

动物类中药抗肝纤维化作用机制的研究与思考^{*}

靳兰昕¹, 闵远骞¹, 王凯旋¹, 丁疏影¹, 禄保平^{1,2}

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002; 2. 河南中医药大学肝病研究所, 河南 郑州 450046

摘要:肝纤维化基本病机总属本虚标实、气虚血瘀络阻,与动物类中药补虚、破瘀、通络作用相契合。冬虫夏草、鳖甲、土鳖虫等单味中药或其提取物及相关复方应用广泛,可通过调控相关细胞因子及多种信号通路,如转化生长因子- $\beta 1$ 、核因子- κB 等,抑制肝星状细胞活化增殖;或调节基质金属蛋白酶、基质金属蛋白酶抑制剂等基因表达,恢复胶原蛋白的生成与降解平衡状态;或阻止病理性血管新生及调节免疫反应等发挥抗肝纤维化作用。

关键词:肝纤维化;动物类中药;转化生长因子- $\beta 1$;核因子- κB ;肝星状细胞;基质金属蛋白酶;基质金属蛋白酶抑制剂

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.10.349

中图分类号:R259.75 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)10-2126-07

Research and Reflection on Mechanism of Traditional Chinese Medicine of Animal Materials Against Hepatic Fibrosis

JIN Lanxin¹, MIN Yuanqian¹, WANG Kaixuan¹, DING Shuying¹, LU Baoping^{1,2}

1. The Second Clinical Medical School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450002; 2. Institute of Hepatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046

Abstract:The basic pathogenesis of liver fibrosis is the deficiency in root and excess in symptoms as well as Qi deficiency and blood stasis obstruction in collateral, which is consistent with the effects of traditional Chinese medicine animal materials to replenish deficiency, break stasis and clear the collaterals. Dongchongxiacao (Cordyceps sinensis), Biejia (turtle shell) and Tubiechong (Ground beetle) and other single-flavor traditional Chinese medicines or their extracts and related compounds are widely used in clinic, in regulating related cytokines and a variety of signaling pathways, such as transforming growth factor- $\beta 1$ and nuclear transcription factor- κB , etc. It can inhibit the activation and proliferation of hepatic stellate cells, or regulate the expression of matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors, restore the balance of collagen production and degradation, or prevent pathological angiogenesis and regulate immune responses.

Key words:liver fibrosis; traditional Chinese medicine animal materials; transforming growth factor- $\beta 1$; nuclear transcription factor- κB ; hepatic stellate cell; matrix metalloproteinase; matrix metalloproteinase inhibitor

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是由多种原因导致的肝脏炎症及肝损伤后的病理变化,肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积与异常分布是主要病理特征,其本质是一种可逆的过度修

复反应,可逐渐发展成肝硬化、肝癌或肝衰竭,影响患者的生命健康^[1]。因此,早期干预治疗或延缓肝纤维化的发展对降低肝硬化及肝癌的发病率尤为重要,但目前临床尚无疗效明确的化学药物或生物药物^[2]。

HF是现代病理学概念,根据其临床症状可归属中医“胁痛”“积聚”“肝着”“黄疸”等病证范畴,其基本病机为本虚标实、正虚血瘀^[3]。动物类中药味厚,为血肉有情之品,多具有补虚、活血、破瘀、搜风、

^{*} 基金项目:全国名中医传承工作室建设项目{国中医药办人教函[2018]119号};河南省中医药科学研究专项课题资助项目(2022ZY1167);河南省高等学校重点科研项目(21B310003)

通络之功,与肝纤维化正虚血瘀的病机相契合,在肝纤维化治疗中展现出良好的应用前景。冬虫夏草、鳖甲、土鳖虫、蜚蠊、地龙等中药及相关复方可通过抑制肝星状细胞活化、改善炎症反应、减少细胞外基质沉积、阻止血管新生及调节免疫反应等发挥抗肝纤维化作用。本文对常用动物类中药及相关复方抗肝纤维化的具体作用机制及研究现状进行阐述,以期为临床应用动物类中药及其化合物制剂逆转肝纤维化提供策略和参考。

1 肝纤维化发病机制

肝脏受多种病因损伤后,肝内细胞分化为表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的肌成纤维细胞(myofibroblasts,MFs),而后合成大量的I型胶原、III型胶原等多种ECM成分,从而导致ECM在肝组织内过度沉积,肝脏结构破坏,肝纤维化由此发生^[4]。其中,肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)是MFs的主要细胞来源,因此HSC的激活是肝纤维化发生、发展的核心环节。在致病因子的作用下,邻近的肝细胞、肝窦内皮细胞、库普弗细胞(Kupffer cell,KC)、血小板等通过旁分泌作用分泌的多种细胞因子持续激活HSC,ECM持续生成,而降解胶原的酶基因表达降低,ECM大量沉积^[5],见图1。

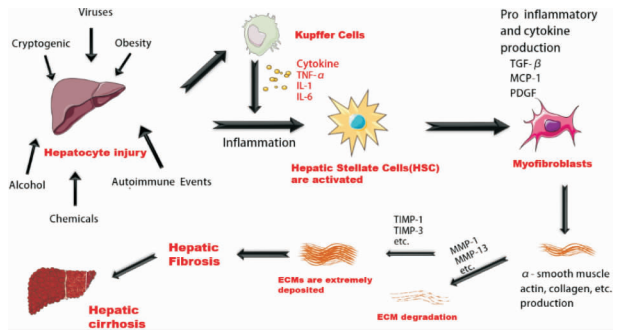


图1 肝纤维化发病机制图

2 单味动物类中药抗HF作用机制

2.1 冬虫夏草 冬虫夏草是我国传统的名贵中药材,其记载可追溯到15世纪的藏文文献《藏医千万舍利》,其中记载了冬虫夏草可以治疗胆汁疾病^[6]。现代研究表明,冬虫夏草及其提取物能够通过抑制转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF- β 1)及与之相关的通路和其他因子,发挥促进胶原降解抗纤维化的作用^[7-9]。目前,TGF- β 1是公认最有效的促HF因子,其可诱导下游Smad3蛋白磷酸化, α -SMA及I型、III型胶原蛋白的转录,导致ECM生成增多,加快HF的发展,其水平与HF

严重程度呈正相关^[10]。吴建良等^[11]通过观察不同剂量的虫草对小鼠肝纤维化的作用,发现虫草组的肝脏炎症与胶原沉积轻于模型组,TGF- β 1 mRNA、Smad3蛋白表达水平明显降低,且与剂量呈正相关,说明虫草可能通过降低TGF- β 1 mRNA及Smad3蛋白表达水平达到抗HF的作用。由其他外部刺激或已损伤肝细胞激活的KC可通过分泌TGF- β 1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、IL-6等促炎因子从而激活HSC,导致HF的发生^[12]。李风华等^[13]研究表明,虫草菌丝提取物及其组分可通过抑制KC活化及TNF- α 、TGF- β 1的释放,抑制HSC活化和肝细胞凋亡,减少胶原生成,保护肝脏细胞。付晓琳等^[14]采用四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠为模型,分析虫草对肝纤维化的作用,发现其能通过调控TGF- β /丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)降低IL-6 mRNA的表达,减轻肝脏炎症,从而发挥抗HF的作用。

2.2 鳖甲 鳖甲为鳖科动物鳖的背甲,始载于《神农本草经》,言:“主心腹癥瘕坚积,寒热,去痞、息肉、阴蚀、痔、恶肉。”随着时代的更迭,古籍文献所记载鳖甲的功效以及主治病种逐步增加,涉及内外妇儿各科,其主要功效可概括为益阴除热、软坚散结^[15]。现代研究表明,鳖甲能够有效改善肝纤维化,其发挥作用的物质基础是其所含的寡肽类化合物^[16]。核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)是目前所公认的参与炎症反应的主要通路,可促进KC分泌各种炎症因子,加重肝脏的炎症反应^[17]。研究表明,鳖甲提取物活性肽可抑制NF- κ B信号通路激活以减轻炎症反应,同时可通过抑制TGF- β 1/Smad信号通路以减少HSC-T6细胞的活化增殖,减少ECM生成、促进其降解,从而发挥抗HF作用^[18-20]。此外,Wnt/ β -catenin信号通路在HF发展中同样起着关键作用,其中经典的Wnt/ β -catenin信号通路是 α -SMA和TGF- β 介导纤维化所必需的。Sun等^[21]研究发现,鳖甲提取物寡肽I-C-F-6可通过下调NF- κ B信号通路和Wnt/ β -catenin信号通路,抑制肝星状细胞活化,从而改善四氯化碳诱导的HF。

2.3 土鳖虫 土鳖虫,又称虻虫、地鳖虫、土元等,其基原动物是地鳖蠊科中华真地鳖或冀地鳖。《神农本草经》云其:“主心腹寒热洗洗,血积,癥瘕,破坚下血闭。”可见其入药历史悠久,而后世医家对土鳖虫的应用总体来说离不开血瘀这一病机,其功效大致可总结为破瘀血、续筋骨^[22]。近年来,学界对

土鳖虫抗 HF 方面的研究不断深入,发现其主要通过调控 TGF- β 、MAPK 通路延缓肝纤维化进程。杨广越等^[23]研究发现,土鳖虫能够抑制 TGF- β 的表达,减少胶原生成以改善纤维化,其作用途径可能与调控 HSC 中的黏结合蛋白聚糖 3 有关。Zhang 等^[24]研究结果显示,土鳖虫乙醇提取物可下调 MAPK、NF- κ B 等与 HF 相关的多种信号通路,表明其可能以此发挥抗 HF 作用。此外,土鳖虫正己烷与正丁醇提取物中含有 β -谷甾醇已被证实^[25],而 β -谷甾醇可下调 MAPK3 mRNA 的表达,抑制 ERK-MAPK 信号通路,降低成纤维细胞增殖活性,以减轻纤维化^[26]。

2.4 蜚蠊 蜚蠊,俗称蟑螂,属昆虫纲蜚蠊目,美洲大蠊是其主要药用来源,首载于《神农本草经》,言其:“主血瘀,癥坚,寒热。破积聚,喉咽闭,内寒无子。”《新修本草》《本草纲目》《本草经集注》等著作中均有记载,言其具有活血化瘀、清热解毒、消积、生肌等功效^[27]。现代研究证实,蜚蠊及其提取物具有保肝、抗肿瘤、抗氧化等多种作用,并开发出康复新液、肝龙胶囊、消癥益肝片等中成药制剂,在临床上用于 HF 的治疗^[28]。Li 等^[29]在应用美洲大蠊提取物治疗四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠模型时,发现其可能通过抑制肝脏中 TGF- β 1、 α -SMA 和 NF- κ B 的表达,从而阻断相关信号通路,减轻炎症反应,抑制 HSC 的活化增殖,减轻或逆转肝纤维化。周杰^[30]基于网络药理学及蛋白组学探究以美洲大蠊提取物为主要成分的肝龙胶囊抗 HF 作用机制,发现其能够通过调控磷脂肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB,又称 AKT)、MAPK、低氧诱导因子-1(hypoxia induced factor-1,HIF-1)等信号通路以改善纤维化。

2.5 地龙 地龙,为蚯蚓的干燥全体,最早称白颈蚯蚓,具有清热熄风、通络、平喘、利尿的作用。《神农本草经》载:“味咸,寒。主蛇瘕,去三虫,伏尸,鬼疟,蛊毒。”现代药理学研究表明,地龙所含的蛋白质、氨基酸、脂类、核苷酸等多种活性成分具有抗凝、降压、抗氧化、抗肿瘤等多种功效^[31]。在胶原降解过程中,基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases,MMPs)发挥着重要作用,而基质金属蛋白酶水解酶(tissue inhibitor of metalloproteinase,TIMP)可抑制 MMP 的活性,从而减少胶原降解,促进 HF 的发生。在生理状态下,MMP 与 TIMP 在肝脏中保持平衡状态,一旦有致病因子打破这种平衡,则会加重 ECM 沉积,从而促使 HF 的发生^[32]。而被纤溶酶原激活

剂(plasminogen activator,PA)所激活的纤溶酶,通常被认为是 MMP 的激活剂。地龙提取物地龙 2 号可以抑制肝纤维化大鼠模型体内 uPA、TIMP-1 mRNA 及其蛋白的表达,同时上调 MMP-13 mRNA 及其蛋白的表达,单味动物类中药抗肝纤维化作用(表 1),从而达到抑制 HF 的作用^[33-35]。

表 1 单味动物类中药抗肝纤维化作用机制	
中药	对作用通路及因子的作用
冬虫夏草	TGF- β 1/Smad3 $\downarrow$ 、TGF- β /MAPK $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$
鳖甲	NF- κ B $\downarrow$ 、TGF- β 1/Smad $\downarrow$ 、Wnt/ β -catenin $\downarrow$
土鳖虫	TGF- β $\downarrow$ 、MAPK $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、ERK-MAPK $\downarrow$
蜚蠊	TGF- β 1 $\downarrow$ 、 α -SMA $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、PI3K/Akt $\downarrow$ 、MAPK $\downarrow$ 、HIF-1 $\downarrow$
地龙	uPA $\downarrow$ 、TIMP-1 mRNA $\downarrow$ 、MMP-13 mRNA $\uparrow$

注:“ $\downarrow$ ”代表抑制;“ $\uparrow$ ”代表促进。

3 动物类中药复方抗 HF 作用机制

3.1 鳖甲煎丸 鳖甲煎丸始载于《金匱要略·疟病脉证并治》,由鳖甲、乌扇、鼠妇、廔虫、蜂巢、蜣螂等 23 味中药组成,主治“疟母”,具有活血化瘀、软坚散结、益气扶正功效,全方位补兼施,祛邪而不伤正,因而广泛应用于 HF 治疗。对于其抗 HF 作用机制的研究,目前主要集中在 Wnt 与 NF- κ B 相关信号通路。有研究证实,鳖甲煎丸可下调 HSC 中的 β -catenin mRNA 的表达水平,阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路,达到抑制 HSC 活化、增殖,发挥抗 HF 作用^[36-37]。陈冠新等^[38]发现,鳖甲煎丸抗 HF 作用的机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路,减少 TIMP-1、TGF- β 1 合成,上调 MMPs 表达,加快胶原蛋白降解有关。庞杰等^[39]采用血小板衍生生长因子诱导的 HSC 模型探究鳖甲煎丸抑制 HSC 活化增殖的作用机制,发现其可能与抑制 HSC 上的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/NF- κ B 通路有关。有研究显示,鳖甲煎丸能够促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达,而 PPAR γ 能够抑制 HSC 的活化,减少 ECM 的沉积^[40]。

3.2 大黄廔虫丸 载于《金匱要略》的大黄廔虫丸亦对 HF 有显著的疗效,其由大黄、廔虫、蛭螯、水蛭、虻虫等药物组成,具有活血破瘀、缓中补虚的功效。研究表明,大黄廔虫丸可通过阻断内毒素主要成分脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)与 TLR4 交联,降低 NF- κ B 的表达水平,上调 TGF- β 假受体骨成形蛋白-激活素膜结合阻断因子(BAMBI)的表达,从而达到抑制 HSC 激活的作用^[41-42]。有学者采用二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化模型研究发现,大黄廔虫丸能够明显改善大鼠纤维化程度,其机

制可能与下调 HSC 细胞膜上的血管紧张素 II - 1 型受体(AT - 1R)基因表达水平有关,AT - 1R 与血管紧张素 II (Ang II)结合可刺激 HSC 的增殖速度,加快胶原生成^[43-44]。刘旭东等^[45]、卜文超等^[46]研究表明,大黄廑虫丸可通过抑制 P38 MAPK 信号通路、Hedgehog(Hh) 信号通路,抑制 HSC 的活化及增殖。曹锐等^[47]从 HF 肝内病理性血管重构这一病理特征出发,发现大黄廑虫丸能够通过调控酸敏感离子通道 1a(ASIC1a)/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路以延缓 HF 进展。由此可知,大黄廑虫丸主要通过作用于 TLR4、AT - 1R、P38 MAPK 等多种受体及信号通路,抑制 HSC 的活化增殖及减少病理性血管新生发挥抗 HF 的作用。

3.3 加减三甲散 加减三甲散源于吴又可《温疫论》中的三甲散,是“主客交”理论的体现。薛生白在此基础上进一步发展,并立薛氏三甲散,由鳖甲、穿山甲、僵蚕、土鳖虫、柴胡、桃仁 6 味药物组成,具有活血软坚通络的作用。此加减三甲散是由薛氏三甲散加补气之黄芪、补血之当归,在祛邪基础上佐以扶正之药,以达祛邪而不伤正的目的,与 HF 的病机更加契合。其抗 HF 的作用机制也体现了“祛邪”与“扶正”两方面:一方面,能够改善肝脏微循环障碍,另一方面,可以调控免疫反应。研究发现,加减三甲散不仅能够下调肝组织 *VEGF - α*、*PDGF - B* 基因,而且能够干预血管活性调节因子 *ET - 1*、*iNOS*、*vWF* 基因的表达,阻止病理性血管的形成,减少肝脏微血管密度,发挥缓解 HF 的作用^[48-50]。牟德英等^[51]研究显示,加减三甲散可通过调节介导免疫应答的

Th17 细胞与介导免疫抑制的 Treg 的失衡状态,从而有利于 HF 的恢复与逆转。

3.4 安络化纤丸 安络化纤丸是以络病理论为立方依据,以“疏通化纤”为治则,由水蛭、僵蚕、地龙、地黄、三七等药物组成,具有健脾养肝、凉血活血、软坚散结的功效,2019 年被纳入肝纤维化中西医结合诊疗指南^[2]。劳慧霞^[52]通过网络药理学分析发现,安络化纤丸的抗 HF 作用可能与调控 PI3K/Akt、MAPK 信号通路,促进肝细胞凋亡并抑制其增殖有关。研究表明,安络化纤丸可以抑制 *TGF - β1* mRNA 及 *TIMP - 1* mRNA 的表达,使 HSC 的活化受到抑制,同时加快 ECM 降解,从而改善小鼠纤维化程度^[53-55]。

3.5 其他复方 除以上方剂以外,还有一些以动物类中药为主药的中药复方或医院院内制剂,也在临床均取得了良好效果。如复肝丸可通过抑制肝纤维化大鼠模型中 ACE/Ang II/AT - 1R 信号通路和增强 ACE2/Ang I - 7/Mas 信号通路延缓 HF 的发展,其中 ACE/Ang II/AT - 1R 轴能够促进 HSC 的活性和增殖,而 ACE2 可以降低 Ang II 水平,抑制下游信号激活^[56]。二鳖汤能够抑制 Fas/Fas - L 的表达,而 Fas 是肿瘤坏死因子受体家族成员,可以介导凋亡信号的传递,诱导凋亡的发生,肝细胞的过度凋亡参与 HF 的发病机制^[57]。化瘀软肝胶囊可通过抑制 Wnt/β - catenint 信号通路的活化以及 TGF - β1 的表达,有效缓解四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化发展进程^[58-59]。软肝颗粒可通过调控 VEGF 的表达及转录,从而抑制微血管新生,发挥抗 HF 的作用^[60]。动物类中药复方抗肝纤维化作用机制见表 2。

表 2 动物类中药复方抗肝纤维化作用机制

名称	组成	对作用通路及因子的作用
鳖甲煎丸	鳖甲、乌扇、廑虫、蜣螂、蜂巢、鼠妇、黄芩、柴胡、干姜、大黄、芍药、桂枝、葶苈、石韦、厚朴、牡丹、瞿麦、紫葳、半夏、人参、阿胶、赤硝、桃仁	Wnt/β - catenin ↓、NF - κB ↓、TLR4/NF - κB ↓、PPARγ ↑
大黄廑虫丸	廑虫、虻虫、水蛭、蛭螬、大黄、黄芩、甘草、桃仁、杏仁、芍药、干地黄、干漆	NF - κB ↓、AT - 1R ↓、P38MAPK ↓、Hh ↓、ASIC1a/VEGF ↓、BAMBI ↑
加减三甲散	鳖甲、穿山甲、僵蚕、土鳖虫、柴胡、桃仁、黄芪、当归	VEGF - α ↓、PDGF - B ↓、ET - 1 ↓、iNOS ↓、vWF ↓、Th17 ↓、Treg ↑
安络化纤丸	水蛭、僵蚕、地龙、地黄、三七、白术、郁金、牛黄、瓦楞子、牡丹皮、地黄、生麦芽、鸡内金、水牛角浓缩粉	PI3K/Akt ↓、MAPK ↓、TIMP - 1 ↓、TGF - β1 ↓、
复肝丸	土鳖虫、穿山甲、紫河车、红参、参三七、片姜黄、郁金、鸡内金	ACE/Ang II/AT - 1R ↓、ACE2/Ang I - 7/Mas ↑
二鳖汤	鳖甲、土鳖虫	Fas/Fas - L ↓
化瘀软肝胶囊	鳖甲、龟板、柴胡、枳壳、丹参、赤芍、炒白术	Wnt/β - catenint ↓、TGF - β1 ↓
软肝颗粒	穿山甲、鳖甲、黄芪、生地黄、当归、五味子、丹参、桃仁、三七、枳壳、茯苓、叶下珠	VEGF ↓

注:“↑”代表促进,“↓”代表抑制。

4 体会与思考

4.1 动物类中药以多靶点、多途径发挥抗 HF 作用

本文通过梳理近年来动物类中药抗肝纤维化作用机制相关研究发现,目前对于单味动物类中药抗 HF 的作用机制研究主要集中在两方面:(1)通过抑制相关细胞因子及调控多种信号通路如 TGF- β 1、NF- κ B、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、MAPK 等来抑制 HSC 活化增殖;(2)通过调节 MMPs、TIMPs 等基因的表达,使胶原蛋白的生成与降解恢复平衡状态,减少 ECM 的过度沉积。而中药复方的相关研究则在此基础上增加了病理性血管重构及免疫调节方面的研究。总而言之,动物类中药能够从多靶点、多途径发挥抗 HF 作用。

4.2 动物类中药抗 HF 研究的不足与展望 在阅读文献的过程中发现,现有研究还存在一些不足:(1)有效成分不够明确。动物类中药有效化学成分复杂,单一成分难以精准提取,从而造成目前的研究大多局限于动物类中药混合提取物,而没有对其活性成分进行深入探究。(2)研究方法较为局限。现有关于动物类中药及其制剂的研究方法主要采用较为常见的 MTT 检测、细胞流式实验技术、Western blot 技术等,但对于生物整体水平、分子层面及基因层面的研究仍然不够深入,因此多项结合、深入分析很有必要。(3)研究所选取的靶点及通路较为集中,缺少更为细致完整的机制分析及整体性研究,研究思路较为局限。(4)动物实验造模手段较为单一,以四氯化碳及二甲基亚硝胺造模方法最为多见,而未针对不同病因导致的肝纤维化。(5)部分动物类中药具有一定的不良反应,而现阶段对于动物类中药活性成分的毒理学研究较少,在临床疗效与用药安全之间的权衡数据还不够明确,因此减毒增效是动物类中药潜在的研究方向。

中医药学是中国古代科学的瑰宝,中医药科技创新日新月异,越来越多的学者在中医药理论指导下,运用现代科学技术手段,提取并研发出多种多样的中药有效活性物质成分,应用于临床治疗中,其疗效亦是有目共睹的。动物类中药作为中药的重要组成部分,且早在《神农本草经》中记载已有 65 种之多,入药历史悠久,临床应用广泛。因此,今后应继续深入分析动物类中药活性物质成分及其抗 HF 的具体作用机制。随着新技术、新方法如低温柱层析

法、活性组分敲除、药效物质谱及网络药理学等的出现,可结合人工智能预测等手段,探索并创建出一套适用于动物类中药的研究方法,分析其具体成分和机制,并创制相关中药制剂,增加相应临床疗效观察,形成科学化理论体系,为临床实践提供更准确可靠的依据。

参考文献:

[1] 陆伦根,尤红,谢渭芬,等. 肝纤维化诊断及治疗共识 (2019 年) [J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(6):793-803.

[2] 徐列明,刘平,沈锡中,等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版) [J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(11):1286-1295.

[3] 唐舒高,刘文兰. 中医药治疗肝纤维化的研究进展 [J]. 中国现代医生,2023,61(18):123-126.

[4] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(3):151-166.

[5] DAWOOD R M, EL-MEGUID M A, SALUM G M, et al. Key players of hepatic fibrosis [J]. J Interferon Cytokine Res,2020,40(10):472-489.

[6] 王莹. 古文献对冬虫夏草的记载考释 [J]. 中国食用菌,2019,38(12):115-117.

[7] 许惠娟,李时悦,林云恩,等. 人工冬虫夏草联合糖皮质激素对大鼠肺纤维化的干预作用 [J]. 中国中药杂志,2011,36(16):2265-2270.

[8] 王少杰,白文,王春玲,等. 人工冬虫夏草菌液对博来霉素致小鼠肺纤维化的保护作用 [J]. 中国中药杂志,2007,32(24):2623-2627.

[9] LOVE M I, HUBER W, ANDERS S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 [J]. Genome Biol,2014,15(12):550.

[10] DEWIDAR B, MEYER C, DOOLEY S, et al. TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis - updated 2019 [J]. Cells,2019,8(11):1419.

[11] 吴建良,王志勇,孙丽伟,等. 不同剂量虫草对肝纤维化小鼠肝脏 TGF- β 1、Smad3 的影响 [J]. 医学研究杂志,2012,41(4):128-131.

[12] 刘艳,高尚先. 库普弗细胞在肝纤维化中作用的研究进展 [J]. 药物分析杂志,2007,27(11):1840-1843.

[13] 李风华,刘平,王春树. 虫草菌丝逆转二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的有效组分及其作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9):164-168.

[14] 付晓琳,肖建,牛乐军. 冬虫夏草通过调控 MAPK 通路

减轻 CCl₄ 诱导的大鼠肝脏炎症和纤维化[J]. 中国药师,2021,24(9):1657-1664.

[15]童东昌,朱文豪,宁迪敏,等. 壁虎与石龙子的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(18):144-151.

[16]张晔,吕金朋,孙佳明,等. 鳖甲抗肝纤维化研究进展[J]. 吉林中医药,2018,38(6):673-675.

[17]朱慧,平键,徐列明. NF- κ B 通路在肝纤维化进展和中药抗肝纤维化机制中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(4):858-861.

[18]熊莎. 鳖甲抗肝纤维化活性肽的分离鉴定及其作用机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.

[19]HU Z L,YOU P T,XIONG S, et al. Carapax Trionycis extracts inhibit fibrogenesis of activated hepatic stellate cells via TGF- β 1/Smad and NF κ B signaling[J]. Biomedecine Pharmacother,2017,95:11-17.

[20]TANG Y P,HU C L,LIU Y W. Effect of bioactive peptide of Carapax Trionycis on TGF- β 1-induced intracellular events in hepatic stellate cells[J]. J Ethnopharmacol,2013,148(1):69-73.

[21]SUN H T,CHEN G X,WEN B, et al. Oligo-peptide I-C-F-6 inhibits hepatic stellate cell activation and ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis by suppressing NF- κ B signaling and Wnt/ β -catenin signaling[J]. J Pharmacol Sci,2018,136(3):133-141.

[22]王和沪,王云启. 土鳖虫的本草考证[J]. 中医药导报,2023,29(4):52-56.

[23]杨广越,陶乐,张玮,等. 土鳖虫调控黏结合蛋白聚糖 3 改善非酒精性脂肪性肝炎的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(7):1513-1520.

[24]ZHANG Y M,ZHAN Y Z,ZHANG D D, et al. Eupolyphaga sinensis walker displays inhibition on hepatocellular carcinoma through regulating cell growth and metastasis signaling[J]. Sci Rep,2014,4:5518.

[25]付英杰,田景振,郭之平. 土鳖虫化学成分制取方法及药理作用研究概况[J]. 食品与药品,2005,7(4):28-30.

[26]左俊,马少林. β -谷甾醇对增生性瘢痕成纤维细胞作用机制的网络药理学分析[J]. 中国组织工程研究,2024,28(2):216-223.

[27]白月苹,刘海波,任艳,等. 蜚蠊的本草考证[J]. 四川动物,2020,39(1):116-120.

[28]李奇娟,王战国,刘巧,等. 美洲大蠊研究现状及其研究中关键问题分析与展望[J]. 中国中药杂志,2018,43(7):1507-1516.

[29]LI D C,LI W,CHEN Y H, et al. Anti-fibrotic role and mechanism of Periplaneta americana extracts in CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats[J]. Acta Biochim Biophys Sin,2018,50(5):491-498.

[30]周杰. 基于网络药理学及蛋白质组学的肝龙胶囊抗肝纤维化作用机理研究[D]. 大理:大理大学,2023.

[31]王春玲. 中药地龙的活性成分与药理作用研究[J]. 亚太传统医药,2015,11(7):53-54.

[32]ZHANG J L,YANG A H,WU Y, et al. Stachydrine ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis by inhibiting inflammation, oxidative stress and regulating MMPs/TIMPs system in rats[J]. Biomedecine Pharmacother,2018,97:1586-1594.

[33]陆亚琴,陈洪,吴平平,等. 地龙 2 号对肝纤维化大鼠 uPA 和 PAI-1 蛋白表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2007,16(4):354-356.

[34]陈洪,陆亚琴,刘顺英,等. 地龙 2 号对大鼠肝纤维化 α -SMA、TGF- β 1、MMP-13 及 TIMP-1 蛋白表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2005,14(2):156-159.

[35]陆亚琴,刘顺英,陈洪,等. 地龙 2 号抑制大鼠肝纤维化的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2004,13(3):225-227.

[36]孙海涛,贺松其,文彬,等. 鳖甲煎丸对肝星状细胞中 β -catenin 及 NF- κ B 信号通路活化的影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(2):2-6.

[37]孙海涛,文彬,陈冠新,等. 鳖甲煎丸对肝纤维化模型大鼠肝组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白及其靶基因表达的影响[J]. 中医杂志,2018,59(10):876-881.

[38]陈冠新,文彬,孙海涛,等. 鳖甲煎丸对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化模型中 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(10):161-167.

[39]庞杰,贺松其,李健薇,等. 鳖甲煎丸含药血清通过调控 TLR4-NF- κ B 通路抑制血小板衍生生长因子诱导的肝星状细胞激活[J]. 沈阳药科大学学报,2022,39(4):440-446.

[40]王慧,魏睦新. 鳖甲煎丸对肝纤维化小鼠肝脏 PPAR γ 表达的影响[J]. 中医药导报,2023,29(7):19-23.

[41]刘旭东,赵壮志,吕萍,等. 大黄蛰虫丸对大鼠肝组织 BAMBI 表达的影响[J]. 时珍国医国药,2018,29(12):2858-2861.

[42]刘旭东,徐新杰,赵壮志,等. 大黄蛰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.

[43]余涛. 大黄蛰虫丸对肝纤维化大鼠肝组织 AT1R 及其 mRNA 表达的影响[J]. 浙江中医杂志,2009,44(9):638-639.

[44]余涛,郑小伟. 大黄蛰虫丸预防 DMN 诱导大鼠肝纤维化

的作用及其机制研究[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(6):758-760.

[45] 刘旭东,梁真,赵晓芳,等. 大黄蛰虫丸对肝星状细胞 p38 MAPK 通路活化的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2016,26(6):351-353.

[46] 卜文超,钟俊,刘晓雨,等. Hh 信号通路因子 Shh、Ptch1 和 Gli1 在大黄蛰虫丸抗大鼠肝纤维化中的表达及调节作用[J]. 解剖学研究,2019,41(1):63-67.

[47] 曹锐,朱月琴,林慧敏,等. 大黄廑虫丸调控 ASIC1a/VEGF 通路缓解肝纤维化[J]. 中国药理学通报,2022,38(6):928-934.

[48] 牟德英,王宝家,王菊,等. 加减三甲散对肝纤维化大鼠肝脏微血管密度和 PDGF-B 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(7):1508-1511.

[49] 徐由立,王宝家,周文亮,等. 加减三甲散对肝纤维化模型大鼠微血管生成和血管活性调节因子表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(5):1059-1062,1118.

[50] 王宝家,康玉华,徐由立,等. 加减三甲散对免疫性肝纤维化大鼠肝脏微血管密度和 VEGF- α 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(5):1705-1709.

[51] 牟德英,郑秀丽,杨宇,等. 加减三甲散对肝纤维化大鼠 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(4):801-804.

[52] 劳慧霞. 基于网络药理学和分子对接分析安络化纤丸治疗肝纤维化的作用机制[D]. 南宁:广西中医药大学,2023.

[53] 黄海燕,焦云桃,艾国,等. 安络化纤丸联合 γ -干扰素对血吸虫肝纤维化鼠 TIMP-1 及 TGF- β 1 的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(1):30-34.

[54] 肖非,马科,黄海燕,等. 安络化纤丸联合 γ -干扰素治疗小鼠血吸虫性肝纤维化的实验研究[J]. 医药导报,2012,31(1):1-4.

[55] 姜冬冬,卢秉久. 安络化纤丸对小鼠肝纤维化治疗作用的实验研究[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(18):27-29.

[56] LI S,ZHAO W,TAO Y,et al. Fugan Wan alleviates hepatic fibrosis by inhibiting ACE/Ang II/AT-1R signaling pathway and enhancing ACE2/Ang 1-7/Mas signaling pathway in hepatic fibrosis rat models[J]. Am J Transl Res,2020,12(2):592-601.

[57] 张素养. 二鳖汤对肝纤维化大鼠的干预治疗作用及其对肝细胞凋亡相关因子 Fas/Fas-L 的影响[D]. 重庆:重庆医科大学,2010.

[58] 毛兰芳,汪龙德,张晶,等. 化淤软肝胶囊的抗纤维化作用及对 TGF- β 1 表达的影响[J]. 华西药学杂志,2022,37(1):37-41.

[59] 胥文娟,李红芳,牛媛媛,等. 化瘀软肝胶囊对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的作用[J]. 中成药,2023,45(5):1447-1454.

[60] 钟培玲,陈英杰,柳臻,等. 软肝颗粒抑制血管新生的抗肝纤维化作用机制研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2021,31(1):30-33.

收稿日期:2024-05-11

作者简介:靳兰昕(1998-),女,河南周口人,硕士研究生,研究方向:中医药防治肝胆脾胃系统疾病。

通信作者:禄保平(1971-),男,河南许昌人,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治肝胆脾胃系统疾病。E-mail:lbp1921@126.com

编辑:秦小川