·综述·

DOI: 10.12449/JCH240924

中药复方逆转肝纤维化及早期肝硬化的作用机制

张 鹏[1,2], 郑世豪[3a], 苟思媛[3a], 谢金池[2], 杨先照[1,3b], 叶永安[1,3a]

1 北京中医药大学肝病研究院, 北京 100007

2 北京中医药大学东方医院脾胃肝胆科, 北京 100078

3 北京中医药大学东直门医院 a. 脾胃病科, b. 感染病科, 北京 100007

通信作者: 叶永安, yonganye2022@163.com (ORCID: 0000-0001-9765-4665); 张鹏, zp891223@126.com (ORCID: 0000-0003-0215-3572)

摘要: 肝纤维化、肝硬化是多种慢性肝病进展后的共同结局。研究表明,肝纤维化及一定程度的肝硬化是可以逆转的。中药复方逆转肝纤维化、早期肝硬化疗效确切,但作用机制尚未完全明确。本文通过梳理国内外相关文献,总结了中药复方起效涉及的6个主要机制表型(即抑制肝脏炎症与调控免疫,调控肝星状细胞活化及细胞外基质生成,促进细胞外基质降解,逆转肝窦毛细血管化,调控肝脏细胞再生以及调节肠道菌群),并分析了各个表型领域研究的进展与不足。未来中药复方研究可围绕上述表型进行实验探索和验证,对有确切作用的表型上下游信号进一步深入探究。本文旨在帮助厘清中药复方疗效机制研究的方向和思路,为阐明中药复方科学实质提供依据。

关键词: 肝纤维化; 肝硬化; 中草药

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(82104810)

The mechanism of compound traditional Chinese medicine prescriptions in reversal of liver fibrosis and early liver cirrhosis

ZHANG Peng[1,2], *ZHENG Shihao*[3a], *GOU Siyuan*[3a], *XIE Jinchi*[2], *YANG Xianzhao*[1,3b], *YE Yongan*[1,3a]. (*1. Institute of Liver Disease, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100007, China; 2. Department of Gastroenterology and Hepatology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. a. Department of Gastroenterology, b. Department of Infectious Diseases, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100007, China*)

Corresponding authors: YE Yongan, yonganye2022@163.com (ORCID: 0000-0001-9765-4665); ZHANG Peng, zp891223@126.com (ORCID: 0000-0003-0215-3572)

Abstract: Liver fibrosis and cirrhosis are the common outcomes of various chronic liver diseases after progression, and studies have shown that liver fibrosis and early liver cirrhosis can be reversed. Compound traditional Chinese medicine prescriptions have a marked therapeutic effect in reversing liver fibrosis and early liver cirrhosis, and their mechanism of action remains unclear. By reviewing related articles in China and globally, this article summarizes the six main phenotypic mechanisms involved in the efficacy of compound traditional Chinese medicine prescriptions, i.e., inhibiting liver inflammation and regulating liver immune response, regulating hepatic stellate cell activation and extracellular matrix (ECM) generation, promoting ECM degradation, reversing hepatic sinusoidal capillarization, regulating hepatocyte regeneration, and regulating gut microbiota, and in addition, this article also analyzes the advances and shortcomings in current studies on each phenotype. Future studies on compound traditional Chinese medicine prescriptions should focus on experimental exploration and rescue experiments to verify the above phenotypes and further explore the upstream and downstream signaling pathways with a marked effect. This article aims to help clarify the direction and ideas of studies on the therapeutic mechanism of compound traditional Chinese medicine prescriptions, in order to provide a basis for clarifying the scientific essence of compound traditional Chinese medicine prescriptions.

Key words：Liver Fibrosis；Liver Cirrhosis；Drugs，Chinese Herbal

Research funding：Youth Science Foundation of National Natural Science Foundation of China（82104810）

肝纤维化、肝硬化是不同原因慢性肝病在走向终末结局过程中共同经历的疾病阶段。研究[1]表明，肝纤维化及一定程度的肝硬化是可以逆转的，但现代医学缺少抗肝纤维化、肝硬化的特效治疗方案。在长期临床实践中，中医药逆转肝硬化、肝纤维化具有良好疗效[2-4]，值得深入挖掘与研究。与当前中药单体研究方兴未艾相比，中药复方由于其组成、机制的复杂性，相关机制研究处于瓶颈阶段。为了更好地开展未来研究，本文梳理了中药复方抗肝纤维化、早期肝硬化机制研究的现状，总结了6个主要机制表型，旨在为未来探索中药复方疗效机制提供思路与借鉴。

1 抑制肝脏炎症与调控免疫

肝脏炎症的发生是炎症感受细胞识别炎症诱导物并释放炎症介质的结果，包括巨噬细胞、中性粒细胞等在内的免疫细胞是最常见的炎症感受细胞，而免疫细胞释放的细胞因子也是最主要的炎症介质。现代医学通过病因治疗及保肝药的应用对肝脏炎症有较好的治疗作用，最新研究也针对靶向调控免疫细胞及免疫因子等进行了诸多探索。研究[5-8]表明，包括肝脏内驻留和募集的巨噬细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞、固有淋巴细胞、树突状细胞（DC）、自然杀伤细胞（NK细胞）等在内的多种免疫细胞，在不同疾病状态和不同位置的肝组织中其功能活动存在较大的异质性。通过靶向已发现的信号通路及靶点调控免疫细胞表型，或尝试将特定表型的免疫细胞过继转移，都是现代医学研究逆转早期肝硬化、肝纤维化的热点，但上述治疗尚未实现临床应用[9-11]。

中药复方在抑制肝脏炎症和调控免疫方面具有确切的作用。上海中医药大学研发的扶正化瘀方经过多次临床研究[12]证实，对于不同病因引起的肝纤维化、肝硬化，具有降低转氨酶水平、抑制肝损伤的作用。多项体内及体外实验[13-18]表明，扶正化瘀胶囊及其主要成分可以通过保护肝细胞免受脂质过氧化损伤，减少炎症小体活化和肝细胞凋亡等实现缓解肝脏炎症的作用，同时也可以通过调控肝内巨噬细胞极化，上调NK细胞数量及活化程度等方式调节肝脏免疫微环境，逆转肝纤维化。同样对巨噬细胞极化有影响的还有经典名方四物汤[19]、经验方芪甲柔肝方等[20]，后者可能通过调节JAK1/STAT6-microRNA-23a负反馈抑制M2型巨噬细胞极化，逆转肝纤维化。莫婵等[21]观察中药复方保肝宁逆转肝纤维化的作用可能与促进肝脏中DC表型成熟，刺激T淋巴细胞增殖能力增强有关。临床研究、基础研究[3,22-23]同样证明，复方鳖甲软肝片、安络化纤丸等为代表的上市中药复方也能够通过减轻肝脏炎症逆转肝纤维化、肝硬化，但其调控肝脏炎症及免疫的机制尚待进一步探索。

现有研究初步证实了中药复方调控肝脏炎症与免疫的作用，但研究结果缺乏挽救实验验证。现代医学通过免疫细胞过继转移的治疗思路也可以借鉴用于中药复方调控免疫细胞表型的作用验证。未来同样需要在分子、细胞等层面，结合现代医学最新成果，对中药复方调控免疫细胞、免疫因子水平的上游机制进行更深入的探索。

2 调控肝星状细胞（HSC）活化及细胞外基质（ECM）生成

以HSC为代表的肝脏成纤维细胞持续活化以及ECM的过度生成是肝纤维化、肝硬化发展的关键环节。现代医学研究表明，HSC的活化与受损的肝细胞、肝窦内皮细胞（liver sinusoidal endothelial cell，LSEC）、巨噬细胞等释放的旁分泌信号直接相关，HSC也是肝纤维化、肝硬化阶段ECM生成的主要来源。近年来，研究[24-28]发现了很多参与HSC激活和维持活化状态的靶蛋白和靶通路，并开展了借助于纳米多肽等载体靶向抑制HSC活化、增殖，促使HSC表型转化，促进HSC坏死、衰老、凋亡的诸多研究，但尚未研发出有效的治疗药物。

研究表明，调控HSC的活化状态并减少ECM的生成同样是中药复方起效的机制之一。上海中医药大学团队针对扶正化瘀方逆转肝纤维化的多项机制研究[29-32]发现，该复方能在体内及体外减少α平滑肌肌动蛋白的表达，抑制HSC的活化，其机制可能与调节过氧化物酶体增殖物激活受体γ、CYP4A12等靶蛋白，调控TGF-β1/Smads、表皮生长因子受体等通路，以及影响NK细胞杀伤功能有关。安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、经验方金三莪同样被发现可能通过调节TGF-β1/Smads通路抑制HSC激活[22,24,33]。Shao等[34]体外实验发现加味桃核承气汤可能抑制肝巨噬细胞Notch通路的表达从而引起巨噬细胞代谢重编程，进而抑制HSC活化。笔者团队的经验方抗纤抑癌方同样表现出能减少α-平滑肌肌动蛋白表达，抑制HSC活化，并减少胶原合成的作用[35-36]。

现有研究初步证实了中药复方能通过调控TGF-β1/

Smads等上游经典信号通路抑制HSC活化并减少ECM生成的作用，但研究结果缺少对关键蛋白、通路过表达和沉默的验证，科学依据不足。未来研究应立足于经典通路和研究热点，通过结合单细胞测序、多组学检测等先进技术，在表观遗传修饰、不同细胞死亡方式调控、HSC与不同细胞串扰等方面进一步探索该表型的机制。

3 促进肝脏ECM降解

ECM主要由胶原以及蛋白多糖、糖蛋白等组成，其降解依赖基质金属蛋白酶（MMP）、丝氨酸蛋白酶类及半胱氨酸蛋白酶类等，其中MMP起关键作用。MMP一旦被激活就会受到基质金属蛋白酶组织抑制因子（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）的抑制，以保持二者的动态平衡。HSC、LSEC、巨噬细胞等均可能参与了在肝纤维化、肝硬化中MMP/TIMP的表达失衡[37-38]。此外，ECM中不同成分的交联，尤其是胶原纤维和弹性纤维等之间的交联，与纤维化逆转的难度密切相关。赖氨酰氧化酶（lysyl oxidase，LOX）家族成员在ECM交联中起关键作用[39]，靶向LOX家族成员也可能是促进ECM降解的重要环节。

体内外实验[31,35,40-42]表明，包括扶正化瘀方、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸、六味五灵片、复方861合剂等在内的中药复方能够对MMP/TIMP平衡起到调节作用，从而促进ECM降解。其中，上调MMP-9、MMP-13，下调TIMP-1、TIMP-2水平是上述实验中最常见的作用机制，而关于MMP-2的调节作用则不尽相同。笔者团队[43]也发现经验方抗纤抑癌方能促进胶原纤维、弹性纤维等ECM降解，上调MMP-1表达，下调MMP-2、TIMP-1表达，部分结果尚未发表。尽管上述研究表明中药复方对MMP/TIMP的平衡可能存在调节作用，但目前研究均缺少挽救实验验证，也没有从分子、细胞等不同层次对影响MMP/TIMP平衡的上游机制深入探究。未来研究也可以聚焦中药复方调节LOX家族成员影响ECM交联的机制进行探索。

4 逆转肝窦毛细血管化

在肝纤维化、肝硬化发生发展过程中，ECM在窦周周隙的沉积导致LSEC连续的基底膜形成，窗孔丧失，阻碍了肝细胞与血液的物质交换。LSEC的毛细血管化在肝损伤早期即可发生，并先于HSC激活以及肝纤维化形成出现。血管内皮生长因子（VEGF）通过一氧化氮依赖和非依赖的方式影响LSEC表型是肝窦毛细血管化的关键机制之一，其他机制可能还包括热休克蛋白90乙酰化、Hedgehog信号通路、Notch信号通路、LSEC自噬等[44]。

扶正化瘀方、复方861合剂、下瘀血汤、血府逐瘀汤等具有活血化瘀作用的中药复方干预肝纤维化动物模型后，通过透射电镜等方法可以观察到具有改善肝窦内皮细胞失窗孔化、恢复肝血窦结构的作用[45-47]。中药复方逆转肝窦毛细血管化的作用机制可能与抑制VEGF通路、Notch通路有关。未来研究可结合现代医学先进的微血管活体成像技术，进一步对中药复方改善肝窦毛细血管化的过程进行深入探索。

5 调控肝脏细胞再生

肝脏实质细胞具有再生能力，肝再生的正常与否对肝脏疾病预后具有重要作用。在肝纤维化、肝硬化进程中，肝脏实质细胞正常再生的过程会受到干扰。研究[48]表明，端粒酶高表达的肝细胞、混合肝细胞、源自肝细胞的$Sox9^+$肝祖细胞样细胞、肝卵圆细胞和胆管上皮细胞均可发生肝细胞再生，HSC也存在通过间质-上皮转型转化为肝细胞、胆管细胞、血管细胞等的可能，再生细胞来源可能取决于损伤的类型。血管紧张素2、TGF-β、血管内皮细胞生长因子受体2、人血管生成素受体酪氨酸激酶2、趋化因子受体7、IL-6、肝细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、Notch信号通路、Wnt信号通路和Hippo信号通路等均可能在调控肝再生过程中起到调控作用[48]。现代医学已探索通过外源性补充可促进再生细胞改善肝纤维化、肝硬化，并利用多孔微球等载体提高干细胞回输肝脏比例[49-50]，但由于调控肝再生的机制复杂，单一靶点或单一细胞治疗难以兼顾整个微环境的网络信号。中药复方具有多靶点、网络化调节的特点和优势，可能是调控肝实质细胞再生的有效方法。

目前中药复方调控肝再生的研究较少，结果初步表明了中药复方具有辅助干细胞向肝脏归巢、向肝细胞分化等作用。扶正化瘀方可能通过调节p38 MAPK信号通路，上调体外培养的HSC表达骨形态发生蛋白7，下调TGF-β1，促进间质-上皮转型发生，也有研究报道该方在体外能促进人胚胎干细胞向肝细胞分化[51-52]。复方861合剂在体外也具有促使大鼠肝脏卵圆细胞系WB-F344向肝细胞分化的作用[53]。鳖甲煎丸、一贯煎联合骨髓间充质干细胞（BMSC）移植治疗肝纤维化大鼠后均有可能帮助BMSC归巢至肝脏起到增效作用[54-55]，鳖甲煎丸的作用可能与调控SDF-1/CRCX4（基质细胞衍生因子-1/特异性受体CXC趋化因子受体4）轴有关。未来研究可进

一步重点探索中药复方在肝再生过程中可发挥作用的几个环节，如调控非实质细胞表达相关再生信号，肝细胞、祖细胞、卵圆细胞等接受、传导信号，肝再生信号终止等。

6　调控肠道菌群

近年来随着肠-肝轴的提出，肠道微生态在肝纤维化、肝硬化中的作用逐渐得到重视。肠道微生物及其代谢产物可通过门静脉循环及淋巴系统进入肝脏，对肝内免疫细胞等产生影响，肝脏可以通过合成胆汁酸并排入肠道，对肠道微生态产生调控作用。研究[56-59]发现，肝纤维化、肝硬化患者肠道菌群丰度下降，伴有小肠细菌过度生长，有益菌比例减少，有害菌比例升高，且这种改变与肝硬化的病因无关。有害菌及脂多糖等代谢产物进入肝脏，由于肝窦毛细血管化、肝脏巨噬细胞等免疫屏障功能下降，加剧了肝内的促炎环境。另一方面，肝纤维化、肝硬化患者胆汁酸分泌及排泄减少，影响法尼酯X受体轴，加剧肠道菌群移位[60]。但肠道微生态改变与肝纤维化、肝硬化进展的因果关系目前尚无定论。

中药复方口服后会对肠道菌群产生影响，调节肠道微生态在中药复方逆转肝纤维化、肝硬化中起到的作用也受到了关注。多项研究[61-63]表明，大黄䗪虫丸、当归芍药散、茵陈五苓散等经典方剂均可能改善肝纤维化动物模型的肠道屏障功能，恢复肠道菌群丰度，部分有益菌的丰度升高，部分有害菌的丰度下降，并伴有胆汁酸等多种代谢物水平的变化。未来，相关研究可通过菌群移植实验验证肠道微生态改变在中药复方疗效中的必要性，并结合现代医学最新提出的肠-肝-免疫轴理论[64]，将肠道微生态改变与肝脏炎症、肝内免疫调控等机制进行整合探索。

7　不足与展望

一直以来，阐明中药复方机制研究被认为是中医药领域重大科学问题之一，中药复方成分和机制的复杂性犹如黑箱困扰着科研工作者。本文在现代医学对肝纤维化、肝硬化发生发展机制认识的基础上，系统总结了中药复方逆转肝纤维化、早期肝硬化可能涉及到的6个机制表型（图1），即抑制肝脏炎症及调控免疫反应，调控HSC活化和ECM生成，促进ECM降解，逆转肝窦毛细血管化，恢复肝再生能力与调控肠道微生态。表型之间可相互联系、相互影响，如肝脏免疫细胞可识别肝细胞损伤及肠道菌群释放的信号，调节HSC的状态，参与ECM的降解调控；LSEC毛细血管化也会影响肝脏免疫细胞、HSC等状态和功能；上述细胞也均参与了肝再生信号的调控。未来研究可针对上述表型机制进行实验验证，并对有确切作用的表型上下游信号进一步深入探索。

目前研究表明，中药复方对上述6个机制表型均可能起到一定作用，但相关研究还存在以下问题：（1）调控肠道菌群、逆转肝窦毛细血管化、调控肝再生等表型的研究较少，相关研究在确认中药复方调控表型有效时缺少挽救实验验证，也有很多研究在表型有效基础上缺少对上下游机制的探索；（2）中药复方常以多靶点、多环节、多维度方式起效，但目前研究多局限于一个或两个

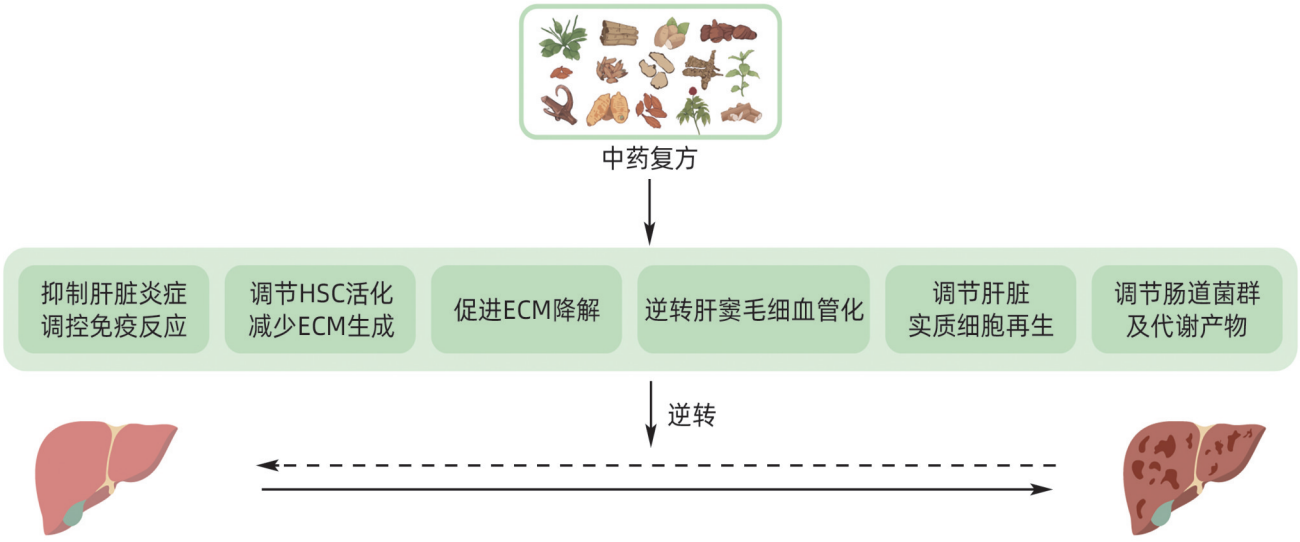

图1　中药复方逆转肝纤维化及早期肝硬化机制示意图

Figure 1　Diagram for the mechanisms of compound traditional Chinese medicine prescriptions in reversal of liver fibrosis and early liver cirrhosis

表型、机制和通路，桎梏了研究方向，缺少对不同表型、机制、细胞、分子通路互作、串扰的探索；(3)目前研究局限于经验方剂或经典方剂的机制研究，对中医理论结合不足，忽视了对中医理论实质的阐释；(4)在临床前研究的基础上缺少结合临床样本进行验证。

针对上述存在的问题，笔者提出以下建议：(1)未来研究可利用过表达、基因敲除、基因沉默、加入阻断剂或激动剂、细胞过继转移、粪菌移植等方法验证表型及机制，并在表型实验的基础上，结合多组学、单细胞测序、类器官、3D打印及微流控芯片模型等先进实验技术，筛选、探索调控该表型的上下游机制。(2)未来研究可基于系统生物学理论，整合不同层次、不同方法、不同学科，从“系统-系统”的层次认识中药复方的作用机制。具体而言，在研究中整合多组学测序、生物信息学、中药化学物质组学以及代谢动力学等方法，揭示复方对不同表型、机制、细胞、分子通路互作、串扰的网络机制。(3)研究可探索中医治法与表型的相关性，如活血化痰作用与促进ECM降解的关系，活血通络治法与逆转肝窦毛细血管化的相关性等。这需要在复方有效的基础上进行不同治法的拆方验证，有助于阐释中医治法理论的科学实质。(4)利用中医药临床病例资源，建立前瞻性肝纤维化、肝硬化患者队列数据库，获得患者知情同意前提下，利用患者肝穿刺样本及相关检验结果验证临床前研究的结果。

综上所述，本文总结了中药复方逆转肝纤维化、肝硬化可能涉及到的6个机制表型，针对相关表型进行研究将有助于厘清中药复方机制研究的方向和思路，为阐明中药复方科学实质提供依据。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：张鹏负责课题设计，资料分析，撰写论文；郑世豪、苟思媛、谢金池、杨先照参与检索文献、修改论文；张鹏、叶永安拟定写作思路并最后定稿。

参考文献：

[1] GARCIA-TSAO G, FRIEDMAN S, IREDALE J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis[J]. Hepatol, 2010, 51(4): 1445-1449. DOI: 10.1002/hep.23478.

[2] CHEUNG F, FENG Y, WANG N, et al. Effectiveness of Chinese herbal medicine in treating liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chin Med, 2012, 7(1): 5. DOI: 10.1186/1749-8546-7-5.

[3] LIU YQ, ZHANG C, LI JW, et al. An-Luo-Hua-Xian Pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(2): 304-313. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00091.

[4] RONG G, CHEN Y, YU Z, et al. Synergistic effect of Biejia-Ruangan on fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B treated with entecavir: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Infect Dis, 2022, 225(6): 1091-1099. DOI: 10.1093/infdis/jiaa266.

[5] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(10): 633-646. DOI: 10.1038/s41575-023-00807-x.

[6] GAO CC, BAI J, HAN H, et al. The versatility of macrophage heterogeneity in liver fibrosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 968879. DOI: 10.3389/fimmu.2022.968879.

[7] SAVAGE TM, FORTSON KT, de LOS SANTOS-ALEXIS K, et al. Amphiregulin from regulatory T cells promotes liver fibrosis and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Immunity, 2024, 57(2): 303-318. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.01.009.

[8] JIAO J, SASTRE D, FIEL MI, et al. Dendritic cell regulation of carbon tetrachloride-induced murine liver fibrosis regression[J]. Hepatol, 2012, 55(1): 243-255. DOI: 10.1002/hep.24621.

[9] DUAN BW, LIU YJ, LI XN, et al. An autologous macrophage-based phenotypic transformation-collagen degradation system treating advanced liver fibrosis[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 11(7): e2306899. DOI: 10.1002/advs.202306899.

[10] HOU C, WANG D, ZHAO M, et al. MANF brakes TLR4 signaling by competitively binding S100A8 with S100A9 to regulate macrophage phenotypes in hepatic fibrosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(10): 4234-4252. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.07.027.

[11] MORONI F, DWYER BJ, GRAHAM C, et al. Safety profile of autologous macrophage therapy for liver cirrhosis[J]. Nat Med, 2019, 25(10): 1560-1565. DOI: 10.1038/s41591-019-0599-8.

[12] ZHAO ZM, ZHU CW, HUANG JQ, et al. Efficacy and safety of Fuzheng Huayu tablet on persistent advanced liver fibrosis following 2 years entecavir treatment: A single arm clinical objective performance criteria trial[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115599. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115599.

[13] DONG S, CAI FF, CHEN QL, et al. Chinese herbal formula Fuzheng Huayu alleviates CCl_4-induced liver fibrosis in rats: a transcriptomic and proteomic analysis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(6): 930-941. DOI: 10.1038/aps.2017.150.

[14] LIU C, HU Y, XU L, et al. Effect of Fuzheng Huayu formula and its actions against liver fibrosis[J]. Chin Med, 2009, 4: 12. DOI: 10.1186/1749-8546-4-12.

[15] TAO YY, YAN XC, ZHOU T, et al. Fuzheng Huayu recipe alleviates hepatic fibrosis via inhibiting TNF-alpha induced hepatocyte apoptosis[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 449. DOI: 10.1186/1472-6882-14-449.

[16] PING D, QI J, LI M, et al. Fuzheng Huayu recipe alleviates liver fibrosis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt B): 117001. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117001.

[17] ZHANG M, LIU HL, HUANG K, et al. Fuzheng Huayu Recipe prevented and treated CCl_4-induced mice liver fibrosis through regulating polarization and chemotaxis of intrahepatic macrophages via CCL2 and CX3CL1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8591892. DOI: 10.1155/2020/8591892.

[18] CHENG Q, LI N, CHEN M, et al. Fuzheng Huayu inhibits carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice through activating hepatic NK cells[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 175-181. DOI: 10.1016/j.jep.2012.10.047.

[19] MA Z, XUE X, BAI J, 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.

[20] ZHENG Y, JI S, LI X, et al. Qijia rougan formula ameliorates ECM deposition in hepatic fibrosis by regulating the JAK1/STAT6-microRNA-

23a feedback loop in macrophage M2 polarization[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115794. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115794.

[21] MO C, XIE SW, GAO L, et al. Baoganning formula alleviates liver fibrosis in mice by inhibiting hepatic IDO1 expression and promoting phenotypic maturation of dendritic cells[J]. J South Med Univ, 2021, 41(7): 1002-1011. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.07.06.
莫婵, 谢淑雯, 高磊, 等. 复方保肝宁减轻小鼠肝纤维化的机制:抑制肝脏组织中的IDO1进而促进树突状细胞表型成熟[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 1002-1011. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.07.06.

[22] LU W, GAO YH, WANG ZZ, et al. Effects of Anluohuaxianwan on transforming growth factor-β1 and related signaling pathways in rats with carbon liver fibrosis[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(4): 257-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.005.
卢玮, 高玉华, 王珍子, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠转化生长因子β1及相应信号通路的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(4): 257-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.005.

[23] YANG FR, FANG BW, LOU JS. Effects of Fufang Biejia Ruangan pills on hepatic fibrosis in vivo and in vitro[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(32): 5326-5333. DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5326.

[24] HIGASHI T, FRIEDMAN SL, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.

[25] KONG M, ZHOU J, KANG A, et al. Histone methyltransferase Suv39h1 regulates hepatic stellate cell activation and is targetable in liver fibrosis[J]. Gut, 2024, gutjnl-2023-329671. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329671.

[26] GU L, ZHAO C, WANG Y, et al. Senescence of hepatic stellate cells by specific delivery of manganese for limiting liver fibrosis[J]. Nano Lett, 2024, 24(4): 1062-1073. DOI: 10.1021/acs.nanolett.3c03689.

[27] WU K, LIU Y, XIA J, et al. Loss of SLC27A5 activates hepatic stellate cells and promotes liver fibrosis via unconjugated cholic acid[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(2): e2304408. DOI: 10.1002/advs.202304408.

[28] ZHONG L, ZHAO J, HUANG L, et al. Runx2 activates hepatic stellate cells to promote liver fibrosis via transcriptionally regulating Itgav expression[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(7): e1316. DOI: 10.1002/ctm2.1316.

[29] XING X, CHEN S, LI L, et al. The active components of Fuzheng Huayu Formula and their potential mechanism of action in inhibiting the hepatic stellate cells viability-A network pharmacology and transcriptomics approach[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 525. DOI: 10.3389/fphar.2018.00525.

[30] PING DB, SUN X, PENG Y, et al. Cyp4a12-mediated retinol metabolism in stellate cells is the antihepatic fibrosis mechanism of the Chinese medicine Fuzheng Huayu recipe[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 51. DOI: 10.1186/s13020-023-00754-4.

[31] LI XM, PENG JH, SUN ZL, et al. Chinese medicine CGA formula ameliorates DMN-induced liver fibrosis in rats via inhibiting MMP2/9, TIMP1/2 and the TGF-β/Smad signaling pathways[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(6): 783-793. DOI: 10.1038/aps.2016.35.

[32] QI J, PING D, SUN X, et al. A herbal product inhibits carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by suppressing the epidermal growth factor receptor signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311: 116419. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116419.

[33] SONG SL, GONG ZJ, HUANG YQ, et al. JinSanE decoction, a chinese herbal medicine, inhibits expression of TGF-beta1/Smads in experimental hepatic fibrosis in rats[J]. Am J Chin Med, 2006, 34(6): 1047-1061. DOI: 10.1142/S0192415X0600451X.

[34] SHAO C, XU H, SUN X, et al. Jiawei Taohe Chengqi decoction inhibition of the notch signal pathway affects macrophage reprogramming to inhibit HSCs activation for the treatment of hepatic fibrosis[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 321: 117486. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117486.

[35] MA H, WANG BE, MA XM, et al. Effects of compound 861 on rat hepatic stellate cell collagen synthesis and degradation in vitro[J]. Chin J Hepatol, 1999, 7(S1): 30-32.
马红, 王宝恩, 马雪梅, 等. 复方861对大鼠肝星状细胞胶原合成及降解干预作用的体外研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1999, 7(S1): 30-32.

[36] JIAO YT, YANG XZ, LIU RJ, et al. Kangxianyiai decoction alleviate liver fibrosis rats by affecting hepatic stellate cell[J]. LISHIZHEN MEDICINE AND MATERIA MEDICA RESEARCH, 2017, 28(5): 1099-1101.
焦云涛, 杨先照, 刘蕊洁, 等. 抗纤抑癌方干预肝纤维化大鼠肝星状细胞活化的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1099-1101.

[37] GE HY, ZHANG SH. Research advances in association between matrix metalloproteinases and liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(3): 563-566. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.037.
戈宏焱, 张仕华. 基质金属蛋白酶与肝纤维化关系的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 563-566. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.037.

[38] ZHAO P, SUN T, LYU C, et al. Scar-degrading endothelial cells as a treatment for advanced liver fibrosis[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(4): e2203315. DOI: 10.1002/advs.202203315.

[39] CHEN W, YANG A, JIA J, et al. Lysyl Oxidase (LOX) family members: rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis[J]. Hepatol, 2020, 72(2): 729-741. DOI: 10.1002/hep.31236.

[40] GUO SG, ZHANG W, JIANG T, et al. Influence of serum collected from rat perfused with compound Biejiaruangan drug on hepatic stellate cells[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(10): 1487-1494. DOI: 10.3748/wjg.v10.i10.1487.

[41] WANG L, LU W, GAO YH, et al. Effect of Anluohuaxianwan on the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in rat liver with fibrosis[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(4): 267-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.04.006.
王林, 卢玮, 高玉华, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(4): 267-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.04.006.

[42] LIU H, DONG F, LI G, et al. Liuweiwuling tablets attenuate BDL-induced hepatic fibrosis via modulation of TGF-β/Smad and NF-κB signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210: 232-241. DOI: 10.1016/j.jep.2017.08.029.

[43] LIAO ZM, JIANG F, YE YA, et al. Effects of Kangxianyiai decoction on expression of matrix metalloproteinase in liver fibrosis rats[J]. Clin J Traditional Chin Med, 2009, 21(1): 63-65.
廖昭铭, 江锋, 叶永安, 等. 抗纤抑癌方对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶表达的影响[J]. 中医药临床杂志, 2009, 21(1): 63-65.

[44] 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. DOI: 10.1038/s41575-020-00411-3.

[45] LU X, LIU P, LIU CH, et al. Effect of Fu Zheng Hua Yu Recipe on hepatic sinusoid capillarization in the rat of dimethyl nitrosamine-induced hepatic fibrosis[J]. J Tra Chin Med, 2003, 44(2): 136-139. DOI: 10.3321/j.issn:1001-1668.2003.02.036.
陆雄, 刘平, 刘成海, 等. 扶正化瘀方促进二甲基亚硝胺肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化逆转作用的实验研究[J]. 中医杂志, 2003, 44(2): 136-139. DOI: 10.3321/j.issn:1001-1668.2003.02.036.

[46] ZHANG D, ZHANG L, CHEN G, et al. Hepatoprotective effect of Xiayuxue decoction ethyl acetate fraction against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice via inducing apoptosis and suppressing activation of hepatic stellate cells[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 1229-1243. DOI: 10.1080/13880209.2020.1855212.

[47] ZHOU YN, SUN MY, MU YP, et al. Xuefuzhuyu decoction inhibition of angiogenesis attenuates liver fibrosis induced by CCl_4 in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(3): 659-666. DOI: 10.1016/j.jep.2014.03.019.

[48] MICHALOPOULOS GK, BHUSHAN B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 40-55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.

[49] SHI Q, XIA Y, WU M, et al. Mi-BMSCs alleviate inflammation and fibrosis in CCl_4-and TAA-induced liver cirrhosis by inhibiting TGF-β/Smad signaling[J]. Mater Today Bio, 2024, 25: 100958. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.100958.
[50] MEIER RP, MAHOU R, MOREL P, et al. Microencapsulated human mesenchymal stem cells decrease liver fibrosis in mice[J]. Hepatol, 2015, 62(3): 634-641. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.030.
[51] PAN Q, WANG YQ, LI GM, et al. Fuzheng Huayu Recipe ameliorates liver fibrosis by restoring balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition in hepatic stellate cells[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 935903. DOI: 10.1155/2015/935903.
[52] CHEN J, GAO W, ZHOU P, et al. Enhancement of hepatocyte differentiation from human embryonic stem cells by Chinese medicine Fuzhenghuayu[J]. Sci Rep, 2016, 6: 18841. DOI: 10.1038/srep18841.
[53] ZHANG Y, JIN DL, DU JH, et al. The effect of Cpd861 on the differentiation of hepatic oval cells in rats[J]. Chin J Micro, 2011, 23(10): 899-901.
张影, 金德龙, 杜景华, 等. 复方861对大鼠肝脏卵圆细胞分化的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(10): 899-901.
[54] HUANG JJ, HUANG HN, WANG ZC, et al. Biejiajianwan alleviate liver fibrosis by affecting SDF-1/CXCR4 signalling pathway on bone marrow mesenchymal stem cell transplantation[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(7): 1565-1567. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2018.07.009.
黄晶晶, 黄鸿娜, 王振常, 等. 鳖甲煎丸干预SDF-1/CXCR4信号通路对骨髓间充质干细胞移植治疗肝纤维化的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1565-1567. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2018.07.009.
[55] LIU WL, YOU HJ, CHE NC, et al. The promotion of Yiguanjian on the recovery of liver fibrosis through mesenchymal stem cells:an experimental study[J]. Glo Tra Chin Med, 2014, 7(6): 401-405. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.06.001.
刘文兰, 油红捷, 车念聪, 等. 一贯煎促进骨髓间充质干细胞逆转肝纤维化的实验研究[J]. 环球中医药, 2014, 7(6): 401-405. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.06.001.
[56] DE MINICIS S, RYCHLICKI C, AGOSTINELLI L, et al. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice[J]. Hepatol, 2014, 59(5): 1738-1749. DOI: 10.1002/hep.26695.
[57] BAJAJ JS, BETRAPALLY NS, HYLEMON PB, et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy[J]. Hepatol, 2015, 62(4): 1260-1271. DOI: 10.1002/hep.27819.
[58] QIN N, YANG F, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. Nature, 2014, 513(7516): 59-64. DOI: 10.1038/nature13568.
[59] CHEN Y, YANG F, LU H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatol, 2011, 54(2): 562-572. DOI: 10.1002/hep.24423.
[60] SORRIBAS M, JAKOB MO, YILMAZ B, et al. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis[J]. J Hepatol, 2019, 71(6): 1126-1140. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.017.
[61] HE X, LIANG J, LIX, et al. Dahuang zhechong pill ameliorates hepatic fibrosis by regulating gut microbiota and metabolites[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117402. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117402.
[62] ZHAO Y, ZHAO M, ZHANG Y, et al. Bile acids metabolism involved in the beneficial effects of Danggui Shaoyao San via gut microbiota in the treatment of CCl_4 induced hepatic fibrosis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 3): 117383. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117383.
[63] ZHANG Y, ZHAO M, JIANG X, et al. Comprehensive analysis of fecal microbiome and metabolomics in hepatic fibrosis rats reveal hepatoprotective effects of yinchen wuling powder from the host-microbial metabolic axis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 713197. DOI: 10.3389/fphar.2021.713197.
[64] TRANAH TH, EDWARDS LA, SCHNABL B, et al. Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis[J]. Gut, 2021, 70(5): 982-994. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320786.

收稿日期：2024-01-22；**录用日期**：2024-02-21
本文编辑：王莹

引证本文：ZHANG P, ZHENG SH, GOU SY, et al. The mechanism of compound traditional Chinese medicine prescriptions in reversal of liver fibrosis and early liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1873-1879.
张鹏, 郑世豪, 苟思媛, 等. 中药复方逆转肝纤维化及早期肝硬化的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1873-1879.

·消息·

《临床肝胆病杂志》2025年1～4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1～4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

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
2024年9月25日