

中药抗肝纤维化研究进展

周璇¹, 赵文朵¹, 王祖驰¹, 齐双^{2*}, 李肖^{1*}

1. 山东中医药大学中医药创新研究院, 山东 济南 250355

2. 山东省食品药品审评查验中心, 山东 济南 250355

摘要: 肝纤维化是肝脏内的慢性损伤修复反应, 其本质为肝脏细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的弥漫性过度沉积与异常分布。尽管病因治疗可延缓纤维化进展, 但直接靶向纤维化过程的药物研发仍面临重大挑战, 临床选择极为有限。中医药凭借多成分、多靶点、多通路的特点, 在抗肝纤维化领域受到广泛关注, 但相关研究仍以基础实验为主, 系统性的机制整合与临床证据梳理尚不充分。通过概述肝纤维化的发病机制, 重点阐述肝巨噬细胞极化、肝窦内皮细胞毛细血管化、肝星状细胞活化及 ECM 代谢失衡等机制; 按类别归纳中药活性成分的抗肝纤维化作用规律, 从炎症启动、代谢调节、肝纤维化执行 3 个层级整合信号通路的交互网络, 探讨中药多成分协同调控的抗肝纤维化系统机制; 并对多组学整合、单细胞测序、人工智能筛选及病因分型精准治疗等前沿技术驱动下的研究方向进行展望, 为中药抗肝纤维化的机制阐释与临床转化提供思路。

关键词: 中药; 肝纤维化; 肝巨噬细胞; 肝星状细胞; 细胞外基质

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)18-7086-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.002

Research progress on traditional Chinese medicine against liver fibrosis

ZHOU Xuan¹, ZHAO Wenduo¹, WANG Zuchi¹, QI Shuang², LI Xiao¹

1. Innovation Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250355, China

Abstract: Liver fibrosis is a chronic wound-healing response of the liver, essentially characterized by diffuse excessive deposition and abnormal distribution of the extracellular matrix (ECM). Although etiological therapy can slow fibrosis progression, drug development directly targeting the fibrotic process still faces substantial challenges, and clinical options remain extremely limited. Traditional Chinese medicine (TCM) has attracted extensive attention in the field of liver fibrosis research due to its multi-component, multi-target, and multi-pathway properties. However, current studies are still predominantly based on preclinical experiments, and systematic integration of mechanisms and sorting of clinical evidence are still inadequate. This review outlines the pathogenesis of liver fibrosis, with emphasis on the polarization of Kupffer cells, the capillarization of liver sinusoidal endothelial cells, the activation of hepatic stellate cells, and ECM metabolic imbalance. Antifibrotic effects of active components from herbs are summarized by chemical categories. Furthermore, the interactive network of signaling pathways is integrated from three hierarchical levels—the “inflammation initiation, metabolic regulation, and fibrotic progression”—to explore the systemic mechanisms underlying synergistic modulation by multiple components of TCM. Finally, the limitations of current research are identified, and future directions driven by cutting-edge technologies, including multi-omics integration, single-cell sequencing, artificial intelligence-based screening, and etiology-stratified precision therapy, are discussed. This review provides insights into mechanism interpretation and clinical translation of TCM against liver fibrosis.

Key words: traditional Chinese medicine; liver fibrosis; Kupffer cells; hepatic stellate cells; extracellular matrix

收稿日期: 2026-05-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204656); 博士后科学基金特别资助 (2024T170534); 山东省中医药科技项目 (M20241725); 山东中医药大学中医药特色专项 (KY2025T09); 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2026MS1262)

作者简介: 周璇, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: 18253518815@163.com

*通信作者: 李肖, 讲师, 从事中药药效物质基础与作用机制研究。E-mail: lixiaoedu@126.com

齐双, 副主任药师, 从事中药临床药理学研究。E-mail: youzi0905@163.com

肝纤维化作为肝脏内的慢性损伤修复反应,是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与降解平衡被打破,导致其弥漫性异常沉积与分布紊乱的病理状态,也是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经阶段^[1-2]。慢性病毒性肝炎(乙型、丙型肝炎为主)、酒精性疾病、代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)、自身免疫、胆汁淤积、遗传性疾病、细菌和病毒及寄生虫感染等多元病因均可推动肝纤维化进程^[3-4]。其中,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和 HCV 感染是我国肝纤维化的最主要病因,病毒蛋白可持续诱发肝细胞损伤与慢性炎症,激活多条促纤维化信号通路^[5]。从全球范围看,晚期肝纤维化患病率达 3.3%,慢性乙型肝炎、代谢性肝病是 2 大核心病因,慢性乙型肝炎免疫活动期超半数患者出现显著肝纤维化^[6]。我国同时存在乙肝存量患者庞大、代谢肝病快速增长的双重现状,大样本数据显示普通人群在乙肝进展期肝纤维化患病率 2.85%,乙肝合并脂肪肝患者纤维进展风险显著叠加,大量隐匿纤维化患者难以早期识别,急需系统阐释发病机制并寻找有效干预手段^[7-8]。

当前肝纤维化临床治疗主要有药物与手术 2 种。药物干预以病因治疗为主,核苷(酸)类似物或直接抗病毒药物可抑制病毒复制,阻断病毒介导的肝脏炎性损伤,但仅能延缓肝纤维化进展,难以逆转已形成的 ECM 沉积,晚期肝纤维化患者获益有限^[9]。针对转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)/法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide-1, GLP-1)等靶点的抗肝纤维化新药大多处于临床前或临床 II/III 期阶段,以逆转肝纤维化为首要终点的药物在全球范围内仍属稀缺^[10-11]。手术(经颈静脉肝内门体分流术、肝移植、胆道解压等)仅适用于失代偿期或终末期重症患者,适用人群狭窄^[12-13]。当前肝纤维化治疗仍是早期病因控制与中西医联合干预为主,未来重点在于多靶点新药研发与标准化联合方案的临床验证。

近年来,随着多组学、网络药理学、分子对接等前沿技术的发展,中医药干预肝纤维化的内在作用机制逐步得到阐释^[14-16]。现代药理与临床研究证实,中药兼具多成分、多靶点、多通路的整体调控

特征,可同时发挥抗炎、调节免疫、抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化、调控 ECM、改善肝窦微循环等多重抗纤维化作用。本文系统梳理了中药抗肝纤维化相关文献,涵盖肝纤维化的发病机制、中药成分、单味药及其提取物和中药复方抗肝纤维化的研究现状,并对目前研究局限及对未来研究方向进行讨论。

1 肝纤维化发病机制

1.1 肝纤维化病理概述

肝纤维化的形成和进展是一个复杂的过程,包括肝损伤、炎症免疫级联反应、HSCs 激活、ECM 异常沉积等阶段^[17]。在 MASLD、病毒、酒精等刺激下肝细胞受损进而释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)、脂多糖及病毒 DNA,进一步激活肝巨噬细胞(Kupffer cells, KCs)。激活的 KCs 兼具促进和抑制纤维化的双重作用,一方面分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、TGF- β 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和半乳糖凝集素-3(galectin-3)等细胞因子和趋化因子(C-C motif chemokine ligands, CCLs),建立纤维生成环境,诱导 HSCs 激活;另一方面,通过释放细胞因子 IL-10 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)促进 ECM 降解,从而减轻纤维化进程。肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)、脂多糖等刺激下发生毛细血管化,通过分泌 TNF- α 、IL-6、IL-1 等细胞因子和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)破坏肝内多细胞交互稳态,进一步促进肝纤维化。肝细胞、KCs、LSECs 释放的多种细胞因子和趋化因子共同作用于 HSCs,诱导 HSCs 转分化为活化肌成纤维细胞。HSCs 的激活不仅受细胞因子和趋化因子的影响,还受糖鞘脂代谢相关酶[如乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)、脂酰辅酶 A 去饱和酶-1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1)等]和核受体[如甲状腺激素受体 β (thyroid hormone receptor- β , THR- β)]的影响。活化的 HSCs 通过自分泌通路形成正反馈促纤环路,在 TGF- β 、血管紧张素 II(angiotensin

II, Ang II)、活性氧和 MCP-1 等共同调控下大量合成胶原等 ECM 组分,同时高表达组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)抑制 EMC 降解。在赖基氧化酶 2(lysyl oxidase-like 2, LOXL2)和热休克蛋白 47(heat shock protein 47, HSP47)等修饰蛋白介导下,ECM 合成速率持续超过 MMPs 介导的降解速率,导致纤维网格大量堆积、纤维瘢痕形成,最终发展形成肝纤维化^[18-19]。

1.2 关键肝细胞的病理改变

肝纤维化是肝细胞、KCs、LSECs、HSCs 等多类肝细胞形成的复杂病理网络;其中 HSCs 是合成 EMC,驱动肝纤维化进展的核心效应细胞^[20]。

1.2.1 肝细胞损伤 肝细胞损伤是肝纤维化的起始环节。病毒(HBV、HCV)感染、MASLD、自身免疫性肝病和酒精等持续刺激肝细胞使其损伤^[21]。受损肝细胞释放活性氧、DAMPs、炎症因子等,进一步引发肝细胞损伤和炎症反应,直接激活 HSCs^[22]。

1.2.2 KCs 活化 在慢性损伤期间,受损肝细胞通过释放 DAMPs、脂多糖及病毒 DNA 激活 KCs,激活的 KCs 通过分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、TGF- β 、PDGF 和 galectin-3 等细胞因子和 CCLs,促进 HSCs 的激活^[23-24]。此外,这些趋化因子还能招募单核细胞和 T 细胞进入受损肝脏进行激活和增殖,进一步制造炎症环境。同时,激活的 KCs 通过释放 IL-10 和 MMPs,下调 TIMPs 表达,加速沉积 ECM 降解,推动纤维化消退^[25-26]。

1.2.3 LSECs 表型改变 LSECs 拥有特征性窗孔结构,能够持续分泌一氧化氮,维持 HSCs 静息状态,保障肝脏物质交换与免疫耐受。然而,在 MASH、脂多糖及其他慢性损伤的刺激下,LSECs 发生毛细血管化,窗孔消失、屏障功能破坏,丧失抑制 HSCs 的能力并通过分泌 TNF- α 、IL-6、IL-1 等细胞因子和 MCP-1,进一步推动肝纤维化进展^[27-28]。此外,去分化的 LSECs 还能通过分泌促纤维化分子,如 TGF- β 、细胞黏附分子[细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)]等,直接激活 HSCs。LSECs 功能障碍可能干扰其与 HSCs、KCs 和肝细胞的正常交流,导致稳态失衡,从而促进肝纤维化的形成;LSECs 通过多种途径参与肝纤维化,正逐渐被认可

为肝纤维化的重要参与者^[29-30]。

1.2.4 HSCs 激活 静息态的 HSCs 主要位于狄氏间隙(肝细胞和 LSECs 之间的狭窄缝隙),静息态下的 HSCs 储存维生素 A,几乎不合成 ECM。在慢性肝损伤持续刺激下,静息态的 HSCs 被激活并分化为肌成纤维细胞^[31-32]。大量研究证实,多种细胞因子均可驱动 HSCs 激活,其中 TGF- β 作用最为显著,能够依赖或非依赖 Smad2/3 通路上调胶原表达。激活的 HSCs 可通过自分泌途径释放 Ang II、MCP-1、TGF- β 及活性氧,与肝内免疫细胞形成正反馈促纤环路,持续诱导自身增殖激活。激活的 HSCs 迁移到受损肝脏中,大量合成 I 型胶原蛋白(collagen type I, COL-I)、COL-III 等 ECM 组分,同时释放 TIMPs 抑制 ECM 降解,造成 ECM 合成与降解失衡,引发 ECM 过度沉积。受 HSP47、LOXL2 等修饰蛋白调控,新合成的 ECM 分子逐步成熟交联形成纤维网格;而 KCs 与 HSCs 共同分泌的 MMPs 可降解 EMC,介导纤维化消退。只有当 ECM 合成速度远超降解速度时,纤维瘢痕才会大量蓄积,最终形成肝纤维化病变^[33-34]。

1.3 核心信号通路与调控网络

肝纤维化的信号通路并非孤立运作,而是按损伤感知、炎症启动与放大、代谢失调和纤维化执行的顺序构成交互网络。在损伤感知层中,肝细胞释放的 DAMPs 与肠源性脂多糖激活 KCs 上的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4),经髓样分化因子 88(molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖途径启动核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)转录因子,上调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子表达;同时 NF- κ B 与 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体形成正反馈,进一步放大炎症信号。在代谢调节中,PPAR 受体与沉默信息调节蛋白(silent information regulator, SIRT)家族构成代谢稳态的核心节点,PPAR α/γ 受体分别调控脂肪酸氧化及维持 HSCs 静息状态,SIRT1/3/6 通过去乙酰化调节 Smad2/3 等靶蛋白活性;而炎症信号可抑制 PPAR 受体与 SIRT 功能,导致脂质堆积与抗氧化能力下降,为 HSCs 活化提供代谢基础。同时铁死亡[谷胱甘肽过氧化酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)失活/脂质过氧化]与铜死亡(铁氧还蛋白-1 介导的脂酰化蛋白聚集)可介导肝细胞损伤,也可诱导激活的 HSCs 发生死亡以实现

HSCs 清除。上述各层级信号最终汇聚于 TGF- β /Smad 核心轴, TGF- β 1 促使 Smad2/3 受体发生磷酸化, 并进入细胞核, 诱导 I 型胶原 α 1 链 (collagen type I α 1 chain, COL1A1)、TIMP-1 等表达; TLR4 信号可通过下调骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 和激活素膜结合抑制因子蛋白 (BMP and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI) 表达, 提高细胞对 TGF- β 因子

的应答敏感性; 激活的 HSCs 通过自分泌 TGF- β 因子建立自分泌正反馈, 不再完全依赖外界损伤信号刺激, 使得肝纤维化能依靠内部信号通路维持并不断加重。多层信号共同构成交互网络 (图 1), 其中 TLR4-NF- κ B 发挥炎症放大器作用、PPAR-SIRT 为代谢调节器、TGF- β /Smad 为肝纤维化执行枢纽, 中药多成分的特点可同时作用于多个节点, 体现其“多靶点网络调控”的抗纤维化优势^[7,15-16,21,33-36]。

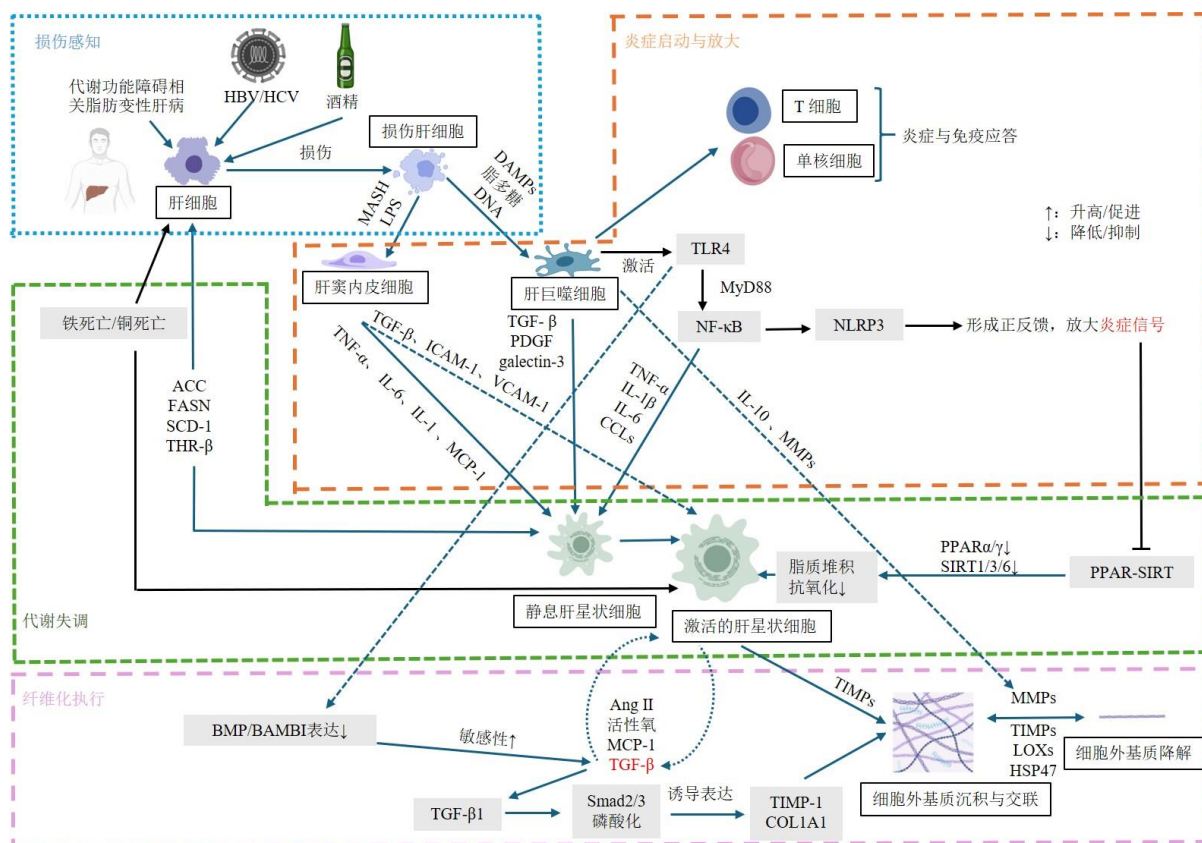


图 1 肝纤维化机制

Fig. 1 Mechanism of liver fibrosis

2 中药抗肝纤维化的现代研究

2.1 中药活性成分

2.1.1 多糖 多糖是中药中广泛分布的一类活性成分, 主要通过作用于炎症启动、代谢失调和纤维化执行, 发挥抗肝纤维化作用。铁皮石斛多糖可通过肠-肝轴与 Notch 信号通路, 上调肠紧密连接蛋白表达、减少内毒素入血, 阻断脂多糖/TLR4/NF- κ B 通路并直接抑制大鼠肝星形 HSC-T6 细胞激活^[37-38]。多花黄精多糖可激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 通路, 上调 GPX4、胱氨酸/谷氨酸反向转运系统 (cystine/glutamate reverse transport system, System Xc-) 轻链亚基表达,

抑制肝细胞铁死亡以减少 ECM 沉积^[39]。狗肝菜多糖同步调控腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) / Nrf2 与 TLR4/NF- κ B 信号通路, 兼具调脂、抗炎与抗肝纤维化作用^[40]。香附多糖通过平衡 MMP2/TIMP-2 的值、下调 TGF- β 1 表达, 改善免疫诱导的 ECM 异常堆积^[41]。党参、枸杞、灵芝多糖均以 TGF- β /Smad 为核心通路, 其中党参多糖协同调控肠道菌群, 枸杞多糖侧重氧化产物清除, 灵芝多糖通过抑制 HSCs 周期活化发挥抗肝纤维化作用^[42-44]。

2.1.2 皂苷 皂苷来源广泛, 在抗肝纤维化研究中涉及胆汁代谢调节、炎症抑制及 HSCs 活化调控等。

黄芪总皂苷、黄芪甲苷一方面通过抑制胆管反应、下调 LOXL1 表达改善胆汁淤积型肝纤维化, 另一方面可清除自由基并抑制 KCs 分泌 TNF- α 和 TGF- β 1 发挥抗纤维化作用^[45-46]。柴胡皂苷 D 通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/NF- κ B 信号、激活雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 并调控 NLRP3 通路, 减轻肝脏炎症浸润与脂质过氧化^[47]。龙胆苦苷通过抑制 TLR4/NLRP3 信号通路减轻 KCs 介导的炎症反应, 减少肝细胞焦亡与 HSCs 激活^[48]。白芍总苷可诱导 HSCs 凋亡并抑制透明质酸及 III 型前胶原 (procollagen type III, PC-III) 分泌, 从而减少 ECM 合成^[49]。人参皂苷类成分作用途径各异: 人参皂苷 Rg₁ 激活 Nrf2 通路清除脂质过氧化物、人参皂苷 Rb₁ 降低 TIMP-1 水平以抑制纤维化标志物、人参皂苷 Rg₃ 可抑制炎症介导的异常自噬从而减轻肝纤维化^[50-52]。三七总皂苷能够抑制 TGF- β 1 分泌, 下调肝组织胶原与 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 表达, 缓解慢性炎症驱动的 ECM 沉积^[53]。

2.1.3 生物碱 生物碱主要通过作用于代谢调节与血管重构, 激活 PPAR γ 、改善肝窦微环境, 发挥抗肝纤维化作用。川芎嗪可激活 PPAR γ , 通过核受体共抑制因子 2 介导的转录抑制下调缺氧诱导因子-1 α 表达, 改善肝窦毛细血管化与肝内血管重构; 同时抑制 PDGF 受体- β (PDGF receptor- β , PDGFR- β) 磷酸化, 阻断下游细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号, 从而抑制 HSCs 迁移、收缩及促血管因子分泌, 缓解氧化应激诱导的 HSCs 增殖^[54-55]。小檗碱通过 AMPK 信号通路发挥双重效应, 在低浓度下抑制 HSCs 激活与迁移, 在高浓度下诱导线粒体依赖的 HSCs 凋亡, 同时调控 Notch 通路、平衡 MMPs 比值, 缓解胆汁淤积性肝纤维化^[56-57]。荷叶碱同步调控 p38 MAPK/PPAR γ /NF- κ B 通路, 抑制下游 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放, 从而减轻慢性炎症驱动的肝纤维增生^[58]。吴茱萸次碱通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路, 下调 p-Smad2/3 与 α -SMA 表达, 抑制 HSCs 活化并减少 ECM 合成^[59]。槲寄生总生物碱可抑制 TGF- β 1、p-Smad2 蛋白表达、上调抑纤维化蛋白 Smad7, 阻断 HSCs 活化与 ECM 过度合成, 显著减轻 CCl₄ 诱导的肝纤维化病理改变^[60]。

2.1.4 黄酮 黄酮来源广泛, 其抗肝纤维化作用涉及炎症反应、氧化应激及 HSCs 活化调控等环节。槲皮素可通过抑制 NF- κ B/NF- κ B 抑制因子 α (NF- κ B inhibitor α , IKB- α) 和 p38 MAPK 通路减轻炎症, 并通过调节 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 通路抑制肝细胞凋亡^[61-62]。黄芩苷可靶向 miR-3595/长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 分子轴抑制 PDGF 诱导的 HSCs 活化, 同时阻断 NOX4/NLRP3 炎症小体通路, 减轻慢性炎症驱动的纤维增生^[63-64]。柚皮素一方面清除自由基、激活 Nrf2 抗氧化轴, 另一方面阻断 TGF- β /Smad3 和 c-Jun 氨基末端激酶/Smad3 促纤维化通路, 减少 ECM 蓄积, 对化学毒物诱导的肝纤维化具有改善作用^[65]。荔枝核、龙血竭、藤茶总黄酮均以 TGF- β 1 为关键靶点, 减少 ECM 合成发挥抗肝纤维化作用^[66-68]。

2.1.5 酚酸 酚酸涉及铁死亡调控、HSCs 活化及炎症反应等环节。丹酚酸 B 具有双重靶向机制, 一方面通过直接结合 ECM1 蛋白, 上调 System Xc-/GPX4 通路抑制肝细胞铁死亡, 另一方面特异性结合 PDGFR- β 受体, 阻断下游 PI3K/Akt、MAPK 级联反应, 抑制 HSCs 增殖与迁移, 并促进其凋亡, 同时下调 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子表达缓解肝内炎症浸润^[69-70]。姜黄素通过激活内质网应激诱导活化 HSCs 凋亡, 同时抑制 TGF- β /Smad 通路, 减少酒精性肝损伤中 ECM 沉积^[71]。

2.1.6 萜类 萜类在抗肝纤维化研究中既可靶向经典促纤维化通路, 也可调控铁死亡、胆汁代谢及炎症小体等。青蒿琥酯可激活 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 1, ROCK1)/转录激活因子信号轴诱导活化 HSCs 铁死亡, 下调铁蓄积与脂质过氧化物水平, 抑制胶原大量沉积, 同时阻断炎症信号传导以缓解肝纤维化损伤^[72]。栀子苷一方面调控 SIRT1/FXR 通路抑制胆汁酸介导的 NLRP3 炎症小体活化, 改善胆道梗阻型肝损伤, 另一方面通过调控甘油磷脂、精氨酸和脯氨酸等代谢通路, 减轻肝细胞凋亡与氧化应激, 改善肝纤维化^[73]。丹参酮 II_A 可特异性阻滞 TGF- β /Smad 信号轴, 抑制 HSCs 活化与胶原大量合成^[74]。脱水穿心莲内酯通过缓解氧化应激、抑制肝细胞凋亡 (下调 Bax/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、上调 Bcl-2) 及阻断 TGF- β /Smad 信号通路活化, 下调 α -SMA 表达, 减少 HSCs 活化以延缓肝纤维化^[75]。

莪术醇核心靶向 TGF- β 1/Smad 信号通路,下调 TGF- β 1、p-Smad2/3 基因与蛋白表达,抑制 HSCs 转分化,减少肝内胶原纤维与假小叶形成^[76]。

2.2 单味药提取物

垂盆草为景天科植物垂盆草的干燥全草,具有利湿退黄、清热解毒之功效,在急慢性肝炎、肝纤维化等肝病中应用广泛。垂盆草总黄酮能够降低日本血吸虫感染致肝纤维化模型小鼠 TGF- β 1 蛋白表达,上调 Smad7 蛋白及 mRNA 水平,抑制 HSCs 增殖活化,减少 ECM 沉积,从而改善肝纤维化^[77]。夏枯草为唇形科植物夏枯草的干燥果穗,具有清肝泻火、散结消肿之功效,在甲状腺疾病、乳腺疾病、肝损伤及肝纤维化等中应用广泛。夏枯草硫酸多糖各剂量组均可降低 CCl₄-橄榄油致肝纤维化 SD 模型大鼠肝组织 α -SMA 蛋白及 mRNA 表达,抑制 HSCs 增殖激活;体外实验进一步证实,夏枯草硫酸多糖能够阻断 TGF- β 1 诱导的 HSC-T6 细胞活化,减少 ECM 生成与沉积^[78]。此外,金钗石斛^[79]、胡椒^[80]、甘草^[81]、当归^[82]等单味药提取物也能通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路,下调 TGF- β 1 表达,抑制 HSCs 活化、减少 ECM 沉积,发挥抗肝纤维化作用。

2.3 中药复方

2.3.1 上市中成药 上市中成药的抗肝纤维化研究覆盖临床评价与动物实验 2 个层面。扶正化瘀胶囊在 HBV 相关肝硬化患者的多中心临床研究中可显著降低透明质酸、层黏连蛋白(laminin, LN)、PC-III、COL-IV 等血清纤维化指标,在 CCl₄ 化学损伤模型中通过调控 CD4⁺ T 细胞及自然杀伤淋巴细胞亚群,抑制淋巴细胞介导的 HSCs 增殖激活并促进 HSCs 凋亡,同时改善肝硬度与肝组织纤维化分期,多项 Meta 分析证实其联合抗病毒药可显著提升纤维化逆转效率^[83-84]。鳖甲煎丸为经典抗纤维化中成药,HBV 相关肝硬化(肝脾血瘀证)患者的随机对照试验及 Meta 分析显示其联合恩替卡韦可明显改善代偿期肝硬化患者的透明质酸、LN、PC-III、COL-IV 水平,该方在 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型中可上调 PPAR γ 表达以抑制 HSCs 活化^[85-86]。安络化纤丸以 HBV 相关肝纤维化患者的临床研究为主,间接比较 Meta 分析显示其改善血清纤维化指标的疗效与扶正化瘀胶囊总体接近,但胃肠道不良反应更少,安全性更优^[87-88]。化瘀软肝胶囊在 CCl₄ 复合因素诱导的肝纤维化大鼠模型中,通过激活

PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路、抑制异常自噬,下调 α -SMA 表达,减轻肝组织胶原纤维增生^[89]。基于 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型及网络药理学预测,五灵胶囊通过调控 PI3K/Akt 信号通路降低 TNF- α 、IL-6 炎症因子水平,抑制 ECM 过度沉积^[90]。

2.3.2 经验方与院内制剂 经验方与院内制剂的抗肝纤维化研究多基于 CCl₄ 诱导的动物模型。化浊健脾调肝方通过抑制 PI3K/Akt 通路减轻氧化应激与炎症因子释放,改善 CCl₄ 诱导的肝组织纤维化损伤^[91]。舒肝和络醒脾方能够阻断 Ras 同源基因家族成员 A/ROCK1 信号通路,抑制 HSCs 活化,降低血清透明质酸、LN 等纤维化标志物含量^[92]。八珍荔枝抗纤方靶向环氧合酶-2/前列腺素 E₂/NF- κ B 炎症轴,抑制 HSC-T6 细胞活化,减少 COL-I、 α -SMA 表达,阻断炎症驱动纤维化环路^[93]。消癥活络方通过下调 TGF- β 1 与 α -SMA 表达抑制 HSCs 活化,减少 ECM 沉积,该方对自身免疫疾病肝损伤患者具有改善肝功能与临床症状的作用^[94-95]。参仁活血颗粒可调控 TGF- β 1/Smad 信号通路,下调 Smad3、上调 Smad7 表达,减少 COL-I 与 COL-III 合成^[96]。育阴软肝颗粒作用于多因素复制的肝纤维化大鼠模型(CCl₄+高脂+20%乙醇),通过抑制 TGF- β 1 表达改善多因素所致肝纤维化^[97-98]。益气活血利水汤能够激活 Nrf2/GPX4 信号通路抑制肝细胞铁死亡,降低氧化应激与炎症水平^[99]。柔木丹颗粒可降低慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标(透明质酸、PC-III 等),抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路传导,改善肝功能与肝组织病理^[100]。

2.3.3 古代经典名方 古代经典名方在抗肝纤维化研究中体现出多通路协同的特点。茵陈蒿汤能同步修复紊乱胆汁代谢,抑制 TGF- β /Smad/ERK 信号轴,在二甲基亚硝胺化学损伤模型、 α -萘异硫氰酸酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)胆汁淤积模型中均可减轻 ECM 沉积,网络药理学进一步筛选其核心活性组分以阐释多靶点协同保肝机制^[101]。桂枝茯苓丸在 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠/小鼠模型和乙醛刺激的人肝星状 LX-2 细胞模型均得到验证,能够双向调控纤维化关键通路,一方面阻滞促纤维化 TGF- β 1/Smad2/3 信号,经 γ 干扰素/STAT1 通路上调 Smad7 表达,同时抑制第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物/Akt/mTOR 异常活化,从而抑制 HSCs 增殖、下调 α -SMA 与 COL-I^[102-103]。

小柴胡汤抗肝纤维化研究覆盖血吸虫感染诱导的肝纤维化小鼠模型、CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型及网络药理学预测,既可通过 HSP47 及 TGF- β 通路改善血吸虫诱发肝纤维化,又经网络药理学挖掘多个病毒相关纤维化调控靶点,临床联用干扰素可改善患者细胞免疫水平^[104]。逍遥散在 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型和铁过载诱导的肝纤维化小鼠模型中均得到验证,可改善肝脏铁过载状态,抑制肝脏铁蓄积,阻断氧化应激驱动的 HSCs 活化^[105]。四逆散研究基于 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型、人单核细胞白血病 THP-1 细胞与 LX-2 细胞共培养体系及人原代 KCs 实验,通过调控 KCs 极化减轻肝内慢性炎症,从免疫源头阻断纤维化进展^[106]。

3 结语与展望

中医药在抗肝纤维化中展现出多成分、多靶点、多通路的整体调节优势。单味中药活性成分、中药复方可通过调控 KCs 极化、抑制氧化应激及铁死亡、阻断 TGF- β /Smad 等核心促纤维化信号通路、平衡 MMPs 系统等多重途径,抑制 HSCs 活化、减少 ECM 异常沉积,从而有效延缓乃至逆转肝纤维化进程,为多病因所致肝纤维化的综合防治提供了丰富的干预策略。

然而,目前相关研究仍存在一些不足:(1) 中药抗肝纤维化研究现阶段仍集中于体外细胞及动物模型层面,多数中药成分、经验方与院内制剂缺乏大规模、多中心、严格设计的临床随机对照试验,远期疗效与安全性的循证证据尚不充分,且尚未形成统一规范的中西医结合疗效评价体系;(2) 现有研究多采用化学损伤型肝纤维化模型,针对病毒性肝炎、代谢相关脂肪性肝病、胆汁淤积等不同临床病因的精准干预研究相对不足,对不同病因下纤维化病理异质性的机制阐释仍不够深入;(3) 中药复方成分复杂,多数研究止于通路表型验证,缺乏核心靶点的精准确证与系统的药动学研究,限制其成药性转化。

未来需加强以下几个方面的研究:(1) 拓展不同病因肝纤维化的临床研究,优先采用与临床病因匹配的动物模型(如 HBV 转基因小鼠用于病毒性纤维化、高脂饮食联合链脲佐菌素用于 MASLD 纤维化、胆总管结扎或 ANIT 用于胆汁淤积性纤维化),开展高质量的多中心随机对照试验,以肝组织病理学和无创肝硬度检测为主要疗效终点,建立统一的疗效评价与安全性监测标准,系统比较同一中

药在不同病因模型中的疗效差异,提升循证证据等级与临床指导价值;(2) 深化中药抗肝纤维化物质基础与网络机制研究,借助多组学整合(转录组、蛋白组、代谢组)与网络药理学技术,从系统层面构建中药复方的“成分-靶点-通路-表型”多层次调控网络,精准定位核心作用靶点与多成分协同调控的关键节点;结合单细胞测序与空间转录组技术,在单细胞分辨率下解析中药对肝细胞、KCs、LSECs、HSCs 及其活化亚群、免疫细胞等不同细胞类型的差异化调控效应,并将基因表达变化定位至肝组织特定解剖区域,构建“细胞类型特异性-空间区域定位”的中药作用双维度图谱;(3) 推动中药成分的成药性优化与新型制剂研发,加强中药与病因治疗药物、抗肝纤维化化学药的联合用药研究,明确协同增效机制与安全性特征;结合人工智能辅助的活性筛选与分子对接技术,从复杂中药体系中高效识别抗纤维化先导化合物,并基于患者遗传背景(如 PNPLA3、TM6SF2 多态性)与分子分型特征,探索“辨病-辨证-辨靶”相结合的精准中药治疗策略,为肝纤维化的个体化、综合化防治提供更优方案。

总之,中药抗肝纤维化研究为当前抗肝纤维化治疗的临床困境提供了新的方向,也为慢性肝病的全病程管理开辟了新的路径。随着多组学、网络药理学、分子对接等先进技术与中医药理论的不断融合,中医药有望在全球肝纤维化防治领域发挥更重要的作用,具备广阔的临床转化与新药研发前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(7): 1439-1455.
- [3] He X, Wang Y G, Fan X B, et al. A schistosome miRNA promotes host hepatic fibrosis by targeting transforming growth factor beta receptor III [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 519-527.
- [4] Lytvayak E, Hirschfield G, Shreekumar D, et al. Pathogenesis, non-invasive assessments and treatment of hepatic fibrosis in autoimmune liver diseases [J]. *Liver Int*, 2025, 45(8): e70190.
- [5] Dawood R M, El-Meguid M A, Salum G M, et al. Key players of hepatic fibrosis [J]. *J Interf Cytokine Res*, 2020,

- 40(10): 472-489.
- [6] Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, *et al.* Global prevalence of advanced liver fibrosis and cirrhosis in the general population: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23(7): 1123-1134.
- [7] Lin M H, Li H Q, Zhu L, *et al.* Liver fibrosis in the natural course of chronic hepatitis B viral infection: A systematic review with meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(6): 2608-2626.
- [8] 陈玲, 郑群, 谢伶俐, 等. MC4R-rs6567160 位点基因多态性与非酒精性脂肪性肝病患者纤维化程度的相关性 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2026, 36(5): 564-568.
- [9] 钱建丹, 赵鸿, 王贵强. 慢性乙型肝炎肝纤维化/肝硬化的治疗现状 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(12): 2909-2913.
- [10] Jangra A, Kothari A, Sarma P, *et al.* Recent advancements in antifibrotic therapies for regression of liver fibrosis [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1500.
- [11] 黄健, 宫雪晴, 曾颜, 等. 肝纤维化治疗药物的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2141-2148.
- [12] Zhao L T, Tang H L, Cheng Z J. Pharmacotherapy of liver fibrosis and hepatitis: Recent advances [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(12): 1724.
- [13] Cerrito L, Galasso L, Iaccarino J, *et al.* Present and future perspectives in the treatment of liver fibrosis [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(9): 1321.
- [14] 施梅姐, 萧焕明, 谢玉宝, 等. 中医药防治慢性乙型肝炎肝纤维化的现状、挑战与思考 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1280-1286.
- [15] 李开杨, 杨梅, 卢娜, 等. 基于网络药理学探讨中药及其有效成分在治疗肝纤维化中的作用 [J]. *中国医药导刊*, 2025, 27(8): 814-820.
- [16] 靳福星, 张伟, 王婧雯, 等. 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 [J]. *中草药*, 2025, 56(16): 5906-5924.
- [17] Roehlen N, Crouchet E, Baumert T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [18] Khanam A, Saleeb P G, Kottlilil S. Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: Can it be completely cured? [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1097.
- [19] Akkız H, Gieseler R K, Canbay A. Liver fibrosis: From basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7873.
- [20] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [21] Lee Y A, Wallace M C, Friedman S L. Pathobiology of liver fibrosis: A translational success story [J]. *Gut*, 2015, 64(5): 830-841.
- [22] Zoubek M E, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(2): 129-141.
- [23] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 37-55.
- [24] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [25] Trautwein C, Friedman S L, Schuppan D, *et al.* Hepatic fibrosis: Concept to treatment [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): S15-S24.
- [26] Cheng D, Chai J, Wang H W, *et al.* Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis [J]. *Liver Int*, 2021, 41(10): 2279-2294.
- [27] Dai Q Q, Ain Q, Seth N, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cells: Friend or foe in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. *Dig Liver Dis*, 2025, 57(5): 493-503.
- [28] Zhou J T, Wang J Q, Zhang L J, *et al.* Defenestration of liver sinusoidal endothelial cells: The trigger of liver fibrosis [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(6): 893.
- [29] He Q Y, He W, Dong H, *et al.* Role of liver sinusoidal endothelial cell in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 346.
- [30] Qu J R, Wang L, Li Y F, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cell: An important yet often overlooked player in the liver fibrosis [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(3): 303-325.
- [31] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [32] Yan M Y, Cui Y M, Xiang Q. Metabolism of hepatic stellate cells in chronic liver diseases: emerging molecular and therapeutic interventions [J]. *Theranostics*, 2025, 15(5): 1715-1740.
- [33] Chen W, Yang A T, Jia J D, *et al.* Lysyl oxidase (LOX) family members: Rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 729-741.
- [34] Abd El-Fattah E E, Zakaria A Y. Targeting HSP47 and HSP70: Promising therapeutic approaches in liver fibrosis management [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 544.
- [35] Tacke F, Puengel T, Loomba R, *et al.* An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 552-566.

- [36] 马富都, 赵唯含, 陶娜, 等. TLR4 信号通路在肝纤维化中的作用及中医药调控机制研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2026, 36(5): 649-653.
- [37] Wang K P, Yang X W, Wu Z J, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide protected CCl₄-induced liver fibrosis through intestinal homeostasis and the LPS-TLR4-NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 240.
- [38] 白雅洁, 杨柳青, 范钦, 等. 铁皮石斛多糖通过上皮间质转化和 Notch 信号通路体外抗肝纤维化作用机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2026, 31(3): 337-343.
- [39] 杨依萍, 高琳, 陈臻宇, 等. 多花黄精多糖通过激活 Nrf2 信号通路抑制铁死亡改善 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化 [J/OL]. 中国中药杂志, (2026-06-10) [2026-08-07]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20260609.901>.
- [40] Zhang K F, Xu Q M, Gao Y, *et al.* Polysaccharides from *Dicliptera chinensis* ameliorate liver disturbance by regulating TLR-4/NF- κ B and AMPK/Nrf2 signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 6397-6409.
- [41] 尚双艳, 高翔. 香附多糖对牛血清白蛋白诱导的肝纤维化大鼠血清 MMP-2、TIMP-2 和 TGF- β 1 水平的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 42-45.
- [42] 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.
- [43] Meng X Q, Kuang H X, Wang Q H, *et al.* A polysaccharide from *Codonopsis pilosula* roots attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via modulation of TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110180.
- [44] Nie Y M, Zhou W Q, Niu T, *et al.* Peptidoglycan isolated from the fruit of *Lycium barbarum* alleviates liver fibrosis in mice by regulating the TGF- β /Smad7 signaling and gut microbiota [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(5): 1329-1344.
- [45] Yuan X X, Gong Z Q, Wang B Y, *et al.* Astragaloside inhibits hepatic fibrosis by modulation of TGF- β 1/smud signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3231647.
- [46] 方静, 胡永红, 梁悦, 等. 黄芪总皂苷抑制胆管反应抗胆汁性肝纤维化的作用机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(7): 2327-2335.
- [47] Lin L B, Zhou M G, Que R Y, *et al.* Saikosaponin-D protects against liver fibrosis by regulating the estrogen receptor- β /NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(5): 666-674.
- [48] Yong Q H, Huang C Y, Chen B N, *et al.* Gentiopicroside improves NASH and liver fibrosis by suppressing TLR4 and NLRP3 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116952.
- [49] 李瑞麟, 马勇, 魏伟, 等. 白芍总苷治疗四氯化碳致大鼠肝纤维化的作用与其影响肝星状细胞功能的关系 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(9): 685-689.
- [50] 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.
- [51] Xu Y S, Yang C, Zhang S J, *et al.* Ginsenoside Rg₁ protects against non-alcoholic fatty liver disease by ameliorating lipid peroxidation, endoplasmic reticulum stress, and inflammasome activation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(11): 1638-1644.
- [52] Hou Y L, Tsai Y H, Lin Y H, *et al.* Ginseng extract and ginsenoside Rb₁ attenuate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 415.
- [53] Hui J, Gao J R, Wang Y Z, *et al.* *Panax notoginseng* saponins ameliorates experimental hepatic fibrosis and hepatic stellate cell proliferation by inhibiting the JAK2/STAT3 pathways [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(2): 217-224.
- [54] Zhang F, Ni C Y, Kong D S, *et al.* Ligustrazine attenuates oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells by interrupting platelet-derived growth factor- β receptor-mediated ERK and p38 pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 265(1): 51-60.
- [55] Zhang F, Lu S, He J L, *et al.* Ligand activation of PPAR γ by ligustrazine suppresses pericyte functions of hepatic stellate cells via SMRT-mediated transrepression of HIF-1 α [J]. *Theranostics*, 2018, 8(3): 610-626.
- [56] Wang N, Xu Q H, Tan H Y, *et al.* Berberine inhibition of fibrogenesis in a rat model of liver fibrosis and in hepatic stellate cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8762345.
- [57] 吴鹏, 王亚东, 蒋怀周, 等. 小檗碱对铜负荷大鼠肝纤维化组织 Notch 信号通路的作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4731-4735.
- [58] 孟赛, 巩林强, 李曙晖, 等. 荷叶碱通过 p38 MAPK-PPAR γ /NF- κ B 信号通路对肝硬化大鼠的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(3): 595-599.
- [59] Yang D M, Li L, Qian S J, *et al.* Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(1): 145-154.
- [60] Jiang Y, Wang C, Li Y Y, *et al.* Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis

- through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF- β /Smad interference [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158 Pt A: 230-238.
- [61] Wang R, Zhang H, Wang Y Y, *et al*. Inhibitory effects of quercetin on the progression of liver fibrosis through the regulation of NF- κ B/I κ B α , p38 MAPK, and Bcl-2/Bax signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 126-133.
- [62] Wu L W, Zhang Q H, Mo W H, *et al*. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF- β 1/Smads and PI3K/Akt pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9289.
- [63] Wu X J, Zhi F C, Lun W J, *et al*. Baicalin inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell proliferation, apoptosis, invasion, migration and activation via the miR-3595/ACSL4 axis [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4):1992-2002.
- [64] Zaghoul R A, Zaghoul A M, El-Kashef D H. Hepatoprotective effect of Baicalin against thioacetamide-induced cirrhosis in rats: Targeting NOX4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathways [J]. *Life Sci*, 2022, 295: 120410.
- [65] Hernández-Aquino E, Zarco N, Casas-Grajales S, *et al*. Naringenin prevents experimental liver fibrosis by blocking TGF β -Smad3 and JNK-Smad3 pathways [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(24): 4354-4368.
- [66] 唐尧, 欧士钰, 杜凌, 等. 荔枝核总黄酮对猪血清诱导的免疫性肝纤维化大鼠肝脏中 EGR1、TGF- β 1 表达的影响 [J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(6): 67-72.
- [67] 李睿, 江扬帆, 童琳, 等. 龙血竭总黄酮对免疫性肝纤维化大鼠肝脏中 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 549-553.
- [68] 王利兵, 李雯, 李木松. 藤茶总黄酮通过 TGF- β /Smad 通路对肝纤维化小鼠的作用机制研究 [J]. 中医药导报, 2022, 28(2): 24-29.
- [69] Liu F B, Li S N, Chen P P, *et al*. Salvianolic acid B inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by targeting PDGFR β [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110550.
- [70] Fu Y D, Zhou X X, Wang L, *et al*. Salvianolic acid B attenuates liver fibrosis by targeting ECM1 and inhibiting hepatocyte ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 103029.
- [71] Chen N Z, Geng Q Q, Zheng J B, *et al*. Suppression of the TGF- β /Smad signaling pathway and inhibition of hepatic stellate cell proliferation play a role in the hepatoprotective effects of curcumin against alcohol-induced hepatic fibrosis [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(4): 1110-1116.
- [72] Wang Y Q, Li Y J, Qiu Y L, *et al*. Artesunate induces ferroptosis in hepatic stellate cells and alleviates liver fibrosis via the ROCK1/ATF3 axis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(1): 36-51.
- [73] Qin T T, Hasnat M, Wang Z W, *et al*. Geniposide alleviated bile acid-associated NLRP3 inflammasome activation by regulating SIRT1/FXR signaling in bile duct ligation-induced liver fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154971.
- [74] Xu L J, Zhang Y R, Ji N B, *et al*. Tanshinone II_A regulates the TGF- β 1/Smad signaling pathway to ameliorate non-alcoholic steatohepatitis-related fibrosis [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1): 486.
- [75] 谢婧, 李丽华. 脱水穿心莲内酯对四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠肝细胞凋亡的抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(5): 1009-1014.
- [76] 郑洋, 卢能源, 黄永贤, 等. 基于 TGF- β 1/Smad 信号通路探讨莪术醇对肝纤维化小鼠作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 149-152.
- [77] Yang P C, Bai W Z, Wang J, *et al*. Sedum sarmentosum total flavonoids alleviate schistosomiasis-induced liver fibrosis by altering TGF- β 1 and Smad7 expression [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2020, 2020: 2083697.
- [78] 付月月, 朱兰平, 张国梁, 等. 夏枯草硫酸多糖对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化及 TGF- β 1 诱导的大鼠肝星状细胞活化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 147-152.
- [79] 安祯祥, 何远利, 黄丹, 等. 金钗石斛多糖对肝纤维化大鼠 TGF- β 1、 α -SMA、I 型胶原、III 型胶原表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 381-385.
- [80] Shu G W, Yusuf A, Dai C X, *et al*. Piperine inhibits AML-12 hepatocyte EMT and LX-2 HSC activation and alleviates mouse liver fibrosis provoked by CCl₄: Roles in the activation of the Nrf2 cascade and subsequent suppression of the TGF- β 1/Smad axis [J]. *Food Funct*, 2021, 12(22): 11686-11703.
- [81] Guo M M, Wang Z D, Dai J Y, *et al*. Glycyrrhizic acid alleviates liver fibrosis *in vitro* and *in vivo* via activating CUGBP1-mediated IFN- γ /STAT1/Smad7 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154587.
- [82] Wu J Z, Li Y J, Huang G R, *et al*. Mechanisms exploration of *Angelicae Sinensis Radix* and *Ligusticum Chuanxiong Rhizoma* herb-pair for liver fibrosis prevention based on network pharmacology and experimental pharmacology [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(4): 241-254.
- [83] Wu M, Zhou Y, Qin S L, *et al*. Fuzheng Huayu Capsule attenuates hepatic fibrosis by inhibiting activation of hepatic stellate cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3468791.
- [84] Wang T, Zhou X L, Liu H H, *et al*. Fuzheng Huayu Capsule

- as an adjuvant treatment for HBV-related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(5): 757-768.
- [85] Zhang T Y, Yang Y, Wang B J, *et al*. Meta-analysis of influences of Biejiajian Pill combined with entecavir on serum liver fibrosis markers of compensatory period of hepatitis B cirrhosis: Protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(51): e18458.
- [86] 莫芳妮, 舒盼, 马永莉. 鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝纤维化 (肝脾血瘀证) 的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(4): 95-99.
- [87] 王晶, 彭芳辰. 扶正化瘀胶囊与安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的间接 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1492-1500.
- [88] 聂红明, 王灵台. 安络化纤丸抗肝纤维化的研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(3): 185-187.
- [89] 牛媛媛, 汪龙德, 毛兰芳, 等. 基于网络药理学探讨化瘀软肝胶囊对肝纤维化大鼠的肝脏保护作用 [J]. 中成药, 2023, 45(9): 3104-3109.
- [90] 李楠, 任素娟, 周瑞, 等. 基于网络药理学及动物实验探讨五灵胶囊抗肝纤维化的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5365-5376.
- [91] 周志颖, 苏春芝, 安泽伟. 基于 PI3K/Akt 通路探讨化浊健脾调肝方对肝纤维化小鼠氧化应激与炎症反应的作用机制 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2026, 36(5): 592-596.
- [92] 陈世玉, 赵鲲鹏, 张秋菊, 等. 基于 RhoA/ROCK1 信号通路的舒肝和络醒脾方干预肝纤维化模型大鼠作用机制研究 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2026, 43(3): 1-8.
- [93] 邓嫦, 龚俊文, 秦德源, 等. 八珍荔枝抗纤方通过 COX-2/PGE₂/NF- κ B 信号通路改善 CCl₄ 大鼠肝纤维化的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2026, 37(10): 1861-1869.
- [94] 代东雪, 潘志, 唐成芳, 等. 消癥活络方对肝纤维化大鼠肝组织 α -SMA 和 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(2): 162-166.
- [95] 田乐, 王颖航, 潘志. 基于网络药理学探讨消癥活络方通过 ERK5 通路抗大鼠肝纤维化的机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 582-589.
- [96] 彭孟云, 陈然, 朱晓宁, 等. 参仁活血颗粒对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(5): 631-636.
- [97] 王志旺, 付晓艳, 程小丽, 等. 育阴软肝颗粒剂对肝纤维化大鼠 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(2): 169-172.
- [98] 韦凌霞, 丁茂鹏, 王志旺, 等. 育阴软肝颗粒抗肝纤维化“多成分-多靶点”的网络药理学研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(7): 788-798.
- [99] 刘晶晶, 周小琦, 王璐, 等. 益气活血利水汤调控 Nrf2/GPX4 信号通路抑制铁死亡改善肝纤维化大鼠的机制研究 [J]. 中医药学报, 2026, 54(6): 18-24.
- [100] 张歌瑶, 黄玉, 张元浩, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 通路探讨柔木丹颗粒对肝纤维化大鼠的作用机制 [J]. 长春中医药大学学报, 2026, 42(4): 442-449.
- [101] Cai F F, Wu R, Song Y N, *et al*. Yinchenhao decoction alleviates liver fibrosis by regulating bile acid metabolism and TGF- β /smad/ERK signalling pathway [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15367.
- [102] Liu Z L, Xu B G, Ding Y P, *et al*. Guizhi Fuling pill attenuates liver fibrosis *in vitro* and *in vivo* via inhibiting TGF- β 1/Smad2/3 and activating IFN- γ /Smad7 signaling pathways [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9357-9368.
- [103] Yao H, He Q M, Xiang L, *et al*. Guizhi Fuling Wan attenuates tetrachloromethane-induced hepatic fibrosis in rats via PTEN/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118593.
- [104] Huang Y Z, Lu J, Xu Y L, *et al*. Xiaochaihu decoction relieves liver fibrosis caused by *Schistosoma japonicum* infection via the HSP47/TGF- β pathway [J]. *Parasit Vectors*, 2020, 13(1): 254.
- [105] 俞佳雯, 阙任焱, 钱春美, 等. 逍遥散对铁过载诱导的肝纤维化的干预作用及其抑制肝铁过载的分子机制 [J]. 中国药理学通报, 2026, 42(7): 1385-1392.
- [106] 耿巧. 四逆散通过调控肝内库普弗细胞极化治疗肝纤维化的作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.

[责任编辑 赵慧亮]