

中医民族医药治疗肝纤维化的研究进展

王娜¹, 马鸿杰^{2*}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁

收稿日期: 2024年8月14日; 录用日期: 2024年9月18日; 发布日期: 2024年9月29日

摘要

肝纤维化是指在多种情况的作用下发生肝脏组织的损伤及修复, 其中包括非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、与病毒有关的慢性肝炎、自身免疫性和遗传性肝脏疾病等。肝纤维化是慢性肝病发展三部曲的重要环节, 该过程的发生发展促使肝病向肝硬化及肝癌的病理转变, 若未得到有效干预, 极易发展为肝硬化(诱发食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等严重并发症), 甚至转变为肝癌, 严重影响患者的生活质量, 因此早期积极有效的干预尤为重要。肝纤维化的重点在于防治, 这一治疗思路符合中医“未病先防”的理念。逆转或控制纤维化的发生发展是患者治疗的最终目标。由于现代医学治疗尚未达到治疗的理想目标, 近年来我国越来越重视从中医民族医药宝库中挖掘其优势, 而民族医药治疗在一方面凸显出了中医药的优势, 在临床疗效的基础上, 基础实验研究取得了一定的进展, 为肝纤维化的治疗开拓了新的领域。

关键词

肝纤维化, 病毒性肝炎, 中医药, 民族医药

Research Progress in the Treatment of Liver Fibrosis with Traditional Chinese Medicine and Ethnic Medicine

Na Wang¹, Hongjie Ma^{2*}

¹Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Aug. 14th, 2024; accepted: Sep. 18th, 2024; published: Sep. 29th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王娜, 马鸿杰. 中医民族医药治疗肝纤维化的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(9): 2444-2448.
DOI: 10.12677/tcm.2024.139362

Abstract

Liver fibrosis refers to the damage and repair of liver tissue under the influence of various conditions, including non-alcoholic fatty hepatitis, alcoholic fatty hepatitis, alcoholic fatty hepatitis, viral-related chronic hepatitis, autoimmune and hereditary liver diseases, etc. Liver fibrosis is an important part of the trilogy of chronic liver disease development. The occurrence and development of this process promote the pathological transformation of liver disease to cirrhosis and liver cancer. If it is not effectively intervened, it is very easy to develop into cirrhosis (inducing serious complications such as esophageal varicose bleeding, hepatic encephalopathy, ascites, etc.) or even into liver cancer, which seriously affects the quality of life of patients. Therefore, early active and effective intervention is particularly important. The focus of liver fibrosis is prevention and treatment. This treatment idea is in line with the concept of “prevention before illness” in traditional Chinese medicine. Reversing or controlling the occurrence and development of fibrosis is the ultimate goal of patient treatment. Since modern medical treatment has not yet achieved the ideal goal of treatment, my country has paid more and more attention to exploring its advantages from the treasure house of traditional Chinese medicine in recent years. On the one hand, ethnic medicine treatment highlights the advantages of traditional Chinese medicine. On the basis of clinical efficacy, basic experimental research has made certain progress, opening up new areas for the treatment of liver fibrosis.

Keywords

Liver Fibrosis, Viral Hepatitis, Traditional Chinese Medicine, Ethnic Medicine

Copyright © 2024 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. 中医药的治疗

肝纤维化在现代医学中属于一种病理学概念,其主要机理是通过处于静止状态的肝星状细胞被激活,从而大量转化、增殖,导致大量胶原纤维沉积,其细胞外基质蛋白逐渐积累而形成纤维瘢痕的一种病理过程[1]。根据其症状体征,如身黄目染、胁肋疼痛等表现,可归属中医“胁痛”、“积聚”、“肝着”等病证范畴。关于积聚的古代文献有着详细描述,《张氏医通》言:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”人体正气不足,外邪易侵袭虚体,气滞血瘀,正虚血瘀,而这,正是肝纤维化病理之核心所在。赵迪等[2]通过对古代文献的整理分析,认为本病主要病机为正虚邪盛,邪毒久稽,从而导致肝失疏达,肝络受损,其病理因素主要有湿、热、寒、痰、气、瘀。刁青蕊等[3]通过运用补肾益气化瘀解毒汤治疗肝纤维化患者49例,药物由黄芪,菟丝子,女贞子,旱莲草,五味子,白术,白扁豆,柴胡,白芍,赤芍,丹参,白花蛇舌草,虎杖,半枝莲,板蓝根,甘草组成,连续治疗6月后患者的肝功能指标能得到有效的降低,同时症状及体征也得到大幅的改善。孟林溪[4]对38例肝硬化患者在常规治疗联合护肝解纤汤治疗,持续治疗1个月后治疗组总有效率94.74%,且治疗组的谷丙转氨酶、谷草转氨酶、前白蛋白、总胆红素等指标较对照组低。钟镇康等[5]通过运用济生肾气汤加三七、鳖甲中药口服联合丹参注射液穴位注射(膈俞、肝俞、足三里,每周1次)治疗40例慢性乙型肝炎肝纤维化患者,疗程为24周,经治疗后观察组有效率(90%)明显高于对照组(67.5%),观察组在改善中医症状。

2. 壮医药的治疗

壮医是我国特色民族医学之一, 具有特色的民族医药理论体系及确切的临床疗效, 是我国民族医药的先驱力量。壮医学的治疗思想独具特色, 包含了阴阳为本、三气同步、三道两路、毒虚致病的基础理论[6]。吕艳杭等[7]运用壮方柔肝化纤颗粒联合自体骨髓干细胞治疗 34 例乙肝患者肝纤维化, 经 6 个月的治疗, 治疗组临床总有效率明显高于对照组($P < 0.05$), 治疗组在改善中医症状(胁痛、纳差、腹胀、倦怠少气)均优于对照组。罗艺徽等[8]对经 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠进行 12 周的壮肝逐瘀煎联合骨髓间充质干细胞移植干预, 结果发现, 实验组的肝小叶组织较其他组有着显著的恢复, 包括肝细胞变性、水肿得到不同程度的改善, 其肝功能指标也较其他组有着明显的改善, 结论为壮肝逐瘀煎联合骨髓间充质干细胞移植对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠有着促进修复受损的肝组织, 延缓肝纤维化的进展。黄根具有利湿退黄, 强筋壮骨, 祛瘀生新, 凉血止血等功效, 在广西壮族民间常用于治疗急、慢性肝炎, 杨增艳[9]等人通过研究黄根醇提物对肝纤维化大鼠肝脏的病理学影响, 发现其能使大鼠肝细胞变性坏死程度减轻, 提示黄根具抗肝纤维化作用。刘旭[10]通过研究发现, 溪黄草具有多靶向性的抗肝纤维化, 通过降低 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)的表达, 减轻肝脏组织的氧化程度, 增加抗氧化能力, 调节肝脏的脂质代谢和氧化应激反应。

3. 蒙医药的治疗

在蒙医中, 对肝病有着较为详细的论述, 包含着 HF 的概念。蒙医认为, 体内存在“三根七素”, 而“三根”分别为“巴达干”、“希拉”、“赫依”, 由于某些原因, 人体损伤后产生的恶血与巴达干、希拉、赫依三者混合凝结所形成一种混合型慢性肝病, 称之为肝包如[11]。张春艳[12]等人发现, 蒙药七味清肝散具有良好的抗肝纤维化作用, 与核因子(NF)- κ B 信号通路的关键靶点有关, 主要检测纤维化标志物 α -SMA、胶原蛋白 I (collagenI) 和 NF- κ B 信号通路相关因子的 mRNA 和蛋白表达量均显著降低($P < 0.05$)。颜羽昕[13]等人实验发现, 蓝盆花含药血清用以孵育 HSC-T6 细胞, 其细胞中纤维化标志物(α -SMA、CollagenI)表达显著下调, 蓝盆花可抑制 HSC-T6 细胞增殖且促进其凋亡, 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (Akt)表达显著下调, 其机制可能是通过调控 PI3K/Akt 信号通路来发挥抗肝纤维化作用。韩志强[14]等人通过研究蒙药德都红花-7 味散对 CCl₄ 所致慢性肝损伤大鼠肝组织铁蓄积及 CDGSH 铁硫结构域(CISD1)、谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4)、二价金属转运蛋白 1 (DMT1)、线粒体铁蛋白(FTMT) mRNA 表达, 实验组 GPX4、FTMT mRNA 表达升高, 实验组 CISD1、DMT1 mRNA 表达下降, 结论蒙药德都红花-7 味散能够明显减轻 CCl₄ 所致慢性肝损伤, 减少肝组织内铁蓄积。

4. 苗医药的治疗

苗族医药与其他民族医药一样, 拥有自身理论指导的医学体系。苗医认为气、血、水是构成人体的基本物质, 人之所以生病, 外为水毒、气毒、火毒所犯, 内有情感、信念所动, 亦因劳累损伤所致。将疾病分为症和疾, 辨证分类上有两纲(冷病、热病), 五经(冷、热、半边、快、慢), 病分三十六症、七十二疾, 合称一百单八症。苗药中的阿锐布常用于治疗臌胀、肝炎、肝硬化, 帅敏[15]等人发现相应剂量的阿锐布提取物予 CCl₄ 的大鼠灌胃, 连续给药 6 周后, 与模型对照组比较肝细胞损伤及纤维化明显减轻, 血清中的肝纤维化标志物较对照组明显降低。苗医民间常用一味名叫用消疤草的中药外敷疤痕处, 数月后可见疤痕自行消退, 故受此启发, 钟朕[16]等人发现通过予 CCl₄ 的大鼠皮下注射消疤草提取物, 12 周后, 与模型组对比, 消疤草组能显著降低肝脏组织 collagenI、 α -SMA 的表达水平($P < 0.05$)。宽叶腹水草是贵州苗族治疗肝病的传统用药, 胡光线[17]等人通过予宽叶腹水草提取物灌胃肝纤维化的小鼠, 经连续灌胃 8 周后, 宽叶腹水草能显著降低肝纤维化小鼠的肝脏指数, 减少肝组织炎症浸润及胶原沉积, 降低肝组织

中转化生长因子 β (TGF- β)、 α -SMA 蛋白表达。

5. 瑶医药的治疗

在瑶医中的理念里,最主要是因“风”的病因论,以及“盈亏平衡说”的病机论,此思想与其生存环境密切相关,瑶族人普遍生活在潮湿炎热的地方,而风具有善行速变的特性,常夹杂着当令邪气,破坏人体盈亏平衡,继而疾病的发生。在瑶医中的肝病主要是由“毒邪”犯病,其根本原因是水毒、瘴气等当令毒邪之气侵袭人体,经全身经脉输布周身,阻塞人体内,继而瘀血内阻,痰瘀互结,盈满溢出则病。与中医的外邪入里有着异曲同工之处,由于肝脾肾受邪,导致湿热中阻,气滞血瘀、邪毒内结而发病。猛老虎汤作为瑶医的传统名方,是治疗病毒性肝炎,肝纤维化的常用方,其主要由猛老虎、鳖甲、大黄、成泪端、黑露蜂房、茵陈等药物组成;钟铭[18]等通过观察猛老虎石油醚、乙酸乙酯、乙醇和水溶4个部位进行抗肝纤维化药效学试验,结论为乙酸乙酯部位能大大减轻大鼠血清中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,减少大鼠肝组织 collagenI、collagenIII、TGF- β 1 相对表达。“瑶药复方黄根方”作为防治肝纤维化的有效方,是邓家刚教授基于大量临床经验与结合瑶医特色理论配伍而来,其药物组成分别为:黄根、黄芪、三叶香茶菜、叶下珠等;黄彬[19]等根据5种类型的肝炎患者进行复方黄根的临床研究观察,经治疗后,发现患者的肝功能 ALT 与 AST、血清肝纤维化指标以及患者的证候积分均显著下降,肝郁脾虚型与肝郁血瘀型尤为明显,治疗有效率最高。紫九牛作为广西瑶族常用的民族药,常用于治疗肝炎、肾炎水肿、风湿筋骨痛、月经不调、四肢麻木等,同时实验研究证明其具有治疗小鼠的急性肝损伤,具有护肝的作用[20]。周佳宁[21]等人对小鼠皮下注射 CCl₄ 建立肝纤维化模型,予不同剂量的紫九牛醇提取物灌胃8周,实验发现紫九牛醇提取物能显著降低肝纤维化小鼠肝脏胶原纤维的形成及转氨酶水平,同时降低肝脏中 collagenI、collagenIII、TGF- β 1、TNF- α 水平,降低肝组织 α -SMA 阳性表达。阴阳莲作为虎杖的根茎,瑶族传统应用于治急性肝炎、肝硬化等;其有效成分研究最多为白藜芦醇;而白藜芦醇可通过抑制 TGF β 1-Smad3-miR21 轴,进而抑制胆汁淤积,从而减轻对大鼠肝损伤以及纤维化的进展[22]。

6. 结论

综上所述,中医民族医药治疗肝纤维、延缓进展为肝硬化和提高生活质量等方面确有疗效,弥补了西医方面的不足。中医与民族医药各具特色,其在治疗肝纤维化中各具优势,疗效明显,值得进一步研究与发展,同时为今后治疗肝纤维化提供了新方向、新方法、新思路。但就目前研究仍有局限性,过度依赖临床经验,缺少临床创新的思维,在治疗肝纤维化的道路中难以取得较大的进展。此外,对于民族医药临床观察患者的临床症状、体征为主要论证,其客观性及科学性有待考究,同时存在观察周期较短、样本量小等缺点;临床用药规范不统一也是其短板之一。因此,制定肝纤维化辨证论治标准势在必行,同时更应向国内推行,应在全国范围开展大规模、大样本、多中心、随机对照临床研究,减少中医民族医药在临床实验研究中的偏倚,提高中医民族医药治疗疾病的临床合理性、科学性。

基金及人才支持项目

广西壮族自治区自然科学基金(2024GXNSFAA010287, 2020GXNSFAA297160, 2017GXNSFAA198183)。

参考文献

- [1] 司晶,唐露,李臣诚,等.肝纤维化的发病机制及其治疗药物研究进展[J].药学进展,2021,45(3):205-211.
- [2] 赵迪,徐佳.中医药诊治肝纤维化的研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(10):953-956.
- [3] 刁青蕊,赵文霞.补肾益气化痰解毒汤抗肝纤维化的临床观察[J].南京中医药大学学报,2019,35(4):407-410.
- [4] 孟林溪.护肝解纤汤治疗肝硬化临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2023,21(14):111-113.

- [5] 钟镇康, 周晓玲, 张志杰, 等. 加味济生肾气汤联合穴位注射丹参注射液治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(3): 242-246.
- [6] 陈玮钰, 舒发明, 乐滢玉, 等. 壮医药治疗肝纤维化的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(12): 211-215.
- [7] 吕艳杭, 吴姗姗, 王振常. 壮方柔肝化纤颗粒联合自体骨髓干细胞治疗乙肝患者肝纤维化、炎症因子及外周血 T 细胞的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 824-828.
- [8] 罗艺徽, 吴姗姗, 王振常, 等. 壮方壮肝逐瘀煎联合骨髓间充质干细胞移植对 CCl₄ 大鼠肝纤维化的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 443-449.
- [9] 杨增艳, 韦金育, 张青青, 等. 壮药黄根对肝纤维化大鼠肝脏纤维增生程度的影响[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(24): 1-2.
- [10] 刘旭. 溪黄草黄酮对肝纤维化及急性肝损伤治疗作用的实验研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [11] 敖特根. 浅谈蒙医肝包如病[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(17): 7.
- [12] 张春艳, 赵晓璐, 高晓阳, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨蒙药七味清肝散抗肝纤维化作用的研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(4): 296-303.
- [13] 颜羽昕, 高晓阳, 张春艳, 等. 蒙药蓝益花抑制肝星状细胞增殖的作用及机制初探[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1351-1357.
- [14] 韩志强, 巴图德力根, 薛兰, 等. 蒙药德都红花-7 味散对大鼠慢性肝损伤保护机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21): 2596-2599.
- [15] 帅敏, 胡光线, 梁子聪, 等. 苗药阿锐布抗大鼠肝硬化的实验研究[J]. 黔南民族医学学报, 2023, 36(1): 4-7.
- [16] 钟朕, 申晓旭, 龙历, 等. 苗药消疤草对四氯化碳肝纤维化大鼠作用机制的研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(24): 4150-4155.
- [17] 胡光线, 解小芬, 帅敏, 等. 苗药宽叶腹水草对 CCl₄ 致肝纤维化小鼠的治疗作用及其机制研究[J]. 中药材, 2023, 46(3): 718-723.
- [18] 钟鸣, 余胜民, 黄琳芸, 等. 瑶药“猛老虎”对免疫性肝纤维化大鼠的作用研究[J]. 实用预防医学. 2010, 17(10): 2032-2035.
- [19] 黄彬, 李益忠, 张红星, 等. 复方黄根颗粒对不同证型慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(9): 851-853.
- [20] 黄健, 韦亚军, 韦庆宁, 等. 瑶药紫九牛醇提物急性毒性及其对乙醇所致急性肝损伤的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(3): 323-325.
- [21] 周佳宁, 肖倩, 黎芳, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究瑶药紫九牛醇提物抗小鼠肝纤维化作用[J]. 中药材, 2022, 45(6): 1470-1474.
- [22] ShamsEldeen, A.M., Al-Ani, B., Ebrahim, H.A., Rashed, L., Badr, A.M., Attia, A., *et al.* (2021) Resveratrol Suppresses Cholestasis-Induced Liver Injury and Fibrosis in Rats Associated with the Inhibition of TGF β 1-Smad3-miR21 Axis and Profibrogenic and Hepatic Injury Biomarkers. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **48**, 1402-1411. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13546>