

补阳还五汤抗器官纤维化作用机制的研究进展

郝彦伟¹, 岳胜男², 李佳欣², 杜全宇^{1*}, 王飞^{1*}

(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 610072)

[摘要] 纤维化可发生于多种器官,是多种慢性疾病的最终结局。由于炎症导致器官实质细胞发生坏死,器官组织内成纤维细胞过度增殖,细胞外基质(ECM)过度沉积,持续进展可致器官结构破坏和功能丧失。中医药治疗纤维化具有较好疗效,临床常用益气活血类方药。补阳还五汤是益气活血的代表方剂,临床和实验研究表明补阳还五汤能够延缓肺、心、肝、肾等多器官纤维化的发展进程,作用机制包括改善脏器功能、减少ECM沉积、抗氧化应激、抗炎反应、调节基质金属蛋白酶(MMPs)/基质金属酶组织抑制因子(TIMPs)失衡、调控转化生长因子- β (TGF- β)/Smad通路等。中医学认为,正气亏虚是纤维化发生的内在原因,瘀血是纤维化形成的重要病理因素,虚和瘀贯穿纤维化始终,纤维化器官组织微环境的改变符合气虚血瘀的病理表现,故益气活血法是治疗纤维化的基本法则。该文通过综述补阳还五汤治疗多器官纤维化的作用机制,为阐明其治疗多器官纤维化的科学内涵提供文献支持,也为进一步的临床研究奠定基础。

[关键词] 补阳还五汤; 器官纤维化; 作用机制; 研究进展; 炎症

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0268-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220945

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220325.1417.003.html>

[网络出版日期] 2022-03-29 8:47

Anti-fibrosis Mechanism of Buyang Huanwutang: A Review

HAO Yan-wei¹, YUE Sheng-nan², LI Jia-xin², DU Quan-yu^{1*}, WANG Fei^{1*}

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

2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Fibrosis can occur in nearly all organs of the body and is an outcome of many chronic diseases. As inflammation leads to necrosis of parenchymal cells, excessive proliferation of fibroblasts and overproduction of extracellular matrix (ECM) occur in tissues and organs, which may cause structural damage and loss of function of organs in the case of continuous progression. Chinese medicine has definite effect on fibrosis and prescriptions with effects of replenishing Qi and activating blood, such as Buyang Huanwutang, are frequently used in clinical settings. Clinical research and experiments show that Buyang Huanwutang can delay the progression of fibrosis in multiple organs such as lung, heart, liver, and kidney by improving organ function, reducing ECM deposition, anti-oxidative stress, anti-inflammatory response, regulating the imbalance of matrix metalloproteinases (MMPs)/tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), and modulating transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad pathway. According to traditional Chinese medicine, healthy Qi deficiency is the internal cause of fibrosis, and blood stasis is an important pathological factor in the formation of fibrosis. Moreover, deficiency and stasis exist in the whole process of fibrosis and the changes of

[收稿日期] 2021-12-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174347);中国博士后科学基金项目(2020M683644XB)

[第一作者] 郝彦伟,在读博士,从事中医药防治呼吸病与老年病的实验与研究,E-mail:1584712988@qq.com

[通信作者] *王飞,教授,博士生导师,从事中医药防治呼吸病老年病的临床与基础研究,E-mail:wangfei@cducm.edu.cn;

*杜全宇,博士后,从事中医药防治呼吸病老年病的临床与基础研究,E-mail:quanyu@cducm.edu.cn

microenvironment of fibrotic organs and tissues accord with the pathological manifestations of Qi deficiency and blood stasis. This article reviews the anti-fibrosis mechanism of Buyang Huanwutang in multiple organs, which provides a science-based explanation for the treatment of fibrosis by Buyang Huanwutang and lays a foundation for further clinical research.

[Keywords] Buyang Huanwutang; organ fibrosis; mechanism of action; research progress; inflammation

纤维化可发生于多器官,以组织器官内纤维结缔组织异常增多,细胞外基质(ECM)过度沉积为主要病理特征。广泛流行的慢性疾病均可导致纤维化,器官纤维化是多种慢性疾病的最终结局,也是许多疾病致残、致死的主要原因^[1]。器官纤维化发病机制复杂,早期诊断困难,且缺乏有效的治疗药物^[2]。传统中医学并无器官纤维化对应的病名,其病理表现符合中医“痹”“癥瘕”的范畴^[3]。中医学认为器官纤维化多因久病正气亏虚,不能推动气血运行,积而成瘀,故虚和瘀贯穿纤维化始终。临床上常以益气与活血类药物协同使用,可较好改善患者症状和生存质量^[4]。

补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》,是治疗气虚血瘀中风的经典方,具有益气活血、祛瘀通络的功效。方以黄芪为君,气旺则血行,益气以扶正,调节机体免疫功能^[5],配伍当归、赤芍、川芎、地龙等活血通络,祛瘀生新,改善组织局部微环境。近年来补阳还五汤已广泛用于治疗脑缺血、冠心病、高脂血症、急性脊髓损伤等疾病,并取得较好的临床疗效^[6]。课题组前期研究证实补阳还五汤可通过多环节、多途径、多靶点改善肺脏纤维化,其治疗肝、肾、心等多器官纤维化的疗效机制也有诸多学者研究。本文通过检索中国知网、PubMed、万方、维普等数据库,对补阳还五汤抗器官纤维化作用机制的相关文献做一详细综述,以期为进一步阐明补阳还五汤治疗纤维化的作用机制和该方的临床推广提供参考。

1 补阳还五汤抗肺纤维化的作用机制

肺纤维化病变主要累及肺间质,以特发性肺纤维化最为常见,临床主要表现为进行性加重的咳嗽和呼吸困难,最终可致呼吸衰竭^[7]。早期肺泡炎症导致肺泡-毛细血管功能受损,肺组织损伤-修复机制启动,肺实质逐渐被纤维组织替代,包括新型冠状病毒肺炎(COVID-19)等均可导致肺纤维化的发生^[8]。

1.1 改善血清纤维化指标,减少胶原生成 胶原是构成ECM的主要成分,主要由胶原蛋白、氨基酸、羟

脯氨酸等组成。肺纤维化可见肺泡内大量胶原蛋白生成和沉积,肺内胶原成分主要为I、III和IV型胶原,其中I型胶原(Col-I)表达上调是肺内胶原异常沉积的重要标志。血清III型前胶原(PC-III)是III型胶原(Col-III)的前体,IV型胶原(Col-IV)是构成基底膜的主要成分,他们与层粘连蛋白(LN)、血清透明质酸(HA)的含量均可反映肺内成纤维细胞的合成及代谢情况,也是评价纤维化的主要指标。临床和实验研究表明,补阳还五汤能够有效降低矽肺肺纤维化患者和博来霉素(BLM)所致肺纤维化大鼠PC-III、Col-IV、LN及HA的浓度^[9-10],减少Col-I、Col-III表达^[11-13],具有良好的抗纤维化作用。羟脯氨酸(HYP)主要存在于胶原蛋白,也可以间接反映胶原组织代谢情况,是判断肺纤维化严重程度的重要指标之一。卫杨林^[12]、王宣等^[14]的研究发现,使用补阳还五汤治疗后肺纤维化大鼠血清HYP含量显著下降,表明补阳还五汤显著改善了肺纤维化的血清纤维化指标,减少胶原生成和沉积。

1.2 调控细胞自噬和凋亡 自噬通过调节肺泡上皮细胞损伤和成纤维细胞的凋亡参与肺纤维化病理进程。细胞自噬与炎症反应密切相关,自噬不足诱发炎症刺激导致肺泡上皮细胞损伤修复失调,从而诱导肌成纤维细胞过度增殖^[15-16]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为自噬启动的关键调节因子,其下游核糖体S6的活化可以反映mTOR的激活。潘怡等^[17]、张川锋^[18]研究发现BLM所致的肺纤维化小鼠肺组织中mTOR蛋白被活化,通过抑制细胞自噬参与肺纤维化发病,而补阳还五汤可以下调mTOR、S6蛋白表达激活自噬,延缓肺纤维化进程。自噬与凋亡之间也存在着复杂的交互调控作用,王明杰^[19]、王瑶^[20]的研究表明补阳还五汤通过调控肺组织凋亡因子胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达发挥抑制肺组织上皮细胞凋亡的作用,治疗肺纤维化。

1.3 抑制肺泡炎症,减轻炎症损伤 炎症是导致纤维化的常见原因,肺纤维化早期以肺泡炎症为主,继而出现成纤维细胞增殖,晚期可见纤维化改变。

高迁移率族蛋白B1(HMGB1)作为一种重要的晚期炎症因子,也是炎症损伤和异常修复之间的关键介质。多项研究表明补阳还五汤通过抑制支气管肺泡灌洗液中HMGB1、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达,改善肺泡炎症,延缓肺纤维化的发生^[21-23]。HMGB1还可通过与晚期糖基化终产物受体(RAGE)、Toll样受体4(TLR4)等结合,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、细胞分裂周期蛋白42(CDC42)等多条信号通路^[24-27],发挥调节免疫、促进炎症和损伤修复的作用。

1.4 抑制上皮/内皮-间质转化进程 上皮-间质转化(EMT)和内皮-间质转化(EndMT)是导致肺纤维化发生发展的重要机制。在炎症损伤刺激下,肺泡上皮、内皮细胞通过间质转化产生大量成纤维细胞。EMT是成纤维细胞的主要来源,李桂梅^[13]的研究表明补阳还五汤通过抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达,上调上皮黏附分子E-钙黏蛋白(E-Cad)抑制EMT进程,维持胶原蛋白降解与生成平衡。EndMT是成纤维细胞的潜在来源,在此过程中内皮细胞黏附分子CD31、血管内皮钙黏蛋白(VE-Cad)等内皮细胞标志物逐渐丧失, α -SMA、成纤维细胞特异性蛋白1(FSP1)等间质细胞标志物表达上调。渠景连等^[28]、杨郎捷等^[29]的研究表明补阳还五汤及其含药血清通过上调CD31、VE-Cad,降低 α -SMA、FSP1表达抑制EndMT进展。

1.5 抑制成纤维细胞增殖,减少ECM沉积 成纤维细胞灶主要由成纤维细胞和肌成纤维细胞组成,病理状态下大量炎症细胞因子刺激产生成纤维细胞,成纤维细胞增殖转化为肌成纤维细胞,导致纤维化的发生。作为成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞的特征性标志的 α -SMA,和信号转导与转录激活因子(STATs)对细胞增殖、分化具有广泛的调节作用,后者也参与了成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的过程。杜全宇等^[30]、王振兴等^[31]发现,使用补阳还五汤干预有效抑制了 α -SMA表达,且 α -SMA的表达与HMGB1呈正相关。杨昆^[23]、郝丽君^[32]的研究进一步表明补阳还五汤含药血清可以通过抑制HMGB1介导的STAT3、磷酸化(p)-STAT3表达调控 α -SMA基因转录,抑制肌成纤维细胞增殖,减少ECM沉积。

TGF- β_1 是导致纤维化发生的重要细胞因子,TGF- β_1 与其受体结合激活Smads信号通路,进一步磷酸化Smad2/3并与Smad4结合形成复合体,促使

胶原蛋白合成。细胞外调节蛋白激酶(ERK)是TGF- β 介导肺纤维化的另一重要信号通路,ERK1/2作为ERK通路中的主要成员,TGF- β_1 通过激活ERK1/2导致胶原沉积和纤维化发生。多项体内外实验研究发现,补阳还五汤及其含药血清可以有效抑制肺组织和肺成纤维细胞中TGF- β_1 、TGF- β_1 mRNA、Smad3、Smad4、ERK1/2和p-ERK表达上调,表明补阳还五汤能够较好调控TGF- β /Smad/ERK信号转导通路,抑制成纤维细胞增殖和胶原生成,发挥抗肺纤维化作用^[10,33-35]。

2 补阳还五汤抗心肌纤维化的作用机制

心肌纤维化是多种心脏疾病,如病毒性心肌炎、糖尿病心肌病、高血压心脏病、肥厚性心肌病等进展至心力衰竭的共同病理环节。心肌纤维化可以造成心肌舒缩、传导功能及代谢异常,并在心肌重构中发挥重要作用,导致并加重心律失常和心功能障碍^[36]。

2.1 改善心功能,延缓心肌肥厚 左室收缩压(LVSP)、左室舒张末期压(LVEDP)、射血分数(EF)及心输出量、心脏指数等是反映心功能的重要指标。顾燕频等^[37]研究发现补阳还五汤可以通过降低LVSP、LVEDP水平,改善心肌收缩舒张功能,有效增加不同病理阶段(4周和12周)的心输出量,改善心脏指数和左心室指数,减少心肌肥厚的程度。此外,补阳还五汤对压力超负荷性心肌肥厚大鼠有明显的降压作用,可以降低心衰发生的风险。心脏超声结果显示^[38-39],补阳还五汤可以显著降低病毒性心肌炎和心衰的左心室收缩末内径和左心室舒张末内径,提高左心室射血分数,表明补阳还五汤干预能够有效改善心腔扩大及心脏舒缩功能。

2.2 减少胶原生成,抑制ECM沉积 实验研究表明^[38-40],补阳还五汤可以显著抑制病毒性心肌炎小鼠Col-I、Col-III、HYP蛋白表达,减少心肌胶原含量,且随着治疗时间延长,心肌胶原的含量呈下降趋势。对心衰大鼠心肌重塑干预作用的研究中发现,补阳还五汤对心肌Col-I、Col-III含量表达也有较好改善作用,且心衰标志物脑钠肽(BNP)的含量表达也有下降。表明补阳还五汤能够通过减少心肌胶原蛋白生成抑制ECM沉积,改善心肌重塑。

2.3 改善心肌基质金属蛋白酶(MMPs)/基质金属酶组织抑制因子(TIMPs)失衡 MMPs是降解ECM的主要酶群,且可调控多种生物活性因子如TGF- β_1 的激活和释放。TIMPs是MMPs的特异性内源抑制因子,二者的平衡在心肌纤维化和心室重构中发挥

了重要作用。秦又发等^[40]的研究表明补阳还五汤治疗可显著降低柯萨奇B3病毒(CVB3)诱导心肌组织中MMP-1、MMP-9表达,升高TIMP-1表达,发挥对病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化的抑制作用。金鑫瑶等^[41]发现补阳还五汤通过调节MMP-2、MMP-9和TIMP-1的表达保护缺血心肌。

2.4 抑制成纤维细胞增殖,改善心肌重塑 TGF- β /Smad通路是促进心肌纤维化的重要信号通路,结缔组织生长因子(CTGF)对成纤维细胞和表皮细胞的生长具有调节作用,与TGF- β /Smad存在交互作用。黄贤娜等^[39]的研究表明补阳还五汤通过抑制心肌中TGF- β_1 、p-Smad2和p-Smad3的表达,改善心衰大鼠的心功能和心肌重塑。华玥^[42]的研究表明补阳还五汤通过抑制TGF- β /Smads通路中TGF- β_1 、TGF- β I型受体(T β R I)、CTGF、p-Smad2和p-Smad3蛋白表达改善心肌梗死后大鼠心肌纤维化胶原重构。CHEN等^[43]的研究进一步发现补阳还五汤可显著逆转压力超负荷所致的心功能不全、左心室扩张和心肌纤维化,与其有效抑制心肌TGF- β_1 和Smad3磷酸化上调,减少心肌炎症应激和胶原沉积等有关。

2.5 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),保护心肌损伤 在心肌纤维化过程中,RAAS被持续激活^[36]。RAAS作为调控血压和体液平衡的系统,参与了高血压的发病和心肌重塑,是心肌纤维化形成的重要病理机制。血管紧张素II(Ang II)作为RAAS的主要效应物质,通过与其血管紧张素II受体1(AT1R)结合发挥收缩血管、升高血压的作用,高血压可导致心肌发生病理性改变。此外两者的结合还可激活TGF- β_1 、MAPK和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等多条信号通路,刺激成纤维细胞产生Col-I型和Col-III型胶原,引起心肌纤维化^[44]。CHEN等^[43]的研究发现补阳还五汤通过阻断AT1R有效抑制TGF- β_1 /Smads通路和MAPK磷酸化,提示补阳还五汤对病理性心肌重构具有良好的抑制作用。曲怡等^[45]的研究表明补阳还五汤通过抑制心肌组织中Ang II、AT1R的激活,上调PI3K/Akt的mRNA表达,降低血压,延缓高血压对靶器官的损伤,保护心肌组织损伤。

3 补阳还五汤抗肾纤维化的作用机制

肾脏纤维化是慢性肾脏病向终末期肾功能衰竭病变发展的病理基础,包括肾间质纤维化、肾小球、肾小管硬化,最终发展为慢性肾衰竭^[46]。肾纤维化病变过程涉及氧化应激、炎症反应、脂质代谢紊乱、免疫细胞凋亡等多个环节^[47],疾病的预后与

肾脏纤维化程度关系密切。

3.1 改善肾功能,减轻肾间质损伤 单侧输尿管结扎(UUO)是诱导肾间质纤维化的常用造模方法,多项研究表明^[48-49],补阳还五汤可以显著降低UUO诱导肾间质纤维化大鼠血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平,随着时间延长,在治疗4周后效果达到最好。对早期糖尿病肾病患者的观察显示^[50-52],补阳还五汤可有效改善糖尿病肾病患者血液流变学,降低血液黏度,减少尿蛋白,改善肾脏功能。对慢性肾功能衰竭患者的临床观察进一步发现^[53],补阳还五汤对SCr、BUN、尿酸(UA)、二氧化碳(CO₂)、血红蛋白(Hb)水平均有改善作用,表明补阳还五汤具有改善肾功能,减轻肾间质损伤的确切疗效。

3.2 改善血清纤维化指标,减少胶原生成 除了改善肾功能,一些研究^[53-55]也表明补阳还五汤可以显著改善肾间质纤维化、糖尿病肾病和慢性肾功能衰竭的血清纤维化指标,包括降低PC III、Col-IV、LN、HA、Col-I、Col-III等蛋白表达,减少肾脏胶原含量。此外,韩妙茹^[54]、吉琳梅^[56]的研究还发现补阳还五汤可以减少UUO大鼠平滑肌肌动蛋白 α -SMA和纤连蛋白(FN)含量,后者也是构成ECM的成分之一。表明补阳还五汤对改善血清肾纤维化指标,减少肾脏ECM沉积有较好的作用。

3.3 增强抗氧化能力,减轻炎症损伤 氧化应激和活性氧(ROS)与多种慢性肾脏病的发生密切相关。氧化、抗氧化系统的失衡可以通过血清过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)等确定。其中MPO、MDA是氧化损伤诱导毒性脂质氧化的关键产物,可以间接反映ROS。炎症与氧化应激之间也存在紧密联系。研究表明补阳还五汤可以降低血清中MPO、MDA含量,升高GSH-Px、SOD,且与沉默调节蛋白(sirtuin)表达上调有关,后者对氧化应激具有重要的抗氧化作用^[55-56]。有研究^[51-52,54]证实补阳还五汤通过调控NF- κ B通路,降低IL-6、TNF- α 、IL-1 β 表达,减轻炎症损伤,延缓肾纤维化进程。

3.4 调节TGF- β_1 水平,抑制成纤维细胞增殖

TGF- β_1 与ECM的产生和积聚关系最为密切,补阳还五汤拮抗肾间质纤维化的作用与降低胶原纤维和促纤维因子TGF- β_1 的表达密切相关。WU等^[52]的研究表明补阳还五汤通过抑制TGF- β /Smad3信号通路介导的肾纤维化和肾脏炎症,对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病肾病具有保护作用。

Smad3基因敲除小鼠或Smad3抑制剂可减轻糖尿病小鼠的炎症反应和肾纤维化^[57],表明补阳还五汤调控TGF- β_1 /Smad3信号通路有助于减轻糖尿病肾病的肾脏炎症和纤维化。

4 补阳还五汤抗肝纤维化的作用机制

肝脏纤维化是慢性肝病向肝硬化、肝癌发展的必经阶段,多种因素如酒精、药物、病毒感染、缺血等均可引起。早期进行抗肝纤维化治疗可以有效逆转疾病向肝硬化甚至肝癌发展,肝纤维化是影响肝病预后的关键^[58]。采用活血化瘀中药可以有效促进肝纤维化病变的转化吸收,改善纤维化指标和肝功能^[59]。

研究表明^[60-61]补阳还五汤对肝炎、肝纤维化患者具有较好的治疗作用,表现为肝纤维化指标PCⅢ、Col-Ⅳ、LN、HA降低和肝功能改善。李春旭等^[62]、张英博等^[63]采用放射免疫法检测肝纤维化小鼠血清PCⅢ、Col-Ⅳ、LN及HA水平,Masson染色、透射电镜观察肝脏镜下结构,生化分析法检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。结果显示经补阳还五汤治疗后LN和HA表达减少,ALT、AST水平降低,补阳还五汤含药血清PCⅢ、Col-Ⅳ、LN、HA含量明显降低。此外,肝细胞内细胞质增加,细胞间胶原纤维减少,TGF- β_1 表达明显降低,表明补阳还五汤具有改善肝功能、减轻肝纤维化的作用。

5 其他

除上述的几种器官纤维化疾病,补阳还五汤对脊髓外伤、骨骼肌萎缩、糖尿病视网膜病变等导致的纤维化亦有疗效。艾华^[64]采用补阳还五汤合六君子汤加减治疗糖尿病视网膜病变40例,结果显示患者临床症状和眼部微循环均有改善,可能通过调控TGF- β_1 、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、TNF- α 水平减轻视网膜组织炎症损伤,抑制视网膜纤维化。刘洪文^[65]采用坐骨神经截断法建立失神经骨骼肌萎缩大鼠模型探究补阳还五汤治疗骨骼肌萎缩的作用机制,结果表明补阳还五汤可以通过抑制TGF- β_1 /Smad3通路异常活化,降低骨骼肌纤维化程度,达到延缓骨骼肌萎缩的作用。GUO等^[66]研究表明补阳还五汤通过上调Notch1基因表达对脊髓损伤后的康复具有促进作用,而Notch信号的激活是脊髓损伤后局部受损微环境促进胚胎神经干细胞增殖的可能机制。张维平等^[67]采用加味补阳还五汤联合电针治疗观察脊柱脊髓损伤气虚血瘀证的临床疗效,发现补阳还五汤可通过改善缺血缺氧,

抑制脂质过氧化,促进神经细胞修复,减轻脊髓损伤。

6 结语与展望

综上所述,补阳还五汤能够延缓肺、心、肝、肾等多器官纤维化的发展进程,其作用机制包括改善脏器功能和血清纤维化指标,抗氧化应激,抗炎反应,调节MMPs/TIMPs失衡、抑制成纤维细胞增殖,减少ECM沉积等。相关研究结果不仅为中医药治疗多器官纤维化提供了广阔前景,也为临床治疗和选方用药提供了依据。

中药复方作为传统中医药的重要组成部分,可以通过多环节、多靶点、多通路发挥防治多器官纤维化的作用。而现代药理研究表明,补阳还五汤的单味药及其提取物、有效成分等均表现出一定的抗纤维化作用,其作用机制多涉及调节炎症、氧化应激、免疫应答、调控TGF- β /Smad通路^[68-69],表明补阳还五汤在治疗多器官纤维化方面具有很好的疗效。同时当前的研究还存在一些问题,如目前研究中医药治疗多器官纤维化的机制大都集中在氧化应激、炎症反应,作用通路大多局限于TGF- β /Smad等炎症通路,且缺乏一定的临床研究支持。因此,今后要从细胞、分子基因等水平深入开展对补阳还五汤的研究,广泛探索其治疗多器官纤维化的作用机制,为临床实践提供参考依据。也要开展更多临床随机对照研究,进行大样本的临床研究试验。

[参考文献]

- [1] 任强,张陆勇,李政. 抗器官纤维化药物研究进展[J]. 药学学报,2020,55(11):2510-2528.
- [2] 董哲文,兰欢,李婉莹,等. 黄酮类物质调控PPAR- γ 调参与器官纤维化发生机制的研究进展[J]. 中药药理与临床,2022,38(1):229-233.
- [3] 许胜杰,潘志. 微型癥瘕与器官纤维化[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(9):1209-1211.
- [4] 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, 133: 111072.
- [5] 吕琴,赵文晓,王世军,等. 黄芪活血功效及现代药理学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(9):215-224.
- [6] 牛雯颖,毕悦,张玉昆,等. 补阳还五汤适应症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,doi:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.08.00.
- [7] MARTINEZ F J, COLLARD H R, PARDO A, et al.

- Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17074.
- [8] MCDONALD L T. Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis? [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320(2): L257-L265.
- [9] 宋占帅,张娟,张蓉,等. 补阳还五汤联合汉防己甲素片改善矽肺肺纤维化效果观察[J]. *山东医药*, 2017, 57(42):51-53.
- [10] 杨晗. 基于 TGF- β /Smad/ERK 信号转导通路的补阳还五汤拮抗肺纤维化机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2013.
- [11] WANG X, LI X, WANG L N, et al. Buyang huanwu tang ameliorates bleomycin-Induced pulmonary fibrosis in rats via downregulation of related protein and gene expression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*; 2018, 2018:9185485.
- [12] 卫杨林. 基于 PI3K/Akt 信号通路探究补阳还五汤抗肺纤维化的作用及机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [13] 李桂梅. 基于 EMT 假说探讨补阳还五汤对 IPF 的机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [14] 王宣,王丽娜,杨学,等. 补阳还五汤对肺纤维化大鼠血清 HYP 含量、肺系数及肺部病理形态学的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(7):1555-1558.
- [15] ZHAO H, WANG Y, QIU T, et al. Autophagy, an important therapeutic target for pulmonary fibrosis diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502:139-147.
- [16] 毛骏,李仁礼,李嫚华,等. 细胞自噬在器官纤维化病变中的作用[J]. *生理科学进展*, 2020, 51(6):408-414.
- [17] 潘怡,王振兴,郭静,等. 补阳还五汤对肺纤维化小鼠中介导细胞自噬的 mTOR 蛋白的调控机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6):23-31.
- [18] 张川锋. 补阳还五汤大鼠含药血清介导 mTOR 调控 TGF- β 诱导成纤维细胞自噬机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [19] 王明杰. 补阳还五汤对大鼠特发性肺纤维化的改善机制与凋亡因子 BCL2 和自噬的关系[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [20] 王瑶. 基于温肺补气通络法加味补阳还五汤对肺纤维化大鼠模型细胞凋亡及 Fas/FasLmRNA 信号通路介导的 HMGB1 因子的影响[D]. 长春:长春中医药大学, 2019.
- [21] 杨昆,李勇华,王飞,等. 补阳还五汤防治特发性肺纤维化的作用及机制探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(7):550-557.
- [22] 曾珠,王飞,张巍,等. 补阳还五汤联合黄芩素对肺纤维化大鼠炎症因子表达的影响研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1):29-31, 53.
- [23] 杨昆. 补阳还五汤对博来霉素所致大鼠特发性肺纤维化的保护作用及机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [24] 杜全宇,王振兴,孙中莉,等. HMGB1 对人肺成纤维细胞 ERK1/2-NF- κ B 信号通路的影响及补阳还五汤含药血清的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(13):153-157.
- [25] 张秀. 补阳还五汤对博来霉素致大鼠肺纤维化模型中 HMGB1mRNA 和 TLR4mRNA 的表达变化[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [26] 孙中莉. 补阳还五汤对 HMGB1 诱导的特发性肺纤维化相关细胞中 RAGE/CDc42 信号通路的调控作用[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [27] LOTZE M T, ZEH H J, RUBARTELLI A, et al. The grateful dead: Damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity [J]. *Immunol Rev*, 2007, 220:60-81.
- [28] 杨邯捷,赵惠亮,渠景连,等. 补阳还五汤对特发性肺纤维化模型大鼠肺组织内皮间质转化的影响及其机制研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(20):2757-2762.
- [29] 渠景连,杨邯捷,赵惠亮. 补阳还五汤含药血清对人肺动脉内皮细胞间质转化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(19):1-9.
- [30] 杜全宇. 补阳还五汤对肺纤维化中诱导免疫损伤的 HMGB1 的干预作用研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [31] 王振兴,孙中莉,王明杰,等. 补阳还五汤对肺纤维化中 HMGB1-RAGE 信号通路的调控作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(13):138-144.
- [32] 郝丽君. 补阳还五汤大鼠含药血清对 HMGB1 诱导的 HFL-1 细胞相关炎症因子的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [33] 杨晗,王飞,杨昆. 补阳还五汤对博来霉素所致肺纤维化大鼠肺组织 ERK 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1727-1730.
- [34] 李水芹,李学君,王飞,等. 补阳还五汤大鼠含药血清对肺成纤维细胞 TGF- β /Smad/ERK 信号通路的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(12):2436-2439.
- [35] 李水芹,王振兴,李力,等. 补阳还五汤大鼠含药血清对肺成纤维细胞 TGF- β ₁ 及其基因表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3):572-575.
- [36] 邱羽菲,史嘉翊,宋旭东,等. 心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展[J]. *心脏杂志*, 2021, 33(5):553-557.
- [37] 顾燕频,袁宝萍,廖月玲,等. 补阳还五汤抑制压力超负荷性心肌肥厚的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3):692-695.
- [38] 秦又发,周光辉,潘春予,等. 补阳还五汤对病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化的作用[J]. *今日药学*, 2018, 28(5):298-301.

- [39] 黄贤娜,黄玲,罗洪波. 基于TGF- β_1 /Smads通路研究补阳还五汤对心衰大鼠心肌重塑的干预作用[J]. 中药药理与临床,2019,35(5):15-20.
- [40] 秦又发,周光辉,潘春予,等. 补阳还五汤对病毒性心肌炎模型小鼠心肌组织中MMPs和TIMPs表达的影响[J]. 中国药房,2019,30(22):3084-3089.
- [41] 金鑫瑶,朱征,陈娜,等. 补阳还五汤对缺氧心脏成纤维细胞旁分泌MMP-2/9、TIMP-1、TNF- α 的影响[J]. 天津中医药,2015,32(10):606-609.
- [42] 华玥. 补阳还五汤抑制TGFBR1防治心梗后心肌纤维化的机制和物质基础研究[D]. 广州:南方医科大学,2017.
- [43] CHEN H, SONG H, LIU X, et al. Buyanghuanwu Decoction alleviated pressure overload induced cardiac remodeling by suppressing TGF- β /Smads and MAPKs signaling activated fibrosis[J]. Biomed Pharmacother, 2017,95:461-468.
- [44] 杨琳林,高雅馨,胡慧媛,等. RAS两大功能轴及其在疾病中的作用[J]. 生理科学进展,2021,52(4):285-291.
- [45] 曲怡,王建波,薛亚楠,等. 补阳还五汤对高血压模型大鼠心肌组织中Ang II/AT1R与PI3K/Akt轴的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(2):169-172.
- [46] 吉晶,何立群. 中西医防治肾纤维化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(19):221-228.
- [47] XIA J, HE L Q, SU X. Interventional mechanisms of herbs or herbal extracts on renal interstitial fibrosis[J]. J Integr Med,2016,14(3):165-173.
- [48] 张选明,杨百京,叶丹,等. 补阳还五汤对肾间质纤维化大鼠 α -SMA的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23):136-140.
- [49] 张选明,杨百京,叶学锋,等. 补阳还五汤对肾间质纤维化大鼠模型胶原纤维和TGF- β_1 的作用[J]. 中药药理与临床,2011,27(6):3-6.
- [50] 袁艳丽. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血脂水平及血液流变学指标的影响[J]. 河南医学研究,2017,26(19):3574-3575.
- [51] 朱安龙. 补阳还五汤联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者血清IL-6及TNF- α 的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(24):6075-6076.
- [52] WU W F, WANG Y F, LI H D, et al. Buyang Huanwu decoction protects against STZ-induced diabetic nephropathy by inhibiting TGF- β /Smad3 signaling-mediated renal fibrosis and inflammation[J]. Chinese Medicine,2021,16(1):118.
- [53] 李婧,李月红. 补阳还五汤加味治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(32):3568-3569,3648.
- [54] 韩妙茹. 基于“补气活血”法探讨补阳还五汤干预肾间质纤维化的机制[D]. 天津:天津中医药大学,2021.
- [55] 冷伟,刘春莹,冯露夷,等. 补阳还五汤辅治早期糖尿病肾病的疗效及对肾纤维化、氧化应激反应的影响[J]. 疑难病杂志,2019,18(2):155-158.
- [56] 吉琳梅. 补阳还五汤对大鼠肾间质纤维化的作用[D]. 泸州:西南医科大学,2017.
- [57] XU B H, SHENG J, YOU Y K, et al. Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in type 2 diabetic nephropathy [J]. Metabolism, 2020, 103: 154013.
- [58] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells,2020,9(4):875.
- [59] 刘燕玲,李志更,郭朋. 以活血化瘀法为核心治疗肝纤维化的思路[J]. 中医杂志,2009,50(1):76-78,81.
- [60] 朱莹,袁伟建,姚红艳. 补阳还五汤抗肝纤维化52例临床研究[J]. 中医杂志,2003,44(2):117-118.
- [61] 耿昌海. 补阳还五汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化52例临床观察[J]. 江苏中医药,2004,25(11):28-28.
- [62] 李春旭,费洪新,张英博. 补阳还五汤含药血清对肝纤维化小鼠形态学和转化生长因子- β_1 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(19):4693-4696.
- [63] 张英博,李春旭,柏青杨,等. 补阳还五汤对肝纤维化小鼠肝功能、肝组织转化生长因子- β_1 、肿瘤坏死因子- α 水平的作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2017,37(14):3381-3384.
- [64] 艾华. 补阳还五汤合六君子汤加减治疗糖尿病视网膜病变40例[J]. 环球中医药,2018,11(10):1614-1617.
- [65] 刘洪文. 基于TGF- β_1 /Smad3信号通路探讨补阳还五汤延缓失神经骨骼肌萎缩的机制[D]. 福州:福建中医药大学,2020.
- [66] GUO Z P, HUANG M N, LIU A Q, et al. Buyang Huanwu decoction up-regulates Notch1 gene expression in injured spinal cord [J]. Neural Regen Res,2015,10(8):1321-1323.
- [67] 张维平,常雯茜,朱换平,等. 加味补阳还五汤联合电针治疗创伤性脊柱脊髓损伤气虚血瘀证的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(18):88-93.
- [68] SONG X L, KONG J H, SONG J, et al. Angelica sinensis polysaccharide alleviates myocardial fibrosis and oxidative stress in the heart of hypertensive rats [J]. Comput Math Methods Med, 2021, 2021: 6710006.
- [69] LIU Y T, LV W L. Research progress in astragalus membranaceus and its active components on immune responses in liver fibrosis[J]. Chin J Integr Med,2020,26(10):794-800.

[责任编辑 孙丛丛]