

· 综述 ·

一贯煎干预肝硬化作用机制研究进展

陈龙^{1,2}, 慕永平^{1,2}, 张华^{1,2}, 王晓柠^{1,2}, 陈佳美^{1,2*}, 刘平^{1,2*}

(1. 上海中医药大学交叉科学研究院, 附属曙光医院, 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203;
2. 上海市中医药研究院肝病研究所, 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海 201203)

[摘要] 肝硬化是以一种或多种病因反复作用形成的以肝实质弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成, 肝内外血管异常以致门静脉高压为特征的病理阶段, 进展至失代偿期以肝功能严重损害为特征, 出现腹水、胃食管静脉曲张破裂出血、肝性脑病等多种并发症, 治疗上多为对症治疗, 死亡率高, 预后差。对于失代偿期肝硬化, 中医药治疗不仅可以有效改善肝功能, 且能显著提高患者的5年生存率, 提示中医药在防治终末期肝病、促进肝硬化组织重构方面具有潜在优势。现代中医名家认为, 肝硬化主要由气阴亏虚(肝、脾、肾)而湿热疫毒内侵, 脉络瘀阻所致。肝肾阴虚是失代偿期肝硬化常见的主要证候。中医滋肾养肝方剂一贯煎是现代临床治疗慢性肝病肝肾阴虚证的代表方。由清代名医魏玉璞(魏之琇)所创, 载于《续名医类案》。临床研究显示一贯煎可有效改善肝硬化患者的肝功能, 促进腹水消退, 减少肝性脑病等相关并发症的出现。实验研究提示一贯煎具有多途径、多层次、多靶点综合调节的特征, 防治肝硬化的作用机制可能主要与抗氧化应激, 改善肝脏炎症、提高肝细胞生物合成以及抑制肝星状细胞活化、减轻胶原沉积、改善肝窦血管化、促进肝细胞再生等有关。文章就近5年来关于一贯煎治疗肝硬化的临床及实验研究作一系统综述, 为进一步拓展其临床应用价值提供参考。

[关键词] 一贯煎; 肝肾阴虚; 肝硬化; 肝星状细胞

[中图分类号] R2-0; R289; G353.11; R657.3+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)24-0186-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202437

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201016.0903.001.html>

[网络出版日期] 2020-10-16 10:31

Research Progress on Mechanism of Yiguanjian Intervention in Liver Cirrhosis

CHEN Long^{1,2}, MU Yong-ping^{1,2}, ZHANG Hua^{1,2}, WANG Xiao-ning^{1,2}, CHEN Jia-mei^{1,2*}, LIU Ping^{1,2*}

(1. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shuguang Hospital, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China; 2. Institute of Liver Diseases, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Shanghai Institute of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Liver cirrhosis caused by the repeated action of one or more causes is a pathological stage characterized by diffuse fibrosis of the liver parenchyma, formation of false lobules and regenerative nodules, portal hypertension which caused by abnormal blood vessels inside and outside the liver. The progression of cirrhosis to decompensation is characterized by severe liver damage, with ascites, gastroesophageal varices bleeding, hepatic encephalopathy and other complications, and most of the treatments are symptomatic, with high mortality and poor prognosis. At present, the traditional Chinese medicine treatment of decompensated cirrhosis can not only effectively improve liver function, but also significantly improve the 5-year survival rate of patients, which suggests that Chinese medicine has potential advantages in preventing and treating end-stage

[收稿日期] 20200904(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81530101)

[第一作者] 陈龙, 在读博士, 从事中医药治疗慢性肝病医学研究, E-mail: 18633809356@163.com

[通信作者] * 陈佳美, 博士, 副研究员, 从事中医药治疗慢性肝病的基础和临床研究, E-mail: cjm0102@126.com;

* 刘平, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药治疗慢性肝病的基础和临床研究, E-mail: liuliver@vip.sina.com

liver disease, and promoting liver cirrhosis tissue reconstruction. Modern Chinese medicine doctors believe that liver cirrhosis is mainly caused by Qi Yin deficiency (liver, spleen, kidney), internal invasion of damp-heat epidemic toxin, and collateral stasis. Deficiency of liver and kidney Yin is a common symptom of decompensated cirrhosis. Yiguanjian, one of Kidney-Nourishing and Liver-Replenishing decoction in traditional Chinese medicine, is the representative prescription for modern clinical treatment of chronic liver disease with "deficiency of liver and kidney Yin" syndrome. Yiguanjian, created by WEI Yu-zhen (WEI Zhi-xiu) in the Qing Dynasty, Contained in "Xu Ming Yi Lei An". Clinical studies show that Yiguanjian can effectively improve liver function in patients with liver cirrhosis, promote ascites resolution, and reduce the occurrence of hepatic encephalopathy and other related complications. Experimental research has suggested that Yiguanjian has the characteristics of multi-path, multi-level, and multi-target comprehensive regulation. The mechanism of prevention and treatment of liver cirrhosis may be mainly related to anti-oxidative stress, improving liver inflammation, improving liver cell biosynthesis, inhibiting hepatic stellate cell activation, reducing collagen deposition, improving sinusoidal vascularization and promoting liver cell regeneration. This paper reviews the progress of clinical and experimental research of Yiguanjian in the treatment of liver cirrhosis in the past 5 years, to provide some references for the clinical application and in-depth study of Yiguanjian.

[Key words] Yiguanjian; deficiency of liver and kidney Yin; cirrhosis; hepatic stellate cells

肝硬化是各种慢性肝病发展的晚期阶段,以肝实质弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成,肝内外血管异常为特征,流行病学调查研究显示,肝硬化发展至失代偿后的总体2年生存率为80%。死亡的原因是肝功能衰竭(52.9%),肝癌(29.4%),食管胃静脉曲张破裂出血(5.9%)和自发性细菌性腹膜炎(4.4%)^[1]。目前,对于失代偿期肝硬化主要是针对个体并发症的对症治疗,其5年生存率为14%~35%,针对病因的口服抗病毒药物可改善其预后^[2]。肝移植是治疗终末期肝病,包括急性肝功能衰竭和终末期肝硬化的唯一有效治疗方法,然而,囿于供体短缺、移植术后并发症和高死亡率、昂贵的医疗费用以及药物的副作用等诸多因素严重限制了其应用。近年来肝细胞(包括干细胞)移植被视为可能成为肝移植的替代方法,但肝细胞移植的应用也受到诸多因素限制。而临床对于失代偿期肝硬化,中医药治疗不仅可以有效改善肝功能,且能显著提高患者的5年生存率^[3],提示中医药在防治终末期肝病、改善肝功能,促进肝硬化组织重构方面具有潜在优势。

一贯煎是清代名医魏玉璞(魏之琇)所创,出自《续名医类案》,其组成由生地黄六至一两五钱、北沙参、麦冬、当归各三钱,枸杞三至六钱,川楝子一钱半等组成,具有滋养肝肾、疏肝理气之效,主治肝肾阴虚肝气不舒,脘痛,胁痛,临床多用于具有肝肾阴虚证表现的肝胆病、胃病、糖尿病、妇科病等疾病,有医家称其为“涵养肝阴无上良方”。已有的研

究显示一贯煎对肝肾阴虚证候表现的肝硬化有显著临床疗效,可有效改善肝组织病理学变化、改善肝脏炎症、提高血清白蛋白含量、促进腹水消退等^[4-5]。近年来实验研究部分揭示了一贯煎治疗肝硬化的部分作用机制,主要与抗氧化应激、提高肝细胞生物合成、抑制肝星状细胞活化、减轻胶原沉积、改善肝窦血管化、促进肝细胞再生等有关。本文对近5年来一贯煎治疗肝硬化的临床与实验研究进展作一综述,以期为一贯煎的临床应用发展及深入研究提供参考。

1 一贯煎治疗肝硬化的临床试验研究

段淑红等^[4]采用随机对照试验将68例初治的乙型肝炎E抗原阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者分为治疗组和对照组,对照组单用阿德福韦酯片治疗,治疗组在此基础上加用一贯煎加味治疗,治疗48周,定期检查肝功能及血清肝纤维化4项,治疗前后记录门静脉内径及脾脏大小,结果显示治疗组在改善血清肝纤维化4项、缩小门静脉内径、提高血清白蛋白含量方面优于对照组,提示一贯煎具有良好的抗肝纤维化及改善肝脏合成功能的作用。

罗晓岚等^[5]将72例肝肾阴虚型肝硬化顽固性腹水患者随机分为对照组和治疗组,对照组应用利尿剂(螺内酯、呋塞米)、输注白蛋白、治疗性腹腔穿刺放液(间断放腹水,每次1 000~2 000 mL,每周3~5次)治疗4周,治疗组在上述综合治疗基础(利尿剂用量减半)上并同时给予一贯煎加减治疗,结果

发现治疗组总有效率显著高于对照组,且腹围、体质量的下降及尿量增加程度显著大于对照组,Child-Pugh及终末期肝病模型(MELD)评分改善程度亦优于对照组,包括肝性脑病、肝肾综合征、低钾血症、低钠血症等并发症的发生率显著低于对照组,提示一贯煎可有效改善肝硬化患者肝功能,促进腹水消退,是治疗肝肾阴虚型肝硬化腹腔积液的有效方药。

2 一贯煎抗肝纤维化及肝硬化的作用机制研究

四氯化碳(CCl_4)诱导的大鼠肝硬化、二甲基亚硝胺(DMN)诱导的大鼠肝硬化模型及临床研究显示,一贯煎可提高血清白蛋白,减轻肝脏炎症,降低肝组织羟脯氨酸的含量,减少包括I型胶原在内的细胞外基质(ECM)沉积,降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达,缩小门静脉主干内径等,改善肝纤维化及肝硬化。进一步研究表明,一贯煎治疗肝硬化的主要作用机制包括提高肝脏抗氧化应激能力、减轻肝脏炎症反应;抑制肝细胞老化及凋亡,提高肝细胞生物合成、促进肝细胞增殖;抑制肝星状细胞(HSC)活化、增殖,促进活化的HSC凋亡和ECM的降解改善纤维化;保护肝窦内皮细胞(LSEC),抑制血管新生。

2.1 一贯煎提高肝脏抗氧化应激能力、减轻肝脏炎症反应 氧化应激在肝细胞损伤及肝纤维化进展过程中发挥着重要作用。包括过氧化氢酶(CAT),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)在内的抗氧化酶可以保护肝细胞抵抗氧化损伤。早在20年前已有研究者发现一贯煎多糖可以减轻肝细胞变性坏死^[6],其作用机制可能和提高SOD活性及降低脂质过氧化物(LPO)含量有关。一贯煎治疗 CCl_4 大鼠肝硬化模型研究发现,该方可显著降低谷胱甘肽合成酶的表达,提高铜/锌超氧化物歧化酶、谷胱甘肽S-转移酶、醛酮还原酶、转铁蛋白、过氧化还原酶-6和肝脏型脂肪酸结合蛋白等抗氧化应激功能相关蛋白的表达,并且降低参与氧化应激的蛋白丙二醛、热休克蛋白70和血红素加氧酶-1的表达,提高谷胱甘肽(GSH)含量^[7-8],表明显著提高肝脏抗氧化物质的生成,减轻脂质过氧化反应,改善机体的氧化应激状态是一贯煎抗 CCl_4 诱导大鼠肝硬化的重要作用途径之一。

在终末期肝硬化,异位肠道菌群和细菌产物的系统性扩散以及病变肝脏的危险相关分子模式激活了宿主先天免疫,随之释放大量促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF),白细胞介素(IL)-6等,导致

循环功能障碍^[9]。一贯煎抑制骨髓细胞归巢至肝脏分化为库普弗细胞(KC),抑制促炎巨噬细胞的活化,减少TNF- α 并通过上调TNF- α 信号通路中细胞凋亡抑制蛋白(cIAP1)的表达,有效减轻肝脏炎症反应^[10-13];基因芯片分析结果亦获得相同提示^[7],生地的主要成分梓醇可提高肝细胞抗氧化作用,降低大鼠体内TNF- α ,IL-18,IL-6和环氧合酶-2等炎症因子含量,抑制 CCl_4 诱导的肝纤维化^[14]。方中其他组成如当归可以改善D-半乳糖诱导的肝损伤,麦冬多糖能减轻 CCl_4 诱导的急性肝损伤,其机制亦与抗氧化应激、减轻炎症有关^[15-16]。

2.2 一贯煎抑制肝细胞老化及凋亡,促进肝细胞增殖,提高白蛋白 多项研究发现一贯煎可显著提高血清白蛋白含量^[4,17-18],肝细胞是体内唯一合成白蛋白的细胞,因此一贯煎提高白蛋白含量的作用可能与肝细胞有关。

在肝纤维化进程中,肝细胞的存活及增殖对于肝脏损伤修复及抑制肝纤维化具有重要作用。研究报告一贯煎可以通过改善机体的氧化应激状态抑制肝细胞的变性坏死及衰老,并可上调大自噬及分子伴侣介导的自噬、抑制过氧化氢诱导的肝细胞损伤^[19],进一步研究发现梓醇可以激活细胞自噬,抑制炎症^[14]。慕永平等^[20]发现一贯煎可以减少 CCl_4 诱导肝硬化大鼠肝细胞凋亡指数。一贯煎抑制肝细胞凋亡^[12,20-22]机制可能包括抑制内质网凋亡通路,半胱氨酸蛋白水解酶(Caspase)-12是内质网凋亡应激介导的细胞凋亡特异性启动蛋白酶,为内质网特有的蛋白酶^[23-24],一贯煎可显著降低Caspase-12的蛋白表达,从而抑制内质网凋亡通路^[20,22,25];抑制细胞表面死亡受体通路,细胞表面死亡受体属于肿瘤坏死因子受体超家族,包括Fas,肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)等,而配体有FasL,TNF等。Fas受体-配体系统是激发肝细胞凋亡主要的受体介导途径^[25],肝细胞表面表达Fas受体,当活化T细胞表面的Fas配体与其结合激活后,Fas的死亡结构域与Fas相关结构域结合^[26],激活Caspase-8/Caspase-10,诱发细胞凋亡^[27],在 CCl_4 大鼠肝硬化模型中,模型组肝组织Fas蛋白随着造模时间延长而逐渐升高,而一贯煎有效降低 CCl_4 大鼠肝组织Fas蛋白的表达,抑制Fas介导的凋亡信号通路^[25]。在肝脏发生炎症反应时,KC分泌大量的TNF- α ,与肝细胞上TNFR1结合,激活Caspases-8/Caspase-10,引起肝细胞凋亡^[28],而cIAP1可在上游抑制TNF- α ,并且在下游直接抑制Caspase的活性,进而抑制细胞凋亡^[29]。

一贯煎可显著降低血清和肝组织中 TNF- α 水平^[10, 30], 并通过抑制 DNA 损伤和上调 cIAP1 的表达抑制肝细胞凋亡^[11, 30]。

在慢性肝脏炎症反应中, 肝细胞大量坏死, 肝细胞的自我增殖被抑制, 不能补充凋亡、坏死的肝细胞, 肝干细胞的增殖、分化为肝细胞对于肝纤维化及肝硬化有显著修复作用。在 DMN 大鼠肝硬化模型中, 一贯煎可以促进肝脏卵圆细胞的增殖, 并促进其向肝细胞分化^[31-32]; 在二乙酰氨基苄/CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化模型中, 一贯煎不但通过抑制非经典 Wnt 信号通路, 抑制肝祖细胞向肌成纤维细胞 (MFB) 分化, 而且可激活经典 Wnt 信号通路促进移植后的胎肝干细胞向肝实质细胞分化^[33], 其作用机制与调控巨噬细胞有关; 巨噬细胞可以调控肝祖细胞的分化, 其表达的特异性 Wnt 配体参与调控肝祖细胞向肝细胞或肌成纤维细胞分化^[13, 34-36], 一贯煎抑制促炎巨噬细胞活化并促进抗炎巨噬细胞活化, 从而激活经典 Wnt 信号通路, 抑制非经典 Wnt 信号通路以调控胎肝干细胞向肝细胞分化, 并抑制其向肌成纤维细胞分化^[13]。在肝纤维化及肝硬化进程中, 非肝源干细胞如骨髓间充质干细胞募集并归巢至肝脏, 参与肝脏损伤的修复^[37]。在 CCl₄ 大鼠肝硬化模型中, 一贯煎可促进骨髓间充质干细胞募集到肝脏从而发挥修复肝脏的作用^[38]。基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)/趋化因子受体 4 (CXCR4) 信号通路对骨髓间充质干细胞募集至受损的肝脏并分化为肝细胞至关重要。当肝脏出现急性损伤时, 其损伤组织的 SDF-1 合成增加, CXCR4 是 SDF-1 的特异性受体, 其在多个干细胞或祖细胞 [包括骨髓间充质干细胞 (BM-MSC)] 中表达, 通过结合 SDF-1 来促进细胞迁移^[39]。一贯煎可上调 SDF-1/CXCR4 轴, 激活下游 MAPK/ERK1/2 信号通路, 诱导 BMSC 分化为肝细胞^[18, 40-41]。体外实验显示, 一贯煎可下调 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路而诱导 BM-MSC 向肝细胞样细胞分化, 抑制 BM-MSC 向肌成纤维细胞的分化^[42]。综合此上结果表明, 一贯煎具有促进肝细胞再生而改善肝脏功能的作用。

2.3 一贯煎抑制 HSC 活化及增殖 一贯煎通过抑制 HSC 活化、增殖, 促进活化的 HSC 凋亡和细胞外基质的降解从而改善纤维化 HSC 活化和增殖是肝纤维化进展的核心环节。在肝损伤时, 肝脏中多种促炎及促肝纤维化因子作用于 HSC, 致 HSC 活化、增殖, 转化为 MFB^[43], 且活化的 HSC 又自分泌成纤维细胞因子, 刺激门脉区成纤维细胞及骨髓衍

生的 MFB 合成 ECM 进而促进肝纤维化进展^[44]。在 CCl₄ 大鼠肝纤维化模型中, 一贯煎可以显著减少 α -SMA 的表达, 抑制 HSC 活化与增殖、促进活化的 HSC 凋亡^[41, 45-47], 抑制 I 型胶原合成, 促进过度增生的胶原纤维的降解, 从而改善肝纤维化。

孟月等^[48]发现一贯煎可阻滞 HSC 细胞周期于 S 期和 G₂/M 期从而抑制 HSC 增殖。采用基因芯片技术发现一贯煎可能通过下调 CCl₄ 大鼠肝纤维化肝脏组织的细胞因子 [血小板源性生长因子受体 α , 血小板源性生长因子受体 β , 转化生长因子 (TGF)- β_1 , TGF- β_4 等] 基因的表达, 并降低生长素释放素受体及 AP1 γ 亚单位结合蛋白基因的表达, 从而抑制 HSC 活化、增殖而发挥抗肝纤维化作用^[21]。

TGF- β_1 是目前已知最重要的促肝纤维化细胞因子, TGF- β_1 可促进 HSC 活化增殖, 促进胶原、纤维连接蛋白及蛋白多糖等 ECM 的沉积^[49], 而肝细胞生长因子 α (HGF α) 可以减少 TGF- β_1 的合成并抑制其信号转导, 抑制 HSC 的活化和增殖及其胶原纤维合成, 促进 ECM 的降解, 进而改善肝纤维化^[50]。一贯煎^[20, 22, 51]能抑制 TGF- β_1 的过度表达从而抑制 HSC 的活化和增殖, 显著提高 HGF α 的表达促使活化的 HSC 凋亡。

B 淋巴细胞瘤 -2 (Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 信号通路在细胞线粒体凋亡途径中起关键作用, 一贯煎通过 Bcl-2/Bax/Caspase-9/Caspase-3 信号通路促进 HSC 的凋亡。一贯煎下调 HSC 中抗细胞凋亡因子 Bcl-2 的表达, 解除对促细胞凋亡因子 Bax 的抑制; 一方面通过活性氧簇 (ROS) 介导的内在细胞凋亡途径, ROS 积累和钙离子的增加, 促进细胞色素 C 释放到细胞质中, 另一方面诱导 HSC 内质网应激, 促进胞质钙浓度增加和 Caspase-12 的激活, 继而共同激活 Caspase-9/Caspase-3 级联通路, 诱导 HSC 凋亡^[46], 抑制 ECM 的生成。

在正常肝脏中基质金属蛋白酶 (MMPs) 与组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs) 共同调节 ECM 的降解, 在肝纤维化进程中, 活化的 HSC 表达大量 TIMP-1, 抑制 MMPs 的活性, 促进 ECM 沉积, 加重肝纤维化程度^[52], 一贯煎可以显著降低 TIMP-1 的表达及 MMP-2/TIMP-2, 显著提高 MMP-9/TIMP-1, 从而促进 ECM 的降解, 改善肝脏纤维组织沉积。

2.4 一贯煎保护肝窦内皮细胞, 抑制血管新生 肝纤维化过程中, LSEC 去分化, 失窗孔并伴有内皮下基底膜形成, 促进血管新生, 肝内血管重塑, 血流异常, 全身血流动力学改变, 进一步促进肝纤维化及

肝硬化的进展,以致门脉压增高、出现腹水等并发症^[53-54]。

一贯煎可显著降低CCl₄大鼠肝纤维化肝组织CD31的表达,提示其对于肝纤维化及肝硬化阶段的血管新生具有一定作用^[55]。慕永平等^[21]发现一贯煎可能通过降低MMP-2活性以及血小板反应蛋白2(TPS2)和MMP-23的基因表达而改善肝窦内皮损伤。组织缺氧时,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)诱导下游靶基因血管内皮生长因子(VEGF),血小板生长因子(PDGF)的表达促进LSEC增殖、迁移进而促进肝脏血管新生^[56],一贯煎可显著降低CCl₄大鼠肝纤维化肝组织VEGF,VEGF受体2和HIF-1 α 等的基因和蛋白表达,提示一贯煎可能通过抑制HIF-1 α /VEGF信号通路,减轻肝脏血管新生而改善肝纤维化及肝内血供的异常^[55]。

二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶(DDAH)属于精氨酸修饰酶超家族,DDAH1主要在肝脏和肾脏的近端小管表达^[57-58],慢性肝损伤时肝细胞的DDAH1蛋白表达及活性降低,对其底物不对称二甲基精氨酸(ADMA)的降解减少,以致ADMA在肝组织中蓄积,蓄积的ADMA抑制肝组织中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性,使NO生成减少,肝内血管阻力增加,进而引起肝组织缺血、缺氧,又进一步导致肝实质损伤,HSC激活,促进肝纤维化的发生发展^[59]。课题组研究发现一贯煎可促进肝细胞生成DDAH-1,以降解ADMA,提高肝内eNOS活性,尤其是显著提高eNOS的磷酸化,促进NO合成,从而降低纤维化肝脏血管张力,发挥缓解肝脏门脉压增高的作用。

3 结语及展望

肝硬化终末期阶段,静脉输注白蛋白可以延长总体生存期^[60-62],对于血清白蛋白含量的提升作用较为短暂,目前由于价格昂贵难以长期持续应用,且其不能降低血清促炎细胞因子的浓度^[62]。一贯煎可以提高肝硬化失代偿期患者血清白蛋白,改善患者临床症状、提高生活质量,但是对于远期生存率的影响缺乏临床证据。肝实质细胞减少、功能障碍(失代偿)与肝内外血液循环功能结构异常(门静脉高压)是失代偿期肝硬化的两大重要病理特征,肝脏局部炎症与门静脉高压等因素引起的肠道菌群异位及细菌产物的扩散引起的全身炎症反应,刺激释放大量炎症因子,进一步损害肝脏及其他器官,导致患者器官的衰竭及死亡。鉴于一贯煎具有抗氧化应激及抗炎作用,对肝细胞及LSEC的正性

调控作用,显示其可能具有改善失代偿期肝硬化、提高生存质量及延长生存期的作用。

一贯煎主要通过抑制氧化应激,肝细胞凋亡,HSC活化,LSEC去分化,促进肝细胞再生、活化的HSC凋亡,恢复和保护肝脏合成及代谢功能,从而改善及逆转肝纤维化,提高血清白蛋白。虽然其对于肝细胞损伤与再生,HSC的活化与凋亡,LSEC去分化均有明显作用,但是临床及实验室研究表明其发挥改善肝硬化作用的关键可能是抗肝细胞损伤,抑制肝细胞凋亡促进肝细胞再生,且近期课题组通过网络药理学计算分析发现一贯煎可靶向作用在ATP合成促进能量代谢,并可激活抗氧化相关基因家族从而改善氧化应激^[63],也很好地支持了这个观点。中药复方极其复杂多样的化学成分与抗肝硬化的综合调节作用,既是中医药的特色优势,也是明晰其效应基础的难点。尤其是针对肝硬化复杂的病理生物学变化,如何解析中药复方中有效调控复杂病理改变的关键效应物质基础,已成为阐释中医药治疗复杂性疾病科学理论及指导其新药研发的重要突破口之一。课题组前期提取一贯煎组分,开展了干预CCl₄诱导的小鼠肝硬化实验研究,结果表明该组分具有与原方等同的效应,可显著改善肝功能及肝组织病理变化,在提高白蛋白含量及改善肝窦毛细血管化方面显示出良好的作用^[56],一贯煎中生地黄、当归、北沙参等有效成分的实验研究提示其具有较好的抗氧化应激及改善炎症反应作用,但是一贯煎抗肝纤维化改善肝硬化的药效物质基础仍不清楚,因此研究一贯煎中主要的药效活性成分、配伍规律,阐明其对肝细胞的主要作用机制,研发质量可控、疗效稳定的现代复方制剂,将是今后重要的研究方向。

【参考文献】

- [1] BERNARDI M, MOREAU R, ANGELI P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(5):1272-1284.
- [2] PENG C, CHIEN R, LIAW Y. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2):442-450.
- [3] 戈雪婧,赵长青,徐列明.扶正化瘀胶囊对肝硬化患者生存率的影响[J].*中华肝脏病杂志*, 2017, 25(11):834-840.
- [4] 段淑红,鲍中英,苑晓冬,等.一贯煎加味联合阿德福韦酯片治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者的疗效观察[J].*中国中西医结合杂志*,

- 2016,36(5):535-538.
- [5] 罗晓岚,关伟,勾春燕,等. 滋肾柔肝法治疗肝肾阴虚型肝硬化顽固性腹水临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2019,29(3):214-216.
- [6] 陈永祥,王和生,靳风云,等. 一贯煎多糖对小鼠肝损伤及SOD,LPO的影响[J]. 中国药理学杂志,1999,34(4):23-25.
- [7] 申定珠,陶庆,都金星,等. 基于差异蛋白质组学解析一贯煎对大鼠肝硬化形成的影响[J]. 中西医结合学报,2010,8(2):158-167.
- [8] 陶庆,王晓柠,慕永平,等. 四氯化碳诱导大鼠肝纤维化脂质过氧化相关蛋白表达的动态变化及一贯煎的干预效应[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(2):116-121.
- [9] BERNARDI M, CARACENI P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2018,15(12):753-764.
- [10] SHUI S, CAI X, HUANG R, et al. The investigation of anti-inflammatory activity of Yi Guanjian decoction by serum metabolomics approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*,2017,133:41-48.
- [11] 刘文兰,油红捷,高连印,等. 一贯煎对肝炎小鼠模型TNF- α 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2010,25(4):597-599.
- [12] WANG X L, JIA D W, LIU H Y, et al. Effect of Yiguanjian decoction on cell differentiation and proliferation in CCl₄-treated mice [J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(25):3235-3249.
- [13] XU Y, FAN W, XU W, et al. Yiguanjian decoction enhances fetal liver stem/progenitor cell-mediated repair of liver cirrhosis through regulation of macrophage activation state [J]. *World J Gastroenterol*,2018,24(42):4759-4772.
- [14] LIU Z, ZHU P, ZHANG L, et al. Autophagy inhibition attenuates the induction of anti-inflammatory effect of catalpol in liver fibrosis [J]. *Biomed Pharmacother*,2018,103:1262-1271.
- [15] MO Z, LIN Z, SU Z, et al. Angelica sinensis supercritical fluid CO₂ extract attenuates D-galactose-induced liver and kidney impairment in mice by suppressing oxidative stress and inflammation [J]. *J Med Food*,2018,21(9):887-898.
- [16] 曹科峰,黄兵兵,杨帆. 麦冬多糖对CCl₄诱导的急性肝损伤的保护作用及其作用机制研究[J]. 中医药导报,2015,21(14):25-28.
- [17] 陶庆,孙明瑜,冯琴,等. 基于以方测证的四氯化碳所致大鼠肝纤维化模型的证型探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(3):246-250.
- [18] 张媛,朱英. 一贯煎治疗二甲基亚硝胺致小鼠肝纤维化的机制研究[J]. 大连医科大学学报,2014,36(6):527-535.
- [19] 闫晓风,赵培,叶杰,等. 一贯煎通过上调自噬抑制H₂O₂诱导的肝细胞损伤[J]. 中华中医药杂志,2017,32(2):564-569.
- [20] 慕永平,刘平,都广礼,等. 祛瘀和养阴不同功效中医经典方剂抑制CCl₄诱导大鼠肝硬化的作用机制[J]. 自然科学进展,2006,16(9):1101-1108.
- [21] 慕永平,刘平,王磊,等. 一贯煎影响CCl₄大鼠肝硬化形成期肝组织基因表达谱的效应机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2007,9(3):43-54.
- [22] MU Y, LIU P, DU G, et al. Action mechanism of Yi Guan Jian decoction on CCl₄ induced cirrhosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*,2009,121(1):35-42.
- [23] ZHU H, LI E, NAKAGAWA T, et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β [J]. *Nature*,2000,403(6765):98-103.
- [24] HARDING H P, ZHANG Y, RON D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase [J]. *Nature*,1999,397(6716):271-274.
- [25] 曹健美,陶庆,慕永平,等. 一贯煎对CCl₄诱导肝纤维化大鼠肝细胞凋亡及其调控基因表达的影响[J]. 上海中医药大学学报,2012,26(5):70-75.
- [26] WALLACH D, VARFOLOMEEV E E, MALININ N L, et al. Tumor necrosis factor receptor and fas signaling mechanisms [J]. *Annu Rev Immunol*,1999,17(1):331-367.
- [27] KISCHKEL F C, LAWRENCE D A, TINEL A, et al. Death receptor recruitment of endogenous Caspase-10 and apoptosis initiation in the absence of Caspase-8 [J]. *J Biol Chem*,2001,276(49):46639-46646.
- [28] 冯速,邱樊,张壮壮,等. 肿瘤坏死因子家族及其相关药物的研究进展[J]. 药学进展,2016,40(4):284-292.
- [29] UREN A G, PAKUSCH M, HAWKINS C J, et al. Cloning and expression of apoptosis inhibitory protein homologs that function to inhibit apoptosis and/or bind tumor necrosis factor receptor-associated factors [J]. *P Natl Acad Sci USA*,1996,93(10):4974-4978.
- [30] TIAN M, LIU W, YOU H, et al. Protective effect of Yiguanjian decoction against DNA damage on concanavalin a-induced liver injury mice model [J]. *J Tradit Chin Med*,2016,36(4):471-478.
- [31] 朱英,刘平. 一贯煎对DMN肝纤维化大鼠肝卵圆细胞增殖分化的影响[J]. 大连医科大学学报,2011,31(1):11-16.
- [32] 朱英,刘平,王磊,等. Thy1.1阳性肝脏卵圆细胞在大鼠肝硬化形成与消减过程中的动态表达[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13(11):37-41.
- [33] 慕永平,刘平. 肝硬化肝肾阴虚病机理论及养阴一贯煎方证病理学基础[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(9):1460-1464.
- [34] JIANG F, PARSONS C J, STEFANOVIC B. Gene expression profile of quiescent and activated rat hepatic stellate cells implicates Wnt signaling pathway in activation [J]. *J Hepatol*,2006,45(3):401-409.
- [35] CARPINO G, NOBILI V, RENZI A, et al.

- Macrophage activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) correlates with hepatic progenitor cell response via Wnt3a pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e157246.
- [36] LANG R, PATEL D, MORRIS J J, et al. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10[J]. *J Immunol*, 2002, 169(5): 2253-2263.
- [37] KUMAR M, SARIN S K. Is cirrhosis of the liver reversible?[J]. *Indian J Pediatr*, 2007, 74(4): 393-399.
- [38] 刘文兰, 油红捷, 车念聪, 等. 一贯煎促进骨髓间充质干细胞逆转肝纤维化的实验研究[J]. *环球中医药*, 2014, 7(6): 401-405.
- [39] ASKARI A T, UNZEK S, POPOVIC Z B, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2003, 362(9385): 697-703.
- [40] FU L L, PANG B Y, ZHU Y, et al. Yi Guan Jian decoction may enhance hepatic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via SDF1 in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2511-2521.
- [41] XIANG Y, PANG B Y, ZHANG Y, et al. Effect of Yi Guan Jian decoction on differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells in dimethylnitrosamine-induced liver cirrhosis in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 613-626.
- [42] 闫晓风, 叶目亭杰, 刘会洋, 等. 骨髓间充质干细胞向肌成纤维细胞转化及一贯煎的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(22): 123-126.
- [43] BATALLER R, BRENNER D A. Liver fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 209-218.
- [44] 靳雪源, 赵平. 靶向肝星状细胞的肝纤维化治疗研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(28): 2495-2502.
- [45] LIN H, TSENG C, LIN C, et al. A Chinese herbal decoction, modified Yi Guan Jian, induces apoptosis in hepatic stellate cells through an ROS-mediated mitochondrial/Caspase pathway [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2011, doi: 10. 1155/2011/459531.
- [46] 王晓柠, 陶庆, 冯琴, 等. 一贯煎对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠肝组织胶原代谢的影响[J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(6): 651-657.
- [47] LIN H, CHEN J, LIN C, et al. Hepatoprotective effects of Yi Guan Jian, an herbal medicine, in rats with dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 953-960.
- [48] 孟月, 刘文兰, 孙福慧. 一贯煎抑制肝星状细胞活化作用机制的研究[J]. *环球中医药*, 2018, 11(3): 326-330.
- [49] 孙雪梅. 基于 TGF- β_1 /Smads 和 ERK/MAPK 信号通路探讨小鼠筋生物碱 A 抗肝纤维化的作用机制[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [50] 黄莹莹, 孙剑勇. 肝细胞生长因子与肝纤维化关系研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(6): 825-827.
- [51] 高天曙, 李燕红, 李芳. 一贯煎抗肝纤维化的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(11): 2560-2562.
- [52] 谭勤锐, 李晖, 杨琪, 等. 基质金属蛋白酶及其特定抑制剂在肝纤维化形成中的作用研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(34): 109-111.
- [53] XU B, BROOME U, UZUNEL M, et al. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(4): 1275-1289.
- [54] FERNÁNDEZ M, SEMELA D, BRUIX J, et al. Angiogenesis in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(3): 604-620.
- [55] ZHOU Y, MU Y, FU W, et al. Yiguanjian decoction and its ingredients inhibit angiogenesis in carbon tetrachloride-induced cirrhosis mice [J]. *BMC Complem Altern M*, 2015, 15(1): 342.
- [56] LIU L X, LU H, LUO Y, et al. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia-inducible factor 1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(4): 908-914.
- [57] NIJVELDT R. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA)[J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(1): 17-22.
- [58] NIJVELDT R J, TEERLINK T, VAN GULDENER C, et al. Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(12): 2542-2550.
- [59] LANGER D A, DAS A, SEMELA D, et al. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1983-1993.
- [60] CARACENI P, RIGGIO O, ANGELI P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10138): 2417-2429.
- [61] BANARES R, BERNARDI M. Long-term albumin administration in patients with decompensated cirrhosis. it is time for a reappraisal [J]. *Liver Int*, 2019, 39(1): 45-48.
- [62] SOLA E, SOLE C, SIMON-TALERO M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. a randomized placebo-controlled trial [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1250-1259.
- [63] CHEN Z, WANG X, LI Y, et al. Comparative network pharmacology analysis of classical TCM prescriptions for chronic liver disease [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1353.

[责任编辑 孙丛丛]