

- [23] 张秀菊,李春岭,富利燕,等. 糖平胶囊干预治疗糖耐量减低患者临床观察[J]. 吉林中医药,2010,30(8):678-679.
- [24] 王晶,胡瑞景. 柴芪糖尿片干预糖调节受损的临床观察[J]. 光明中医,2007,22(5):56-59.
- [25] 吴殷夏. 养阴益气法加耳穴治疗糖尿病前期临床研究[J]. 中医药临床杂志,2009,21(6):530-531.
- [26] 姚政,虞芳华,张明,等. 糖衡 I 号干预治疗糖耐量减低 42 例临床观察[J]. 甘肃中医,2001,14(3):30-31.
- [27] 赵昱,仝小林,刘素宾. 糖脂灵对糖尿病前期患者胰岛  $\beta$  细胞一相分泌功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(11):53-55.
- [28] 张欣,郭叶楠. 活血祛瘀通腑法治疗糖耐量减低的临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2003,30(6):472.
- [29] 陈济民,潘秀群,王琴素. 玉液汤加减治疗糖耐量低减的临床观察[J]. 湖北中医学院学报,2006,8(2):55.
- [30] 谢谋华,路翠棉. 化浊抑糖丸对 2 型糖尿病前期干预的临床观察[J]. 河南中医,2007,27(8):40-41.

(收稿日期: 2012-07-03)

(本文编辑: 秦楠)

## 单味中药抗肝纤维化机制研究概述

李川 吕文良 陈兰羽 何立丽 张莎莎

**【摘要】** 肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的必经阶段,有效地预防、逆转肝纤维化可以延缓或防止肝硬化发生,从而在很大程度上改善肝病患者的预后。目前研究表明莪术、三七、柴胡等中药具有很好的抗肝纤维化疗效,其机制主要以减少转化生长因子  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) 及血小板衍生因子(PDGF)的表达、抑制肝星状细胞(HSC)增殖和活化、诱导活化 HSC 凋亡、降低对基质金属蛋白酶(MMPs)的抑制、抑制细胞外基质(ECM)生成等方面为主。

**【关键词】** 单味中药; 肝纤维化; 机制

**【中图分类号】** R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.10.027

**Mechanism research of single Chinese herb antifibrotic** LI Chuan,LYU Wen-liang,CHEN Lan-yu, et al. Infectious Diseases Branch of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author:LYU Wen-liang,E-mail:lvwenliang@sohu.com

**【Abstract】** Hepatic fibrosis is a necessary process of different chronic liver diseases. Preventing and reversing hepatic fibrosis can delay or prevent cirrhosis, which greatly improve the prognosis of patients with liver disease. The present study showed that some traditional Chinese medicines has antifibrotic efficacy, such as Ezhu, Sanqi, Chaihu etc. The main mechanism include reducing the expression of TGF $\beta 1$  and PDGF, inhibiting HSC proliferation and activation, inducing the apoptosis of the activate HSC, reducing the inhibition of MMPs, inhibiting ECM generation and so on.

**【Key words】** Single Chinese drugs; Hepatic fibrosis; Mechanism

肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的必经阶段,有效地预防、逆转肝纤维化可以延缓或防止肝硬化发生。中药抗纤维化有独特优势,从天然

药中挖掘抗纤维化药物已成热点<sup>[1]</sup>。近年来,莪术、三七、柴胡、鳖甲、水蛭、冬虫夏草等药在抗肝纤维化治疗中得到广泛应用,研究人员在其作用机制的探讨上取得了许多进展。笔者通过查阅近十年来的文献,总结了以上药物抗肝纤维化的机制,现以各个药物为单元,将其抗肝纤维化机制做一综述。

### 1 莪术

莪术为姜科植物蓬莪术的根茎,辛、苦、温,具行气破血、消积止痛作用,是治疗肝纤维化肝硬化

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院感染疾病科 [李川(硕士研究生)、吕文良、陈兰羽、何立丽、张莎莎]

作者简介:李川(1986-),2010 级在读硕士研究生。研究方向:肝病疗效评价研究。E-mail:lichuan1228@163.com

通讯作者:吕文良(1966-),博士,主任医师。研究方向:慢性肝病、肝纤维化、肝硬化的防治及肝癌的中西医结合治疗。E-mail:lvwenliang@sohu.com

的常用中药。莪术抗肝纤维化机制如下: (1) 莪术可通过对血小板衍生因子(PDGF)受体介导的细胞内信号转导通路的干扰来抑制肝星状细胞(HSC)的增殖和细胞外基质(ECM)的合成,从而降低 ECM 在肝内的沉积<sup>[2]</sup>。(2) 莪术可调节细胞凋亡相关蛋白 bax、bcl-2 表达,抑制肝细胞凋亡,起到抗肝纤维化作用<sup>[3]</sup>。(3) 莪术提取物  $\beta$  榄香烯可抑制 HSC 的血管紧张素 II (ANG II) 分泌和血管紧张素 II 1 型受体 mRNA(AT1R mRNA)表达,减少 HSC 活化<sup>[4]</sup>。(4) 莪术油能通过抑制 HSC-T6 细胞的白细胞介素 6(IL-6)、金属蛋白酶抑制物(TIMPs)表达,降低对基质金属蛋白酶(MMPs)的抑制,从而使 MMPs 对 ECM 的降解增强<sup>[5,6]</sup>。(5) 莪术醇通过抑制 HSC-T6 细胞 TGF $\beta$ 1、P450a 表达,降低氧应激和脂质过氧化反应,抑制 HSC 活化和 ECM 生成,从而达到抗肝纤维化作用<sup>[7]</sup>。

## 2 三七

三七为五加科人参属植物三七的干燥根,其味甘、微苦,性温,归肝、胃、心、小肠经。临床观察发现,三七可提高肝病患者的血浆白蛋白<sup>[8]</sup>,抑制成纤维细胞、肝星状细胞增殖及细胞内外 I 型胶原的生成等<sup>[9]</sup>。其有效成分三七总皂苷可以抑制活化 HSC 增殖、诱导活化 HSC 凋亡,改善肝纤维化病理分级<sup>[10]</sup>,具有很好的抗肝纤维化疗效。三七总皂苷抗肝纤维化机制如下: (1) 通过多途径减少 TGF- $\beta$ 1 mRNA 和蛋白的表达,减轻 HSC 细胞的活化,达到减少胶原纤维产生的作用<sup>[11-13]</sup>。(2) 通过抑制磷脂酶 A2(sPLA2)、前列腺素 E2(PGE2)水平来减少对肝细胞的炎症刺激和库普弗细胞激活<sup>[14-15]</sup>,抑制肝组织中 NF- $\kappa$ Bp65 / I $\kappa$ B $\alpha$  的过度表达<sup>[16]</sup>,使肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) 的生产减少,降低血清 IL-6 的水平<sup>[17]</sup>,抑制肝组织中成纤维细胞及胶原纤维增生。(3) 降低肝组织羟脯氨酸,减轻贮脂细胞增生及胶原的沉积<sup>[18]</sup>。(4) 通过抗炎、抗坏死、防治 HSC 增生并转化为肌成纤维细胞,抑制成纤维细胞合成、分泌胶原,而达到抗肝纤维化目的<sup>[19]</sup>。

## 3 柴胡

柴胡始载于《本经》,列为上品。其味苦、辛,性微寒,归肝胆经。研究表明,北柴胡和春柴胡均具有良好的抗肝纤维化作用,而北柴胡疗效优于春柴胡<sup>[20]</sup>。柴胡的主要活性成分柴胡皂苷能显著降低

血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PC III)含量,提高血清白蛋白(ALB)的含量,从而抑制或逆转肝纤维化<sup>[21]</sup>。柴胡皂苷根据化学结构不同分为 SSa、SSb1-4、SSc、SSd、SSe、SSf、SSh 等单体成分,其中最具活性的成分是柴胡皂苷 d(SSd)<sup>[22]</sup>。柴胡及其有效成分抗肝纤维化的作用机制是: (1) 通过减少 TGF $\beta$ 1 及 PDGF 的表达而抑制 HSC 增殖活化,从而下调 TIMP-1/MMP-1 从而促进细胞外基质降解,减少其沉积<sup>[23]</sup>。(2) SSd 可降低血液和肝组织中丙二醛(MDA)的含量、升高超氧化物歧化酶(SOD)的酶活力,从而增强机体清除活性氧的能力和抗脂质过氧化来保护肝细胞免受损伤从而防治肝纤维化<sup>[24-25]</sup>。(3) SSd 可降低  $\alpha$ -SMA 表达,抑制 HSC 活化和增殖,从而减少肝内纤维组织增生<sup>[26]</sup>。(4) SSd 可提高体内白细胞介素 10(IL-10)、一氧化氮(NO)含量,从而降低 TNF- $\alpha$  水平,抑制胶原合成,刺激胶原酶的产生,阻止肝纤维化的发生、发展<sup>[27]</sup>。(5) SSd 能明显增高血清锌含量、降低钙离子含量,从而保护肝细胞,提高胶原酶活性,促进胶原降解<sup>[28]</sup>。

## 4 鳖甲

鳖甲含有蛋白质、多肽、氨基酸、多糖等物质,化学成分较为复杂。传统的炮制理论认为醋制具有增强药物入肝消积、软坚散结的作用,故临床上治疗肝病常用醋鳖甲。研究证实鳖甲醋制前后化学成分及其含量发生了变化,且醋制后产生了一些新的有效成分<sup>[29-30]</sup>。炙鳖甲能降低肝硬化患者 Child-Pugh 积分值,增加血清白蛋白,缩小脾脏,有一定的逆转肝纤维化肝硬化的作用<sup>[31]</sup>。唐尹萍等<sup>[32]</sup>用葡聚糖凝胶 G-25、G-15 对鳖甲的活性部位进行分离,得到 Bj61-Bj68 共 8 个部位,再采用 MTT 比色法确定 Bj66、Bj67 具有明显的抑制大鼠肝星状细胞系 HSC-T6 的增殖作用,即为鳖甲的抗肝纤维化活性部位。鳖甲合成多肽可以诱导 HSC 的凋亡,抑制 HSC 增殖,发挥抗肝纤维化的功能,且其作用呈剂量依赖性<sup>[33]</sup>。高建蓉等<sup>[34]</sup>研究发现鳖甲对肝星状细胞影响的物质基础为小分子肽类物质,其作用机制是通过抗脂质过氧化、改善肝组织病理、改善肝功能、调控细胞因子水平及信号传导通路等而发挥抑制 HSC 活化增殖及 ECM 合成分泌、促进 ECM 降解吸收等综合作用,阻断和治疗肝纤维化<sup>[35]</sup>。

## 5 水蛭

水蛭,为水蛭科日本医蛭、宽体金钱蛭、茶色蛭等的干燥虫体,始载于《神农本草经》,其味咸苦,性平,有毒,入肝经。水蛭主要含蛋白质,新鲜水蛭唾液中含有一种抗凝血物质——水蛭素。《本草汇言》云:“水蛭逐恶血,散瘀血之药也。”常用于癥瘕、积聚、蓄血证、血瘀经闭、跌打损伤、瘀血肿痛以及干血癆证,为内科、妇科及伤科常用药<sup>[36]</sup>。现代研究表明,水蛭具有良好的抗纤维化作用<sup>[37]</sup>,可运用于肝纤维化的临床治疗。水蛭及其有效单体水蛭素抗肝纤维化的机制如下:(1)通过抑制 HSCs  $[Ca^{2+}]_i$  的升高,阻断或抑制了 HSCs 的 Ang- II 信号转导通路,从而抑制 HSCs 活化与增殖<sup>[38]</sup>。(2)通过下调 Smad4 mRNA 的表达抑制肝脏细胞外基质异常增生<sup>[39]</sup>。(3)通过下调结缔组织生长因子 mRNA 的表达,抑制肝脏细胞外基质异常增生发挥抗肝纤维化作用<sup>[40]</sup>。

## 6 冬虫夏草

冬虫夏草为虫草菌的子座与其宿主蝙蝠蛾科昆虫绿蝙蝠蛾幼虫尸体的复合体,是一种名贵的中药材,其人工培养品叫虫草菌丝。研究表明,虫草菌丝提取物既能显著抑制肝硬化的形成,也可有效促进已成型的肝硬化逆转<sup>[41]</sup>,具有很好的抗肝纤维化肝硬化作用。虫草菌丝抑制并逆转肝纤维化的机制如下:(1)抑制 TGF $\beta$ 1 表达,从而下调 PDGF 表达,抑制 HSC 活化,减少 I 型和 III 型胶原合成<sup>[42]</sup>。(2)通过调节解偶联蛋白 2(UCP2)的适度表达、减轻内毒素血症等下调 TNF $\alpha$  的表达而抑制 HSC 活化,降低细胞外基质的合成和分泌<sup>[43]</sup>。(3)降低基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)活性,减轻肝窦内皮细胞损伤和表型改变,抑制肝窦毛细血管化的启动和形成<sup>[44]</sup>。(4)抑制 IFN- $\gamma$  与 IL-4 的蛋白表达,从而抑制异常增加的辅助 T 淋巴细胞免疫应答,并通过这种对细胞免疫损伤的抑制而发挥抗肝纤维化作用<sup>[45]</sup>。(5)降低肝脏羟脯氨酸含量,减少肝内胶原和脂质的沉积,减轻肝细胞炎症坏死,抑制肝脏纤维化<sup>[46]</sup>。(6)降低肝组织 MDA 含量及肝组织谷胱甘肽巯基转移酶(GST)活性,提高肝组织谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及 SOD 活性,从而减轻过氧化损伤,保护肝细胞,减少胶原生成<sup>[47]</sup>。

## 7 讨论

肝纤维化的发生是机体对肝实质损伤的一种修复过程,如能及时阻断,减轻乃至逆转肝纤维化,就能在很大程度上改善肝病患者的预后。然而由于肝纤维化发病机制的多环节和复杂性,临床仍然缺乏单一环节或靶向有效药物。中药含有多成分,对病理复杂的肝纤维化可发挥综合优势,在其发生的各个环节均能起到拮抗作用,展示了中药治疗肝纤维化的美好前景。但同时也应意识到,目前中药抗肝纤维化研究中也存在一些问题需要重视,如中药“多靶点”与“主要作用点”须进一步明确;“剂量”与“效能”有无关系;同一中药中的多种成分之间有无相互促进作用或拮抗作用等等。这些问题都需要在以后的研究中逐步解决,从而更好的指导临床用药。

## 参 考 文 献

- [1] 孙学强,张晨光,毛致方.水蛭抗纤维化临床疗效观察[J].淮海医药,2008,26(4):312-313.
- [2] 熊振芳,朱清静,杨玲,等.莪术提取物对 PDGF 诱导的肝星状细胞内  $Ca^{2+}$  和 PI3-K 的影响[J].中西医结合肝病杂志,2007,17(6):358-360.
- [3] 李娟,单长民,赵永德.三棱、莪术抗大鼠肝纤维化的作用机理探讨[J].山东医药,2010,50(37):25-27.
- [4] 朱锐,沈霖,杨玲,等. $\beta$  榄香烯对肝星状细胞分泌 ANG II 及表达 AT1RmRNA 的影响[J].山东医药,2008,48(44):18-20.
- [5] 聂广,江远,李泽松,等.4 种莪术有效成分对肝星状细胞 T6 基因表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(3):135-139.
- [6] 江福生,江远,李泽松,等.莪术油对 HSC-T6 细胞基因表达的影响[J].中西医结合肝病杂志,2005,15(1):24-27.
- [7] 江远,李泽松,江福生,等.莪术醇对肝星状细胞-T6 细胞基因表达的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2005,13(3):144-147.
- [8] 李武,沈志强,段丽芳,等.三七丹参对实验性肝纤维化的影响[J].现代医药卫生,2009,25(7):961-963.
- [9] 李佩,向芙蓉,潘慧敏,等.三七粉对肝纤维化干预作用的实验研究[J].右江民族医学院学报,2009,31(5):779-781.
- [10] 张永生,徐珊,赵育芳,等.三七总苷对肝纤维化模型大鼠的干预作用[J].中医杂志,2011,52(19):1671-1675.
- [11] 曾文勇,石小枫,刘杞,等.三七总皂苷对肝纤维化大鼠胶原及 TGF- $\beta$ 1mRNA 表达的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2010,19(9):795-798.
- [12] 余万桂,张恒文,贺尚荣,等.三七总皂苷对肝纤维化小鼠血清中转化生长因子- $\beta$ 1 及白介素-1 的影响[J].时珍国医国药,2006,17(1):54-55.



- [13] 张桂灵,石小枫,冉长清,等.三七总皂甙对抗大鼠免疫性肝纤维化的实验研究[J].第三军医大学学报,2007,29(23):2212-2214.
- [14] 武凡,张树三,康格非.三七皂苷 Rg1 及 Rb1 抗大鼠肝纤维化的作用[J].中国中西医结合杂志,2002,22(S1):151-153.
- [15] 武凡,张树三,康格非.三七皂苷对肝纤维化大鼠分泌型磷脂酶 A2 和肿瘤坏死因子表达的影响[J].中华肝病杂志,2003,11(1):51-52.
- [16] 刘庆生,王小奇,蔡丹莉,等.三七对酒精性肝病大鼠肝组织 NF- $\kappa$ B/ I $\kappa$ B 表达的影响[J].中国药理学杂志,2007,42(18):1372-1375.
- [17] 余万桂,张恒文.三七总皂苷对肝纤维化小鼠 TNF $\alpha$  及 IL-6 活性的影响[J].中药药理与临床,2005,21(4):31-32.
- [18] 石小枫,刘杞,刘林,等.三七总皂苷抗实验性肝纤维化的研究[J].中药药理与临床,2004,20(1):12-14.
- [19] 张荣华,李景怡,陈如泉,等.三七总皂苷对肝纤维化大鼠肝脏超微结构的影响[J].第三军医大学学报,2005,27(24):2410-2413.
- [20] 谢东浩,袁冬平,蔡宝昌,等.春柴胡及北柴胡对二甲基亚硝胺所致大鼠肝纤维化的保护作用比较[J].中国医院药理学杂志,2008,28(23):2006-2009.
- [21] 郑纯威,丁华曼,陈宇,等.柴胡皂苷改善大鼠肝纤维化的实验研究[J].中国中医急症,2011,20(5):755,774.
- [22] 祖宁,李平.柴胡皂苷的生理作用及临床意义[J].中国中医药信息杂志,2005,12(4):94.
- [23] 杨洁,蔡刁龙,谭献文,等.柴胡、红花、川芎中药单体对大鼠肝纤维化治疗作用的实验研究[J].临床和实验医学杂志,2009,8(7):1-3.
- [24] 何燕,胡志峰,李平,等.柴胡皂苷 d 抗肝纤维化大鼠脂质过氧化作用的研究[J].中国中药杂志,2008,33(8):915-918.
- [25] 万方,郭景珍,李忻,等.柴胡皂苷 d 对肝纤维化大鼠 TPA、PAI、MDA 及 NO 影响的研究[J].中国药房,2007,18(24):1847-1849.
- [26] 李素婷,杨鹤梅,齐洁敏,等.柴胡皂苷-d 对酒精性肝纤维化大鼠星形细胞活化的影响[J].时珍国医国药,2008,19(8):1897-1898.
- [27] 郭景珍,万方,李忻,等.柴胡皂苷 d 对二甲基亚硝胺致肝纤维化大鼠炎症相关因子的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(11):970-972.
- [28] 郭景珍,万方,李忻,等.柴胡皂苷 d 对肝纤维化大鼠脂质过氧化与微量元素锌、钙的影响[J].中药药理与临床,2009,25(3):11-13.
- [29] 施婧妮,陈进文,高建蓉,等.鳖甲炮制前后抗肝纤维化有效物质部位 HPCE 指纹图谱的比较研究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(2):63-66.
- [30] 唐尹萍,陈进文,刘焱文,等.鳖甲与醋鳖甲抗肝纤维化活性部位的化学成分比较[J].医药导报,2010,29(9):1127-1129.
- [31] 姜宏伟.单味鳖甲治疗肝炎肝硬化 30 例[J].临床医学,2007,27(6):93-94.
- [32] 唐尹萍,胡春玲,陈进文,等.鳖甲抗肝纤维化有效部位的初步筛选研究[J].亚太传统医药,2010,6(11):27-29.
- [33] 胡春玲,唐尹萍,施静妮,等.鳖甲多肽的全合成及对肝星状细胞的作用[J].医药导报,2011,30(10):1278-1280.
- [34] 高建蓉,陶君,张赤志,等.鳖甲防治肝纤维化实验研究[J].中华中医药学刊,2008,26(11):2462-2471.
- [35] 高建蓉,朱有法,张赤志,等.鳖甲水煎液对两种肝纤维化大鼠模型的实验研究[J].中华中医药学刊,2009,27(8):1727-1733.
- [36] 张学华,张群,王蓓.水蛭、虻虫、土鳖虫临床如何区别应用[J].中医杂志,2010,51(1):36.
- [37] 盛丽,姚岚,王莉,等.沙参、水蛭、黄芩、人参对博来霉素小鼠肺纤维化的影响[J].中医药学刊,2006,24(6):1000-1003.
- [38] 李校天,杨书良,王军民,等.水蛭对 Ang- II 刺激鼠肝星状细胞活化 Ca<sup>2+</sup>效应的抑制作用[J].中国全科医学,2006,9(6):472-474.
- [39] 贾彦,牛英才,张英博,等.水蛭素对大鼠纤维化肝组织 Smad4 mRNA 表达的影响[J].陕西中医,2009,30(1):119-121.
- [40] 贾彦,牛英才,张英博,等.天然水蛭素对实验性肝纤维化大鼠肝脏结缔组织生长因子 mRNA 表达的影响[J].时珍国医国药,2009,20(1):95-97.
- [41] 王宪波,刘平,唐志鹏,等.虫草菌丝提取物干预与治疗二甲基亚硝胺诱导大鼠肝硬化的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2008,28(7):617-622.
- [42] 刘玉佩,沈薇,张霞.虫草菌丝对实验性肝纤维化的防治作用及其机制研究[J].中国新药与临床杂志,2004,23(3):139-143.
- [43] 杨朝霞,沈薇,代东伶.虫草菌丝对实验性大鼠非酒精性脂肪肝的疗效观察及其分子机制探讨[J].重庆医学,2006,35(18):1671-1673.
- [44] 王宪波,刘平,唐志鹏.虫草菌丝提取物抗二甲基亚硝胺诱导大鼠肝硬化肝窦毛细血管瘤作用机制的研究[J].中国中西医结合杂志,2009,29(9):810-815.
- [45] 吴建良,薛惠明,刘成海,等.冬虫夏草对肝纤维化小鼠白细胞介素 4 与  $\gamma$ -干扰素表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2004,24(S1):106-109.
- [46] 杨朝霞,代东伶,沈薇.虫草菌丝和还原型谷胱甘肽对非酒精性脂肪肝大鼠模型治疗效果的研究[J].第三军医大学学报,2007,29(22):2176-2178.
- [47] 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,2011,17(9):164-168.

(收稿日期: 2012-09-03)

(本文编辑: 刘群)