



理气药治疗肝纤维化作用的研究进展*

蒋云霞, 罗伟生[△]

广西中医药大学, 广西 南宁, 530000

[摘要] 对理气类中药,如香附、荔枝核、小茴香及化痰理气类中药,如郁金、姜黄、莪术治疗肝纤维化的作用机制及相关研究进行梳理。认为在药物的抗肝纤维化作用机制研究方面,仍缺乏完整、准确的对分子机制及其信号传导通路的研究。在之后的研究与实验过程中,应立足于中医理论与古籍论述,发展现代的药剂药理学实验与临床研究,更为深入地探讨各味中药是否具有治疗肝纤维化的作用及其相关机制,并将其合理运用到之后的中药研制与开发当中。

[关键词] 肝纤维化;理气;中医中药;研究进展

[中图分类号] R256.43

[文献标识码] A

[文章编号] 2096-9600(2023)04-0133-04

Research Progress of Regulating-*Qi* Drugs in the Treatment of Liver Fibrosis

JIANG Yunxia, LUO Weisheng[△]

Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

Abstract The paper reviews the mechanism and the relevant study on regulating-*Qi* herbs including *Xiangfu* (Cyperi rhizoma), *Lizhihe* (Litchi semen), *Xiaohuixiang* (Foeniculi fructus), and stagnation-resolving *Qi*-regulating herbs such as *Yujin* (Curcumae Radix), *Jianghuang* (Curcumae longae rhizoma), *Ezhu* (Curcumae rhizoma) in the treatment of liver fibrosis. The research on the mechanism of anti-liver fibrosis action of drugs lacks the complete and accurate studies on molecular mechanism and its signaling pathways. In the subsequent research and experimental process, modern pharmacological pharmacology experiments and clinical research should be developed based on the theory of traditional Chinese medicine and ancient books, in order to further discuss whether different herbs owns therapeutic effects for liver fibrosis and the relevant mechanism, and it will be rationally applied to the later development of herbs.

Keywords liver fibrosis; regulating *Qi*; traditional Chinese medicine; research progress

中医学经过几千年的不断地医疗实践,累积了很多治疗肝纤维化的经验和文献,众学者通过对这些经验及文献进行整理和研究发现,在治疗肝纤维化的过程中,肝气的条达通畅能深刻地影响疾病的发生发展,而疏肝理气与化痰理气在肝纤维化的发展中具有十分重要的作用,许多具备此类功效的理气类药物具有治疗肝纤维化的作用。现将近年来理气类药物治疗肝纤维化的研究进展作一简要的总结论述。

1 疏肝理气类药物

1.1 香附 韩廷廷^[1]认为,中药香附的提取物竹节香附素A呈剂量相关性地消除纤溶酶原激活物抑制剂1对尿激酶型纤溶酶原激活剂活性的抑制作用,从而促进纤溶过程,预防血栓的形成,在体内条件下能够对肝纤维化有较好的治疗作用。现代医学研究证实,香附提取物香附多糖在一定程度上具备抗氧化、抑制炎症反应的效用。尚双艳等^[2]

通过注射牛血清白蛋白建立肝纤维化病鼠模型,予香附多糖灌胃给药,其实验发现各个剂量香附多糖处理组的大鼠肝纤维化病变程度均得到显著改善。这种抗纤维化的作用可能与提高了血清基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的水平和降低了具有抑制MMP-2活性的血清基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)与转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)水平有关。而MMP具有促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解的效应,可减少肝脏组织中的纤维增生从而达到减轻肝组织纤维化的目的。

1.2 荔枝核 黄莎等^[3]通过高通量筛选技术观察23种中药提取物对大鼠肝星状细胞T6细胞株(hepatic stellate cell-T6, HSC-T6)的抑制作用发现,荔枝核乙醇提取物的石油醚萃部位、水饱

和正丁醇部位、水萃取部位均可有效抑制HSC-T6的增殖,其中荔枝核石油醚萃部位抑制效果最为显著。荔枝核提取物荔枝核总黄酮(total flavonoids of litchi seed, TFL)在治疗肝纤维化疾病方面发挥重要的作用,因此众多学者对TFL抗肝纤维化的作用机制及分子传导通路进行了大量实验研究。罗伟生等^[4]认为,TFL可降低肝纤维化病鼠的血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)蛋白含量,并且下调了肝组织核转录因子NF- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的表达,这表明TFL具备减少肝细胞破坏和逆转肝纤维化病程的作用。曹杰^[5]认为,TFL抑制肝纤维化的作用机制在于其可通过降低Toll样受体4和NF- κ B在人肝星状细胞LX2细胞株(hepatic stellate cell-LX2)内的表达,并加速TGF- β_1 诱导的细胞凋亡,从而也表明Toll样受体-白介素-1受体(toll-like receptor-interleukin-1 receptor, TLR-IL-1R)炎症通路与肝纤维化的发生发展过程密切相关,在之后的研究中可考虑通过抑制TLR-IL-1R炎症通路发挥逆转肝纤维化病程的作用。张扬武等^[6]认为,TFL在体外亦可通过提高HSC-T6的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR- γ)活性与下调TGF- β_1 的水平从而减缓HSC-T6的细胞增生繁殖速度,改善肝纤维化病变程度。欧士钰等^[7]认为,TFL可抑制MMP-2基因表达,MMP-2可减少细胞外基质的分泌,从而减少纤维组织的形成。黄旭平等^[8]认为,TFL可通过下调TGF β -I/II型受体(T β R I/II)和I型胶原、III型胶原表达,从而改善二甲亚硝胺法建模病鼠的肝纤维化病理改变,并减少HSC的增殖及肝组织胶原纤维蛋白的生成。何志国等^[9]发现,TFL呈剂量相关性减少病鼠在肝组织中的Toll样受体2、Toll样受体4蛋白含量,从而发挥抑制炎症反应,延缓胆管阻塞型肝纤维化病程的作用。亦有研究认为,TFL与水飞蓟宾同样具有良好的抗肝纤维化的作用,此机制可能是通过下调血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的mRNA表达以实现的^[10]。

1.3 小茴香 甘子明等^[11]采用四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)复合因素法造模,其实验发

现肝纤维化模型大鼠采用小茴香预防性用药后,其肝功能较前改善,血清MDA明显降低,羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)明显升高,肝组织病理结果显示炎症程度较前明显缓解,证明小茴香可起到改善肝纤维化病变程度的作用。其机制可能与小茴香抑制肝脏脂质过氧化反应及多种细胞因子的合成与分泌,并使MMPs的活性增强从而减少胶原纤维的产生有关。吴小川等^[12-13]发现,小茴香可使病鼠肝组织中的胶原纤维含量及TGF- β_1 水平明显下降,从而治疗肝纤维化及逆转肝纤维化的发展进程。刘玉平等^[14-15]认为,小茴香呈剂量依赖性地减少TNF- α 和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达量而减少纤维组织的生成,发挥改善炎症及纤维化的作用。范强等^[16]发现,不同剂量的小茴香均可使病鼠血清总蛋白、白蛋白含量及SOD活性提高,血清ALT、AST、HYP与MDA含量下降,从而改善肝脏组织炎症与肝纤维化。张泽高等^[17]认为,小茴香提取物治疗肝纤维化的效用机制是由于其抑制TGF- β 信号通路及下游的关键转录因子SMAD(drosophila mothers against decapentaplegic protein, SMAD)而减少HSC的生成及纤维组织的增生。

1.4 柴胡 谢东浩等^[18]认为,春柴胡与北柴胡均可通过抑制肝细胞的异常凋亡、减少正常肝组织损害达到治疗肝纤维化的作用,而春柴胡疗效较低于北柴胡。何燕等^[19]以柴胡提取物柴胡皂苷(saikosaponin, SS)最具有活性的成分柴胡皂苷d(saikosaponin d, SSd)预防性给药予肝纤维化大鼠时发现,SSd可促进病鼠肝组织SOD的表达,并降低血清ALT、AST、MDA及肝纤四项指标如透明质酸、血清III型前胶原氨基端肽、血清IV型胶原蛋白、层黏连蛋白的含量,结果表明SSd可抑制脂质过氧化反应、减少正常肝细胞凋亡及肝纤维组织的增生。LEE等^[20-21]研究发现,柴胡可抑制肝炎及肝星状细胞活化,并认为这种抑制作用机制可能与上调PPAR- γ 表达相关。其也发现SS能抑制蛋白激酶B/细胞外信号调节激酶的磷酸化和NF- κ B活性,从而发挥抗肝纤维化的作用。杨洁等^[22]认为,柴胡可抑制HSC增殖活化,其作用机制可能与降低TGF- β_1 、PDGF及TIMP-1/MMP-1水平有关。郭景珍等^[23]认为,SSd通过升高血清白细胞介素10、一氧化氮(nitric oxide, NO)和降低血清TNF- α 的水平减轻肝细胞应激氧化反应,发挥保护肝细胞的作用。此外,SSd亦可通过TGF β /Smad信号通路下调HSC-T6的TGF β_1 、Smad3的表达以减少细胞

ECM的生成,并上调肝细胞保护性因子 Smad7 mRNA的表达达到抗纤维化的作用^[24]。

2 化瘀理气类药物

2.1 郁金 黄小鸥等^[25]通过皮下注射 CCl₄ 溶液建立大鼠肝纤维化模型,认为桂郁金呈剂量依赖性使 ALT、AST、III型前胶原含量下降,发挥保肝降酶、改善蛋白质合成的作用。研究表明,桂郁金抗肝纤维化的作用机制可能与抑制 TGF- β_1 /Smad 信号传导通路有关^[26]。秦华珍等^[27]研究发现,郁金能显著减少肝组织中的 HYP、MDA 的含量,增加 SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶的含量,发挥护肝和改善肝纤维化的作用。彭岳等^[28]认为,桂郁金提取物呈剂量依赖性抑制 HSC-LX2 增殖,减少纤维组织增生,减缓肝纤维化病变进程。刘雪梅等^[29]研究发现,桂郁金提取物可通过抑制 HSC-LX2 的增殖从而减少 I 型和 III 型胶原的分泌,并加强 MMP-1 及 MMP-13 的分泌,发挥促进纤维蛋白降解、减少结缔纤维组织生成的效应,但这种效应呈剂量依赖性。

2.2 姜黄 近年的研究发现植物姜黄根茎中存在的一种天然色素——姜黄素具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎及抗病毒等生物学活性,其在抗肝纤维化方面具有良好的疗效^[30]。而姜黄素可通过降低肝纤维化大鼠血清中升高的 ALT、AST、HYP、MDA、NO 的含量发挥治疗大鼠肝纤维化的作用^[31]。赵珍东^[32]认为,姜黄素可抑制 HSC 中的血小板衍生生长因子-BB(platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)、血小板衍生生长因子受体 β 及下调 ERK 的表达,从而抑制成纤维细胞及胶质细胞的分裂增生以改善纤维化。吴雄健等^[33]认为,姜黄素可在不同程度上降低血清内毒素、组织内活性氧类物质及肝组织中 MDA、NF- κ B、TGF- β_1 、PDGF-BB、CTGF、TIMP-1 的含量与活性,并通过多种机制预防肝纤维化的发生发展。研究发现,姜黄素可以通过丝裂原活化蛋白激酶/信号通路抑制细胞外信息调节蛋白激酶 1/2、c-Jun 氨基末端激酶、p38 丝裂原活化蛋白激酶的激活,并减少多种炎症反应因子的表达,达到保护肝细胞的作用^[34]。

2.3 莪术 现代研究显示,莪术的活性成分为挥发油类,莪术油中的主要成分为多种倍半萜类物质,如莪术酮、莪术醇、榄香烯、姜黄素等^[35]。熊振芳等^[36]认为,莪术提取物药物血清在一定程度上可起到钙通道阻滞的作用,其可抑制 PDGF 诱导的 HSC 细胞内 Ca²⁺ 内流及磷脂酰肌醇 3-激酶的表达,减少 HSC 的活化与增殖,达到治疗肝纤维化的效

应。江远等^[37]、聂广等^[38]从分子层面解释莪术提取物治疗肝纤维化的效应:莪术醇可抑制 HSC-T6 的 TGF- β_1 、细胞色素 P450a 表达,莪术油可抑制 HSC-T6 的 TIMP-2、白细胞介素 6 表达,而这些细胞因子及蛋白均参与了肝纤维化的形成过程。胡胜军等^[39]认为,莪术提取物 β -榄香烯亦可起到治疗肝纤维化的作用,其可通过抑制 HSC 增殖活化,抑制肝组织中的 TGF- β_1 、平滑肌肌动蛋白表达,从而抑制 ECM 的分泌与纤维组织的形成并逆转肝纤维化的病程发展。刘雪梅等^[40]认为,桂莪术提取物可通过降低 HSC-LX2 中的 I 型胶原合成,增强 HSC-LX2 中 MMP-1 基因表达,减少 HSC 的生成与活化,从而发挥治疗肝纤维化作用。

3 小结与展望

中医对于治疗肝纤维化具有独特且有效的理解,而肝纤维化的形成与肝气郁滞关系密切。故而具有理气作用的中药如香附、荔枝核、小茴香、郁金、姜黄、莪术等在抗肝纤维化的方面均具有良好的表现。通过多项实验研究发现,目前各不同的理气药物其主要信号作用靶点主要在炎症反应、氧化应激、纤维增生等相关通路上,通过不同的作用靶点发挥抗肝纤维化的作用,但由于各药物对肝纤维化的药理效应仍缺乏准确细致的分子机制及完整的自上而下的级联信号传导反应,故而仍难以完整的形成对某一药物的全面认识。此外,目前对各中药的研究仍较多停留在药物的粗提取物上,缺乏对中药提取的单一化合物的精确药理作用认识,一些对疾病无治疗作用的物质未得以祛除,随着时代科技的发展,在之后的研究与实验过程中,各学者应立足于中医理论与古籍论述,运用现代科学技术完善各中药的药理生物学实验与临床研究,更为全面准确地深入探讨各味中药是否具有治疗肝纤维化的效用及其具体完整的相关作用机制,并将其合理运用到之后的中药研制与开发当中。

参考文献

- [1] 韩廷廷. 纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)天然小分子抑制剂的筛选和分子药理活性研究[D]. 沈阳:辽宁师范大学,2016.
- [2] 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.
- [3] 黄莎,莫婵,曾婷,等. 23 种岭南中药抗肝纤维化有效部位的高通量筛选[J]. 今日药学,2018,28(10):655-660.
- [4] 罗伟生,欧士钰,靳雅玲,等. 荔枝核总黄酮抗肝纤维化作用的实验研究[J]. 重庆医学,2013,42(4):373-375,378.
- [5] 曹杰. 荔枝核总黄酮对肝纤维化病理相关因子表达的影

- 响[D]. 桂林:桂林医学院, 2018.
- [6] 张杨武, 罗伟生, 康毅, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝星状细胞 HSC-T6 增殖及 PPAR- γ 、TGF- β_1 表达的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(40):29-31.
- [7] 欧士钰, 罗伟生, 靳雅玲, 等. 荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织 MMP-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13):209-213.
- [8] 黄旭平, 康毅, 黄红, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化转化生长因子- β_1 受体和胶原的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(6):559-565.
- [9] 何志国, 赵永忠, 卢青, 等. 荔枝核总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织 To11 样受体 2、4 表达的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(19):2926-2930.
- [10] 傅向阳, 喻勤, 罗伟生, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化血小板衍生生长因子、肿瘤坏死因子的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(5):685-689+774.
- [11] 甘志明, 方志远. 中药小茴香对大鼠肝纤维化的预防作用[J]. 新疆医科大学学报, 2004, 27(6):566-568.
- [12] 吴小川, 王新星, 马秀敏, 等. 维吾尔药小茴香对肝纤维化大鼠胶原纤维的影响[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(17):143-146.
- [13] 吴小川, 马秀敏, 薛志琴, 等. 维吾尔药小茴香对肝纤维化大鼠转化生长因子- β_1 的影响[J]. 科技导报, 2010, 28(9):84-88.
- [14] 刘玉平, 许晏, 甘志明, 等. 小茴香对实验性肝纤维化大鼠细胞因子 TNF- α 的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(4):427-429.
- [15] 刘玉平, 许晏, 甘志明. 小茴香对实验性肝纤维化大鼠细胞因子结缔组织生长因子(CTGF)的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(6):690-692.
- [16] 范强, 佐合拉古丽·木塔力甫, 阿地力江·伊明, 等. 小茴香对大鼠肝纤维化及脂质过氧化的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(9):958-962.
- [17] 张泽高, 肖琳, 詹欣宇, 等. 维药小茴香抗肝纤维化作用及对 TGF- β /smad 信号转导通路的影响[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(1):32-37.
- [18] 谢东浩, 袁冬平, 蔡宝昌, 等. 春柴胡及北柴胡对二甲亚硝胺所致大鼠肝纤维化的保护作用比较[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(23):2006-2009.
- [19] 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, 08:915-919.
- [20] LEE T F, LIN Y L, HUANG Y T. Protective effects of kaerophyllin against liver fibrogenesis in rats[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 30(10):1365-2362.
- [21] LEE T F, LIN Y L, HUANG Y T. Kaerophyllin inhibits hepatic stellate cell activation by apoptotic bodies from hepatocytes[J]. Liver Int, 2011, 31(5):618-629.
- [22] 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.
- [23] 郭景珍, 万方, 李忻, 等. 柴胡皂苷 d 对二甲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.
- [24] 陈懿榕, 阙任焯, 刘进锴, 等. 柴胡皂苷 d 对大鼠肝星状细胞 TGF β -Smad 信号通路 mRNA 表达的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(8):15-19.
- [25] 黄小鸥, 秦华珍, 李彬, 等. 广西桂郁金对肝纤维化大鼠血清学指标的影响[J]. 广西中医药, 2009, 32(3):59-61.
- [26] 张技, 蒋森, 李白雪. 桂郁金对肝星状细胞 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响[J]. 中药与临床, 2017, 8(4):27-29.
- [27] 秦华珍, 李彬, 时博, 等. 广西桂郁金对肝纤维化大鼠肝脏组织病理的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):130-133.
- [28] 彭岳, 吴光, 韦燕飞, 等. 桂郁金提取物对人肝星状细胞增殖、凋亡影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11):2133-2135.
- [29] 刘雪梅, 黎桂玉, 邓燕, 等. 桂郁金提取物对人肝星状细胞的胶原与金属蛋白酶分泌的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5):1037-1040.
- [30] 何航, 华海婴, 戈士文, 等. 姜黄素对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2009, 44(5):986-990.
- [31] 刘永刚, 陈厚昌, 蒋毅萍. 姜黄素抗肝纤维化的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(5):273-275.
- [32] 赵珍东. 姜黄素抗肝纤维化作用及机理研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3):122-125.
- [33] 吴雄健, 郑虹, 朱海燕, 等. 姜黄素对大鼠肝星状细胞的作用研究[J]. 中国当代医药, 2017, 24(33):4-6.
- [34] 黄珍恺, 丁炜. 姜黄素抑制库普弗细胞活化作用的机制研究[J]. 西部中医药, 2021, 34(8):16-20.
- [35] 成晓静, 刘华钢, 赖茂祥. 莪术的化学成分及药理作用研究概况[J]. 广西中医学院学报, 2007, 010(001):79-82.
- [36] 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, 6(15):358-360.
- [37] 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.
- [38] 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, 193.
- [39] 胡胜军, 杨玲, 朱清静, 等. β -榄香烯对实验性肝纤维化大鼠 TGF- β_1 、 α -SMA、Co1-I 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 12(2):1324-1330.
- [40] 刘雪梅, 张园, 韦燕飞. 桂莪术提取物对人肝星状细胞的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(4):780-783.

收稿日期:2022-09-20

*基金项目:国家自然科学基金(81660779);广西创新驱动发展专项公开择优立项项目(基金号:2017AA21041);2018 年广西一流学科建设项目重点课题(2018XK035)。

作者简介:蒋云霞(1995—),女,硕士学位,住院医师。研究方向:脾胃病及传染性疾病的中医药防治。

△通讯作者:罗伟生(1959—),男,博士学位,教授。研究方向:传染性疾病的中医药防治。