肝组织 α 白蛋白 mRNA 表达, 证明六味地黄丸可通过增加肝脏白蛋白合成及阻止 HSCs 活化进而缓解肝纤维化^[43]。同样基于 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型, 王学敏等^[44]发现六味地黄丸可显著抑制 α -SMA 的基因及其蛋白表达, 降低促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 表达, 下调趋化因子单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和 CXCR3 趋化因子受体 3 表达水平, 并显著减轻肝组织内胶原纤维增生, 通过抑制巨噬细胞激活实现抗肝纤维化形成作用。高脂喂养的肥胖大鼠经六味地黄丸治疗后, 血清 C-反应蛋白、TNF- α 、IL-6 水平降低, 肝脏 SOD 活性呈剂量相关性增加, 证明其可减轻炎症及氧化应激损伤以改善肝纤维化^[45]。另外, 六味地黄汤针对高糖高脂饮食结合小剂量链脲佐菌素注射大鼠的肝脏损伤具有修复作用^[46]。

3.3 一贯煎

一贯煎滋养肝肾、疏肝理气。其中君药生地滋肾养肝; 枸杞子滋水涵木, 当归补血养肝, 沙参、麦冬滋养肺胃, 共为臣药; 佐以川楝子疏肝泄热。诸药配伍, 肝阴得养、肝气得舒, 可有效抑制肝纤

维化进程中炎症反应和血管新生。

临床研究显示,加味一贯煎(沙参、生地黄、麦冬、当归、枸杞子、川楝子、郁金、白芍)联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝肾阴虚证患者可发挥优于单独使用恩替卡韦的抗肝纤维化作用,显著减轻其临床症状与体征、改善肝纤维化临床相关指标、恢复肝功能^[47]。研究发现,在 2-乙酰氨基苻/ CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠中,一贯煎能够阻止巨噬细胞 M_1 极化,影响非经典 Wnt 信号通路的激活,并通过调节 Wnt 信号通路,抑制肝祖细胞向肌成纤维细胞分化,共同减轻肝脏炎症反应并延缓肝硬化的进展^[48]。另外,一贯煎可以提高胚胎肝干/祖细胞(fetal liver stem/progenitor cell, FLPC)移植治疗肝纤维化的效果,该方可通过调节巨噬细胞活化状态,促进 FLPC 向肝细胞的再生分化^[49]。实验证明,一贯煎及其有效成分可降低 CCl_4 诱导的肝纤维化小鼠肝脏羟脯氨酸与 $\alpha\text{-SMA}$ 水平,并抑制 I 型胶原表达,减少胶原纤维沉积;同时一贯煎可下调内皮细胞标志物 CD31、VEGF、VEGFR 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达,通过抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路,发挥抗血管生成作用,还可减少肝组织炎症浸润与坏死,综合改善肝纤维化^[50]。此外,Wang 等^[51]通过实验证明,一贯煎可降低 MCP-1、趋化因子受体 2 表达,抑制骨髓细胞向受损肝脏迁移,阻止肝祖细胞和成熟肝细胞增殖来改善 CCl_4 诱导的肝纤维化。

综上,从肝肾阴虚论治肝纤维化方剂如二至丸、六味地黄丸、一贯煎等可通过以下途径改善肝纤维化:(1)调控 uPA/PAI 纤溶途径,促使纤维组织降解;(2)抑制巨噬细胞炎症极化,抑制肝祖细胞分化为肌成纤维细胞,减少肝脏胶原蓄积;(3)调控 TGF- β 、MAPK、PI3K/Akt、NF- κB 、PPAR 等信号通路阻止 HSCs 细胞激活;(4)还可抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路,发挥抗血管生成作用。

4 结语与展望

近年来虽然部分有效逆转肝纤维化进程的有效药物已被发现,但由于肝纤维化病因病机繁杂,且个体间存在较大差异,目前尚无公认特异有效的抗肝纤维化治疗用药应用于临床。目前西医针对肝纤维化的治疗方法主要集中于病因治疗和支持疗法,而中医药与化学药相比,其治疗肝纤维化时具有不可忽视的特色优势,主要体现在中医药能够依据患者的体质和病证选择方药,且传统中药复方本身

具有多成分、多靶点、多途径且毒性低的作用方式,通常能够取得良好的临床治疗效果。通过回顾与总结近年来肝纤维化相关研究,中医药联合应用治疗肝纤维化具有疗效显著、减少药物剂量与扩大适应证范围等治疗优势。此外,应用针灸疗法、穴位贴敷等中医外治法可通过调整脏腑气血阴阳、提高机体的免疫功能,延缓肝纤维化进展;中西医结合治疗肝纤维化则能够取长补短,实现辨证与辨病的有机结合,运用辨病思维来确诊疾病,后依据患者个体差异所表现出的不同临床表现及临床检查结果,辨析出证,随证治之,以达到标本同治、相辅相成的作用。本文通过总结气虚络瘀、肝郁脾虚和肝肾阴虚常见肝纤维化证型相应常用效验方剂的临床及药理学研究进展,归纳其特点及共有作用机制,有助为机制探索、临床应用及实现更加合理可行的联合用药提供参考。

在以上提及的肝纤维化防治效验方中,补阳还五汤和黄芪汤均可通过调控 TGF- β 1 相关信号通路抑制 HSCs 细胞活化发挥抗肝纤维化作用,黄芪汤还可调节胆汁酸代谢缓解肝纤维化;四物汤、桃红四物汤和当归补血汤均能够抑制肝内氧化应激及炎症反应,其中四物汤调控胆酸代谢并维持肠内菌群平衡,桃红四物汤可阻止肝细胞铁死亡,当归补血汤则通过减少 vWF/CD31 阳性微血管数量,以改善肝纤维化损伤。逍遥散和四逆散均可抑制 HSCs 细胞活化和促进 ECM 降解,有效减轻肝纤维化,逍遥散能够减轻肝脏氧化应激,而四逆散可抑制病理性微血管生成并抑制肝细胞凋亡;此外,二至丸可通过调控 uPA/PAI 纤溶途径促进纤维组织降解,一贯煎则可抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路发挥抗血管生成作用(图 1)。值得注意的是,血虚型肝纤维化证治经方亦可抑制毛细血管纤维化和窦周血管化,表明在血虚血瘀型纤维化证治中,vWF 等通路或与中医血虚证型的内在关联性。同时肝肾阴虚型肝纤维化方药能够有效阻止肝脏中骨髓来源的纤维化细胞增殖,抑制受损肝脏中祖细胞和肝细胞的增殖,这或许同肾主骨生髓中医理论相契合。

肝纤维化病机其标在“瘀”,其本在“虚”。虚损本质为肝纤维化发生发展过程中肝脏功能降低乃至迁延至肝脏形质损伤,表现为肝细胞群功能衰退,肝实质细胞数目减少,肝血窦损伤及 ECM 沉积和肝窦毛细血管瘤等病理改变。肝脏具有“体阴而用阳”的生理特性,气虚肝无以为用,血虚无以濡养

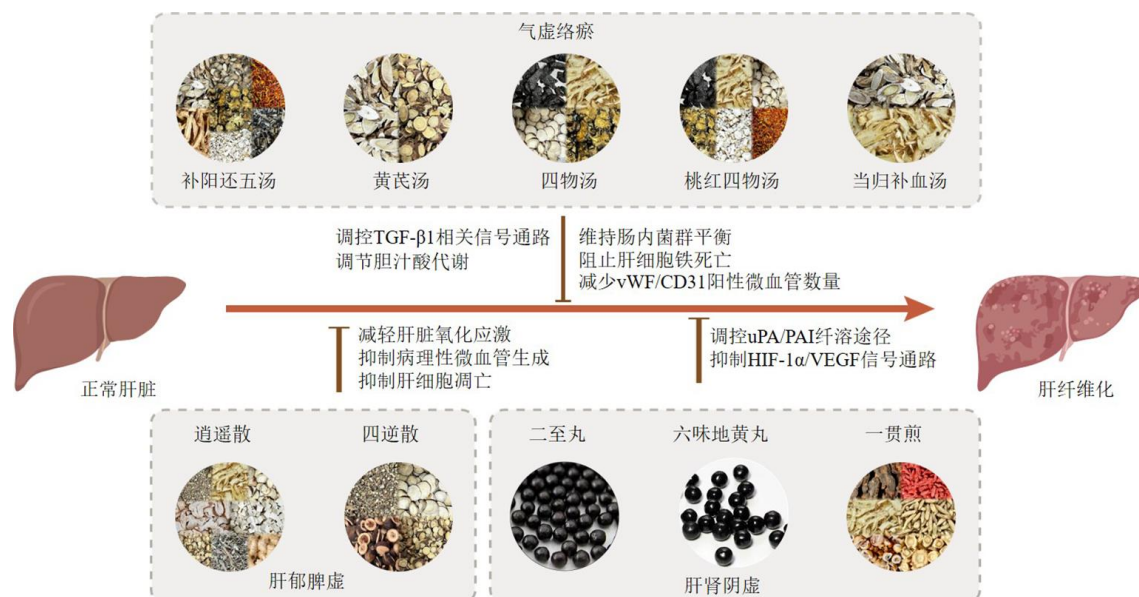


图 1 “从虚论治”常用效验方剂的抗肝纤维化机制

Fig. 1 Molecular mechanism of commonly used prescriptions in treatment from deficiency for liver disease

肝体，肝气无以疏泄则全身气机不畅，加重血瘀，因而，笔者认为肝纤维化的治疗应注重体用同调、标本同治，即活血化瘀的同时加以“扶正”，以取得更好的改善肝纤维化临床疗效。

综上，本文总结了从虚论治肝纤维化的常用方及其临床应用特点和药理学机制研究进展。其中，从气血亏虚论治的方剂不仅能够抑制 HSCs 细胞的增殖与活化，影响其细胞命运，还可促进纤维化肝脏胆汁酸代谢恢复正常，调节肝脏功能血管生成，改善肝脏免疫微环境，发挥抗纤维化作用；治疗肝肾阴虚的方剂可促使纤维组织降解并减少肝脏胶原蓄积，抗血管生成，其作用靶点维度广泛更值得更深层次的机制探索。因此，本文归纳从虚论治肝纤维化的治疗方剂及其现代药理研究，开拓中医药研究思路，为临床提供肝纤维化创新性治疗策略。

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] 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.
- [3] 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.
- [4] 马婷, 邝晓岚, 蔡婉娜, 等. 黄酮类成分抗肝纤维化作用及其机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4146-4161.
- [5] 徐列明. 肝纤维化或肝硬化“正虚血瘀”中医病机的临床观察和研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(9): 1465-1470.
- [6] 李婷婷, 薛晓琳, 王天芳, 等. 中医治疗肝硬化应注重补益肝之阴血思想的初探 [J]. *天津中医药*, 2014, 31(9): 534-536.
- [7] 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.
- [8] 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-β1、肿瘤坏死因子-α 水平的作用及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(14): 3381-3384.
- [9] Zhang G B, Song Y N, Chen Q L, *et al.* Actions of Huangqi Decoction against rat liver fibrosis: A gene expression profiling analysis [J]. *Chin Med*, 2015, 10: 39.
- [10] Cheng Y, Liu P, Hou T L, *et al.* Mechanisms of Huangqi Decoction Granules on hepatitis B cirrhosis patients based on RNA-sequencing [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(7): 507-514.
- [11] Song Y N, Zhang G B, Lu Y Y, *et al.* Huangqi Decoction alleviates dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis: An analysis of bile acids metabolic mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 148-156.
- [12] Wang B T, Wu Z R, Li W H, *et al.* Insights into the molecular mechanisms of Huangqi Decoction on liver fibrosis via computational systems pharmacology approaches [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 59.

- [13] Deng K L, Dai Z, Yang P, *et al.* LPS-induced macrophage exosomes promote the activation of hepatic stellate cells and the intervention study of total astragalus saponins combined with glycyrrhizic acid [J]. *Anat Rec*, 2022, doi: 10.1002/ar.25009.
- [14] Dong B S, Liu F Q, Yang W N, *et al.* Huangqi Decoction, a compound Chinese herbal medicine, inhibits the proliferation and activation of hepatic stellate cells by regulating the long noncoding RNA-C18orf26-1/microRNA-663a/transforming growth factor- β axis [J]. *J Integr Med*, 2023, 21(1): 47-61.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 刘旭凌, 杨广越, 张玮, 等. 桃红四物汤对 CCl₄ 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] Xia W W, Hu S S, Wang M M, *et al.* Exploration of the potential mechanism of the Tao Hong Si Wu Decoction for the treatment of postpartum blood stasis based on network pharmacology and *in vivo* experimental verification [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113641.
- [23] 肖准, 杨芳明, 代静慧, 等. 基于“取象比类”法探讨肝细胞铁代谢紊乱与肝纤维化中医病机的关联 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(3): 1090-1096.
- [24] 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.
- [25] Wang P, Liang Y Z. Chemical composition and inhibitory effect on hepatic fibrosis of Danggui Buxue Decoction [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 793-798.
- [26] Chen Y, Chen Q, Lu J, *et al.* Effects of Danggui Buxue Decoction on lipid peroxidation and MMP-2/9 activities of fibrotic liver in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(6): 435-441.
- [27] Guo T, Liu Z L, Zhao Q, *et al.* A combination of astragaloside I, levistilide A and calycosin exerts anti-liver fibrosis effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(9): 1483-1492.
- [28] 王万娥, 张青, 王雨露, 等. 逍遥散加减联合替诺福韦治疗慢性乙肝肝纤维化 (肝郁脾虚证) 临床观察 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(5): 28-31.
- [29] Zhou Y, Wu R, Cai F F, *et al.* Development of a novel anti-liver fibrosis formula with luteolin, licochalcone A, aloe-emodin and acacetin by network pharmacology and transcriptomics analysis [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1594-1606.
- [30] Lu Y Y, Li M Y, Zhou Q M, *et al.* Dynamic network biomarker analysis and system pharmacology methods to explore the therapeutic effects and targets of Xiaoyaosan against liver cirrhosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115324.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 谢激扬. 四逆散加减对酒精性肝纤维化患者 TGF- β 、肝纤维化指标及肝功能指标的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(3): 748-751.
- [35] 余松, 何杰, 张颖. 四逆散合四君子汤加味方联合保肝抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证 42 例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2022, 54(11): 36-39.
- [36] 王剑锋, 王付, 苗小玲, 等. 四逆散加味对肝纤维化大鼠 *Rhoa* mRNA 和蛋白表达影响的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(9): 2116-2118.
- [37] 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.
- [38] Xu W D, Du X, Li J Y, *et al.* SiNiSan alleviates liver injury by promoting hepatic stem cell differentiation via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153969.
- [39] Huang X M, Xu H G, Lu S J, *et al.* Discovery of a silicon-based ferrimagnetic wheel structure in V_xSi_{12} ($x=1-3$) clusters: Photoelectron spectroscopy and density functional theory investigation [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(24): 14617-14621.
- [40] 李跃文, 王博龙. 二至丸抗肝纤维化活性成分-靶点-通路的网络预测 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 201-205.
- [41] 陈珺明, 安德明, 柳涛, 等. 二至丸与失笑散对胆汁淤积性肝纤维化大鼠 uPA 的调控 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1590-1592.
- [42] 张永, 孙玉莉, 王伟芹, 等. 柔肝抑纤饮联合二至丸对肝纤维化小鼠肝组织病理形态学和肝细胞超微结构的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(12): 2625-2627.
- [43] 陶庆, 孙明瑜, 冯琴, 等. 基于以方测证的四氯化碳所致大鼠肝纤维化模型的证型探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(3): 246-250.
- [44] 王学敏, 崔亚钦, 王静, 等. 六味地黄丸抑制巨噬细胞激活抗肾纤维化实验研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(4): 353-356.
- [45] Perry B, Zhang J Z, Saleh T, *et al.* Liuwei Dihuang, a traditional Chinese herbal formula, suppresses chronic inflammation and oxidative stress in obese rats [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(5): 447-454.
- [46] Dai B, Wu Q X, Zeng C X, *et al.* The effect of Liuwei Dihuang Decoction on PI3K/Akt signaling pathway in liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats with insulin resistance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 382-389.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Wang X L, Jia D W, Liu H Y, *et al.* Effect of Yiguanjian Decoction on cell differentiation and proliferation in CCl₄-treated mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(25): 3235-3249.

[责任编辑 赵慧亮]