

逍遥散及其化裁方治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究进展

文青¹, 陈婧²

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院, 四川 成都

收稿日期: 2023年10月26日; 录用日期: 2023年12月6日; 发布日期: 2023年12月15日

摘要

慢性乙型病毒性肝炎(CHB), 归于中医学“胁痛”“郁证”等范畴, 是一种临床常见的感染性疾病, 是肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭的主要原因。逍遥散出自《太平惠民和剂局方》, 由柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、煨姜、薄荷、炙甘草组成, 具有疏肝解郁、养血健脾的功效。目前已经有大量的基础研究及临床研究证明了逍遥散及其化裁方用于治疗CHB有良好的疗效, 患者依从性高, 无明显不良反应。本文通过整理相关文献, 对逍遥散及其化裁方治疗CHB的理论基础、临床应用和基础作用机制等进行了综合分析, 以期逍遥散及其化裁方运用于临床提供参考与指导, 同时也为逍遥散治疗CHB的作用机制的深入研究提供更多的思路, 为逍遥散的研发提供更多方向 and 选择。

关键词

逍遥散, 慢性乙型病毒性肝炎, 作用机制, 中医药治疗, 综述

Clinical Research Progress on Xiaoyao San and Its Modified Formulas in the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection

Qing Wen¹, Jing Chen²

¹Clinical Medical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Oct. 26th, 2023; accepted: Dec. 6th, 2023; published: Dec. 15th, 2023

文章引用: 文青, 陈婧. 逍遥散及其化裁方治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(12): 3473-3481. DOI: 10.12677/tcm.2023.1212517

Abstract

Chronic hepatitis B virus infection (CHB), classified under the categories of “Xie Tong” and “Yu Zheng” in traditional Chinese medicine, is a common clinical infectious disease and a major cause of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure. Xiaoyao San, originating from the *Taiping Hui Min He Ji Ju Fang* (《太平惠民和剂局方》) is composed of Bupleurum, Chinese angelica (Danggui), white peony (Baishao), white atractylodes (Baizhu), poria (Fuling), ginger, peppermint, and licorice. It possesses the ability to soothe the liver, relieve stagnation, nourish blood, and invigorate the spleen. Numerous studies, both in basic research and clinical settings, have demonstrated the positive therapeutic effects of Xiaoyao San and its modified formulations in the treatment of CHB. Patients exhibit high compliance with minimal adverse reactions. This article reviews relevant literature, comprehensively analyzing the theoretical basis, clinical application, and underlying mechanisms of Xiaoyao San and its modified formulations in the treatment of CHB. The aim is to provide guidance and references for the clinical application of Xiaoyao San and stimulate further research into its mechanisms of action in treating CHB, offering more insights for the development of Xiaoyao San in various directions.

Keywords

Xiaoyao San, Chronic Hepatitis B Virus Infection, Mechanism of Action, Traditional Chinese Medicine Treatment, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型病毒性肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)引起的一种传染性疾病。乙型肝炎患者和 HBV 携带者是本病的主要传染源, 血液传播、性传播和母婴传播是 HBV 传播的主要途径, 母婴垂直传播是导致 HBV 感染的主要原因[1]。它是一种广泛的全球感染性疾病, 是肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭的主要原因。HBV 感染是全球性的公共卫生问题, 全球每年有超过 78 万人死亡, 目前仍有超过 2.5 亿慢性感染者[2]。中国有 2000 万~3000 万例 CHB 患者[3]。即使乙型肝炎(乙肝)疫苗的有效应用大大减少了新发病例, 但根据 2010 年~2022 年统计数据, 全国乙肝每年新发人数仍然在 90 万~100 万[4]。CHB 可在高达 40% 的未经治疗的患者中进展为肝硬化, 并且存在失代偿性肝硬化和肝细胞癌(HCC)的相关风险[5]。HBV 感染仍然是全世界的主要健康负担, 目前尚无有效的治愈性治疗方法。目前现代医学治疗 CHB 以抗病毒为关键, 主要包括干扰素(interferon, IFN)和核苷(酸)类似物(nucleoside (acid) analogues, NAs)两大类药物。

中医上并无慢性乙型肝炎的病名, 历代医家依据其临床表现多具有乏力、纳差、恶心、腹胀、肝区疼痛及身目黄染等, 而将其归属于“郁证”“胁痛”“黄疸”“鼓胀”等疾病范畴。对其病因病机, 各家各有其看法, 多认为由湿热疫毒之邪内侵, 在人体正气不足无力抗邪时发病, 常因外感、情志、饮食、劳倦而诱发。本病病位在肝, 与脾肾密切相关, 病久不愈, 导致肝脾肾皆虚。有学者经研究发现 CHB 常见的 5 种证型为湿热蕴结证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证, 其中以湿热蕴结证、肝郁脾虚证出现频率最高[6] [7]。大多数 CHB 病人在生活和工作中心因为情绪紧张、压力过大、思虑过度、

饮食不当以及熬夜等因素导致肝失疏泄, 脾失运化, 肝郁脾虚即是其病机转归中的重要环节, 也是临床上最为多见的证型[8]。可用逍遥散为主方进行治疗。后世医家不断探索总结, 形成了诸多以“逍遥散”为核心的化裁方, 如加味逍遥散、逍遥丸、丹栀逍遥丸、柴胡疏肝散等, 扩展了其主治功效[9]。大量临床实践证明, 长期单一使用抗病毒药物, 会出现耐药性及停药指征不明确等弊端, 因此经过中西医结合治疗, 能够有效弥补单一使用西药治疗的弊端。临床及药理研究表明, 逍遥散及其类方能多靶点、多途径地发挥保肝及调节肠道菌群等作用, 现将近年来逍遥散及其类方治疗 CHB 的临床及机制研究进展概述如下。

2. 逍遥散概述

2.1. 逍遥散的溯源

逍遥散被誉为中国历史上十大名方之一, 其最早载于名著《太平惠民和剂局方》, 宋元时期, 逍遥散为治疗妇人血虚发热的专方, 《局方》中逍遥散被记载在“治妇人诸疾”篇中, 原文曰: “治血虚劳倦, 五心烦热, 肢体疼痛, 头目昏重, 心忪颊赤, 口燥咽干, 发热盗汗, 减食嗜卧, 及血热相搏, 月水不调, 脐腹胀痛, 寒热如疟。又疗室女血弱阴虚, 荣卫不和, 痰嗽潮热, 肌体羸瘦, 渐成骨蒸[10]”。但关于逍遥散的源流, 陈修园在《女科要旨·调经门》提到“逍遥散”时说: “女子善怀, 每多忧郁, 此方解肝郁也, 而诸邪无不兼治。赵养葵谓五郁皆属肝也。方从小柴胡汤套出。”他们认为逍遥散乃是由《伤寒论》中和解少阳、疏肝解郁名方小柴胡汤化裁而出, 温平康等人认为逍遥散由《金匱要略》疏肝解郁、调和肝脾祖方四逆散及疏肝养血、健脾去湿之名方当归芍药散变化而来[11]。不同医家有不同的看法, 但是可以肯定的是, 逍遥散如今沿用千年, 已经过无数医家的临床实践, 在实践中不断总结, 不断提炼, 而流传至今的千古名方。

明代医家赵献可《医贯·郁病论》提到“惟其相因, 予以一方治其木郁, 而诸郁皆因而愈, 一方者何? 逍遥散是也。方中唯柴胡、薄荷二味最妙”, 其直接阐明了逍遥散与肝郁的关系[12]。《内经》中早已阐述清楚肝和脾生理及病理密切联系, 《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》中所说: “夫治未病者, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾[13]。”后世医家再次基础上进一步发展, 对肝郁脾虚证有了新的认识, 在《景岳全书》中提到: “怒气伤肝则肝木之气必侵脾土, 而胃气受伤致妨饮食, 此虽以肝气之逆, 而肝气无不渐散, 而脾气之伤受其困矣, 此不必重肝而当重在脾也, 故逆此证, 但当察其逆滞之有无, 如无胁痛胀满等证, 则不必疏气, 单宜以养脾益气为主[14]”。上述原文强调了肝郁脾虚证的病因病机, 随着肝郁脾虚理论的不拓展和后世医家对逍遥散不断的临床实践, 逍遥散成为疏肝健脾的首要方剂。无论内科、外科、妇科、男科疾病、还是精神科疾病、乃至皮肤科、五官科疾病, 只要辨证为肝郁脾虚证, 以本方为基础方均能达到一定效果。

2.2. 逍遥散的方解

该方由甘草、当归、茯苓、白芍、白术、柴胡、煨姜、薄荷八味药组成, 主治肝郁血虚脾弱证, 症见两胁作痛, 寒热往来, 头痛目眩, 口燥咽干, 神疲食少, 月经不调, 乳房作胀, 脉弦而虚。

逍遥散以养血为主, 调气为先, 是调和肝脾、培土疏木之主方, 乃有和血解郁、疏达肝气之意。《素问·六元正纪大论》云: “木郁达之, 火郁发之, 土郁夺之, 金郁泄之, 水郁折之[15]。”“木郁达之”指凡肝郁气滞之证应当用疏肝的治法。肝五行属木为风木之脏, 故木郁之症, 其脏腑对应肝胆, 肝郁克土, 故伤其脾胃, 肝藏血, 又可伤血分。肝主疏泄, 喜调达恶抑郁, 故在表者当疏其经, 在里者当疏其脏, 但使气得通行, 皆谓达之, 即畅达之意, 疏利肝胆、理气解郁是“达”的主要含义。故治肝郁首要顺其条达之性, 开其郁遏之气。故以柴胡为君药, 取其疏肝解郁之功效; 肝藏血, 主疏泄, 体阴而用阳,

也就是说肝以阴血为本, 当归养血活血, 白芍滋阴柔肝共为臣药, 二者养肝体以助肝用, 柴得归、芍之柔, 疏肝不致太过, 二者得柴之疏, 养肝而不致呆滞, 可谓柔疏相济, 动静结合, 体用兼顾; 见肝之病必先实脾, 再加白术、茯苓、甘草健脾益气, 使营血生化有源; 烧生姜温胃和中; 肝气郁结后可影响藏血, 又易化火动风阳, 故加薄荷可助柴胡疏肝而散郁热, 肝木得脾土之培育而调节有度, 脾土得肝木之疏泄则运化有常。

3. 逍遥散及其化裁方的临床研究

3.1. 逍遥散的保肝降酶作用

人体感染 HBV 后, 肝脏功能受到损害, 肝功能受损主要表现血清学检测有谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)的升高。肝功能水平是衡量肝脏炎症、坏死程度的重要指标, 其中 ALT 和 AST 在肝损伤早期就发生明显变化的敏感指标, AST 升高主要与肝细胞线粒体损伤有关, ALT 升高则常表示肝细胞膜损伤, 当肝脏细胞因各种原因发生损害, AST 和 ALT 水平均明显升高。TBIL 是体内胆红素含量之和, 在肝脏代谢, 当肝组织发生病变时, 肝脏转换胆红素能力下降, 造成 TBIL 升高[16]。目前已经有大量的基础研究及临床研究证明了逍遥散及其化裁方可以有效改善肝损伤, 降低 ALT、AST, 起到保肝降酶的作用。任高阳[17]对肝郁气滞型乙型肝炎患者在常规西医治疗的基础上予以加减逍遥散治疗, 结果显示患者治疗后 TBIL、AST 和 ALT 的水平显著低于西医常规疗法组, 这一实验提示肝郁气滞型乙型肝炎患者采用逍遥散加减治疗效果显著, 可改善患者的肝功能, 提高生活质量。郑婕[18]的随机对照实验也证明了这一结论, 选用逍遥散为底方治疗慢性乙型肝炎患者, 研究证明加用逍遥散治疗的观察组在改善患者肝功能、降低 HBV-DNA 载量及减少明显不良反应, 有良好疗效。

3.2. 逍遥散的免疫调节作用

CHB 的发生机制主要是 HBV 感染宿主后机体引起肝细胞损病毒在肝细胞内复制, 然后释放入血液, 引起机体非特异性免疫应答和特异性免疫应答损伤肝细胞所致, 即肝细胞被机体免疫病理反应损伤所致。近年已经大量研究证实慢性乙型肝炎的发生发展与免疫应答功能失衡有关[19] [20]。CHB 的病因病机在于正气不足, 湿热邪毒犯于肝脏, 导致气血阴阳失调。正气实质上是对人体防御保护功能的概括, 与人的免疫功能具有相似性。逍遥散具有疏肝解郁、健脾补血之功, 大量研究表明逍遥散可以调节机体免疫系统, 改善机体免疫功能。临床研究[21]发现外周血调节 T 细胞与自身免疫功能密切相关, 而自身免疫功能异常与患者病程进展存在紧密联系。李洪[22]对辨证为肝郁脾虚证慢性乙肝患者在使用阿德福韦酯治疗的基础上, 加用加味逍遥散, 治疗前后结果显示治疗组外周血 CD4+T 淋巴细胞高于其治疗前和对照组的数量, 而 CD8+T 淋巴细胞则低于其治疗前和对照组的数量, CD4+/CD8+比值显著高于其治疗前和对照组的数量, NK 细胞计数水平明显较其治疗前和对照组的数量高。该研究表明加味逍遥散能显著改善慢性乙肝患者的细胞免疫功能, 提高抗病毒疗效。廖雪姣[23]等对 CHB 病人在口服恩替卡韦联合柴胡疏肝散进行治疗, 本研究果显示, 治疗后观察组的 Tregs 显著低于对照组($P < 0.05$), 表明恩替卡韦联合柴胡疏肝散治疗有助于降低外周血调节 T 细胞水平, 提示患者异常的免疫反应得到了有效改善, 对于患者正常免疫功能的维持具有重要作用, 有助于提升抗病毒效果。

3.3. 逍遥散的抗抑郁作用

慢性乙型肝炎患者承受着来自自身、社会、家庭等多方面的压力, 严重影响其生活质量以及精神状态, 因为疾病的治愈难度高、负面的社会歧视以及药物的副作用等, 部分患者甚至可能会出现抑郁情绪, 而抑郁又可导致自我感觉不适, 进而引发固有器质性疾病加重[24]。也有研究表明炎症过程与抑郁症的病

理生理学有紧密关联。可以确定的是, 抑郁症患者会出现先天性和适应性免疫系统的失调, 并且会影响机体对抗抑郁药物的应答[25]。郑琴[26]等采用随机对照的方法将混合性焦虑抑郁患者障碍随机分为观察组和对照组, 观察组患者服用逍遥散, 对照组患者予以氟哌噻吨美利曲辛片治疗。研究表明逍遥散对患者焦虑、躯体化及睡眠障碍等方面的改善作用和远期效果优于氟哌噻吨美利曲辛片。陈孔树[27]等对精神分裂症后抑郁采用米氮平联合逍遥散治疗的效果进行观察, 对精神分裂后抑郁患者采用米氮平联合逍遥散治疗, 对患者心理状态改善明显, 可有效改善患者临床症状, 对患者康复效果提升有促进作用。利永聪等[28]发现对卒中后抑郁肝气郁结证患者采用柴胡疏肝散联合氢溴酸西酞普兰治疗具有显著的临床疗效, 可有效改善患者的抑郁症状以及睡眠质量, 能够促进患者神经功能的修复, 而且改善中医证候作用明显, 且用药安全性高。

3.4. 逍遥散的纤维化作用

肝纤维化是指肝脏受到损伤后, 肝脏内弥漫性细胞外基质过度增生与异常沉积, 最终导致肝脏结构破坏、假小叶生成, 是产生肝硬化甚至肝癌的主要原因之一, 严重影响患者的生命与健康。肝纤维化常见的病因包括慢性乙型病毒性肝炎[29]。由于其肝纤维化复杂的发病机制, 西医治疗有一定的局限性。与之相反, 传统中医药多靶点、多环节和多途径的整体综合治疗在肝纤维化的治疗中存在很大的优势, 有较多临床研究表明逍遥散具有逆转肝纤维化的可能。王万娥等[30]将采用逍遥散加减联合替诺福韦治疗肝郁脾虚证慢性 CHB (肝郁脾虚证) 患者, 研究显示治疗患者的中医症状积分、肝功能指标 (AST, ALT, TBIL) 以及肝纤维化指标 (LSM, PC-III, LN, HA, IVC) 等均低于对照组, 治疗组 HBsAg 阴转率明显高于对照组, 两组患者 HBeAg 转换率差异不显著。这说明逍遥散加减治疗 CHB 肝纤维化有良好的临床疗效, 能够改善肝功能及乙肝病毒学指标。韩方方等人[31]对肝郁脾虚证乙型肝炎患者在常规抗病毒疗法的基础上联合逍遥散进行治疗, 结果显示联合逍遥散治疗后患者 TBIL、GGT、AST 等肝功能指标, HA、PCII、LN 等肝纤维化指标均低于常规抗病毒组, 这肯定逍遥散在逍遥散保护患者肝功能和抑制肝纤维化发展上的价值。

3.5. 逍遥散的调节肠道菌群

“肠肝轴”被认为是肠道与肝脏的相互作用, 也就是说肠道中的细菌和细菌成分会影响肝脏。肠道中代谢产物及肠道微生物产物通过肠系膜上下静脉流经门静脉汇集到肝脏, 由肝脏进行必要的代谢处理、免疫和排毒后进入体循环。肠道菌群不仅参与营养物质的吸收, 也参与局部的免疫形成, 成为对抗病原微生物的屏障。由于门脉高压、肝功能的损伤导致胆汁分泌异常、解毒能力下降等破坏肠道黏膜屏障功能, 使慢性肝病患者肠道菌群失调[32]。宋小平等[33]对肠易激综合征患者在双歧杆菌三联活菌胶囊治疗基础上联合加味逍遥散, 治疗后与单独使用双歧三联活菌胶囊相比, 加味逍遥散联合双歧三联活菌胶囊临床疗效更佳, 通过促进肠道正常菌群的生长可抑制其他非正常菌群的生长, 从而维持肠道微环境稳定、提高胃肠功能。

4. 逍遥散的作用机制研究

现代药理学研究, 逍遥散能调节神经系统、保护和调养人体相关脏器功能、调控激素的分泌, 最主要的应用为抑制抑郁情绪的发生、保肝养肝、恢复肠胃功能、抗应激损害作用等[34], 因此, 它常用于肝胆疾病、消化系统疾病、妇科疾病和社会心理疾病的临床应用。现在对逍遥散临床研究已具有数量和广度上的优势, 伴随逐渐先进的现代分子生物学相关技术的出现对逍遥散有效成分以及对应药理的研究变得更加广泛, 也不断完善逍遥散单味药和组方的化学成分和作用机制。

4.1. 保肝降酶作用

CHB 是以肝组织炎性细胞浸润或肝组织纤维化为特征的慢性感染性疾病, 对慢性乙型肝炎患者循环血研究发现, CCL2、CCL5、CXCL10 等表达水平升高明显, 并且随着肝组织炎症好转, 趋化因子表达水平可降至正常。当归具有保肝、护肾的作用, 许多临床和药理实验研究证实了这一点。Chunfeng Li 等[35]研究抗癌药物——Diosbulbin-B (DB)的肝毒性的体外实验中, 发现当归提取物当归多糖(ASP)可以有效减轻 DB 诱导的肝细胞毒性, 其机制与 ASP 激活了 MEK/RK 途径介导的自噬有关。白芍总苷(Total Glucosides of Paeony, TGP)是白芍的提取有效部位。任敏霞等[36]通过动物实验发现白芍总苷及其所含主要成分芍药苷 + 芍药内酯苷可降低肝损伤小鼠血清中 ALT, AST, TBIL 等的水平, 升高肝脏组织匀浆上清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)水平, 降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 降低 MDA 水平, 其对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤有明显的保护作用。程玥[37]等通过动物实验研究茯苓不同提取部位(茯苓醇提物、水提物以及多糖)进行比较对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)所致急性肝损伤的保护作用, 实验表明茯苓提取物呈现出良好的预防肝损伤作用, 可以减轻活性氧的过氧化作用, 提示其保肝作用可能与增强小鼠抗氧化能力有关。

4.2. 免疫调节作用

乙型肝炎病毒侵袭人体后, 肝细胞不断被炎症反应破坏, 患者机体长时间处于炎症环境之中, 导致机体免疫系统功能紊乱, 导致肝组织出现较大损伤[38]。目前的 HBV 免疫生物学研究认为, 高水平的循环 HBsAg 对 HBV 特异性 B 细胞和 T 细胞都有负面影响[39]。霍瑞静等[40]通过实验证明柴胡疏肝散对 HBV 感染小鼠 TH17/Treg 细胞亚群失衡具有逆转作用。白芍和柴胡为逍遥散及其化裁方的主要药味之一, 药理学研究表明, 白芍总苷可减少炎症细胞因子的表达、抑制血小板聚集、保护肝脏、调节机体免疫功能[41]。白芍总苷可通过升高 Th2 细胞比例、降低 Th1 细胞比例, 维持 Th1/Th2 细胞轴平衡。部分研究证明 Th17/Treg 细胞免疫平衡失衡与 CHB 发展和缓解密切相关[42] [43]。在自身免疫疾病大鼠的实验中, 白芍总苷可通过上调 Treg 细胞表达、下调 Th17 细胞表达, 调节 Treg/Th17 细胞轴平衡, 从而调节免疫功能[44]。柴胡皂苷 D (saikosaponin D, SSD)是中药柴胡中药理活性最强的成分之一, 具有抗炎抗氧化、抗肝纤维化和调节免疫等作用。郝健亨等[45]和李敏等[46]通过实验证明 SSD 可通过 Toll 样受体信号通路、IL-17 信号通路等途径发挥抗炎和调节免疫的作用。

4.3. 抗抑郁作用

抑郁症的病因和发病机制比较复杂, 尚未完全清楚, 结合国内外的研究报道, 抑郁症目前可能的发病机制主要包括: 神经递质紊乱、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA 轴)亢进、微生物 - 脑 - 肠轴失调、神经内分泌紊乱以及炎症与细胞因子等[47]。多项研究发现逍遥散可用多种类型抑郁症的治疗或辅助治疗, 其抗抑郁作用可能是通过调节单胺类神经递质的水平、调控 HPA 轴、调节细胞因子抑郁质免疫炎症反应、提高脑源性神经营养因子表达水平、调节 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体水平改善神经可塑性, 以及调节“微生物 - 肠 - 脑”轴等多种途径实现[48]。Guo-Ping Cao [49]等通过动物实验表明丹栀逍遥散的抗焦虑和神经保护作用可能是通过慢性应激诱导的 α -突触核蛋白和皮质酮上调以及脑海马区蛋白质磷酸酶 2A (PP2A)在 mRNA 和蛋白质水平的下调介导的, 在慢性应激大鼠模型中发挥了抗焦虑和神经保护作用。程金来等人[50]运用加味逍遥散(JWXYYP)对肝郁脾虚型肝癌大鼠脑内单胺类神经递质多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)水平的影响, 实验结果提示与对照组比较, 经过加味逍遥散治疗的肝癌组大鼠病肝组织病理恶性程度较轻, 症候明显改善, 脑内 DA 和 5-HT 显著增加。结论得出加味逍遥散能够改善肝郁脾虚型肝癌模型大鼠症候, 其机制可能与增加脑内 DA 和 5-HT 有关。

4.4. 抗纤维化作用

肝郁脾虚证常见于肝纤维化的病程中, 目前对于逍遥散治疗肝纤维化及动物肝纤维化模型的研究也较为多[51]。肝纤维化涉及一系列生物化学和分子机制变化, 包括肝星状细胞的活化、肠道菌群的参与、炎症因子的刺激、转化生长因子- β 的介导及正常肝细胞的凋亡等[52]。陈曦等人[53]通过动物实验证明逍遥散能显著降低肝纤维化模型大鼠血清 ALT、AST、TBIL、TGF- β 1、TNF- α 、TIMP-1、PDGF、IL-6、HA、LN、PCIII、C-IV 水平和肝组织中 MDA 含量, 明显升高血清中 ALB、TP 水平和肝组织中 SOD 的含量, 具有抗肝纤维化的作用, 初步推测逍遥散具有抗肝纤维化的作用, 其作用机制可能是抑制胶原纤维蛋白的合成与分泌, 清除自由基, 减少脂质过氧化, 促进肝细胞再生, 加快肝细胞修复。余学竟等人[54]通过生物信息大数据得出其作用机制可能与 Tyrosine metabolism、Bladder cancer、Cysteine and methionine metabolism 等信号通路关系密切, 通过调节 RNA 转录和 DNA 复制、细胞增殖与凋亡, 释放细胞因子和趋化因子等, 从而影响逍遥散抗肝纤维化的作用。

4.5. 调节肠道菌群作用

越来越多的证据表明, 肠道菌群紊乱与 CHB 进展密切相关[55]。逍遥散方多用于治疗肝郁脾虚证, 肝郁脾虚证有其现代生理及病理学基础, 其与肠道菌群及消化系统有密切联系, 其可影响 NPY、5-HT、SP、VIP 等联系脑-肠轴、脑肠-菌轴的脑肠肽类物质, 亦可影响胃泌素、胃动素等胃肠道靶器官, 影响胃肠运动及感觉和分泌功能[56]。吴佳佳[57]毕业课题通过动物实验得出逍遥散治疗对肠道菌群失调模型小鼠的结肠上皮屏障完整性具有保护作用, 不仅减轻了肠道组织的炎症反应, 以及结肠上皮细胞间连接复合物的损伤和桥粒结构的破坏, 还提高了结肠组织黏蛋白和紧密连接蛋白的表达。研究逍遥散治疗对肠道菌群失调模型小鼠的结肠上皮屏障完整性具有保护作用, 不仅减轻了肠道组织的炎症反应, 以及结肠上皮细胞间连接复合物的损伤和桥粒结构的破坏, 还提高了结肠组织黏蛋白和紧密连接蛋白的表达。

5. 小结与展望

综上所述, 逍遥散及其化裁方具有疏肝解郁, 养血健脾的特点。可以广泛运用于 CHB 的现代临床治疗中。不但帮助提高 CHB 患者疗效、改善肝功能、调节患者免疫力、改善 CHB 的抑郁状态, 还可以调节肠道菌群。这充分地说明了逍遥散及其化裁方在抗癌过程中具有多靶点、多环节、多层次的综合作用。但从目前研究来看, 第一, 现有的关于逍遥散治疗 CHB 的报道多为小样本的临床对照实验, 缺乏多中心、大样本、高质量的临床随机双盲对照研究。第二, 目前对于逍遥散的机制研究不够深入, 缺乏说服力强的实验证据, 逍遥散作为一个复方整体, 也没有真正体现其中医功能特点。今后应当增加临床观察实验样本量, 从中医辨证等对逍遥散治 CHB 进行研究, 为临床应用逍遥散治疗 CHB 提供进一步参考。

参考文献

- [1] Martinez, M.G., Boyd, A., Combe, E., Testoni, B. and Zoulim, F. (2021) Covalently Closed Circular DNA: The Ultimate Therapeutic Target for Curing Hepatitis B Virus Infections. *Journal of Hepatology*, **75**, 706-717. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.013>
- [2] Tang, L.S.Y., Covert, E., Wilson, E. and Kottlil, S. (2018) Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *The Journal of the American Medical Association*, **319**, 1802-1813. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3795>
- [3] Liu, J., Liang, W., Jing, W. and Liu, M. (2019) Countdown to 2030: Eliminating Hepatitis B Disease, China. *Bulletin of the World Health Organization*, **97**, 230-238. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.219469>
- [4] 中国疾病预防控制中心传染病预防控制处. 2022年3月中国甲乙丙类传染病疫情动态概要[J]. 疾病监测, 2022, 37(4): 422-423.

- [5] Rui, Y., Fan, R. and Hou, J. (2014) Chronic Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology, Prevention, and Treatment in China. *Frontiers of Medicine*, **8**, 135-144. <https://doi.org/10.1007/s11684-014-0331-5>
- [6] 中华中医药学会肝胆病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 97-102.
- [7] 陈少芳, 郭明章, 鲁玉辉. 慢性乙型肝炎中医证型分布规律探析[J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(6): 1-3, 6.
- [8] 卓锦蓝, 龚先琼. 慢性乙型肝炎中医证型研究[J]. 医学信息, 2020, 33(3): 43-45.
- [9] 李卓娴, 徐丽静, 夏猛. 逍遥散类方治疗肝癌的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1491-1496.
- [10] 陈师文, 辑. 太平惠民和剂局方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 164.
- [11] 李红香, 戴慎. 逍遥散之溯源[J]. 吉林中医药, 2010, 30(6): 522-523.
- [12] 赵献可. 医贯[M]. 郭君双, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 135.
- [13] (汉)张仲景. 金匮要略[M]. 何任, 何若苹, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 3.
- [14] 张介宾. 中医临床必读丛书: 景岳全书[M]. 李继明, 整理. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 1398, 1673.
- [15] 黄帝内经素问[M]. 王冰, 注. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 212.
- [16] Ma, H.Y., Dong, L., Quan, S.Z., Li, R.Y. and Wang, X.R. (2021) Comparison of Four Markers of Hepatic Fibrosis and Hepatic Function Indices in Patients with Liver Cirrhosis and Hepatoma. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 4108-4121. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1623>
- [17] 任高阳. 加减逍遥散治疗肝郁气滞型乙型肝炎的效果观察及有效率影响分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(47): 161-162.
- [18] 郑婕. 逍遥散配合复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎发生的作用探讨[J]. 中国医药指南, 2019, 17(3): 170-171.
- [19] 张莹, 聂红明, 汪蓉, 等. 乙型肝炎及其慢性化机制研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(6): 569-573.
- [20] Tu, T. and Douglas, M.W. (2020) Hepatitis B Virus Infection: From Diagnostics to Treatments. *Viruses*, **12**, Article 1366. <https://doi.org/10.3390/v12121366>
- [21] 王琛, 张永乐, 潘克女, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 TREGs 与 CD45T 淋巴细胞亚群检测的临床意义[J]. 中国现代医生, 2018, 56(23): 8-11.
- [22] 李洪. 逍遥散联合阿德福韦酯对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响[J]. 中外医学研究, 2013, 11(24): 39-40.
- [23] 廖雪皎, 吴其恺, 邓欣, 等. 恩替卡韦联合柴胡疏肝散对 CHB 的治疗作用及对患者外周血调节性 T 细胞水平的影响[J]. 临床医学工程, 2019, 26(4): 491-492.
- [24] Vu, T.T.M., Le, T.V., Dang, A.K., et al. (2019) Socioeconomic Vulnerability to Depressive Symptoms in Patients with Chronic Hepatitis B. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article 255. <https://doi.org/10.3390/ijerph16020255>
- [25] Beurel, E., Toups, M. and Nemeroff, C.B. (2020) The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, **107**, 234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- [26] 郑琴, 孔祥文, 孙文军, 等. 逍遥散治疗肝郁脾虚型混合性焦虑抑郁障碍的临床疗效[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(7): 60-64.
- [27] 陈孔树, 陈明, 吴祖美, 等. 逍遥散配合米氮平片治疗精神分裂症后抑郁的临床效果[J]. 中外医学研究, 2021, 19(24): 144-146.
- [28] 利永聪, 李建娟, 梁明坤, 等. 柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁肝气郁结证临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 76-79.
- [29] Roehlen, N., Crouch, E. and Baumert, T.F. (2020) Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, **9**, Article 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- [30] 王万娥, 张青, 王雨露, 等. 逍遥散加减联合替诺福韦治疗慢性乙肝肝纤维化(肝郁脾虚证)临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(5): 28-31.
- [31] 韩方方. 逍遥散联合抗病毒治疗肝郁脾虚证乙型肝炎的效果及对肝纤维化的影响[J]. 大医生, 2022, 7(21): 89-91.
- [32] 杨梦迪, 王学红. 慢性乙肝患者肠道菌群紊乱的研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(55): 87-88. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.55.037>
- [33] 宋小平, 陈显韬, 敬秀平. 加味逍遥散联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗肠易激综合征的临床疗效及对肠道微生态功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(2): 84-87, 92.
- [34] 缪亚兰. 逍遥散的药理研究概况[J]. 中国处方药, 2014, 12(9): 141-142.

- [35] Li, C., Liu, S., Zheng, J. and Xue, Y. (2021) Angelica Sinensis Polysaccharide (ASP) Attenuates Diosbulbin-B (DB)-Induced Hepatotoxicity through Activating the MEK/ERK Pathway. *Bioengineered*, **12**, 3516-3524. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1950280>
- [36] 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, 283.
- [37] 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 不同茯苓提取物对急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(4): 73-77.
- [38] Tan, M., Bhadoria, A.S., et al. (2021) Estimating the Proportion of People with Chronic Hepatitis B Virus Infection Eligible for Hepatitis B Antiviral Treatment Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 106-119. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30307-1)
- [39] Iannacone, M. and Guidotti, L.G. (2022) Immunobiology and Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 19-32. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00549-4>
- [40] 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.
- [41] 汪娟, 王芳. 白芍总苷治疗自身免疫性疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(22): 4481-4485.
- [42] Giadans, C.G., Ríos, D.A., Ameigeiras, B., et al. (2019) Chronic Hepatitis B: The Interplay between Intrahepatic Lymphocyte Population and Viral Antigens in Relation to Liver Damage. *Journal of Viral Hepatitis*, **26**, 727-737. <https://doi.org/10.1111/jvh.13078>
- [43] Woziwodzka, A., Rybicka, M., Sznarkowska, A., Romanowski, T., Dręzewski, M., Stalke, P. and Bielawski, K.P. (2019) TNF- α Polymorphisms Affect Persistence and Progression of HBV Infection. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e00935. <https://doi.org/10.1002/mgg3.935>
- [44] Zhou, Y., Jin, L., Kong, F., et al. (2016) Clinical and Immunological Consequences of Total Glucosides of Paeony Treatment in Sjögren's Syndrome: A Randomized Controlled Pilot Trial. *International Immunopharmacology*, **39**, 314-319. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.006>
- [45] 郝健亨, 陈浩, 高艳, 等. 柴胡皂苷 d 对自身免疫性肝炎小鼠差异表达基因 CTLA-4、IL-10 和 IL-17 的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(3): 303-309.
- [46] 李敏, 高凯, 王华林, 等. 柴胡皂苷 d-黄芩苷配伍对 CCL₄ 诱导大鼠 HSC 的 TLR4-NF- κ B 通路作用研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 3-5.
- [47] Marwaha, S., Palmer, E., Suppes, T., Cons, E., Young, A.H. and Upthegrove, R. (2023) Novel and Emerging Treatments for Major Depression. *The Lancet*, **401**, 141-153. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02080-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02080-3)
- [48] 梁文青, 程凯, 巩子汉, 等. 逍遥散抗抑郁的药理学机制研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(11): 2243-2249.
- [49] Cao, G.P., Gui, D., Fu, L.D., Guo, Z.K. and Fu, W.J. (2016) Anxiolytic and Neuroprotective Effects of the Traditional Chinese Medicinal Formulation Dan-Zhi-Xiao-Yao-San in a Rat Model of Chronic Stress. *Molecular Medicine Reports*, **14**, 1247-1254. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5382>
- [50] 程金来, 温小雨, 孙玉浩, 等. 加味逍遥散对肝癌大鼠脑内多巴胺和 5-羟色胺水平的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(2): 144-148.
- [51] 周慧, 葛冰景, 肖铁刚, 等. 逍遥散及其功效拆方对慢性铁过载诱导的肝纤维化的影响[J]. 云南中医学院学报, 2021, 44(1): 17-23, 41.
- [52] 翁飞鸿, 周一平, 伊思敏, 等. 肝纤维化的病理学发生机制及诊疗研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2023, 29(5): 559-563.
- [53] 陈曦, 牟璐璐, 陈丹丹, 等. 逍遥散对肝纤维化大鼠模型抗纤维化作用及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 241-244.
- [54] 余学竟, 赖国权, 韦翠, 等. 基于网络大数据研究逍遥散治疗肝纤维化的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 110-114, 282-284.
- [55] Yang, X.A., Lv, F., et al. (2020) Potential Role of Intestinal Microflora in Disease Progression among Patients with Different Stages of Hepatitis B. *Gut Pathogens*, **12**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13099-020-00391-4>
- [56] 陈斌, 徐嘉蔚, 彭杰, 等. 基于逍遥散及其拆方研究“肝病实脾法”对肝纤维化大鼠肠道菌群的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 657-662.
- [57] 吴佳佳. 逍遥散对肠道菌群失调小鼠神经炎症及结肠上皮屏障的保护作用[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.