大黄䗪虫丸抗肝纤维化的作用机制*

唐银佩[1]，牟婧[1]，朱正望[1]，王兵[2]，朱平生[1]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院，上海 200233

摘要：大黄䗪虫丸源自《金匮要略》，具有扶正化瘀之功效，是张仲景治疗“血痹虚劳”的经典方剂，其功效与肝纤维化“正虚血瘀”的中医病机高度契合。现代药理研究表明，该方可通过多靶点、多途径发挥抗肝纤维化作用，其作用机制主要包括：抑制肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs）活化；保护肝细胞功能，改善肝窦毛细血管化；调控 Hh/GLI、脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）/TLR4/MYD88、p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）/转化生长因子 - β1（transforming growth factor - β1，TGF - β1）等信号通路；调节 TGF - β1、IFN - γ 等细胞因子表达；清除自由基、增强抗氧化能力。然而，当前研究仍存在以下局限：机制研究多集中于单一通路或因子；大黄䗪虫丸活性成分尚未完全阐明；研究主要集中于动物或细胞实验。未来研究应深入阐明大黄䗪虫丸的多靶点协同机制，开展多中心、大样本、长疗程的随机对照临床试验，为临床应用提供更可靠的循证医学证据，从而为肝纤维化的治疗提供新的突破口。

关键词：大黄䗪虫丸；肝纤维化；肝星状细胞；信号通路；中医药
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2025.07.239
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999(2025)07 - 1471 - 07

Mechanism of Dahuang Zhechong Pill Fighting Against Hepatic Fibrosis

TANG Yinpei[1]，MOU Jing[1]，ZHU Zhengwang[1]，WANG Bing[2]，ZHU Pingsheng[1]

1. Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046；2. The Sixth People's Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University，Shanghai China 200233

Abstract：Dahuang Zhechong Pill was first proposed in *Jin Gui Yao Lue*. It has the effect of strengthening Zheng Qi and removing blood stasis. It is Zhang Zhongjing's classic prescription for the treatment of "blood Bi as well as deficiency due to overwork syndrome. Its efficacy is highly consistent with the TCM pathogenesis of "Zheng Qi deficiency and blood stasis" syndrome of liver fibrosis patients. Modern pharmacological studies have shown that this formula exerts anti - liver fibrosis effects through multiple targets and pathways，and its mechanism of action mainly includes the followings：inhibiting the activation of hepatic stellate cells（HSCs）；Protect hepatocyte function and improve hepatic sinusoidal capillary；It regulates Hh/GLI，lipopolysaccharide（LPS）/TLR4/MYD88，p38 mitogen activated protein kinase（MAPK）/transforming growth factor - β1（TGF - β1）signaling pathways. Regulate the expression of TGF - β1，IFN - γ and other cytokines；Scavenges free radicals，enhances antioxidant capacity，etc. However，the current research still has the following limitations：most mechanistic studies focus on a single pathway or factor；The active ingredient of Danghuang Zhechong Pill has not been fully elucidated；Research has focused on animal or cell experiments. Future research should further elucidate the multi - target synergistic mechanism of the pill，and carry out multi - center，large - sample，long - term randomized controlled clinical trials to provide more reliable evidence - based medical evidence for clinical application，to provide a new breakthrough for the treatment of liver fibrosis.

Key words：Danghuang Zhechong Pill；liver fibrosis；hepatic stellate cell；signaling pathway；traditional Chinese medicine

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82074340）；河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项项目（HSRP - DFCTCM - 2023 - 1 - 19）

肝纤维化是由酒精性肝病、病毒性肝炎、自身免疫性肝病等多种慢性肝病导致肝细胞损伤后，肝细胞自我修复过程中处理不当，引起肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs）异常活化，使肌成纤维细胞转化增多，继而导致细胞外基质（extracellular matrix，ECM）大量沉积于肝脏，形成瘢痕组织并破坏肝脏正常结构的一种病理过程，是各种慢性肝病病情进展的关键阶段[1]。我国慢性肝病发病率较高，严重危害人们身体健康，给患者家庭及社会带来沉重的经济负担[2]。目前，肝纤维化的治疗主要针对病因控制，缺乏标准化治疗方案[3]。探索肝纤维化治疗策略，逆转其向肝硬化甚至肝癌的病程进展，是当前研究的重点方向。

大黄䗪虫丸出自东汉医家张仲景《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》，载："五劳虚极羸瘦，腹满不能饮食，食伤、忧伤、饮伤、房室伤、饥伤、劳伤，经络营卫气伤，内有干血，肌肤甲错，两目黯黑。缓中补虚，大黄䗪虫丸主之。"该方由大黄、桃仁、熟地黄、白芍、甘草、土鳖虫、虻虫、水蛭、干漆、蛴螬、苦杏仁、黄芩共 12 味中药组成，诸药合用，共奏活血化瘀、扶正消积之效[4]，恰与肝纤维化"正虚血瘀"的特点契合，有效性已被临床应用和实验研究证实，并被《肝纤维化中西医结合诊疗指南（2019 年版）》推荐为肝纤维化治疗药物[5]。作者通过检索中国知网、维普、万方、PubMed 等数据库，归纳总结近 20 年大黄䗪虫丸治疗肝纤维化的分子机制及临床研究进展，以期为该方的深入研究和临床应用提供参考，同时为经方抗肝纤维化的治疗提供思路和参考。

1　肝纤维化的发病机制

肝纤维化是多种致病因素（如酒精、病毒、自身免疫失衡等）长期作用于肝脏，导致 ECM 合成与降解失衡的病理生理过程[6]。肝纤维化发病机制复杂，现有研究认为 HSCs 活化是其发病的关键环节，多种细胞因子及信号通路共同参与，形成网络调控体系，最终导致肝纤维化[7]。

肝脏受到损伤时，HSCs 由非增殖静止表型转变为活化增殖状态，逐渐转化为肌成纤维细胞。后者具有收缩性、增殖性、炎症性和趋化性，促进合成和（或）大量分泌胶原及 ECM。活化的 HSCs 亦可合成基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP），同时通过上调金属蛋白酶组织抑制因子（tissue inhibitor of metalloproteinases，TIMPs）表达，使 MMP 与 TIMPs 控制下的 ECM 降解失衡，在肝脏 Disse 腔内大量沉积，形成瘢痕组织，最终导致肝纤维化的形成[8-9]。肝巨噬细胞被多种损伤刺激因子激活后，产生促炎/抗炎细胞因子、生长因子和趋化因子等，M1 型与 M2 型巨噬细胞的极化平衡直接影响 HSCs 活化，进而影响肝纤维化进程[10-12]。正常情况下，LSECs 维持 HSCs 的静息状态，肝脏受损后，LSECs 窗孔结构改变，基底膜形成，即肝窦毛细血管化，失去保护肝脏的特性，通过释放血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）和脂肪酸结合蛋白等活性物质使 HSCs 由静息态转变为活化态[13]。此外，毛细血管化的 LSECs 可通过细胞间相互作用激活巨噬细胞，产生肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor -α，TNF -α）、转化生长因子 -β（transforming growth factor -β，TGF -β）等促炎因子，促进 HSCs 活化为肌成纤维细胞，间接促进肝纤维化发展[14]。作为肝脏中数量最多的实质细胞，肝细胞在持续损伤时可释放活性氧，诱导 HSCs 活化及炎症反应，肝细胞死亡亦可促进肝纤维化发生[15]。生长趋化因子、白细胞介素及干扰素等多种细胞因子通过自分泌和（或）旁分泌途径及相互串扰作用参与肝纤维化进程[16]。多种信号通路如丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）、Hedgehog（Hh）/GLI、核因子 -κB（nuclear factor -kappa B，NF -κB）等也参与了肝纤维化的发生发展[17-18]。

2　大黄䗪虫丸抗肝纤维化的作用机制

中医学并没有肝纤维化这一病名的记载，结合其临床表现，现代医家多将其归属于"积聚""胁痛"等范畴，认为其基本病机为正虚血瘀[5]。大黄䗪虫丸出自《金匮要略》，具有扶正化瘀、缓中补虚之功效，是张仲景治疗"血痹虚劳"的经典方剂，与肝纤维化的中医病机相契合，在肝纤维化的治疗中取得了较好的临床疗效。现将大黄䗪虫丸抗肝纤维化的作用机制总结归纳如下。

2.1　抑制 HSCs 的活化　HSCs 的异常活化是肝纤维化发生发展的关键环节，通过抑制 HSCs 活化增殖使其恢复静息态，或诱导活化 HSCs 凋亡，是抗肝纤维化的重要策略[19]。活化的 HSCs 通过自分泌和（或）旁分泌途径分泌多种细胞因子，促进未活化的 HSCs 向肌成纤维细胞转化，并大量表达 α -平滑肌肌动蛋白（α -smooth muscle actin，α -SMA）[20]。其中，旁分泌途径在 HSCs 活化启动阶段起主要作用，而自分泌途径则可保证 HSCs 的持续增殖[21]。

于震等[22]通过动物实验研究发现，大黄䗪虫丸高、中、低剂量组大鼠肝组织 α－SMA 蛋白表达量均明显下降，提示其可通过抑制 HSCs 活化和 ECM 的生成治疗肝纤维化。潘志恒等[23]研究表明，大黄䗪虫丸可显著抑制旁分泌途径激活的 HSCs 增殖，且效应强度与血药浓度存在剂量依赖关系，但对自分泌途径激活的 HSCs 增殖无明显抑制作用，推测大黄䗪虫丸可能是通过抑制旁分泌途径介导的 HSCs 活化发挥抗肝纤维化作用的。HSCs 分泌的间质胶原酶、明胶酶可促进胶原及 ECM 的降解[24]。大黄䗪虫丸可上调大鼠肝脏间质胶原酶基因表达，促进 HSCs 合成明胶酶，从而增强对纤维组织及胶原的降解能力，达到抗肝纤维化的作用[25]。

2.2　保护肝细胞，改善肝窦毛细血管化　肝细胞损伤及肝窦毛细血管化影响着肝纤维化的进展：肝细胞膜损伤后释放促分裂因子，通过旁分泌途径促进 HSCs 增殖，同时，LSECs 发生去分化，导致肝窦毛细血管化，加速肝纤维化进程[26]。刘宁等[27]以大黄䗪虫丸联合恩替卡韦治疗青年慢性乙肝肝纤维化患者，发现大黄䗪虫丸能够改善肝功能及肝纤维化指标，联合恩替卡韦治疗比单用恩替卡韦效果更好，可有效延缓肝纤维化进程。邓丽宁等[28]研究表明，大黄䗪虫丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝纤维化可抗病毒、减轻炎症反应、改善局部微循环，同时可预防和改善肝纤维化，药物联合应用疗效优于单用大黄䗪虫丸或恩替卡韦，长期联合应用可提高患者生存质量，延长生存期。徐新杰[29]通过瞬时弹性成像技术评价大黄䗪虫丸联合核苷（酸）类似物治疗乙肝肝纤维化的疗效，结果表明其可有效改善慢性乙肝肝纤维化，疗效优于单用核苷（酸）类似物。王德莉[30]用循证医学评价大黄䗪虫丸治疗乙肝纤维化的临床疗效，证据表明大黄䗪虫丸具有确切的抗肝纤维化作用，但亟须开展更多随机、双盲、安慰剂对照试验加以证实。钟伟超等[31]通过动物实验观察大黄䗪虫丸对酒精性肝纤维化小鼠的保护作用，结果发现大黄䗪虫丸给药组血清中 IL－6、干扰素 γ（interferon gamma，INF－γ）和 TNF－α 等炎症因子水平均显著降低，抗炎因子 IL－10 水平升高，表明大黄䗪虫丸能够调节炎症因子水平，阻断继发的炎症级联反应，减轻肝脏损伤，进而改善酒精性肝纤维化。潘志恒等[32]在常规观察肝功能指标、血清肝纤维化标志物和 B 超等指标的基础上，加用核素肝细胞功能显像定量分析，对 36 例慢性肝病肝硬化患者服用大黄䗪虫丸治疗前后进行疗效比较，结果发现，大黄䗪虫丸可通过减少肝细胞坏死、促进损伤修复，改善肝细胞代谢功能，进而抗肝纤维化。于亚男等[33]观察大黄䗪虫丸对肝纤维化模型大鼠肝组织病理形态及细胞凋亡的影响，发现大黄䗪虫丸可降低大鼠肝脏指数、炎症活动度半定量、纤维化半定量评分和胶原纤维面积，推测其可能是通过抑制肝细胞凋亡改善大鼠肝纤维化程度的。大黄䗪虫丸可通过抑制 LSECs 的 MK/整合素信号通路，增加肝窦开窗数量和大小，调节肝窦舒张收缩平衡，改善肝窦毛细血管化，降低门静脉压力，抑制肝纤维化向肝硬化进展[34]。

2.3　调控相关信号通路

2.3.1　抑制 Hh/GLI 信号转导途径　Hh/GLI 信号转导途径在细胞分化、增殖和癌变中发挥重要作用，与慢性肝损伤导致的纤维化微环境密切相关[17]。该通路主要由起点 Hh 配体、终点 Gli 蛋白、跨膜受体（Ptch、Smo）及中间传递分子组成[35]。Hh/GLI 信号通路异常激活可导致 HSCs 活化，抑制细胞凋亡，在肝纤维化进程中发挥重要作用[36]。肝脏长期慢性损伤时，肝细胞凋亡产生的凋亡小体刺激正常肝细胞分泌 Hh 配体，激活的 HSCs 等受体细胞反过来会影响 Hh 配体，以自分泌和旁分泌方式进一步加速 Hh/GLI 信号转导，促进胶原纤维生成，最终导致 ECM 积聚[37]。卜文超等[38]采用大黄䗪虫丸干预四氯化碳（carbon tetrachloride，CCl_4）诱导的肝纤维化大鼠模型，结果显示，大黄䗪虫丸能抑制 Hh/GLI 信号转导中 Shh、Ptch1、Gli1 的表达，从而抑制肝纤维化过程中异常激活的 Hh 信号通路，逆转大鼠肝纤维化。

2.3.2　阻断 LPS/TLR4/MYD88 通路　肠源性内毒素血症在肝纤维化启动中起着重要作用[39]。肠道革兰阴性杆菌是内毒素的主要来源，其细胞壁上的主要成分是脂多糖（lipopolysaccharide，LPS），慢性肝病导致肝脏功能障碍，使其对肠道内毒素的清除能力下降，使 LPS 产生增加[40]。Toll 样受体是识别微生物（细菌、真菌、病毒等）的模式受体。TLR4 作为 LPS 的配体，主要在肝细胞、HSCs、巨噬细胞中表达。LPS 不能直接和 TLR4 结合，TLR4 介导的信号主要由 MYD88 依赖性信号进行传导[41－42]。TGF－β 是促进 HSCs 活化及肝纤维化发生发展的关键因子[43]。骨成形蛋白－激活素膜结合阻断因子（BMP and the activin membrane－bound inhibitor，BAMBI）作为 TGF－β 的假受体，是与 LPS 相关的基因，可沉默 TGF－β 信号[44]。LPS/TLR4/MYD88 信号通路是促进 HSCs 增殖并导致肝纤维化的主要机制[45]。

有研究采用 40% CCl_4 花生油混合液皮下注射建立肝纤维化动物模型，经大黄䗪虫丸干预治疗后，与肝纤维化模型组相比，TLR4、MYD88 表达下降，BAMBI 表达升高，大黄䗪虫丸与 LPS 共同处理组的荧光强度明显弱于 LPS 处理组，推测大黄䗪虫丸可通过阻断 LPS/TLR4/MYD88 通路，上调 BAMBI 表达，靶向抑制 TGF－β 的分泌与释放，反馈性抑制 HSCs 活化增殖，从而抑制肝纤维化[46－47]。大黄䗪虫丸通过抑制 HSC 中 NF－κB 的活化从而增强 BAMBI 表达，降低 HSC 对 TGF－β 的敏感性，改善肝纤维化[48]。吕萍等[49]通过体外培养并鉴定 Wistar 大鼠原代 HSC，结果发现，LPS 处理组 TLR4、MYD88 表达升高，BAMBI 表达降低，NF－κB 结合蛋白活性增强。与 LPS 处理组比较，大黄䗪虫丸含药血清和 LPS 共处理组 TLR4、MYD88 降低，BAMBI 表达升高，NF－κB 结合蛋白活性降低，说明大黄䗪虫丸抗肝纤维化可能是通过抑制 LPS 诱导的 HSCs 中 TLR4－MYD88 表达，减少 NF－κB 活化，并促进 BAMBI 表达实现的。

2.3.3　抑制 p38 MAPK/TGF－β1 信号通路　MAPK 在细胞生长、分化、凋亡中发挥重要作用[50]。p38 MAPK 是 MAPK 家族关键成员，与肝纤维化密切相关。在肝纤维化过程中，p38 MAPK 磷酸化水平升高，可诱导 HSCs 的活化增殖，抑制 p38 MAPK 的表达，降低 HSCs 活化程度[51－52]。转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）激活 HSCs 是肝纤维化发生的关键步骤，而这一过程与 p38 MAPK 通路的活化有关[53]，因此抑制 p38 MAPK/TGF－β1 信号通路是治疗肝纤维化新的方向。何晓艳[54]研究发现，大黄䗪虫丸可抑制 HSC－T6 细胞中 p38 MAPK、TGF－β1 的蛋白及基因表达，且在 0.390～1.560 g·kg^{-1}范围内呈剂量依赖性调控。刘旭东等[55]研究发现，大黄䗪虫丸浓度为 320 mg·L^{-1}时，可抑制 HSCs 增殖活化。TGF－β1 可促进大鼠 HSC－T6 细胞 p38 MAPK 磷酸化表达，而大黄䗪虫丸可抑制此过程，表明大黄䗪虫丸可通过抑制 p38 MAPK/TGF－β1 信号通路发挥抗肝纤维化作用。

2.3.4　上调 Fas/Fas 配体（fas ligand，FasL）系统　Fas/FasL 系统在细胞凋亡调控中发挥重要作用。活化后的原代 HSCs 在培养 1 周后开始高表达 Fas 受体，可被诱导并发生凋亡[56]。该调控系统在肝纤维化中的机制可能是 HSCs 凋亡后引起炎症细胞积聚，巨噬细胞吞噬凋亡小体释放细胞因子，在炎症环境中进一步刺激 HSCs 活化，诱导肝纤维化形成[7]。黄碧松[57]采用二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠模型，结果表明加味大黄䗪虫丸可明显上调大鼠肝组织及体外培养 HSCs 中 *Fas/FasL* mRNA 表达，表明该药可通过 Fas/FasL 系统介导 HSCs 凋亡，发挥抗肝纤维化作用。体外实验以 HSC－T6 细胞作为研究对象，证实加味大黄䗪虫丸还可通过上调纤溶途径和增强 MMP 活性促进 ECM 降解，逆转肝纤维化。

2.4　调节细胞因子表达　PDGF 是由肝细胞产生的能够促进 HSCs 高效有丝分裂的多肽生长因子，可刺激 HSCs 增殖并导致胶原纤维的增生和沉积，从而促进肝纤维化的发生发展[58]。王金光等[59]采用大黄䗪虫丸加味汤剂治疗免疫性肝纤维化大鼠，肝脏病理学检查显示肝纤维化程度有所改善；Western blot 检测表明，肝组织 PDGF 及血小板源性生长因子受体（platelet derived growth factor receptor，PDGFR）蛋白表达明显下降，同时肝组织羟脯氨酸含量减少。大黄䗪虫丸配伍黄芪、水红花子加味能有效抑制猪血清诱导大鼠免疫性肝纤维化，其机制可能与抑制 PDGF、PDGFR 表达，进而抑制 HSCs 活化有关。陈纯辉[60]研究发现，大黄䗪虫丸可通过阻断外泌体介导的巨噬细胞浸润和表型改变，调控 ECM 重塑，改善肝脏微环境，从而抑制肝纤维化进展及结直肠癌肝转移。INF－γ 可抑制肌成纤维增殖和 ECM 合成，是主要的抑制肝纤维化细胞因子；TGF－β1 参与调节 ECM 表达、降解及免疫反应，是重要的促纤维化细胞因子，可显著抑制肝细胞再生[61]。韩晓静等[62]在 CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠模型中发现，大黄䗪虫丸大剂量组可降低血清 TGF－β1 水平，中、高剂量组可提高 INF－γ 含量，提示大黄䗪虫丸抗肝纤维化的作用可能与调控细胞因子 TGF－β1、IFN－γ 等的表达水平有关。

2.5　清除自由基，提高抗氧化能力　衰老是慢性肝病发生的重要危险因素，而自由基是衰老过程中的关键病理环节[63]。机体代谢产生的自由基可使肝脏中不饱和脂类发生过氧化，形成脂质过氧化物，其终产物丙二醛能够与脂类、核酸或蛋白质结成难溶性物质，使肝脏通透性降低，影响细胞物质交换，导致慢性肝病和肝纤维化发生，早期干预肝脏衰老，有效防治肝病[64－65]。郭晓峰等[66]研究表明，大黄䗪虫丸可升高超氧化物歧化酶活性，降低肝组织中丙二醛含量，清除衰老小鼠体内过多自由基，减轻自由基对机体的损伤，提高抗氧化能力，达到延缓衰老的作用。符燕等[67]研究大黄䗪虫丸改善肝脏衰老的

作用机制，结果提示大黄䗪虫丸可通过调控肝组织内活性氧介导的 PI3K/AKT/FoxO 信号通路，多靶点改善肝脏老化，进而改善肝纤维化。有研究表明，大黄䗪虫丸可通过下调 PI3K/AKT 信号通路，抑制 HSCs 的活化增殖，上调 MMP－1、MMP－2 表达，降低 TGF－β1 水平，减轻 CCl_4 诱导的肝纤维化[68]。

综上所述，大黄䗪虫丸对肝纤维化发生发展过程中 HSCs 关键环节的调控反映了其“祛瘀”的作用机制，即减少产生“瘀”的细胞来源；通过调控相关信号通路及细胞因子促进胶原降解、清除异常沉积的 ECM、清除自由基等，体现其“化瘀”的作用机制；通过保护肝细胞、抑制肝细胞凋亡、抑制炎症反应、改善肝窦毛细血管化等，体现其“扶正祛瘀”的作用机制，有助于改善肝脏局部微环境，发挥抗肝纤维化作用。

3　结语

肝纤维化作为多种肝脏疾病进展的关键病理阶段，诊治不当会进一步向肝硬化甚至肝癌转化，严重威胁人类健康。现代医学在肝纤维化治疗领域虽取得了一定进展，但仍面临很多挑战，现有的治疗方法无法满足临床需求。中医药治疗肝纤维化具有独特优势和潜力，积极挖掘中医经典宝库，中西医结合优势互补，寻求新的疗法是今后重要的研究方向。大黄䗪虫丸作为经典名方，原为血痹虚劳类疾病所设，现代研究证实其在肝纤维化治疗中具有重要作用。大黄䗪虫丸治疗肝纤维化分子机制较为明确，且价格低廉、不良反应少，应用前景广阔，但现有研究仍存在诸多不足：（1）大黄䗪虫丸抗肝纤维化机制涉及多个信号通路及细胞因子，而现有研究多集中于单一通路及因子，忽略了相互调控作用；（2）大黄䗪虫丸作为中医方剂，具有多靶点、多组分的特点，针对全方药效活性成分研究的报道较少，其具体起效成分尚不明晰，需进一步开展基于大黄䗪虫丸主要药理作用特点的药效活性成分（群）及配伍规律研究，揭示其抗肝纤维化作用的有效物质成分，为新药研发及临床应用提供参考；（3）现有研究多为单中心、小样本研究，且集中于动物或细胞实验，严谨性及证据支持力度不够，其缺乏规范的证型、疗程、时机及安全性评价标准，后续应进一步开展多中心、大样本、长疗程的随机对照试验，为临床应用提供更加有力的数据支撑。综上，大黄䗪虫丸可以作为抗肝纤维化辅助用药，但仍需进一步深入研究，以期为肝纤维化的治疗提供新的突破口。

参考文献：

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

[2] MAN S, DENG Y H, MA Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high－risk populations: a nationwide study with 5.7 million adults in China[J]. Gastroenterology, 2023, 165(4): 1025－1040.

[3] ZHAO M Y, WANG L Q, WANG M Z, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and cilinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 206.

[4] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京：人民卫生出版社，2017：89.

[5] 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.

[6] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875.

[7] 李明芳，李曹飞，左东泽，等. 肝纤维化的发病机理及相关信号转导机制研究进展[J]. 中国比较医学杂志，2023，33(8)：147－152.

[8] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 397－411.

[9] DE ALMEIDA L G N, THODE H, ESLAMBOLCHI Y, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology[J]. Pharmacol Rev, 2022, 74(3): 712－768.

[10] CHENG D, CHAI J, WANG H W, et al. Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis[J]. Liver Int, 2021, 41(10): 2279－2294.

[11] MATSUDA M, SEKI E. Hepatic stellate cell－macrophage crosstalk in liver fibrosis and carcinogenesis[J]. Semin Liver Dis, 2020, 40(3): 307－320.

[12] GRACIA－SANCHO J, CAPARROS E, FERNANDEZ－IGLESIAS A, et al. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(6): 411－431.

[13] WU X P, SHU L L, ZHANG Z X, et al. Adipocyte fatty acid binding protein promotes the onset and progression of liver fibrosis via mediating the crosstalk between liver sinusoidal endothelial cells and hepatic stellate cells[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(11): e2003721.

[14] KIAGIADAKI F, KAMPA M, VOUMVOURAKI A, et al. Activin－a causes hepatic stellate cell activation via the induction of TNFα and TGFβ in Kupffer cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(3): 891－899.

[15]GAUTHERON J, GORES G J, RODRIGUES C M P. Lytic cell death in metabolic liver disease[J]. J Hepatol, 2020, 73(2): 394 – 408.
[16]HUANG C, FAN X L, SHEN Y, et al. Neutrophil subsets in noncancer liver diseases: Cellular crosstalk and therapeutic targets[J]. Eur J Immunol, 2023, 53(9): e2250324.
[17]SIGAFOOS A N, PARADISE B D, FERNANDEZ – ZAPICO M E. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(14): 3410.
[18]闵远骞,李姗,刘湘花,等. 活性氧/活性氮与 NF – κB 信号通路级联交互在肝纤维化中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1454 – 1460.
[19]FRIEDMAN S L, PINZANI M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future[J]. Hepatology, 2022, 75(2): 473 – 488.
[20]CARDOSO – LEZAMA I, RAMOS – TOVAR E, ARELLANES – ROBLEDO J, et al. Serum α – SMA is a potential noninvasive biomarker of liver fibrosis[J]. Toxicol Mech Methods, 2024, 34(1): 13 – 19.
[21]WANG S, LI K, PICKHOLZ E, et al. An autocrine signaling circuit in hepatic stellate cells underlies advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(677): eadd3949.
[22]于震,杨丽,罗海燕,等. 大黄䗪虫丸对肝纤维化大鼠肝 α – SMA 表达的动态观察[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(16): 490 – 492.
[23]潘志恒,成家茂,李永伟,等. 大黄䗪虫丸对大鼠肝星状细胞活化增殖的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2009, 30(3): 250 – 254, 274.
[24]CHEN G B, XIA B, FU Q, et al. Matrix mechanics as regulatory factors and therapeutic targets in hepatic fibrosis[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(12): 2509 – 2521.
[25]潘志恒,谢瑶,何宏文,等. 大黄䗪虫丸对大鼠肝星状细胞基质金属蛋白酶表达及活性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(12): 1100 – 1103.
[26]GISSEN P, ARIAS I M. Structural and functional hepatocyte polarity and liver disease[J]. J Hepatol, 2015, 63(4): 1023 – 1037.
[27]刘宁,何肖洁,张玉花,等. 大黄䗪虫丸联合恩替卡韦治疗青年乙肝肝纤维化患者的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(21): 16 – 17.
[28]邓丽宁,侯宏波,李纯平,等. 大黄䗪虫丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 天津医药, 2008, 36(4): 292 – 294.
[29]徐新杰. FibroTouch 评价大黄䗪虫丸联合核苷(酸)类似物治疗乙肝肝纤维化疗效分析[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
[30]王德莉. 大黄䗪虫丸治疗乙肝纤维化疗效的系统评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
[31]钟伟超,周楚莹,高磊,等. 大黄䗪虫丸对小鼠酒精性肝纤维化损伤的保护作用[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2475 – 2480.
[32]潘志恒,程木华,李林,等. 大黄䗪虫丸对慢性肝病核素肝脏功能显像定量分析结果的影响[J]. 第四军医大学学报, 2006, 28(23): 2193 – 2196.
[33]于亚男,钟俊,刘晓雨,等. 大黄䗪虫丸对实验性肝纤维化大鼠肝组织病理学及其细胞凋亡的影响[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 197 – 201.
[34]FU C K, ZHANG Y H, XI W J, et al. Dahuang Zhechong pill attenuates hepatic sinusoidal capillarization in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma rat model via the MK/integrin signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116191.
[35]ROBBINS D J, FEI D L, RIOBO N A. The hedgehog signal transduction network[J]. Sci Signal, 2012, 5(246): 376.
[36]罗秀芳,陈菊屏. Hedgehog 信号通路与纤维化疾病的研究进展[J]. 现代临床医学, 2016, 42(2): 99 – 101.
[37]HYUN J, JUNG Y. MicroRNAs in liver fibrosis: Focusing on the interaction with hedgehog signaling[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(29): 6652 – 6662.
[38]卜文超,钟俊,刘晓雨,等. Hh 信号通路因子 Shh、Ptch1 和 Gli1 在大黄䗪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.
[39]陈云,杜建,王玉海. 慢性乙型肝炎血浆内毒素与肝纤维化指标及肝脏病理的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(1): 3 – 4.
[40]韩德五,赵龙凤. 肠源性内毒素血症在肝炎慢性化中的作用[J]. 基础医学与临床, 1999, 19(6): 2 – 7.
[41]朱晓静,张峰,孔德松,等. 脂多糖/Toll 样受体 4 信号转导与肝纤维化的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(1): 106 – 109.
[42]欧阳阳阳,郭津生. Toll 样受体 4 信号传导途径与肝脏疾病[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(5): 1389 – 1392.
[43]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.
[44]ONICHTCHOUK D, CHEN Y G, DOSCH R, et al. Silencing of TGF – beta signalling by the pseudoreceptor BAMBI[J]. Nature, 1999, 401(6752): 480 – 485.
[45]ENGELMANN C, SHEIKH M, SHARMA S, et al. Toll – like receptor 4 is a therapeutic target for prevention and treatment of liver failure[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 102 – 112.
[46]刘旭东,赵壮志,吕萍,等. 大黄䗪虫丸对大鼠肝组织 BAMBI 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12):

2858 – 2861.
[47]刘旭东,徐新杰,赵壮志,等. 大黄䗪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.
[48]徐新杰,刘旭东,赵壮志,等. 大黄䗪虫丸对大鼠原代肝星状细胞 BAMBI 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2018,41(7):572 – 578.
[49]吕萍,刘旭东,徐新杰,等. 大黄䗪虫丸含药血清调控大鼠原代肝星状细胞 BAMBI 表达的研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(5):1088 – 1091,1287.
[50]JOHNSON G L,DOHLMAN H G,GRAVES L M. MAPK kinase kinases (MKKKs) as a target class for small – molecule inhibition to modulate signaling networks and gene expression[J]. Curr Opin Chem Biol,2005,9(3):325 – 331.
[51]邓志华,黄桂柳,覃小珊,等. p38 MAPK 信号通路与肝脏疾病关系的研究进展[J]. 医学综述,2020,26(22):4395 – 4403.
[52]吴凌康,厉有名,刘英超,等. 高糖诱导下肝星形细胞活化与 p38MAPK 信号通路的关系[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2015,42(2):91 – 94.
[53]YU J,HU Y N,GAO Y,et al. Kindlin – 2 regulates hepatic stellate cells activation and liver fibrogenesis[J]. Cell Death Discov,2018,4:34.
[54]何晓艳. 基于“异病同治”理论探讨大黄䗪虫丸经 p38 MAPK/TGF – β1 通路对肺、肝纤维化的作用机制[D]. 四川:成都中医药大学,2022.
[55]刘旭东,梁真,赵晓芳,等. 大黄䗪虫丸对肝星状细胞 p38MAPK 通路活化的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2016,26(6):351 – 353.
[56]任伟光,孔令波,米红梅,等. Fas/Fas 配体系统及其下游信号转导通路的激活促进酒精性肝炎及酒精性肝纤维化的进展[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(2):129 – 133.
[57]黄碧松. 加味大黄䗪虫丸治疗实验性肝纤维化的作用及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2008.
[58]KOSTALLARI E,HIRSOVA P,PRASNICKA A,et al. Hepatic stellate cell – derived platelet – derived growth factor receptor – alpha – enriched extracellular vesicles promote liver fibrosis in mice through SHP2[J]. Hepatology,2018,68(1):333 – 348.
[59]王金光,车念聪,李文新,等. 大黄䗪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.
[60]陈纯辉. 大黄䗪虫丸改善外泌体 CCL2 启动介导的转移前微环境抑制结直肠癌肝转移[D]. 广州:南方医科大学,2019.
[61]黄萃园,张洪,白瑞丹. 细胞因子基因多态性与肝纤维化发展关系的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(16):1425 – 1430.
[62]韩晓静,苏珍枝. 大黄䗪虫丸抗实验性大鼠肝纤维化的作用机制[J]. 医药产业资讯,2006,3(8):28 – 29.
[63]MAESO – DIAZ R,GRACIA – SANCHO J. Aging and Chronic Liver Disease[J]. Seminars in Liver Disease,2020,40(4):373 – 384.
[64]MOHAMMED S,THADATHIL N,SELVARANI R,et al. Necroptosis contributes to chronic inflammation and fibrosis in aging liver[J]. Aging Cell,2021,20(12):e13512.
[65]RADONJIC T,DUKIC M,JOVANOVIC I,et al. Aging of liver in its different diseases[J]. Int J Mol Sci,2022,23(21):13085.
[66]郭晓峰,冯玉华,赵延龙,等. 大黄䗪虫丸、当归补血汤对 D – 半乳糖致衰小鼠肝组织中的 SOD 活性和 MDA 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):197 – 198.
[67]符燕,吴薇,万毅刚,等. 大黄䗪虫丸调控 ROS 介导的 PI3K/Akt/FoxO4 信号通路改善大鼠肝脏衰老的作用和机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(11):3014 – 3021.
[68]GONG Z H,LIN J Y,ZHENG J,et al. Dahuang Zhechong pill attenuates CCl_4 – induced rat liver fibrosis via the PI3K – Akt signaling pathway[J]. J Cell Biochem,2020,121(2):1431 – 1440.

收稿日期:2025 – 01 – 22
作者简介:唐银佩(1989 –),女,河南南阳人,博士研究生,主治医师,研究方向:中医内科学。
通信作者:朱平生(1973 –),男,河南郑州人,医学博士,教授,主要从事中医药防治肝胆病研究。E – mail:zhupingsheng@126.com

编辑:吴楠