·综述·

DOI：10.12449/JCH250734

四物汤对肝脏疾病的防治效应及其机制

管雅捷[1,2]，张丽慧[1]，刘素彤[1]，张琪振[1,2]，赵文霞[1]，刘鸣昊[1]

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科，郑州 450000

2 河南中医药大学第一临床医学院，郑州 450046

通信作者：刘鸣昊，liumh015@163.com（ORCID：0009-0001-7712-4605）

摘要：四物汤作为补血活血的经典方剂，具有补血不留瘀、行血不伤正的特点，临床广泛应用于贫血、月经不调、痛经等血虚及血行不畅相关病症。肝主疏泄、藏血，其功能异常与多种急慢性肝损伤密切相关，四物汤通过补血活血、养血疏肝可有效改善肝脏稳态失衡。基于其精妙的组方配伍和多重药理机制，四物汤已成为改善肝脏微循环、促进肝细胞修复再生、减轻肝损伤的重要治疗方剂。本文系统综述四物汤对多种肝损伤（包括酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化及肝硬化）的防治作用及机制，并针对当前问题与未来研究方向展开讨论。

关键词：肝疾病；四物汤；中药药理学

基金项目：国家自然科学基金（81904154，82205086）；河南省科技攻关计划（242102310500，232102310438）；河南省卫健委中医药传承创新专项（2023ZXZX1162）；河南省卫生健康委员会（2022JDZX114）；河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项（HSRP-DFCTCM-2023-1-10）；河南省科技研发计划联合基金（优势学科培育类）（242301420096）

Effect of Siwu Decoction in the prevention and treatment of liver diseases and its mechanism

GUAN Yajie[1,2]，*ZHANG Lihui*[1]，*LIU Sutong*[1]，*ZHANG Qizhen*[1,2]，*ZHAO Wenxia*[1]，*LIU Minghao*[1]

1. Spleen，Stomach and Hepatobiliary Department，The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou 450000，China；2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou 450046，China

Corresponding author：LIU Minghao，liumh015@163.com（ORCID：0009-0001-7712-4605）

Abstract：Siwu Decoction is a classic formula for tonifying the blood and activating blood circulation and is characterized by its ability to tonify the blood without leaving stasis and promote blood circulation without harming the vital energy of the body. It is widely used in clinical practice for the treatment of various conditions related to blood deficiency and poor blood circulation，such as anemia，menstrual disorders，and dysmenorrhea. The liver is responsible for governing the free flow of Qi and storing blood，and abnormalities in liver function are associated with various acute and chronic liver injuries. Siwu Decoction can restore liver homeostasis by tonifying the blood，activating blood circulation，nourishing the blood，and soothing the liver. Based on its unique prescription formulation and multiple pharmacological mechanisms，Siwu Decoction has become an important prescription for enhancing liver microcirculation，facilitating hepatocyte repair and regeneration，and alleviating liver injury. This article reviews the effect and mechanism of Siwu Decoction in the prevention and treatment of various liver injuries（including alcoholic liver disease，nonalcoholic fatty liver disease，nonalcoholic fatty liver disease，liver fibrosis，and liver cirrhosis）and discusses existing problems and future research directions.

Key words：Liver Diseases；Si Wu Decoction；Pharmacology（TCD）

Research funding：National Natural Science Foundation of China（81904154，82205086）；Henan Province’s Science and Technology Assault Plan（242102310500，232102310438）；Special Project on Inheritance and Innovation in Traditional Chinese Medicine by the Henan Health Commission（2023ZXZX1162）；Henan Health Commission（2022JDZX114）；Scientific Research

Special Project under the "Double First-Class" Initiative for Traditional Chinese Medicine in Henan Province (HSRP-DFCTCM-2023-1-10); Joint Fund for R&D in Science and Technology, Focusing on Advantage Discipline Cultivation Type, in Henan Province (242301420096)

四物汤最早见于唐代蔺道人所著的《仙授理伤续断秘方》，由熟地黄、当归、白芍、川芎组成。熟地黄为君药，甘温味厚，入肝、肾经，长于补血滋阴，填精益髓；当归为臣药，甘辛温，归肝、心、脾经，补血活血；白芍为佐药，酸甘微寒，入肝、脾经，养血柔肝；川芎辛温，入肝、胆、心包经，活血行气。四药合用，共奏"调益荣卫，滋养气血"之功。四物汤具有补血不留瘀、行血不伤正的特点，其应用已跨出妇科范畴，成为调理一切血证的专长方剂，被后世医家誉为"血证立法"。肝主疏泄、藏血，具有调节气血、疏泄情志等重要功能，若因情志不畅、劳累过度、久病体虚等因素耗气伤血，日久损伤肝络，渐成血瘀，肝血瘀滞可进一步影响肝脏功能，阻碍新血的生成与输布，加重血虚，形成恶性循环。结合现代医学的认识，肝血瘀滞不仅影响肝脏微循环与代谢，还可导致脂肪、糖类代谢紊乱，诱发脂肪肝等代谢性疾病，同时可能激活炎症反应，促进肝细胞坏死与纤维化，加剧肝损伤。现代研究证实，四物汤中的活性成分具有多种生物活性，可改善肝脏血液循环，促进肝细胞修复与再生，减轻肝损伤。因此，本文对四物汤在肝脏疾病防治中的作用及机制进行综述，以期为该方在肝病治疗中的临床应用提供科学依据。

1 四物汤治疗急、慢性肝损伤

"肝者，血之源"，肝脏作为藏血之脏，其生理功能的正常运行依赖于肝血的充盈与血脉的畅通[1]。血虚血瘀状态下，肝内稳态失衡，抗氧化能力下降，氧化应激反应增强，导致脂质过氧化，产生大量的自由基和脂质过氧化物。这不仅直接损伤肝细胞，还会削弱免疫功能，使肝脏更易受到病毒、细菌等病原体的侵袭，进一步加剧肝损伤。

在环磷酰胺诱导的贫血小鼠模型中，四物汤可显著升高模型小鼠外周血红细胞、白细胞计数及血红蛋白水平，下调促凋亡基因Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein，Bax)、Fas以及凋亡关键蛋白半胱天冬蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3，caspase-3)、caspase-8的表达，减少肝细胞凋亡[2-3]，从而发挥补血作用。在乙酰苯肼致血虚大鼠模型中，四物汤通过调控肝脏线粒体蛋白表达，清除自由基和过氧化物，改善肝细胞缺血缺氧状态，优化糖类、脂质及蛋白质代谢，从而改善血虚状态[4]。此外，四物汤能促进气血运行，消除瘀滞，改善急性血瘀模型大鼠的血液流变学指标，降低血浆黏度和红细胞聚集指数。其有效成分川芎嗪和阿魏酸可扩张血管，改善血管内皮功能，增加血管舒张因子释放，有效缓解肝脏血瘀状态[5]。

四物汤对其他原因导致的肝损伤亦有显著疗效，方中川芎、白芍、当归、熟地黄均能改善胆汁淤积诱导的肝脏病理改变，其中川芎和白芍的药效尤为显著。白芍通过调控肿瘤坏死因子(TNF)通路相关基因，减轻肝脏炎症反应；川芎则通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)和VEGF受体2(VEGFR2)的蛋白表达，抑制血管新生，减轻肝脏病理损伤[6]。白芍的主要活性成分芍药苷能够显著减轻对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤小鼠的肝组织炎症和水肿，其机制可能与芍药苷下调p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin，mTOR)的磷酸化水平，激活自噬，抑制氧化应激和细胞凋亡有关[7]。川芎嗪通过下调炎症介质和趋化因子表达水平，降低肝组织铁离子、丙二醛水平，抑制炎症反应和铁死亡途径改善药物性肝损伤，机制可能与川芎嗪上调核转录因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2)、DT-黄递酶[NAD(P)H quinone dehydrogenase 1，NQO1]、血红素加氧酶1(heme oxygenase 1，HO-1)的表达有关[8]。在缺血再灌注性肝损伤中，川芎嗪通过抑制还原型辅酶Ⅱ活性，防止中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap，NET)形成，抑制干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene，STING)的磷酸化，减轻中性粒细胞浸润和炎症反应，缓解肝损伤[9]。

因此，调和肝之气血既需滋养肝血，又当活血化瘀，方能有效保肝护肝。综上所述，四物汤及其单味药组分通过多靶点、多途径的作用机制，在改善多种肝损伤方面展现出显著疗效。

2 四物汤治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

NAFLD是指由多种原因导致、以肝小叶内肝细胞弥漫性脂肪变性为主要特征且无过量饮酒史的临床病理

综合征[10]。NAFLD属于中医“肝癖”“肥气”范畴。肝为刚脏,以血为体,肝血虚则肝体失养,肝用不及则疏泄失常,导致气血运行不畅、三焦水道不利、脏腑功能失调,进而产生痰湿、脂浊、瘀血等病理产物,日久渐成脂肪肝[11]。

一项随机对照临床试验显示,四物汤加减方在改善中医症状、降低肝功能指标、调节血脂水平及提升肝血流速度等方面均优于常规药物治疗组,显示出良好的疗效和安全性[12]。在蛋氨酸胆碱缺乏饲料诱导的NAFLD模型大鼠中,四物汤能抑制肝细胞Toll样受体4(toll-like receptor 4,TLR4)表达,降低c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)磷酸化水平,并抑制caspase-8和消皮素D的表达与激活[13],从而降低血清ALT和AST水平,有效改善肝脂肪变性。四物汤通过抑制脂肪酸合成酶、乙酰辅酶A羧化酶、增强子结合蛋白α(CCAAT/enhancer-binding protein alpha,CEBPα)的表达,同时降低肠道有害菌丰度,显著减轻高脂肪饮食诱导的肥胖大鼠体质量,降低血清TG、TC、LDL水平,减少肝脂质沉积和脂肪组织空泡化[14]。此外,四物汤通过阻断线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,mPTP)开放,减少mtDNA向胞质释放,有效修复线粒体功能障碍,逆转由mtDNA释放引发的泛凋亡,从而改善NAFLD[15]。四物汤还可显著降低血清肝酶水平,改善肝脂肪变性和小叶炎症,提高肝脏中谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的活性,降低丙二醛积累,有效缓解肝脂质过氧化应激[16]。临床研究证实,四物汤可提高血浆SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶活性,增强机体抗氧化能力,降低血清标志物水平,改善胆结石和轻度脾肿大症状,对NAFLD具有显著疗效[17]。铁死亡表型实验表明,四物汤能有效抑制TG和脂肪酸合成,促进脂肪酸β氧化,并通过抑制长链酰基辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4,ACSL4)介导的花生四烯酸酯化来阻止肝细胞铁死亡。网络药理学分析进一步揭示,芍药苷等活性成分在抗铁死亡和NAFLD调节中发挥关键作用[18],充分体现了四物汤通过多靶点、多途径改善NAFLD的作用特点。

综上所述,四物汤通过改善肝脏微循环、调节脂质代谢、抑制氧化应激和炎症反应等多重作用机制,可有效控制NAFLD的进展及病情恶化程度,展现出显著的临床应用价值。

3 四物汤治疗酒精性肝病(ALD)

ALD是由于长期过量饮酒所致的肝脏疾病,属中医“肝癖”“酒癖”范畴。《诸病源候论》有云:“饮之过多,故毒热气渗溢经络,浸溢脏腑,而生诸病也”。酒毒湿热之邪伤及肝脾,导致肝失疏泄、脾失运化,湿邪内生,郁久化热,气血痰湿热搏结,停于胁下形成积块而成酒癖。

ALD的发病机制复杂,氧化应激和炎症反应在其发生发展中起重要作用。乙醇代谢产生的自由基改变线粒体膜通透性,导致细胞能量代谢障碍和肝细胞损伤,其中SOD、过氧化氢酶等在清除自由基、维持氧化平衡中发挥关键作用[19]。研究表明,四物汤能够有效清除氧自由基、增强SOD活性,显著降低酒精性肝损伤小鼠的肝指数及血清ALT、AST和TG水平,且其清除氧自由基的作用优于其他方剂[20]。白芍可促进肝细胞再生,降低ALT水平,改善肝细胞变性坏死,提高肝阴虚证小鼠肝组织SOD活性,增强乙醇代谢关键酶活性,抑制脂质过氧化[21]。川芎嗪通过激活Nrf2信号通路,上调SOD、HO-1等抗氧化酶的表达,有效降低急性酒精性肝损伤小鼠体内活性氧和丙二醛水平,减轻氧化应激和脂质过氧化损伤[22]。当归多糖通过上调肝脏中缺氧诱导因子-1α蛋白(hypoxia-inducible factor-1 alpha,HIF-1α)的表达,降低急性ALD小鼠血清ALT、AST和TG水平,减轻肝脂肪变性和氧化应激,缓解酒精性肝损伤[23]。

长期过量饮酒可导致肝细胞脂肪变性、坏死,最终发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝衰竭。四物汤通过清除自由基、改善氧化应激与炎症反应、维持细胞膜稳定性等机制,对ALD具有显著改善作用。

4 四物汤治疗肝纤维化

肝脏长期炎症状态的持续发展会进一步导致肝纤维化。肝纤维化是指肝脏内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix,ECM)过度沉积,是机体对各种病因所致慢性肝损伤的修复反应,最终可发展为肝硬化甚至肝细胞癌。

临床研究表明,四物汤加味联合干扰素对乙型肝炎相关肝纤维化具有显著疗效,可有效降低患者血清透明质酸、层粘连蛋白、Ⅲ型前胶原和Ⅳ型胶原水平,并改善临床症状[24]。实验研究证实,四物汤能显著缓解CCl_4诱导的小鼠肝纤维化,与模型组相比,四物汤组可明显改善肝组织病理损伤和炎性浸润,下调Ⅰ型胶原和α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)表达,抑制肝星状细胞(HSC)活化,减少ECM沉积,延缓纤维化进展[25]。四物汤通过多重机制改善肝纤维化:(1)减少肝脏胶原沉积,改善肠道屏障功能,抑制肝肠炎症反应,其机制可能与调节肠道菌群、促进法尼酯X受体(farnesoid X receptor,FXR)//小分子异源二

聚体伴侣途径介导的胆汁酸排泄有关[26]。(2)抑制IL-1β和氧化低密度脂蛋白受体1(oxidized low-density lipoprotein receptor 1，OLR1)表达，减少肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell，LSEC)血管生成和黏附，恢复LSEC窗孔功能，阻断LSEC-HSC间信号传导，从而抑制HSC活化[27]。(3)通过调控H19相关miRNA及其信号通路，抑制HSC骨架重塑和ECM沉积[28]。(4)调节肝脏免疫微环境：抑制巨噬细胞M1型极化，减少中性粒细胞浸润及NET形成，激活细胞毒性T淋巴细胞介导的死亡受体通路，促进活化HSC凋亡[29]。值得注意的是，血清铁水平升高是NAFLD向非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及肝纤维化进展的独立危险因素[30]，鉴于脂质过氧化驱动的铁死亡参与NASH发病机制，四物汤通过其显著的抗氧化和降血脂作用，可能通过靶向调控铁死亡途径为肝纤维化治疗提供新的干预策略。

四物汤中各单味药均表现出显著抗纤维化作用。熟地黄有效成分梓醇具有抗氧化、抗炎及促进自噬作用，可通过靶向肝配蛋白A型受体2，下调其磷酸化水平，减少与黏着斑激酶的结合，进而抑制活化HSC的有氧糖酵解，减少胶原蛋白合成和ECM沉积[31]。当归活性成分阿魏酸能特异性结合并抑制蛋白酪氨酸磷酸酶1B活性，促进腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase，AMPK)磷酸化，抑制核因子-κB和转化生长因子-β(transforming growth factor-beta，TGF-β)信号通路，减少IL-6、TNF-α等炎症因子释放[32]。

综上所述，四物汤通过调控炎症因子释放、改善肝脏免疫微环境、调节肠道菌群平衡、维持胆汁酸代谢稳态、抑制程序性细胞死亡和阻断HSC活化途径等多重机制协同缓解肝纤维化，这些作用共同构成了四物汤抗肝纤维化的多靶点治疗优势。

5 四物汤治疗肝硬化

肝硬化是肝纤维化持续进展的终末期阶段，也是绝大多数慢性肝病的最终转归。中医理论认为，瘀血痹阻肝络是肝硬化的核心病理机制。四物汤通过补血活血、调节气血运行，可有效改善肝硬化患者的肝脏微循环状态，增强机体免疫功能，促进肝细胞修复与再生。

肝硬化失代偿期患者表现为肝功能急剧减退，肝脏凝血与纤溶机制失衡导致凝血功能障碍，并伴随腹水、脾肿大、上消化道出血等临床症状。临床研究表明，在抗病毒、降酶、改善微循环等基础治疗上加用四物汤，可显著缩短凝血酶原时间、血浆凝血酶时间及活化部分凝血活酶时间，提高纤维蛋白原水平，有效改善凝血功能[33]。一项纳入60例失代偿期肝硬化患者的研究显示，四物汤组在改善肝功能、降低肝纤维化指标及肝弹性指数方面均显著优于对照组[34]。另有临床研究证实，四物汤联合五苓散可有效改善瘀血阻络型肝硬化腹水患者的临床症状，调节血流动力学、消退水肿并改善肝功能，且不增加出血风险[35]。实验研究显示：当归-白芍药可显著减轻NASH相关肝硬化小鼠肝损伤程度，通过抑制TLR9/核因子-κB信号通路减少促炎细胞因子释放，促进肝细胞再生[36]。阿魏酸能抑制血小板聚集与血栓素A2生成，改善肝脏微循环，增加肝血流灌注，缓解肝脏淤血状态[37]。上述研究结果充分证实了四物汤在肝硬化治疗中的多重作用机制和临床价值。

四物汤通过改善肝内微循环、增加肝脏血供、调节血液流变学、纠正凝血功能异常等机制，显著改善肝硬化患者的临床症状和肝功能指标。临床治疗可考虑在四物汤基础上配伍软坚散结类药物，以协同增强抗肝硬化疗效。

6 小结与展望

四物汤作为中医经典名方，其临床应用已超越传统补血活血范畴，在肝脏保护及肝损伤治疗方面展现出显著疗效。该方剂的治疗作用既源于各活性成分的抗炎、抗氧化应激、抗凋亡及抗纤维化等药理活性，更得益于复方配伍所产生的协同增效作用，从而实现对肝脏更全面、系统的保护效果(表1)。

尽管四物汤在肝病治疗中展现出良好前景，其疗效验证和作用机制研究仍存在诸多挑战。未来研究应着重探讨：(1)不同剂量四物汤对急性肝炎、肝纤维化、肝硬化等肝病的治疗效果，确定最佳剂量范围；(2)剂量变化对各活性成分生物利用度及药代动力学特征的影响；(3)通过长期临床观察和动物实验评估持续用药安全性，重点关注对肝肾功能、免疫及内分泌系统的影响。这些研究将为优化临床用药方案提供科学依据，为肝病患者带来新的治疗选择。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：管雅捷负责设计论文框架，起草论文；管雅捷、张琪振负责搜集相关文献；张丽慧、刘素彤负责论文修改；赵文霞、刘鸣昊负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

表1 四物汤防治肝脏疾病的药理机制

Table 1 The mechanism of Si-Wu-Tang on liver injury

药理机制	作用机制	参考文献
抑制细胞凋亡	下调促凋亡基因Bax、Fas	[2-3]
	下调caspase-3、caspase-8的表达	[2-3]
	下调p38 MAPK、mTOR的磷酸化	[7]
	下调JNK的磷酸化	[13]
抑制铁死亡	上调Nrf2、NQO1、HO-1的表达	[8]
	抑制ACSL4介导的花生四烯酸酯化	[18]
调节细胞自噬	下调p38 MAPK、mTOR磷酸化	[7]
抑制炎症反应	减少NET的形成，抑制STING的磷酸化	[9]
	下调TLR4、阻断JNK磷酸化	[13]
	下调IL-1β、OLR1表达	[27]
	下调IL-6、TNF-α炎症因子表达	[32]
抗氧化应激	上调Nrf2、HIF-1α蛋白表达	[22-23]
	促进AMPK的磷酸化	[32]
改善线粒体功能障碍	阻断mPTP的开放，减少mtDNA的释放	[15]
调节肠道菌群	调节肠道菌群组成，修复肠道屏障	[26]
调节胆汁酸稳态	激活FXR，调节胆汁酸组成	[26]
调节糖、脂质代谢	降低CEBPα的表达	[14]
	降低FAK和Src的磷酸化，抑制有氧糖酵解	[31]
抑制血管新生	降低VEGF和VEGFR2的蛋白表达，从而抑制血管新生	[6]
抑制细胞骨架重塑	下调lncRNA H19，抑制HSC骨架重塑	[29]
抗纤维化	抑制α-SMA、Ⅰ型胶原表达和HSC的活化	[25]
	抑制TGF-β表达	[32]

注：FAK，局部黏着斑激酶；Src，类固醇受体辅激活因子。

参考文献：

[1] ZHANG YX, FANG XM. The pan-liver network theory: From traditional Chinese medicine to western medicine[J]. Chin J Physiol, 2023, 66(6): 401-436. DOI: 10.4103/cjop.CJOP-D-22-00131.

[2] WANG ZY, GUO MZ, QUAN SJ. Influence of Siwu Decoction on hepatocyte apoptosis and related genes expression in mice with blood deficiency sydrome[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(6): 2219-2222.
王正引, 郭明章, 全世建. 四物汤对血虚证小鼠肝细胞凋亡以及凋亡相关基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2219-2222.

[3] WANG ZY, GUO MZ, CHEN Y. Effects of Siwu decoction on expression of Caspase3 and Caspase8 in hepatocytes of mice with blood deficiency syndrome[J]. J Shaanxi Univ Chin Med, 2017, 40(6): 98-102. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2017.06.034.
王正引, 郭明章, 陈燕. 四物汤对血虚证小鼠肝细胞凋亡相关分子Caspase3及Caspase8表达的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(6): 98-102. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2017.06.034.

[4] GONG WJ, WO XD, LU DZ, et al. Effect of Siwu decoction on liver mitochondrial proteome of blood deficiency model rats[J]. J Tradit Chin Med, 2010, 51(2): 160-163. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2010.02.038.
龚文君, 沃兴德, 卢德赵, 等. 四物汤对血虚证模型大鼠肝线粒体蛋白质组的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 160-163. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2010.02.038.

[5] ZHOU LJ, HE Y. Effects of Siwu Tang on the hemorheology in acute blood-stasis model rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2015, 31(4): 3-6. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2015.04.002.
周莉江, 何瑶. 四物汤对急性血瘀模型大鼠血液流变性作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 3-6. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2015.04.002.

[6] WANG L, LI JN, YANG Y, et al. Effect and mechanism of individual components of Siwu Tang in treatment of cholestatic liver injury based on network pharmacology and experimental validation *in vivo*[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(5): 1553-1566. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.05.014.
汪乐, 李佳楠, 杨洋, 等. 基于网络药理学整合体内实验探究四物汤单味药组分治疗胆汁淤积性肝损伤的作用与机制[J]. 中草药, 2024, 55(5): 1553-1566. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.05.014.

[7] DENG XY, LI YB, CHEN Y, et al. Paeoniflorin protects hepatocytes from APAP-induced damage through launching autophagy via the MAPK/mTOR signaling pathway[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 119. DOI: 10.1186/s11658-024-00631-4.

[8] TANG WC, HE Q, LI JF, et al. Ligustrazine alleviates acetaminophen-induced liver injury by inhibiting inflammatory response and ferroptosis[J]. World Chin Med, 2023, 18(24): 3512-3517. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.24.006.
唐文诚, 何清, 李俊峰, 等. 川芎嗪通过抑制炎症反应和铁死亡减轻对乙酰氨基酚所致肝损伤[J]. 世界中医药, 2023, 18(24): 3512-3517. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.24.006.

[9] LIU YY, QIN XY, LEI ZL, et al. Tetramethylpyrazine inhibits neutrophil extracellular traps formation and alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury in rat liver transplantation[J]. Exp Cell Res, 2021, 406(1): 112719. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112719.

[10] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.

[11] ZHAO WX, XU EP, WANG XB, et al. Diagnosis and treatment guideline for chinese medicine on non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(5): 1041-1048. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.007.
赵文霞, 许二平, 王宪波, 等. 非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1041-1048. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.007.

[12] CAI XQ, CAI YY, XIE HD. Clinical observation of 124 cases of nonalcoholic fatty liver disease treated with Erchen Siwu Decoction[J]. World Chin Med, 2017, 12(2): 285-288. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.

02.012.
蔡小旗, 蔡媛媛, 谢红丹. 加减二陈四物汤治疗非酒精性脂肪肝124例临床观察[J]. 世界中医药, 2017,12(2): 285-288. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.012.
[13] ZHANG YX, ZHOU G, CHEN ZF, et al. Si-wu-Tang alleviates nonalcoholic fatty liver disease via blocking TLR4-JNK and caspase-8-GSDMD signaling pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8786424. DOI: 10.1155/2020/8786424.
[14] AI ZL, ZHANG X, WANG HY, et al. Mechanism of Siwu decoction in reducing body weight and lipid via lipidomics and transcriptomics [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 38(5): 2257-2263.
艾梓黎, 张娴, 王海燕, 等. 基于脂质组学和转录组学探讨四物汤减重降脂的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2257-2263.
[15] MA Z, XIE KH, XUE XY, et al. Si-Wu-Tang attenuates hepatocyte PANoptosis and M1 polarization of macrophages in non-alcoholic fatty liver disease by influencing the intercellular transfer of mtDNA[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118057. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118057.
[16] WANG JH, LIANG DH. Mechanism study of Siwu decoction on nonalcoholic fatty liver in mice[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2017, 39(3): 420-423, 438. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2017.03.026.
王家华, 梁丹红. 四物汤对非酒精性脂肪性肝病小鼠的作用机制研究[J]. 河北中医, 2017, 39(3): 420-423, 438. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2017.03.026.
[17] CHIU HF, WU YH, SHEN YC, et al. Antioxidant and physiological effects of Si-Wu-Tang on skin and liver: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Chin Med, 2016, 11: 30. DOI: 10.1186/s13020-016-0102-0.
[18] XUE XY, WANG L, WU RY, et al. Si-Wu-Tang alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by inhibiting ACSL4-mediated arachidonic acid metabolism and ferroptosis in MCD diet-fed mice[J]. Chin Med, 2024, 19(1): 79. DOI: 10.1186/s13020-024-00953-7.
[19] ZHANG YX, BI MM, CHEN ZF, et al. Hydrogen gas alleviates acute alcohol-induced liver injury by inhibiting JNK activation[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 453. DOI: 10.3892/etm.2021.9884.
[20] BAI YF, LI XJ, LI YG, et al. Protective effect of Siwu decoction on alcoholic hepatic injury in mice[J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(2): 11-14, 81. DOI: 10.3969.j.issn.1671.7856.2015.002.003.
白云峰, 李晓娟, 李永纲, 等. 四物汤干预减轻乙醇对小鼠肝脏的损伤作用[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2): 11-14, 81. DOI: 10.3969.j.issn.1671.7856.2015.002.003.
[21] JIA L, WANG LL, MENG L, et al. Effects of Baishao on liver Yin deficiency pattern in alcoholic liver injury and its mechanism[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2020, 43(3): 203-211. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.03.005.
贾岚, 王蕾蕾, 孟靓, 等. 白芍对酒精性肝损伤肝阴虚证的保护功效和机制[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(3): 203-211. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.03.005.
[22] LU CF, XU WX, SHAO JJ, et al. Nrf2 activation is required for ligustrazine to inhibit hepatic steatosis in alcohol-preferring mice and hepatocytes[J]. Toxicol Sci, 2017, 155(2): 432-443. DOI: 10.1093/toxsci/kfw228.
[23] CAO P, ZHANG Y, WANG HX, et al. Preventive effect of Angelica sinensis polysaccharide on acute alcoholic liver injury in mice and its influence on HIF-1α protein[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(6): 3628-3631.
曹鹏, 张玉, 汪汉香, 等. 当归多糖对小鼠急性酒精性肝病的预防作用及对HIF-1α蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6):3628-3631.
[24] WANG S. Effect of Taohong Siwu decoction combined with interferon on liver fibrosis in patients with hepatitis B virus infection[J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2014, 17(5): 655-657. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.2014.05.007.
王舜. 桃红四物汤联合干扰素对乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(5): 655-657. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.2014.05.007.
[25] LIU XL, YANG GY, ZHANG W, et al. Therapeutic effect of Taohong Siwu decoction on a mouse model of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and its mechanism[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(11): 2563-2568. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.016.
刘旭凌, 杨广越, 张玮, 等. 桃红四物汤对CCl_4诱导肝纤维化小鼠模型的干预作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2563-2568. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.016.
[26] XUE XY, WU JZ, DING MN, et al. Si-Wu-Tang ameliorates fibrotic liver injury via modulating intestinal microbiota and bile acid homeostasis [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 112. DOI: 10.1186/s13020-021-00524-0.
[27] WANG L, QU JR, LI JN, et al. Si-Wu-Tang improves liver fibrosis by restoring liver sinusoidal endothelial cell functionality and reducing communication with hepatic stellate cells[J]. Chin Med, 2024, 19(1): 179. DOI: 10.1186/s13020-024-01038-1.
[28] QU JR, XUE XY, WANG ZX, et al. Si-Wu-Tang attenuates liver fibrosis via regulating lncRNA H19-dependent pathways involving cytoskeleton remodeling and ECM deposition[J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(1): 31-46. DOI: 10.1016/S1875-5364(24)60560-1.
[29] MA Z, XUE XY, BAI JZ, et al. Si-Wu-Tang ameliorates bile duct ligation-induced liver fibrosis via modulating immune environment[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113834. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113834.
[30] WANG T, HE L, WANG SX, et al. Association between nonalcoholic steatohepatitis and high serum ferritin levels in type 2 diabetes mellitus[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2024, 70(7): e20231405. DOI: 10.1590/1806-9282.20231405.
[31] ZHANG QX, RAN T, LI SL, et al. Catalpol ameliorates liver fibrosis via inhibiting aerobic glycolysis by EphA2/FAK/Src signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156047. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156047.
[32] WU JZ, XUE XY, FAN GF, et al. Ferulic acid ameliorates hepatic inflammation and fibrotic liver injury by inhibiting PTP1B activity and subsequent promoting AMPK phosphorylation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 754976. DOI: 10.3389/fphar.2021.754976.
[33] LI L, WANG L. Clinical observation on Siwu decoction in the treatment of decompensated liver cirrhosis[J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2021, 19(12): 107-109. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2021.12.040.
李玲, 王龙. 四物汤治疗失代偿期肝硬化临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(12): 107-109. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2021.12.040.
[34] CHE JY, LU WT, HE J, et al. Clinical observation on Jiawei Siwu decoction in preventing the adverse reactions caused by PEG-IFNα-2a in the treatment of chronic hepatitis B[J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2017, 41(5): 432-433, 444. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2017.05.012.
车军勇, 陆玮婷, 何晶, 等. 加味四物汤对PEG-IFNα-2a治疗慢性乙型病毒性肝炎常见不良反应的干预作用[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(5): 432-433, 444. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2017.05.012.
[35] HE JY, CAO XY, YE MQ, et al. Clinical study on the therapeutic effect of Wuling powder and Taohong Siwu decoction on cirrhotic ascites of syndrome of static blood blocking collaterals[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(9): 803-806. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.09.009.
何瑾瑜, 曹雪艳, 叶苗青, 等. 五苓散联合桃红四物汤治疗瘀血阻络型肝硬化腹水的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(9): 803-806. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.09.009.
[36] YAO N, WANG YH, WANG X, et al. Effects of angelicae sinensis *Radix*-paeoniae *Radix* alba combined with BM-MSCs transplantation on liver inflammation and hepatocytes regeneration in mice with NASH related cirrhosis[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(11): 129-135. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202404324.
姚凝, 王钰涵, 王昕, 等. 当归-白芍联合BM-MSCs移植对NASH相关肝硬化小鼠肝脏炎症及肝细胞再生的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 129-135. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202404324.
[37] LI D, RUI YX, GUO SD, et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives[J]. Life Sci, 2021, 284: 119921. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119921.

收稿日期：2024-11-01；**录用日期：**2025-02-25
本文编辑：邢翔宇

引证本文：GUAN YJ, ZHANG LH, LIU ST, et al. Effect of Siwu Decoction in the prevention and treatment of liver diseases and its mechanism[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1450-1455.
管雅捷, 张丽慧, 刘素彤, 等. 四物汤对肝脏疾病的防治效应及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1450-1455.