

- 内科杂志,2009,23(1):13.
- [26] 陈茂盛. 方永林治疗糖尿病肾病经验[J]. 浙江中医杂志, 2010,45(8):558-559.
- [27] 冯建春,倪青. 糖尿病肾病的中医辨治思路与方法的探讨[J]. 山西临床医学,1997,6(2):122.
- [28] 刘喜明. 糖尿病肾病分期分型与治疗原则探微[J]. 辽宁中医杂志,1999,26(12):549-550.
- [29] 毛春谱,李小毅,李伟. 参芪降糖颗粒对早期糖尿病肾病患者血清 TGF- $\beta$ 1、VEGF 的影响[J]. 第三军医大学学报,2010,32(13):1475-1476.
- [30] 司福全,周世芬,崔宇辰,等. 补肾活血法对糖尿病肾病尿蛋白排泄率及血流动力学的干预作用[J]. 辽宁中医杂志, 2010,37(6):979-980.
- [31] 聂文娟. 近五年糖尿病肾病临床治疗方药统计分析[J]. 光明中医,2011,26(4):828-830.
- [32] 任建平,胡锡元,施玉华,等. 黄芪对 DN 影响的研究进展[J]. 湖北中医学院学报,2000,2(3):53.
- [33] 蔡世红. 大黄粉胶囊治疗显性糖尿病肾病疗效观察[J]. 江苏医药,2009,35(4):476-477.
- [34] 毛春谱,李小毅,张红梅,等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病患者 IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(6):842-844.
- [35] 张敏州. 急性心肌梗死病证结合研究现状及思路[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(3):294-297.
- [36] 李中和,张建明,霍飞蛟. 丹参对糖尿病早期肾病患者血浆内皮素和 IV 型胶原的影响[J]. 中国综合临床,2002,18(7):621-622.
- [37] 徐浩. 病证结合临床研究的关键问题[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(8):1020-1021.
- [38] 刘凤斌. 中医药临床疗效评价的探讨[J]. 中药新药与临床药理,2004,15(4):290-292.
- [39] 杜鹃. 中医临床疗效评价方法浅述[J]. 实用中医内科杂志, 2011,25(4):65-66.
- [40] 张京春,陈可冀. 病证结合是中西医结合临床的最佳模式[J]. 世界中医药,2006,1(1):14-15.

(收稿日期: 2012-10-16)

(本文编辑: 刘群)

## 常见中药复方制剂抗肝纤维化机制研究进展

李川 吕文良

【摘要】 中药复方制剂具有多层次、多途径、多靶点抗肝纤维化的整体治疗优势,目前对中药复方制剂抗肝纤维化机制的研究仍然集中在通过各种途径抑制 HSC 增殖和活化、减少 ECM 的合成、加快细胞凋亡、抗脂质过氧化等方面。如何获得中药复方制剂抗肝纤维化的最大效益,需要运用细胞分子生物学、基因技术等手段对其抗肝纤维化机制进行进一步研究。

【关键词】 中药复方制剂; 肝纤维化; 机制

【中图分类号】 R256.4 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.01.023

**Mechanism research of common Chinese patent medicine antifibrotic** LI Chuan, LYU Wen-liang.  
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】 There is a advantage for Chinese patent medicine to treat hepatic fibrosis by measures of multi-level, multi-channel, multi-target. At present, antifibrotic mechanism research of Chinese patent medicine is still concentrated in the inhibiting HSC proliferation and activation, reducing the synthesis of ECM, accelerating cell apoptosis, resisting lipid peroxidation through a variety of channels and so on. How to get the maximum benefit of Chinese patent medicine antifibrotic requires the use of cellular and molecular biology, gene technology and other means to further study its antifibrotic mechanism.

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]

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

【Key words】 Chinese patent medicine; Hepatic fibrotic; Mechanism

肝纤维化是肝炎病毒和其他多种致病因素持续作用下发生的肝脏病理学变化之一,是发展为肝硬化的必经阶段。抗肝纤维化治疗可以避免腹水、门脉高压、消化道出血等肝硬化失代偿期严重并发症的出现,有效改善疾病预后,具有巨大的临床意义和社会价值。实践证实中药复方制剂治疗肝纤维化疗效优于西药,具有潜在临床应用优势<sup>[1]</sup>,因此近年来中药复方制剂逐渐成为治疗肝纤维化的主要药物。临床常见治疗肝纤维化的中药复方制剂有复方鳖甲软肝片、芪术颗粒、扶正化瘀胶囊等,本文着重分析它们抗肝纤维化的机制,以便更好的为临床服务。

## 1 复方鳖甲软肝片

复方鳖甲软肝片是由鳖甲、红花、郁金、黄芪、人参、虫草菌丝、灵芝、栀子等组成的抗肝纤维化中成药。该药可以明显降低代偿期肝硬化患者透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层黏蛋白(LN)的水平;改善患者肝功能和肝实质回声<sup>[2]</sup>;显著降低患者门静脉和脾静脉宽度、脾脏厚度<sup>[3]</sup>。提示复方鳖甲软肝片有明显的抗纤维化作用并可使代偿性肝硬化在一定程度上逆转<sup>[4]</sup>。其抗肝纤维化的机制如下:

### 1.1 降低 TGF-β1 表达

转化生长因子-β1 (TGF-β1) 是细胞外基质(ECM)生成的主要调节因子,能够影响肝星状细胞的活化、增殖及 ECM 的过度生成。复方鳖甲软肝片可以通过下调 TGF-β<sub>1</sub> 表达,抑制胶原纤维的产生,阻止纤维化的发展,激活胶原酶的活性,加强分解纤维的能力,使已形成的纤维化加速降解吸收,从而达到逆转肝纤维化的目的<sup>[5]</sup>。

### 1.2 改变质膜蛋白质的表达

药物作用靶中,大约有 70% 是质膜蛋白<sup>[6]</sup>。其中 I 型细胞支架蛋白 18 和 II 型细胞支架蛋白 8 的主要作用就是保护肝实质细胞免受各种压力导致的细胞损伤,其功能缺失或者发生突变将使肝脏易受到伤害而发生肝纤维化;膜联蛋白 A2 (ANXA2) 是一种钙离子介导的磷脂结合特性的蛋白质,其水平随着纤维化程度的发展而增高,且与肝组织损伤和肝纤维化活动呈正相关。复方鳖甲软肝片可以提高肝脏质膜组分中 I 型细胞支架蛋白 18 和 II 型细胞支架蛋白 8 表达,从而提高肝脏细胞的耐受能

力;同时可以降低 ANXA2 的表达量,从而有效地逆转肝纤维化进程<sup>[7]</sup>。

### 1.3 抑制 RAS 系统的反应

肝脏组织中存在着独立的肾素-血管紧张素系统(RAS),而且在肝纤维化时异常激活,肝内及血浆血管紧张素 II (Ang II) 与纤维化程度呈正相关。研究发现<sup>[8]</sup>复方鳖甲软肝片可明显降低血浆 Ang II 水平,降低肝组织 Ang II mRNA 和 AT1R mRNA 的表达。提示复方鳖甲软肝片可以抑制 RAS 系统的反应,从而发挥抗肝纤维化的作用。

### 1.4 减少基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)分泌

基质金属蛋白酶(MMPs)几乎能降解 ECM 中的各种蛋白成分,其中活化的 MMP-2 定位于细胞穿透基质的突出部位,在酶解细胞间基质成分及基底膜的主要成分 IV 型胶原中有“钻头”的作用。复方鳖甲软肝片能够通过减少肝内组织 TIMPs 的表达,进而增强 MMPs 的生物活性,并从基因转录水平上诱导多种 MMPs 的生成,达到降解过度沉积的 ECM、软化肝脏之目的<sup>[9]</sup>。

## 2 芪术颗粒

芪术颗粒主要由黄芪、莪术、丹参、北豆根等药物组成,具有益气健脾、化瘀散结、解毒祛湿之功效,用于预防和治疗肝炎后肝纤维化、早期肝硬化<sup>[10]</sup>。研究表明该药能降低实验大鼠血清 PⅢP、IV-C 含量,病理分析证实,经芪术颗粒预防后,大、中剂量组能明显降低肝纤维化形成率,保护肝脏,减轻肝纤维化程度<sup>[11]</sup>。其抗肝纤维化机制如下:

### 2.1 改善肝内瘀血状态

研究表明芪术颗粒能明显改善高凝状态,降低 D-Ⅱ 聚体、AT-Ⅲ,提高红细胞变形能力,对肝纤维化时肝内瘀血状态能起到通畅血脉的功效<sup>[12]</sup>。这有利于肝脏营养的供给,减轻肝细胞变性,从而减轻肝纤维化程度,逆转早期肝纤维化<sup>[13]</sup>。

### 2.2 降低 TGF-β1 的表达

TGF-β1 是体内最强且最广泛的促纤维化介质之一,其能激活肝星状细胞(HSC),促进表达 ECM,是肝纤维化首要的调控因子<sup>[14]</sup>。研究表明经芪术颗粒干预后肝纤维化大鼠的 TGF-β1 的表达水平明显降低,提示芪术颗粒的抗肝纤维化作用可能是通过抑制 TGF-β1 表达,从而降低星状细胞和肝细胞的胶原基因转录活性,使胶原蛋白合成减少来实

现的<sup>[15]</sup>。

### 2.3 调控 VEGF mRNA 的表达

血管内皮生长因子(VEGF)是目前所知最重要的直接作用于血管内皮细胞的生长因子。研究表明在慢性肝损伤向肝硬化发展的过程中,随着肝脏纤维化程度的加重,VEGF 蛋白的表达呈递增趋势,提示 VEGF 水平与肝纤维化程度呈正相关,其参与了肝硬化的发生<sup>[16]</sup>。时磊等<sup>[17]</sup>应用芪术颗粒干预 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化模型,研究发现在 2 周内的各个时间点,芪术颗粒干预后的大鼠,肝组织 VEGF mRNA 的表达量均较模型组减少。时氏研究提示芪术颗粒调控 VEGF mRNA 的表达是其抗肝纤维化机制之一。

### 2.4 调控 Ang-1、Ang-2/Tie-2 mRNA 的表达

Angs/Tie2 受体系统在部分肝切除后肝血窦的重建及大鼠肝坏死区域肝窦毛细血管瘤化的形成中起重要作用,CCl<sub>4</sub> 肝损伤的大鼠,其肝组织 Ang-1 mRNA 的表达较正常大鼠增加 10 倍<sup>[18]</sup>。研究发现芪术颗粒干预后的大鼠 Ang-1 mRNA 表达量明显低于模型组,而 Ang-2 mRNA 的表达量明显高于模型组,提示芪术颗粒可通过调控 Ang-1、Ang-2/Tie-2 mRNA 的表达,阻断肝窦毛细血管瘤化的形成以减少肝纤维化的产生<sup>[19]</sup>。

### 2.5 抗氧化损伤

肝损伤过程中的脂质过氧化是肝纤维化发展的重要机制之一,过氧化过程中所产生的丙二醛(MDA)等能促进 HSC 合成胶原,并刺激枯否细胞释放成纤维化的细胞因子从而促进肝纤维化的形成<sup>[20]</sup>。芪术颗粒能显著降低 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠纤维化模型肝组织丙二醛、一氧化氮(NO)含量,提示芪术颗粒保护肝脏、减轻肝纤维化程度与其抗氧化损伤作用有关<sup>[21]</sup>。

## 3 扶正化瘀胶囊

扶正化瘀胶囊是针对肝纤维化、肝硬化“正虚血瘀”的基本病机组方而成的复方制剂,其主要成分为:丹参、桃仁、虫草菌丝、绞股蓝等。其可以有效地改善患者的门脉血流动力学,阻止或逆转肝纤维化<sup>[22]</sup>。大样本多中心临床研究显示,扶正化瘀胶囊对肝组织纤维化分期逆转为 52%,部分早期肝硬化也出现组织学上的逆转<sup>[23]</sup>。其抗肝纤维化机制如下:

### 3.1 提高 TGF-β1/BMP-7 比值

TGF-β1 在肝纤维化的发病机制中起重要作用,骨形成蛋白 7(BMP-7)具有抗肝纤维化作用,其机制为拮抗 TGF-β1<sup>[24]</sup>。肝病专家认为 TGF-β1/BMP-7 是评价肝纤维化速度及判断预后的指标之一<sup>[25]</sup>。研究表明经扶正化瘀胶囊治疗后,肝纤维化患者 TGF-β1 含量明显下降,BMP-7 含量明显上升,随着肝组织炎症和纤维化程度的改善,TGF-β1/BMP-7 的比值下降。提示扶正化瘀胶囊通过提高 TGF-β1/BMP-7 比值参与治疗肝纤维化<sup>[26]</sup>。

### 3.2 降低血小板衍生因子-BB(PDGF-BB)的表达

PDGF 是刺激 HSC 增殖和相关信号传导最为有效的有丝分裂因子,分为 AA、BB 和 AB 三个亚型,其中 PDGF-BB 可促使 HSC 增殖、促进胶原合成、抑制胶原降解,在肝纤维化发生、发展过程中发挥十分重要的作用。其在肝组织的表达与肝纤维化程度、炎症活动度及病理组织学分度呈正相关<sup>[27]</sup>。研究发现扶正化瘀胶囊可显著降低肝纤维化小鼠 PDGF-BB 的表达,降低胶原的沉积,逆转肝脏的病理改变。提示扶正化瘀胶囊具有抗肝纤维化作用,抑制 PDGF-BB 的表达是其抗肝纤维化作用机制之一<sup>[28]</sup>。

### 3.3 改善机体细胞免疫功能

细胞免疫功能低下,是慢性肝炎患者发病和病情进展的重要原因<sup>[29]</sup>。扶正化瘀胶囊能提高 CD4、CD4/CD8、NK、CTL 水平,从而提高患者的细胞免疫功能<sup>[30]</sup>。增强机体免疫功能,调节机体各种免疫细胞的活性状态,不仅对控制病毒复制有重要作用,同时也能减轻肝细胞炎症、坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝硬化的发生。

### 3.4 提高弹力蛋白酶表达

肝组织中的弹力蛋白酶表达降低可以导致肝组织弹力纤维、胶原纤维及 Hyp 含量的增加,从而促进肝纤维化的形成。研究表明扶正化瘀胶囊可通过上调弹力蛋白酶表达,从而使 ECM 代谢过程中降解大于合成,减少胶原沉积,促进肝纤维化的降解,从而在某种程度上抑制肝纤维化的进一步形成<sup>[31]</sup>。

## 4 讨论

临床常见的抗肝纤维化中药复方制剂还有复方 861 合剂、安络化纤丸、大黄蛰虫丸、鳖甲煎丸等。中药复方制剂具有多层次、多途径、多靶点抗肝纤维化的整体治疗优势。当前对抗肝纤维化机制的



研究虽然进入了分子生物学水平,但尚未有真正意义上的突破,仍然存在以下问题:(1)复方制剂含有多味中药,每味中药又含有多种成分,因此就需要进一步明确各味中药之间相互作用的机制及各自的靶点,以更好地发挥中药协同抗肝纤维化的作用;(2)部分中药在发挥抗肝纤维化作用的同时,不可避免地会对肝功能造成损害,如何避免这种损害,发挥中药的最大功效需要进一步探讨;(3)单纯的应用中药复方制剂治疗各种原因造成的肝纤维化临床效果往往不大令人满意,研究发现抗肝纤维化中药复方与祛除病因治疗并用能显著提高抗肝纤维化的治疗效果<sup>[32]</sup>。抗肝纤维化治疗对肝病患者意义重大,进一步运用细胞分子生物学、基因技术等手段研究复方中药制剂抗肝纤维化的机制,对指导临床应用具有重要价值。

## 参 考 文 献

- [1] 屠国昌. 4 种中成药治疗肝纤维化的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2010, 21(4): 374-375.
- [2] 陆海英, 曾争, 吴赤红. 复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化的临床研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2007, 16(6): 605-606.
- [3] 李智, 徐礼通, 樊和斌, 等. 复方鳖甲软肝片治疗肝硬化患者脾功能亢进的疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 90-91.
- [4] 蔺武, 刘心娟, 魏南, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化疗效的系统评价[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2007, 16(1): 69-72.
- [5] 李丰衣, 孙劲晖, 田德禄. 复方鳖甲软肝片抑制大鼠酒精性肝纤维化作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(5): 26-28.
- [6] Biay JY, Le Cesne A, Alberti L, et al. Targeted cancer therapies [J]. Bull Cancer, 2005, 92(2): E13-18.
- [7] 彭霞, 袁松华, 冯艳玲. 复方鳖甲软肝片治疗免疫性肝纤维化大鼠肝细胞膜蛋白组分的变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(6): 407-410.
- [8] 袁强, 何岚, 陈芝芸, 等. 复方鳖甲软肝片对肝纤维化大鼠肝脏血管紧张素 II 及其受体 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(2): 158-161.
- [9] 赵景民, 周光德, 李文淑, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(7): 560-562.
- [10] 付梅红, 王祝举, 方婧, 等. 芪术颗粒质量标准研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2804-2805.
- [11] 刘绍能, 姚乃礼, 殷海波, 等. 芪术颗粒对大鼠白蛋白肝纤维化模型的预防作用[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(1): 26-27.
- [12] 刘绍能, 姚乃礼, 常志遂. 芪术颗粒活血化瘀作用研究[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(6): 37-38.
- [13] 刘绍能, 姚乃礼, 殷海波, 等. 芪术颗粒对大鼠肝纤维化模型的治疗作用[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 216-218.
- [14] 李志庆, 苏长青, 杨家和. 转化生长因子  $\beta 1$  在肝纤维化发生发展中的作用及其靶向干预策略[J]. 诊断学理论与实践, 2011, 10(4): 375-379.
- [15] 刘绍能, 姚乃礼, 殷海波. 芪术颗粒对大鼠肝纤维化模型 TGF- $\beta 1$ 、EGF 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 24-25.
- [16] 郭艳萍, 杨广英, 王建君, 等. 转化生长因子- $\beta 1$  及 VEGF 在肝纤维化中的表达[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(10): 724-725.
- [17] 时磊, 刘绍能, 李敏, 等. 芪术颗粒对大鼠肝纤维化形成过程中 VEGF 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(36): 3675-3678.
- [18] Kimura H, Mochida S, Inao M, et al. Angiopoietin/tie receptors system may play a role during reconstruction and capillarization of the hepatic sinusoids after partial hepatectomy and liver necrosis in rats[J]. Hepatol Res, 2004, 29: 51-59.
- [19] 刘绍能, 时磊, 李敏, 等. 芪术颗粒对肝纤维化模型大鼠 Ang-1、Ang-2/Tie-2 的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(24): 2495-2498.
- [20] 冯劲立, 沈海蓉, 李想, 等. 防己黄芪汤对复合造模肝纤维化小鼠肝线粒体过氧化损伤的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(5): 506-508.
- [21] 刘绍能, 王勒渝, 段绍谨, 等. 芪术颗粒预防肝纤维化作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(5): 303-304.
- [22] 夏小芳. 扶正化瘀胶囊治疗肝硬化门静脉高压症临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(7): 1119-1120.
- [23] 谭春雨, 刘平. 肝硬化“虚损生积”病机理论溯源及其临床意义[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(4): 25-28.
- [24] K Kinoshita, Y Iimur, K Otagaw, et al. Adenovirus-me-diated expression of BMP-7 suppresses the development of liver fibrosis in rats[J]. Gut, 2007, 56(5): 706-714.
- [25] 蔡为民. 肝纤维化研究中的若干问题[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(7): 554-557.
- [26] 唐翠兰, 周舟, 施维群. 扶正化瘀胶囊对瘀血阻络肝肾不足型慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化患者外周血单个核细胞中 TGF- $\beta 1$ /BMP-7 比值的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 20-24.
- [27] 项荣, 白马肃, 史嵩海, 等. 肝纤维化大鼠血清 MMP-2 和 PDGF-BB 含量的变化[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(5): 785.
- [28] 王培, 彭忠田, 欧阳兵, 等. 扶正化瘀胶囊对鼠血吸虫肝纤维化的作用及机制探讨[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(8): 1443-1448.
- [29] 陈紫蓉. 病毒性肝炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 495.
- [30] 吴抗源, 尤德宏. 扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎细胞免疫功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(20): 3789-3790.
- [31] 蒋健, 谭善忠, 谭春雨, 等. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠弹力蛋白酶表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(4): 307-308.
- [32] 孙博. 扶正化瘀胶囊与安络化纤丸抗肝纤维化治疗的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(8): 1433-1434.

(收稿日期: 2012-10-27)

(本文编辑: 秦楠)