

• 综述 •

中药抗肝纤维化作用机制的研究进展

张媛辉, 刘俊田*

(西安交通大学医学院, 陕西 西安 710061)

[摘要] 介绍了近年来中药抗肝纤维化作用机制的研究进展, 综述了中药抗肝纤维化过程中抗肝损伤、抑制细胞外基质(ECM)合成、促进ECM降解等过程中的作用机制, 并对今后中药抗纤维化作用的研究提出了建议。

[关键词] 中药; 肝纤维化; 作用机制

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)06-0066-05

Progress in Mechanism of Traditional Chinese Herbs Against Hepatic Fibrosis

ZHANG Yuan-hui, LIU Jun-tian

(Medical School of Xi'an JiaoTong University, Xi'an Shanxi 710061, China)

[Abstract] The progress in mechanism of traditional Chinese herbs against hepatic fibrosis is reviewed in the paper, including anti-hepatic injury, inhibition of synthesis of extracellular matrix (ECM) and promotion of ECM degradation etc.. Suggestions are proposed for future study of traditional Chinese herbs against hepatic fibrosis.

[Key words] traditional Chinese herbs; hepatic fibrosis; mechanism of action

肝纤维化(fibrosis)是由于纤维增生(fibrogenesis)和纤维分解(fibrolysis)不平衡, 导致肝脏纤维结缔组织的过度沉积, 是各种慢性肝病后产生的一种共同结果。在这一病理过程中, 细胞-细胞因子-基质之间相互作用, 使肝脏细胞外基质代谢紊乱, 在窦周间隙过度沉积, 继之肝窦毛细血管纤维化, 造成纤维在肝脏内沉积过多, 最后导致肝纤维化。近年来的研究表明, 肝纤维化的病理过程是可逆的。在肝纤维化阶段只要进行合理治疗, 完全可以逆转肝纤维化进程, 进而缓解乃至治愈肝纤维化。

大量的临床实践和实验研究表明, 中药通过多途径、多层次、多靶点的作用, 能够延缓、遏制肝纤维化甚至肝硬化这一复杂进程。随着分子生物学技术的应用, 中药抗肝纤维化的机制研究步入了更深的层次。因此, 本文综述近年来有关中药抗纤维化作用机制的研究进展。

1 抗肝损伤, 保护肝细胞

肝损伤是肝纤维化的启动因素。肝细胞变性、坏死, 网状支架塌陷在肝纤维化形成过程中起到较强的刺激和诱导作用, 促使肝脏细胞外基质(ECM)过量合成与沉积, 诱导或加剧肝纤维化的形成。因此保护肝细胞是抗肝纤维化的重要机制。

1.1 抑制肝脏炎症 在慢性肝病时, 多种细胞因子、炎性介质均可损伤肝窦及血管内皮细胞, 导致肝内微血栓形成, 使其局部的微循环发生障碍。这不仅使肝细胞与血液和营养物质的交换障碍, 加速肝细胞的变性坏死, 而且受损的肝细胞释放各种细胞因子, 炎性介质可以刺激肝脏星形细胞(HSC)的活化和收缩, 导致肝窦内皮收缩, 肝窦内压升高。同时, 炎性细胞释放的多种细胞因子刺激胶原合成, 加速纤维化进程。因此消除炎症, 减少细胞因子的释放, 是抑制胶原合成的有效途径。抗纤汤^[1](丹参、鳖甲、白术、藿香、白芍、佩兰、苏梗等), 双利肝^[2](丹参、大黄)等均能明显减轻肝脏炎性细胞浸润的程度, 降低动物模型血清丙氨酸转氨酶、层粘连蛋白(LN)和肝组织羟脯氨酸含量, 是较理想的防治肝纤

[收稿日期] 2005-05-31

[通讯作者] 刘俊田, Tel: (029) 82655188; E-mail: lj@mail.xjtu.edu.cn

维化的药物。赵进军等^[3]研究发现白背叶根能显著降低大鼠血清中球蛋白 (GLB)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、透明质酸 (HA)、LN 和 IV 型胶原的水平,并能减轻肝脏内炎症和胶原纤维增生程度。武明东等^[4]研究发现丹参可使肝脏细胞损伤减轻,促进坏死肝脏细胞修复和再生,有抗肝纤维化作用。

1.2 抗脂质过氧化损伤 自由基及脂质过氧化可导致肝细胞损伤,同时也参与 HSC 的激活,在肝纤维化过程中起重要作用。抗氧化剂具有清除氧自由基、保护肝细胞的作用。研究表明,小柴胡汤^[5]能促进自由基清除,减少 II 型前胶原 PC III 和 HA 的合成与沉积,这可能是其抗肝纤维化的机制之一。氧化应激可以通过多种途径引起肝细胞损伤。其中,激活核因子 κ B (NF- κ B) 信号传导系统参与肝细胞炎症反应是最重要的一种方式。已有研究表明银杏叶提取物 (EGb) 是天然的血小板活化因子拮抗剂,其主要成分银杏黄酮苷类有较强的抗氧化作用。黄酮苷的母核中含有还原性羟基功能基团,可直接清除 O_2^- 、 $-OH$ 、 H_2O_2 等氧自由基,并能捕获脂质自由基、脂过氧自由基、脂氧自由基和烷自由基等基团,终止自由基连锁反应链,从而抑制氧自由基反应和脂质过氧化反应,抑制慢性肝损伤大鼠肝脏内 NF- κ B 活性而实现抗肝纤维化作用^[6]。刘诗权^[7]等研究发现达纳康为银杏叶萃取物,其主要活性成分为黄酮苷和银杏内酯,具有清除氧自由基、抑制脂质过氧化、改善微循环等作用,其抗肝纤维化综合疗效优于秋水仙碱。张幸国等^[8]研究了茶多酚抗大鼠肝纤维化作用和机制,发现可能与清除过多的过氧化脂质及降低内毒素水平有关。王艳芬等^[9]报道,氧化苦参碱通过抑制肝内胶原合成、减少肝脏细胞外基质异常增生、减少自由基生成和减轻脂质过氧化而发挥抗肝纤维化作用。钦丹萍等^[10]发现由大黄、桃仁和廔虫组成的下瘀血汤抗肝纤维化的机制是由于干预脂质过氧化反应而达到的。

1.3 免疫调控作用 肝细胞损伤后, Kupffer 细胞和淋巴细胞被激活,释放多种细胞因子,促进间质细胞的有丝分裂,使贮脂细胞及其他细胞合成胶原纤维增多。同时免疫复合物又加速肝细胞损伤。因此,保护肝细胞,减少细胞因子的释放,是抗肝纤维化的重要途径。二参泽术汤 (白术、党参、丹参、泽泻等) 和丹参桃芎汤^[11] (丹参、桃仁、川芎等) 有防治肝纤维化的作用,实验证实这两组中药复方能显著增加

机体 NO 和 IL-2 的含量,提示二参泽术汤和丹参桃芎汤的免疫调节在抗肝纤维化中发挥了重要作用。

1.4 其它 甲参花散^[12] (鳖甲、人参、黄芪、西红花、丹参、陈皮等) 改善肝脏微循环,减轻肝细胞变性、坏死,产生抗肝纤维化作用。活血化瘀方药^[13] (柴胡、丹参、赤芍、鳖甲等) 通过保护肝细胞及其膜系统的稳定性,保护和增强肝细胞内的酶活性以及防止细胞内的物质释放,减轻肝纤维化。

2 抑制细胞外基质的合成

2.1 抑制肝星状细胞活化和增殖 肝星状细胞 (HSC) 是肝脏间质细胞,是 ECM 合成和分泌的主要来源细胞。研究已证实,多种病理因素刺激 HSC 激活是肝纤维化形成的中心环节,主要表现为 HSC 大量增殖和细胞内 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达。因此,通过抑制 HSC 活化、减少其增殖来抑制 ECM 的合成是防治肝纤维化的重要途径。展玉涛等^[14]通过流式细胞仪技术研究大黄素对 HSC 的影响,发现大黄素可延缓 HSC G₁-S 期, S-G₂ 期的进程,使 S 期及 G₂ 期细胞数量减少,说明大黄素可阻断 HSC DNA 的合成及有丝分裂, DNA 合成和有丝分裂是细胞增殖的两个标志,提示大黄素具有抑制 HSC 增殖的作用。郭顺根等^[15]通过血清药理学及免疫组化的方法研究发现复方鳖甲软肝方药物血清通过抑制 HSC 的转型及 α -SMA 的分泌,起到抗肝纤维化作用。赵文丽等^[16]用 CCl₄ 诱导实验性大鼠肝纤维化三周后,以红花抑制大鼠肝纤维化,发现其作用机制是通过抑制肝星状细胞的激活和转化来抑制肝纤维化的。肖丽玲等^[17]发现四逆散加丹参可抑制 HSC 增殖,促进 HSC 凋亡,这可能是四逆散抗肝纤维化的作用机制之一。林寿宁等^[18]实验研究发现,壮肝逐瘀煎能显著降低大鼠透明质酸、层黏连蛋白、IV 型胶原、II 型前胶原水平;减轻肝脏炎症及纤维化程度,肝组织胶原面积明显减少,其作用机制可能与抗炎、抑制肝脏 HSC 细胞的活化和增殖有关。

2.2 抑制 I、III、IV 型前胶原 mRNA 的表达 胶原蛋白是 ECM 中最重要的一类组成成分,肝脏胶原蛋白的含量可反映肝纤维化的程度。因此抑制 I、III、IV 型前胶原 mRNA 的表达,阻断 ECM 的生成是抗肝纤维化的主要途径。凌云彪等^[19]通过 RT-PCR 法检测纤维化大鼠 I 型前胶原 mRNA 的表达,发现肝纤方 (梔子、丹参、制大黄、蛇舌草、灸甘草、半枝莲、鳖甲、生地、茵陈、砂仁、党参等) 抑制胶原合成,很可能

是通过下调 I 型前胶原 mRNA 表达来实现的。宋健等^[20]研究发现几丁糖能明显抑制成纤维细胞增殖及 II 型前胶原 mRNA 的表达, 并呈剂量依赖性。因此几丁糖是通过抑制成纤维细胞增殖及 II 型前胶原 mRNA 的表达而起到抗肝纤维化作用。谢汝佳等^[21]发现丹芍化纤胶囊能够增加大鼠肝组织中基质金属蛋白酶-1(MMP-1) 的表达, 特异性分解肝脏中的 I、II 型胶原, 从而降解胶原纤维, 对抗肝纤维化的发生起到较好的作用。朱冰等^[22]对抗纤 I 号(丹参、当归、莪术、三棱、鳖甲) 抗肝纤维化作用机制的研究发现, 抗纤 I 号可以通过下调 TGF- β_1 的表达降低 I、II 型胶原的生成。

2.3 下调转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的表达 正常肝细胞无表达 TGF- β_1 , 一旦肝脏受损, 血小板、巨噬细胞、Kupffer 细胞等激活后释放 TGF- β_1 等细胞因子, 激活 HSC, 刺激 HSC 转化、增殖和合成大量的 ECM, 同时抑制 ECM 的降解, 导致肝纤维化。TGF- β_1 等多种细胞因子在肝纤维化的过程中发挥重要作用, 其诱导基质产生的机制是既活化产生基质的基因转录, 也通过下调有关降解基质的基因表达。这些活性由细胞间的信号蛋白 Smad 家族介导。郭美姿^[23]等在对大黄酸抗肝纤维化作用机制的研究中发现, 大黄酸除了有保护肝细胞及抑制 HSC 增殖的作用外, 还可通过下调 TGF- β_1 的表达对 HSC 胶原合成起到抑制作用。许正锯等^[24]同时发现大黄抗肝纤维化作用可能与抑制 TGF- β_1 的活性和抑制 HSC 的活化有关。李素婷等^[25]的研究结果表明, 黄芩茎叶总黄酮抗实验性大鼠肝纤维化的作用机制可能是通过抑制 TGF- β_1 在肝内的表达和星形细胞的活化, 从而抑制了细胞外基质在肝脏的分泌和沉积, 达到抗肝纤维化作用。钟鸣等^[26]发现排钱草总生物碱通过抑制肝纤维化大鼠肝脏 I、III、IV 型胶原蛋白及 TGF- β_1 的合成表达, 起到良好地抗免疫性肝纤维化作用。

2.4 抑制血小板衍生生长因子(PDGF) 的表达 PDGF 已被证明是 HSC 增殖和移行的主要刺激物, 是 HSC 最强的有丝分裂源。在 PDGF 的 3 种二聚体亚型(-AA, -AB 和 -BB) 中, PDGF-BB 已被证明在刺激 HSC 和相关细胞间信号传递方面更为重要。刘成等^[27]的研究证实 PDGF-BB 对贮脂细胞有明显的促分裂作用, 扶正化癥方药物血清对其促分裂有抑制作用, 推测扶正化癥方可能是通过影响贮脂细胞

PDGF 受体的表达或影响受体与 PDGF 结合来抑制贮脂细胞增殖的。

3 促进 ECM 降解

ECM 的增生和降解失衡是肝纤维化形成的本质, 恢复二者的平衡使肝纤维化得以阻断或逆转是治疗的根本目的, 很多中药都具有这一作用。阴郝宏等^[28]研究发现复方 861 合剂不仅能够抑制细胞外基质的主要成分 I、III N 型胶原的合成, 而且能够显著提高肝纤维化大鼠肝组织活性胶原酶(A), 肝组织潜在胶原酶活性(L), A/L 比值及血清胶原酶活性, 提示复方 861 抗肝纤维化及早期肝硬化不仅与其抑制胶原合成作用有关, 而且与其促进胶原降解作用有关。杨国汉等^[29]研究发现, 肝结散(黄芪、桃仁、茯苓、丹参、丹皮、女贞子等) 能防止 CCL₄ 诱导的肝细胞损害, 减轻肝脾肿胀程度, 延缓肝纤维化进程, 同时减少肝组织匀浆中 PC III、HA、LN 的含量。说明肝结散对以 PC III、HA、LN 为代表的 ECM 的沉积与分解代谢可能有直接的影响。这可能是其减轻肝纤维化程度的主要作用机理之一。

4 综合作用

近年来肝纤维化的病理生理机制研究取得了较大进展, 国际上致力于其分子病理的探究, 希望通过作用靶点的发现, 以促进治疗的突破, 但由于肝纤维化病理机制的多环节、复杂性, 单一环节或靶点的干预效果尚不理想, 临床上仍然缺乏特异有效药物。中药具有多成分与多环节的作用特点, 对病理复杂的疾病可发挥综合优势。在中药抗肝纤维化研究中, 很多中药都是联合作用于多个靶点, 从而使中药作用贯穿整个肝纤维化过程中, 比其他作用于单一靶点的药物具有更远大的应用前景。陶艳艳等^[30]报道, 丹参及其化学成分具有抗自由基过氧化损伤、促进损伤肝细胞的修复, 抑制炎症因子释放、改善肝脏微循环、抑制胶原生成, 促进病理沉积胶原的降解、抑制 HSC 活化等多种功效, 同时作用于肝纤维化过程中的多个靶点, 具有良好的疗效。苦参素主要成分为氧化苦参碱, 它能抑制成纤维细胞的增殖及 II 型前胶原 mRNA 的表达。维生素 E 是公认的毒副作用较小、价格低的抗脂质过氧化物, 能抑制 HSC 的激活、增殖及胶原的合成, 并能使已形成的胶原降解, 具有较明确的抗肝纤维化作用。李谦等^[31]研究了苦参素及联合维生素 E 的抗肝纤维化作用及机制, 表明苦参素及联合维生素 E 对肝纤维化的干

预作用是肯定的,可能只作用于其中的某些阶段,但不能完全阻断 HSC 活化和金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)产生的全部过程。

5 结语

综上所述,尽管目前中药抗肝纤维化的途径多种多样,但不外乎是针对肝纤维化作用机制过程中一步或者几步来达到抗肝纤维化的目的。由于中药多属复方制剂,作用靶点不明确,因此其抗肝纤维化作用机制尚未完全清楚。所以中药抗纤维化研究应向着以下几个方面发展:

5.1 从实验研究的角度上讲,要建造有价值的动物模型。肝纤维化是多种原因引起的复杂的病理变化过程,人和动物存在着种属差异性,因此,在造模过程中,要尽可能模拟人肝纤维化的病因病程,使实验结果更具有可参考性。同时要制订客观统一的疗效指标。目前,还没有统一的评定指标,为使作用机制的推测不失偏颇,观测指标的选择就要适当、全面,以免一叶障目。

5.2 尽可能找出具有综合作用的中药。肝纤维化是一个复杂的过程,在治疗过程中要尽可能使药物同时作用于多个靶点,从多个方面入手,或是针对更多环节的联合用药。这样才能使中药综合作用的特点发挥出来。

5.3 从大量文献中可以看出,在肝纤维化的起始阶段对其进行遏制,具有起效快,疗效显著等优点,而随着纤维化过程的进展使得药物的作用越来越缓慢,同时作用靶点也不甚清晰。因此这也提示我们对抗肝纤维化药物的研究应着重于针对起始阶段。

5.4 要将中医中药理论与抗肝纤维化作用机制有机的联系起来。中医理论博大精深,到目前还有很多尚未被完全研究清楚。随着抗纤维化分子机制研究的深入,很多中医理论机制研究要深入到细胞、分子及基因调控层次,采用目前先进的研究手段去诠释。这对今后中药抗纤维化作用机制研究是极大的促进。

[参考文献]

[1] 丁体龙,马勇,严家春,等.“抗纤汤”治疗四氯化碳致肝纤维化大鼠模型的实验研究[J].东南国防医药,2004,6(3):175-176.
[2] 赵龙凤,李红,韩德五.中药双利肝在肝纤维化与肝硬化形成中的作用[J].中国药物与临床,2004,4(8):603-605.

[3] 赵进军,吕志平,张绪富.白背叶根对肝纤维化大鼠的实验研究[J].现代诊断与治疗,2002,13(5):257-259.
[4] 武明东,都广礼,郑曙琴,等.丹参注射液对肝脏保护作用的临床研究[J].实用中医内科杂志,2005,19(1):54.
[5] 陈廷玉,王景涛,张波.小柴胡汤抗肝纤维化的形态学和血清学实验研究[J].黑龙江医药科学,2003,26(4):48-49.
[6] 时绍红,刘君炎,邓长生.银杏叶提取物抗大鼠肝纤维化的实验研究[J].临床消化病杂志,2004,16(1):15-17.
[7] 刘诗权,于皆平,冉宗学.达纳康抗肝纤维化作用及其机制的探讨[J].实用医学杂志,2002,18(6):574-575.
[8] 张幸国,虞朝辉,秦玉娥,等.茶多酚抗大鼠肝纤维化及其机制研究[J].中国中药杂志,2003,28(11):1070-1072.
[9] 王艳芬,潘留兰,苑坤.氧化苦参碱的抗肝纤维化作用及其机制研究[J].中国医师杂志,2004,6(12):1599-1601.
[10] 钦丹萍,蒋挺英,任永葆.下瘀血汤对实验性肝硬化及其脂质过氧化反应干预研究[J].中国中医药信息杂志,2003,10(3):25-27.
[11] 徐坚,李继承,娄加陶,等.两组中药复方对肝纤维化小鼠一氧化氮和白细胞介素2的影响[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(11):28-30.
[12] 张万峰,王日芝,张良,等.甲参花散抗大鼠肝纤维化的实验研究[J].中医药学报,2004,32(4):57-58.
[13] 曹献英,贲长恩,于世瀛,等.活血化瘀方药治疗大鼠肝纤维化的组织化学和血清学实验研究[J].北京中医药大学学报,1998,21(2):35-37.
[14] 展玉涛,刘宾,李定国,等.大黄素抗肝纤维化的作用机制[J].中华肝脏病杂志,2004,12(4):245-246.
[15] 郭顺根,张玮,戴敏,等.复方鳖甲软肝方对离体肝星形细胞向肌成纤维细胞转型的影响[J].中国临床康复,2004,8(21):4274-4276.
[16] 赵文丽,姜庆久,吴影.红花对实验性大鼠肝纤维化的抑制作用[J].黑龙江医药科学,2004,27(4):4-5.
[17] 肖丽玲,伍参荣,何永康.四逆散加丹参对肝星状细胞增殖与凋亡的影响[J].中医药导报,2005,11(3):1-2.
[18] 林寿宁,黄贵华,王振常,等.壮肝逐瘀煎抗大鼠肝纤维化的实验研究[J].中国中西医结合消化杂志,2004,12(5):267-270.
[19] 凌云彪,许瑞云,何勇,等.清热活血补益方影响肝脏胶原代谢的分子生物学机制[J].中国医院药学杂志,2003,23(12):709-711.
[20] 宋健,张兴荣,沈建伟,等.几丁糖对成纤维细胞增殖及II型前胶原信使核糖核酸表达的影响[J].中国新

- 药与临床杂志, 2001, 20(1): 53-55.
- [21] 谢汝佳, 杨勤, 罗新华, 等. 丹芍化纤胶囊对基质金属蛋白酶-1 表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2004, 29(5): 395-399.
- [22] 朱冰, 刘殿武, 房文亮, 等. 抗纤 I 号对实验性肝纤维化大鼠组织 I、III 型胶原及转移生长因子 β_1 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(1): 21-23.
- [23] 郭美姿, 李孝生, 沈鼎明, 等. 大黄酸对大鼠肝纤维化形成的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(1): 26-29.
- [24] 许正锯, 黄以群, 张启华, 等. 大黄对慢性肝炎抗肝纤维化的临床研究[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(3): 202-203.
- [25] 李素婷, 梅立新, 杨鹤梅, 等. 黄芩茎叶总黄酮对实验性大鼠肝纤维化的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(10): 871-873.
- [26] 钟鸣, 余胜民, 杨增艳, 等. 排钱草总生物碱对免疫性肝纤维化大鼠 I、III、IV 型胶原及 TGF- β_1 表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2005, 15(1): 38-40.
- [27] 刘成, 刘成海, 刘平, 等. 扶正化瘀方抑制大鼠贮脂细胞增殖的研究[J]. 中国中医药科技, 1997, 4(2): 97-99.
- [28] 阴郝宏, 马红, 王爱民, 等. 复方 861 对 HSC-T6 细胞组织基质金属蛋白酶抑制因子 1 基因表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(3): 197-199.
- [29] 杨国汉, 戴裕光, 钟瑜. 肝结散抗肝纤维化治疗中 PC IIIHA、LN 的动态变化[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(1): 42-44.
- [30] 陶艳艳, 刘成海. 丹参及其化学成分抗肝纤维化作用机制研究进展[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(2): 145-147.
- [31] 李谦, 施光峰, 陈澍, 等. 苦参素及联合维生素 E 的抗肝纤维化作用及机制[J]. 中华传染病杂志, 2003, 21(4): 278-280.