

· 综 述 ·

古代经典名方与现代中药复方抗肝纤维化研究进展

董海舰^{1, 2} 李 晖¹ 陶雨静^{1, 2} 赵 芯^{1, 2} 郭佳玲^{1, 2} 张子欣^{1, 2}

肝纤维化是在多种病因导致的慢性肝损伤反复修复过程中逐渐形成的, 其机制的中心环节是肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 活化, 主要特点是 I、III 型胶原构成的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的过度沉积, 是进展至肝硬化及肝癌的必经之路。目前尚未有化学或生物药物被批准用于肝纤维化的治疗。现代医学对肝纤维化的治疗主要是病因治疗, 例如病毒性乙型肝炎、丙型肝炎肝纤维化的抗病毒治疗。已有相关研究证明, 核苷 (酸) 类似物或聚乙二醇 α 干扰素对乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 复制的有效抑制可使部分肝纤维化患者得到恢复, 但仍有患者即便获得了完全血清学及病毒学应答, 肝纤维化却无得到改善^[1]。

中医学无肝纤维化之病名, 多根据其临床表现将其归属“痞积”“肝着”“肝积”等病证范畴。基本病机为正虚邪盛, 迁延日久, 肝络受损, 气滞血瘀^[2], 基本证型为气阴虚损, 瘀血阻络。肝纤维化的发生是一个动态的过程, 根据其不同阶段常见证型分为肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证等。本文根据肝纤维化的病因病机, 筛选出黄芪汤、下瘀血汤、大黄廑虫丸、茵陈蒿汤、逍遥散及一贯煎等古代经典名方, 并对临床常用现代中药复方扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸及复方 861 合剂的抗肝纤维化作用进行综述。

1 古代经典名方

1.1 黄芪汤 黄芪汤又称黄芪六一汤, 原载于《太平惠民和剂局方》^[3], 由两味草药组成, 黄芪和甘草, 混合比例为 6:1, 功用大补肺脾之气, 固表止汗。黄芪汤通过促进 HSCs 中 microRNA-663a 的表达, 抑制长链非编码 RNA-C18orf26-1

(lnc-C18orf26-1) 的表达, 降低转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达, 调控 TGF- β 1 /p-Smad2 轴, 抑制 HSCs 增殖和活化, 发挥抗肝纤维化作用^[4]; 黄芪汤还能保护小鼠免受 α -萘异硫氰酸酯诱导的胆汁淤积性肝损伤和胆道纤维化, 其机制可能与降低核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的磷酸化水平, 下调炎症基因白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 的表达, 从而抑制 IL-6/信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路有关^[5]; 肠道菌群失调与胆汁淤积性肝病密切相关, 黄芪汤可缓解肠道菌群失调, 改善肠道屏障功能障碍, 抑制肝脏炎症, 从而减轻 3, 5-二乙氧基羰基-1, 4-二氢-2, 4, 6-三甲基吡啶 (3, 5-diethoxycarbonyl 1, 4-dihydrocollidine, DDC) 诱导的小鼠胆汁淤积性肝损伤^[6]。此外, 黄芪汤的多种有效成分 (multicomponent Huangqi Decoction combination, MCHD) 可以相互协同, 发挥抗肝纤维化作用, MCHD 可以使 TGF- β 1 诱导的人肝星状细胞 (HSC-LX2) 凋亡, 降低 α -平滑肌肌动蛋白 (α smooth muscle actin, α -SMA) 和 I 型胶原蛋白 (collagen I, Col I) 的表达; 在四氯化碳 (tetrachloromethane, CCl₄) 诱导的肝纤维化小鼠中, MCHD 降低小鼠的血清转氨酶水平和肝脏胶原纤维的沉积^[7]。最近有研究表明, 黄芪多糖可能通过抑制聚合酶 I 和转录本释放因子 (polymerase I and transcript release factor, PTRF) 和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /NF- κ B/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 通路的激活来缓解酒精诱导的肝纤维化^[8]; 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的巨噬细胞外泌体可显著提高小鼠肝星状细胞 (HSC-JS1) 的活化, 显著提高 HSC-JS1 的 α -SMA 和 Col I 表达水平, 黄芪总皂苷和甘草酸联合预处理可干预外泌体的作用, 显著降低 p-Smad2 和 p-Smad3 表达水平, 表明黄芪汤可能通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路抗肝纤

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助 (No.82274323)

作者单位: 1. 成都中医药大学附属医院中心实验室 (成都 610072);

2. 成都中医药大学临床医学院 (成都 610072)

通讯作者: 李 晖, Tel: 028-87766349, E-mail: 1400124746@

qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20231022.215

维化^[9]。

1.2 下瘀血汤 下瘀血汤原载于《金匮要略》，由大黄、桃仁、虻虫三味组成^[10]，功用泻热逐瘀，主治瘀血化热、瘀热内结证。下瘀血汤通过抑制 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠的胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)，抑制 HSCs 活化，发挥抗肝纤维化的作用^[11]，其主要提取物乙酸乙酯馏分也可以通过诱导 HSCs 的凋亡和抑制 HSCs 活化减轻 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化^[12]。另外有研究表明下瘀血汤抑制肝胶原沉积的最佳配伍是桃仁 5 g 加虻虫 3 g，在细胞水平上，下瘀血汤最佳配伍组可抑制 TGF- β 诱导的 HSC-LX2 活化，显著降低 α -SMA 蛋白表达；在 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型中，其最佳配伍组 α -SMA 蛋白水平也显著降低，并通过调控骨形成蛋白和激活素的跨膜蛋白抑制因子 (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI) / Smads 信号通路改善小鼠肝纤维化^[13]。此外，下瘀血汤对 LPS 引起的肝损伤有显著抑制作用^[14]；在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠模型中，下瘀血汤可通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体减轻肝脏炎症损伤程度，改善肝脏的脂质沉积^[15]。

1.3 大黄虻虫丸 大黄虻虫丸原载于《金匮要略》，由 12 味中药组成，包括大黄、虻虫、黄芩、甘草、桃仁、杏仁、白芍、生地、干漆、虻虫、水蛭和蛭螭^[10]。功用祛瘀生新，主治五劳虚极，干血内停证。大黄虻虫丸增加基质金属蛋白酶 -1 (matrix metalloproteinases, MMP-1) 和 MMP-2 的表达，降低 HSCs 的 TGF- β 1 水平，并通过抑制磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) / Akt 信号通路阻止 HSCs 的增殖，减轻 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化^[16]。大黄虻虫丸也可以通过调控缺氧诱导因子 -1 α 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素 2 (angiopoietin2, Ang2) 和血管生成素 -1 受体等，促进血管正常化^[17]；另外，大黄虻虫丸通过抑制肝素结合因子 (midkine, MK) / 人整合素 α 6 (Integrin α 6, Itg α 6) 信号通路，改善肝窦毛细血管瘤，缓解二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine, DEN) 诱导的大鼠肝硬化^[18]。衰老不仅会增加对急性肝损伤的易感性，还会增加纤维化反应的易感性，大黄虻虫丸可能通过调节活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的肝脏 PI3K/Akt/ 叉头盒蛋白 O4

(forkhead box protein O4, FoxO4) 信号通路改善 D-半乳糖诱导的大鼠肝脏老化，从而改善肝纤维化^[19]。

1.4 茵陈蒿汤 茵陈蒿汤原载于《伤寒论》，是治疗湿热黄疸的经典方剂，已有 1 800 多年的历史，由茵陈蒿、栀子、大黄组成^[20]。茵陈蒿汤在多种肝纤维化动物模型中显示出明显的抗肝纤维化作用。茵陈蒿汤可以通过调节胆汁酸代谢酶，减轻二甲基亚硝胺 (dimethylnitrosamine, DMN) 诱导的大鼠肝纤维化，阻断 TGF- β 1/Smad/ 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路，抑制鹅去氧胆酸诱导的大鼠肝星状细胞 (HSC-T6) 的增殖和激活，达到抗肝纤维化的目的^[21]。此外，在胆管结扎 (bile duct ligation, BDL) 的肝纤维化大鼠模型中，茵陈蒿汤通过下调 TGF- β 1，增加血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 蛋白的表达，恢复和重建肾素—血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)，达到抗肝纤维化的目的^[22]。还可以通过下调单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、基质金属蛋白酶抑制剂 -1 (tissue inhibitor of metalloproteinase -1, TIMP-1) 和血小板衍生生长因子亚单位 β (platelet derived growth factor- β , PDGF- β)，减轻大鼠的肝损伤、抑制肝细胞凋亡，改善肝纤维化^[23]；通过上调核因子 E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 通路减轻梗阻性黄疸导致的肝损伤和氧化损伤^[24]。

肝细胞凋亡也是茵陈蒿汤治疗的靶点：茵陈蒿汤可以通过下调切割型胱天蛋白酶 3 (cleaved caspase-3) 及 Bcl-2 关联 X 蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax) 的表达，上调 B 淋巴细胞瘤 -XL 基因 (b-cell lymphoma-extra large, Bcl-XL) 的表达减轻 DMN 诱导的大鼠肝纤维化；在细胞学上，茵陈蒿汤减轻了人肝细胞 (L02) 凋亡，促进了 HSC-LX2 的凋亡，结合网络药理学结果，茵陈蒿汤可能通过调控凋亡相关的 TNF、PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路中的靶点，进而减少肝细胞的凋亡，促进 HSCs 凋亡，从而部分减弱肝纤维化的发生^[25]。在刀豆蛋白 A (concanavalin A, ConA) 诱导的小鼠肝损伤中，茵陈蒿汤通过调节凋亡相关因子配体 (Fas ligand, FasL) 和 Bcl-2 的表达减少肝细胞凋亡^[26]。

1.5 逍遥散 逍遥散出自《太平惠民和剂局方》，由柴胡、白芍、当归、白术、茯苓、甘草、烧生姜、薄荷 8 味药物组成^[3]，是调和肝脾的经典方剂，

主治肝郁脾虚证。然而目前抗肝纤维化的机制研究较少且尚不清楚。丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 是脂质氧化反应的最终产物,可直接活化 HSCs; 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 是生物体内内源性抗氧化剂,可以清除过多的自由基。有研究表明,逍遥散能降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠血清 TGF- β 1、TIMP-1、IL-6、透明质酸酶 (hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白 (laminin, LN)、III 型前胶原 (procollagen type III, PC III)、IV 型胶原 (collagen type IV, IV-C) 水平和肝组织中 MDA 含量,升高肝组织中 SOD 的含量,其机制可能与抑制 HSCs 活化、促进 ECM 降解及清除生物体内过多自由基有关^[27]。在体外实验中,逍遥散可能通过抑制 HSC-LX2 的增殖,降低上清液中 TIMP-1 的含量促进 ECM 的降解,起到抗肝纤维化的作用^[28]。另外,逍遥散可能通过调控 TGF- β 1/Smad 和 Akt/FoxO3 信号通路,减轻 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化^[29]。有研究表明,对于铁过载诱导的大鼠肝纤维化模型,逍遥散可明显降低模型大鼠的 α -SMA 和 COI I,铁代谢指标血清铁、铁蛋白及肝脏总铁含量在逍遥散干预后也有明显降低,但其机制尚不十分明确^[30]。

1.6 一贯煎 一贯煎原载于《续名医类案》,包含六味药:北沙参、生地、麦冬、当归、枸杞子和川楝子^[31],功用滋阴疏肝,主治肝肾阴虚,肝气郁滞证,目前也在慢性肝病患者中广泛应用。一贯煎抑制巨噬细胞 M1 极化,减少非典型 Wnt 配体的释放,进而抑制肝祖细胞向肌成纤维细胞的分化,减轻 CCl₄ 联合 2-乙酰氨基芴 (2-acetylaminofluorene, 2-AAF) 诱导的大鼠肝硬化^[32];一贯煎也可以通过调节 MMP-1/TIMP-1 的含量,促进 ECM 的降解进而改善 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化^[33];在 ConA 诱导的小鼠肝损伤模型中,一贯煎也具有肝保护作用;亦可通过降低 TNF- α 表达水平,增加凋亡基因 Bax 和应激保护蛋白人类 MutT 同源酶 1 (human MutT homolog 1, MTH1) 的表达,有效阻止肝细胞的 DNA 损伤并改善纤维化^[34];此外,一贯煎联合胎肝干细胞移植,可有助于治疗终末期肝硬化^[35];一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验结果表明,一贯煎可显著改善 HBV 相关性失代偿性肝硬化患者的 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分,恢复肝脏的合成和储备功能,不良反应小,且安全性良好^[36]。

综上,上述古代经典名方可通过抑制 HSCs 活化、抑制肝细胞凋亡、抑制巨噬细胞 M1 极化、促进 HSCs 凋亡、促进 ECM 降解、抗炎、抗氧化、抗老化、

改善肝窦毛细血管化、重建 RAS 系统等途径改善肝纤维化。值得注意的是,促凋亡因子 Bax 在茵陈蒿汤治疗 DMN 所致的大鼠肝纤维化中是下调的,并在细胞学中得到验证,减轻了肝细胞的凋亡,但在一贯煎干预 ConA 诱导的小鼠肝损伤中是上调的,目前还未有细胞学实验验证,无法区分发生凋亡的细胞类型。

2 现代中药复方 现代中药复方制剂来源于传统中药方剂,其制备工艺更先进,安全性较高,适用范围不局限于个体。目前,现代中药复方制剂如扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸及复方 861 合剂在临床上普遍使用,且具有一定的抗肝纤维化疗效,故对其临床试验及非临床试验的研究结果进行总结。

2.1 扶正化瘀胶囊 扶正化瘀胶囊也被称为 319 配方,由丹参、冬虫夏草菌丝、桃仁、绞股蓝、五味子、松花粉六味中药组成^[37],是国家食品和药物管理局批准的抗纤维化药物,也是第一个在美国完成的肝病 II 期临床试验的中药配方。临床研究结果证实,扶正化瘀胶囊可有效治疗肝纤维化或肝硬化患者。美国多中心、安慰剂对照、II 期临床试验结果表明,扶正化瘀方治疗 48 周可显著减少活动性慢性丙型肝炎患者的纤维化,且基线 Ishak 纤维化 F3 和 F4 期患者扶正化瘀方的有效率优于基线 F0~F2 期患者^[38];一项多中心单臂试验结果显示,对于口服恩替卡韦 (entecavir, ETV) 2 年后的肝纤维化患者,扶正化瘀方联合 ETV 有助于肝纤维化的消退 (临床试验注册号:NCT02241616)^[39];另一项随机、双盲、安慰剂对照和双中心临床试验结果表明,扶正化瘀胶囊与 ETV 联合治疗 48 周后,在伴有明显纤维化/肝硬化的慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者中,坏死性炎症改善和纤维化消退的比率高于单独应用 ETV 患者^[40];两种药物的最佳给药间隔时间应 > 2 h^[41]。目前,另有一项扶正化瘀胶囊联合 ETV 治疗 CHB 肝硬化患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验尚在进行中,拟入组 700 例患者 (临床试验注册号 NCT02241590)^[42]。

此外,扶正化瘀胶囊对动物肝纤维化模型也具有良好的治疗作用,能有效改善 CCl₄、DMN 以及 BDL 诱导的肝纤维化。其作用机制包括:调节促炎和抗炎介质之间的平衡,阻止损伤小鼠肝脏中 ROS 的产生,下调 C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 和巨噬细胞炎性蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1, MIP-1) mRNA 水平,上调 C-X3-C 基序趋化因子配

体 1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1) 表达, 减少炎性巨噬细胞的募集; 下调 miR-155, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ), 抑制 STAT1 和 MAPK 的磷酸化, 调控表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) / ERK 信号通路, 下调 TIMP-1、TGF- β 1、PDGF- β mRNA 的水平, 抑制 HSCs 活化, 进而发挥抗肝纤维化的作用^[43-46]; 此外, 扶正化瘀胶囊还可通过恢复 Cyp4a12a/b 的活性, 促进 NK 细胞对 HSCs 的细胞毒功能, 调节 T 淋巴细胞亚群的比例和功能, 改善细胞免疫紊乱, 抑制 HSCs 的增殖和活化, 从而发挥阻断纤维化进展的作用^[47, 48]。

2.2 复方鳖甲软肝片 复方鳖甲软肝片是国家食品药品监督管理局于 1999 年批准的第一个抗纤维化中药配方, 由鳖甲、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘组成^[49]; 功用软坚散结、化瘀解毒、益气养血。临床研究发现, 与单独使用 ETV 相比, 复方鳖甲软肝片联合 ETV 改善血清肝纤维化指标 (HA、LN、PC III、IV-C) 的作用更为显著^[50]。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究, 提示在伴有晚期纤维化或肝硬化的 CHB 患者中, ETV 与复方鳖甲软肝片联用可以促进肝纤维化的消退^[51]; 也有研究表明, ETV 联合复方鳖甲软肝片可进一步降低 CHB 患者肝细胞癌的风险^[52]。

机制研究发现, 复方鳖甲软肝片可下调 TGF- β / Smad 途径的纤维化信号转导, 降低血清 HA、LN、IV 型胶原和 PC III 水平, 抑制肝内胶原沉积, 改善 CCl₄ 诱导的肝纤维化^[53]; 还可通过调控 PI3K/ Akt、MAPK 和 Janus 激酶 (janus kinase, JAK) / STAT 等通路治疗华支睾吸虫感染所致肝纤维化^[54]。

2.3 安络化纤丸 安络化纤丸是 2001 年国家药品监督管理局批准用于治疗慢性乙型肝炎和早、中期肝硬化的中药复方, 由生地、三七、水蛭、地龙、僵蚕、白术、郁金、牛黄、大黄、瓦楞子、牡丹皮、鸡内金、生麦芽和水牛角组成^[55]; 功用疏通化纤。多项临床研究证实安络化纤丸抗肝纤维化的疗效, 苗亮等^[56]发现采用安络化纤丸联合 ETV 治疗, 可显著改善 CHB 患者的肝纤维化; 一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中, ALT<2 ULN 且早期肝纤维化的 CHB 患者, 48 周后单药安络化纤丸组肝纤维化患者的组织学改善率显著高于安慰剂组^[57]; 一项临床随机对照试验结果表明, 安络化纤丸或复方鳖甲软肝片辨

证治疗可改善 HBV 免疫耐受期患者的肝纤维化^[58]; 最近发布的一项多中心的前瞻性随机对照试验, 收集 780 例慢性 HBV 感染初治患者, 治疗前后完成肝组织学检查患者 394 例纳入统计, 研究结果显示: 安络化纤丸联合 ETV 治疗基线肝纤维化评分 (Ishak 评分系统) ≥ 3 的患者, 78 周后肝纤维化消退率为 58.8% (ETV 单独治疗组为 45.9%), 联合治疗组肝硬度值 (liver stiffness measurement, LSM) 改善率 (73.9%) 优于单独 ETV 组 (63%)^[59]。机制研究发现, 安络化纤丸可通过增加 MMP-2 的表达保护 DMN 诱导的大鼠的肝功能并抑制肝纤维化^[60]; 也可通过抑制 TGF- β 1 合成和 TGF- β 1/Smads 信号通路, 增强 MMP-13 的表达, 降低 MMP-2 和 TIMP-1/2 的表达, 逆转 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化^[61]。

2.4 复方 861 合剂 复方 861 合剂王宝恩教授研发, 已获国家发明专利授权, 由丹参、黄芪、柴胡、鸡血藤、川芎、香附、赤芍、陈皮、当归和红花组成^[62]。复方 861 合剂可显著抑制 HSCs 增殖, 通过阻断 NF- κ B 结合活性促进 HSCs 凋亡, 降低内皮素-1 蛋白、I 型、III 型和 IV 型胶原的表达, 在人白蛋白诱导的大鼠肝纤维化模型中, 减少纤维间隔并使窦状结构更规则。在 BDL 诱导的肝纤维化大鼠模型中, 通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路, 增加 Ski 相关新蛋白 N (ski-related novel protein N, SnoN) 蛋白水平, 减轻肝纤维化^[62]; 此外, 复方 861 合剂可能通过上调和激活骨形态发生蛋白 7 (bone morphogenetic protein 7, BMP-7) /Smad 信号通路来减轻 BDL 诱导的大鼠肝纤维化^[63]。

综上, 现代中药复方制剂抗肝纤维化前景良好, 临床试验及非临床试验均证明其有效性, 抗纤维化作用与调控多个靶点及通路有关。临床试验除复方 861 合剂研究较少外, 其他均比单用抗病毒药物有更好的抗肝纤维化效果, 然而目前尚未有现代中药复方相互比较的相关研究。

上述中药复方抗肝纤维化作用的动物实验、细胞实验以及临床试验研究的结果总结见表 1、2, 抗肝纤维化作用机制见图 1。

3 讨论 中医药治疗肝胆疾病已有数千年的历史, 但中医药治疗肝纤维化的相关研究仅在近几十年才出现; 整体论和辨证论治是中医治疗的两大支柱, 不同中医证型的肝纤维化患者应使用不同的中药方剂进行治疗; 在中医学理论指导下, 经典名方抗肝纤维化有着独特的优势, 辨证论治, 临床选方更加灵活, 尤其注重个体化治疗, 且在肝纤维化治疗过程

表 1 中药复方抗肝纤维化作用的动物及细胞实验研究

中药复方	体内模型	体外模型	作用机制	文献
黄芪汤	-	HSC-LX2、L02	↑ microRNA-663a, ↓ Inc-C18orf26-1、TGF-β 1	[4]
	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠	HSC-LX2	↓ α-SMA、Col1, 促进 HSC 凋亡	[7]
	酒精致肝纤维化大鼠	-	↓ PTRF, 抑制 TLR4/JNK/NF-κ B/MyD88 通路	[8]
	-	HSC-JS1	↓ p-Smad2 和 p-Smad3, 抑制 TGF-β 1/Smad 通路	[9]
下瘀血汤	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠	-	↓ GDNF, 抑制 HSCs 活化	[11]
	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠	HSC-LX2	↑ BABMI, ↓ α-SMA, 调控 BABMI/Smad 通路	[13]
大黄廑虫丸	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠	-	↑ MMP-1、MMP-2, ↓ TGF-β 1, 抑制 PI3K/Akt 通路	[16]
	DEN 致肝硬化大鼠	-	抑制 MK/Itg α 6 通路, 改善肝窦毛细血管瘤	[18]
	D-半乳糖致肝脏老化大鼠	-	调控 PI3K/Akt/FoxO4 通路	[19]
茵陈蒿汤	DMN 致肝纤维化大鼠	HSC-T6	抑制 TGF-β 1/Smad/ERK 通路, 调节胆汁酸代谢酶	[21]
	BDL 致肝纤维化大鼠	-	↑ ACE2, ↓ TGF-β 1, 恢复 RAS 自我调节	[22]
	BDL 致肝纤维化大鼠	-	↓ MCP-1、TIMP-1、PDGF-β	[23]
	DMN 致肝纤维化大鼠	HSC-LX2、L02	↑ Bcl-XL, ↓ cleaved caspase-3、Bax, 促进 HSC 的凋亡, 调控凋亡相关的 TNF、PI3K/Akt、MAPK 通路	[25]
逍遥散	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠	-	↑ SOD, ↓ MDA、TGF-β 1、TIMP-1、IL-6、HA、LN、IV-C、PC III, 抑制氧化应激	[27]
	-	HSC-LX2	↓ HSC-LX2	[28]
	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠	-	调控 TGF-β 1/Smad、Akt/FoxO3 通路	[29]
	Fe 过载致肝纤维化大鼠	-	↓ α-SMA、COI1、血清 Fe、Fe 蛋白	[30]
一贯煎	CCl ₄ 联合 2-AAF 致肝硬化大鼠	RAW264.7、WB-F344	抑制巨噬细胞 M1 极化, 减少非典型 Wnt 配体的释放, 抑制肝祖细胞向肌成纤维细胞的分化	[32]
	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠	-	↑ MMP-1, ↓ TIMP-1	[33]
扶正化瘀胶囊	CCl ₄ 致肝纤维化模型	-	↓ p-EGFR, 抑制 EGF 诱导的 HSC 活化, 抑制 ERK 通路	[43]
	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠	-	↑ PPAR-γ, ↓ miR-155, 调控 STAT1/MAPK 通路	[44]
	CCl ₄ 或 BDL 致肝纤维化小鼠	-	↓ CCL2、MIP-1、TIMP-1、TGF-β 1、PDGF-β, 减少 ROS 的产生	[45]
	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠	-	↑ CX3CL1, ↓ CCL2, 调节肝内巨噬细胞的募集和极化	[46]
	CCl ₄ 致肝纤维化小鼠	-	↑ Cyp4a12a/b, 恢复 NK 细胞对 HSCs 的识别	[47]
	-	HSC-LX2、淋巴细胞	改善细胞免疫紊乱, 抑制 HSCs 活化和增值	[48]
复方鳖甲软肝片	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠	-	↓ HA、LN、IV-C、PC III、TGF-β 1, 抑制 TGF-β 1/Smad 通路	[53]
安络化纤丸	DMN 致肝纤维化大鼠	-	↑ MMP-2	[60]
	CCl ₄ 致肝纤维化大鼠	-	↑ MMP-13, ↓ MMP-2、TIMP-1/2、TGF-β 1	[61]
复方 861 合剂	BDL 致肝纤维化大鼠	-	↑ SnoN, ↓ Smad2、Smad3	[62]
	BDL 致肝纤维化大鼠	-	激活 BMP-7/Smad 通路	[63]

注:“↑”表示上升,“↓”表示下降;HSC-LX2(人肝星状细胞);L02(人肝细胞);HSC-JS1(小鼠肝星状细胞);HSC-T6(大鼠肝星状细胞);RAW264.7(小鼠单核巨噬细胞白血病细胞);WB-F344(大鼠肝上皮样干细胞)

中,还可根据中医证型的变化而调整中药方剂的使用,但这大大增加了临床试验研究的难度;因此,古代经典名方目前的机制研究多以肝纤维化动物模型或细胞实验研究为主,临床试验研究相对缺乏。相比之下,现代中药复方多包含“活血化痰”类中药,不局限于辨证论治,已在设计随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究方面做出了一些努力,并获得了一些临床疗效的试验结果。扶正化瘀胶囊、安络化纤丸和复方鳖甲软肝片最近分别公布了与 ETV 联合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化或肝硬化患者的研究结果,联合

治疗组与单用 ETV 组比较,肝纤维化的逆转率有所提高。

高质量的临床研究结果是让中药复方治疗肝纤维化疗效得到广泛认可的基石,但目前所做的工作还远远不够。本文所述的古代经典名方以及现代中药复方也缺乏抗肝纤维化疗效的对比,孰优孰劣尚未可知;目前尤其缺乏与中医证候相关的临床试验研究,基于辨证论治原则设计随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究,难度极大,目前尚未有研究成果公布。

- [4] Dong BS, Liu FQ, Yang WN, 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.
- [5] Wu JS, Liu Q, Fang SH, et al. Quantitative proteomics reveals the protective effects of Huangqi Decoction against acute cholestatic liver injury by inhibiting the NF- κ B/IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. J Proteome Res, 2020, 19 (2): 677-687.
- [6] Zou J, Li W, Wang G, et al. Hepatoprotective effects of Huangqi Decoction (*Astragali Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) on cholestatic liver injury in mice: involvement of alleviating intestinal microbiota dysbiosis[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113544.
- [7] Wang Y, Li Y, Zhang H, et al. Pharmacokinetics-based comprehensive strategy to identify multiple effective components in Huangqi decoction against liver fibrosis[J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153513.
- [8] Sun X, Zheng Y, Tian Y, et al. Astragalus polysaccharide alleviates alcoholic-induced hepatic fibrosis by inhibiting polymerase I and transcript release factor and the TLR4/JNK/NF- κ B/MyD88 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116662.
- [9] Deng K, 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, 1-9. DOI: 10.1002/ar.25009.
- [10] 东汉·张仲景著·何任,何若萍整理·金匱要略[M].北京:人民卫生出版社,2017:89,27.
- [11] 张玮,杨广越,沈东晓,等.下瘀血汤抑制胶质细胞源性神经营养因子抗肝纤维化的作用机制[J].临床肝胆病杂志,2021,37(3):575-581.
- [12] Zhang D, Zhang L, Chen G, et al. Hepatoprotective effect of Xiayuxue Decoction ethyl acetate fraction against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice via inducing apoptosis and suppressing activation of hepatic stellate cells[J]. Pharm Biol, 2020, 58 (1): 1229-1243.
- [13] 沈东晓,杨广越,张玮,等.下瘀血汤抑制肝胶原沉积的最佳配比及机制研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(24):3014-3019.
- [14] 杨广越,陶乐,沈东晓,等.下瘀血汤调控中性粒细胞浸润抑制脂多糖诱导肝损伤机制[J].上海中医药杂志,2020,54(10):87-92.
- [15] 吴柳,杨广越,张洁,等.下瘀血汤下调 NLRP3 改善高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪性肝炎[J].中国中西医结合杂志,2020,40(10):1202-1208.
- [16] Gong Z, Lin J, Zheng J, et al. Dahuang Zhechong Pill attenuates CCl₄-induced rat liver fibrosis via the PI3K-Akt signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2020, 121 (2): 1431-1440.
- [17] Chen H, Yang F, Fu C, et al. Study on the material basis of Dahuang Zhechong Pill of anti-hepatoma effect by promoting vascular normalization[J]. Biomed Chromatogr, 2022, 36 (5): e5305.
- [18] Fu C, Zhang Y, Xi WJ, et al. Dahuang Zhechong Pill attenuates hepatic sinusoidal capillarization in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma rat model via the MK/integrin signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116191.
- [19] 符燕,吴薇,万毅刚,等.大黄蛰虫丸调控 ROS 介导的 PI3K/Akt/FoxO4 信号通路改善大鼠肝脏衰老的作用和机制[J].中国中药杂志,2023,48(11):3014-3021.
- [20] 熊曼琪主编.伤寒论[M].北京:人民卫生出版社,2000:502.
- [21] Cai FF, Wu R, Song YN, 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.
- [22] Wu L, Zhou PQ, Xie JW, et al. Effects of Yinchenhao Decoction on self-regulation of renin-angiotensin system by targeting angiotensin converting enzyme 2 in bile duct-ligated rat liver[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35 (4): 519-524.
- [23] Wang B, Sun MY, Long AH, et al. Yin-Chen-Hao-Tang alleviates biliary obstructive cirrhosis in rats by inhibiting biliary epithelial cell proliferation and activation[J]. Pharmacogn Mag, 2015, 11 (42): 417-425.
- [24] Liu JJ, Xu Y, Chen S, et al. The mechanism of

- Yinchenhao Decoction in treating obstructive-jaundice-induced liver injury based on Nrf2 signaling pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28 (32): 4635-4648.
- [25] Cai FF, Bian YQ, Wu R, et al. Yinchenhao Decoction suppresses rat liver fibrosis involved in an apoptosis regulation mechanism based on network pharmacology and transcriptomic analysis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108863.
- [26] 王凤云, 唐旭东, 许勇钢, 等. 荣肝合剂对 ConA 诱导慢性免疫性肝损伤小鼠细胞凋亡功能的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (9): 835-838.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Zhou Y, Wu R, Cai FF, 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.
- [30] 周慧, 葛冰景, 肖铁刚, 等. 逍遥散及其功效拆方对慢性铁过载诱导的肝纤维化的影响 [J]. *云南中医学院学报*, 2021, 44 (1): 17-23, 41.
- [31] 清·魏之琇著. 黄汉儒等点校. 续名医类案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 553.
- [32] 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.
- [33] 白辰, 车念聪, 刘文兰, 等. 一贯煎对大鼠肝纤维化拮抗作用的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30 (3): 815-817.
- [34] Tian M, Liu W, You H, et al. Protective effect of Yiguanjian Decoction against DNA damage on concanavalin A-induced liver injury mice model[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36 (4): 471-478.
- [35] Xu Y, Fan WW, 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.
- [36] Chen L, Zhao C, Yao W, et al. Efficacy and safety of Yanggan Jian in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11 (1): 136-143.
- [37] 辛鑫, 蔡蓓玉, 陈成, 等. 扶正化痰胶囊对非酒精性脂肪性肝纤维化小鼠的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (6): 37-45.
- [38] Hassanein T, Tai D, Liu C, et al. Efficacy and safety of a Botanical Formula Fuzheng Huayu for hepatic fibrosis in patients with CHC: results of a phase 2 clinical trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 4494099.
- [39] Zhao ZM, Zhu CW, Huang JQ, et al. Efficacy and safety of Fuzheng Huayu tablet on persistent advanced liver fibrosis following 2 years entecavir treatment: a single arm clinical objective performance criteria trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115599.
- [40] Gui HL, Zhao CQ, Wang Y, et al. Histological outcome of Fuzheng Huayu plus entecavir combination therapy in chronic hepatitis B patients with significant liver fibrosis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8 (3): 277-284.
- [41] Yang T, Zheng TH, Zhao Q, et al. Effects of Fuzheng Huayu Recipe on entecavir pharmacokinetics in normal and dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis rats[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58 (1): 1-7.
- [42] Li ZX, Zhao ZM, Liu P, et al. Treatment of HBV cirrhosis with Fuzheng Huayu Tablet and Entecavir: design of a randomized, double-Blind, parallel and multicenter clinical trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27 (7): 509-513.
- [43] Qi J, Ping D, Sun X, et al. A herbal product inhibits carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by suppressing the epidermal growth factor receptor signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116419.
- [44] Chang QQ, Pan YF, Yang JY, et al. Antiliver fibrosis Formula of Fuzheng Huayu alleviates inflammatory response[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5752803.
- [45] Jiang C, Iwaisako K, Cong M, et al. Traditional

- Chinese medicine Fuzheng Huayu prevents development of liver fibrosis in mice[J]. Arch Clin Biomed Res, 2020, 4 (5): 561-580.
- [46] Zhang M, Liu HL, Huang K, et al. Fuzheng Huayu Recipe prevented and treated CCl₄-induced mice liver fibrosis through regulating polarization and chemotaxis of intrahepatic macrophages via CCL2 and CX3CL1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8591892.
- [47] Ping DB, Sun X, Peng Y, et al. Cyp4a12-mediated retinol metabolism in stellate cells is the antihepatic fibrosis mechanism of the Chinese medicine Fuzheng Huayu Recipe[J]. Chin Med, 2023, 18 (1): 51.
- [48] Wu M, Zhou Y, Qin SL, et al. Fuzheng Huayu Capsule attenuates hepatic fibrosis by inhibiting activation of hepatic stellate cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3468791.
- [49] 欧阳冰琛, 赵权, 王晶, 等. LC-MS/MS 法同时测定复方鳖甲软肝片中 9 种成分 [J]. 中成药, 2022, 44 (12): 3787-3791.
- [50] Xu YH, Xue C. Compound Biejia-Ruangan Tablet as an adjunctive therapy to entecavir for chronic hepatitis B complicated with hepatic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101 (32): e30020.
- [51] Rong G, Chen Y, Yu Z, et al. Synergistic effect of Biejia-Ruangan on fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B treated with entecavir: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Infect Dis, 2022, 225 (6): 1091-1099.
- [52] Ji D, Chen Y, Bi J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2022, 77 (6): 1515-1524.
- [53] Yang FR, Fang BW, Lou JS. Effects of Fufang Biejia Ruangan Pills on hepatic fibrosis *in vivo* and *in vitro*[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (32): 5326-5333.
- [54] 李天星, 张家明, 徐晨曦, 等. 基于网络药理学探讨复方鳖甲软肝片治疗华支睾吸虫感染所致肝纤维化的机制 [J/OL]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志: 1-6. DOI: 10.12140/j.issn.1000-7423.2023.04.020.
- [55] 徐龙辰, 王葳, 卢斯琪, 等. 应用 Markov 模型对安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的成本 - 效用分析 [J]. 中草药, 2023, 54 (16): 5321-5328.
- [56] 苗亮, 杨婉娜, 董晓琴, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗可显著提高慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的改善率 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (7): 521-526.
- [57] Xiao HM, Shi MJ, Jiang JM, et al. Efficacy and safety of AnluoHuaxian Pills on chronic hepatitis B with normal or minimally elevated alanine transaminase and early liver fibrosis: a randomized controlled trial[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115210.
- [58] 施梅姐, 萧焕明, 谢玉宝, 等. 慢性乙型病毒性肝炎免疫耐受期患者应否治疗: 一项临床随机对照试验的分层分析结果 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39 (1): 62-66.
- [59] Liu YQ, Zhang C, Li JW, et al. An-Luo-Hua-Xian Pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11 (2): 304-313.
- [60] 谭行华, 李常青, 邹尚荣, 等. 安络化纤丸对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的抑制作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18 (1): 9-12.
- [61] 王林, 卢玮, 高玉华, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (4): 267-273.
- [62] Chi C, Liu XY, Hou F, et al. Herbal compound 861 prevents hepatic fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad/SnoN pathway in bile duct-ligated rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18 (1): 52.
- [63] Hou F, Liu R, Liu X, et al. Attenuation of liver fibrosis by herbal compound 861 via upregulation of BMP-7/Smad signaling in the bile duct ligation model rat[J]. Mol Med Rep, 2016, 13 (5): 4335-4342.

(收稿: 2023-07-15 在线: 2023-11-08)

责任编辑: 白霞