

# 肝纤维化及中药逆转作用<sup>※</sup>

□ 贲长恩\* 于世瀛 金永三 刘建昭 郭顺根

(北京中医药大学 北京 100029)

**摘要** 肝纤维化是各种慢性肝病发展至肝硬化的共同病理学基础,表现为肝组织内胶原过度沉积、分布异常。近年来研究证明在正常和纤维化肝脏中肝星型细胞(HSC)是产生ECM的主要效应细胞。该细胞的增殖、激活(即HSC转变成MFB)、分泌细胞因子、产生胶原及发生凋亡是直接关系肝纤维化逆转的突破口。迄今为止西医尚未找到调控HSC的有效方法和途径,而中医中药在肝纤维化的临床和基础实验中已取得了优异效果,显示出良好的应用前景。

**关键词** 肝纤维化 细胞外基质 中药治疗 综述

各种病因引起的肝脏损伤和炎症,并进一步导致纤维结缔组织在汇管区和肝小叶内广泛增生和大量沉积,但并未形成肝小叶内隔时期,这一病理变化称为肝纤维化(hepatic-fibrosis, HF)。它是慢性肝病向肝硬化发展的必经阶段。其发生机制是细胞外基质(extracellular-matrix, ECM)的过度增多和异常沉积,也就是说,基质蛋白的合成与降解能力失去平衡的结果。

无论何种病因引起的HF,其

最终共同途径都是肝星形细胞(hepatic-stellate-cell, HSC)被激活,转化成肌成纤维样细胞(myofibroblast, MFB),使ECM合成与分泌显著增强,降解却不足,从而导致HF。现已证实,HSC的激活是HF发生的关键,即HSC于肝细胞炎症坏死区向MFB转变过程。激活的结果又可引起MFB大量增多。但HF发生机制是一个非常复杂的病理过程,涉及到各种水平的调节,如HSC激活,多种

细胞、细胞因子和ECM参与。

## 1 与肝纤维化相关的因子

细胞因子是一组具有自分泌、旁分泌和内分泌活性的激素样蛋白,由免疫细胞和相关细胞产生。而肝脏的细胞因子在功能上可加强肝细胞间的联系;作用于细胞生长、分化、受体表达;调节细胞的激活;内环境的平衡;组织修复等方面机能。在HF形成过程中有TGF- $\beta$ 、PDGF、EGF、TNE- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及INF-r等几种相关的重要细胞因子参与,它们之间相互作用和影响,在纤维化过程中起主导调控作用<sup>[1-3]</sup>。

1.1 转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 分为3种亚型,其中以TGF- $\beta$ 1最

※基金项目 国家自然科学基金重点项目资助课题(NO. 30130220)

\*作者简介 贲长恩,男,北京中医药大学教授,中西医结合专业博士生导师,中国解剖学会名誉理事长。曾任国务院学位委员会委员。近年研究方向为中药对肝病的防治作用。获卫生部和北京市科技进步奖与科技成果奖7项。

为重要，它与肝纤维的关系最为密切，在肝纤维化中的作用可归纳为：①提高 PDGFmRNA 和细胞粘附受体的表达；②刺激蛋白多糖和纤维粘连蛋白的合成分泌；③降低 ECM 蛋白酶的活化和胶原酶的活性，从而减少 ECM 的降解能力；④使成纤维细胞和血中单核细胞发生趋化作用。总之，TGF- $\beta$ 1 可促进胶原和基质的形成，与此同时，又可抑制胶原和基质的降解。

1.2 血小板衍生生长因子(PDGF)是肝纤维中最强的有丝分裂原。实验证明，静止时 HSC 缺乏 PDGF 受体的表达，一旦 HSC 被活化，PDGF 受体就表达，PDGF 可使 HSC 合成 DNA 的量增加 18 倍，其最关键的作用是使静止的  $G_0$  期细胞转化进入  $G_1$  期与 S 期，进行 DNA 复制，因此 PDGF 是 HSC 合成 DNA 以及细胞增殖作用最有效的有丝分裂原。还能促成纤维细胞、动脉平滑肌细胞、滑膜细胞和神经胶质细胞产生趋化作用，使之到达损伤部位，并进一步促使细胞增殖、分化，产生 ECM，同时还有抑制胶原降解的作用。PDGF 与 EGF、IGF、HGF 等生长因子具有“协同作用”，促肝纤维化继续发展。

1.3 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 对 HF 发生的作用是：①增强 HSC 的趋化性；②诱发急性炎症过程；③促使蛋白多糖的合成；④刺激间质细胞进行有丝分裂。从而促进肝纤维化的发生、发展过程。

1.4 白细胞介素-1 (IL-1) 在 HF 形成过程中主要是通过刺激肝脏产生炎症而间接启动或加速 HF

的发生和发展。

1.5 白细胞介素-6 (IL-6) IL-6 与 IL-1 和 TNF- $\alpha$  一起促进肝细胞合成急性期蛋白，是肝细胞急性炎症反应的主要参与者。

1.6 其它细胞因子与肝纤维化的关系 对 HSC 有增殖与促进作用的还有胰岛素生成因子 (IGF)、集落刺激因子 (CSFS)、内皮素 (ET)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 等细胞因子<sup>[4,5]</sup>。

## 2 ECM 及其受体在肝纤维化中的作用

ECM 不仅为组织细胞提供机械性支架作用，它也是细胞增殖、分化、迁移和基因表达调控不可缺少的成分。现已证明，ECM 在细胞间通讯网络中处于中心地位，任何 ECM 成分的改变均可引起其周围组织功能的变化。ECM 组成成分有胶原、蛋白多糖、糖蛋白、糖胺多糖及弹性纤维等 5 大类别<sup>[6]</sup>。

2.1 胶原蛋白 胶原是 ECM 中最丰富的组成成分。正常肝脏中胶原蛋白约占总蛋白的 5% ~ 10%。当肝发生纤维化时，胶原蛋白可增加到 50% 左右。正常每克肝组织含胶原 5.5 mg；当 HF 或肝硬化时可高达 30mg 甚至更多。肝中胶原以 I、III 型为主。HF 早期 IV 型胶原增多，进一步发展，I 和 III 型胶原明显增多，以 I 型为主。实验证明，纤维化患者血清中 P III NP 水平显著升高，成为活跃原纤维形成的一个重要标记。大鼠 HF 模型中，也发现 P III NP 水平与发生纤维化肝脏中 III 型前胶原 mRNA 的表达水平呈平行关系。IV 型胶原主要分布于基膜，在基膜的形态发

生、细胞分化、肿瘤转移以及 HF 中肝窦毛细血管化等过程均发挥十分重要作用。因此，成为研究热点。在患有活动性纤维化肝病患者的血清中，其抗原蛋白的水平最高，故可为临床检测的一个重要指标。此外 V、VI 型胶原与 HF 发生亦有密切联系。

2.2 细胞外基质糖蛋白成分 细胞外基质中的糖蛋白也是 ECM 中的重要结构和功能成分。特别是纤维粘连蛋白和层粘连蛋白，得到广泛重视和研究。

2.2.1 纤维粘连蛋白 (fibronectin, FN) 血浆中 FN 异构体是由肝细胞产生，浓度很高，可达 200-400mg/ml。参与早期肉芽组织形成和炎症细胞定位。组织型 FN 则由间质细胞产生。在结缔组织中 FN 介导细胞与胶原、纤维蛋白及肝素之间的粘附，因为 FN 的分子结构中具有相应的位点结构。FN 既是一种很强的趋化因子，又是一种调整素 (opsonin)。FN mRNA 共编码 10 余种不同类型的 FN 分子，从而适应在细胞分化、损伤修复及纤维化形成中的不同功能需要。肝脏中 FN 构成基膜成分 (来源于血浆)，在 HF 过程中，有大量 FN 的沉积，而早于其它 ECM 成分的沉积。

2.2.2 副纤维粘连蛋白 (vitronectin, VN) 又称亲玻璃粘连蛋白。在肝脏中与 FN 有同样分布。免疫组化证明，VN 存于急性病毒性肝炎的点状坏死灶和汇管区，以及慢性肝炎的片状坏死和肝硬化的纤维沉积区。免疫电镜显示，VN 位于肝细胞的粗面内质网，在炎症

细胞周围及胶原纤维上均可见到 VN。提示在 HF 形成中, VN 一方面作为细胞粘附分子, 介导肝内各种细胞的粘附、扩散、迁移, 特别是参与了肝脏炎症反应; 另一方面, 作为一种基质糖蛋白, 它能与多种物质, 如肝素、补体等结合, 起连接胶原纤维作用。

2.2.3 层粘连蛋白 (laminin, LN) 异构体是与 IV 型胶原共同构成各种基膜的主要成分, 当 HF 形成时, 肝窦周围有 LN 明显沉积, 预示完整的基膜结构形成, 这就是肝窦的毛细血管化, 参与肝窦毛细血管化的形成。血清中 LN 抗原水平与 HF 程度间有密切关系。

2.2.4 内动素 (entactin) 也属基膜蛋白, 起到连接 LN 和 IV 型胶原的作用。

2.2.5 腱蛋白 (tenascin, TN) 又称粘合素 (cytotatin), 产生于 HSC。肝纤维化时, TN 沿肝窦周围的染色明显增强, 且主要在肝细胞损伤区早期有狭长的纤维间隔区和结缔组织与肝细胞交界处表达, 但成熟的纤维间隔和汇管区部分却无 TN 的表达。表明 TN 在早期基质形成中仅是一过性作用, 与 FN、LN 比较 TN 最显著的特点是具有区域分布和时间限制性。HF 形成时, 基质中 TN 与 FN 之间的局部平衡可以调节成纤维细胞的移动, 使细胞迁移出损伤区域, 完成修复作用, 故对肝细胞损伤后纤维组织的局部再生具有潜在的重要意义。一旦局部 TN 与 FN 等失衡, 加上 HSC 细胞的激活, 就造成 ECM 的过量沉积。

2.2.6 波状蛋白 (undulin, UN)

又称粗纤维调节素。UN 可能与粗纤维超分子组成有关, 使致密的相邻胶原纤维之间出现少许滑动性, 这不仅使纤维具有柔软性, 且可使胶原纤维定形、牢固化; 另外, UN 与 I、III 型胶原有较强的亲和力, 且能特异地与被胶原分解的 I 型胶原  $\alpha_2$  链的专一位点相互作用, 在 HF 中 UN 含量下降, 提示 UN 具有调节胶原纤维的降解作用。因此, UN 在病理过程中的意义值得深入探讨。

2.2.7 血小板反应素 (thrombospondin, TSP) 又称血栓粘合物, 肝纤维化时, TSP 不仅在细胞粘附及扩散中起作用, 而且也起到连接胶原基质的作用。在慢性 HBV 感染的 HF 过程中, TSP 还起免疫调节作用。

2.2.8 糖胺多糖 分为: ①透明质酸; ②软骨素, 硫酸皮质素; ③肝素, 硫酸肝素; ④硫酸角质素 4 类。现已证明, 透明质酸呈独立分子结构, 并与 HF 的形成与降解具有平行关系, 临床常用此指标。

2.3 肝细胞外基质的降解 HF 过程是 ECM 过度沉积及其降解失去平衡的结果。在了解 HF 形成过程中, 既要了解肝纤维化形成中各种胶原和基质蛋白形成的机制, 又必须对肝脏中 ECM 的降解过程进行探讨。

2.3.1 细胞外基质降解有关酶类 ECM 降解过程至少涉及到 6 大酶系: ①脯肽酶; ②丝氨酸蛋白酶; ③半胱氨酸蛋白酶; ④天冬酰胺蛋白酶; ⑤糖苷酶; ⑥基质金属蛋白酶。其中金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMPs) 类在肝脏基质蛋白

的降解过程发挥着十分重要的作用。至今已发现至少有 16 种 MMPs 构成了 MMPs 家族。其主要来源于 HSC, 在早期肝损伤条件下被激活转化为 MFB, 合成 MMP-1、-2、-3 等参与肝内 ECM 的降解。MMPs 参与肝内降解主要有两方面作用: 一方面 MMP-1 降解纤维胶原可预防结缔组织在肝脏中沉积; 另一方面一些破坏基膜样胶原的胶原酶, 如 MMP-2、-9 可降解正常肝脏结缔组织, 破坏肝小叶排列, 影响细胞和基质、细胞与细胞间的正常关系, 则加剧肝纤维化。

在 HF 早期, 在肝内可检测到 MMP-1 活性逐渐升高, 降解胶原纤维, 以对抗纤维化, 当 HF 发展到中晚期, 其活性逐渐降低, ECM 降解水平也逐渐低下。随着 HF 发展, MMP-1 表达活性下降, MMP-2 在慢性肝病 ECM 调节中发挥着较大作用。同样用 Northern 杂交法检测证明人 HF 时 MMP-2 比正常对照升高 1.4 倍, 而与其激活有关的 MT-MMP-1 也升高 1.4 倍。免疫电镜检测二者均集中表达在肝小叶、门脉周围的 HSC 及纤维化区域的成纤维细胞, 充分说明, 两种酶主要来源于以上细胞, 并参与基膜基质的降解。

2.3.2 组织金属蛋白酶抑制剂与 HF 组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor metalloproteinase, TIMPs) 是 MMPs 的特异性抑制因子, 在 HF 发病机制中起着重要作用。TIMPs 对活性 MMPs 的抑制是 ECM 降解水平下降的重要因素<sup>[7]</sup>。TIMP-1 和 TIMP-2 已在肝内发现, HSC 是其主要来源。HF 内 TIMPs

多肽含量是正常的 3~7 倍。在研究大鼠 HF 可逆期时发现, 由于 HSC 分泌 TIMPs 减少, 造成 MMP-1 活性升高, 使过剩的 ECM 发生降解。由此可见, TIMPs 对 HF 可逆性降解具有重要意义。

### 3 参与 HF 形成的细胞

肝脏由实质细胞 (肝细胞) 和非实质细胞或间质细胞组成。在 HF 形成中几乎两类细胞均参与其发展过程<sup>[8-10]</sup>。

3.1 肝星形细胞 (hepatic stellate cell, HSC) HSC 的主要功能是储存和代谢维生素 A, 并以旁分泌形式分泌肝细胞生产因子 (HGF), 促进肝细胞再生。在急性慢性肝损伤时 HSC 被 Kupffer 细胞等多种非实质性细胞分泌的 TNF- $\beta$  等细胞因子激活。被活化的 HSC 几乎丧失全部原有功能, 表现出全新的生物学特性: ①ECM 基因表达, 合成大量病理性 ECM, 如胶原、蛋白多糖及各种非胶原糖蛋白; ②各种因子的表达, 如 TGF $\beta$ -1、TGF $\alpha$ 、单核细胞趋化肽-1 (MCP-1)、ET-1、IGF-1 分泌 TIMP。其中 TIMP 能与激活的 MMP 发生可逆性结合, 从而抑制了其降解 ECM 的活性和功能。由此可见, HSC 活化是启动肝纤维化过程的关键环节。体外培养证明, HSC 合成胶原蛋白是肝细胞的 10 倍, 是 SEC 的 20 倍。HSC 以分泌 I 型胶原为主, III 型和 IV 型胶原的合成与分泌水平较少。而 SEC 则以合成 IV 型胶原为主。虽然肝脏中的肝细胞数是 HSC 的近 20 倍, 但就整个肝脏胶原合成数仍以 HSC 为主, CCl<sub>4</sub> 急性损伤的大鼠

肝脏从 mRNA 水平表达证实, HSC I 型胶原表达水平升高 30 倍, 而肝细胞中 I 型胶原的 mRNA 表达水平仅升高 2 倍。这与胶原蛋白研究资料是一致的<sup>[11-13]</sup>。

3.2 Kupffer 细胞 与 HF 关系极为密切。在纤维化启动阶段 Kupffer 在受到刺激后, 释放大量的细胞因子, 如 TGF $\alpha$ 、TGF $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、PDGF、IL-1 等<sup>[16,17]</sup>, 均可刺激 HSC。同时这些毒性细胞因子、氧自由基和蛋白酶又可直接造成肝细胞损伤, 损伤后的肝细胞又可激活 HSC, 启动肝纤维化。但 Kupffer 细胞可能是肝内唯一既不分泌 ECM, 又能合成分泌胶原酶的细胞。在 HF、肝硬化形成后, Kupffer 细胞虽无形态变化, 但数量却明显减少, 其释放的胶原酶还受到 HSC 分泌的 TIMP-1 的抑制, TGF $\beta$ -1 对 ECM 的降解也有很强的抑制作用。结果, 肝脏胶原代谢总是合成大于降解, 促使 HF 向不可逆方向发展, 最终形成肝硬化。从而提示, HSC 的激活是 HF 形成的必要条件, 而 Kupffer 细胞是 HSC 活化的先决条件。

3.3 肝细胞 与 HSC 紧密接触, 可通过释放的介质直接与质膜接触而启动 HSC 活化, 在启动 HF 过程中肝细胞受损伤是最基本的始动因子。肝细胞可通过以下途径激活邻接的 HSC: ①HSC 对周围精氨酸浓度变化相当敏感, 当损伤的肝细胞膜表面精氨酸酶减少时, 促使精氨酸降解能力下降, 以激活 HSC; ②肝脏受损伤后, 肝细胞发生变性、坏死, 可导致大量的脂质过氧化产物外溢, 以激活 HSC;

③可释放有丝分裂因子, 促 HSC 增殖。肝细胞活化 HSC 的另一潜在模式是通过肝细胞代谢而起作用。肝细胞能产生前纤维形成异性化合物及纤维形成物质, 它们也能激活 HSC 向 MFB 转化。

3.4 肝窦内皮细胞 (sinusoidal endothelial cell, SEC) 约占肝脏非实质细胞总数的 44%, SEC 与 HSC 比邻分布于肝 Disse 腔隙, SEC 具有对多种物质的摄取、吞噬、细胞内运输和降解作用。在急性慢性肝损伤时, SEC 也必然受损伤或肿胀, 随之被淋巴细胞、血小板或 Kupffer 细胞粘附, 并释放出各种蛋白因子从而加重肝脏的微循环障碍, 并能激活 HSC 合成分泌 ECM 成分。当肝损伤早期 SEC 可产生 E III-A 纤连蛋白, 后者可直接激活 HSC; 产生的纤维蛋白酶原激活抑制因子 (PAI), 则使 ECM 降解能力减弱; 产生 PDGF、FGF-2 促进 HSC 增殖; 产生 ET-1 使 HSC 收缩; 产生 MPC-1 使炎症形成, 细胞集聚。正常 SEC 的基膜不连续, 有窗孔, 大分子可自由通过。纤维化 SEC 基膜窗孔少而小, 甚至消失, 出现真正的完整基膜, 称此为“肝窦的毛细血管化”, 必然影响肝窦血流和窦内外物质交换, 从而加重了门静脉高压和肝细胞功能障碍。SEC 的另一重要作用是与其它细胞共同作用而激活 TGF- $\beta$ 。

3.5 炎症细胞 由于炎症而集聚的单核细胞产生 TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  和 PDGF 等细胞因子, 促使 HSC 增殖与 ECM 合成; 中性粒细胞产生的活性氧可激活 HSC, 并能使血小

板集聚和裂解；血小板又可释放 PDGF、TGF $\beta$ -1、EGF，进一步促进 HSC 增殖及 ECM 形成。

综上所述，肝脏中的肝星形细胞、肌成纤维样细胞（激活的肝星形细胞）、肝细胞、肝窦内皮细胞等都是肝脏胶原蛋白合成的细胞来源，只是主次有别而已。

#### 4 中医药抗肝纤维化的基本概况

尽管 HF 的临床证候复杂，但其基本病理特点是气滞血瘀，脉络闭阻，瘀血内结，肝郁脾虚，湿热内蕴，滞而不去，兼有痰凝。初病多为气滞、脉络闭阻、血瘀湿阻为患；久病则为痰湿瘀结为病，正气亏虚，邪实为害。传统治则主要是活血化瘀，软坚消积，扶助正气等方面。目前更多地注重益气活血，疏肝健脾，补肾养阴等治法<sup>[18]</sup>。近年中药逆转肝纤维化的基础和临床研究取得了较大的进展。

4.1 单味中药及其单体成分在 HF 中的应用 研究表明<sup>[19,20]</sup>，桃仁、汉防己甲素、丹参、冬虫夏草、当归、茯苓、三七、黄芪、柴胡、大黄等药物对 HF 的治疗均有一定疗效。

4.1.1 桃仁 属活血化瘀类药，其主要成分是苦杏仁甙等。其注射液可降低血液粘滞性及红细胞聚集性，改善微循环障碍。其提取物可提高肝组织胶原酶活性，降解肝胶原，促使 HF 逆转，研究表明其能显著提高肝炎患者血清白蛋白含量，扩张门静脉，降低 PⅢNP 及血浆 Hyp 含量，减少 I、II 型胶原及 LN、FN 在肝组织的沉积，抑制肝窦毛细血管化。

4.1.2 汉防己甲素 治疗 HF 患

者时血清 PⅢNP、HA 降低，肝胶原纤维减少或消失。其抗 HF 机制：①通过降低 MAD 和 N-乙酰 D-D 氨基葡萄糖苷酶活性来抑制 HF 形成；②抑制 MFB 及肝细胞增殖及合成胶原；③抑制 HSC 增殖；④保护线立体，减少 Ca<sup>2+</sup> 聚集和组织细胞损伤，防止 HF 的启动与发展。

4.1.3 丹参 对丹参及其提取物抗 HF 作用机理的报道较多。其作用途径有：①丹参降低血清脂质过氧化物（LPO），减轻肝细胞变性坏死，抑制胶原纤维增生，其水溶性成分之一丹酚酸 A 有抗氧化作用；②降低动物血清免疫复合物、HA 水平及肝组织 Hyp 含量，抑制胶原纤维，特别是 I 型胶原的增生；③促进肝内胶原蛋白的降解和重吸收，预防 HF 发生；④增加肝血流量，改善肝微循环及肝功能。

4.1.4 冬虫夏草 有补虚损，益精气作用。虫草及其人工菌丝均可激活 Kupffer 细胞，增强其吞噬能力，提高免疫功能，故可降低肝脏炎症反应，减轻肝细胞变性坏死，抑制 I、III 型胶原在肝内沉积，促使胶原降解和吸收。

4.1.5 芍药甙 于世瀛等<sup>[19]</sup>对离体培养后肝细胞的观察表明，HF 后肝细胞内滑面内质网（SER）胶多，含有 IV 型胶原和 FN 成分，MAO、SDH、G-6-P、5-N、ATPases 活性下降；ALT、AST、LDH 及 Ca<sup>2+</sup> 等物质漏入培养液；用芍药甙后，SER 减少，IV 型胶原、FN 含量减少，上述酶活性升高，Ca<sup>2+</sup> 漏出物减少。提示芍药甙对损伤的肝细胞具有修复作用，抑制胶原的合

成，增强和恢复细胞内酶活性，保护质膜结构的稳定性和完整性，芍药甙此作用略优于丹参。

4.1.6 柴胡皂甙 具有抗炎、保肝、镇痛、增强免疫机能等效应。陈爽等<sup>[20]</sup>实验观察柴胡皂甙对原代培养 HSC 激活及合成 ECM 的作用。结果表明各治疗组 HSC 的 DNA 合成及<sup>3</sup>H-脯氨酸掺入量均呈不同程度降低，HSC 内 I 型胶原含量明显减少。作者进一步证明，用药各组对细胞损伤均得到改善，实验各组肝细胞内 DNA 含量及<sup>3</sup>H-脯氨酸掺入量均明显升高，肝细胞内 I 型胶原含量明显减少，其余各基质成分也都呈下降趋势。从而说明柴胡皂甙对肝细胞具有保护作用，直接抑制 HSC 内 DNA 合成，而实验各组肝细胞内 DNA 含量上升，还可抑制 HSC 的激活，胶原蛋白含量及 I、III、IV 型胶原含量及其合成均受到抑制，从而抑制了 HSC 合成 ECM 的能力。

4.2 中药复方抗肝纤维化的作用 目前，有关抗 HF 的报道<sup>[21-27]</sup>常用的中药复方方剂大多为活血化瘀、疏肝理气健脾、益气养阴等组方，其代表方有四物汤、血府逐瘀汤、黄芪术汤等。此外，近年来许多作者采用多种单味药和中药复方对 HF 进行了防治，并取得了一定效果，其中有丹参桃芍汤、复方 861<sup>[27]</sup>、肝舒康冲剂<sup>[28]</sup>、益气软肝汤<sup>[29-30]</sup>、软肝缩脾冲剂、虫草菌丝、抗肝纤 1 号、丹参宁等，进行过临床观察和实验研究。

4.2.1 活血化瘀和益气活血复方 HF 以中医“瘀血”或“癥积”、“痞块”为特征表现。目前多用活

血化瘀法,并佐以益气、滋阴、软坚散结等药物。于世瀛<sup>[31]</sup>、赵软金<sup>[32]</sup>曾用柴胡鳖甲为主组成活血化瘀、清热利胆、益气养阴方药进行实验研究。结果证明,活血化瘀方优于清热利湿和益气养阴方,也优于阳性对照药的秋水仙素、丹参、青霉胺。活血化瘀方药可使增生的 HF 减少 92.8%;肝细胞结构基本恢复正常;肝糖原增多;肝组织 CCO、MAO、SDH、G-6-P、ACP、ATPase 活性正常或轻微减弱;I、Ⅲ型胶原、FN、LN 含量明显减少;HF 后血清中 ALT、AST、ALP、LDH、GGT、MAO、GST 活性含量均升高,活血化瘀方可使上述酶活性明显降低,表明活血化瘀方药有保护肝细胞、增强蛋白质合成与能量代谢、提高酶的活性、改善肝血循环、抑制胶原合成并加速其降解及抑制 HSC 向 MFB 转化等方面功效。临床观察也获得相似结果,张国良等<sup>[33]</sup>以软肝饮治疗 HF 有效率为 83.3%;刘平等<sup>[34]</sup>以扶正化瘀 319 方治疗慢性乙型肝炎,其有效率为 87.5%;康氏活血化瘀胶囊,其总有效率为 82.4%;石小枫等<sup>[35]</sup>观察肝心康可促使已形成的胶原溶解和重吸收,抑制肝窦毛细血管化;傅其黎等<sup>[36]</sup>组成的益气活血方药具有较强的保肝及实验性抗 HF 作用;王保恩等<sup>[22,37]</sup>采用益气活血、养血柔肝法治疗肝纤维化,证明复方 861 等方可改善症状,恢复肝功能,减轻肝组织炎症,促进 HF 消退,可使 HF 逆转,抑制 HSC 合成胶原及 TIMP,并促进 MMP 的合成。

4.2.2 滋补肝肾复方 肝病日久或反复发作,导致正虚邪实或虚实夹杂,可见肝肾阴虚,水不涵木等证。韩康玲等<sup>[38]</sup>以滋补肝肾法组成慢肝 3 号方,证明该方可减轻肝脏损伤,促进肝细胞再生,减少胶原纤维的产生;范宗滂等<sup>[39]</sup>观察补肾方能改善肝细胞变性,减轻 I、Ⅲ型胶原沉积;高洁生等<sup>[40]</sup>观察养阴解郁方,能使 CCl<sub>4</sub> 所致大鼠 HF 病变减轻,血清 ALP、肝组织 Hyp 含量、腹腔巨噬细胞产生一氧化氮(NO)、TNF-α、IL-1 的含量明显降低,提示该方通过细胞因子起到抗 HF 作用。

4.2.3 清热解毒化湿复方 多与活血化瘀药配伍组方,在肝纤维化治疗中也有重要意义。张永等<sup>[41]</sup>实验证明荣肝饮可降低 CCl<sub>4</sub> 所致 HF 模型大鼠血清 ALT 活性及 LN、HA 含量,减轻炎症与肝纤维化增生,促胶原降解;黄振国等<sup>[42]</sup>证明以清热解毒为主的五莲益肝汤可使模型大鼠 HF 减轻、血清 PCⅢ、HA、LN 降低;李微等<sup>[43]</sup>用复方银杏叶冲剂治疗乙肝早期 HF,使患者血清 PⅢ NP、LN、SOD、MDA 明显降低,HF 进程得以缓解。

4.2.4 疏肝健脾复方 采用该方防治 HF 也取得了一定效果。马健等<sup>[44]</sup>实验证明肝康煎剂可明显降低 HF 模型大鼠血清Ⅲ型胶原含量,抑制胶原增生;马学惠等<sup>[45]</sup>证明逍遥散冲剂可降低肝胶原含量,防止发生肝硬化;吉中和等<sup>[46]</sup>研究证明柴苓汤可防止免疫性 HF,改善肝微循环,减轻肝细胞变性坏死,促进肝细胞再生。

上述中药复方大多具有抑制胶原增生、减少肝脏胶原沉积、增加胶原降解、减轻肝脏受损伤后的炎症反应和肝细胞变性坏死、改善肝血循环、调整异常的免疫状态以及促进肝细胞再生等方面的作用。其逆转 HF 的作用往往是多靶位、多环节、多方面的。

HF 是各种病因引起肝病延续的结果。是各种慢性肝炎发展至肝硬化的共同病理学基础,如不及时治疗就有可能发展为肝硬化。为此,国内外均把 HF 的发病机理及药物抗纤维化的研究作为热点。西医抗肝纤维化的药品虽有许多,如干扰素、马洛替酯、朋苯哒嗪以及近来推出的二羧酸砒啉衍生物(HOE077)等。但临床疗效均不明确,毒副作用较大,也较昂贵。而中医药在抗肝纤维化的基础研究和临床效果观察,均已获得较大进展,并取得了良好效果,具有特殊的优越性和广泛的应用前景。

## 参考文献

- [1] 王宝恩,姚光弼,殷蔚莢等主编. 肝病病学进展. 上海:上海科学技术出版社,1991:56.
- [2] 贲长恩. 中医药抗肝纤维化的现状和展望. 北京中医药大学学报,1996,19(5):2-8.
- [3] 程明亮,刘三都主编. 肝纤维化的基础研究及临床. 北京:人民卫生出版社,1996:17-59.
- [4] Dan li, Friedmin SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: New insights and prospects of therapy. *J. Gastro. Hepat*, 1999, 14: 618.
- [5] Kawada. N, Seki S, Kuroki J. Regulation of stellate cell proliferation by lipopolysaccharide; Role of endogenous nitric oxide. *J. Gastro.*

Hepato, 1998, 13: 36.

[6] 成年主编. 细胞外基质的分子生物学与临床疾病. 北京: 北京医科大学出版社, 1999: 265-79.

[7] Okazaki. I. Gene expressions of MMPs and TIMPs in the Process of hepatic fibrosis. *Nippon-Rinsho*, 1993, 51: 428.

[8] 陈爽, 贾长恩, 杨美娟, 等. 库普佛细胞对原代培养脂肪细胞激活的调解作用. 解剖学杂志, 1998, 21 (4): 293-299.

[9] 陈爽, 贾长恩, 赵丽云, 等. PC 和 KC 在脂肪细胞激活过程中的协同作用. 解剖科学进展, 1998, 4 (2): 147-151.

[10] 陈爽, 贾长恩, 杨美娟, 等. KC 和 FSC 对肝细胞增殖及合成功能的影响. 解剖科学进展, 1999, 5 (2): 152-155.

[11] 蒙一纯, 丁霞, 贾长恩, 等. 肝纤维化启发期大鼠血清对肝星形细胞 TGF- $\beta_1$  表达的影响. 解剖学报, 2000, 23 (3): 257-261.

[12] 蒙一纯, 丁霞, 贾长恩, 等. 离体肝星形细胞研究的进展. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10 (4): 61-63.

[13] Gressner, AM. Hepatic fibrogenesis: the puzzle of interacting cells, fibrogenic cytokines, regulatory loops and extracellular matrix molecules. *J. Gastroenterol*, 1992, (1): 5.

[14] Gressner, AM. Identification and partial characterization of a hepatocyte-derived factor promoting proliferation of cultured fat-storing cells (palasinusoidallipocytes). *Hepatology*, 1992, 16 (11): 1250.

[15] Gressner, AM. The cellbiology of liver fibrogenesis: an imbalance of proliferation growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell tissue Res*, 1998, 292: 447.

[16] 王宝恩主编. 肝病学新进展—基础与临床. 北京: 北京出版社, 1996: 147-174.

[17] 陈爽, 贾长恩, 杨美娟, 等. 柴胡皂甙对 FSC 激活及合成细胞外基质的实验研究. 北京中医药大学学报, 1999, 22 (1): 31-34.

[18] 陈爽, 贾长恩, 杨美娟, 等. 柴胡皂甙对肝细胞增殖及基质合成的实验研究. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5 (5): 21-25.

[19] 于世瀛, 贾长恩, 白锦雯, 等. 芍药甙

对离体培养纤维化后肝细胞的定量细胞化学研究. 中国组织化学与细胞化学杂志, 1995, 4 (4): 354-360.

[20] 姜学连, 贾长恩, 于世瀛, 等. 中药 2 号方抗肝纤维化的形态学和血清学实验研究. 北京中医药大学学报, 1999, 22 (3): 36-38.

[21] 曹献英, 贾长恩, 于世瀛, 等. 活血化癥方药治疗大鼠肝纤维化的组织化学和血清学实验研究. 北京中医药大学学报, 1998, 21 (2): 35-8.

[22] 王宝恩, 王惠吉, 朱家璇, 等. 中药复方丹参不同剂型治疗肝纤维化的实验研究. 肝病杂志, 1993, 1 (2): 69.

[23] 王爱民, 王宝恩, 董忠, 等. 实验性肝纤维化过程中间质胶原酶活性的动态变化. 中华消化杂志, 1998, 18 (4): 213.

[24] 刘平, 蒋冰冰, 张礼帮, 等. 肝组织中胶原酶活性的测定及其在肝纤维化研究中的意义. 中华病理生理学杂志, 1989, 5 (7): 566.

[25] 刘学松, 李定国, 陆汉民. 肝细胞的胶原合成与肝纤维化. 中华消化杂志, 1994, 14 (1): 53.

[26] 杨彦芳, 刘成海, 王绵之, 等. 王氏抗肝纤维方治疗肝硬化的实验研究. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10 (3): 19-21.

[27] 张福奎, 王宝恩, 王泰龄, 等. 复方 861 不同制剂对实验性肝的疗效比较. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10 (2): 15.

[28] 姜德友, 王远红, 吴艳敏, 等. 肝舒康冲剂防治二甲基亚硝胺致大鼠肝纤维化的实验研究. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10 (4): 21-3.

[29] 蒙一纯, 丁霞, 贾长恩, 等. 益气活血方对肝星形细胞 (HSC) I 型胶原的表达影响的研究. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2000, 9 (1): 5-8.

[30] 蒙一纯, 丁霞, 贾长恩, 等. 益气活血方药血清对大鼠脂肪细胞增殖作用研究. 北京中医药大学学报, 2000, 23 (3): 40-43.

[31] 于世瀛, 贾长恩, 杨美娟, 等. 活血化癥方药抗大鼠肝纤维化的形态学和组织学定量研究. 中西医结合肝病杂志, 1996, 6 (2): 21-23.

[32] 赵秋金, 贾长恩. 肝硬变的组织学定量

参数的选择及其意义. 中华病理学杂志, 1990, 19 (4): 307-309.

[33] 张国良, 李红燕, 高健, 等. 软肝饮治疗慢性肝纤维化 48 例疗效观察. 安徽中医学院学报, 1995, 14 (1): 24-25.

[34] 刘平, 刘成, 陈高, 等. 扶正化癥 319 方治疗慢性乙型肝炎及其对纤维化血清学指标的影响. 中国中西医结合杂志, 1996, 16 (10): 588-592.

[35] 石小枫, 张定风, 徐慢, 等. 中药肝心康对实验性肝纤维化的作用. 中西医结合杂志, 1998, 6 (1): 38-39.

[36] 傅其黎, 严春梅, 竺稍能, 等. 益气活血法抗肝纤维化的实验研究. 中西医结合杂志, 1992, 12 (4): 228-229.

[37] 王泰龄, 王宝恩, 张怀宏, 等. 中药复方 861 对慢性肝纤维化治疗作用的病理研究. 胃肠病学和肝病杂志, 1998, 7 (2): 148-153.

[38] 韩康玲, 冯文章, 谷济生, 等. 滋补肝肾慢肝 3 号治疗实验性慢性肝损伤的研究. 中草药, 1983, 14 (11): 22-25.

[39] 范宗滂, 蔡慧芳, 吴建成, 等. 中药补肾方、养阴方抗肝纤维化的实验研究. 江苏中医, 1989, (5): 24-26.

[40] 高洁生, 方建珍, 刘跃飞, 等. 养阴解郁方治疗肝纤维化实验研究. 中国病理生理杂志, 1998, 14 (3): 308-311.

[41] 张永, 韩宁, 尹常健. 荣肝饮抗肝纤维化作用的实验研究. 山东中医药大学学报, 1998, 22 (4): 309-410.

[42] 黄振国, 覃贵伦, 彭齐荣, 等. 五莲肝汤抗肝纤维化的实验研究. 山西中医, 1995, 11 (6): 44-46.

[43] 李薇, 戴庆堂, 刘作思, 等. 复方银杏叶冲剂治疗慢性乙型肝炎早期肝纤维化的初步观察. 中国中西医结合杂志, 1995, 15 (10): 593-594.

[44] 马健, 余彩珍, 徐慧先, 等. 中药抗纤维化实验研究. 中医药学报, 1995 (2): 38.

[45] 马学惠, 韩德伍, 许瑞玲, 等. 逍遥散对实验性肝硬化的防治作用. 中医药, 1990, 11 (11): 28-30.

[46] 吉中和, 谢贤春. 柴苓汤治疗实验性肝纤维化的研究. 中西医结合肝病杂志, 1995, 5 (3): 31-32.