

· 述评 ·

DOI: 10.12449/JCH251001

中医药治疗乙型肝炎肝纤维化研究进展

李 丽, 徐春军

首都医科大学附属北京中医医院肝病科, 北京 100010

通信作者: 徐春军, xu1409@sina.com (ORCID: 0000-0003-0834-0336)

摘要: 慢性乙型肝炎相关肝纤维化是疾病进展至肝硬化甚至肝细胞癌的关键病理环节。虽然抗病毒治疗能够有效抑制HBV复制,但肝纤维化的逆转仍是当前临床面临的重大挑战,部分患者仍存在病情持续进展的风险。中医药凭借其“多靶点、整体调节”的独特优势,在该领域逐渐形成了融合传统理论支持与现代科学证据的综合防治策略。“正虚血瘀”作为肝纤维化的核心病机,贯穿疾病发展全过程,治疗上应注重分期辨证、标本兼顾。近年来,相关临床与基础研究取得了显著进展。本文系统综述了经典名方(如鳖甲煎丸、大黄廑虫丸、小柴胡汤等)、现代中成药及核心中药(如丹参、黄芪、柴胡)在抗肝纤维化方面的临床疗效与作用机制,分析了当前在证据质量、精准用药等方面存在的挑战,并对未来研究方向提出展望,建议通过深化“病-证-方-效-靶”关联机制研究、开展高水平临床试验与真实世界研究,进一步发挥中医药在肝病防治中的重要作用。

关键词: 乙型肝炎; 肝纤维化; 抗肝纤维化药(中药); 治疗学

基金项目: 北京市自然科学基金(7252217)

Research advances in traditional Chinese medicine treatment of chronic hepatitis B-associated liver fibrosis

LI Li, XU Chunjun

Department of Liver Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Corresponding author: XU Chunjun, xu1409@sina.com (ORCID: 0000-0003-0834-0336)

Abstract: Chronic hepatitis B-associated liver fibrosis is the key pathological stage in disease progression to liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. Although antiviral therapy can effectively inhibit HBV replication, reversal of liver fibrosis remains a significant challenge in contemporary clinical practice, and some patients still face the risk of disease progression. With the distinctive advantages of “multiple targets and holistic regulation”, traditional Chinese medicine (TCM) has gradually formed a comprehensive prevention and treatment strategy integrating traditional theories and modern scientific research evidence. “Weakened body resistance and blood stasis” are the core pathogenesis of liver fibrosis and exist throughout the course of the disease, and therefore, the treatment of this disease should focus on stage-specific differentiation and address both the symptoms and root causes. In recent years, significant progress has been achieved in both clinical and basic research. This article systematically reviews the clinical effect and mechanism of action of classic TCM prescriptions (such as Biejia Decoction Pill, Dahuang Zhechong Pill, and Xiaochaihu Decoction), modern Chinese patent drugs, and core TCM drugs (such as *Salvia miltiorrhiza*, *Astragalus membranaceus*, and *Bupleurum chinense*) in the treatment of liver fibrosis. It also analyzes the current challenges in evidence quality and precise medication and proposes future research directions. It is recommended to enhance the role of TCM in the prevention and treatment of liver diseases by deepening research on the “disease-syndrome-prescription-effect-target” association and conducting high-level clinical trials and real-world studies.

Key words: Hepatitis B; Hepatic Fibrosis; Anti-Hepato Fibrosis Agents (TCD); Therapeutics

Research funding: Beijing Natural Science Foundation (7252217)

病毒性肝炎,尤其是乙型肝炎,是全球面临的公共卫生问题^[1-2]。我国HBV感染流行率为5.6%,慢性乙型肝炎患者人数达到7970万。HBV感染仍是我国肝纤维化的最主要病因。持续性慢性炎症会激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC),导致细胞外基质过度沉积,进而逐步发展为肝纤维化。若此过程未得到有效干预,则可能进一步恶化为肝硬化,并最终进展为肝细胞癌,不仅严重威胁患者健康,也显著加重社会医疗负担^[3-4]。目前,随着核苷(酸)类似物的广泛应用,HBV复制已得到有效抑制,疾病进展趋于延缓^[5]。然而,在慢性肝病的长期管理中仍存在以下挑战:既往形成的肝纤维化往往难以完全逆转,且部分患者即使获得良好的病毒学应答,仍面临肝硬化及肝细胞癌的发生风险。一项针对845例乙型肝炎肝纤维化患者的观察性研究进一步证实了这一困境,抗病毒治疗5年后,部分患者肝硬度值并未下降,甚至会加重^[6]。

中医药在防治病毒性肝炎相关肝纤维化方面展现出多靶点、整体调节的独特优势。历代医家在长期临床实践中积累了丰富的辨证论治经验。现代研究表明,中医药不仅能有效调控肝脏炎症反应、延缓甚至逆转肝纤维化进程,还可显著改善患者的临床症状和生活质量,具有广阔的临床应用前景^[7]。目前,病因治疗与抗纤维化治疗并重的策略已获得肝纤维化中西医结合专家共识的推荐。本文系统梳理乙型肝炎肝纤维化的中医病因病机认识、中医药抗纤维化的循证医学证据及作用机制,以期为临床防治提供参考依据。

1 中医理论对乙型肝炎肝纤维化的认识

乙型肝炎肝纤维化在中医学中无直接对应病名,其临床表现多归属“胁痛”“积聚”等范畴。“胁痛”常见于疾病早期,可见胁肋刺痛,属肝气郁结或肝络瘀阻;病情进展则可出现腹胀、腹内痞块,属“积聚”范畴。其基本病机为正虚邪盛,邪毒久稽,肝络受损,气滞血瘀,谓之“虚损生积”^[8]。

肝纤维化的基本证型为气阴虚损、瘀血阻络。“虚损”主要表现在脾气虚、肝气虚和肝肾阴精虚损等方面,基础研究进一步明确“虚损”主要体现在肝实质细胞数量减少与功能衰退。“血瘀”主要表现为瘀血阻络,宏观可见胁肋刺痛、舌质暗红,以及瘀点、瘀斑、蜘蛛痣及手掌红色斑点等血瘀之象;微观层面则体现为肝组织微循环障碍、细胞外基质过度沉积和肝窦毛细血管瘤等病理改变。上述发现为乙型肝炎肝纤维化的血瘀学说提供

了依据。“血瘀”在肝损伤早期即可出现,贯穿于肝纤维化的全过程,随着肝纤维化程度而加重^[9]。在肝纤维化病变的不同阶段,因患者感受病邪不同或体质差异,可表现为不同证候类型,其中以肝郁脾虚、肝胆湿热、瘀血阻络、肝肾阴虚等为主要常见证型。

在治疗原则方面,中医强调分期辨证、标本兼顾。肝纤维化早期治疗多以疏肝解郁、清热利湿为主,常选用柴胡、茵陈、黄芩等药物,以调畅气机、清泻湿热;至晚期则侧重扶正固本、补益气血。在整个病程中,均需贯穿活血化瘀、软坚散结之法,常用丹参、鳖甲、莪术等药物,以渐消癥积、改善结聚。

2 中医药抗乙型肝炎肝纤维化的循证证据体系与作用药效机制

2.1 传承与发展:经典名方的现代临床应用与药效机制阐释 在抗肝纤维化的中医药治疗策略中,经典名方的现代应用与研究尤为引人注目。其不仅承载着历代医家丰富的辨证论治经验,还在当代肝病治疗体系中展现出多元干预优势和临床价值^[10]。鳖甲煎丸、大黄廔虫丸及小柴胡汤等千古名方,正是从中药复方整体调节出发,实现“多靶点、多通路”抗纤维化治疗的典型代表。

鳖甲煎丸出自《金匱要略》,为“软坚散结、活血化瘀”法的代表。现代研究表明,其抗肝纤维化作用不仅体现于改善肝脾肿大和门静脉高压倾向,更在多项Meta分析和随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中显示出明确的纤维化逆转效应,尤其是在联合核苷(酸)类似物时,能够显著降低肝硬度值和血清肝纤维化标志物水平^[11]。机制研究揭示,该方可通过抑制HSC活化、调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)及其组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)平衡和抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)通路等多途径发挥抗纤维化作用^[12],堪称“古方新用”的典范。

大黄廔虫丸同样源于《金匱要略》,其所主的“干血内停”病机与现代肝纤维化中后期“虚瘀互结”的病理特征高度吻合。该方在破血逐瘀的同时兼具扶正补虚之效^[13],其临床价值不仅可改善肝功能及纤维化指标,还在诱导活化的HSC凋亡方面展现出独特机制,如调控Fas/FasL信号通路,从而直接靶向肝纤维化核心环节^[14]。应注意的是,该方药力较为峻烈,须强调辨证使用、中病即止,以体现中医“祛邪不忘扶正”的治疗思想。

小柴胡汤出自《伤寒论》,从“和解少阳、调达枢机”立法,其抗肝纤维化策略侧重于控制慢性炎症^[15-16]。大量

临床证据显示,该方可有效抑制NF- κ B、Toll样受体等炎症信号通路,降低血清TNF- α 、IL-6水平,从而为抗病毒治疗提供协同抗炎及肝保护作用,间接延缓肝纤维化进展^[17]。此方尤其适用于伴有情绪障碍和消化道症状的慢性肝炎患者,凸显了中医“既病防变”的治未病思想。

此外,肝纤维化的病机演变常涉及多种证型兼夹,其他经典名方亦在其相应证型中发挥关键作用。例如,逍遥散(出自《太平惠民和剂局方》)作为疏肝健脾的代表方,适用于肝郁脾虚证,能有效改善慢性肝病患者胁肋胀痛、情绪抑郁、食少纳呆等症状,其机制与调节HPA轴(下丘脑-垂体-肾上腺轴)功能、抗抑郁焦虑及保护肝细胞有关,从情志和功能层面阻断肝纤维化进程^[18-20]。

对于活动性肝炎所致的纤维化,茵陈蒿汤(出自《伤寒论》)是清利肝胆湿热的的首选方剂。该方针对肝胆湿热证,可迅速降低转氨酶水平、减轻黄疸症状,并通过有效控制肝脏炎症这一纤维化的始动环节而发挥治本作用^[21-23],其机制涉及调控Nrf2(核因子E2相关因子2)抗氧化通路及抑制炎症小体的激活。

当病情迁延,累及于肾,出现肝肾阴虚证时,患者常表现为胁痛隐隐、口干咽燥、舌红少苔等症状。此证型宜选用一贯煎(出自《续名医类案》),该方是滋阴疏肝的代表方剂。现代研究表明,一贯煎能够改善肝脏微循环、抑制HSC活化,并调节脂质代谢,从而发挥治疗作用^[24-25]。

综上所述,针对经典名方抗肝纤维化的现代研究,不仅深化了对“癥瘕”“瘀血”“少阳枢机不利”等传统病机的科学认识,也初步构建起“病-证-方-效-靶”相结合的证据体系。然而,当前研究仍存在若干不足,如方证对应的生物学基础尚未完全阐明,部分临床研究设计仍不够严谨,且剂型改良和服药便捷性也有提升空间。未来应进一步开展证候标志物探索、方剂作用网络药理学分析及高质量真实世界研究,从而推动经典名方在肝纤维化中西医结合治疗体系中发挥更精准、更广泛的作用。

2.2 创新与证据:现代中成药的研发与循证医学研究若将经典名方视为“古方新用”,那么以扶正化瘀片(胶囊)、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸等为代表的中成药,则可被视作“现代新方”。这些药物是当代中医药科研人员遵循中医理论,结合现代病机认识,利用先进研发方法创制而成的创新成果。此类中成药的问世,标志着中医药抗肝纤维化研究已从传统经验传承,迈入“循证医学”与“标准化”协同推进的新阶段,并逐步建立起高等级的循证证据体系。

扶正化瘀片(胶囊)是“现代新方”中具有重要影响

力的代表之一,是首个完成美国Ⅱ期临床试验的抗肝纤维化中成药。其立法基于“正虚血瘀”这一肝纤维化的核心病机,治以“扶正活血、化瘀通络”。多项多中心RCT及Meta分析证实,在抗病毒治疗基础上联合扶正化瘀片,可显著提高肝纤维化逆转率,改善肝硬度^[26]。扶正化瘀片(胶囊)的作用机制已得到广泛研究,其主要环节包括抑制HSC活化、下调TGF- β 1/Smad信号通路以及调节MMP/TIMP平衡等^[26-28]。

复方鳖甲软肝片同样拥有坚实的现代循证医学证据基础。由杨永平教授团队开展的一项全国多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究证实,在恩替卡韦抗病毒治疗基础上联合复方鳖甲软肝片,能显著提高慢性乙型肝炎相关肝纤维化患者的组织学改善率,疗效显著优于单用恩替卡韦组^[29]。该研究高质量地证实了复方鳖甲软肝片“软坚散结、化瘀解毒、益气养血”治法在逆转肝纤维化方面的确切疗效,奠定了该药在抗纤维化治疗中的重要地位。

安络化纤丸亦完成了全国多中心、随机对照临床研究,获得高质量循证证据,其“健脾养阴、活血软坚”治法特色鲜明^[30]。相关临床研究以肝组织病理学为金标准,证实该药在联合抗病毒治疗时可显著改善肝纤维化分期;基础研究进一步揭示,安络化纤丸可通过抑制HSC活化、调节胶原代谢等多重机制发挥抗纤维化作用^[31-32]。

针对肝纤维化的复杂病机,中成药的选择已呈现出多维度的辨证体系,除核心的活血化瘀治法外,针对不同证型的中成药体系已日趋完善。

肝爽颗粒以“疏肝健脾、清热散瘀”为主,在抗炎保肝与改善肝功能方面作用显著^[33-34]。强肝胶囊具有“清热利湿、益气解郁”之功效,适用于慢性肝炎伴早期肝纤维化、肝功能不稳定且伴有情绪障碍的患者。当飞利肝宁胶囊以“清热利湿、退黄保肝”功效而著称^[35]。其核心机制在于水飞蓟宾与当药苷的协同作用,兼具抗氧化、抗炎及稳定肝细胞膜等多重效应。该药通过有效控制肝脏炎症(肝纤维化的关键始动环节)发挥间接抗纤维化作用,尤其适用于活动期肝炎伴肝纤维化患者。和络舒肝胶囊与九味肝泰胶囊均体现了“疏肝理脾、健脾柔肝、化瘀通络”的治法特点。二者通过改善肝脏微循环、调节肠道菌群及减轻炎症反应等多重机制,从肝脾同治的角度延缓肝纤维化进展,尤其适用于伴有明显消化系统及情志症状的患者^[36-38]。六味五灵片侧重“滋补肝肾、活血解毒”,现代药理研究表明,该药可通过调节免疫炎症反应、抑制HSC活化等多靶点途径,在改善肝肾阴虚证患者临床症状的同时,有效干预肝纤维化进程,

体现出“扶正祛邪”的治法特色^[39-40]。

上述药物共同构成肝硬化中医辨证论治的立体网络,其疗效机制均围绕“抗炎、抗氧化、调节免疫、抑制HSC活化”等现代病理环节,充分展现了中医药多成分、多靶点、整体调节的治疗优势。这类药物在实际临床中应用广泛,是构成肝硬化早期干预和综合管理的重要一环。

现代中成药是中医药继承与创新的重要成果,既秉承了整体调节、辨证论治的传统精髓,又兼具成分相对明确、质量可控、剂量固定和证据可循等现代药物特征。然而,其进一步发展仍面临若干挑战:首先,目前缺乏不同药物之间的直接“头对头”比较研究,未来需开展此类工作以更精准界定各药物的优势人群;其次,相关作用机制研究虽已取得显著进展,但复方整体与其复杂药效物质基础的关联仍需深入阐明;最后,如何基于现代医学分期与中医证型,实现“病证结合”框架下的精准用药,依然是未来临床推广与研究的核心方向。常用抗肝纤维化中成药的主要成分及适用情况如表1所示。

2.3 基础与探索:抗肝纤维化核心中药的药效与机制探析 除经典名方与中成药外,中医药治疗肝纤维化的精髓在于辨证论治的灵活运用。临床与基础研究均已证实,多种中药在抗肝纤维化治疗中具有明确的核心地位,常作为君药或臣药广泛应用于各类经验方中。其作用不仅限于抗炎保肝,更是直接针对肝纤维化形成的关

键机制与核心环节。

丹参是研究最深入、应用最广泛的抗肝纤维化中药之一。其有效成分(丹参酮II A、丹酚酸B)能显著抑制HSC的活化与增殖,下调TGF- β 1/Smad信号通路的传导,并通过抗氧化应激和改善肝脏微循环保护肝细胞。多项Meta分析结果表明,丹参制剂(如丹参注射液、丹参多酚酸盐)联合抗病毒治疗,可显著改善肝纤维化患者的血清学指标并降低肝硬度值^[41-42]。

桃仁是活血化瘀的代表性药物,常与丹参相须为用。其有效成分苦杏仁苷已被证实能够诱导活化的HSC凋亡,促进细胞外基质降解,并兼具抗炎与免疫调节作用。此外,桃仁还是经典方剂“鳖甲煎丸”和“下瘀血汤”的重要组成药物^[43-44]。

鳖甲是体现“软坚散结”治法的核心药材。现代研究表明,鳖甲富含胶原蛋白、多种氨基酸及微量元素,可有效抑制HSC活化,减少胶原合成,并调节机体免疫功能。以鳖甲为君药的中成药(如复方鳖甲软肝片)已获得多项高质量RCT证据支持。

三七的主要有效成分为三七总皂苷,具有活血止血、抗炎、抗氧化等多重药理作用。研究表明,三七总皂苷可通过调控PI3K/Akt(磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B)、MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)等信号通路,抑制HSC活化,减轻肝窦毛细血管化,并改善门静脉高压^[45-46]。

表1 常用抗肝纤维化中成药的主要成分及适用情况

Table 1 Main components and clinical applications of commonly used Chinese patent medicines for anti-hepatic fibrosis

药物名称	主要成分	核心中医证型	关键临床症状/体征	主要临床特征	主要治则
扶正化瘀片/胶囊	丹参、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子等	气虚血瘀证	神疲乏力,食欲不振,胁肋隐痛或刺痛,面色晦暗,舌淡紫,脉细涩	肝纤维化中期以上,患者乏力症状突出,体质偏弱	扶正活血,化瘀通络
复方鳖甲软肝片	鳖甲、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪等	瘀血阻络,气阴两虚证	肋下痞块(肝脾肿大),质地较硬,面色黧黑,形体消瘦,口干	肝纤维化中晚期,门静脉高压趋势(如脾肿大)明显者	软坚散结,化瘀解毒,益气养血
安络化纤丸	地黄、三七、水牛角浓缩粉、僵蚕、地龙等	阴虚瘀热证	胁肋灼痛,口干咽燥,五心烦热,手掌发红(肝掌),舌红苔少	活动性肝炎控制后,肝纤维化持续,伴有“干燥”表现者	健脾养阴,活血软坚
鳖甲煎丸	鳖甲胶、大黄、土鳖虫、桃仁、鼠妇虫、凌霄花等	痰湿瘀毒互结证	肋下癥块坚硬,胀痛或刺痛,面色晦暗,舌质紫暗,苔腻	肝纤维化晚期,肝脾肿大明显,体质尚实者	活血化痰,软坚散结
强肝胶囊	茵陈、板蓝根、当归、白芍、丹参、郁金、黄芪、党参等	肝郁脾虚,湿热内蕴证	胁肋胀痛,情绪抑郁或烦躁,食少纳呆,口苦,苔黄腻	肝炎活动期伴早期肝纤维化,ALT水平反复升高,伴情绪问题	清热利湿,补脾养血,疏肝解郁
小柴胡颗粒	柴胡、黄芩、半夏、党参、甘草、生姜、大枣	少阳证	往来寒热(忽冷忽热),胸胁苦满,不欲饮食,心烦喜呕,口苦	慢性肝病迁延,低水平炎症活动,消化道症状明显者	和解少阳,疏肝和胃
肝爽颗粒	柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、枳壳等	肝郁脾虚,瘀热互结证	胁肋胀痛,脘腹胀满,食欲不振,舌暗红苔黄	慢性肝炎伴肝纤维化,肝功能异常,肝区不适明显者	疏肝健脾,清热散瘀
六味五灵片	五味子、女贞子、连翘、莪术、苣荬菜等	肝肾阴虚,瘀血阻络证	胁痛隐隐,腰膝酸软,口干咽燥,手掌赤痕,舌红少苔	肝纤维化中期,伴有慢性疲劳、口干等体征者	滋补肝肾,活血解毒

莪术作为破血行气药,其活性成分莪术油及莪术醇具有较强的抗纤维化作用。莪术能够直接抑制 HSC 增殖并诱导其凋亡,同时兼具抗炎与抗肿瘤特性,尤其适用于肝纤维化程度较重、瘀血证候明显的患者。

黄芪是“扶正”补气类中药的代表性药物。其活性成分黄芪甲苷能够通过抗氧化、抗炎及保护线粒体功能等多重机制减轻肝细胞损伤,从源头上抑制肝纤维化的启动。此外,黄芪还具有免疫调节作用,可增强机体清除病毒的能力,进而发挥间接抗纤维化效应。

冬虫夏草是一味滋补肝肾、补肺益肾的名贵药材,其人工培养菌丝体制剂(如百令胶囊、金水宝胶囊)已在临床与科研中得到广泛应用。冬虫夏草能够调节辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞的平衡,改善免疫功能紊乱,并通过抑制 TGF- β 1 表达及 HSC 活化,从而延缓肝纤维化的进展。

苦参的主要活性成分苦参碱和氧化苦参碱,不仅具有抗 HBV 作用,还可直接抗肝纤维化。其机制主要包括抑制 HSC 的活化与增殖,诱导其凋亡,并能显著降低血清 ALT 与 AST 水平,从而有效控制肝脏炎症反应^[47-48]。

茯苓作为健脾渗湿的要药,其有效成分茯苓三萜与茯苓多糖可通过抗炎、抗氧化和免疫调节作用保护肝细胞,并能抑制 HSC 的活化,这一机制体现了“健脾以祛湿化痰”从而防治肝纤维化的中医思想。

柴胡是“疏肝解郁”的核心药物,其活性成分柴胡皂苷 d 具有较强的抗炎、免疫调节与保肝作用。该成分可通过抑制 NF- κ B 等炎症信号通路的激活,减轻肝细胞损伤,从而间接抑制肝纤维化的发生。该药尤其适用于肝郁气滞证型的患者。

上述核心中药共同构成了抗肝纤维化中药方剂的关键药物体系。现代药理研究表明,其作用机制主要集中于以下方面:(1)抑制 HSC 的活化与增殖;(2)诱导活化的 HSC 凋亡;(3)抗炎与抗氧化;(4)免疫调节;(5)保护肝细胞,减轻肝损伤。然而,目前相关证据多源于动物实验和临床观察研究,未来仍需开展更多以前述单药有效成分为焦点的高质量临床研究,进一步阐明其药代动力学特征、最佳治疗剂量及多成分协同作用机制,从而为中药在抗肝纤维化治疗中的精准应用提供坚实的循证医学依据。

3 挑战与展望:中医药抗肝纤维化的未来方向

3.1 现存的主要挑战 (1)证据质量有待进一步提高。尽管近年来高级别研究逐渐增多,但许多已发表的临床

研究仍存在方法学缺陷,例如样本量不足、随机化与盲法实施不严谨、随访时间较短等问题,导致研究结论的可靠性和普遍适用性受到限制。(2)疗效评价体系尚不完善。目前大多数研究仍以肝硬度值及血清肝纤维化标志物作为主要终点,而以肝组织病理学这一“金标准”为评价依据的研究仍相对较少。同时,如何将中医证候积分与现代医学指标有机结合,构建多维度、综合性的疗效评价体系,是未来需要重点解决的关键问题。(3)作用机制研究仍需深化。虽然复方中药“多成分-多靶点-多通路”的整体作用模式已得到初步阐释,但其药效物质基础、不同靶点间的协同效应以及网络调控机制仍不明确,亟待借助系统生物学、网络药理学等新兴研究方法进行深入探索。(4)精准用药缺乏规范指导。如何基于现代医学的肝纤维化分期与中医证型分类,实现“病证结合”诊疗模式下的精准选方用药,尚缺乏足够的高级别临床证据和共识指南予以支持。

3.2 未来研究展望 面向未来,中医药抗肝纤维化研究应在以下重点方向寻求突破。(1)深化机制研究。积极运用基因组学、蛋白组学、代谢组学等现代技术手段,深入挖掘经典名方、现代中成药及核心中药的作用靶点与网络调控机制,阐明其科学内涵,为临床转化提供坚实的理论依据。(2)推动高质量临床研究。优先开展以肝组织学为主要终点、设计严谨的大样本多中心 RCT,重点推进中药汤剂辨证施治临床研究,以及中西医结合治疗方案的优势人群筛选研究,逐步构建高级别证据体系。(3)构建病证结合疗效评价体系。积极探索并整合现代医学指标(如肝硬度值、血清学检测及组织病理学)与中医证候量表,建立既体现中医药整体调节特色,又获国际认可的多维疗效评价标准。(4)促进真实世界研究与数据科学深度融合。利用真实世界研究弥补 RCT 的不足,并借助人工智能与大数据技术,分析挖掘临床大数据中的规律,为精准辨证与个体化治疗提供决策支持。通过多学科交叉融合与协同创新,有望逐步构建一个层次清晰、证据确凿、机制明确、应用精准的中医药抗肝纤维化诊疗体系,为全球肝病防治贡献中国智慧与方案。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李丽负责检索文献,分析资料,拟定写作思路,撰写论文;徐春军负责课题设计,修改论文,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] BURKI T. WHO's 2024 global hepatitis report[J]. Lancet Infect Dis,

- 2024, 24(6): e362-e363. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00307-4.
- [2] YAN RY, SUN MH, YANG HY, et al. 2024 latest report on hepatitis B virus epidemiology in China: Current status, changing trajectory, and challenges[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2025, 14(1): 66-77. DOI: 10.21037/hbsn-2024-754.
- [3] WANG YK, WANG MQ, LIU CR, et al. Global burden of liver cirrhosis 1990-2019 and 20 years forecast: Results from the global burden of disease study 2019[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2328521. DOI: 10.1080/07853890.2024.2328521.
- [4] LIAW YF. Reversal of cirrhosis: An achievable goal of hepatitis B antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 880-881. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.007.
- [5] CHANG TT, LIAW YF, WU SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 886-893. DOI: 10.1002/hep.23785.
- [6] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
- [7] ZHANG LJ, SCHUPPAN D. Traditional Chinese Medicine (TCM) for fibrotic liver disease: Hope and hype[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 166-168. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.009.
- [8] Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice (2019)[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007.
中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007.
- [9] Hepatobiliary Specialized Committee of China Association of Chinese Medicine, Liver Diseases Specialized Committee of China Medical Association of Minorities. The clinical guidelines of diagnosis and treatment of chronic hepatitis B with traditional Chinese medicine (2018)[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(12): 2520-2525. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.007.
中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(12): 2520-2525. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.007.
- [10] LI H. Advances in anti hepatic fibrotic therapy with Traditional Chinese Medicine herbal formula[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251: 112442. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112442.
- [11] ZHANG TY, YANG Y, WANG BJ, et al. Meta-analysis of influences of Biejiajian Pill combined with entecavir on serum liver fibrosis markers of compensatory period of hepatitis b cirrhosis: Protocol of systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(51): e18458. DOI: 10.1097/MD.00000000000018458.
- [12] CUI XY, ZHANG RH, LI YF, et al. Bie Jia Jian pill ameliorates BDL-induced cholestatic hepatic fibrosis in rats by regulating intestinal microbial composition and TMAO-mediated PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118910. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118910.
- [13] WEI FF, LANG YK, GONG DD, et al. Effect of Dahuang Zhechong formula on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(1): 129-138. DOI: 10.1016/j.ctim.2014.12.011.
- [14] TIAN YY, MA BB, YU SY, et al. Clinical antitumor application and pharmacological mechanisms of Dahuang Zhechong Pill[J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(2): 169-180. DOI: 10.1016/j.chmed.2023.02.002.
- [15] WANG ZX, LI YB, WANG XB, et al. Precision strike strategy for liver diseases trilogy with Xiao-Chai-hu decoction: A meta-analysis with machine learning[J]. *Phytomedicine*, 2025, 142: 156796. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.156796.
- [16] HUANG YZ, LU J, XU YL, et al. Xiaochaihu decoction relieves liver fibrosis caused by *Schistosoma japonicum* infection via the HSP47/TGF- β pathway[J]. *Parasit Vectors*, 2020, 13(1): 254. DOI: 10.1186/s13071-020-04121-2.
- [17] QIANG R, ZHANG Y, WANG YH. Mechanisms of xiaochaihu decoction on treating hepatic fibrosis explored by network pharmacology[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 8925637. DOI: 10.1155/2022/8925637.
- [18] YU XJ, LAI GQ, WEI C, et al. Study on mechanism of Xiaoyao powder treating liver fibrosis based on bioinformatics data[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(1): 110-114. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.01.029.
余学竞, 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. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.01.029.
- [19] CHEN X, MOU LL, CHEN DD, et al. Anti-fibrosis effect and mechanism of Xiaoyao powder on experimental liver fibrosis rat model[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2014, 25(3): 241-244. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.001.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.001.
- [20] LI SM, DAI LJ, FENG L, et al. Effect of Xiaoyaosan medicated serum on MMP-1 and TIMP-1 secretion of human hepatic stellate cells[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2016, 27(9): 2134-2136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2016.09.029.
李绍民, 代立娟, 冯澜, 等. 逍遥散含药血清对人肝星形细胞分泌MMP-1和TIMP-1的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(9): 2134-2136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2016.09.029.
- [21] CHEN XM, LIU QW, LI Y, et al. Analysis of core functional components in Yinchenhao Decoction and their pathways for treating liver fibrosis[J]. *J South Med Univ*, 2024, 44(8): 1508-1517. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.08.09.
陈星梅, 刘琴文, 李颖, 等. 茵陈蒿汤治疗肝纤维化的核心功能成分群及潜在通路[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(8): 1508-1517. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.08.09.
- [22] SUN MY. Innovative research on Yinchenhao decoction and its derived formulas in preventing and treating liver fibrosis based on the "formula-syndrome correlation" theory[C]//Proceedings of the 16th National Academic Conference on Traditional Chinese Medicine for Liver and Gallbladder Diseases. 2015: 20-27.
孙明瑜. 基于"方证相关"理论的茵陈蒿汤类方防治肝纤维化创新研究[C]//第十六届全国中医肝胆病学术会议论文集. 2015: 20-27.
- [23] MENG S, XING S. Chemical study on classic prescription: Yinchenhao decoction[J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2009, 5(8): 173-175.
孟姝, 邢尚. 经方——茵陈蒿汤的化学研究[J]. *亚太传统医药*, 2009, 5(8): 173-175.
- [24] DU JJ, LIU HW, YAN HM, et al. On the effect of Jiawei Yiguan Decoction in treating hepatic fibrosis of liver-kidney yin deficiency type[J]. *Jilin J Chin Med*, 2021, 41(1): 62-65. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2021.01.018.
杜进军, 刘惠武, 严红梅, 等. 加味一贯煎治疗肝肾阴虚型肝纤维化[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(1): 62-65. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2021.01.018.
- [25] WANG K, WANG FZ, CHU CW, et al. Experimental study on modified Yiguan decoction against hepatic fibrosis[J]. *J Guiyang Coll Tradit Chin Med*, 2006, 28(1): 61-63. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1108.2006.01.038.
王昆, 王凤洲, 褚春薇, 等. 一贯煎加味抗肝纤维化的实验性研究[J]. *贵阳中医学院学报*, 2006, 28(1): 61-63. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1108.2006.01.038.
- [26] LIU P, HU YY, LIU C, et al. Multicenter clinical study on Fuzhenghuayu capsule against liver fibrosis due to chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(19): 2892-2899. DOI: 10.3748/wjg.v11.i19.2892.
- [27] WU S, MA XB, ZHOU CJ, et al. Effect of Fuzhenghuayu compound on hepatocyte expression of Nrf2 in a mouse model of hepatic fibrosis[J]. *Chin J Hepatol*, 2014, 22(8): 609-615. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.08.012.
吴硕, 马兴彬, 周成军, 等. 扶正化痰方对肝纤维化小鼠肝细胞中Nrf2表达的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(8): 609-615. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.08.012.
- [28] HU YY, LIU P, LIU C, et al. The value of serum markers in evaluating liver fibrotic changes[J]. *Chin J Hepatol*, 2006, 14(3): 174-177. DOI: 10.3760/j.issn.1007-3418.2006.03.005.
胡义扬, 刘平, 刘成, 等. 基于肝组织病理动态变化情况探讨血清学指标

- 在肝纤维化诊断中的意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 174-177. DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2006.03.005.
- [29] 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.
- [30] MIAO L, YANG WN, DONG XQ, et al. Combined anluohuaxianwan and entecavir treatment significantly improve the improvement rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(7): 521-526. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.009.
- 苗亮, 杨婉娜, 董晓琴, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗可显著提高慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的改善率[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 521-526. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.07.009.
- [31] 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.
- [32] LU W, GAO YH, WANG ZZ, et al. Effects of Anluohuaxianwan on transforming growth factor- β 1 and related signaling pathways in rats with carbon tetrachloride-induced 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 β 1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.
- [33] ZHAO Y, CAO YZ, LI XP. Efficacy of tenofovir alafenamide fumarate combined with Ganshuang granules in the treatment of chronic hepatitis B with liver fibrosis and its effects on immune function and inflammatory status of patients[J]. Hainan Med J, 2023, 34(10): 1383-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.10.004.
- 赵媛, 曹耀章, 李小鹏. 富马酸丙酚替诺福韦联合肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎纤维化的疗效及对患者免疫功能和炎症状态的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(10): 1383-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.10.004.
- [34] QIU R, TAO YP, WU D. Analysis of the therapeutic effect of Ganshuang Granule combined with tenofovir on chronic hepatitis B patients with liver fibrosis[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2024, 38(5): 127-129. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20222144.
- 邱榕, 陶云平, 吴迪. 肝爽颗粒联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效分析[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(5): 127-129. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20222144.
- [35] WU WT, CHEN WB, CHEN XY. Treatment of antipsychotics induced mild hepatic damage by Dangfei Liganning Tablet: An efficacy observation[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(5): 554-555, 561.
- 吴伟梯, 陈文斌, 陈晓焯. 当飞利肝宁片治疗抗精神病药物所致轻度肝功能损伤疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5): 554-555, 561.
- [36] TONG QX, WU YY, XU B, et al. Study on the effect of heluoshugan capsule on liver fibrosis induced by Schistosoma japonicum infection in mice[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2006, 24(2): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7423.2006.02.012.
- 童巧霞, 吴艳艳, 徐标, 等. 和络舒肝胶囊抗小鼠血吸虫性肝纤维化作用的研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2006, 24(2): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7423.2006.02.012.
- [37] ZHANG G, ZHANG FC, WANG TC, et al. The effects of Chinese national medicine of Huoxueruanjian compound on SMAD signal in hepatic stellate cell and its significance[J]. Chin J Hepatol, 2004, 12(4): 213-215. DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2004.04.008.
- 张国, 张法灿, 王天才, 等. 活血软坚方对肝星状细胞Smad信号的影响及意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 213-215. DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2004.04.008.
- [38] CHEN JL, YANG X, ZHANG Q, et al. Effect of ursodeoxycholic acid with traditional Chinese medicine on biochemical response in patients with primary biliary cholangitis: A real-world cohort study[J]. Chin J Hepatol, 2018, 26(12): 909-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.12.007.
- 陈佳良, 杨雪, 张群, 等. 熊去氧胆酸联合中药治疗对原发性胆汁性胆管炎患者生物化学应答的影响: 一项基于真实世界的队列研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(12): 909-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.12.007.
- [39] AN JH, NI W, QIAO J. Therapeutic efficacy and quality of life investigation of traditional Chinese medicine-based therapy of chronic hepatitis B-related liver fibrosis[J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(1): 30-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.01.007.
- 安纪红, 倪文, 乔杰. 中药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察及生存质量研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1): 30-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.01.007.
- [40] LI D, ZHU M, ZHOU CH, et al. Effect of Liuweiwuling tablet on biochemical and virological parameters, and quality of life in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(37): e22065. DOI: 10.1097/MD.00000000000022065.
- [41] ZHAO MN, MU F, LIN R, et al. Chinese medicine-derived salvianolic acid B for disease therapy: A scientometric study[J]. Am J Chin Med, 2024, 52(5): 1359-1396. DOI: 10.1142/S0192415X2450054X.
- [42] XIAO Z, LIU W, MU YP, et al. Pharmacological effects of salvianolic acid B against oxidative damage[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 572373. DOI: 10.3389/fphar.2020.572373.
- [43] ZHONG Y, LI JC, ZHU XM, et al. A comprehensive review of bupleuri radix and its bioactive components: With a major focus on treating chronic liver diseases[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118244. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118244.
- [44] YU LF, YU P, CAO YC, et al. Mechanism of *Radix Bupleuri* and *Hedysarum Multijugum Maxim* drug pairs on liver fibrosis based on network pharmacology, bioinformatics and molecular dynamics simulation[J]. PLoS One, 2025, 20(1): e0318336. DOI: 10.1371/journal.pone.0318336.
- [45] GONG X, SHAN LL, CAO SS, et al. Notoginsenoside R1, an active compound from *Panax notoginseng*, inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis via MAPK signaling pathway[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(2): 511-523. DOI: 10.1142/S0192415X22500197.
- [46] TAO AE, ZHANG Y, GAN ZK, et al. Isolation, structural features, and bioactivities of polysaccharides from *Panax notoginseng*: A review[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 280(Pt 1): 135765. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.135765.
- [47] LIANG N, KONG DZ, MA SS, et al. *Radix Sophorae flavescentis* versus no intervention or placebo for chronic hepatitis B[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4(4): CD013089. DOI: 10.1002/14651858.CD013089.pub2.
- [48] SONG LY, MA YT, FANG WJ, et al. Inhibitory effects of oxymatrine on hepatic stellate cells activation through TGF- β /miR-195/Smad signaling pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 138. DOI: 10.1186/s12906-019-2560-2.

收稿日期: 2025-07-16; 录用日期: 2025-09-04

本文编辑: 葛俊

引证本文: LI L, XU CJ. Research advances in traditional Chinese medicine treatment of chronic hepatitis B-associated liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 1961-1967.

李丽, 徐春军. 中医药治疗乙型肝炎肝纤维化研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 1961-1967.