

中药干预肝纤维化研究的文献计量学分析：现状、热点与展望

靳福星^{1,2}, 张伟², 王婧雯^{2*}, 刘继平^{1*}

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 空军军医大学第一附属医院 药学部, 陕西 西安 710032

摘要：目的 从文献计量学的角度对中医药在肝纤维化领域的研究现状与热点进行全面分析，为肝纤维化深入研究提供理论指导。**方法** 以“肝纤维化”“中药”为主题词或关键词在中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、Web of Science 5 个数据库检索相关文献，使用 CiteSpace、VOSviewer 等软件，从发文趋势与国家合作、发文机构、发文作者、期刊、被引文献及关键词等维度出发，对国内外中医药在肝纤维化领域研究进行可视化分析。**结果** 共检索到符合要求的中文文献 3 438 篇，英文文献 3 174 篇。肝纤维化研究呈现出持续发展态势，发文国家以中国为主，肝纤维化核心团队已经初步形成，中、英文发文最多的机构分别是广西中医药大学和上海中医药大学，英文发文最多的期刊是 *Journal of Ethnopharmacology*。肝纤维化领域的中文与英文文献均重点关注了中药在肝纤维化病理生理机制的研究，中文文献重点关注炎症、铁死亡及细胞凋亡，而英文文献重点关注氧化应激、肠道菌群、胰岛素抵抗及自噬。**结论** 中药在肝纤维化领域的研究目前仍较受关注，研究热点主要集中在炎症、肠道菌群、细胞凋亡及自噬等方面，分子对接和网络药理学验证中药靶点可能是新兴趋势。未来应结合分子生物学、人工智能等前沿技术，深入探索中药复方的作用机制，为肝纤维化的精准防治提供参考依据。

关键词：肝纤维化；文献计量学；中药；CiteSpace；VOSviewer；炎症；肠道菌群；细胞凋亡

中图分类号：G350；R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253-2670(2025)16-5906-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.019

Bibliometric analysis of research on traditional Chinese medicine in intervention of liver fibrosis: Current status, hotspots and prospects

JIN Fuxing^{1,2}, ZHANG Wei², WANG Jingwen², LIU Jiping¹

1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To comprehensively analyze the current research status and hotspots of traditional Chinese medicine (TCM) in the field of liver fibrosis from the perspective of bibliometrics, and provide theoretical guidance for future in-depth research on liver fibrosis. **Methods** Using “liver fibrosis” and “TCM” as the main theme words or keywords, relevant literature was retrieved from five databases: CNKI, Wanfang, VIP, China Biology Medicine disc, and Web of Science. Software such as CiteSpace and VOSviewer were employed to conduct a visual analysis of the research on TCM in the field of liver fibrosis from multiple dimensions, including publication trends, international cooperation, publishing institutions, authors, journals, cited literature, and keywords. **Results** A total of 3 438 Chinese articles and 3 174 English articles that met the criteria were retrieved. The research on liver fibrosis shows a continuous development trend, with China being the main publishing country. A core research team in the field of liver fibrosis has been preliminarily formed. The institutions with the most publications in Chinese and English literature are Guangxi University of Chinese Medicine and Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, respectively. The journal with the most English publications is

收稿时间：2025-05-05

基金项目：陕西省卫生健康委新药研发与精准用药科研创新平台（2023PT-10）；空军军医大学临床医学与药学创新研究中心项目（LHJJ2024-YX03）；基于人工智能的用药风险防范关键技术创新团队（2023-CX-TD-76）

作者简介：靳福星，硕士研究生，研究方向为中药药理学。E-mail: 1819614255@qq.com

***通信作者：**王婧雯，副教授，博士生导师，研究方向为中药药理学与临床药学。E-mail: wangjingwen8021@163.com

刘继平，教授，博士生导师，研究方向为中药神经药理学。E-mail: liwenjie780711@163.com

Journal of Ethnopharmacology. Both Chinese and English literature in the field of liver fibrosis focus on the pathophysiological mechanisms of TCM in liver fibrosis. Chinese literature mainly focuses on inflammation, ferroptosis, and apoptosis, while English literature focuses on oxidative stress, gut microbiota, insulin resistance, and autophagy. **Conclusion** Research on TCM in the field of liver fibrosis remains highly relevant, with current hotspots mainly concentrated in inflammation, gut microbiota, apoptosis, and autophagy. Molecular docking and network pharmacology for validating TCM targets may represent emerging trends. Future research should incorporate advanced technologies, including molecular biology and artificial intelligence, to elucidate the mechanisms of TCM formulations, thereby offering evidence-based strategies for the precise management of liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; bibliometrics; traditional Chinese medicine; CiteSpace; VOSviewer; inflammation; gut microbiota; apoptosis

肝纤维化作为慢性肝脏疾病的普遍病理改变,常见于病毒感染、酒精滥用及代谢相关脂肪性肝炎等病因,其核心病理机制在于细胞外基质的病理性堆积以及纤维组织的异常增殖^[1],其发生机制主要与肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化、炎症反应、氧化应激及细胞因子的调控失衡相关^[2-3]。肝纤维化若不加以控制,可能会不断恶化,最终发展为肝硬化或肝癌,对患者的生命健康造成严重威胁。基于肝纤维化复杂的发病机制,全球范围内缺乏抗肝纤维化的临床药物。

中药具有多靶点、多通路、协同增效的特点,在改善肝纤维化患者的肝脏功能指标、逆转纤维化进程以及防治肝硬化等并发症方面具有显著疗效。中医认为肝纤维化的基本病机是“本为虚损,标为血瘀”,基本证型有气阴虚损和瘀血阻络^[4]。古籍及相关文献将肝纤维化纳入“黄疸”“臌胀”“肝积”“肝病”“积聚”等范畴^[5],中医治疗肝纤维化以辨证论治为核心,通过疏肝健脾、活血化瘀、软坚散结、扶正祛邪等方法改善肝功能、抑制纤维化进展,复方制剂(如扶正化瘀胶囊、鳖甲煎丸)及单味药活性成分(如丹酚酸、姜黄素)都是通过多靶点调控 HSCs 活化、抑制细胞外基质沉积和促进纤维降解等机制发挥治疗作用^[6]。目前,中药在肝纤维化领域的研究日益增多,但仍缺乏系统的文献计量学综述。

文献计量学是通过数学统计手段对科学文献进行量化研究的交叉学科,旨在揭示特定研究领域的发展规律、知识结构、研究热点及未来趋势^[7]。近年来,已被用于多个领域,但关于肝纤维化的文献计量学研究较少。本研究利用 CiteSpace、VOSviewer 和 Origin 软件对肝纤维化进行了文献计量学分析,旨在阐明 2004—2024 年中医药在肝纤维化领域的研究进展以及未来的研究趋势与热点。研究通过分析中医药肝纤维化领域的已有成果,分析热点、预测趋势,

有助于研究者把握发展脉络与趋势,为未来的研究方向和科学决策提供科学研究趋势和思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索策略

中文文献来自包括维普数据库、中国知网、万方数据库及中国生物医学文献数据库,英文文献来自 Web of Science (WOS) 数据库。文献检索时间范围均为 2004 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 31 日。在中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库中设置检索条件为关键词或题名=中药 OR 中草药 OR 中药单体 OR 汤剂 OR 方剂 OR 提取物 OR 中药复方 OR 活性成分 AND 题名或主题词=肝纤维化。WOS 数据库使用检索式 TS = (traditional Chinese medicine OR TCM OR herbal medicine OR medicinal herbs OR monomer OR herbal decoction OR herbal formul OR extract OR compound Chinese herbal medicine OR active ingredients) AND TS = (hepatic fibrosis OR liver fibrosis)。文献类型选择论文或综述,语言选择英语,通过 NoteExpress 文献管理工具进行去重处理,最终纳入中文文献 3 438 篇和英文文献 3 174 篇。

1.2 应用软件

本研究在 Java 环境下使用文献计量学软件 CiteSpace 和 VOSviewer, CiteSpace 软件是目前最流行的文献计量学图谱分析工具之一^[8],可以通过数据可视化呈现科学知识的结构、模式和分布,并可视化科学概念之间的关系和连接,揭示数据中的潜在模式和趋势。本研究使用 CiteSpace 6.2.R4 对肝纤维化中、英文文献的机构合作网络、英文文献国家合作网络、关键词时间线和关键词聚类进行可视化分析。在 R 语言环境下运行 Bibliometrix,生成英文期刊年发文情况和高被引分析。利用 VOSviewer 1.6.19 生成关键词密度可视化图。

1.3 应用软件参数设置

为清晰呈现可视化图谱, CiteSpace 的参数设置如下: 英文文献检索时间范围 2007 年 1 月—2024 年 12 月, 中文文献时间范围设置成 2004 年 1 月—2024 年 12 月, 时间切片均为 1 年。在进行中文文献分析时, 当节点类型设置为机构时, 剪切方式选择 Minimum spanning tree、Pruning the merged network; 当节点设置为关键词时, 剪切方式选择 Pruning sliced networks、Pathfinder、Pruning the merged network^[9]。其他参数保持默认选项。在进行英文文献分析时, 节点类型设置为作者、机构时, 剪切方式选择 Minimum spanning tree、Pruning the merged network; 节点类型设置为关键词时, 剪切方式选择与中文文献关键词选择相同。其他参数保持默认选项。

2 结果与分析

2.1 发文量分析

2.1.1 中文发文量分析 如图 1 所示, 中文文献的发表数量总体呈现波动性增长态势, 但增长相对平缓。2004—2012 年发文量基本保持稳定, 增幅不明显, 此现象可能反映该阶段国内肝纤维化研究尚处基础积累阶段; 2010—2012 年后出现小幅增长, 尤其在 2020—2021 年增速有所加快, 可能得益于国内肝病研究的政策支持或临床需求的增加; 2020 年后, 中文文献数量基本趋于稳定, 未见显著突破, 这可能反映了研究热点向更前沿领域(如肝纤维化的分子机制或精准治疗)转移, 相关成果多发表在国际期刊上。

2.1.2 英文发文量分析 英文文献的增长趋势更为显著(图 1), 尤其在 2010 年后呈现快速上升态势。2007—2011 年发文量稳步增加, 可能与全球范围内对慢性肝病研究的重视有关; 2012—2016 年出现第 1 个增长高峰; 2018 年后, 英文文献数量加速攀升; 2020 年至今的增长尤为突出, 这可能与单细胞测序、基因编辑等新技术的应用, 以及非酒精性脂肪肝病相关肝纤维化成为研究热点有关。此外, 国际多中心合作的增加也可能推动了英文文献的快速增长。

英文文献的数量和增速均明显高于中文文献, 表明肝纤维化研究的主导力量在国际学术界。目前, 关于肝纤维化的研究在中文文献中呈现出明显的临床前研究主导的特点, 而临床研究观察相对较少。具体而言, 约 80% 的研究集中在临床前阶段, 主要探索中药复方或单体成分基于特定信号通路

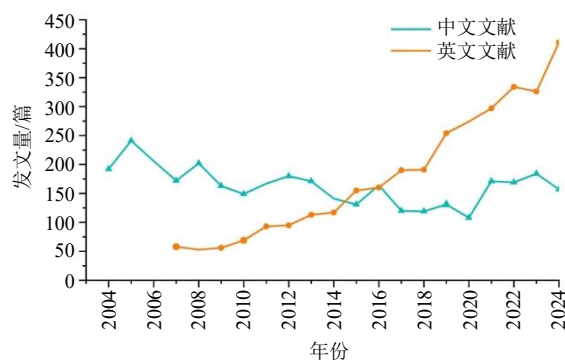


图 1 2004—2024 年中、英文文献年度发文量趋势

Fig. 1 Annual publication trend of Chinese and English literature from 2004 to 2024

对肝纤维化的调控作用。例如, 基于磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 信号通路探讨加味柴胡当归汤抑制 HSCs 纤维化的机制。另外, 部分研究采用网络药理学、分子对接的方法探究中药复方或单体对肝纤维化的机制研究。此外, 还有少部分研究基于中西医结合思想, 聚焦于中药复方(如黄芪、丹参等)与化学药(如恩替卡韦)的联合应用, 以期在抗肝纤维化治疗中发挥协同效应^[10]。相比之下, 临床研究多限于小样本观察性分析, 尚缺乏大规模、高质量的随机对照试验。中文文献的增长相对缓慢, 可能受限于研究规模、资源投入及成果国际化程度。未来, 国内研究可进一步加强基础与临床转化的结合, 并提升国际学术影响力。

2.2 国家发文与合作

如图 2 所示, 在发文国家合作网络中, 节点越大表明该国家发文量越多, 连线越密集说明彼此间合作关系越紧密。全球范围内该领域的科研产出分布呈现不均衡性。如表 1 所示, 中国以 1 826 篇的绝对优势位居榜首, 远超第 2 名美国(USA, 311 篇)和第 3 名韩国(South Korea, 238 篇), 凸显出中国在肝纤维化研究中的主导地位。亚洲国家(中国、韩国、日本、印度、沙特阿拉伯)在前 10 名中占据 5 席, 可能与该地区慢性肝病(如乙肝、脂肪肝)的高发病率相关, 推动了相关研究的活跃发展。值得注意的是, 埃及(190 篇)和日本(161 篇)分别位列第 4 和第 5, 表明新兴科研地区在该领域的贡献不容忽视。传统科研强国如英格兰(96 篇)和意大利(75 篇)虽然发文量相对较少, 但可能更注重研究质量或临床转化。



图 2 WOS 数据库肝纤维化研究国家合作图谱
Fig. 2 Map of national cooperation in liver fibrosis research from WOS database

表 1 英文文献发文量前 10 国家

Table 1 Top 10 countries in terms of publication volume of English literature

排名	发文国家	发文量/篇
1	中国	1 826
2	美国	311
3	韩国	238
4	埃及	190
5	日本	161
6	沙特阿拉伯	131
7	印度	131
8	英格兰	96
9	意大利	75
10	伊朗	68

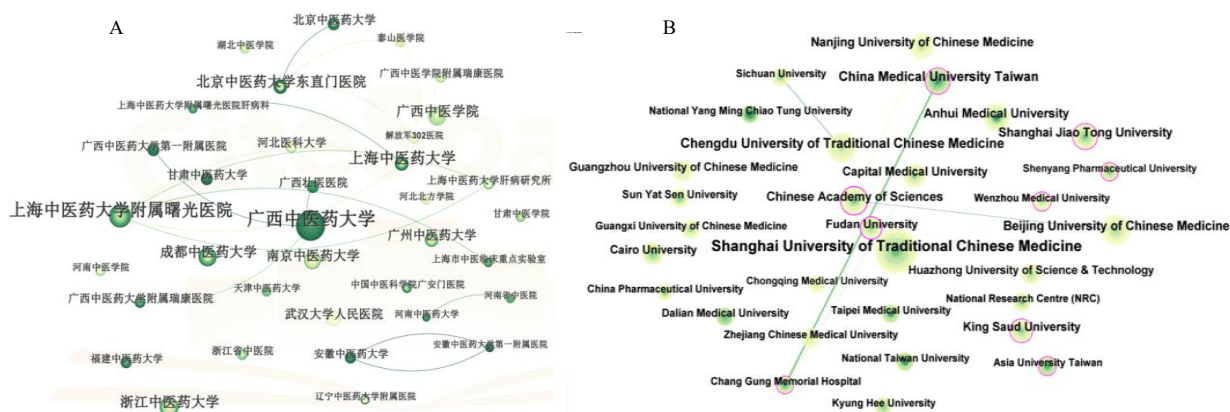


图 3 中文 (A)、英文 (B) 文献发文机构合作网络

Fig. 3 Co-operation network of publishing institutions in Chinese (A) and English (B) literature

广州、上海和北京，广西依托民族医药资源优势与基础研究实力，针对抗肝纤维化特色药材开展研究，催生出一大批民族药学科研究成果。广州的机构可能与广州医药集团合作，推动复方制剂（如扶正化瘀胶囊）相关论文产出。而上海、北京研究机构科研资质雄厚，在中医药基础和现代化研究等领域持续产出高水平成果。

2.3 机构发文与合作

使用 CiteSpace 软件对中英文文献的发文机构进行可视化对比分析，其中中文文献的研究机构合作网络见图 3。发文量排名前 10 的研究机构如表 2 所示。中文数据库排名前 5 的机构分别是广西中医药大学（78 篇）、上海中医药大学附属曙光医院（63 篇）、广西中医药大学第一附属医院（48 篇）、上海中医药大学（36 篇）和浙江中医药大学（34 篇）。英文文献研究结构网络包括 475 个节点、846 条连线，图中显示了发文量大于 25 的机构。排名前 5 的机构分别是 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine（上海中医药大学，155 篇）、Chengdu University of Traditional Chinese Medicine（成都中医药大学，76 篇）、China Pharmaceutical University（中国药科大学，72 篇）、Beijing University of Chinese Medicine（北京中医药大学，64 篇）和 Anhui Medical University（安徽医科大学，60 篇），英文文献发文机构前 9 均来自中国。

从合作情况来看，英文文献研究机构合作在于同一地区不同科研机构，如成都中医药大学和四川大学；中文文献研究机构合作较紧密，大部分是中医药大学及其附属医院之间合作，还有同一地区不同科研机构之间的合作。发文量较高的地区在广西、

2.4 作者合作分析

用 CiteSpace 6.2.6 对中英文文献发文作者进行可视化分析，中文文献发文作者共有 883 位，产生了 1 122 条合作连线。发文量排名前 10 位的作者见表 3，合作网络见图 4-A。刘成海、刘平、王振常、胡义扬、徐列明及严茂祥均超过 20 篇。合作图谱显示，中医药在肝纤维化领域研究已经形成了较明显

表 2 发文量排名前 10 的中英文文献发文机构

排名	中文文献发文机构	发文量/篇	英文文献发文机构	发文量/篇
1	广西中医药大学	78	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine	155
2	上海中医药大学附属曙光医院	63	Chengdu University of Traditional Chinese Medicine	76
3	广西中医药大学第一附属医院	48	China Pharmaceutical University	72
4	上海中医药大学	36	Beijing University of Chinese Medicine	64
5	浙江中医药大学	34	Anhui Medical University	60
6	成都中医药大学	30	Shanghai Jiao Tong University	54
7	北京中医药大学东直门医院	29	Nanjing University of Chinese Medicine	54
8	广西中医学院	29	Chinese Academy of Sciences	51
9	南京中医药大学	27	King Saud University	47
10	广州中医药大学	25	Fudan University	46

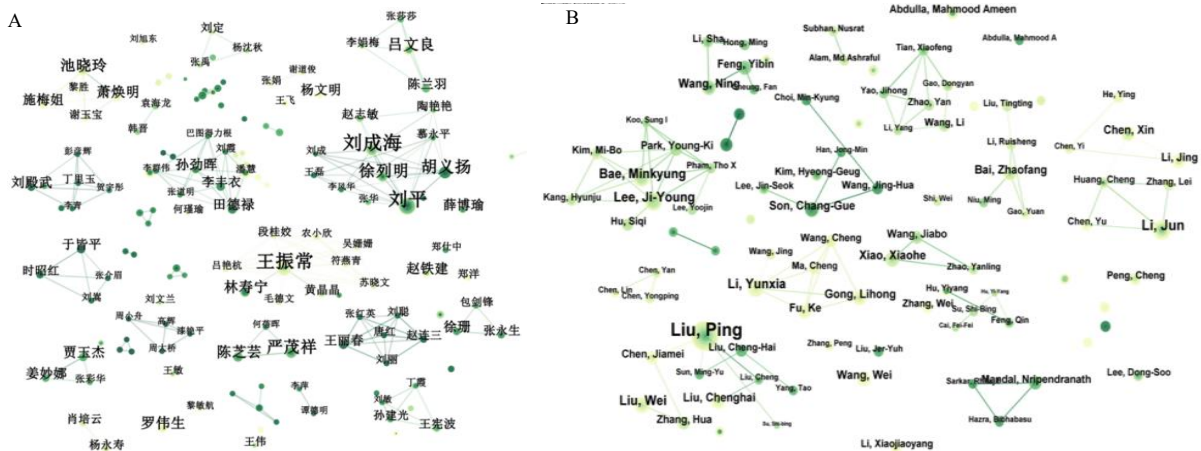


图 4 中文 (A)、英文 (B) 文献作者合作网络

Fig. 4 Co-operation network of authors in Chinese (A) and English (B) literature

的学者团队网络。以刘成海为主的研究团队，主要研究了中药抗肝纤维化的分子机制。如 HSCs 活化，研究中药（如丹参、黄芪、鳖甲等）及其有效成分（如丹参多酚酸、黄芪甲苷）通过抑制转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）、果蝇抗神经胶质瘤蛋白同源物（small mothers against decapentaplegic homolog，Smad）、核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等信号通路，减少 HSC 活化与胶原沉积；抗炎与免疫调节，探讨中药通过调节巨噬细胞极化、改善肝脏微环境，减轻炎症反应对纤维化的促进作用。徐列明、刘平团队研究主要聚焦于红景天苷和扶正化瘀方抗肝纤维化的分子机制，主要聚焦自噬和凋亡。联合抗病毒药物探索中药（如扶正化瘀方）联合恩替卡韦/替诺福韦对乙肝肝纤维化的协同疗效，强调“抗病毒+抗纤维化”双靶点治疗。王振常团队在 2012—2024 年

累计发表肝纤维化文献 57 篇，研究主要集中于纤柔化纤维颗粒和壮肝逐瘀煎抗肝纤维化的分子机制。英文文献发文量排名前 10 位的作者见表 3，合作网络见图 4-B。英文文献合作作者共有 746 位，产生了 1 013 条连线。其中 Liu Ping（刘平）、Li Jun（李军）发文超过 20 篇。刘平团队英文文献的研究主要还是集中在扶正化瘀方，近几年研究丹酚酸 B 抗肝纤维化的机制，异黄芪甲苷 I 抗胆汁淤积性肝病的分子机制。李军团队近年来的研究主要聚焦于肝纤维化和酒精性脂肪肝。例如，马鞭草苷减轻酒精相关性脂肪性肝炎的氧化应激和铁死亡；小檗碱通过单磷酸腺苷活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）和沉默调节蛋白 1（NAD-dependent deacetylase sirtuin-1，SIRT1）通路改善异常脂质代谢进而改善酒精相关性脂肪性肝炎。其他关于肝纤维化的研究主要聚焦线粒体自噬和 HSCs 活化。

表 3 中英文文献发文前 10 作者

Table 3 Top 10 authors in terms of publication volume of Chinese and English literature

排名	中文文献		英文文献	
	作者	发文量/篇	作者	发文量/篇
1	刘成海	44	Liu Ping	51
2	刘平	40	Li Jun	24
3	王振常	36	Lee Jiyoung	18
4	徐列明	29	Li Yunxia	18
5	胡义杨	27	Zhang Hua	17
6	陈芝芸	23	Liu Chenghai	17
7	严茂祥	21	Bae Minkyung	16
8	吕文良	21	Son Changgug	16
9	卢秉久	20	Park Youngki	15
10	池晓玲	19	Xiao Xiaohu	15

2.5 英文期刊年发文情况和高被引分析

期刊年度发文量分析可以帮助研究者更好地理解特定领域的研究现状和发展趋势，从而做出更准确的科研规划和决策。在 Bibliometrix 中导入原始文献，得到发文量排名前 10 期刊的历年发文趋势图（图 5），所有来源的累积发表数量都呈现出随时间增长的趋势，表明这些期刊和数据库在这段时间内发表的文献数量总体上呈上升趋势。排名前 5 的期刊分别是 *Journal of Ethnopharmacology*（《民族药理学杂志》）、*Frontiers in Pharmacology*（《药理学前沿》）、*Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*（《循证补充与替代医学》）、*Biomedical & Pharmacotherapy*（《生物医学与药物治

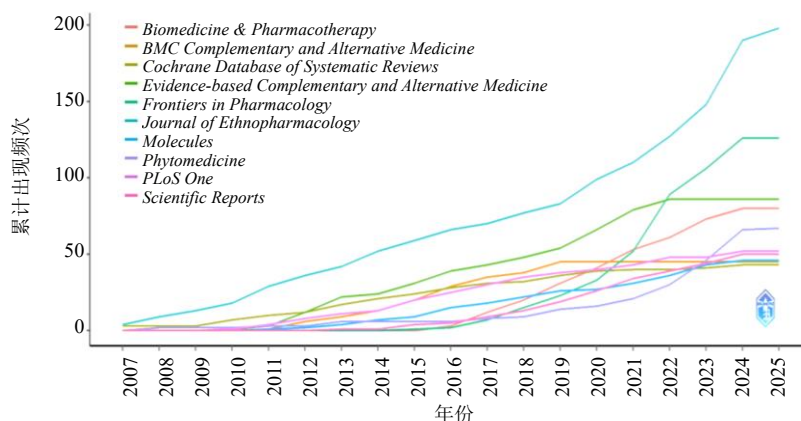


图 5 英文文献年发文前 10 的期刊

Fig. 5 Top 10 journals in terms of annual publications of English literature

疗》）及 *Phytomedicine*（《植物医学》）。*Journal of Ethnopharmacology* 增长速度最快，截至 2024 年，其累积发表数量接近 200 篇，*Frontiers in Pharmacology* 紧随其后，累积发表数量接近 150 篇。*Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 的累积发表数量排在第 3 位，2024 年累积发表数量略低于 150 篇。进一步证实了这些期刊在学术界的重要地位和对科研的指导价值。

高被引论文通常是在特定领域内具有重大影响的文献，分析这些文献有助于识别领域内的关键研究成果。图 6 展示了被引用次数最多的本地参考文献，即在特定研究领域或数据库中，这些文献被其他文献引用的次数。图 6 的横轴表示本地引用次数，纵轴列出了具体的参考文献。引用次数排名第 1 的文献 2005 年发表在 *Journal of Clinical Investigation*（《临床研究杂志》）的“Liver fibrosis”，

被引用 322 次，综述了肝纤维化发病机制、诊断和治疗的最新进展，总结了导致纤维化消退机制的最新数据。其次是 2008 年发表在 *Gastroenterology*（《胃肠病学》）上的题为“Mechanisms of hepatic fibrogenesis”的综述。引用 148 次，该综述主要总结了近年来肝纤维化研究的显著进展，包括不同纤维化细胞群体的识别、星状细胞在肝脏炎症和免疫中的调节作用、控制星状细胞活化的基因表达途径、疾病特异性纤维化途径的识别、肝脏巨噬细胞在纤维化消退中的作用，以及基质交联和瘢痕成熟对纤维化可逆性的影响。排名第 3 的是被引用 125 次发表在 *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*（《胃肠病学与肝病学》）上的题为“Mechanisms of hepatic stellate cell activation”的论文，该综述指出肝纤维化是慢性肝损伤导致的细胞外基质积累过程，其中 HSCs 的活化是关键因素。

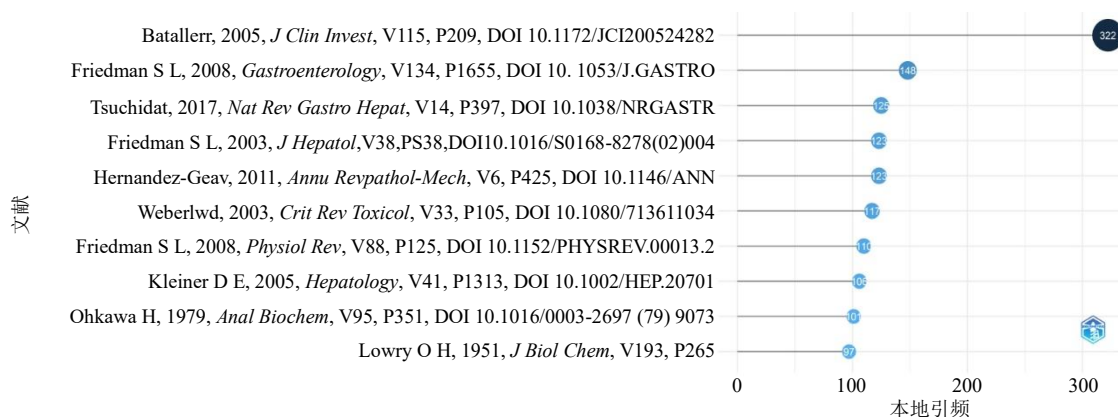


图 6 被引排名前 10 的文献

Fig. 6 Top 10 most highly cited literature

2.6 关键词

2.6.1 关键词共现 关键词共现可以通过分析高频词和关联词揭示研究主题的核心脉络与内在联系，辅助快速把握领域热点和发展趋势。中文文献关键词共现得到 717 个节点和 926 条连线（图 7-A），英文文献关键词共现分析获得 662 个节点和 1 074 条连线（图 7-B），出现频次前 10 位的关键词见表 4。中文文献关键词共现结果肝硬化（2 152 次）和肝硬化（277 次）占据主导，表明中文文献研究以疾病本身的病理分期（纤维化→肝硬化）为核心框架。肝炎（134 次）、慢性（125 次）、乙型（111 次）提示研究关注肝炎（如慢性乙型肝炎）作为肝纤维化的重要诱因。肝功能（129 次）反映指标监测在中文文献研究中的重要性。大鼠（188 次）高频出现，凸显动物实验，尤其是四氯化碳（carbon tetrachloride, CCl₄）模型的广泛应用；中药（183 次）、中医药（158 次）则强调传统草药复方或单体成分的抗纤维化研究特色。英文文献机制类词汇如“oxidative stress”（氧化应激，686 次）、“hepatic stellate cells”（肝星状细胞，345 次）、“inflammation”（炎症，322 次）占据高位，聚焦于 HSCs 活化、氧化应激及炎症通路等分子层面在肝纤维化中的应用；“expression”（表达，430 次）、“mechanisms”（机制，289 次）的高频出现，反映了基因和蛋白表达调控机制在肝纤维化研究中的重要性；“carbon tetrachloride”（四氯化碳，277 次）表明 CCl₄ 诱导的大鼠模型仍是肝纤维化的主要动物实验，这一点与中文文献相似；“extract”（提取，326 次）、“injury”（损伤，351 次）则反映天然产物提取物对肝纤维化和肝损伤的治疗。结合高频关键词发现，中文文献

节点比英文文献多，但连线较少。结合关键词密度图（图 8），中文文献高频次关键词相较于英文文献具有更高的中心性，表明中文文献针对中药在肝纤维化领域的研究主题更加突出。

2.6.2 关键词聚类分析 平均轮廓值（ S ）是聚类分析中评估网络结构同质性的核心量化指标，其计算基于样本的簇内相似性与簇间差异性的综合度量，该指标趋近于 1 时，表明聚类内部样本具有高度一致性且不同簇间分离显著。一般大于 0.7 则说明聚类结果可信，中文文献聚类模块值（ Q ）=0.880 5，英文文献 Q =0.722 7，均大于 0.3，表明二者聚类结果的网路结构是显著的。中英文文献聚类 S 分别为 0.943 0、0.871 6，均大于 0.7，表明聚类同质性强。中文文献平均轮廓值大于英文文献，说明中文文献的同质性强，由表 5 可见，中文文献标签#0 的节点最多，平均出现在 2013 年， S 最高（0.945）；其次是标签#13（细胞凋亡），早在 2009 年已有人研究， S =0.994。如表 6 所示，在英文文献中，节点最多的标签是#0（gut microbiota）、#1（liver diseases），包括 47 个节点；而 S 最高的是标签#5（traditional chinese medicine， S =0.994），其次是标签#13（network pharmacology， S =0.933），说明同质性较其他聚类好。

通过关键词共现图谱，运用对数似然率（log-likelihood ratio, LLR）算法实现了中英文文献关键词的聚类分析（图 9），中英文文献均形成了 14 个聚类标签。中文文献关键词聚类标签依次为#0（肝纤维化）、#1（中药治疗）、#2（肝细胞）、#3（IV 型胶原）、#4（作用机制）、#5（免疫组化）、#6（发病机制）、#7（铁死亡）、#8（炎症因子）、#9（肝硬化）、

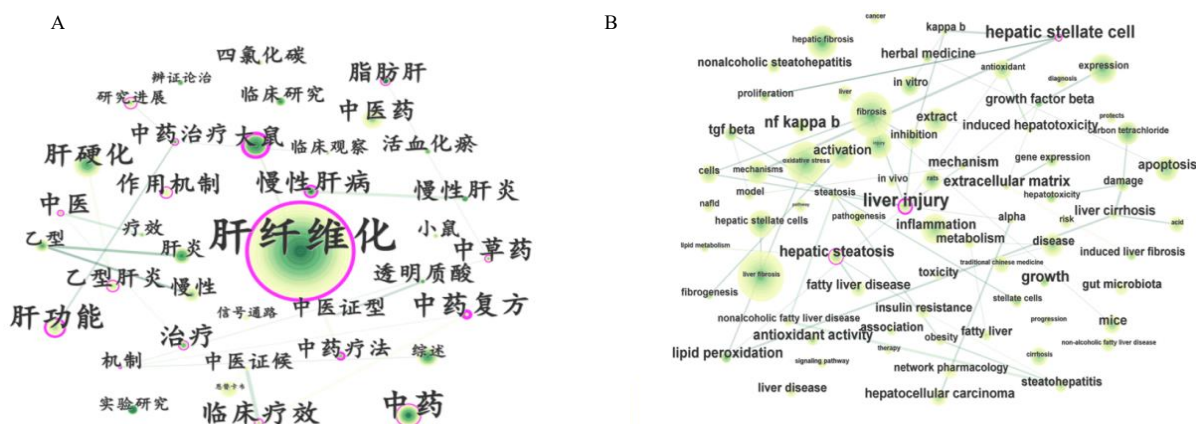


图 7 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词共现网络

Fig. 7 Co-occurrence networks of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

表 4 中英文文献排名前 10 高频关键词

Table 4 Top 10 most frequent keywords in Chinese and English literature

序号	中文文献		英文文献	
	关键词	频次	关键词	频次
1	肝纤维化	2 152	carbon tetrachloride	277
2	肝硬化	277	mechanisms	289
3	大鼠	188	inflammation	322
4	中药	183	extract	326
5	中医药	158	hepatic stellate cells	345
6	综述	144	injury	351
7	肝炎	134	expression	430
8	肝功能	129	oxidative stress	686
9	慢性	125	fibrosis	749
10	乙型	111	liver fibrosis	915

#10 (中药复方)、#11 (CCl₄)、#12 (慢性肝炎)、#13 (细胞凋亡)。英文文献关键词聚类标签依次为 #0 (gut microbiota, 肠道菌群)、#1 (liver diseases, 肝脏疾病)、#2 (TGF- β pathway, TGF- β 通路)、#3 (animal models, 动物模型)、#4 (matrix metalloproteinases, 基质金属蛋白酶)、#5 (traditional Chinese medicine, 中药)、#6 (insulin resistance, 胰岛素抵抗)、#7 (metabolic syndrome, 代谢综合征)、#8 (liver damage, 肝损伤)、#9 (non-alcoholic fatty liver diseases, 非酒精性脂肪性肝病)、#10 (oxidative stress, 氧化应激)、#11 (carbon tetrachloride, 四氯化碳)、#12 (network pharmacology, 网络药理学)、#13 (inflammation

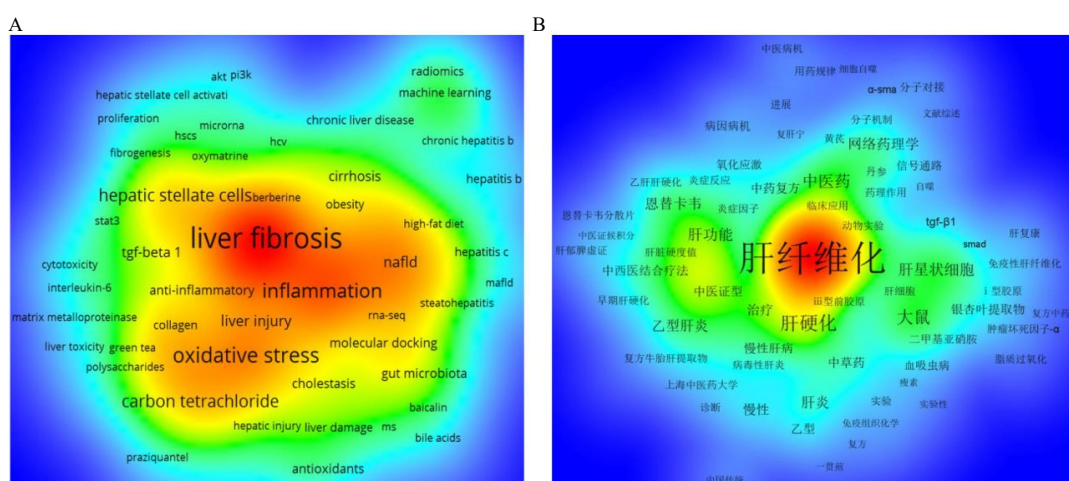


图 8 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词密度图

Fig. 8 Density maps of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

markers, 炎症标志物)。中英文关键词聚类都聚焦肝病发展过程, 如纤维化、硬化、损伤及慢性肝病

类型 (中文文献聚类#0、#9、#12, 英文文献聚类#1、#8、#9)。实验方法均使用 CCl₄ (中文文献聚类#11,

表 5 中文文献关键词聚类信息

Table 5 Clustering information of keywords in Chinese literature

编号	节点大小	聚类轮廓	年份	聚类标签	标签词 (LLR 算法)
0	101	1.000	2013	肝纤维化	学术; 网络药理; 网络药理学; 全自动生化分析仪; 肝纤维化
1	43	0.992	2014	中药治疗	美洲大蠊; 中医体质; 中药治疗; 余甘子; 凝血功能
2	37	0.951	2008	肝细胞	发病率; 良性病变; 生活水平; 隐源性; 肝细胞
3	34	0.951	2010	IV 型胶原	IV 型胶原; 前胶原; III 型胶原; 透明质酸; III 型前胶原
4	32	0.871	2010	作用机制	中药单体; 小鼠; 作用机制; 单体; 动物实验
5	32	0.931	2011	免疫组化	原位杂交; 中医病机; 免疫组化; 治法; HE 染色
6	30	0.964	2012	发病机制	发病机制; 三棱; 细胞因子; 临床经验; 信号转导
7	30	0.975	2007	铁死亡	铁; 铁死亡; 清热活血; 活血破瘀; 炒苦杏仁
8	30	0.993	2012	炎症因子	中国传统; 中药疗法; 炎症因子; 中国; 二至丸
9	29	0.986	2012	肝硬化	利加隆; 综述文献; 恩替卡韦; 肝硬化; 乙型肝炎
10	28	0.946	2015	中药复方	中药复方; 临床疗效; 中医证候; 证候; 疗效
11	27	0.979	2015	CCl ₄	学术; 学术性; 分子对接; CCl ₄ ; 分子机制
12	27	0.945	2009	慢性肝炎	慢性乙肝; 慢性肝病; 慢性肝炎; 重点实验室; FDA 批准
13	25	0.994	2009	细胞凋亡	细胞凋亡; 细胞增殖; 凋亡; 中草药; 草药

表 6 英文文献关键词聚类信息

Table 6 Clustering information of keywords in English literature

编号	节点大小	聚类轮廓	年份	聚类标签	标签词 (LLR 算法)
0	47	0.803	2010	gut microbiota	gut microbiota; induced nephrotoxicity; signal transducers; bellamia bengalensis; animal models
1	47	0.86	2014	liver diseases	liver diseases; diagnostic accuracy; enhanced liver; biochemical analyses Chinese herbal medicine
2	45	0.889	2016	TGF- β pathway	oxidative stress; bioactive compounds; salvia officinalis; lung fibrosis; TGF-beta pathway
3	44	0.869	2014	animal models	transforming growth; milleretal mycelium; animal models; Yinchon Wuling Powder; correlation analysis; gut microbiota
4	43	0.897	2017	matrix metalloproteinases	matrix metalloproteinases; matrix texture analysis; hepatic fibrosis; nonalcoholic fatty liver disease magnetic resonance
5	40	0.934	2017	traditional chinese medicine	nonalcoholic fatty liver disease; traditional chinese medicine; NLRP3 signalling pathway; Shenling Baizhu Powder
6	39	0.877	2016	insulin resistance	insulin resistance; extract; alcohol-induced hepatotoxicity; protocetrade acid; flavoparmelia caperata
7	39	0.836	2010	metabolic syndrome	metabolic syndrome; delta-like homologue; transforming growth factor; peroxisome proliferator-activated receptors gamma
8	38	0.884	2017	liver damage	carbon tetrachloride; risk assessment; magnetic resonance; liver damage; silibinin
9	34	0.868	2013	non-alcoholic fatty liver diseases	carnosic acid; animal models; non-alcoholic fatty liver diseases; fliver cancer; <i>Curcumae Rhizoma</i>
10	34	0.879	2017	oxidative stress	liver fibrosis; hepatic stellate cells; oxidative stress; Toll-like receptors; polygonum orientale
11	33	0.852	2010	carbon tetrachloride	liver fibrosis; liquid chromatography; ethyl caffeate; carbon tetrachloride; hepatoprotective effect
12	33	0.933	2015	network pharmacology	network pharmacology; molecular docking; alcoholic liver disease; differential analysis; liver fibrosis
13	30	0.901	2012	inflammation markers	liver fibrosis; angelica dahurica; matrix metalloproteinase-2; inflammation markers; hepatic stellate cell

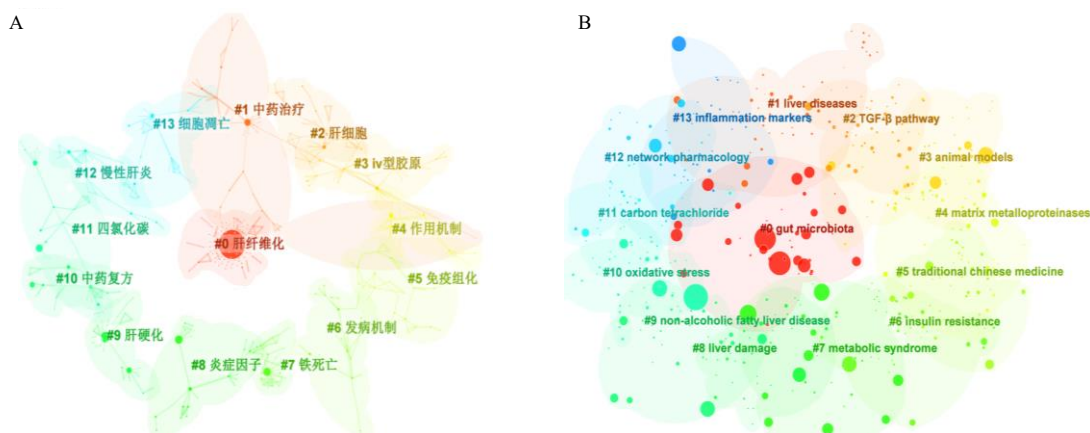


图 9 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词聚类

Fig. 9 Keyword clustering of Chinese (A) and English (B) literature

英文文献聚类#11) 诱导肝纤维化的动物模型, 分子机制与调控涉及中文文献聚类#4、#6、#8、#13, 英文文献聚类#2、#6、#10、#11。不同点在于中文文献关注铁死亡和细胞凋亡, 英文文献侧重于肠道菌群、胰岛素抵抗、氧化应激等机制, 中英文文献均强调炎症在肝纤维化中的关键作用。

2.6.3 关键词时间线和关键词突现分析 在关键词聚类图谱的基础上, 将高频关键词按时间维度分布映射至动态时间轴, 以年份为横坐标, 聚类标签为纵坐标, 运用 CiteSpace 软件分别对中英文文献进行关键词时间线图分析 (图 10), 揭示研究主题的演进路径、持续性热点及学科交叉轨迹。结果发现中文文献各聚类标签所含关键词主要分布于 2004—2010 年, 而英文文献聚类标签所含关键词则主要分布在 2010—2024 年, 分布较均匀。总体来看, 英文文献的关键词节点较中文文献多, 但是中文文献的持续时间长。中文文献聚类#1 (中药治疗)、#4 (作用机制)、#6 (发病机制)、#8 (炎症因子)、#11 (四氯化碳) 时间线延续长, 表明这些领域是现在和未来肝纤维化研究的热点。聚类#0 (肝纤维化) 包含的节点涵盖了较多的关键词。在英文文献中聚类#2 (TGF- β pathway, TGF- β 信号通路)、#3 (animal models, 动物模型)、#4 (matrix metalloproteinases, 基质金属蛋白酶)、#11 (carbon tetrachloride, 四氯化碳)、#12 (network pharmacology, 网络药理学) 持续时间较长。中英文文献都表明动物模型和发病机制方面的研究依然是现今和未来的研究热点。

关键词突现是科学计量学中用于识别学科动

态演化的核心方法, 可以捕捉研究热点、趋势拐点, 预测发展动向。突现图中“begin”和“end”分别表示突现词突现开始和结束时间, “strength”表示关键词的突现强度, 数值越大表示该关键词在短时间内被引用的频率激增越显著^[1]。中英文文献关键词突现图见图 11。中文文献关键词突现强度最高的是“恩替卡韦”, 突现持续时间为 2016—2024 年, 并持续保有较高突现强度, 表明针对恩替卡韦的相关研究继存已久并将持续作为研究热点而存在。作用机制 (突现强度 16.28, 2020—2024 年) 表示作用机制成为近年来肝纤维化研究的核心方向。英文文献突现关键词强度最高的是“网络药理学”突现持续时间为 2021—2024 年。表明在英文文献中网络药理学是近几年研究的重点。Gut microbiota (突现强度 15.61, 2021—2024 年) 提示肠道菌群与肝纤维化的关联研究兴起。中文文献早期关键词实验研究、脂肪肝、慢性肝病、慢性炎症集中于 2004—2010 年, 近年热点转向作用机制、分子对接等。英文文献早期关键词有 lipid peroxidation (脂质过氧化)、collagen(胶原)、rat liver (大鼠肝脏)、mice (小鼠) 近年转向 gut microbiota (肠道菌群)、network pharmacology (网络药理学)。综上, 中英文文献显示炎症、自噬、氧化应激、肠道菌群等病理生理机制还是目前肝纤维化研究的热点; 分子对接和网络药理学验证中药靶点可能是新兴趋势。

3 讨论

3.1 研究领域现状

本研究利用 CiteSpace、VOSviewer 软件对中国知网、WOS 等数据库 2004—2024 年中药在肝纤维

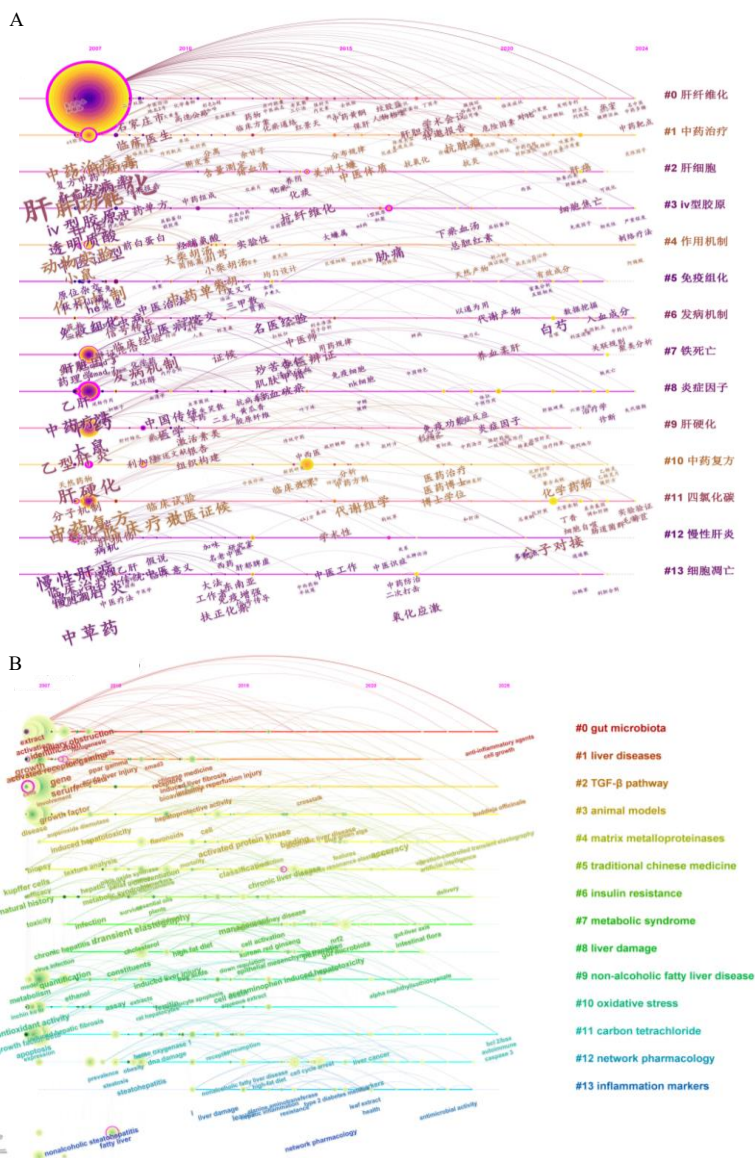


图 10 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词时间线图

Fig. 10 Timeline maps of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

在文献发表方面, 英文文献的数量和增长速度显著高于中文文献, 这一现象可能与高水平研究更倾向于发表在英文期刊有关。从国家分布来看, 中国以 1 608 篇的发量占据绝对优势, 并与其他国家保持着密切的科研合作。就作者和机构分布而言, 国内各中医药大学是主要的研究力量, 而国际上肝纤维化研究则以综合类大学为主导, 机构合作主要集中于同一地区的医院及其附属大学。值得注意的是, 上海中医药大学刘平教授在中英文文献发表方面均表现出突出的学术贡献。在科研合作网络方面, 中文文献作者间的合作密切程度较英文文献更高。期刊分析显示, *Journal of Ethnopharmacology* 是发表肝纤维化相关研究

最多的英文期刊, 其发文量和增长速度均居于领先地位, 其他主要收录期刊也均为中医药领域的重要出版物。引用次数排名第 1 的文献是 2005 年发表在 *Journal of Clinical Investigation* 的“Liver fibrosis”, 被引用 322 次, 综述了肝纤维化发病机制、诊断和治疗的最新进展。通过关键词聚类和时间线分析发现, 当前研究主要集中在动物模型构建和病理生理机制探讨 2 个方向。对于机制的研究主要聚焦炎症、氧化应激、自噬及凋亡等方面。在中药研究领域, 扶正化癥方、鳖甲煎丸等复方制剂以及丹参酮、姜黄素等单味药活性成分可能成为研究热点。这一研究趋势反映了肝纤维化研究正从基础向临床逐步转化的特征。

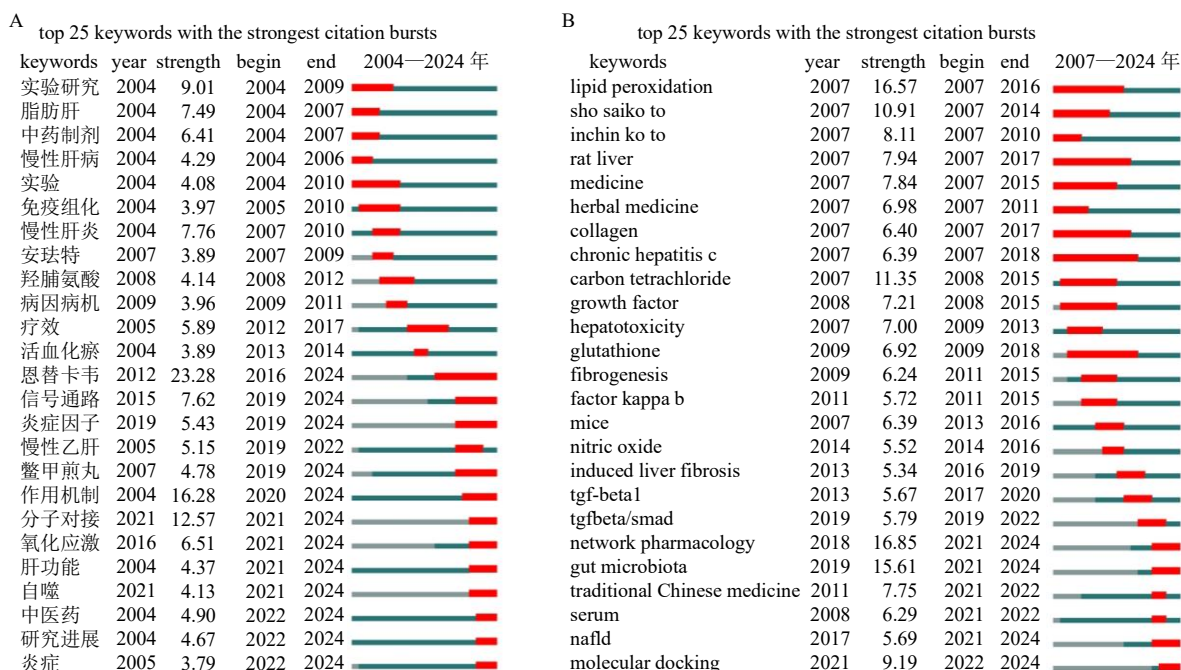


图 11 中文 (A) 和英文 (B) 文献关键词突现分析

Fig. 11 Emergence analysis of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

3.2 研究热点

通过对关键词的聚类分析发现，中英文文献研究均高度关注 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型这一经典实验体系。然而，在研究侧重点上，中文文献主要聚焦于铁死亡、炎症反应及细胞凋亡等病理机制，而英文文献则更倾向于探索肠道菌群失调、胰岛素抵抗及氧化应激等分子机制。值得注意的是，TGF- β /Smad 信号通路作为肝纤维化发生发展的核心通路，已成为近年来中药干预研究的热点靶点。关键词突现分析显示，2021—2024 年分子对接技术在中英文文献中均呈现显著的研究热度。具体而言，中文文献近期的研究主要围绕氧化应激调控、自噬机制、炎症反应及相关信号通路展开（图 12）。其中鳖甲煎丸和恩替卡韦成为最受关注的药物。这一趋势提示，恩替卡韦与中药的联合用药方案可能成为未来抗肝纤维化治疗的重要研究方向。与此同时，英文文献则更加强调分子对接技术、网络药理学及肠道菌群调控的整合研究，这表明计算模拟与实验验证相结合的研究范式有望成为揭示中药抗肝纤维化机制的新突破口。

3.3 中药抗肝纤维化的主要机制

3.3.1 炎症与肝纤维化 肝脏损伤后，白细胞迅速浸润肝实质，通过产生可溶性介质激活其他免疫细

胞和非实质细胞群，促进炎症和纤维化^[12]。研究表明，肝脏微环境中的免疫细胞群体（如巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、固有淋巴细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等）在不同病理状态下表现出显著的空间和功能异质性^[13-14]。先天性炎症反应的激活主要由 2 类分子模式触发：病原体相关分子模型（pathogen-associated molecular pattern, PAMPs）和损伤相关分子模型（damage-associated molecular pattern, DAMPs）。PAMPs 是病原体的保守成分，而 DAMPs 则在无菌性细胞损伤时释放。当 DAMPs 或 PAMPs 破坏免疫稳态时，会启动 1 型炎症反应，其特征为先天免疫细胞（如单核细胞和中性粒细胞）的募集与活化，以及促炎细胞因子包括 γ 干扰素（interferon-gamma, IFN- γ ）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）和 CC 趋化因子配体 2（C-C motif chemokine ligand 2, CCL₂）等的大量分泌，进而导致局部组织损伤^[15]。为重建稳态，机体随后启动 2 型炎症反应，通过 M₂ 型巨噬细胞、2 型固有淋巴细胞和自然杀伤细胞等释放 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子，促进组织修复^[16]。病原体相关分子

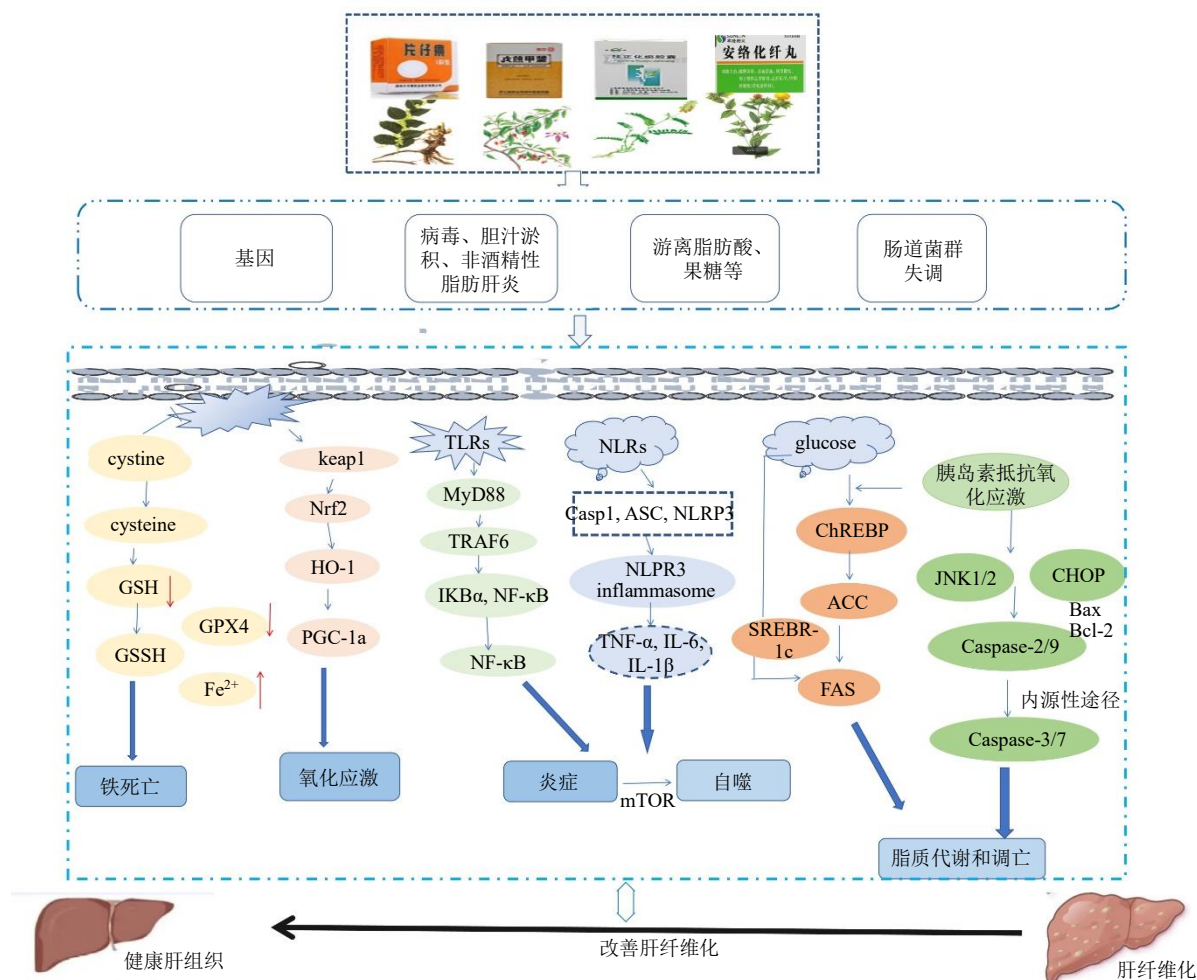


图 12 中药及中药复方抗肝纤维化机制

Fig. 12 Mechanism of traditional Chinese medicines and their compounds against liver fibrosis

模式和损伤相关分子模式可被多种模式识别受体 (multiple pattern recognition receptors, PRRs) 识别, 包括 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)。TLRs 以膜结合形式表达于免疫细胞及实质细胞表面, 而 NLRs 则作为胞内受体发挥作用^[17]。TLR 的激活通常依赖髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 信号通路, 驱动 IL-1、NF-κB 和 IL-6 等促炎因子的产生^[3]。

炎症反应是驱动纤维化发展的关键因素, 中药通过多靶点、多通路、多途径调控炎症微环境, 在抑制肝脏炎症方面展现出独特优势。例如, 扶正化癥方是用于治疗肝纤维化的中成药复方制剂, 多项体内及体外实验表明, 扶正化癥方通过抑制 HSCs 活化、减少炎症、保护肝细胞、抑制肝窦毛细血管形成和血管生成、促进细胞外基质降解和促进肝脏

再生而具有抗纤维化作用^[18]; 广西中医药大学研制的柔肝化癥颗粒能明显改善肝纤维化小鼠的肝组织病理变化, 机制研究显示其可能通过调控 NF-κB/信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路, 抑制炎症反应和纤维化进程^[19]。鳖甲煎丸源自《金匱要略》, 由鳖甲、柴胡、黄芩、桃仁等组成, 是治疗肝纤维化的经典复方^[20], 近几年, 对鳖甲煎丸的研究也越来越多; 刘洋等^[21]证明鳖甲煎丸可能通过降低 HSC-T6 细胞内 β-连环蛋白 (β-catenin) 的表达、调节 NF-κB 信号通路的激活状态, 并显著抑制其下游效应分子 TGF-β 和 TNF-α 的产生, 从而发挥抗肝纤维化作用, 这可能是鳖甲煎丸抑制 HSCs 增殖、活化的重要分子机制之一。罗继娜等^[22]发现铁皮石斛粗多糖通过下调 TGF-β1 诱导的 NF-κB 信号通路显著改善 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化。另外, 已上市的扶正化癥胶囊、复方鳖甲软肝

片、安络化纤丸和大黄廑虫丸也能够通过减轻肝脏炎症逆转肝纤维化、肝硬化,但其调控肝脏炎症及免疫的机制尚待进一步探索^[23]。

一些化合物和重要单体在抗肝纤维化方面展现出很好的效果。连翘中的木脂素通过抑制多种促纤维化因子、调节多种炎症因子和抑制无翅型 MMTV 整合位点家族(wingless/integrated, Wnt)、 β -catenin 通路来抑制 HSCs 活化和胶原蛋白积累^[24]。苏悦等^[25]通过体外大鼠模型证明实验表明,黄芪甲苷通过 C-X-C 基序趋化因子配体 12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)、C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)信号传导和硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)、NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症通路,有效抑制 HSCs 活化,从而改善 CCl₄ 和乙醇共同诱导的大鼠肝纤维化损伤。另外,青蒿琥酯、槲皮素等通过鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 刺激活性多肽(guanine nucleotide-binding protein, α stimulating activity polypeptide, GNAS)/STAT3 通路调节炎症反应来改善肝脏纤维化^[26-27]。

3.3.2 凋亡与肝纤维化 细胞死亡是机体清除受损或衰老细胞的重要生理过程,其形式多样,既包括由遗传程序调控的细胞凋亡、焦亡、自噬和坏死性凋亡等程序性死亡方式,也包含由代谢紊乱诱发的铁死亡等非程序性死亡途径^[28]。研究表明,肝纤维化的发生发展与多种细胞死亡机制密切相关,这些死亡途径通过调控 HSCs、肝细胞等多种参与纤维化的细胞类型而影响疾病进程。而诱导 HSCs 凋亡或使其失活是促进肝纤维化修复的重要手段。HSCs 凋亡涉及多种机制:死亡受体介导的途径半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)和 Caspase-8 的激活,促凋亡蛋白如肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, p53)和 Bcl-2 的上调,以及肝相关自然杀伤细胞激活^[14]。最新研究发现,多种中药活性成分及复方制剂可通过精准调控细胞死亡过程,从而促进肝纤维化的逆转,这为肝纤维化的治疗提供了新的研究方向^[29]。

柚皮素可抑制 HSCs 活化并诱导其凋亡,其机制可能与抑制转化生长因子- β -激活激酶 1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)磷酸化及下调磷酸化(phosphorylation, p)-c-Jun 氨基末端激酶

(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p-细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号有关^[30]。川陈皮素可显著减少肝脂肪变性、脂质积累和肝细胞凋亡,这是通过调节肝脏氧化应激和线粒体功能障碍来限制肝细胞的凋亡并减轻非酒精性脂肪性肝炎导致的肝纤维化^[31]。白藜芦醇可能通过调控 miR-190a-5p/肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)信号轴来减少肝细胞凋亡并改善纤维化进程。此外,该成分能够明显下调内质网应激标志蛋白 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的表达,抑制 Caspase 家族蛋白(包括 Caspase-3、Caspase-7 和 Caspase-1)的活化,同时促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达上调,从而发挥肝脏保护及抗纤维化作用^[32]。另外,白藜芦醇可以通过沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)和 JNK 信号通路,以剂量相关性方式诱导活化的 HSCs 凋亡并抑制 HSCs 活化^[33]。丹酚酸 A 通过抑制 PI3K/Akt/雷帕霉素机制靶标(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路的级联活化,有效抑制 HSCs 的活化过程及其介导的细胞外基质生成而改善肝纤维化。此外,该化合物还能调控 Bcl-2/Bax 平衡,抑制 Caspase-3 的活化,从而发挥抗肝细胞凋亡作用^[34]。另外,Chen 等^[35]首次证明灵芝多糖通过靶向 TGF- β /Smad 信号介导的炎症、细胞凋亡、细胞周期和细胞外基质受体相互作用来抑制 HSC 活化和肝纤维化。双氢青蒿素可以通过 miR-29b-3p/血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)轴抑制 HSCs 活化并促进 aHSCs 凋亡。还可以通过 PI3K/Akt 通路诱导 HSCs 凋亡,从而预防胆管结扎大鼠肝纤维化^[36-37]。

一些中药复方制剂也可以调节细胞凋亡相关基因和细胞因子的活性,抑制肝细胞凋亡,从而减轻肝纤维化。茵陈蒿汤通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)-C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)-生长阻滞与 DNA 损伤诱导蛋白 34(growth arrest and DNA damage-inducible protein 34, GADD34)通路的激活和下调 Bax/Bcl-2 改善肝功能并减少肝细胞凋亡^[38]。片仔癀通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制 HSCs 的激活,调节 Bcl-2 家族蛋白的表达缓解 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化^[39]。

3.3.3 自噬与肝纤维化 细胞自噬是一种重要的

胞内降解机制,其通过形成特殊的双层膜囊泡结构,错误折叠蛋白质或外源病原体等成分,最终与溶酶体融合实现这些物质的分解与再利用^[40]。这一高度保守的机制既为细胞提供应急营养和能量,也维持内环境稳定,在发育、免疫及对抗衰老、神经退行性疾病和癌症中起关键作用^[40-41]。自噬的失调与多种疾病密切相关,其调控机制已成为生命科学与医学研究的重要领域。自噬是维持实质细胞(肝细胞)和非实质细胞(星状细胞、窦内皮细胞、库普弗细胞)肝脏稳态的关键机制^[42]。一方面,自噬激活通过各种桥接信号通路,与肝纤维化进展呈正相关,包括 PI3K/Akt/mTOR、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)/TGF- β /Smads 和 β -抑制蛋白 1(β -arrestin 1)/糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)/蜗牛家族转录抑制因子(snail family transcriptional repressor, SNAIL)。自噬激活可能通过促进胆管反应、HSCs 活化及肝脂质分解代谢等途径加剧肝纤维化。另一方面,自噬的发生可以通过抑制 HSC 活化和促炎细胞因子分泌以及促进肝损伤再生来预防肝纤维化^[43]。

Tan 等^[44]在体外肝纤维化小鼠模型中评估了小檗碱对活化 HSCs 自噬和细胞凋亡的影响。小檗碱通过减少胶原蛋白沉积、炎性细胞浸润以及纤维化标志物羟脯氨酸、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和胶原蛋白 1(type I collagen, Col.I)以及自噬标志物微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3(microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3)的表达来改善小鼠肝纤维化。另外,姜黄素可由氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)通路活化,显著降低肝细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累及氧化损伤,同时通过调控 AMPK 与 PI3K/Akt/mTOR 两大关键信号网络的交互作用,有效增强肝细胞自噬活性^[45]。人参皂苷 Rg₃ 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制 HSCs 自噬,减轻炎症反应和胶原沉积,从而发挥抗肝纤维化作用^[46]。桔梗素 D 诱导 HSCs 凋亡和自噬。它增加了凋亡蛋白的表达水平,以及自噬相关蛋白通路,如 LC3II、Bcl-2 相互作用蛋白 1(Bcl-2-interacting protein 1, Beclin1)。进一步研究发现桔梗素 D 促进了 JNK 和 c-Jun 的磷酸化。这表明桔梗素 D 通过调节 JNK/c-JUN 信号通路减弱 HSCs 的激活和肝纤维化的发

展,这被称为自噬/细胞凋亡发生的上游^[47]。丹酚酸 B 通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/JNK/p38 MAPK 信号通路,显著降低 TGF- β 1 诱导的 HSCs 自噬(LC3BII)和活化 α -SMA、Col.I),从而发挥抗肝纤维化作用,是一种潜在的抗纤维化治疗药物^[48]。红景天苷、和厚朴酚也被证明可以通过 TGF- β 1/Smad 信号通路调节自噬,影响 HSCs 的活化和肝纤维化^[49]。类黄酮化合物二氢杨梅素在高脂饮食喂养大鼠和 PA 处理的肝细胞中 AMPK 水平及其下游靶标过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)和 PPAR α 的表达降低,通过二氢杨梅素处理逆转。这表明 AMPK/PGC-1 α 和 PPAR α 敲低降低了对肝脏自噬、胰岛素抵抗和肝脂质积累的影响^[50]。

一些中药复方制剂也可以调节细胞自噬亡相关基因和细胞因子的活性^[51],扶正化瘀方能显著降低 HSCs 活化标志物 α -SMA 和 I 型胶原表达,其作用机制可能与拮抗雷帕霉素诱导的自噬(降低 LC3B II 表达)有关^[52]。柔肝化纤颗粒可抑制肝纤维化,作用机制可能涉及下调 miR-135a 的表达水平,从而激活叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1, FOXO1)/PTE 诱导假定激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)信号轴,这一过程能够增强线粒体自噬,减轻氧化损伤,同时抑制 TGF- β 1/Smad2 信号通路的激活^[53-54]。

3.3.4 肠道菌群与肝纤维化 肠道菌群及其代谢产物直接或间接调节肝脏基因表达,导致肠-肝轴不平衡,从而导致肝纤维化^[55]。一方面,菌群紊乱导致肠屏障损伤,促使内毒素即脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)经门静脉入肝,通过 TLR4/NF- κ B 通路激活 HSCs,促进胶原沉积;另一方面,菌群代谢产物(如短链脂肪酸、次级胆汁酸)通过调节免疫稳态(和细胞自噬抑制纤维化。临床研究表明,肝纤维化患者存在拟杆菌门减少、变形菌门增多的特征性改变,而靶向菌群干预(如益生菌、粪菌移植)可恢复微生态平衡并减轻纤维化^[56]。中药通过多组分协同作用调控“肠-肝轴”:①重塑肠道菌群生态;②调节菌群代谢物(如短链脂肪酸、胆汁酸)水平;③修复肠屏障功能。这种多靶点干预策略较单一菌群调控更具系统性和治疗优势。

苦参碱通过恢复菌群平衡并上调肝脏 HSP72 表达,抑制 TGF- β 1 介导的炎症反应和上皮-间充质转化进程,从而显著缓解 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化,揭示“肠道菌群-肝脏 HSP72”轴是其关键作用机制^[57]。青光花萜素 A 可显著降低肝脏病理性肝损伤和胶原沉积。此外,还观察到肝病中拟杆菌门和厚壁菌门的比例增加,总之,明显减轻了 CCl₄ 诱导的肝纤维化并改善了相关的肠道微生物群失衡^[58]。肠道菌群分析显示,用艾蒿乙醇提取物处理后,乙醇醋酸菌丰度显著降低,其功能通路与非酒精性脂肪肝/纤维化标志物显著相关^[59]。连翘苷 A 通过增加短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)产量,修复肠屏障功能(回肠紧密连接蛋白表达增加)来调节肠道菌群平衡,还可以调控胆汁酸代谢相关基因,纠正粪便胆汁酸分布异常^[60]。桑黄孔菌提取物通过抑制 HSC 活化和胶原蛋白沉积,重塑肠道菌群稳态和代谢失衡来改善 CCl₄ 有诱导的小鼠肝纤维化,可以富集变形菌门(Parasutterella)和放线菌门(Olsenella)的丰度,减弱肝纤维化中的肝细胞铁死亡,并表现出核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)信号通路的上调^[61]。

一些汤剂方剂也可以通过调节肠道菌群改善肝纤维化。大承气汤可显著改善 CCl₄ 诱导小鼠的纤维化和炎症反应,减轻肠漏,下调肠道血管屏障损伤,缓解肝肠杆菌易位,恢复肠道稳态,通过 Wnt/ β -catenin 通路维持肠道血管屏障稳态,减少固有层中髓系细胞的浸润^[62]。柴胡桂枝干姜汤通过多靶点协同作用显著改善蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠肝损伤和纤维化,通过重塑菌群结构,修复肠屏障^[63]。

3.3.5 氧化应激与肝纤维化 氧化应激是肝纤维化发生发展的关键机制之一。在肝损伤过程中,过量产生的活性氧可激活 HSCs,促使其向肌成纤维细胞转化,并持续分泌细胞外基质,导致肝脏纤维化瘢痕形成。同时,ROS 还会引起肝细胞代谢紊乱,破坏其结构与功能,进一步加剧纤维化进程^[64]。研究表明,肝纤维化发生时,肝组织中的氧化损伤标志物活性降低,提示氧化-抗氧化系统失衡。然而,通过天然抗氧化剂或中药活性成分干预可激活 Nrf2 信号通路,上调血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、NAD(P)H 醌脱氢酶 1 [NAD(P)H quinone

dehydrogenase 1, NQO1] 等抗氧化酶的表达,有效清除过量 ROS,恢复氧化还原稳态,从而减轻肝脏氧化损伤并延缓肝纤维化进展^[65]。

黄芪甲苷可以减轻因 H₂O₂ 刺激造成的 HSC-T6 氧化应激反应,减少氧化应激产物产生及胶原纤维沉积,从而达到抗肝纤维化的目的,其作用机制可能与调节 Sirt1/Nrf2/HO-1 信号通路有关^[66]。大黄素甲醚可以改善肝纤维化大鼠的肝功能及氧化应激指标,减轻肝纤维化程度,其机制可能与调控 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2 信号通路有关^[67]。慈姑多糖通过在肝脏氧化应激期间通过 Nrf2/HO-1 信号通路干扰花生四烯酸代谢对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝起到预防性保护作用,从而改善肝纤维化^[68]。灯盏花素通过降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠血清 ALT、AST 及肝组织 MDA 水平,增强 SOD、GSH-Px 活性和 Nrf2/HO-1 表达,减少胶原沉积,其作用机制涉及抑制 TGF- β 1/Smad2/ERK1 通路减轻纤维化及调控 Keap1/Nrf2/HO-1 通路缓解氧化应激^[69]。

一些中药复方也可以通过氧化应激改善肝纤维化,健脾柔肝汤从 Nrf2/HO-1 信号通路介导的铁死亡角度,通过评估肝功能指标、氧化应激水平和肝纤维化指标,发现而 FTH1、GPX4 及 Nrf2、HO-1 蛋白的阳性表达均降低,与 CCl₄ 组比较,各剂量组大鼠的血清 ALT、AST 和 MDA、Fe²⁺ 水平及肝组织中 α -SMA、Collagen-I 及 ACSL4、TFR1 蛋白含量均降低,高剂量组较为明显,这表明健脾柔肝汤能够通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来改善肝脏功能^[70]。另外,蒿鳖养阴软坚方、银黄颗粒都可以通过通过调控 Nrf2 信号通路,改善肝脏氧化应激,抑制炎症反应,从而阻止肝纤维化的发生^[71]。

4 结论与展望

本研究基于文献计量学方法对中医药抗肝纤维化研究进展进行了系统性可视化分析,结果显示当前研究热点主要聚焦于中药活性成分(包括单体化合物和提取物)、复方汤剂及经典名方的药理机制探索,相关研究持续保持高度活跃态势,其中我国在该领域仍处于国际领先地位。从研究内容来看,学术关注点集中于炎症反应调控、肠道微生态平衡、细胞凋亡及细胞自噬等关键病理环节,分子对接技术和网络药理学的中药靶点预测与验证可能成为新兴研究方向。目前,中药治疗或干预肝纤

维化的临床研究依然较少。主要的临床研究集中在中药复方联合恩替卡韦或其他化学药的临床观察研究。展望未来,亟需通过跨学科、跨区域的深度协同创新。未来研究可整合多维度干预策略(包括基因过表达/敲除、RNA 干扰介导的基因沉默、药理学调控手段阻断剂/激动剂干预、免疫学方法如细胞过继转移以及微生物组干预技术如粪菌移植等)系统验证目标表型及其分子机制。在获得稳定表型的基础上,应进一步运用多组学联合分析(转录组-蛋白组-代谢组),全面解析调控该表型的上游信号触发机制和下游效应通路网络。另外,建议未来开展多中心、大样本的随机对照试验,进一步验证中药有效成分及复方在肝纤维化治疗中的临床疗效与安全性,推动其从基础研究向临床转化,为中西医结合抗肝纤维化提供更高级别的循证医学证据和个体化治疗策略。通过上述系统性研究策略,将有助于深入阐明中药多组分-多通路-多靶点的协同作用机制,不仅能为肝纤维化治疗提供新的科学依据,也将促进中医药理论的现代化阐释和国际认可,最终推动中医药在肝纤维化治疗领域的国际化进程,为全球肝病防治贡献智慧和方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(7): 1439-1455.
- [2] Sultana M, Islam M A, Khairnar R, et al. A guide to pathophysiology, signaling pathways, and preclinical models of liver fibrosis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2025, 598: 112448.
- [3] Taru V, Szabo G, Mehal W, et al. Inflammasomes in chronic liver disease: Hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(5): 895-910.
- [4] 黄丽玲, 吴春城, 唐金模, 等. 肝纤维化中医辨证论治研究现状 [J]. *医学信息*, 2022, 35(7): 19-21.
- [5] 徐列明. 《肝纤维化中西医结合诊疗指南 (2019 年版)》解读 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(3): 29-31.
- [6] 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.
- [7] 凌金忠, 李珊珊, 朱国旗, 等. 人参的文献计量学研究: 热点与趋势分析 [J]. *中草药*, 2024, 55(17): 5952-5963.
- [8] 邓清月, 吕芳, 董英, 等. 枸杞多糖中医药研究概况: 文献计量学分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 2852-2862.
- [9] 罗瑜, 蒋谷芬, 谢冰婵, 等. 基于 CiteSpace 的柴胡疏肝散的可视化分析 [J]. *中国医药科学*, 2023, 13(13): 99-103.
- [10] 袁楚桥, 邓君竹, 黄倩倩, 等. 恩替卡韦联用 3 种中药治疗慢性乙型肝炎纤维化效益风险评价 [J]. *中草药*, 2022, 53(8): 2449-2459.
- [11] 刘成娟, 黄盛洁, 杜瑞姣, 等. 基于 CiteSpace 对红景天研究进展的可视化分析 [J]. *中南药学*, 2022, 20(5): 1192-1197.
- [12] Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 306-321.
- [13] Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver: From homeostasis to disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(2): 88-110.
- [14] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [15] Hossain M, Kubers P. Innate immune cells orchestrate the repair of sterile injury in the liver and beyond [J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(6): 831-841.
- [16] Gieseck R L 3rd, Wilson M S, Wynn T A. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(1): 62-76.
- [17] Schuster S, Cabrera D, Arrese M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(6): 349-364.
- [18] Zhou X X, Fu Y D, Chen J M, et al. Progress in clinical and basic research of Fuzheng Huayu Formula for the treatment of liver fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118018.
- [19] 葛阳, 岳晓蕾, 张冰玉, 等. 柔肝化纤颗粒调控 NF- κ B/STAT3 信号通路抗肝纤维化小鼠的机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(3): 401-407.
- [20] 黄晶晶, 钟瑞熙, 朱荣火, 等. 《金匱要略》鳖甲煎丸研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(4): 15-19.
- [21] 刘洋, 何春雨, 李彤, 等. 鳖甲煎丸通过 HIF-1 α /NF- κ 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.
- [22] 罗继娜, 许颖, 范钦, 等. 铁皮石斛粗多糖调控 NF- κ B 信号通路抗肝纤维化作用及其超声评价 [J/OL]. *中药药理与临床*, (2025-03-04) [2025-08-04]. doi: 10.13412/j.cnki.zyyj.20250303.007
- [23] 张鹏, 郑世豪, 苟思媛, 等. 中药复方逆转肝纤维化及早期肝硬化的作用机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(9): 1873-1879.
- [24] Wang C, Zhang S L, Li Y Z, et al. Phillygenin inhibits TGF- β 1-induced hepatic stellate cell activation and

- inflammation: Regulation of the Bax/Bcl-2 and Wnt/ β -catenin pathways [J]. *Inflammation*, 2024, 47(4): 1403-1422.
- [25] 苏悦, 宋虹霏, 王鑫, 等. 黄芪甲苷经 CXCL12/CXCR4 信号轴及 TXNIP/NLRP3 炎症体路径抗肝纤维化的机制研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2453-2461.
- [26] Jiang X, Liu Z, You H, *et al.* Quercetin-primed BMSC-derived extracellular vesicles ameliorate chronic liver damage through miR-136-5p and GNAS/STAT3 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(pt b): 113162.
- [27] Zhu M T, Wang Y, Han J W, *et al.* Artesunate exerts organ- and tissue-protective effects by regulating oxidative stress, inflammation, autophagy, apoptosis, and fibrosis: A review of evidence and mechanisms [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(6): 686.
- [28] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, *et al.* Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [29] 赵芯, 牛群, 董海舰, 等. 中药调控细胞死亡治疗肝纤维化的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(3): 1016-1027.
- [30] Ma Z J, Yue S S, Qin B Y, *et al.* Naringenin ameliorates MASH fibrosis via regulating TAK1/MAPK/FoxO3a-mediated apoptosis in the activated hepatic stellate cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 734: 150732.
- [31] Li S Y, Li X, Chen F Y, *et al.* Nobiletin mitigates hepatocytes death, liver inflammation, and fibrosis in a murine model of NASH through modulating hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 100: 108888.
- [32] Liang F Y, Xu X Z, Tu Y Y. Resveratrol inhibited hepatocyte apoptosis and alleviated liver fibrosis through miR-190a-5p/HGF axis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 57: 116593.
- [33] Zhang J, Ping J, Jiang N, *et al.* Resveratrol inhibits hepatic stellate cell activation by regulating autophagy and apoptosis through the SIRT1 and JNK signaling pathways [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14463.
- [34] Wang R, Song F X, Li S N, *et al.* Salvianolic acid A attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR, Bcl-2/Bax and Caspase-3/cleaved Caspase-3 signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1889-1900.
- [35] Chen C J, Chen J J, Wang Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide inhibits HSC activation and liver fibrosis via targeting inflammation, apoptosis, cell cycle, and ECM-receptor interaction mediated by TGF- β /Smad signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154626.
- [36] Chen Q, Chen L Y, Wu X F, *et al.* Dihydroartemisinin prevents liver fibrosis in bile duct ligated rats by inducing hepatic stellate cell apoptosis through modulating the PI3K/Akt pathway [J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(3): 220-231.
- [37] Huan S, Sun S M, Song S L, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits the activation and proliferation of hepatic stellate cells by regulating miR-29b-3p [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(5): 40.
- [38] Wu Y L, Li Z L, Zhang X B, *et al.* Yinchenhao decoction attenuates obstructive jaundice-induced liver injury and hepatocyte apoptosis by suppressing protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase-induced pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(41): 6205-6221.
- [39] Jiang M J, Huang C M, Wu Q, *et al.* Sini San ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in mice by inhibiting AKT-mediated hepatocyte apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 115965.
- [40] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [41] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [42] Hazari Y, Bravo-San Pedro J M, Hetz C, *et al.* Autophagy in hepatic adaptation to stress [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 183-196.
- [43] Fan G F, Li F H, Wang P, *et al.* Natural-product-mediated autophagy in the treatment of various liver diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15109.
- [44] Tan Y H, Li C, Zhou J L, *et al.* Berberine attenuates liver fibrosis by autophagy inhibition triggering apoptosis via the miR-30a-5p/ATG5 axis [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 427(2): 113600.
- [45] Kong D S, Zhang Z L, Chen L P, *et al.* Curcumin blunts epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes to alleviate hepatic fibrosis through regulating oxidative stress and autophagy [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101600.
- [46] Liu X X, Mi X J, Wang Z, *et al.* Ginsenoside Rg₃ promotes regression from hepatic fibrosis through reducing inflammation-mediated autophagy signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 454.
- [47] Liu Y M, Cong S, Cheng Z, *et al.* Platycodin D alleviates liver fibrosis and activation of hepatic stellate cells by regulating JNK/c-JUN signal pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 876: 172946.
- [48] Jiang N, Zhang J, Ping J, *et al.* Salvianolic acid B inhibits autophagy and activation of hepatic stellate cells induced by TGF- β 1 by downregulating the MAPK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 938856.
- [49] Feng J, Chen K, Xia Y J, *et al.* Salidroside ameliorates

- autophagy and activation of hepatic stellate cells in mice via NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1837-1853.
- [50] Yang Y, Qiu W, Xiao J Y, *et al*. Dihydromyricetin ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance via AMPK/PGC-1 α and PPAR α -mediated autophagy pathway [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 309.
- [51] 王李俊, 李雄英, 万军, 等. 消癥丸对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化治疗作用 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7359-7364.
- [52] 黄丽雯, 姜楠, 平晶, 等. 扶正化瘀方通过抑制自噬抗小鼠肝纤维化的机制研究 [J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(8): 621-627.
- [53] 劳慧霞, 吴姗姗, 王振常, 等. 柔肝化纤颗粒依赖 miR-135a/FOXO1 通路调控线粒体自噬抑制大鼠肝纤维化进程 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(4): 957-964.
- [54] 张文富, 吴姗姗, 戴铭, 等. 基于 miR-135a/FOXO1/PINK1 通路探讨柔肝化纤颗粒调控线粒体自噬抑制肝星状细胞活化的机制 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 30-34.
- [55] Tripathi A, Debelius J, Brenner D A, *et al*. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 397-411.
- [56] Shah Y R, Ali H, Tiwari A, *et al*. Role of fecal microbiota transplant in management of hepatic encephalopathy: Current trends and future directions [J]. *World J Hepatol*, 2024, 16(1): 17-32.
- [57] Zhu J Y, Li B, Fang W M, *et al*. Oral matrine alleviates CCl₄-induced liver fibrosis via preserved HSP72 from modulated gut microbiota [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117262.
- [58] Qu R, Zhang W, Ma Z, *et al*. Glaucocalyxin A attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and improves the associated gut microbiota imbalance [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102(1): 51-64.
- [59] Erdenebileg S, Kim M, Nam Y, *et al*. *Artemisia argyi* ethanol extract ameliorates nonalcoholic steatohepatitis-induced liver fibrosis by modulating gut microbiota and hepatic signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118415.
- [60] Fu K, Ma C, Wang C, *et al*. Forsythiaside A alleviated carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by modulating gut microbiota composition to increase short-chain fatty acids and restoring bile acids metabolism disorder [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113185.
- [61] Gao S Q, Wang X X, Xu Q Y, *et al*. Total *Sanghuangporus vaninii* extract inhibits hepatocyte ferroptosis and intestinal microbiota disturbance to attenuate liver fibrosis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 345: 119571.
- [62] Wang S H, Li J X, Shang L R, *et al*. Dachengqi decoction ameliorated liver injury in liver fibrosis mice by maintaining gut vascular barrier integrity [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156272.
- [63] Wu H, Lou T Y, Pan M X, *et al*. Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction attenuates nonalcoholic steatohepatitis by enhancing intestinal barrier integrity and ameliorating PPAR α mediated lipotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117841.
- [64] Roehlen N, Crouch E, Baumert T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [65] 刘雅妮, 郭瑞芳, 王欢, 等. 氧化应激参与肝纤维化发生发展的研究进展 [J]. 肝脏, 2023, 28(6): 724-727.
- [66] 田萌媛, 张铭, 张秋菊, 等. 基于 SIRT1/NRF2/HO-1 信号通路探讨黄芪甲苷对大鼠肝星状细胞氧化损伤的作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(9): 2492-2499.
- [67] 梁瑞峰, 宋献美, 葛文静, 等. 大黄素甲醚通过调控 Keap1/Nrf2 信号通路抗大鼠肝纤维化的作用 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(10): 46-51.
- [68] Deng X Q, Ke X H, Tang Y B, *et al*. *Sagittaria sagittifolia* polysaccharide interferes with arachidonic acid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease mice via Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110806.
- [69] 魏丹丹, 李闪闪, 张明昊, 等. 灯盏花素对肝纤维化大鼠的干预作用及机制 [J]. 中国药房, 2024, 35(6): 671-677.
- [70] 徐永兴, 刘俊, 杨康, 等. 健脾柔肝汤通过调控 Nrf2/HMOX1 通路介导的铁死亡缓解 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化研究 [J/OL]. 重庆医科大学学报, [2025-06-11]. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003881.
- [71] 刘悦, 李杉杉, 唐诗慧, 等. 蒿鳖养阴软坚方通过激活 Nrf2/NQO1 信号通路抑制肝纤维化发生 [J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(1): 20-24.

[责任编辑 潘明佳]