

中医药治疗肝纤维化和肝硬化的研究进展

郭晓玲 孔令伟 曹 勤

摘 要 肝纤维化是各种慢性肝脏疾病的共同病理过程,也是慢性肝病发展至肝硬化可逆转的最后阶段,严重威胁人类健康。目前现代医学在肝纤维化方面尚无特效方法,而中医药在防治肝纤维化和肝硬化方面疗效确切,具有多层次、多途径、多环节、多靶点综合药理学作用,从而具有防治肝纤维化和肝硬化作用的优势。

关键词 中医药 肝纤维化 肝硬化

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

肝纤维化是指以胶原为主的细胞外基质合成增加,降解减少,使细胞外基质在肝内过量沉积,导致肝脏结构和(或)功能异常的病理变化,可引起肝功能减退与门静脉高压等,是多种慢性肝脏疾病的共同病理学基础,若治疗不及时或不合理部分会病情进展为肝硬化,最终到达“三部曲”的最后阶段——肝癌。尽管全球肝纤维化发生率较高,目前现代医学在肝纤维化方面尚无特效方法,而中医药已被广泛应用于治疗慢性肝炎和肝硬化数千年,临床实践证明中医药在防治肝纤维化方面疗效确切。现将最新的研究概况综述如下。

一、单味中药

中医药防治肝纤维化的有效单味方剂主要集中在活血化瘀、扶正补气和清热解毒 3 类中药。以下介绍常用的几种单味中药。

1. 丹参:丹参的水溶性成分均具有酚酸结构,统称为丹参酚酸,具有多种药理活性,如抗氧化、心脑血管保护作用、抗肝纤维化等,其中丹参酚酸 B 是含量最高、抗氧化活性最强。高东雁等^[1]用丹参提取物丹参酚酸和丹参酚酸磷脂复合物治疗肝纤维化大鼠 3 周后,与模型组相比,丹参酚酸和丹参酚酸磷脂复合物自乳化给药系统高、低剂量均能逆转肝损伤和纤维化程度、降低血清转氨酶活性、降低肝中羟脯氨酸含量、提高 SOD 活性的作用。张建华等^[2]研究采用高、中、低剂量组丹参注射液治疗慢性乙肝患者,研究结果发现高剂量组丹参注射液(30ml)在降低肝纤维化 4 项指标方面显著增加,抗肝炎肝纤维化效果较

佳。

2. 当归:当归为伞形科植物当归的根,其水溶性主要有效成分是阿魏酸,具有活血化瘀、抗氧化和增强肌体免疫力等作用。周军等^[3]建立兔肝纤维化肝癌模型,观察当归提取物对其行化疗栓塞(TACE)术后加重肝纤维化的预防作用,发现当归对其有延缓肝纤维化的作用。

3. 黄芪:黄芪具有补气固表、止汗脱毒、生肌、利尿退肿之功效。其中黄芪多糖是黄芪中最重要的天然有效成分,现代药理学研究表明,黄芪多糖具有免疫调节、保肝、抗炎、抗氧化等多种功能。徐方明等^[4]用黄芪多糖治疗肝纤维化大鼠 4 周后大鼠死亡率、腹腔积液发生率显著下降($P < 0.05$),肝功能显著改善($P < 0.01$),肝组织纤维增生程度、羟脯氨酸(Hyp)含量及 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达量显著下降($P < 0.01$)。杜宇琼等^[5]研究显示,黄芪通过增加肝组织中 MMP-1 的表达,降低 TIMP-1 的表达,使得细胞外基质降解增多,合成减少,达到改善肝组织肝纤维化程度的目的。王文祥等^[6]研究发现黄芪总皂苷提取物可明显减轻牛血清白蛋白免疫性诱导的肝组织纤维增生、变性和坏死程度,使各组大鼠血清肝功能、肝纤维化全套指标及肝组织羟脯氨酸含量与模型组相比较均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且能不同程度地改善病理组织学的变化。

4. 红花:藏红花又称番红花、西红花,是一种名贵传统中药,具有活血通络、散瘀止痛、降低胆固醇之功效。王强等^[7]用藏红花治疗肝纤维化模型大鼠 8 周后发现,相对于对照组藏红花能够明显改善肝纤维化大鼠的肝脏损伤及纤维化程度,具有抗肝纤维化作用。

5. 冬虫夏草:冬虫夏草为麦角科真菌寄生在鳞翅目蝙蝠蛾科昆虫蝙蝠蛾上的干燥虫体。是一种免疫

基金项目:上海市卫生局科研项目(2009181,A-97);上海中医药大学附属普陀医院院级重点课题(2013ZD201 II)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院消化内科

通讯作者:孔令伟,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:xlguo321@126.com

调节剂,近年来报道虫草具有抗肝纤维化作用,但其抗肝纤维化的机制目前尚不清楚。吴建良等^[8]用冬虫夏草治疗四氯化碳(CCl_4)导致的肝纤维化小鼠发现,与模型组比较,虫草组肝脏炎症与胶原沉积减轻,Smad3 蛋白表达量明显降低,具有一定的抗肝纤维化作用。且进一步研究发现,高剂量虫草有着更好的抗肝纤维化作用^[9]。李风华等^[10]研究发现,用虫草菌丝能够抑制库普弗细胞(KCs)活化和细胞因子 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{TGF}-\beta 1$ 的释放,抑制肝星状细胞(HSCs)活化,合成和分泌细胞外基质,显著减轻过氧化损伤,保护肝细胞,减少胶原生成,阻断和逆转二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化。

6. 柴胡:柴胡是具有疏散退热、舒肝等多种药理活性的传统中药,柴胡皂苷(SS) 是其起效的主要成分。任建琳等^[11]用柴胡皂苷 D(SS-d) 治疗肝纤维化模型鼠 6 周后发现 SS-d 可以剂量依赖性地抑制模型组血清中 HA、LN 和 PCⅢ肝纤维化指标的升高($P < 0.05$)。与模型组比较,SS-d 可以剂量依赖性地减低肝组织中 Hyp 和 MDA 的含量,同时也剂量依赖性地升高 SOD 的活性($P < 0.05$)。并可以剂量依赖性地下调模型鼠肝组织中 $\text{TGF}-\beta 1$ mRNA 和蛋白的表达水平。

7. 沙苑子:孙利兵等^[12]研究发现沙苑子的主要成分沙苑子黄酮(FAC)对 CCl_4 致小鼠慢性肝纤维化具有保护作用。研究者给予小鼠慢性肝纤维化模型灌服 FAC,并以秋水仙碱为对照。结果与正常对照组相比,模型组小鼠血清 ALT、AST 水平显著升高,ALB 水平显著降低($P < 0.01$)。与模型组相比,FAC 各剂量组小鼠血清 ALT、AST 显著降低,ALB 水平显著升高(P 均 < 0.01)。FAC 各剂量组可显著升高肝组织中 SOD 活性及 $\text{PPAR}\gamma$ 的表达,降低 MDA、Hyp 的含量($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。FAC 可显著改善肝功能、预防肝纤维化。

8. 甘草:甘草酸又名甘草甜素,是中药甘草的有效成分之一。目前许多学者主要集中在甘草酸抗肝纤维化作用的研究。笔者前期研究发现,甘草酸具有下调 p53 介导的 CCl_4 诱导的肝细胞凋亡,与 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化组大鼠相比,甘草酸明显下调了 P53、Bax、caspase-3 等促凋亡蛋白的表达,明显上调了 Bcl-2、c-IAP1 抗凋亡相关蛋白的表达,通过对凋亡相关蛋白的调节,减缓肝纤维化的进程,从而避免向肝硬化进展^[13]。

二、复 方

中医药治疗疾病原则为辩证施治,同理治疗肝纤

维化方面也不例外,所以治疗肝纤维化主要以肝、脾、肾为主,其治疗方法有清热祛湿、疏肝理脾、益气健脾、化痰散结、扶正祛瘀、调肝补肾等多种治法,但目前学者们研究最多的是活血化瘀及其变法,如益气活血法、理气活血法、解毒化瘀法、软坚化瘀法、清热利湿化瘀法等。

1. 益气活血:关幼波指出:“气虚则血涩而痰凝”,气虚血瘀痰阻是本病的主要病机。郑浩杰等^[14]用软肝化坚颗粒(主要成分为黄芪、党参、白术、茯苓、丹参、水蛭、三棱、莪术、当归、白芍)使慢性肝炎患者血清肝纤维化指标透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(PCⅣ)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)均较治疗前显著降低。柴胡桂枝汤,源自张仲景所著《伤寒论》,由桂枝汤、小柴胡汤各用半量,合方而成,解太阳、少阳两经之邪气,具有疏肝健脾、行气活血之功效^[15]。刘华生等^[16]发现,给肝纤维化大鼠灌服柴胡桂枝汤可以降低肝纤维化大鼠的 $\text{TNF}-\alpha$ 和 CTGF 的表达水平,与对照组相比有统计学差异($P < 0.01$),并抑制 HSC 被激活和 ECM 合成而发挥抗肝纤维化作用。Tao 等^[17]发现黄芪汤(黄芪和甘草)抗肝纤维化作用,并对肝细胞有保护作用。梁勇^[18]研究运用益气活血方(黄芪、太子参、炒白术、丹参、桃仁、炮山甲、鳖甲、赤白芍各、三棱、莪术、柴胡、制香附、红花)治疗肝纤维化患者,结果显示益气活血方治疗肝纤维化能够显著改善血清肝纤维化各项指标,具有较好的疗效,有效率高达 96.55%。

2. 活血化瘀:肝纤维化或肝硬化早期患者正气尚旺盛,以活血化瘀为主,扶正为辅,治疗不能伤正气;肝硬化的治疗是分阶段的,任何阶段都不应伤及正气,机体恢复及保持健康的最大原动力是元气,活血化瘀药只有在元气的充足下才能发挥其功效^[19]。胡谷冰^[20]用血府逐瘀汤联合干扰素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者,结果显示,该复方可改善门静脉平均血流速度、门静脉血流量以及血清肝纤维化指标。

3. 扶正化瘀:黄加权等使用扶正化瘀胶囊治疗日本血吸虫病肝纤维化发现,其可明显改善患者临床症状和体征,促进肝脏功能恢复,有效地减轻肝脏纤维化。王清兰等研究发现扶正化瘀方可下调纤维化大鼠肝脏及 HSC 中的 $\text{TGF}-\beta 1$ /Smad 病理信号转导通路,进而起到抗纤维化的作用。胡敏涛等研究扶正化瘀胶囊治疗丙型肝炎肝纤维化患者肝细胞凋亡的影响,结果显示,肝脏的炎症程度与肝脏的 Fas 表达呈明显正相关,其作用机制可能是通过降低肝细胞的凋亡而减轻肝脏的炎症和纤维化水平。

4. 滋补肝肾:宋素华等用柔肝汤(柔肝汤在一贯煎的基础上去川楝子加丹参、龟板、鳖甲、黄芪等)治疗慢性肝炎 6 个月后发现可改善胁肋刺痛、脘腹胀满、纳食减少、神疲乏力、肝病面容、肝区扣痛等症状、体征方面均明显优于常规西药治疗的对照组,同时降低了导致肝纤维化的 HA、LN、PCⅣ、PCⅢ等主要中介因子。

5. 软坚散结:朱丹等应用复方鳖甲软肝片(主要成分:鳖甲、三七、赤芍、冬虫夏草、连翘、紫河车、党参、当归、炮山甲)对大鼠肝纤维化模型干预 6 周后,大鼠肝组织炎症和纤维化程度显著减轻($P < 0.01$, $P < 0.05$),肝组织 HIF-1 α mRNA、VEGF mRNA 及 CTGF mRNA 表达明显下降($P < 0.05$)。梁振钰等采用芪蛭抗纤方拆方中软坚散结药(蜈蚣、山慈姑)对免疫损伤性肝纤维化大鼠 TGF- $\beta 1$ 定性定量表达的影响,研究发现,正常组大鼠肝脏仅 TGF- $\beta 1$ 微弱表达,模型组较正常组 TGF- $\beta 1$ 阳性信号明显增强($P < 0.01$),软坚散结药干预后大鼠肝脏 TGF- $\beta 1$ 表达比模型组明显下调(小剂量 $P < 0.01$,大剂量 $P < 0.05$),大、小剂量组与模型组相比较差异有统计学意义,并且软坚散结药大、小剂量干预后动物血清中的 TGF- $\beta 1$ 含量与模型组相比,显著降低($P < 0.01$)。

三、展 望

目前,肝硬化的治疗是一个世界性的难题,肝纤维化阶段是“三部曲”中病情能逆转的极其重要阶段,也是唯一阶段,在解决这一难题中,中医药能发挥一定的理论与实践优势。越来越多的临床实践和实验研究显示,中医药不管是中药复方或是中药有效成分在抗肝纤维化治疗中均有较好的疗效,且不良反应少。中医的整体观念能够在现代的肝纤维化和肝硬化治疗中得到充分体现,但是中医汤剂的治疗作用机制较为复杂,通常是作用靶点较多,而且中医的研究强调经验性和思辨性,与现代科学研究的思路和方法有一定的差异,使中医中药的科学研究工作与国际化接轨存在较大的阻力,应加强中药有效成分和中药复方的标准化和质量控制,采用更加严格、科学、可靠的方法进行研究工作,以进一步证实其疗效和安全性。临床实践中需要综合药理学作用(多层次、多环节、多途径、多靶点)的药物。这些方面正是具有多种成分的中药和中药复方制剂在治疗疾病优势之处,尤其在治疗肝纤维化和肝硬化方面发挥着特长,因而具有防治肝纤维化和肝硬化的特色和优势所在。

参考文献

1 高东雁,吴航,刘健,等.丹参酚酸磷脂复合物自乳化给药系统

治疗大鼠肝纤维化作用[J].中药药理与临床,2012,28(5):50-52

- 2 张建华,王莹,余延峰,等.丹参注射液抗肝炎肝纤维化效果的量效研究[J].中国药物经济学,2014,1:222-223
- 3 周军,龙清云,方瑜,等.当归对兔肝纤维化肝癌介入治疗后肝纤维化的作用[J].中华实验外科杂志,2010,7:895-897
- 4 徐方明,过建春,包剑锋,等.黄芪多糖对继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型 TGF- $\beta-1$ 的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(5):1026-1029
- 5 杜宇琼,车念聪,赵晖,等.黄芪对肝纤维化大鼠肝组织 TIMP-1 及 MMP-1 表达的影响[J].北京中医药大学学报,2013,36(11):775-778
- 6 王文祥,熊晓滨.黄芪总皂苷提取物对牛血清白蛋白致大鼠肝纤维化作用的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(9):277-280
- 7 王强,钟丽华,于雷,等.藏红花对肝纤维化大鼠肝组织 TGF- $\beta 1$ 表达的影响[J].现代生物医学进展,2012,17:3228-3231
- 8 吴建良,王志勇,孙丽伟,等.冬虫夏草对肝纤维化小鼠 Smad3 蛋白表达的影响[J].中国中医急症,2011,11:1786-1788
- 9 吴建良,王志勇,孙丽伟,等.不同剂量虫草对肝纤维化小鼠肝脏 TGF- $\beta 1$ 、Smad3 的影响[J].医学研究杂志,2012,41(4):128-131
- 10 李风华,刘平,王春树.虫草菌丝逆转二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的有效组分及其作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2011,9:164-168
- 11 任建琳,王健,胡晔,等.柴胡皂苷 d 对免疫性肝纤维化大鼠 TGF- $\beta 1$ 、HYP、SOD、MDA 的影响[J].现代预防医学,2012,12:3044-3047
- 12 孙利兵,王尉平,顾振纶,等.沙苑子黄酮对 CCl₄ 致小鼠慢性肝纤维化的保护作用[J].苏州大学学报:医学版,2010,1:90-93
- 13 Guo XL,Liang B,Wang XW, et al. Glycyrrhizic acid attenuates CCl₄ (4)-induced hepatocyte apoptosis in rats via a p53-mediated pathway[J]. World J Gastroenterol, 2013,19(24):3781-3791
- 14 郑浩杰,侯军良,李军生,等.软肝化坚颗粒对慢性乙型肝炎患者肝纤维化血清标志物影响的临床观察[J].河北医药,2011,21:3333-3334
- 15 刘学慧,赵有利.柴胡桂枝汤临床治验三则[J].中医药信息,2011,2:40-41
- 16 刘华生,刘洋,周景华.柴胡桂枝汤对肝纤维化大鼠 TNF- α 、CTGF 表达的影响[J].中医药学报,2011,6:35-37
- 17 Tao LL,Cheng YY,Ding D, et al. Huangqi decoction inhibits apoptosis and fibrosis, but promotes Kupffer cell activation in dimethylnitrosamine induced rat liver fibrosis[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine,2012,12:51
- 18 梁勇.益气活血法治疗肝纤维化的临床研究[J].中国医药指南,2013,11(31):199-200
- 19 李满容.中医活血化瘀法治疗肝纤维化、肝硬化临床思路探讨[J].中国药物经济学,2013,7:298-303
- 20 胡谷冰.血府逐瘀汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2012,19:4279-4281

(收稿日期:2014-03-28)

(修回日期:2014-04-28)