

大黄廑虫丸抗多器官纤维化作用机制的研究进展

梁静涛¹, 霍之瀛², 王敏², 何晓艳², 吴丽娟^{2*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 大黄廑虫丸出自于张仲景的《金匱要略》,具有补虚缓中、生新祛瘀的功效。该方已经广泛运用于多种疾病的临床治疗,并取得了肯定的疗效。多器官纤维化的研究表明大黄廑虫丸能够减缓心、肝、肾、肺等器官纤维化的发展进程,在临床和实验研究中均收获了良好的效果。该文通过综述大黄廑虫丸治疗多器官纤维化的实验机制研究发现,虽然各器官纤维化发病部位不同,但其发病机制联系紧密,从中医角度来讲,这类疾病存在着共同病机,即均为“虚劳”状态,疾病日久导致病理产物“干血”的形成。从现代医学的角度来看,这类疾病均出现细胞外基质(ECM)沉积的病理改变,其发生发展都落脚在某些效应细胞[如肝星状细胞(HSC),胰腺星状细胞(PSC)等],并有着相同的细胞[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6), IL-1 β , α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)等]及某些关键通路[转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smad,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt),脂多糖(LPS)旁分泌和自分泌机制等]参与其中。大黄廑虫丸作为仲景治疗“虚劳干血”的经典方剂,治疗纤维化的作用可能是通过对上述机制的干预起到抑制ECM沉积,从而缓解疾病进程的作用。希望通过该综述为阐明大黄廑虫丸治疗多器官纤维化的科学内涵提供文献支持,同时为进一步实验及临床研究奠定基础。

[关键词] 大黄廑虫丸; 多器官纤维化; 实验研究; 综述

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)16-0237-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211693

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210621.1547.003.html>

[网络出版日期] 2021-06-22 10:08

Mechanism of Dahuang Zhechongwan Against Multiple Organ Fibrosis: A Review

LIANG Jing-tao¹, HUO Zhi-ying², WANG Min², HE Xiao-yan², WU Li-juan^{2*}

(1. *Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610075, China;*

2. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Dahuang Zhechongwan (DHZCW) is a classic prescription from the *Jingui Yaolue* (《金匱要略》) by ZHANG Zhong-jing, with the effects of tonifying deficiency, relaxing the middle, promoting regeneration, and resolving stasis. It has been widely used in the clinical treatment of various diseases with definite efficacy achieved. The research on multiple organ fibrosis has shown that DHZCW can slow down the development of organ fibrosis in the heart, liver, kidney, lung, etc., and good results in both clinical practice and experimental research have been obtained. The present study reviewed the previous investigations on the experimental mechanism of DHZCW in the treatment of multiple organ fibrosis and revealed that the pathogenesis was closely related despite different disease sites. From the perspective of traditional Chinese medicine (TCM), these diseases shared a common pathogenesis, which was manifested by deficiency. Long-term diseases led to the formation of "dried blood". From the perspective of modern medicine, the diseases all showed pathological changes in the deposition of extracellular matrix (ECM), and their occurrence and development

[收稿日期] 20210424(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004251);四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0260);成都中医药大学2020年度“杏林学者”学科人才科研提升计划人才与研究专项(030055071);成都中医药大学2020年度教学改革研究重点项目(JGZD202004)

[第一作者] 梁静涛,博士,副教授,从事中西医结合治疗疾病的研究,Tel:028-86139520,E-mail:oliveliang@aliyun.com

[通信作者] * 吴丽娟,博士,讲师,从事中医经典方剂治疗职业病的研究,Tel:028-61801345,E-mail:wulijuan@cdutcm.edu.cn

were all based on certain effector cells [such as hepatic stellate cell (HSC) and pancreatic stellate cell (PSC)], with same cytokines [such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , and α -smooth muscle actin (α -SMA)] and some key pathways [transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)/Smad, phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), and lipopolysaccharide (LPS) paracrine and autocrine mechanisms] involved. As a classic prescription for "deficiency-induced dry blood", DHZCW was effective in treating fibrosis, which was presumedly related to the inhibition of ECM deposition by intervening in the above-mentioned mechanisms, thereby delaying the disease progression. This study is expected to provide literature support to clarify the scientific connotation of DHZCW in the treatment of multiple organ fibrosis and lay a foundation for further experimental and clinical research.

[**Keywords**] Dahuang Zhechongwan; multiple organ fibrosis; experimental research; review

目前,组织器官纤维化是许多疾病致残、致死的主要原因,一直以来在临床上都不能得到有效的控制,且大部分纤维化疾病,一旦发生即不可逆转。而大量临床实验表明中医药在抗多器官纤维化中有着明显的优势^[1-3]。虽然中医并没有各器官纤维化对应的病名,但根据其疾病的表现和发展规律,结合中医“取类比象”“推演络绎”的思维,可以发现纤维化疾病从现代医学的角度是慢性病因刺激组织增生、重构的过程,从中医学角度分析这类疾病恰好是中医邪恋正虚、日久迁延,癥瘕积聚,形成血瘀、痰凝病理产物的过程。因此多器官纤维化的疾病存在着共同病理变化过程,也就是细胞外基质(ECM)的沉积^[4]。同时,也存在着共同的中医病机,即为长期“本虚标实,正虚血瘀”而形成的“虚劳干血”状态。对于此类疾病,可以采用“补虚化瘀”为治疗大法,而大黄廬虫丸是代表方剂之一。大黄廬虫丸出自医圣张仲景所著的《金匱要略》,在《金匱要略》中大黄廬虫丸专为治疗饥伤、忧伤、房事伤、五劳虚极羸瘦、经经营卫气伤等疾病的“虚劳干血”证所设。大黄廬虫丸以大黄、廬虫为君药,配合干地黄等共同起到补虚缓中,生新祛瘀的作用^[5-6]。近年来,大黄廬虫丸在现代医学抗纤维化机制的方面也有了较为深入地研究,现将相关文献研究内容分类梳理如下。

1 大黄廬虫丸抗肾纤维化的作用机制

慢性肾病的并发症之一是肾小管间质纤维化,是由ECM的合成过度和降解减少引起的^[7],肾小球和间质区ECM蛋白的异常和过度沉积是肾纤维化的典型标志^[8]。现阶段较多的研究发现大黄廬虫丸在临床肾小管间质纤维化的治疗中亦有良好疗效。

1.1 改善肾脏病患者的血脂代谢 大黄廬虫丸抗肾间质纤维化的机制研究表明其对肾间质纤维化具有明显抑制的作用,运用大黄廬虫丸能够明显改

善肾脏病患者的血脂代谢,降低患者体内的甘油三酯(TG),胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),还可以有效地降低血糖,增强代谢,调节免疫应答,预防或逆转蛋白尿,抑制肾脏中一氧化氮(NO)的生产,并在糖尿病早期校正部分患者异常的肾血液动力学^[9]。在西药基础上配合大黄廬虫丸治疗临床期糖尿病肾病,其总有效率优于西药对照组,可显著减轻或消除糖尿病肾病患者的临床症状,延缓肾功能衰竭的进展。肾脏病病程漫长,大多以正虚为其根本,最终血液运行不畅导致脏腑亏损,疾病迁延不愈,临床常表现为尿蛋白和顽固水肿,面色黧黑,病程反复。有研究证明大黄廬虫丸治疗多种慢性肾脏病,可有效延缓慢性肾功能衰竭的进展,尤其对于糖尿病肾病蛋白尿的防治,这与糖尿病肾病的病机特点有关^[10]。

大黄廬虫丸可下调局灶节段性肾小球硬化和弥漫性系膜增生大鼠肾组织中纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1) mRNA和金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP) mRNA的表达,这可能是其治疗慢性肾脏病的作用机制之一^[11]。大黄廬虫丸能极大程度地改善代谢紊乱及提高白蛋白水平,改善凝血指标及肾纤维化指标。乔汉连^[12]在治疗早期糖尿病肾病的疗效观察时发现大黄廬虫丸能在一定程度上降低尿蛋白定量(UTP),尿白蛋白排泄率(UAER),尿微量白蛋白(mALB),很好地改善肾功能关键指标血肌酐(SCr),血尿素氮(BUN)等,大黄廬虫丸还能提高营养状况和延迟肾功能不全的进程,其作用机制包含保护足细胞、减轻肾间质纤维化、减少蛋白尿、抗炎作用及调整脂质代谢障碍等^[7]。

1.2 抑制转化生长因子- β (TGF- β)表达,减少ECM分泌 研究证实,TGF- β 是机体内EMC平衡的重要调节器,是肾脏EMC沉积和肾脏纤维化进程发展的重要调节因子^[13]。国内有学者在探讨大黄廬虫丸

对肾纤维化的保护机制时发现大黄廬虫丸各给药组的肾组织损伤病理评分均显著降低,通过实验显示大黄廬虫丸可能是通过抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和纤维连接蛋白(FN)的表达,下调TGF- β 及磷酸化(p)-p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),减少ECM的分泌来改善肾间质纤维化^[14]。

1.3 改善血液流变学和血清纤维化指标 葛美娜等^[15]的实验显示梗阻性肾病模型组大鼠的肾组织内皮素-1(ET-1),NO及ET-1/NO值显著高于假手术组,而大黄廬虫丸组大鼠的上述指标显著低于模型组,研究者认为大黄廬虫丸也有可能通过下调ET-1和ET-1/NO水平,来增加局部肾组织的血流量,研究发现使用大黄廬虫丸后大鼠肾组织的缺血缺氧症状得到明显改善,延缓了肾纤维化进程。吕小燕等^[16],华何与等^[17]均研究了大黄廬虫丸对肾纤维化血流变学的作用,结果发现大黄廬虫丸可以明显改善微循环,改善肾间质纤维化大鼠的血液流变学指标及血清纤维化指标,从而达到使肾小管间质损伤减少的目的。

1.4 提高肾小球滤过率,延缓肾纤维化进程 明·李士材曰:“天地之道也。蒸热日久,瘀血停于经络,必得大黄以豁之,则肝脾通畅,陈推而新致矣。”大黄廬虫丸除了具有干预肾功能损害的直接作用外,还有调节脂质代谢障碍,将高血压病、高氮质血症对肾小球及肾间质的损害降到最低,起到延缓肾纤维化的作用^[18]。吴健等^[19]在研究百令胶囊联合大黄廬虫丸治疗早期糖尿病肾病的研究时发现二者均有抗纤维化的作用,同时大黄廬虫丸还可改善肾病患者血清,层粘连蛋白,Ⅲ型前胶原,Ⅳ型胶原等肾纤维化指标^[20]。熊有明等^[21]在研究大黄廬虫丸治疗慢性肾衰竭时发现大黄廬虫丸能够有效降低机体内的SCr,BUN,提高患者的肾小球滤过率,延缓肾纤维化的进程,同时配合百令胶囊能够起到良好的作用。陈继红^[22],杨晓萍等^[23]在研究中发现大黄廬虫丸能够抑制PAI mRNA在肾小球内的过度表达,抑制TGF- β 受体,能够延缓肾小球硬化和肾间质纤维化的进程。

2 大黄廬虫丸抗肝纤维化的作用机制

正常的肝脏分为肝实质细胞和肝间质细胞,肝实质细胞发挥肝脏的主要功能,肝间质细胞正常情况下起到保护和支撑肝实质细胞的作用,当肝脏受到了比较严重的损伤时,间质纤维结缔组织大量的出现,即发生肝纤维化的变化,如没有及时干预,最终将形成肝硬化^[24]。

2.1 抑制TGF- β 水平,减少胶原生成 TGF- β 因子是明确的促肝脏纤维化的关键因子,其活化表达水平与肝纤维化的严重程度呈现出高度的正相关^[25]。研究发现TGF- β 的种类不少于5种,能够在人体中表达的亚型就只有TGF- β ₁,TGF- β ₂和TGF- β ₃,而在肝脏中能够表达且含量最多的则是TGF- β ₁,所以在促进肝脏纤维化的发生发展中TGF- β ₁最为突出,实验结果表明大黄廬虫丸能够降低人体内TGF- β ₁的水平,减少胶原的生成,从而减弱细胞的自身分泌放大反应,这可能是大黄廬虫丸抗肝纤维化的主要机制之一^[26-27]。

2.2 抑制ECM形成和免疫细胞浸润 虽然说肝纤维化发生发展的机制非常复杂,但是肝星状细胞(HSC)在肝脏损伤过程中被激活而转化成肌成纤维细胞(MFB),产生大量的ECM是肝纤维化发生发展形成的关键环节,大黄廬虫丸的抗纤维化作用与促进HSC基质金属蛋白酶-1(MMP-1)基因表达,提高MMP-2的含量和活性有关^[27]。大黄廬虫丸可降低慢性乙型肝炎患者的血清肝纤维化标志物^[28]。实验研究表明,大黄廬虫丸通过显著抑制ECM形成和免疫细胞浸润,从而减轻体内模型中的肝纤维化症状。使用大黄廬虫丸治疗显著降低PI3K蛋白和p-Akt及纤维化标志物的水平^[29-30]。体外实验进一步证明,大黄廬虫丸通过下调PI3K/Akt信号通路显著抑制造血干细胞的增殖,与PI3K抑制剂LY294002发挥协同作用,结果证实了大黄廬虫丸通过使PI3K/Akt通路失活而在动物模型中发挥抗纤维化作用,从而保护大鼠免受肝损伤。此外,大黄廬虫丸能减轻四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维化,能通过逆转生化指标和组织病理学变化,对肝损伤有明显的保护作用^[31],在有的研究中发现大黄廬虫丸的抗纤维化作用是通过下调p38和细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化、减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-13(IL-13)的分泌来实现^[32-33]。

2.3 抑制HSC经旁分泌的活化启动 PAN等^[34]通过探究大黄廬虫丸对肝纤维化的影响时发现其对HSC经旁分泌的活化启动有抑制作用,由此推测这可能是大黄廬虫丸抗肝纤维化的重要途经。实验研究表明炎症是肝纤维化发生发展中的重要病理因素之一。在病原体的作用下,机体释放大量促炎症因子来激活HSC,继而加重纤维化的程度,钟伟超等^[35]在研究中发现大黄廬虫丸降低了乙醇小鼠体内的各炎症因子,推测其能够有效阻断炎症的级联反应,从而控制纤维化的进程。

2.4 阻断脂多糖(LPS)与Toll样受体4(TLR4)的交联 有研究表明内毒素血症与肝脏纤维化有很密切的关联,李亚娟^[36]在探究慢性肝损中内毒素与肝纤维化相关性时发现内毒素的水平与肝纤维化呈正相关。内毒素的成分是细菌细胞壁上的LPS,现有研究表明,LPS通过激活HSC TLR4通路,下调了TGF- β 假受体骨成形蛋白——激活素膜结合阻断因子(BAMBI),增大了TGF- β 的水平,促进了肝纤维化的发展^[37]。刘旭东等^[38]在研究中发现大黄廑虫丸能够阻断LPS与TLR4的交联,降低肝纤维化的速度,大黄廑虫丸通过抑制脂多糖诱导的M1促炎细胞因子(TNF- α 和IL-6)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)产生及增加M2抗炎细胞因子IL-10的产生发挥抗炎作用^[39]。大黄廑虫丸调节小胶质细胞M1/M2极化通过p38和TLR4/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路具有抗炎作用。由此推测这也是大黄廑虫丸抗纤维化的通路之一。

2.5 降低血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)含量 除此之外,血清中PCⅢ的水平与肝纤维化有密切联系,徐银海等^[40]在探究大鼠肝纤维化血清中PCⅢ水平时发现,随着肝纤维化的发展,PCⅢ的水平也逐渐增高,实验结果显示PCⅢ是反映肝纤维化的重要指标之一。王德莉^[41]在研究中发现大黄廑虫丸能降低PCⅢ在血清中的水平。

3 大黄廑虫丸抗肺纤维化的作用机制

肺纤维化是一种失调的修复过程,尽管经典的炎症途径可能被抑制或“关闭”,但这种修复过程始终处于“开启”状态。显著的区域异质性,具有不同的炎症和纤维化组织病理学模式,组织损伤引起高度保守,严格调控的炎症反应和不太清楚的宿主修复反应^[42]。炎症和修复都涉及关键效应细胞的募集、激活、凋亡和最终清除^[43]。

3.1 调控TGF- β_1 /Smad通路抑制肺纤维化进程

有实验在通过小鼠硅肺实验研究证明,大黄廑虫丸抑制小鼠肺纤维化的进程是通过调控TGF- β_1 /Smad通路来实现的^[43-46]。研究发现,大黄廑虫丸不同剂量均能显著降低血清羟脯氨酸(HYP)的含量,并降低TNF- α , IL-6和IL-1 β 的表达,进一步降低TGF- β_1 , α -SMA, Smad2, Smad3蛋白的表达,增加Smad7的蛋白表达。在细胞实验中,大黄廑虫丸不同浓度含药血清干预后,细胞活力均高于模型对照组, MH-S细胞上清中TNF- α 和IL-6因子的含量低于对照组,同时也能够抑制MH-S细胞中TGF- β_1 , α -SMA, Smad2, Smad3蛋白的表达,增加Smad7的

蛋白表达。体外细胞实验中大黄廑虫丸的作用与动物实验结果相同,说明大黄廑虫丸抑制硅肺纤维化可能是通过对TGF- β_1 /Smad信号通路的调控来发挥的作用。

3.2 提高机体免疫机能的作用 肺纤维化发生在结缔组织疾病的背景下,往往是一个独特的组织病理学模式的特点,并可能适用于免疫抑制治疗^[47-48]。赵喜艳^[49]在整理资料时发现大黄廑虫丸具有提高机体免疫机能的作用,增强了患者抗感染的能力。查阅资料发现普遍的假说认为肺纤维化是由慢性炎症过程引起的,慢性炎症过程损伤肺并调节肺纤维化,导致终末期纤维化瘢痕^[50],宋建平^[51],李瑞琴^[52],邓利君^[53]在研究大黄廑虫丸对肺纤维化的影响时发现在抑制了肺组织TNF- α 的同时,各药组的CD4⁺, CD8⁺T淋巴细胞群均有不同程度的提高,由此推测TNF- α 的表达可能与机体免疫机能有关。大黄廑虫丸通过降低机体内诸多因子水平能够有效减轻肺纤维化的进展程度,大黄廑虫丸中剂量组在2~3周能有效降低HYP水平,并且呈现剂量依赖性,高剂量组的效果最为明显^[54]。

4 大黄廑虫丸抗心肌纤维化的作用机制

心肌纤维化,又称心肌钙化,指致病因子长期作用于心脏,导致过度沉积ECM,引发胶原纤维排列紊乱及比例失衡,是慢性炎症发展的一种表现^[55-57]。其危险性大,心脏结构紊乱,组织异质性增高,会引起心肌组织的电传导异常,也是猝死和慢性心力衰竭存在的危险因素^[58]。

宋金燕等^[59]用异丙肾上腺素诱导心肌纤维化模型,用药组使用不同剂量梯度的大黄廑虫丸,与模型组相比较,用药各组心脏指数均有明显的降低,以大黄廑虫丸高剂量组的降低心肌纤维化的程度最为突出。

血管周围胶原面积/血管腔横断面积(PVCA)和胶原体积分数(CVF)是对心肌间质纤维化和血管周围纤维化程度的形态学定性分析,被认为是很重要的心肌纤维化指标^[60-61]。大黄廑虫丸不但可以降低心肌组织中的胶原含量,并且能够抑制心肌间质细胞产生胶原,进而抑制疾病的发展,使心肌得到重塑。大量的氧自由基和脂质过氧化也是促进心肌纤维化发展的主要因素^[62],但宋金燕等^[59]实验结果发现大黄廑虫丸对心肌纤维化的影响似乎与其抗脂质过氧化和清除自由基作用没有直接关系。

5 大黄廑虫丸抗胰腺纤维化的作用机制

与肝脏纤维化相比,胰腺纤维化也有类似的关

键因子和信号通道。胰腺星状细胞(PSC)在酒精性慢性胰腺炎(ACP)的纤维化过程中起关键作用。TGF-β₁是ECM生成和PSC活化的关键调节因子^[63]。LPS被认为是ACP发病的触发因子。LPS通过旁分泌和自分泌机制增加TGF-β₁的产生,并且LPS通过TLR4/髓样细胞分化因子88(MyD88)/NF-κB激活抑制BAMBI,从而增强PSC中的TGF-β₁信号^[64]。如果胰腺的炎症和损伤持续或反复,PSC的激活就会持续,导致胰腺纤维化的发生。在这种情况下,胰腺纤维化可以定义为ECM成分在数量和质量上的病理变化,由PSC的持续激活引起。由于PSC与HSC非常相似,所以猜测大黄廬虫丸对于胰腺纤维化的作用机制也同抗肝纤维化一致^[65]。

间质纤维化是胰腺癌致死率高的主要原因之一。间质纤维化在胰腺癌的发展过程中起着非常重要的作用,胰腺癌微环境中的PSC,癌相关成纤维细胞(CAF)会通过多方式、多途径、多渠道分泌大量的ECM,构成纤维化屏障,促进胰腺纤维化的

发展^[66]。

胰腺癌是常见的恶性肿瘤之一。近年来全世界的胰腺癌发病率和死亡率均呈现上升的发展趋势。中医和中西医结合治疗是我国特有的抗癌方法,在综合治疗肿瘤中发挥着重要的作用^[67]。徐军^[67]观察大黄廬虫丸对血瘀证客观指标的影响时发现胰腺癌患者多有NO,血栓素B(TXB),ET-1及6-酮-前列腺素F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})等指标的异常,使用大黄廬虫丸配合化疗治疗胰腺癌的结果表明,与治疗前相比,内皮4项治疗前2组NO,6-keto-PGF_{1α}均不同程度低于正常值,而ET-1, TXB₂均不同程度增高,但无统计学意义。观察组ET-1, TXB₂治疗后较治疗前明显降低,有统计学意义显著性,NO相对治疗前有了明显升高,说明大黄廬虫丸可以较好的改善患者的血瘀证客观指标,而单纯使用化疗则有可能加重患者的症状。

大黄廬虫丸抗多器官纤维化的作用机制见表1。

表1 大黄廬虫丸抗多器官纤维化的作用机制

Table 1 Mechanism of Dahuang Zhechongwan against multiple organ fibrosis

器官	大黄廬虫丸抗纤维化机制	参考文献
肾	①下调局灶节段性肾小球硬化和弥漫性系膜增生大鼠肾组织中TIMP和PAI-1mRNA的表达;②降低UTP,UAER,mALB水平,改善肾功能指标Scr,BUN;③降低FN,α-SMA的高表达,下调p-p38MAPK,TGF-β ₁ 表达,减少ECM过度沉积和肾脏固有细胞损伤;④下调ET-1和ET-1/NO水平,使肾组织局部的血流量增加,改善微循环	[8][11-12][14-17][22-23]
肝	①降低人体内TGF-β ₁ 的水平,减少胶原的生成;②促进HSC MMP-1基因表达,提高MMP-2的含量和活性;③抑制ECM形成和免疫细胞浸润,减轻体内模型中的肝纤维化;④下调PI3K/Akt信号通路,抑制造血干细胞的增殖;⑤下调p38和ERK磷酸化,减少TNF-α,IL-13的分泌;⑥抑制HSC经旁分泌的活化启动,降低PCⅢ水平;⑦阻断小鼠体内炎症的级联反应,降低TNF-α和IL-6,iNOS,增加IL-10的产生;⑧阻断LPS与TLR4的交联	[26-27][29-33][36][38-41]
肺	①调控TGF-β ₁ /Smad通路抑制小鼠硅肺模型肺纤维化;②抑制MH-S细胞中TGF-β ₁ ,α-SMA,Smad2,Smad3蛋白的表达,增加Smad7的蛋白表达;③提高机体免疫机能,增强患者抗感染的能力;④降低细胞上清中TNF-α,IL-6等因子的水平,提高CD4 ⁺ ,CD8 ⁺ T淋巴细胞群含量	[44-46][49-53]
心	抑制心肌间质细胞产生胶原蛋白,减轻心肌纤维化的发展,抗氧化作用等,从而改善心肌重构	[60-62]
胰腺	①抑制NO,6-keto-PGF _{1α} 含量,提高ET-1, TXB ₂ 含量;②抑制PSC的持续激活,抑制LPS通过旁分泌和自分泌机制,从而减弱PSC中的TGF-β ₁ 信号,降低TGF-β ₁ 的产生	[64-67]

6 小结

多器官纤维化都是多因素长期作用于机体,引发过度修复而致。早期易忽视,除了肝纤维化以外,一旦发生则难以逆转。目前心、肺、肝、肾、胰腺等器官的纤维化进程虽然视为相对独立的疾病予以治疗,但其基本病理都是ECM的过度沉积,这种久病致瘀的改变恰和“虚劳干血”极为相似。大黄廬虫丸全方既有破血逐瘀之虫类药,又有滋阴养血清热解毒凉血之品,补虚不忘破瘀,虚实同治,刚好切中纤维化疾病的关键病机,充分体现了中医“异病同治”的辨证思想。

通过查阅整理文献资料表明,多器官纤维化疾病其实都存在极其相似的形成机制和发展过程:即都存在某种间质效应细胞,例如HSC,PSC等;都受到相同的细胞因子影响和调控,例如α-SMA, TNF-α, IL-6, IL-1β及某些关键通路如TGF-β₁/Smad, PI3K/Akt, LPS旁分泌和自分泌机制等最终导致ECM的沉积。见表1。因此大黄廬虫丸对多器官纤维化均起到抑制作用,极有可能是对以上关键环节的调控及干预有关,从而最终抑制不同脏器的ECM沉积而起到的治疗的作用。

除了本文提到的几种组织器官的纤维化疾病

以外,还有卵巢纤维化、关节、骨髓、大脑、眼睛、肠、腹膜、皮肤等组织器官的纤维化^[68-73]。从目前看来,大黄廑虫丸不管是单独使用还是与西药联合治疗纤维化疾病都可取得一定的疗效,但是对于肝、肾、肺之外的其他组织器官的作用还有待进一步深入。鉴于以大黄廑虫丸为代表的中医经典方剂对纤维化疾病的确切治疗疗效,通过更深层次的研究和探讨,也可为推动经典方剂的开发与应用提供新思路。运用中医“异病同治”法则来阻止组织器官纤维化,探究通治多器官纤维化的有效药物,阐明中医药阻断组织器官纤维化的科学机制,同时也为揭示组织器官纤维化的本质开拓新途径,在推动中医药现代化发展的同时,实现中西医在该领域实践上和理论上的深度结合。

[参考文献]

[1] WANG L, DING T, GONG W L, et al. Effective components of traditional Chinese medicine for regulating TGF-Beta1/Smads signaling pathway in hepatic fibrosis[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2019, 44(4):666-674.

[2] ZHANG Y, LU P, QIN H, et al. Traditional Chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: rationale and therapeutic potential[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, doi:10.1016/j.biopha.2020.111072.

[3] 赵志敏,景菲,吕靖,等. 病证结合异病同治的中医药抗器官纤维化临床研究思路[J]. *世界中医药*, 2020, 15(19):2864-2867.

[4] ROCKEY D C, BELL P D, HILL J A. Fibrosis-a common pathway to organ injury and failure[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12):1138-1149.

[5] 陆鑫熠,任建琳,吕祥,等. 基于“络病学说”分析虫类药物在肿瘤患者治疗中的应用[J]. *世界中医药*, 2020, 15(6):938-944, 948.

[6] 李帆. 大黄廑虫丸对糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J]. *海南医学*, 2007, 18(6):85-86.

[7] 谢帆,吴思雨,许陵冬. 大黄廑虫丸对慢性肾脏病肾脏保护作用的研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(6):1803-1806.

[8] NOGUEIRA A, PIRES M J, OLIVEIRA P A. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies[J]. *In Vivo*, 2017, 31(1):1-22.

[9] SUN B, QU X, CARUANA G, et al. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis [J]. *Differentiation*, 2016, 92(3):

102-107.

[10] WANG S H, DENG H T, WANG G B. Effect of paidu baoshen pill in retarding the progression of chronic renal failure[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2008, 28(8):735-738.

[11] CHEN J H, SUN W, ZHOU D, et al. Effects of Dahuang Zhechong Pill on expressions of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and plasminogen activator inhibitor-1 in rats with glomerulosclerosis[J]. *J Chin Intergr Med*, 2008, 6(5):512-516.

[12] 乔汉连. 厄贝沙坦联合大黄廑虫丸治疗早期糖尿病肾病34例总结[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(10):63-64.

[13] 张昕贤,高雅婵,何立群. 中西医结合优化治疗方案抑制IgA肾病肾纤维化的免疫机制[J]. *世界中医药*, 2019, 14(5):1079-1083.

[14] 李军娜. 大黄廑虫丸加减对大鼠肾间质纤维化的影响及机制研究[D]. 太原:山西医科大学, 2019.

[15] 葛美娜,丁跃玲,张灵敏,等. 大黄丸对梗阻性肾病大鼠肾组织ET-1及NO水平的影响[J]. *中成药*, 2013, 35(11):2514-2517.

[16] 吕小燕,刘强,苏娟萍,等. 大黄廑虫丸对免疫性肝纤维化大鼠血流变及微循环的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(4):867-869.

[17] 华何与,吕志平,陈育尧,等. 大黄廑虫超微粉剂对大鼠肾间质纤维化的影响[J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(4):362, 387-389.

[18] 潘志恒,成家茂,李永伟,等. 大黄廑虫丸对大鼠肝星状细胞活化增殖的影响[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2009, 30(3):250-254, 274.

[19] 吴健,张振忠,刘宁州,等. 百令胶囊、大黄廑虫丸联合基础治疗对早期糖尿病性肾病蛋白尿的疗效观察[J]. *中医药信息*, 2017, 34(6):107-110.

[20] 巴元明,胡刚明,王林群,等. 基于大黄不同炮制方法和煎煮时间治疗慢性肾衰竭患者的理论探讨[J]. *世界中医药*, 2019, 14(9):2524-2527.

[21] 熊有明,蒋背乐,唐镜,等. 百令胶囊联合大黄廑虫丸对慢性肾衰竭患者TGF- β_1 和Col-IV的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(3):236-238.

[22] 陈继红. 大黄廑虫丸对阿霉素肾硬化大鼠肾保护作用的分子机理研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2007.

[23] 杨晓萍,黄燕莉,王杰,等. 肾纤维化信号通路的中医药研究进展[J]. *世界中医药*, 2019, 14(5):1084-1088.

[24] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4):875.

- [25] 李肖肖. 富集于肝脏的 Inc-LFAR1 通过激活 TGF β 和 Notch 通路促进肝纤维化[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1):93.
- [26] QIU P L, YUAN S F, SHU C J. Protective effect of dahuang zhechong pills on experimental hepatic injury [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1988, 8(11):646, 668-670.
- [27] LI L, XU M, LIU Z L. Effect of Dahuang zhechong pill on transforming growth factor-beta 1 in hepatic stellate cells in rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2003, 23(10):763-766.
- [28] WEI F, LANG Y, GONG D, et al. Effect of Dahuang zhechong formula on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a Meta-analysis[J]. Complement Ther Med, 2015, 23(1):129-138.
- [29] ZHOU L, WANG D, QIU X, et al. DHZCP Modulates microglial M1/M2 polarization via the p38 and TLR4/NF- κ B signaling pathways in LPS-stimulated microglial cells[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:1126.
- [30] SUN K, CHEN X, LIU W, et al. Experimental study of dahuang zhechong pills in the treatment of immunological liver fibrosis in rats[J]. Chin J Chin Mater Med, 1998, 23(8):497-499.
- [31] XING X Y, ZHAO Y L, JIA L, et al. Evaluation of the liver protection and toxicity of Da-Huang-Zhe-Chong pill in rats[J]. Pharm Biol, 2012, 50(3):344-350.
- [32] 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.
- [33] GONG Z, DENG C, XIAO H, et al. Effect of Dahuang zhechong pills on long non-coding RNA growth arrest specific 5 in rat models of hepatic fibrosis[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(2):190-196.
- [34] PAN Z H, XIE Y, HE H W. Effects of Dahuang zhechong pill on expression and activity of matrix metalloproteinase in rats' hepatic stellate cells [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2005, 25(12):1100-1103.
- [35] 钟伟超, 周楚莹, 高磊, 等. 大黄廬虫丸对小鼠酒精性肝纤维化损伤的保护作用[J]. 中成药, 2017, 39(12):2475-2480.
- [36] 李亚娟. 内毒素在肝纤维化作用中的研究进展[J]. 宜春学院学报, 2017, 39(9):23-25.
- [37] FRIEDMAN S L. A deer in the headlights: BAMBI meets liver fibrosis[J]. Nat Med, 2007, 13(11):1281-1282.
- [38] 刘旭东, 徐新杰, 赵壮志, 等. 大黄廬虫丸对脂多糖与肝星状细胞 TLR4 交联的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(2):176-179.
- [39] ZHOU L, WANG D, QIU X, et al. DHZCP modulates microglial M1/M2 polarization via the p38 and TLR4/NF- κ B signaling pathways in LPS-stimulated microglial cells [J]. Front Pharmacol, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.01126.
- [40] 徐银海, 陶良萍. 血清转化生长因子- β_1 、IV型胶原、透明质酸及 III 型前胶原 N 端肽对判断肝硬化程度的临床意义[J]. 徐州医学院学报, 2007(2):96-98.
- [41] 王德莉. 大黄廬虫丸治疗乙肝纤维化疗效的系统评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [42] SUN W, TANG H, GAO L, et al Mechanisms of pulmonary fibrosis induced by core fucosylation in pericytes [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 88:44-54.
- [43] THANNICKAL V J, TOEWS G B, WHITE E S, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. Annu Rev Med, 2004, 55:395-417.
- [44] 吴丽娟. 大黄廬虫丸基于 TGF- β_1 /Smad 信号通路抑制矽肺纤维化的作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [45] WU L J, HE X Y, LIANG J T, et al. Intra-gastric administration of Dahuang zhechong pill modulates TGF- β_1 /smad signaling pathway in murine model of experimental silicosis [J]. J King Saud Univ Sci, 2020, doi:10.1016/j.jksus.2020.03.041.
- [46] WU L J, HE X Y, WANG W X, et al. Dahuang Zhechong pills suppress silicosis fibrosis progression via p38 MAPK/TGF- β_1 /Smad pathway *in vitro* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, doi: 10.1155/2021/6662261.
- [47] NOBLE P W, BARKAUSKAS C E, JIANG D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators [J]. J Clin Invest, 2012, 122(8):2756-2762.
- [48] 丁大力, 沈学彬, 姚佳慧, 等. 中药治疗肺纤维化的研究进展 [J]. 中草药, 2021, doi: 12.1108.R.20210421.1427.002.
- [49] 赵喜艳. 大黄廬虫丸对肺腺癌作用的机理研究[D]. 太原: 山西中医学院, 2012.
- [50] CHEN L J, LAN C Z, WANG F Y, et al. Mechanism of Yifei decoction combined with MitoQ on inhibition of TGF β_1 /NOX4 and PDGF/ROCK signal pathway in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, doi: 10.1155/2021/6615615.
- [51] 宋建平, 李伟, 李瑞琴, 等. 《金匱要略》不同方药对肺

- 纤维化大鼠模型早期阶段(1~14d)的影响——肺纤维化早期阶段中医基本病机探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(6): 432-434.
- [52] 李瑞琴, 鲁光华, 李伟, 等. 大黄廑虫丸抗大鼠肺纤维化的作用及对外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(9): 1258-1259.
- [53] 邓利君, 麻文菁, 周小龙, 等. 大黄廑虫丸治疗肺间质纤维化之我见[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(11): 13-14.
- [54] 范亚丽, 叶俏. 肺纤维化疾病诊断与风险预测的生物标志物[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(12): 893-898.
- [55] LI X, YANG Y, CHEN S, et al. Epigenetics-based therapeutics for myocardial fibrosis [J]. *Life Sci*, 2021, doi:10.1016/j.lfs.2021.119186.
- [56] ZHUANG F, GE Q, QIAN J, et al. Antifibrotic effect of a novel selective 11 β -HSD2 inhibitor (WZ51) in a rat model of myocardial fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi:10.3389/fphar.2021.629818.
- [57] PASSINO C, BARISON A, VERGARO G, et al. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443: 29-38.
- [58] NGUYEN T P, QU Z, WEISS J N. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70: 83-91.
- [59] 宋金燕, 刘俊田, 庞晓明, 等. 大黄廑虫丸对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 169-172.
- [60] OSIPOVA O A, GOSTEVA E V, ILNITSKI A N, et al. Effect of pharmacotherapy on collagen metabolism in patients with heart failure with middle range ejection fraction of senile age[J]. *Adv Gerontol*, 2020, 33(5): 956-963.
- [61] 周迎春, 刘彬, 王娇, 等. 桃红四物汤对大鼠心梗后心肌间质胶原重构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 152-155.
- [62] ZHANG Y, HU N, HUA Y, et al. Cardiac overexpression of metallothionein rescues cold exposure-induced myocardial contractile dysfunction through attenuation of cardiac fibrosis despite cardiomyocyte mechanical anomalies [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(2): 194-207.
- [63] SUN L, XIU M, WANG S, et al. Lipopolysaccharide enhances TGF- β_1 signalling pathway and rat pancreatic fibrosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2346-2356.
- [64] 陈继红, 周栋, 高坤, 等. NF- κ B、I κ B在阿霉素肾病大鼠中的表达及大黄廑虫丸的干预作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(1): 22-26.
- [65] MASAMUNE A, WATANABE T, KIKUTA K, et al. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(11 Suppl): S48-S54.
- [66] 王斐, 张坤. 胰腺癌抗纤维化治疗研究进展[J]. 陕西师范大学学报, 2021, doi: 10.15983/j.cnki.jsnu.2021.03.002.
- [67] 徐军. 大黄廑虫丸配合化疗治疗胰腺癌血瘀证的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [68] ZHOU F, SHI L B, ZHANG S Y. Ovarian fibrosis: a phenomenon of concern [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(3): 365-371.
- [69] NGUYEN J K, AUSTIN E, HUANG A, et al. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets [J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(2): 81-92.
- [70] CZAMARA A, KUŹNIECOW M, KRÓLIKOWSKA A. Arthrofibrosis of the knee joint - the current state of knowledge. Literature Review [J]. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2019, 21(2): 95-106.
- [71] GLEITZ H F E, DUGOURD A J F, LEIMKÜHLER N B, et al. Increased CXCL4 expression in hematopoietic cells links inflammation and progression of bone marrow fibrosis in MPN [J]. *Blood*, 2020, 136(18): 2051-2064.
- [72] FRIEDLANDER M. Fibrosis and diseases of the eye [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 576-586.
- [73] GUO Y, WANG L, GOU R, et al. Noncoding RNAs in peritoneal fibrosis: background, mechanism, and therapeutic approach [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, doi:10.1016/j.biopha.2020.110385.

[责任编辑 王鑫]