

引用:张冰冰,梁健,邓鑫,张艳培,徐粤娟. 中医药抗肝纤维化作用机制研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(8): 191-193.

中医药抗肝纤维化作用机制研究进展

张冰冰¹,梁 健²,邓 鑫²,张艳培¹,徐粤娟¹

(1. 广西中医药大学,广西 南宁,530200;

2. 广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁,530021)

[关键词] 肝纤维化;中医药疗法;作用机制;综述;学术性

[中图分类号] R259.752 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.08.062

肝纤维化是由于各种原因(如各种慢性肝病、乙醇中毒等)引起肝细胞受损后分泌多种细胞因子,从而刺激肝星状细胞(HSC)活化并转化为成纤维细胞(MFB),最终使肝内细胞外基质(ECM)的累积过度,导致纤维瘢痕形成的病理过程^[1]。据研究,肝纤维化的进程是可以延缓甚至逆转的,早期有效地控制肝纤维化的进展可降低肝硬化甚至是肝癌的发病率^[2]。近年来研究者发现中药在逆转肝纤维及抑制肝纤维化进展方面有其独特优势,并且大量研究已在机制上肯定了其作用。因此,本文将近年来中医药抗肝纤维化的作用机制综述如下。

1 抑制肝脏炎症反应

肝纤维化是慢性肝病进展的阶段性产物,持续的炎症和肝细胞损伤会刺激肝纤维化的改变^[3],故对肝脏炎症反应、肝细胞损伤或坏死进行有效干预,对抑制肝纤维化的发生、发展意义重大。中药干预肝脏炎症反应的途径众多,如肝宁方(当归 10 g、白术 15 g、赤芍 15 g、白芍 15 g、黄芪 30 g、鳖甲 15 g、牡丹皮 10 g、泽兰 10 g、茵陈 15 g、白花丹 10 g、葫芦茶 10 g)是全国名老中医蓝青强教授治疗慢性肝病的经验方,具有健脾益气、清热解毒利湿等功效。此方可通过抑制肝脏炎症反应,降低炎症因子水平等机制,改善中医症状及减轻肝细胞损伤等达到抗肝纤维化目的^[4]。又如董胜肖等^[5]选录 306 例乙型肝炎肝硬化(并全身炎症综合征)病例进行扶正化瘀胶囊的临床研究,发现扶正化瘀胶囊具有减轻脂质过氧化损伤的作用,可有效地控制炎症,改善肝纤维化进程。随着对中药的深入研究,中药提取物的抗炎、抗肝纤维化作用日益得到论证。如李艳等^[6]发现,黄芪总黄酮可阻止 TGF- β 1/Smad 信号通路,降低白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的水平,抑制四

氯化碳诱导的大鼠肝纤维化。王蓉等^[7]研究发现丹参素可通过调节 NF- κ B 信号通路,抑制转化生成因子- β (TGF- β)、环氧化酶-2(COX-2)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的表达来阻止肝纤维化的进展。

2 抑制细胞外基质的合成

ECM 的合成是肝纤维化形成的主要原因,对其合成的有效抑制是抗肝纤维化的重要途径。据研究,基质金属蛋白酶(MMP)是分解 ECM 的主要作用酶,中药在提升 MMPs 活性和阻碍金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的表达方面具有独特优势^[8]。如红丝线草为爵床科植物,具有散瘀消肿止痛、清肝降浊、清肺止咳等功效。李志超等^[9]研究发现红丝线草可通过提高基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、降低基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)的表达,促进肝脏细胞外基质的降解,抑制细胞外基质的合成,从而避免 ECM 的过度累积,达到抑制肝纤维化的目的。李晋等^[10]发现小柴胡汤可调节四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)表达,减少细胞外基质的过度积累,抑制肝纤维化的进展。张鹏等^[11]通过实验研究表明,膈下逐瘀汤可通过抑制 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化组织中 TIMP-1 的表达,进而发挥抗肝纤维化的作用。邓莉等^[12]发现复方鳖甲软肝片加减可抑制 MMP-2 和 TIMP-1 mRNA 的表达,从而抗大鼠肝纤维化。

3 抑制肝星状细胞活化和促进肝星状细胞凋亡

3.1 抑制肝星状细胞活化 肝星状细胞活化是肌成纤维细胞的主要前体。在肝纤维化过程中,肌成纤维细胞是产生 ECM 蛋白的主要原因,导致肝脏正常结构破坏,肝功能受损^[13]。研究表明,肝星状细胞活化是肝纤维化的主要驱动

基金项目:国家自然科学基金项目(81860790);国家重大传染病专项(2014ZX10005001);广西中医药大学研究生创新课题(YCSY20190018)

第一作者:张冰冰,女,2018 级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治消化系统疾病

通讯作者:梁健,男,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治消化系统疾病,E-mail:1293363632@qq.com

力^[14],转化生长因子(TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)是促成HSC激活并使其转化成肌成纤维细胞的2种主要因子^[15]。因此,通过调节TGF- β 、PDGF来抑制肝星状细胞活化和促进肝星状细胞凋亡是治疗肝纤维化的理想策略。

3.1.1 转化生长因子 转化生长因子 β 是一种具有多种功能的细胞因子,可广泛调节各种生物学进程,包括调节细胞增殖与凋亡、胚胎发育、伤口愈合等方面^[16]。其中转化生长因子最主要的3种亚型分别为TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3,TGF- β 1在肝脏组织含量最高^[17-18]。转化生长因子 β 1是促进肝纤维化的最主要的因子,中药可通过抑制TGF- β 1信号传导通路的表达来促进肝星状细胞活化。其诱导肝星状细胞活化合成细胞外基质最重要的通路是TGF- β /Smad信号转导通路^[19]。林远灿等^[20]研究发现垂盆草总黄酮(垂盆草提取物)对TGF- β 1/Smad2/3信号通路的激活具有抑制作用,从而抑制肝星状细胞(HSC-T6)增殖及上皮间质转化,进而调节肝脏细胞外基质(EMT)相关主要基因的转录活性,达到抗肝纤维化作用。肖政华等^[21]发现扶肝化纤汤能够阻断TGF- β 1/Smad信号的转导,下调(Smad 3、 α -SMA、I型胶原)mRNA的表达,上调Smad 7 mRNA的表达,阻碍合成ECM,干预肝纤维化进程的发展。安祯祥等^[22]发现扶脾柔肝方(黄芪30g、麸炒白术30g、苍术15g、薏苡仁30g、当归15g、牛膝15g、丹参30g、莪术15g、枳壳15g)可通过上调Smad 7 mRNA及蛋白表达水平,下调大鼠肝纤维化肝组织的 α -SMA蛋白和TGF- β 1、Smad 3、Smad 4 mRNA的蛋白表达水平,进而抑制肝纤维化。

3.1.2 血小板衍生生长因子 PDGF是促进肝星状细胞活化最强有丝分裂的一种生长因子,总共包括PDGF-A、-B、-C和-D 4种亚基,这些亚基通过二硫键生成5种同源或异质生物聚合物,分别为PDGF-AA、-BB、-AB、-CC和-DD^[23-24],PDGFR多位于血管内皮细胞、成纤维细胞、库普弗细胞中,具有蛋白酪氨酸激酶的功能,PDGF具有2种类型的受体,称为PDGFR- α 和PDGFR- β ,从而形成3种亚型的二元共聚物,称为PDGFR- $\alpha\alpha$ 、- $\alpha\beta$ 和- $\beta\beta$ 。当前公认PDGF-B因子与HSC的活化联系最为密切。董娟^[25]研究发现大黄素可抑制细胞因子转化生长因子B、PDGF- β 的表达,抑制肝星状细胞的活化,促进ECM降解,进而发挥抗肝纤维化的作用。牟德英等^[26]研究发现加减三甲散可抑制大鼠肝脏纤维化组织中PDGF-B mRNA及蛋白表达,减少肝脏病理性血管的增生,降低肝脏的微血管密度,从而抑制肝纤维化的进展。王金光等^[27]发现大黄蛰虫丸加味对PDGF-BB和受体PDGFR蛋白的表达都有很好的抑制作用,从而阻碍HSC的增殖活化。

3.2 促进肝星状细胞凋亡 促进HSC的凋亡也属延缓或逆转肝纤维化的重要途径。白瑞丹等^[28]发现青蒿素的衍生物青蒿琥酯能促进肝星状细胞凋亡,其机制是通过抑制

ECM的产生与激活或抑制相关信号通路而产生一定的效应,从而发挥抗肝纤维化的作用。源自于《金匱要略》的鳖甲煎丸常用于疟母结于胁下,临床疗效甚优,可通过干预HSC的增殖与凋亡,而起到抑制肝纤维化的作用^[29]。参芍软肝汤(丹参、茯苓、郁金、白芍、垂盆草、女贞子、制附子、海藻、制鳖甲、炙甘草)具有疏肝散瘀、活血燥湿等功效,能抗肝纤维化,其主要是通过抑制HSC活化表达TGF- β 1及 α -SMA,并加速已经活化的HSC凋亡,从整体上减少ECM的沉积来实现的^[30]。马力天等^[31]认为益气活血方(黄芪、当归、熟地黄、人参、莪术、三棱、红景天等)具有活肝瘀、补肝虚、养肝阴之功,可抑制肝星状细胞的增殖,促进肝星状细胞的凋亡,从而有效地治疗肝纤维化。

4 抑制肝窦毛细血管化

肝窦毛细血管化是肝纤维化发生的初始病理改变,其特点是肝窦内皮细胞(LSECs)表面的窗口逐渐消失,并形成有组织的基底膜。临床研究表明,肝窦内皮细胞在不同状态下可通过信号通路的转换实现抗肝纤维化的作用,通过各个方面影响肝纤维化的发生、发展,其中肝窦毛细血管化发挥着关键作用^[32-33]。多个研究显示,许多中药在抗肝窦毛细血管化方面都具有独特的作用。如段雪琳等^[34]发现姜黄素可通过下调内皮素1与血管内皮生长因子的表达,显著降低肝窦内皮毛细血管化的程度,从而抑制肝纤维化,且姜黄素抗肝窦毛细血管化能力与其剂量相关。许杰等^[35]通过化学方法测定LSEC的vWF、CD31的蛋白表达,结果显示抗纤软肝方可明显降低vWF、CD31的蛋白表达水平,显著降低LSEC其肝窦毛细血管化的程度,从而抗肝纤维化。赵士峰^[36]发现川芎嗪可增进血管生成有关信号分子的表达、上调LSEC窗孔的数目、下调LSEC毛细血管化程度,阻断病理性血管产生及胶原纤维的发生与积累,从而抗肝纤维化。

5 小结与展望

综上所述,中药具有多靶点、多途径、多层次等特色,可通过抑制肝脏炎症反应,抑制ECM的合成与降解,抑制HSC的活化及促进HSC的凋亡,抑制肝窦毛细血管化等多个层面阻止肝纤维化进展,进而达到抗肝纤维化的目的,在其机制研究进展方面取得了可喜的成就。肝纤维化发病机制极其复杂,尽管目前中药对肝纤维化的机制研究已取得一定的进步,但确切的作用机制仍需要进一步深入研究和阐明,且当前仍缺乏多样本、多规模、标准化的临床研究。仅靠单一靶点或某一信号途径抑制肝纤维化,很难达到其治疗效果。故需要针对更多的病例样本进行临床随机试验,以更好地比较其长期与短期的疗效差别,更好地了解中药的作用机制,以确保其有效性、安全性,为中医治疗肝纤维化提供规范化诊疗及可靠临床证据,促进中药在肝病治疗中的发展。

参考文献

- [1] LURIE Y, WEBB M, CYTTER-KUINT R, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(41): 11567-11583.
- [2] SUN M, KISSELEVA T. Reversibility of liver fibrosis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(Suppl 1): S60-S63.
- [3] ENOMOTO H, BANDO Y, NAKAMURA H, et al. Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(24): 7427-7435.
- [4] 李亚. 肝宁方对慢性乙型肝炎炎症的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [5] 董胜肖, 刘惠敏, 刘文格, 等. 扶正化痰胶囊联合恩替卡韦片治疗乙型肝炎后肝硬化合并全身炎症反应综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3671-3674.
- [6] 李艳, 伊航, 蔡铁伦, 等. 黄芪总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响[J]. 中成药, 2019, 41(7): 1710-1713.
- [7] 王蓉, 王静, 宋复兴, 等. 丹参素通过调节 Nrf2/HO-1 和 NF- κ B/I κ B α 信号通路发挥抗大鼠肝纤维化的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 918.
- [8] DUARTE S, BABER J, FUJII T, et al. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis[J]. Matrix Biol, 2015, 44-46: 147-156.
- [9] 李志超, 黄俊敏, 李红莉. 红丝线草对肝纤维化大鼠肝组织 MMP-1 及 TIMP-1 表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(1): 52-55.
- [10] 李晋, 徐尚福, 李远洋, 等. 小柴胡汤对肝纤维化大鼠肝组织 MMP-2、TIMP-2 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 1066-1068, 1119.
- [11] 张鹏, 苗玉荣, 曾锦荣, 等. 膈下逐瘀汤降低基质金属蛋白酶组织抑制因子的表达抑制大鼠肝纤维化形成[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(9): 1445-1449.
- [12] 邓莉, 申宝德, 刘园, 等. 复方鳖甲软肝片减方对 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化的影响及机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1371-1378.
- [13] SEKI E, BRENNER DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(7): 512-518.
- [14] HIGASHI T, FRIEDMAN SL, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121(1): 27-42.
- [15] SEKI E, SCHWABE RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways[J]. Hepatology, 2015, 61(3): 1066-1079.
- [16] VAIDYA A, KALE VP. TGF- β signaling and its role in the regulation of hematopoietic stem cells[J]. Syst Synth Biol, 2015, 9(1-2): 1-10.
- [17] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family; context-dependent roles in cell and tissue physiology[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(5): a021873.
- [18] 鲁丽娟, 王田园, 陈欣菊. 转化生长因子 β 在肝癌中的机制研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(81): 189-191.
- [19] 于洋, 史嘉翊, 黄珍, 等. 肝纤维化中 TGF- β /Smad 信号通路研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(5): 121-123, 174.
- [20] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮通过 TGF- β -1/Smad2/3 通路干预肝星状细胞上皮间质转化的分子机制[J]. 中药材, 2020, 43(1): 202-205.
- [21] 肖政华, 邹艳, 杨辉, 等. 扶肝化纤汤含药血清对 TGF- β 1 诱导 HSC-T6 细胞增殖及 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(19): 1673-1678.
- [22] 安祯祥, 何远利, 王敏, 等. 扶脾柔肝方对肝纤维化大鼠转化生长因子- β 1/Smad 信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 557-563.
- [23] YING HZ, CHEN Q, ZHANG WY, et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review)[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 7879-7889.
- [24] KAZLAUSKAS A. PDGFs and their receptors[J]. Gene, 2017, 614: 1-7.
- [25] 董娟. 大黄素对肝纤维化大鼠血小板衍生生长因子 B、转化生长因子 β -1 表达的影响[J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2014, 4(3): 124-126.
- [26] 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): 1508-15.
- [27] 王金光, 车念聪, 李文新, 等. 大黄蛰虫丸加味对免疫性肝纤维化大鼠肝组织 PDGF 及 PDGFR 的影响[J]. 环球中医药, 2016, 9(10): 1190-1193.
- [28] 白瑞丹, 张洪, 黄萃园. 青蒿琥酯对肝纤维化相关分子机制的影响研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3370-3373.
- [29] 樊尔艳, 贺松其, 文彬, 等. 鳖甲煎丸对大鼠肝星状细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 960-966.
- [30] 丁晓明, 江波, 徐鸿健, 等. 参芍软肝汤抗大鼠肝纤维化的疗效及其对肝星状细胞活化及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2728-2730.
- [31] 马力天, 李洁, 张毅, 等. 益气活血方对肝星状细胞 LX-2 增殖和凋亡的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(6): 528-531.
- [32] XU M, WANG X, ZOU Y, et al. Key role of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis[J]. Biosci Trends, 2017, 11(2): 163-168.
- [33] 于子越, 蔺鑫, 韩英, 等. 肝血窦内皮细胞在肝再生和肝纤维化发生中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2072-2074.
- [34] 段雪琳, 彭岳, 赵铁建, 等. 姜黄素抗肝窦毛细血管瘤化作用及机制(英文)[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(8): 1247-1254.
- [35] 许杰, 刘艳楼, 汪洲洋, 等. 基于肝窦毛细血管瘤化探讨抗肝纤维化抗肝纤维化的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 319-323.
- [36] 赵士峰. 川芎嗪抑制肝窦病理性血管生成抗肝纤维化的分子机理[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.