

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250126

中药逆转肝纤维化的分子机制

郭晓玲, 贾战生, 张 静

西安国际医学中心医院感染肝病科, 西安 710100

通信作者: 贾战生, jiazsh5837@126.com (ORCID: 0009-0009-6743-9927)

摘要: 肝纤维化是许多慢性肝病进展为肝硬化的中间环节, 虽然目前尚未研发出能被广泛接受和有效的化学或生物制剂来逆转肝纤维化, 但其在中药治疗方面已取得了巨大的进步。本文对不同草药提取物、单味中药、中成药逆转肝纤维化的分子机制进行了阐述, 包括抑制肝脏炎症、抗脂质过氧化损伤、抑制肝星状细胞活化和增殖、调节促纤维化因子的合成和分泌、调节合成和细胞外基质的降解等5个方面, 以期在未来治疗肝纤维化提供更精准的选择。

关键词: 肝纤维化; 抗肝纤维化药(中药); 药理作用分子作用机制

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(8230081752)

Molecular mechanisms of traditional Chinese medicine in reversing liver fibrosis

GUO Xiaoling, JIA Zhansheng, ZHANG Jing

Department of Infectious Diseases and Hepatology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China

Corresponding author: JIA Zhansheng, jiazsh5837@126.com (ORCID: 0009-0009-6743-9927)

Abstract: Liver fibrosis is the intermediate stage in the progression of many chronic liver diseases to liver cirrhosis, and although there is still a lack of widely accepted and effective chemical or biological agents for reversing liver fibrosis, significant progress has been made in the treatment of liver fibrosis with traditional Chinese medicine. This article elaborates on the molecular mechanisms of different herbal extracts, a single Chinese herb, and Chinese patent drugs in reversing liver fibrosis, such as inhibiting liver inflammation, exerting an effect on lipid peroxidation damage, inhibiting the activation and proliferation of hepatic stellate cells, regulating the synthesis and secretion of pro-fibrogenic factors, and regulating the synthesis and degradation of extracellular matrix, in order to provide more precise options for the treatment of liver fibrosis in the future.

Key words: Hepatic Fibrosis; Anti-Hepato Fibrosis Agents (TCD); Molecular Mechanisms of Pharmacological Action

Research funding: National Natural Science Foundation of China Young Scientist Fund (8230081752)

肝纤维化是许多慢性肝病进展为肝硬化、肝癌的中间环节。肝纤维化的形成是由于多种病因导致炎症免疫细胞募集, 从而驱动肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的一种复杂的病理过程。肝纤维化具有组织学上的可逆性, 而肝硬化逆转则较为困难^[1]。目前对肝纤维化的治疗仍是以病因治疗为主, 但仅从病因方面进行治疗有其局限性, 并不能彻底抑制炎症, 因此逆转纤维化是慢性肝

病继续进展的重要治疗措施。尽管目前尚未研发出能被广泛接受和有效的化学或生物制剂来逆转肝纤维化^[2], 但中药在临床上已被广泛用于治疗肝纤维化, 且效果佳, 虽其作用机制尚未完全阐明^[3], 但我国在中医药方面已有了很大的进展与突破。大量的临床证据显示, 草药提取物、单味中药、中成药等对于抗肝纤维化方面有着多靶点、多通路的优势。本文就近年来国内外对于中药逆转肝纤维化的分子机制相关研究进行综述。

1 肝纤维化形成机制

肝纤维化的形成是一种复杂的病理过程,是各种原因造成的肝损伤致使ECM沉淀的结果^[4]。在正常情况下,HSC位于窦周隙(Disse间隙),且显示出静止表型^[1]。当肝脏受损时,肝脏Kupffer细胞、肝窦内皮细胞及损伤的肝细胞会分泌大量的炎性细胞因子,包括转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等。随后这些细胞因子通过旁分泌的方式活化HSC,同时,活化的HSC自身也会产生细胞因子,使得TGF- β 等细胞因子的水平上调,从而通过自分泌的方式激活HSC。被激活的HSC转变为肌成纤维细胞并表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),在组织修复部位迁移,并分泌大量ECM,以加速纤维化的进程^[5]。被激活的HSC还具有增殖、收缩性和趋化性等特性^[6]。从肝脏大体上来看,肝纤维化的特征是由过多的ECM沉积最终形成纤维瘢痕,从而破坏正常肝组织的结构使肝细胞丧失正常的生理功能,最终导致肝硬化、肝衰竭,甚至肝细胞癌^[7]。

2 抗肝纤维化分子机制

根据发病机制,抗纤维化的治疗主要分为去除刺激性肝损伤因素和逆转肝纤维化两个方面。去除刺激性肝损伤因素主要包括抗病毒、停用引起肝损伤的药物、戒酒、清淡饮食、减肥、免疫抑制剂等针对不同病因的治疗。逆转肝纤维化的机制包括抑制肝脏炎症、抗脂质过氧化损伤、抑制HSC活化和增殖、调节促纤维化因子的合成和分泌、调节合成和ECM的降解,其中以下调HSC的活化和促进基质降解机制为主^[8](图1)。

2.1 抑制肝脏炎症 炎症是肝纤维化发生的重要因素。当肝脏受损时,中性粒细胞通常被招募到受损的肝脏中,作为第一反应者清除凋亡的肝细胞,其本身具有强烈的促炎效应^[9]。同时,受损的肝脏会产生大量的炎性物质,从而进一步破坏肝细胞^[10]。在炎症的不断刺激下,受损的肝脏又不断进行修复,即肝损伤和修复会重复进行,从而导致肝内结缔组织的产生,进而发展到肝纤维化甚至肝硬化。大量体外和体内实验也证实了促炎环境可促进HSC的直接激活。氧化苦参碱是主要从豆科植物苦参和苦豆子中提取的生物碱,具有抗炎特性。Zhao等^[11]发现,其可以有效地减轻四氯化碳(CCl_4)诱导的肝纤维化,这可能与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)及其下游促炎细胞因子的表达有关。金银花属于一种味甘、性寒的植物,具有抗炎、抗菌的作用;连翘草属于板蓝根科植物,是一种性微寒、微苦的草药,具有清热解毒、疏散风热等功效。研究^[12]发现上述两种植物同样可逆转 CCl_4 诱导的肝纤维化,其主要是通过抑制环氧化酶2以减轻肝纤维化的程度。环氧化酶2是一种被各种炎症因子激活的酶,通过抑制该酶可达到抑制炎症因子的作用。软肝颗粒是一种常见的抗纤维化中成药,由枳壳、茯苓、鳖甲、穿山甲、三七、桃仁、丹参、五味子、当归、牛地黄、黄芪、叶下珠等药物组成,全方集补虚清热、活血化瘀之功于一身。有研究^[13]显示,软肝颗粒可通过改善肝功能、病理学及降低纤维化标志物表现出抗肝纤维化活性。其通过抑制PI3K-Akt信号通路的激活以调节嘧啶代谢,同时通过调节线粒体形态改善氧化应激和炎症反应,从而减轻肝纤维化。有部分实验研究发现治疗其他系统的中成药同样具有软肝作用。例如:Kim等^[14]实验发现将抗风湿药金诺芬用于硫代乙酰胺或 CCl_4 诱导的肝纤维化,可显著抑制肝纤维化

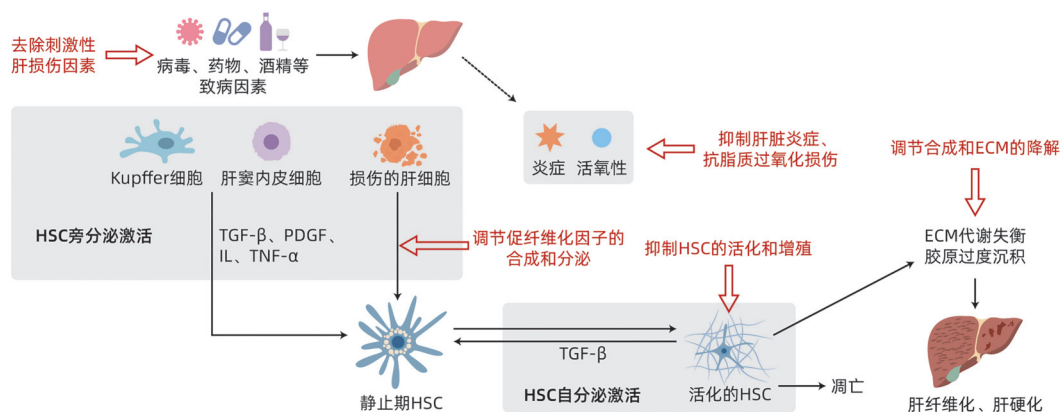


图1 肝纤维化形成过程及其抑制途径

Figure 1 The forming process of liver fibrosis and its inhibitory pathways

的进展,其潜在机制是金诺芬通过抑制胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白的活性并立即诱导氧化爆发,从而抑制NOD样受体蛋白3炎性小体的活化,最终导致巨噬细胞中IL-1 β 分泌减少和诱导细胞焦亡。六味地黄丸主要用于滋阴养肾,由熟地黄、山茱萸、干山药、泽泻、茯苓、丹皮组成,对肾纤维化具有较好的疗效,提示六味地黄丸对纤维化病变具有一定作用,有研究^[15]发现此药可通过抑制巨噬细胞的激活来降低CD68、促炎症因子及趋化因子的表达,进而发挥抗肝纤维化的作用。

2.2 抗脂质过氧化损伤 病毒、酒精、胆汁积聚、脂质积聚等多种因素都可能导致活性氧的产生,以及降低机体清除活性氧的能力,从而导致氧化应激^[16],严重的氧化应激会引起细胞衰老,衰老的肝细胞显著增加HSC的活化和促纤维化分子的表达。有研究^[17]发现,在衰老的肝细胞中上调的抗氧化调节因子核因子2相关因子(nuclear factor 2-related factor, Nrf2)与共培养的HSC激活有关。此外,在受伤的肝脏中,凋亡的肝细胞、活化的Kupffer细胞及产生的中性粒细胞会促进HSC活化,从而产生活性氧^[18],故抗氧化剂和自由基清除是逆转肝纤维化的重要机制。柚皮素是柚皮苷的苷元,具有清除自由基、抗氧化的能力,在CCl₄诱导的小鼠模型中,已证实其可通过抑制NF- κ B、TGF- β /Smad3和JNK-Smad3途径,防止肝脏炎症、坏死和纤维化^[19]。同时苯醌衍生物作为活性氧清除分子,可以降低由过量活性氧引起的肝损伤标志物和脂质过氧化水平。Miao等^[20]使用硫代乙酰胺诱导的小鼠模型中揭示了苯醌衍生物在细胞水平上潜在的抗纤维化活性,发现其主要通过调节TLR4-CD14信号通路抑制细胞中半胱氨天冬酶原-1和IL-1 β 的表达,并抑制激活的人肝星状细胞系(LX-2)中抗凋亡蛋白FLIP(弗氏抑制蛋白)和XIAP(X连锁凋亡抑制蛋白)的表达来实现。红树莓已被发现可以减弱氧化应激,主要是因为其富含生物活性成分。有研究^[21]发现,红树莓提取物通过调节半胱氨酸天冬酶/聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶、Nrf2/血红素加氧酶-1和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)途径有效地消除了细胞内的氧化损伤,并减少了蛋白质的羰基化,进而去除氧化应激并缓解HSC的活化。玉郎伞是一种甘苦、味辛而性平的药物,归肝经,有消痰消肿、补虚凝神的作用。有学者^[22]分析了玉郎伞对CCl₄诱导的肝纤维化大鼠模型的影响,结果发现玉郎伞可减少自由基、抑制脂质过氧化和通过下调相关基因的表达来加速ECM降解,进而达到更好的疗效。实验发现无论是草药提取物还是单味中药,通过减弱氧化应激

来抗纤维化的同时对于肝脏炎症也有所减轻,因此同样的药物可通过多靶点来发挥作用,这对于临床中成药的研制具有一定参考价值。

2.3 抑制HSC的活化和增殖 持续性肝损伤可激活HSC,而HSC是肝脏瘢痕形成的主要来源之一。HSC分为4种不同的表型,即静止、活化、灭活和衰老,每一种表型在肝纤维化中都起着关键作用。活化的HSC丧失了贮存脂肪微粒的能力,并向肌成纤维细胞转分化。从而产生大量的促炎因子、促纤维化细胞因子及ECM,并导致肝纤维化。衰老的HSC表现为胶原蛋白的生成和增殖降低。因此,抑制HSC活化和增殖、诱导衰老可能是对抗肝纤维化进展的保护机制^[23]。咖啡因属黄嘌呤生物碱化合物,是一种中枢神经兴奋剂。Wang等^[24]对咖啡因可以抑制HSC激活的假设进行了验证,研究中发现咖啡因可能是通过HSC中的腺苷A2A受体来抑制cAMP/PKA/CREB信号通路从而发挥作用。金莲花是一种异喹啉生物碱,其从金莲(毛茛科)的花中分离出来。研究者发现金莲花显著降低了CCl₄诱导的SD大鼠的肝损伤和胶原沉积。此外,还发现此提取物通过下调自噬的主要蛋白LC3-II/LC3-I、Beclin-1和p62的比例来抑制大鼠HSC的自噬,从而减少胶原的形成^[25]。莪术醇亦称姜黄烯醇,是从中药莪术挥发油中分离的具有抗癌作用的主要活性成分。有研究^[26]表明莪术醇是通过抑制HSC增殖,促进其凋亡来减少胶原蛋白的形成,且深入研究发现莪术醇与调控miR-125b/NLRP3信号通路的活动有关。扶正化瘀由丹参、虫草菌丝、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子6味中药组成,是国内临床常用的肝纤维化中成药。邢心睿^[27]运用网络药理学与多种组学结合的方法,发现扶正化瘀方可能是通过调控HIF-1、PI3K-Akt、FoxO和趋化因子等多种信号通路抑制HSC的活性。实验结果表明方中二氢丹参酮I、五味子乙素、丹酚酸A等均可以显著降低HSC的活性,其中二氢丹参酮I的抑制活力最强,其在体外对信号转导和转录激活因子3、肿瘤抑制因子p53具有靶向性抑制作用,从而降低肝纤维化的程度。五味子乙素、丹酚酸A和山柰酚可直接与PPAR- γ 结合,降低HSC的活力,发挥抗纤维化作用。另外,扶正化瘀对自然杀伤细胞的功能有正向调节作用,可通过增强自然杀伤细胞与HSC表面分子NKG2D-RAE-1的直接接触途径抑制HSC的活化,从而发挥抗肝纤维化的作用^[28]。HSC可转变为肌成纤维细胞并分泌大量ECM,所以HSC是肝纤维化形成过程中最重要且最主要的环节,若通过研究发现中药可直接抑制

HSC 活化或增殖、诱导衰老,这对于抗肝纤维化将成为重要的里程碑。

2.4 调节促纤维化因子的合成和分泌 某些细胞因子对于肝纤维化的形成有着重要作用。通常,这些细胞因子与特定的细胞表面受体结合,从而启动细胞内信号级联,以修饰基因来发挥生物学效应。在既往数十年的研究中,已确定了许多与肝纤维化发病机制相关的细胞因子。与疾病发生或进展有关且最突出的代表性细胞因子包括TGF- β 、IL、TNF- α 、PDGF等,其中TGF- β 是已知的最强促肝纤维化因子,是重要的肝纤维化治疗靶标^[29]。黄烷酮类化合物中含有槲皮素、木犀草素、山柰酚和异鼠李素。目前,已有报道称其可以治疗慢性炎症,防止细菌滋生,预防肝癌,治疗急性肝损伤。此外,还具有抑制HSC增殖、诱导HSC凋亡和预防纤维化的作用。Lin等^[30]评估了黄烷酮对肝纤维化大鼠的治疗效果,研究结果表明,黄烷酮类化合物是通过阻断TGF- β /T β R/Smad途径抑制上皮-间质转化来减轻CCl₄诱导的肝纤维化。越橘中的植物化学物质具有丰富的药理价值,可能在治疗肝病方面发挥重要作用。Zhang等^[31]研究发现越橘花青素可以减轻CCl₄诱导的大鼠肝纤维化,减少胶原蛋白的聚集和产生,其主要机制是促进肝实质细胞增殖并抑制TGF- β /Smad/ERK信号通路相关基因的表达。可见TGF- β 在肝纤维化中发挥着重要的作用,如果能合理调控TGF- β 及其相关受体,则可更好地发挥治疗肝纤维化的作用。辣椒素是红辣椒中的主要生物活性物质,由辣椒果实中的香草胺和支链脂肪酸合成。对于CCl₄所诱导的肝纤维化小鼠模型,辣椒素在其体外均能减轻肝损伤和肝纤维化,其机制是辣椒素通过靶向Notch信号通路抑制M1型巨噬细胞分泌TNF- α ,从而减轻肝纤维化。其中Notch受体主要表达于免疫细胞表面,Notch信号通路的激活可能诱导炎症反应和组织损伤^[32]。柴胡皂苷D来源于伞形科植物柴胡及狭叶柴胡等的干燥根,具有抗病毒、抗炎、抗肝损伤作用。黄祎等^[33]研究表明,高剂量柴胡皂苷D能够显著降低大鼠血清ALT、AST水平,并且可减少TNF- α 、IL-1 β 和IL-18等促进肝纤维化的炎症因子的表达,降低肝纤维化程度,从而减轻肝细胞损伤、改善肝功能。综上,调节促纤维化因子的合成和分泌在逆转肝纤维化中发挥着重要作用;此外,由于TGF- β 是最强的促肝纤维化因子,因此有关其抑制方面的研究对于逆转肝纤维化同样有着重要意义。

2.5 调节合成和ECM的降解 ECM是一种由胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋白、蛋白多糖构成的不溶性结构,同

时也含有一系列的生长因子和ECM酶。肝脏受到损伤后,由胶原蛋白I、III和纤连蛋白构成的纤维状胶原蛋白影响基质的沉积。ECM的这种定量和定性的变化会影响基质的微环境。因此,ECM的沉积影响门静脉血流和肝细胞之间正常的代谢交换,从而导致疾病的进一步进展^[34],故抑制ECM的形成或有效地降解ECM则能够很好地改善肝纤维化程度。蒙古山萝卜是蒙古治疗肝病独特的药用植物,从该味药提取的总黄酮对肝纤维化具有很好的预防作用。其可能通过PPAR、ECM受体相互作用通路中关键蛋白FABP(脂肪酸结合蛋白)和vWF(血管假性血友病因子)的抑制来降低肝组织中 α -SMA、I型胶原蛋白的含量以减轻肝纤维化^[35]。柔肝方主要成分为淫羊藿苷、绿原酸、丹酚酸B、黄芪甲苷、芒柄花黄素、丹参酮II A、苦参碱和氧化苦参碱。李茜等^[36]实验结果显示,各剂量柔肝方均可通过调节 α -SMA、I型胶原蛋白、TGF- β 1和纤维化蛋白的表达来减少小鼠肝脏的胶原沉积,提示柔肝方可抑制HSC的活化,其机制可能与调节纤维化蛋白表达有关。柔肝方中的丹酚酸B可能是抗肝纤维化作用的主要物质,其主要是通过抑制HSC激活生物标志物(α -SMA和I型胶原)的表达、抑制HSC的活化和胶原的沉积以减轻肝纤维化的发生^[37]。环黄芪醇属于三萜皂苷类化合物,主要由黄芪甲苷的水解所获得。吴红雁等^[38]应用环黄芪醇治疗CCl₄诱导的肝纤维化小鼠,发现环黄芪醇不仅能改善肝功能,还可显著降低肝组织中I型胶原蛋白和 α -SMA水平,减轻肝纤维化损伤。Guo等^[39]研究发现,在当归补血汤中,黄芪甲苷I同样具有降低肝组织中胶原沉积的功效。Sun等^[40]发现,扶正化瘀的活性成分在体外对LX-2的活化和人肝窦内皮细胞的增殖具有很强的抑制作用,从而能够减轻肝胶原沉积,改善肝窦毛细血管化。

3 总结与展望

病毒、药物、毒物、肥胖、酗酒、胆汁淤积及自身免疫等多种因素均可引起肝纤维化的发生发展。目前,对肝纤维化的治疗仍存在很大的局限性,但大量研究发现多种草药提取物、单味中药、中成药等在抗肝纤维化治疗方面具有多靶点、多途径的优势,同时部分中成药已得到专家认可并应用于临床,表明国内外对于中医药方面研究已有跨越式的进步。为了更好地缓解肝脏炎症、减少ECM沉积、改善患者预后,应在去除病因的基础上,对肝纤维化形成的各个环节进行深入研究。探究不同环节的发生机制,才能更加准确地寻找药物治疗的靶点,

采用药物协同作用进行综合性、互补性的治疗,以实现多途径抗肝纤维化作用。未来可能会研发出更多中药和西药来调节肝纤维化的不同阶段,做到精准治疗,才能减少不良反应及并发症的发生,使肝纤维化或肝硬化患者获益。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郭晓玲负责文献检索,撰写论文;张静负责拟定文章思路;贾战生负责指导及最终定稿。

参考文献:

- [1] CHANG ML, YANG SS. Metabolic signature of hepatic fibrosis: From individual pathways to systems biology[J]. Cells, 2019, 8(11): 1423. DOI: 10.3390/cells8111423.
- [2] Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice (2019) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007. 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007.
- [3] LI YW, LU YR, NIAN MZ, et al. Therapeutic potential and mechanism of Chinese herbal medicines in treating fibrotic liver disease [J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(9): 643-657. DOI: 10.1016/S1875-5364(23)60443-1.
- [4] DAWOOD RM, EL-MEGUID MA, SALUM GM, et al. Key players of hepatic fibrosis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(10): 472-489. DOI: 10.1089/jir.2020.0059.
- [5] KIM HY, SAKANE S, EGUILEOR A, et al. The origin and fate of liver myofibroblasts[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024, 17(1): 93-106. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.09.008.
- [6] DEL CAMPO JA, GALLEGO P, GRANDE L. Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies[J]. World J Hepatol, 2018, 10(1): 1-7. DOI: 10.4254/wjh.v10.i1.1.
- [7] SUN MX, KISSELEVA T. Reversibility of liver fibrosis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(Suppl 1): S60-S63. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.015.
- [8] SHAN L, LIU ZN, CI LL, et al. Research progress on the anti-hepatic fibrosis action and mechanism of natural products[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105765. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105765.
- [9] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166. DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7.
- [10] SIMBRUNNER B, VILLESEN IF, KÖNIGSHOFER P, et al. Systemic inflammation is linked to liver fibrogenesis in patients with advanced chronic liver disease[J]. Liver Int, 2022, 42(11): 2501-2512. DOI: 10.1111/liv.15365.
- [11] ZHAO HW, ZHANG ZF, CHAI X, et al. Oxymatrine attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis via modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF-β1 signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36: 249-255. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.040.
- [12] ZHANG JB, JIN HL, FENG XY, et al. The combination of *Lonicerae Japonicae Flos* and *Forsythiae Fructus* herb-pair alleviated inflammation in liver fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 984611. DOI: 10.3389/fphar.2022.984611.
- [13] SHANG X, YUAN H, DAI L, et al. Anti-liver fibrosis activity and the potential mode of action of Ruangan Granules: Integrated network pharmacology and metabolomics[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 754807. DOI: 10.3389/fphar.2021.754807.
- [14] KIM HY, CHOI YJ, KIM SK, et al. Auranofin prevents liver fibrosis by system Xc-mediated inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 824. DOI: 10.1038/s42003-021-02345-1.
- [15] WANG XM, CUI YQ, WANG J, et al. Liuwei Dihuang pills attenuates liver fibrosis by inhibiting macrophage activation in CCl₄ induced liver injury[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2017, 33(1): 65-68. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0065. 王学敏, 崔亚钦, 王静, 等. 六味地黄丸抑制巨噬细胞激活抗肝纤维化作用机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 65-68. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0065.
- [16] LI Z, ZHU JF, OUYANG H. Progress on traditional Chinese medicine in improving hepatic fibrosis through inhibiting oxidative stress[J]. World J Hepatol, 2023, 15(10): 1091-1108. DOI: 10.4254/wjh.v15.i10.1091.
- [17] YU HY, JIANG X, DONG FY, et al. Lipid accumulation-induced hepatocyte senescence regulates the activation of hepatic stellate cells through the Nrf2-antioxidant response element pathway[J]. Exp Cell Res, 2021, 405(2): 112689. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112689.
- [18] DHAR D, BAGLIERI J, KISSELEVA T, et al. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(2): 96-108. DOI: 10.1177/1535370219898141.
- [19] KONG R, WANG N, LUO H, et al. Hesperetin Mitigates bile duct ligation-induced liver fibrosis by inhibiting extracellular matrix and cell apoptosis via the TGF-β1/Smad pathway[J]. Curr Mol Med, 2018, 18(1): 15-24. DOI: 10.2174/1566524018666180608084947.
- [20] MIAO Y, WU YL, JIN YJ, et al. Benzoquinone derivatives with antioxidant activity inhibit activated hepatic stellate cells and attenuate liver fibrosis in TAA-induced mice[J]. Chem Biol Interact, 2020, 317: 108945. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.108945.
- [21] WU TH, WANG PW, LIN TY, et al. Antioxidant properties of red raspberry extract alleviate hepatic fibrosis via inducing apoptosis and transdifferentiation of activated hepatic stellate cells[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112284. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112284.
- [22] GUO YJ, LIANG XM, MENG MY, et al. Hepatoprotective effects of Yulansan flavone against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatic fibrosis in rats[J]. Phytomedicine, 2017, 33: 28-35. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.07.005.
- [23] JANGRA A, KOTHARI A, SARMA P, et al. Recent advancements in antifibrotic therapies for regression of liver fibrosis[J]. Cells, 2022, 11(9): 1500. DOI: 10.3390/cells11091500.
- [24] WANG Q, DAI XF, YANG WZ, et al. Caffeine protects against alcohol-induced liver fibrosis by dampening the cAMP/PKA/CREB pathway in rat hepatic stellate cells[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(2): 340-352. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.012.
- [25] BAI FC, HUANG QF, NIE JL, et al. Trolline ameliorates liver fibrosis by inhibiting the NF-κB pathway, promoting HSC apoptosis and suppressing autophagy[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(2): 436-446. DOI: 10.1159/000485009.
- [26] WANG JH, GUO XH, ZHENG BW, et al. Mechanism of curcumin against liver fibrosis based on miR-125b/NLRP3 signaling pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(11): 95-99. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.11.023. 王佳慧, 郭新华, 郑博文, 等. 基于miR-125b/NLRP3信号通路探讨姜黄素抗肝纤维化的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 95-99. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.11.023.
- [27] XING XR. Multi-target based mechanism investigation of Fuzheng Huayu Formula in treating liver fibrosis[D]. Shanghai: Naval Medical University, 2019. 邢心睿. 扶正化瘀方抗肝纤维化的网络多靶标作用机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [28] SUN X, PING DB, PENG Y, et al. Fuzheng Huayu Fang enhances the anti-liver fibrosis mechanism of action of NK cells to kill and activate liver stellate cells[C]//Proceedings of the Thirteenth National Academic Conference on Integrated Traditional Chinese Medicine

- and Western Medicine for Digestive System Diseases. 2019: 274-275. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.016545.
- 孙鑫, 平大冰, 彭渊, 等. 扶正化瘀方通过增强NK细胞杀伤活化肝星状细胞的抗肝纤维化作用机制[C]//第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集. 2019: 274-275. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.016545.
- [29] ACHARYA P, CHOUHAN K, WEISKIRCHEN S, et al. Cellular mechanisms of liver fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 671640. DOI: 10.3389/fphar.2021.671640.
- [30] LIN YC, LUO HY, WANG X, et al. Flavanones from *Sedum sarmentosum* bunge alleviate CCl₄-induced liver fibrosis in rats by targeting TGF- β 1/T β R/Smad pathway in turn inhibiting epithelial mesenchymal transition[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 3080837. DOI: 10.1155/2018/3080837.
- [31] ZHANG GK, JIANG YY, LIU X, et al. Lingonberry anthocyanins inhibit hepatic stellate cell activation and liver fibrosis via TGF β /smad/ERK signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(45): 13546-13556. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c05384.
- [32] SHENG JP, ZHANG BH, CHEN YF, et al. Capsaicin attenuates liver fibrosis by targeting Notch signaling to inhibit TNF- α secretion from M1 macrophages[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(6): 556-563. DOI: 10.1080/08923973.2020.1811308.
- [33] HUANG Y, XIA L, LEI QS, et al. Protective effects and mechanism of saikosaponin D on immune hepatic fibrosis in rats[J]. J Army Med Univ, 2022, 44(14): 1410-1420. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202111062.
- 黄伟, 夏莉, 雷青松, 等. 柴胡皂苷D对大鼠免疫性肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(14): 1410-1420. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202111062.
- [34] KHURANA A, SAYED N, ALLAWADHI P, et al. It's all about the spaces between cells: Role of extracellular matrix in liver fibrosis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 728. DOI: 10.21037/atm-20-2948.
- [35] MENGGENSILIMU, YUAN HW, ZHAO CM, et al. Anti-liver fibrosis effect of total flavonoids from *Scabiosa comosa* Fisch. ex Roem. et Schult. on liver fibrosis in rat models and its proteomics analysis[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(2): 272-285. DOI: 10.21037/apm.2020.02.29.
- [36] LI Q, WU HC, TAN JX, et al. Study on mechanism of Rougan Formula in anti-hepatic fibrosis by inhibiting fibrosin[J]. Chin J Immunol, 2022, 38(3): 263-269. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.002.
- 李茜, 吴惠春, 谭家鑫, 等. 柔肝方通过抑制纤维化蛋白抗肝纤维化的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 263-269. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.002.
- [37] LI ZB, JIANG L, NI JD, et al. Salvianolic acid B suppresses hepatic fibrosis by inhibiting ceramide glucosyltransferase in hepatic stellate cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(6): 1191-1205. DOI: 10.1038/s41401-022-01044-9.
- [38] WU HY, GU YQ, ZHOU HC, et al. Effects of cycloastragenol on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis and glycolysis in mice[J]. China Pharm, 2022, 33(14): 1677-1681, 1687. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.14.03.
- 吴红雁, 顾亚琴, 周红成, 等. 环黄芪醇对四氯化碳致小鼠肝纤维化及糖酵解的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(14): 1677-1681, 1687. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.14.03.
- [39] GUO T, LIU ZL, ZHAO Q, et al. A combination of astragaloside I, levistilide A and calycosin exerts anti-liver fibrosis effects in vitro and in vivo[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(9): 1483-1492. DOI: 10.1038/aps.2017.175.
- [40] SUN X, TAN Y, LYU J, et al. Active components formulation developed from Fuzheng Huayu Recipe for anti-liver fibrosis[J]. Chin J Integr Med, 2022, 28(6): 538-544. DOI: 10.1007/s11655-021-3293-x.

收稿日期: 2024-04-17; 录用日期: 2024-05-28

本文编辑: 葛俊

引证本文: GUO XL, JIA ZS, ZHANG J. Molecular mechanisms of traditional Chinese medicine in reversing liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(1): 170-175.

郭晓玲, 贾战生, 张静. 中药逆转肝纤维化的分子机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 170-175.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》2025年1~6期重点号选题及执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时惠赐稿件,《临床肝胆病杂志》编委会确定了2025年1~6期“重点号”选题及各期执行主编:

- 1期 慢性乙型肝炎的功能性治愈 庄辉
- 2期 中国病毒性肝炎防治现状与展望 王宇
- 3期 白蛋白在肝病中的临床应用与研究进展 贾继东
- 4期 胰腺癌诊治进展 赵玉沛
- 5期 风湿免疫病与肝脏 刘燕鹰, 贾继东
- 6期 慢加急性肝衰竭全病程优化管理及中西医结合治疗 王宪波

对于围绕重点号选题的文章,本刊将择优优先发表。欢迎广大作者踊跃投稿。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年1月25日