

● 文献综述 ●

引用:凌晓瑜,高月求. 柴胡疏肝散治疗肝脏疾病作用机制及临床研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(4): 193-198.

柴胡疏肝散治疗 肝脏疾病作用机制及临床研究进展

凌晓瑜¹, 高月求²

(1. 上海市浦东新区沪东社区卫生服务中心中医全科, 上海, 201208;

2. 上海中医药大学附属曙光医院肝病科, 上海, 200120)

[关键词] 肝脏疾病; 柴胡疏肝散; 作用机制; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.75 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.04.043

近年来随着人们饮食和生活方式的改变, 肝脏疾病的发病率居高不下。目前现代医学治疗肝脏疾病仍有一定局限性, 如何更好地防控其发生、发展仍是医学界的难题。众多学者发现柴胡疏肝散对各类肝脏疾病具有良好的疗效, 为更好地发挥其作用, 本文将近年来柴胡疏肝散在肝病领域的作用机制及临床研究综述如下, 以期为该方的临床应用提供参考依据。

1 柴胡疏肝散方药组成

柴胡疏肝散由四逆散以枳壳麸炒一钱半易枳实, 加陈皮醋炒, 柴胡各二钱, 川芎、香附、芍药各一钱半, 甘草炙五分组成为疏肝理气之代表方^[1]。方中柴胡疏肝解郁, 为治肝郁要药; 芍药养血柔肝, 缓急止痛, 与柴胡相伍, 益肝体而助肝用。川芎活血通络止痛, 香附调经理气止痛, 二药相伍, 气血同调以和畅经脉; “见肝之病, 当先实脾”, 陈皮疏壅导滞, 枳壳理气宽中, 二药相伍, 顾护中焦, 以安未受邪之地^[2]。甘草补脾益气, 调和诸药, 缓解药方毒性。

2 柴胡疏肝散治疗肝病的作用机制

2.1 柴胡疏肝散中单味药治疗肝病的作用机制
通过运用现代药理学方法提取中药中有效成分的

研究发现, 柴胡疏肝散可通过多靶点、多途径治疗肝脏疾病, 为中医药治疗肝病提供了治本求源的方法。

2.1.1 柴胡 柴胡疏肝散中柴胡为其君药, 功擅条达肝气而疏郁结。柴胡的主要有效成分为柴胡皂苷和柴胡黄酮^[3]。有曼等^[4]发现柴胡皂苷能显著降低注射脂多糖/氨基半乳糖诱导的急性肝损伤小鼠血清中的丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的水平及乳酸脱氢酶 (LDH) 活性, 改善肝损伤及炎症。卢新兰等^[5]发现柴胡皂甙 D 可明显激活关键的凋亡执行分子半胱天冬酶-3, 通过浓度依赖性诱导其活化, 从而诱导人肝癌细胞 Hep3B 的死亡。柴胡黄酮是良好的活性自由基清除剂, 可以增强免疫调节、改善肝损伤^[6-7]。刘秀芳等^[8]研究小叶黑柴胡茎叶总黄酮对小鼠免疫功能的保护作用, 发现柴胡黄酮可清除超氧阴离子自由基、二苯基苦基肼自由基活性和羟自由基, 改善免疫肝损伤模型小鼠的各项免疫生理指标。

2.1.2 芍药 芍药养血柔肝, 缓急止痛, 与柴胡为伍, 养肝之体, 立肝之用。近年来的药理研究结果

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81874436); 上海市临床重点专科建设项目 (中医专业) (shslczdk01201); 上海市中医专家社区师带徒项目 (ZY[2018-2020]-JCTS-1001); 上海市浦东新区中医联合体建设项目 (PDZY-2019-0601)

第一作者: 凌晓瑜, 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合防治脂肪肝

通信作者: 高月求, 男, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 肝病的中西医治疗, E-mail: gaoyueqiu@hotmail.com

发现,白芍通过影响神经酰胺、磷脂酰胆碱等多种小分子代谢物,对体内的代谢轨迹扰动起到一定回调作用,可改善大鼠的肝郁血虚状态^[9]。芍药苷和芍药内酯苷可显著升高血虚肝郁型大鼠海马内5-羟吲哚乙酸、去甲肾上腺素、肾生腺素、5-羟色胺和多巴胺等神经递质含量,调控环磷酸腺苷/蛋白激酶A信号相关蛋白表达,起到养血柔肝之效^[10]。白芍总苷可有效降低Toll样受体4介导的代谢相关脂肪性肝病大鼠ALT、AST、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高游离脂肪酸(FFA)等,减轻代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)向肝纤维化的发展进程,同时拮抗胰岛素抵抗而起到保护肝脏的作用^[10]。芍药苷、芍药内酯苷和白芍总苷亦可降低急性肝损伤小鼠血清中ALT、AST、TNF- α 、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,提高小鼠抗氧化能力,减少肝细胞进一步损伤^[11-13]。

2.1.3 陈皮 陈皮具有理气健脾、燥湿化痰的功效,其在治疗代谢相关脂肪性肝病的中药处方中运用较多。汪娇等^[14]发现川陈皮素对保护肝细胞的作用主要是通过抑制肝脏长链非编码RNA(lncRNA)中的lncLSTR上调、抑制载脂蛋白Apoc2下调、增加TG清除率来实现。杨超君等^[15]通过试验发现川陈皮素能有效提高肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织及大鼠肝细胞中p62蛋白和mRNA表达水平,并降低大鼠肝组织中微管相关蛋白1轻链3-II、自噬相关基因-7、自噬相关蛋白Beclin1和mRNA表达水平,同时发现在川陈皮素的干预下能使大鼠肝细胞中MitoTracker和Beclin1的共定位数目降低,减少线粒体和自噬蛋白的共定位,通过抑制线粒体自噬以减轻肝缺血再灌注损伤。曾兵等^[16]发现陈皮素能有效降低四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维化小鼠血清甘氨酸(CG)、ALT、AST及碱性磷酸酶(ALP)水平,显著减轻小鼠肝脏胶原沉积,具有延缓肝纤维化发展的作用。

2.1.4 川芎 临床上川芎常用于治疗心脑血管疾病、妇科病症或各类痛证^[17-21]。但近年来研究表明,川芎亦可有效治疗肝病。刘颖等^[22]的研究发现使用川芎能够有效降低小鼠MDA、超氧化物歧化酶(SOD)、GSH-Px、单胺氧化酶(MAO),改善肝细胞损耗。阿魏酸是川芎的有效成分之一^[23]。郭玲

等^[24]的研究发现干预组与转化生长因子- β (TGF- β)组相比,其肝细胞增殖指数、基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-9表达水平显著增加,肝细胞凋亡率、肝细胞Smad3mRNA、Smad3蛋白表达水平则显著降低,且各指标随阿魏酸浓度均呈剂量依赖性,以上结果表明阿魏酸可促进肝细胞增殖,减少肝细胞凋亡,从而减轻肝脏纤维化。饶文婷等^[25]的研究发现阿魏酸能够有效降低高脂饲料喂养小鼠的体质量和血清TC、TG、LDL-C含量,减轻小鼠肝细胞脂肪变性,减少其细胞内脂滴和炎症浸润,推测其可能通过调节拟杆菌及厚壁菌数量,影响体质量和脂代谢。

2.1.5 香附 香附味辛入肝,长于疏肝行气止痛。林小钦等^[26]发现竹节香附素A能降低缺氧环境下人肝癌细胞株HepG2细胞HIF-1 α mRNA和蛋白表达,且呈药物浓度和时间依赖性,可抑制肝癌细胞生长、增殖。赵利等^[27]同样发现竹节香附素A能够降低肝癌HepG2细胞吸光度值、存活率,升高自噬小体数,促进细胞活性氧(ROS)、自噬相关蛋白13(Atg13)mRNA、自噬激活激酶1(ULK1)表达,激活ROS、ULK1/Atg13通路,从而诱导肝癌细胞自噬。另一种有效成分香附挥发油同样能够激活线粒体凋亡通路诱导肿瘤细胞的凋亡^[28]。李钰婷等^[29]发现香附茶多酚可显著提高D-半乳糖(500 mg/kg)诱导小鼠的SOD活力、还原性谷胱甘肽含量,降低蛋白质羰基含量,高剂量香附茶多酚干预后可降低MDA含量,提示香附茶多酚具有显著抗氧化作用。

2.1.6 枳壳 枳壳具有理气宽中、行滞消胀的功效,具有稳定血糖、抗氧化、抗炎、抑制肥胖等多种药理学活性。王思为等^[30]的研究发现枳壳提取物能降低CCl₄诱导的肝纤维化小鼠血清ALT和AST水平,减少肝脏炎症细胞浸润,降低肝脏炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-18(IL-18)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)mRNA、p-IKK α / β 和p-p65、NLRP3和cleaved caspase-1蛋白表达,抑制IkB α 蛋白降解,具有较好的抗肝纤维化作用。叶爱琴等^[31]的研究发现枳壳黄酮可升高金黄地鼠肝脏和脂肪中PPAR- α 和PPAR- γ 蛋白表达水平,从而降低其血清TG、TC、LDL-C、IL-6、TNF- α 水平、MDA含量,增强肝脏SOD活性。而当枳壳黄酮达到100 mg/(kg·d)浓度时,可降

低血清 ALT、AST、血糖水平。唐晓飞等^[32]发现枳壳中的另一种有效成分柚皮素亦能够改善 MAFLD 大鼠的脂质代谢,降低血清 ALT、AST 水平。石琬岚等^[33]使用柚皮素干预糖尿病肝损伤小鼠,发现其能改善空腹血糖水平、肝肾回声比值,并升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和白蛋白(ALB)水平。综上所述,枳壳中多种活性成分可通过不同的药理作用发挥保护肝脏的作用。

2.1.7 甘草 甘草具有补脾益气、缓急止痛、调和药性等功用。吴昊等^[34]发现甘草炮制雷公藤后,可减轻小鼠的肝毒性,推测其可能与调节脂肪酸代谢等通路机制有关。Wang XD 等^[35]研究发现利用透明质酸—甘草次酸琥珀酸酯缀合物纳米粒装载阿霉素,可形成透明质酸—甘草次酸琥珀酸酯缀合物/阿霉素纳米粒子,能够延长血液循环的时间,提高肝脏靶向效率,同时降低阿霉素的心脏毒性、肾毒性。Sun YQ 等^[36]研究发现与常见的脂质体相比,经甘草次酸(GA)修饰的脂质体具备更好的稳定性和负载能力,可靶向肝癌细胞发挥抑制肝癌细胞增殖的作用。不仅如此,GA 本身对于肝病治疗也有显著疗效,近年来的研究表明 GA 可通过 NF- κ B、p-38MAPK、HMGB1-TLR4、Nrf2/ARE 信号通路来抑制炎症细胞浸润、缓解肝脏损伤^[37-40]。朱胜楠等^[41]则使用甘草水提物干预雷公藤甲素致急性肝损伤的大鼠,发现其能减轻肝组织病理学变化程度,降低 ALT、AST、TNF- α 蛋白表达水平,提高 IL-10 蛋白表达。

2.2 柴胡疏肝散复方治疗肝病的作用机制

2.2.1 抗氧化作用 氧化应激是导致细胞和组织损伤的重要原因,提高肝细胞抗氧化能力可改善肝脏损伤。娄静等^[42]发现肝内胆汁淤积大鼠使用柴胡疏肝散后法尼酯衍生物 X 受体、核因子 E₂ 相关因子、血红素氧合酶 1 蛋白表达的表量显著升高,血清中 ALT、AST、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)水平明显降低,有效改善肝细胞肿胀、细胞核皱缩、肝组织炎性细胞浸润。其可能通过激活法尼酯衍生物 X 受体/核因子 E₂ 相关因子/抗氧化反应元件通路保护肝损伤。王香香等^[43]研究发现柴胡疏肝散可抑制线粒体过度自噬,可能与抑制 PTEN 诱导激酶 1/E3 泛素连接酶信号通路的激活有关。周青青等^[44]研究发现柴胡疏肝散能够降低

情志应激所致肝损伤小鼠肝脏组织中 MDA 含量和 4-羟基-壬烯醛、谷胱甘肽、花生四烯酸 15-脂加氧酶水平,减轻肝损伤所引起的脂质过氧化。

2.2.2 调节免疫作用 免疫调节紊乱促进多种肝病的发展,激活与调节机体免疫应答可阻遏多种肝病进程。霍瑞静等^[45]研究了柴胡疏肝散对乙型肝炎病毒(HBV)感染小鼠辅助性 T 细胞/调节性 T 细胞亚群失衡的作用,发现随着治疗剂量的增加,感染小鼠 HBV-DNA、HBV 病毒抗原乙肝核心抗原(HBcAg)水平、外周血免疫球蛋白 IgG、IgM 蛋白表达水平依次降低,同时肝脏 Th17/Treg 细胞亚群比值也随着治疗的剂量增多依次降低,逐渐接近正常对照小鼠的比值,肝组织坏死也得以改善。杜雅薇等^[46]观察柴胡疏肝散对束缚诱导的肝郁证大鼠的作用,发现对其血清免疫因子及脑单胺类递质均有一定调节作用,神经-内分泌-免疫网络中多组指标改善。张付民等^[47]研究发现柴胡疏肝散能够上调大鼠额叶环磷酸腺苷/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子信号通路以实现免疫调节。综上所述,柴胡疏肝散可通过调节免疫活性改善肝病。

2.2.3 抗炎作用 多种肝病的发生发展与炎症反应密切相关,调节或改善炎症反应平衡有利于防治肝病的发展。彭随风等^[48]的研究发现双歧杆菌三联活菌胶囊联合柴胡疏肝散治疗 MAFLD 大鼠可降低其 TNF- α 、IL-22、IL-18、IL-6 水平,并可改善脂代谢、糖代谢水平(胰岛素含量)。杨武斌等^[49]发现各剂量柴胡疏肝散能够不同程度地降低早期肝纤维化大鼠酪氨酸激酶 2(JAK2)、信号转导及转录激活因子 3(STAT3) mRNA 及蛋白的表达,抑制 JAK2/STAT3 信号通路的转导和激活,降低炎症反应,改善其 ALT、AST、血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平。周淑娟等^[50]同样发现柴胡疏肝散能通过调控 Notch 通路起到抑制炎症、改善肝纤维化的作用。综上,柴胡疏肝散可有效抑制炎症反应,从而改善肝损伤。

2.2.4 调节神经营养因子作用 神经营养因子具有促进神经元生长、发育、保护神经等多种功能。临床上,许多肝病如肝细胞癌患者易出现抑郁症状,神经功能紊乱,其神经营养因子水平较低,调节神经营养因子对改善肝病患者抑郁症状,提高治疗

积极性和生存质量具有重要意义。李瀚旻^[51-52]首次对左旋谷氨酸单钠(MSG)诱导的大鼠模型行肝大部切除,制备MSG-大鼠-肝再生模型,发现其神经-内分泌-免疫网络紊乱,严重抑制肝再生。赵宾宾等^[53]观察了柴胡疏肝散组方对MSG-大鼠-肝再生模型的影响,结果发现治疗组脑源性神经营养因子、血管内皮生长因子增多,血清TG、TC、LDL-C、胰岛素含量降低,HDL-C升高,其脂肪变性程度和肝脏结构紊乱程度均减轻,油红O染色分析结果提示其亦能改善肝脂肪变性程度。何顺勇等^[54]发现柴胡疏肝散能够提高新饱食分子蛋白1水平、降低成纤维细胞生长因子21水平,从而调节脂代谢、改善肝功能。此外,改善脑源性神经营养因子可缓解肝硬化患者精神抑郁和营养不良症状。

3 柴胡疏肝散治疗肝病的临床研究

3.1 乙型病毒性肝炎 2016年,世界卫生组织(WHO)发布的《2016—2021年全球卫生部门病毒性肝炎战略》中提到每年预计140万人死于肝炎病毒急性感染以及与肝炎有关的肝纤维化、肝癌,其中造成死亡的病毒中,HBV约占47%^[55]。如何更好地治疗乙型病毒性肝炎需要医疗工作者为之不断努力、探索和研究。崔敬等^[56]将100例气滞湿阻型慢性乙型肝炎(CHB)患者随机分为2组,每组各50例,对照组予以 α -干扰素(IFN- α)治疗,治疗组在对照组基础上加用柴胡疏肝散治疗,结果显示治疗组ALT、AST水平降低及患者生存质量评分(SF-36量表)提高幅度均大于对照组。陈少东等^[57]采用IFN- α 联合柴胡疏肝散治疗CHB肝郁脾虚证患者,与IFN- α 单药组和IFN- α 联合甘草酸二铵肠溶胶囊组相比,其ALT水平、HBV-DNA定量有效降低,治疗效果最为显著。

3.2 代谢相关脂肪性肝病 代谢相关脂肪性肝病在古籍中并未记载,但根据其发病特点及临床特征,大致可归属于“胁痛”“痞满”“肝着”“肝癖”等范畴。李军祥等^[58]认为MAFLD病位在肝、脾、胃、肾,其他脏腑亦可受累。雷叶静等^[59]将80例MAFLD患者随机分为治疗组和对照组,每组各40例,对照组予以多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,治疗组在对照组基础上加用柴胡疏肝散治疗,结果显示治疗组总有效率为92.5%,且在改善肝功能和血脂指标方面均优于对照组。谢维宁等^[60]采用柴胡疏肝散治疗肝郁脾虚型MAFLD患者,结果发现与安慰

剂组比较,其肝脏受控衰减系数及肝脏硬度值均有所降低,还可升高双歧杆菌及乳杆菌丰度,降低肠杆菌及肠球菌丰度。由于MAFLD与胰岛素抵抗密切相关,谭锐等^[61]收集了133例2型糖尿病合并MAFLD患者,发现柴胡疏肝散联合艾塞那肽可改善糖脂代谢,减少脂肪体积分数,改善肝功能,效果优于单用艾塞那肽治疗。

3.3 肝纤维化 肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化、肝癌的必经途径,中医学将肝纤维化归属于“积聚”“癥瘕”等范畴,柴胡舒肝散的功用与肝纤维化中医病机不谋而合。王伟杰等^[62]研究了300例肝纤维化患者,发现在常规保肝治疗基础上加用柴胡疏肝散可有效降低谷氨酰转移酶(GGT)、AST、ALT,提高白/球蛋白比值,减少血清肝纤维化标志物HA、IV-C、PCⅢ、层粘连蛋白含量,同时彩色多普勒超声检查显示肝门静脉直径、脾脏指数亦显著减小。苏全武等^[63]发现柴胡疏肝散可以改善肝纤维化患者胃动力障碍,提高血清总蛋白、ALB含量,同时有效降低TBIL、ALT、GGT、ALP含量、肝硬度值。

3.4 其他 柴胡疏肝散加减使用还可减小肝癌患者肿瘤体积、稳定病情,降低肝癌复发率,提高1年生存率^[64]。不仅如此,曹洪友等^[65]的研究还发现柴胡疏肝散可改善中晚期介入治疗后肝癌患者焦虑抑郁情绪,其焦虑抑郁量表的焦虑分量表、抑郁分量表均有下降。此外,柴胡疏肝散联合多烯磷脂酰胆碱治疗能降低酒精性脂肪性肝病造成的肝损伤,总有效率达91.11%^[66]。

4 总结与展望

近年来柴胡疏肝散治疗肝病的药理研究和临床研究均取得了一定进展和突破,在药理方面,初步探索了柴胡疏肝散多种成分以及复方抗氧化、免疫调节、抗炎、调节神经营养因子等机制,临床方面柴胡疏肝散单用或与其他药物联合使用,可有效治疗HBV、MAFLD、肝纤维化等多种肝病。但该类研究仍存在一定不足:一方面,单一的药效成分研究尤其是其重点作用机制研究是探讨柴胡疏肝散的药理基础,但总体药效并非某种单一药效成分所能涵盖。单药和配伍复方相比,如何达到更好的预期效果,目前作用机制仍不明确。另一方面,柴胡疏肝散复方药理研究中涉及抗氧化、免疫调节、抗炎等机制,彼此之间也关联成更复杂、庞大的网络,但

对各层面之间的关联性研究较为缺乏。在研究临床疗效时,仍缺乏多中心、大样本的循证医学研究。在今后的研究中,应进一步提高药理研究的全面性、深入性,临床研究的普遍性,挖掘柴胡疏肝散潜力,更好地防治肝脏疾病的发生发展。

参考文献

- [1] 邓中甲,李冀,连建伟. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:84.
- [2] 周步高,刘馥春,刘妙华,等. 论柴胡、芍药在柴胡疏肝散中的核心地位[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(1):101-105.
- [3] 薛文峰,刘长利,张淑华,等. 柴胡药材中的矿质元素与有效成分的相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(8):45-49.
- [4] 有曼,李瑞芳,高子涵,等. 柴胡皂苷 b2 对 LPS/GalN 诱导的小鼠急性肝损伤炎症和能量代谢的影响[J]. 中国中药杂志,2019,44(14):2966-2971.
- [5] 卢新兰,卢朝辉,曹琰,等. 柴胡皂甙 D 诱导肝癌细胞同时发生凋亡及类凋亡性细胞死亡. 西安交通大学学报:医学版[J]. 2020,41(6):966-971.
- [6] LIN X M, WU S D, WANG Q, et al. Saikosaponin-D reduces H2O2-induced PC12 cell apoptosis by removing ROS and blocking MAPK-dependent oxidative damage[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2016,36(8):1365-1375.
- [7] LU C N, YUAN Z G, ZHANG X L, et al. Saikosaponin a and its epimer saikosaponin d exhibit anti-inflammatory activity by suppressing activation of NF- κ B signaling pathway[J]. International Immunopharmacology, 2012,14(1):121-126.
- [8] 刘秀芳,詹雪晶,蔡光明,等. 小叶黑柴胡茎叶总黄酮对小鼠免疫性肝损伤的影响[J]. 中南药学,2011,9(2):89.
- [9] 赵丹萍,张建军,贺成,等. 基于代谢组学技术的白芍养血柔肝作用机制研究[J]. 中草药,2017,48(16):3412-3418.
- [10] 陈周明,李媛媛,陈青微. 芍药内酯苷和芍药苷对血虚肝郁证大鼠模型的影响及作用机制研究[J]. 新中医,2018,50(10):14-17.
- [11] 刘芬. 白芍总苷对急性化学性肝损伤小鼠的保护作用研究[J]. 中药药理与临床,2015,31(4):100-102.
- [12] 任敏霞,吴素香,詹淑玉,等. 白芍总苷及其所含主要成分芍药苷和芍药内酯苷对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中华中医药学刊,2020,38(5):244-247.
- [13] 于立恒,许静,李诚诚,等. 白芍总苷对急性肝损伤小鼠肝脏保护作用的研究[J]. 河南中医,2020,40(5):738-741.
- [14] 汪娇,蒋鹏,周建伟,等. 川陈皮素对非酒精性脂肪肝细胞的保护作用及 lncLSTR 的调控机制[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(6):1129-1137.
- [15] 杨超君,王跃武,周开珩. 川陈皮素防治肝缺血再灌注损伤的作用机制研究[J]. 中草药,2021,52(8):2343-2350.
- [16] 曾兵,廖柏鸿,周东耀,等. 陈皮醛素可体内抑制小鼠的肝纤维化[J]. 南方医科大学学报,2021,41(4):588-592.
- [17] 刘秀梅,张述伟,李燕. 川芎治疗心血管疾病作用机制的系统药理学研究[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(11):2382-2387.
- [18] 泥文娟,张书琦,王晓艳,等. 当归-川芎药对对脑缺血/再灌注损伤大鼠 JAK-STAT 信号通路的影响[J]. 中国药理学通报,2021,37(9):1305-1311.
- [19] 冯芮,彭成,周飞,等. 川芎化学成分及其抑制子宫平滑肌收缩作用(II)[J]. 中成药,2021,43(11):3032-3037.
- [20] 李梦君,乔战科,张燕平,等. 刘向哲治疗月经性偏头痛经验[J]. 湖南中医杂志,2022,38(3):52-54.
- [21] 刘洁,冯梦晗,杨晓芹,等. 川芎化学成分研究[J]. 中药材,2022,42(4):854-858.
- [22] 刘颖,李花,刘旺华,等. 川芎对 D-半乳糖衰老模型小鼠的抗衰老作用研究[J]. 湖南中医杂志,2021,37(2):147-149.
- [23] 郭俊霞,王晓宇,李青苗,等. 川芎药材商品规格等级标准研究[J]. 时珍国医国药,2021,32(2):463-467.
- [24] 郭玲,李惠珍,魏亚君. 阿魏酸对大鼠肝纤维化过程中肝细胞的保护作用及其可能机制[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(4):357-361.
- [25] 饶文婷,罗尚菲,张雅心,等. 阿魏酸对高脂血症小鼠肝脂肪变性及肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验动物学报,2020,28(1):36-42.
- [26] 林小钦,熊克宫,刘邦,等. 竹节香附素 A 对 HepG2 细胞缺氧诱导因子-1 α 基因和蛋白表达的影响[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(15):2369-2372.
- [27] 赵利,马向明,王瑛,等. 竹节香附素 A 通过 ULK1/Atg13 及 ROS 途径调控肝癌细胞自噬的作用研究[J]. 疑难病杂志,2020,19(10):999-1004.
- [28] 宋必卫,杨轶安. 香附挥发油诱导 A549 细胞凋亡作用[J]. 浙江工业大学学报,2019,47(1):92-97.
- [29] 李钰婷,占心倩. 香附茶多酚方剂的抗氧化作用实验研究[J]. 山西医药杂志,2018,47(7):742-745.
- [30] 王思为,蓝天,郑芳,等. 衢枳壳提取物对 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠肝脏炎症及 NF- κ B/NLRP3 炎症性通路的影响[J]. 中国中药杂志,2021,46(6):1474-1479.
- [31] 叶爱琴,蒋剑平,李润,等. 衢枳壳黄酮对高脂血症金黄地鼠降血脂作用及其机制研究[J]. 中国现代应用药学,2020,37(16):1938-1946.
- [32] 唐晓飞,钟梦菊,沈海娟. 柚皮素脂质体对非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质代谢的影响及机制研究[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(3):328-331.
- [33] 石婉岚,黄娟,李映莹,等. 柚皮素对糖尿病肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国新药与临床杂志,2019,38(7):427-432.
- [34] 吴昊,于小红,马光朝,等. 基于 LC-MS 的甘草炮制雷公藤降低肝毒性的代谢组学研究[J]. 中草药,2020,51(21):5501-5508.
- [35] WANG X D, GU X Q, WANG H M, et al. Enhanced delivery of doxorubicin to the liver through self-assembled nanoparticles formed via conjugation of glycyrrhetic acid to the hydroxyl group of hyaluronic acid[J]. Carbohydr Polym, 2018,195:170-179.
- [36] SUN Y Q, DAI C M, YIN M L. Hepatocellular carcinoma-targeted

- ted effect of configurations and groups of glycyrrhetic acid by evaluation of its derivative-modified liposomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1621-1632.
- [37] WANG Q, SONG G C, WENG F Y, et al. Hepatoprotective effects of glycyrrhetic acid on lithocholic acid-induced cholestatic liver injury through choleretic and anti-inflammatory mechanisms[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 881231.
- [38] YANG G L, ZHANG L, MA L, et al. Glycyrrhetic acid prevents acetaminophen-induced acute liver injury via the inhibition of CYP2E1 expression and HMGB1-TLR4 signal activation in mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2017, 50: 186-193.
- [39] LI Z, FENG H H, WANG Y, et al. Rosmarinic acid protects mice from lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting MAPKs/NF- κ B and activating Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 67: 465-472.
- [40] WANG G W, ZHANG X L, WU Q H, et al. The hepatoprotective effects of *Sedum sarmentosum* extract and its isolated major constituent through Nrf2 activation and NF- κ B inhibition[J]. *Phyto-medicine*, 2018, 53: 263-273.
- [41] 朱胜楠, 张靖, 谭亲友, 等. 甘草水提物对雷公藤甲素致大鼠急性肝损伤的改善作用及其体内 IL-10、TNF- α 水平的影响[J]. *中国药房*, 2019, 30(2): 216-220.
- [42] 姜静, 赵雷, 朱岩洁, 等. 柴胡疏肝散调控 FXR/Nrf2/ARE 通路对肝内胆汁淤积大鼠肝损伤的保护作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(20): 5610-5616.
- [43] 王香香, 王煜姣, 李莉, 等. 基于线粒体自噬及 Pink1/Parkin 信号通路探讨柴胡疏肝散治疗功能性消化不良大鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(2): 45-51.
- [44] 周青青, 吴燕萍, 栗原博, 等. 柴胡疏肝散对情志应激致小鼠肝损伤的保护作用[J]. *药学报*, 2021, 56(11): 2968-2976.
- [45] 霍瑞静, 张翠丽, 李静, 等. 柴胡疏肝散对 HBV 感染小鼠 Th17/Treg 细胞亚群失衡的逆转作用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(14): 2129-2133.
- [46] 杜雅薇, 王玉来, 尹岭, 等. 柴胡疏肝散对肝郁证模型大鼠行为学及血液 ACTH、CORT 的影响[J]. *北京中医药大学学报: 中医临床版*, 2010, 17(2): 1-3.
- [47] 张付民, 刘俊. 柴胡疏肝散调节大鼠额叶环磷酸腺苷/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子信号通路发挥抗抑郁作用研究[J]. *安徽医药*, 2020, 24(4): 646-650.
- [48] 彭随风, 时昭红, 张书, 等. 益生菌联合柴胡疏肝散治疗大鼠非酒精性脂肪肝的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(9): 1098-1102.
- [49] 杨武斌, 唐金凤, 米本中. 柴胡疏肝散对早期肝纤维化大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *癌变·畸变·突变*, 2022, 34(3): 200-205.
- [50] 周淑娟, 陈岩岩, 李铮, 等. 柴胡疏肝散调控 Notch 通路抑制慢性脂肪性肝炎大鼠肝纤维化的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(10): 57-64.
- [51] LI H M, GAO X, YANG M L, et al. Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation of TGF- β 1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate-liver regeneration rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(19): 2823.
- [52] 李瀚晏. 中医药调控肝再生的基础与临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 1927.
- [53] 赵宾宾, 龙清华, 王平, 等. 柴胡疏肝散对 MSG-大鼠-肝再生模型肝脏损伤和抑郁症脑区神经营养因子的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(12): 2833-2837.
- [54] 何顺勇, 陈朝元, 黄剑锋, 郑琳, 林燕玉, 李玉龙. 柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝的治疗效果及机制探讨[J]. *华北理工大学学报: 医学版*, 2022, 24(3): 221-225.
- [55] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021[M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [56] 崔敬, 庄国柱. 柴胡疏肝散治疗气滞湿阻型慢性乙型肝炎的临床疗效及对血清中 IL-17 和 IL-10 的影响[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(9): 57-60.
- [57] 陈少东, 张利敏, 王瑶瑶, 等. α -干扰素联合柴胡疏肝散治疗慢性乙型肝炎的临床观察及对 TNF- α 、IL-6 的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(17): 1716-1720.
- [58] 李军祥, 陈諒, 王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(11): 805-811.
- [59] 雷叶静, 王玲玲, 叶小丹, 等. 柴胡疏肝散加减联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(15): 24-28.
- [60] 谢维宁, 彭红兵, 李烨, 等. 柴胡疏肝散对肝郁脾虚型非酒精性脂肪肝患者的临床疗效及肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(3): 129-137.
- [61] 谭锐, 邓子如, 丁小花, 等. 柴胡疏肝散联合艾塞那肽对非酒精性脂肪肝患者磁共振全肝脂肪定量指标的影响[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(13): 1998-2001.
- [62] 王伟杰, 席岳, 尚立芝, 等. 柴胡疏肝散对肝纤维化患者肝功能、肝纤维化标志物及肝脾超声指标的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 166-169.
- [63] 苏全武, 吴红红, 徐如龙, 等. 柴胡疏肝散加减治疗肝硬化患者伴胃动力障碍的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(4): 919-921.
- [64] 燕腾飞, 曹志群, 姚姗姗, 等. 柴胡疏肝散加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(7): 1357-1361.
- [65] 曹洪友, 丁凤娇. 柴胡疏肝散对中晚期肝癌患者介入治疗后焦虑、抑郁及血清 Hcy、5-HT 的影响[J]. *现代中医药*, 2020, 40(7): 83-86.
- [66] 翟雪梅. 柴胡疏肝散在酒精性脂肪肝患者中的应用价值探究[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(23): 3817-3819.

(收稿日期: 2023-10-18)

[编辑: 徐霜俐]