

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH251004

## 中药抗肝纤维化机制研究进展

潘旭旺<sup>a</sup>, 叶坚虹<sup>b</sup>, 包剑锋<sup>c</sup>

浙江中医药大学附属杭州西溪医院 a. 药学部, b. 院部, c. 中医科, 杭州 310023

通信作者: 包剑锋, zbjf1972@aliyun.com (ORCID: 0000-0002-1130-8057)

**摘要:** 肝纤维化是多种慢性肝病向肝硬化乃至肝癌发展的关键中间环节。中药对肝纤维化有较好的疗效,但其作用机制尚未明确。本文概述了肝纤维化的病理机制,包括中医学病因病机和西医学机制(如肝星状细胞活化、代谢重编程驱动肝纤维化、肝纤维化关键信号通路等)。在此基础上,重点分析中药抗肝纤维化的核心作用机制,主要包括抑制肝星状细胞的活化和增殖、减轻肝脏炎症与免疫调节、抗脂质过氧化损伤、调控促纤维化因子的合成与分泌、维持细胞外基质代谢平衡、干预相关信号通路、调节肠道菌群以及抑制肝窦毛细血管瘤等多个方面。本文旨在系统总结中药抗肝纤维化的作用机制,为更好地开发肝纤维化治疗中药奠定基础。

**关键词:** 肝纤维化; 抗肝纤维化药(中药); 药理作用分子作用机制(中药)

**基金项目:** 杭州市农业和社会发展重点项目(20231203A10); 杭州市科技局生物医药企业项目(2021WJCY362, 2021WJCY186, 2023WJC316); 浙江省医药卫生科技计划(2025KY1134); 杭州市医学高峰学科(中西医结合肝病学)(2025HZGF09)

### Research advances in the mechanism of traditional Chinese medicine for treatment of hepatic fibrosis

PAN Xuwang<sup>a</sup>, YE Jianhong<sup>b</sup>, BAO Jianfeng<sup>c</sup>

a. Department of Pharmacy, b. Hospital Administration, c. Department of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou Xixi Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310023, China

Corresponding author: BAO Jianfeng, zbjf1972@aliyun.com (ORCID: 0000-0002-1130-8057)

**Abstract:** Hepatic fibrosis is a key intermediate stage in the progression of various chronic liver diseases to liver cirrhosis and liver cancer. Traditional Chinese medicine (TCM) has a good effect in the treatment of hepatic fibrosis, but its mechanism of action remains unclear. This article introduces the pathological mechanisms of hepatic fibrosis, including etiology and pathogenesis based on TCM theory and related mechanisms in Western medicine (such as hepatic stellate cell [HSC] activation, hepatic fibrosis driven by metabolic reprogramming, and key signaling pathways in hepatic fibrosis). On this basis, this article analyzes the core mechanisms of TCM in the treatment of hepatic fibrosis, including inhibiting HSC activation and proliferation, suppressing liver inflammation and modulating immunity, counteracting lipid peroxidation damage, regulating the synthesis and secretion of pro-fibrotic factors, maintaining the metabolic balance of extracellular matrix, regulating key signaling pathways, modulating gut microbiota, and inhibiting sinusoidal capillarization, in order to summarize the mechanism of action of TCM in the treatment of hepatic fibrosis and lay a foundation for better developing TCM-based therapeutics for hepatic fibrosis.

**Key words:** Hepatic Fibrosis; Anti-Hepato Fibrosis Agents (TCD); Molecular Mechanisms of Pharmacological Action (TCD)

**Research funding:** Hangzhou Key Projects in Agriculture and Social Development (20231203A10); Hangzhou Science and Technology Bureau Biomedical Enterprise Project (2021WJCY362, 2021WJCY186, 2023WJC316); Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Program (2025KY1134); Construction Fund of Key Medical Disciplines of Hangzhou (2025HZGF09)

肝纤维化是多种病因(如慢性病毒性肝炎、酒精性/非酒精性脂肪性肝病、胆汁淤积、寄生虫感染及自身免疫性疾病等)诱导的慢性肝损伤病理结果,其特征为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度合成与异常沉积。该过程导致肝实质结构破坏并形成假小叶,最终可进展为肝硬化、肝衰竭或肝癌等终末期肝病<sup>[1]</sup>。肝纤维化的发病机制涉及全身性修复反应,其具有高度复杂性。由于单一靶点药物难以调控整体病理网络,目前临床尚缺乏疗效明确的化学或生物制剂。多项研究显示,中医药在肝纤维化防治领域具有独特优势<sup>[2]</sup>。大量临床证据显示,中药在抗肝纤维化方面具有多靶点、多途径、多通路的整体调节优势。虽然中药在临床已广泛应用,但其作用机制尚未完全阐明。本文就近年国内外中药抗肝纤维化的机制研究进展进行综述。

## 1 肝纤维化的病理机制

1.1 中医学病因病机 肝纤维化的中医学病因病机主要基于脏腑功能失调、气血津液运行失常和病理产物积聚的理论。虽然“肝纤维化”是现代医学概念,但根据其临床表现,如胁痛、腹胀、乏力、黄疸等,中医将其归属于“胁痛”“积聚”“癥瘕”“黄疸”“臌胀”等范畴。其核心病机可概括为“本虚标实”,即在正气亏虚的基础上,湿热、疫毒、气滞、血瘀、痰浊等病理因素相互交结,痹阻肝络。其核心病理环节为瘀血阻络,肝纤维化的微观病理改变,如肝窦毛细血管化、Disse间隙胶原沉积、假小叶形成,在中医理论中被高度概括为“瘀血痹阻肝络”,这是中医认识和治疗肝纤维化的关键切入点。理解肝纤维化的中医病因病机,对于指导临床辨证论治具有重要的意义。

### 1.2 西医学机制

1.2.1 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化 肝纤维化是由多种病因诱导肝损伤引发ECM病理性沉积的复杂过程<sup>[3]</sup>。生理状态下,HSC定位于肝窦周隙,维持静息表型。当受到炎症因子或氧化应激等损伤信号刺激时,HSC活化并分化为肌成纤维细胞,其特征性标志为表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)。活化后的HSC在损伤部位异常增殖、迁移,并大量分泌I型及III型胶原等ECM组分,从而驱动肝纤维化进程<sup>[4]</sup>。在此过程中,TGF- $\beta$ 作为HSC活化的核心调控因子,通过介导Smad3磷酸化上调胶原基因表达,被公认为强效的促纤维化细胞因子。

1.2.2 代谢重编程驱动肝纤维化 代谢重编程是指细胞为适应特定环境或应激状态,以满足能量、物质和信

号需求进而重新分配代谢路径。研究表明,代谢重编程在慢性炎症和纤维化过程中发挥重要作用。肝巨噬细胞和HSC作为关键的两种效应细胞,在活化过程中表现出显著的代谢重编程,包括糖酵解增强、脂质代谢改变和氨基酸代谢异常,两者通过代谢物-信号通路-表观遗传网络形成正反馈循环,推动肝纤维化进展<sup>[5]</sup>。糖代谢异常主要表现为小窝蛋白-1通过上调葡萄糖转运蛋白增强HSC糖酵解,提供活化所需能量。脂质代谢紊乱表现为脂肪酸合成酶过度表达促进HSC脂质积累,激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)炎症通路。氨基酸代谢异常表现为谷氨酰胺代谢增强,支持HSC增殖所需的生物合成。

1.2.3 肝纤维化关键信号通路 肝纤维化的发生、发展涉及多条关键信号通路的协同调控,包括TGF- $\beta$ /Smad、Wnt/ $\beta$ -catenin及PI3K/Akt等。这些信号通路通过激活或抑制下游效应因子,驱动HSC活化,继而促进肝纤维化进程。TGF- $\beta$ /Smad信号通路作为核心促纤维化途径,通过以下机制发挥主导作用:(1)诱导肌成纤维细胞增殖与分化;(2)抑制ECM降解(如上调金属蛋白酶抑制剂表达)。该信号通路是当前肝纤维化研究中机制较为明确、与病理进程高度相关的调控轴。TGF- $\beta$ 通过结合细胞膜上的TGF- $\beta$ 受体,促使Smad2/3磷酸化,并与Smad4形成复合物入核,启动胶原基因转录,诱导胶原蛋白、纤连蛋白合成<sup>[6]</sup>。TGF- $\beta$ 还可通过抑制金属蛋白酶,上调金属蛋白酶抑制剂,使ECM降解受阻。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是调控许多肝脏疾病的关键信号通路之一,可通过调控炎症反应、细胞凋亡、氧化应激干预肝纤维化的进程。Wnt配体通过结合Frizzled受体,促进 $\beta$ -catenin蓄积入核,从而激活靶基因,同时与TGF- $\beta$ 协同增强胶原沉积<sup>[7]</sup>。PI3K/Akt信号通路是肝纤维化发病的关键信号通路,在调节HSC活化与凋亡、肝脏炎症反应、氧化应激、自噬等机制中发挥核心作用。PI3K主要由催化亚基p110、调节亚基p85构成,当细胞受到生长因子、细胞因子等因素刺激时,p110与p85结合的酶活性抑制被解除,p110促进PIP2(磷脂酰肌醇二磷酸)磷酸化产生PIP3(磷脂酰肌醇三磷酸),进而启动PI3K对Akt等下游靶点的调控。Akt磷酸化后介导下游效应分子[包括mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)等]的活化,进而协调细胞迁移、分化、增殖与凋亡的动态平衡<sup>[8]</sup>。

## 2 中药抗肝纤维化的核心作用机制

2.1 抑制HSC的活化和增殖 HSC的持续活化及ECM过度沉积是肝纤维化向肝硬化发展的核心病理环节。

现代医学研究表明,受损肝细胞、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)及肝巨噬细胞释放的旁分泌信号直接驱动HSC活化;活化的HSC是肝纤维化/肝硬化阶段ECM的主要产生细胞;HSC分化为肌成纤维细胞,分泌大量促炎因子、促纤维化细胞因子及ECM,直接促进肝纤维化进程。因此,靶向抑制HSC活化与增殖成为抗肝纤维化的关键治疗策略。上海中医药大学团队<sup>[9-10]</sup>通过体内外实验证实,扶正化癥方可显著下调 $\alpha$ -SMA表达,其抗纤维化机制涉及多靶点调控,包括调节过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )、CYP4A12(细胞色素P450 4A12)等蛋白,干预TGF- $\beta$ 1/Smad、EGFR信号通路,增强自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)杀伤功能等。此外,Shao等<sup>[11]</sup>发现加味桃核承气汤可通过抑制巨噬细胞中Notch信号通路表达,诱导巨噬细胞代谢重编程,进而阻断HSC活化。

**2.2 抑制肝脏炎症和调控免疫** 慢性炎症是驱动肝纤维化进程的核心因素。肝脏受损时,中性粒细胞被募集至损伤部位清除凋亡肝细胞,同时释放强效促炎介质;受损肝组织产生的炎症因子进一步加剧肝细胞损伤。这种持续存在的“损伤-修复”循环导致结缔组织异常增生,最终进展为肝纤维化乃至肝硬化。研究发现,金银花-连翘药对通过抑制环氧化酶-2阻断前列腺素 $E_2$ 合成,下调促炎因子表达,显著逆转 $CCl_4$ 诱导的肝纤维化<sup>[12]</sup>。软肝颗粒是一种常见的抗纤维化中成药,由枳壳、茯苓等组成,具有补虚清热、活血化瘀的功效,其通过抑制PI3K/Akt通路活化,调控嘧啶代谢紊乱,改善线粒体动力学,减轻氧化应激与炎症反应,从而减轻肝纤维化<sup>[13]</sup>。加味柴胡当归汤具有气血双补、养阴柔肝的作用,能够降低血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平及肝组织 $\alpha$ -SMA、I型胶原表达,双重抑制HSC活化与胶原沉积,延缓肝纤维化的进展<sup>[14]</sup>。荆防颗粒是荆防败毒散的现代中药制剂,由11味中药组成,包括荆芥、防风等,可降低促炎因子水平,增强抗氧化能力,调控TGF- $\beta$ /Smad4信号轴,为临床防治提供新靶点<sup>[15]</sup>。上述方剂均通过“调控炎症-氧化应激-纤维化信号网络”实现多靶点干预,其共性作用包括抑制促炎细胞因子级联反应;阻断HSC活化关键通路(TGF- $\beta$ /Smad、PI3K/Akt);恢复基质合成/降解平衡。免疫细胞在肝纤维化的发生与进展中发挥关键作用。作为获得性免疫的核心组分,T细胞激活后可介导细胞免疫应答,维持机体免疫监视、防御及调节功能。其中,CD4<sup>+</sup>T细胞与CD8<sup>+</sup>T细胞作为功能不同的亚群,分别承担辅助性T细胞和细胞毒性T细胞职能。当T细胞亚群比例失衡时,肝纤维化患者易继发严重感染

或向恶性病变转化。上海中医药大学团队<sup>[16-17]</sup>针对扶正化癥方抗肝纤维化机制的研究表明,该方剂可通过以下途径发挥作用:(1)调控肝脏CD8<sup>+</sup>T细胞功能表型,间接抑制活化态HSC;(2)重塑免疫微环境,降低外周血CD8<sup>+</sup>T细胞比例,同时提升外周血及肝脏内NK细胞水平、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值及NK/CD8<sup>+</sup>T细胞比值。

**2.3 抗脂质过氧化损伤** 在重度氧化应激微环境下,衰老肝细胞通过旁分泌作用激活HSC,并上调促纤维化分子表达,加速纤维化级联反应。因此,抗氧化和自由基清除是逆转肝纤维化的重要机制。红树莓因其富含生物活性成分,被证实可减弱氧化应激。其提取物能够协同调控以下通路:(1)调节Nrf2/HO-1信号通路,增强细胞抗氧化能力;(2)调节PPAR- $\gamma$ 通路,改善氧化应激相关代谢紊乱;(3)调节Caspase/PARP信号通路,抑制氧化损伤诱导的细胞凋亡。上述机制共同作用,显著降低蛋白质羰基化水平,减轻氧化应激介导的HSC活化<sup>[18]</sup>。泽泻汤通过抗氧化应激,降低血清活性氧、丙二醛和谷胱甘肽水平,减少 $\alpha$ -SMA表达,从而发挥干预非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化小鼠模型的作用<sup>[19]</sup>。猕猴桃藤水提取物通过以下机制发挥肝保护及抗肝纤维化作用:降低活性氧及脂质过氧化物水平;下调肝组织TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA表达,阻断促纤维化信号传导;抑制间质标志物N-cadherin,上调上皮标志物E-cadherin,维持肝细胞极性<sup>[20]</sup>。膈下逐瘀汤能够有效改善 $CCl_4$ 致大鼠肝损伤,其作用机制可能与抗氧化应激、抑制炎症反应及阻断肝纤维化有关<sup>[21]</sup>。

**2.4 调节促纤维化因子的合成和分泌** 特定细胞因子(如TGF- $\beta$ 、IL、TNF- $\alpha$ 、PDGF)通过与细胞表面受体结合激活胞内信号级联反应,调控靶基因表达以发挥生物学效应,其中TGF- $\beta$ 作为强效促肝纤维化因子,已成为关键治疗靶标。研究表明,天然活性物质可通过靶向TGF- $\beta$ 网络发挥抗纤维化作用。例如,越橘花青素能显著减轻 $CCl_4$ 诱导的大鼠肝纤维化,其核心机制在于促进肝实质细胞增殖并抑制TGF- $\beta$ /Smad/ERK通路基因转录,从而减少胶原沉积<sup>[22]</sup>;辣椒素(香草胺与支链脂肪酸缩合物)作为红辣椒主要活性成分,通过靶向免疫细胞Notch受体抑制M1型巨噬细胞极化,降低TNF- $\alpha$ 分泌<sup>[23]</sup>;柴胡皂苷D通过降低血清ALT/AST水平、抑制TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ /IL-18等促纤维化因子表达,实现肝保护与纤维化缓解<sup>[24]</sup>。上述发现证实,靶向TGF- $\beta$ 及其协同信号网络(如Notch信号通路)可为肝纤维化治疗提供新策略。

**2.5 调控ECM代谢平衡** ECM是由胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋白及蛋白多糖构成的三维动态网络,其内嵌多

种生长因子与基质降解酶(如基质金属蛋白酶)。通过抑制ECM过度合成或增强其降解效率,可显著逆转肝纤维化病理进程<sup>[25]</sup>。李茜团队<sup>[26]</sup>研究表明,柔肝方通过显著下调肝纤维化小鼠模型中 $\alpha$ -SMA、I型胶原、TGF- $\beta$ 1及纤维化相关蛋白表达,抑制HSC活化并减少胶原沉积,其机制与调控纤维化蛋白网络密切相关;进一步研究发现,柔肝方中的丹酚酸B可作为核心活性成分,通过阻断HSC转分化、抑制活化标志物表达及胶原异常沉积发挥抗肝纤维化作用<sup>[27]</sup>。吴红雁等<sup>[28]</sup>从黄芪甲苷水解获得的环黄芪醇在CCl<sub>4</sub>诱导肝纤维化小鼠模型中表现出多重保护效应:改善血清ALT/AST水平、降低肝组织I型胶原与 $\alpha$ -SMA表达、减轻纤维化病理损伤,从而证实其对肝纤维化进程的干预潜力。

## 2.6 调控信号通路

### 2.6.1 调控TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路

TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路及其调控蛋白网络在肝纤维化进程中发挥核心驱动作用,其中,TGF- $\beta$ 1通过激活下游磷酸化Smad2/3(p-Smad2/3)直接促进纤维化发展。中药抗纤维化研究证实,多种活性成分可靶向该通路抑制HSC活化与ECM沉积,典型代表包括:丹参酮II A通过下调TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA及p-Smad2/3表达,同时上调抑制因子Smad7,显著改善肝纤维化小鼠肝功能及组织病理损伤<sup>[29]</sup>;而桂枝茯苓丸则通过双重调控机制——抑制TGF- $\beta$ 1/Smad2/3/CELF1促纤维化轴,并激活IFN- $\gamma$ /p-STAT1/Smad7抗纤维化轴,有效减轻氧化应激与肝窦毛细血管瘤,逆转门静脉高压及纤维间隔形成<sup>[30]</sup>。这些发现凸显了靶向TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路在肝纤维化治疗中的关键作用。根据肝豆状核变性中医辨证结果,从肝豆状核变性肝纤维化“久病致瘀”及患者先天禀赋不足的证候特点出发,安徽中医药大学神经病学研究所创立肝豆汤II号治疗肝豆状核变性小鼠肝纤维化获得了显著疗效,并且研究表明其可通过调控TGF- $\beta$ 1/Smad通路下调I型胶原、 $\alpha$ -SMA和TGF- $\beta$ 1表达,抑制肝豆状核变性小鼠肝纤维化,减轻铜蓄积诱导的肝脏病理损伤<sup>[31]</sup>。

### 2.6.2 调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路

在肝纤维化进程中,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路通过调控炎症反应、细胞凋亡及氧化应激等机制发挥核心作用。基于肝纤维化虚实夹杂的中医病因病机,中药以补虚、解毒、化瘀和标本兼治等治法多靶点、多层次调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,从而发挥肝保护作用。孙旭等<sup>[32]</sup>研究表明,膈下逐瘀汤可显著改善CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化小鼠的病理损伤(包括肝细胞坏死、脂肪变性及纤维沉积),其抗纤维化机

制与抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活化有关,具体表现为该方剂可同步下调肝组织中Wnt-1和 $\beta$ -catenin的mRNA转录水平及其蛋白表达。双术抗纤方具有健脾益气、疏肝散结、活血化瘀的功效,可降低肝纤维化大鼠的血清标志物IV型胶原蛋白、III型前胶原、透明质酸、层粘连蛋白水平,减少肝细胞坏死及炎症细胞浸润,减轻肝损伤和肝纤维化程度,其机制可能与抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路及上调PPAR- $\gamma$ 表达有关<sup>[33]</sup>。薯蓣皂苷是多种中药的类固醇皂苷提取物,薯蓣皂苷可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,减轻CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化损伤<sup>[34]</sup>。

### 2.6.3 调控PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt信号通路通过介导HSC活化、抑制细胞凋亡、增强炎症反应、加剧氧化应激以及引起自噬失调等多种机制,成为推动肝纤维化进程的关键驱动因素。中药有效成分及复方可通过靶向PI3K/Akt信号通路减轻肝纤维化甚至逆转纤维化。血府逐瘀汤是活血化瘀的经典方剂,具有疏肝理气、活血化瘀的功效,能够改善小鼠肝纤维化,降低肝组织羟脯氨酸含量和I型、III型胶原蛋白及 $\alpha$ -SMA表达,减轻肝脏炎症,并下调肝脏组织中PI3K、AKT1、mTOR、HIF-1 $\alpha$ (缺氧诱导因子-1 $\alpha$ )mRNA水平,其机制可能与调控PI3K-AKT1-mTOR/HIF-1 $\alpha$ 通路有关<sup>[35]</sup>。红花作为传统中药材,其活血通经、散瘀止痛之功效已为临床熟知。近年的研究进一步揭示,其有效成分红花总黄酮具有明确抗肝纤维化作用,可同时下调肝组织及HSC-T6细胞中p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt的蛋白表达量。该结果提示,红花总黄酮通过抑制PI3K/Akt信号通路的激活,进而发挥抗肝纤维化的生物学效应<sup>[36]</sup>。扶正化纤方由人参、丹参等组成,对改善肝纤维化疗效确切,其作用机制可能是通过PI3K/Akt/BAD信号通路调控下游Bcl-2、Bax蛋白表达,促进活化HSC凋亡,减少ECM及胶原纤维合成,从而改善CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化小鼠肝内纤维间质沉积<sup>[37]</sup>。

## 2.7 调控肠道菌群

肠-肝轴理论的深化揭示了肠道菌群在肝纤维化进程中的核心作用:肠道微生物及其代谢产物(如内毒素、次级胆汁酸)经门静脉系统迁移至肝脏,调控免疫细胞功能;而肝脏通过胆汁酸肠肝循环反向构建菌群结构,形成双向对话网络。研究发现,口服中药复方(大黄廑虫丸、当归芍药散等)可通过修复肠道屏障、重塑菌群多样性及调节胆汁酸代谢减轻肝纤维化<sup>[38-40]</sup>。未来需通过粪菌移植等技术验证菌群介导效应,并基于肠-肝-免疫轴深入解析菌群扰动影响肝脏炎症及免疫稳态的分子机制(如TLR4/NF- $\kappa$ B信号传导)。

## 2.8 抑制肝窦毛细血管瘤化

在肝纤维化进程中,ECM

于Disse间隙的异常沉积导致LSEC发生毛细血管化,表现为连续性基底膜形成与窗孔结构消失,从而阻碍肝细胞与血液间的物质交换。值得注意的是,LSEC毛细血管化是肝损伤的早期事件,其发生先于HSC活化及纤维化形成。研究表明,中药可通过靶向抑制促血管生成通路[如VEGF(血管内皮生长因子)信号级联与Notch信号通路]逆转此病理改变。未来研究可结合活体显微成像技术(如双光子显微镜、光片荧光显微术),实现对中药干预下肝窦微循环动态修复过程的在体可视化观测。从马缨丹中提取的毛蕊花糖苷能够逆转LSEC的衰老进程,修复肝窦网络结构,并改善肝窦充血、空泡化、肝细胞坏死及氧化应激等病理改变。其作用机制是通过靶向调控HMGB1-TLR3/4-IRF1信号通路,从而有效防治肝脏缺血再灌注损伤,为新型治疗药物的研发提供了潜在靶点<sup>[41]</sup>。清毒调肝方由柴胡、黄芩等组成,可减轻肝损伤,改善肝功能,提升免疫水平,干预LSEC去窗孔化和内皮下基底膜沉积,下调层粘连蛋白、IV型胶原蛋白、血小板内皮细胞黏附分子1(又称CD31)、血管性血友病因子和VEGF mRNA表达,从而抑制血管生成,改善肝窦毛细血管化,减少肝纤维化发生<sup>[42]</sup>。芪甲柔肝方及其拆方均能够改善肝纤维化大鼠肝功能,减轻病理损伤,抑制HSC活化,减轻肝纤维化及肝窦毛细血管化,其机制与调控VEGF/SRF/c-FOS信号通路有关<sup>[43]</sup>。

### 3 总结与展望

中药抗肝纤维化机制研究已取得显著进展,其核心优势在于多靶点、多途径的整体调节作用(图1)。现有研究证实,中药可通过抑制HSC活化、调控炎症免疫反应、拮抗氧化应激、调节促纤维化因子及ECM代谢平衡,有效延缓肝纤维化进程。此外,中药复方能靶向关键信

号通路,并通过调节肠道菌群、改善肝窦毛细血管化等途径协同发挥疗效。未来研究需突破以下局限:(1)深化机制解析,明确复方活性成分及多通路协同作用网络;(2)探索新兴靶点,如肠-肝轴、代谢重编程;(3)结合中西医理论,基于辨证分型开发精准方药;(4)加强临床转化,开展多中心随机对照试验验证疗效。通过整合现代技术,如类器官模型、单细胞测序,有望推动抗肝纤维化中药新药的研发与应用。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 潘旭旺负责设计论文框架,起草论文;叶坚虹负责对文章初稿进行审阅和修订;包剑锋负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

### 参考文献:

- [1] TARU V, SZABO G, MEHAL W, et al. Inflammasomes in chronic liver disease: Hepatic injury, fibrosis progression and systemic inflammation[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(5): 895-910. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.016.
  - [2] 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.
  - [3] DAWOOD RM, EL-MEGUID MA, SALUM GM, et al. Key players of hepatic fibrosis[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(10): 472-489. DOI: 10.1089/jir.2020.0059.
  - [4] KIM HY, SAKANE S, EGUILEOR A, et al. The origin and fate of liver myofibroblasts[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(1): 93-106. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.09.008.
  - [5] ZHANG ZT, YU Y, PANG JA, et al. Metabolic reprogramming in liver fibrosis: Focusing on the metabolic network of hepatic macrophages and hepatic stellate cells[J]. *Adv Clin Med*, 2025, 15(5): 931-940. DOI: 10.12677/acm.2025.1551452.
- 张沁汀, 俞渊, 庞尧安, 等. 肝纤维化的代谢重编程: 聚焦于肝巨噬细胞与肝星状细胞的代谢网络[J]. *临床医学进展*, 2025, 15(5): 931-940. DOI: 10.12677/acm.2025.1551452.



图1 中药抗肝纤维化核心机制

Figure 1 Core mechanisms of traditional Chinese medicine against hepatic fibrosis

- [6] HE MJ, ZHAO CP, HU HH, et al. Research progress on action mechanism of TGF- $\beta$ 1/smad signaling pathway in liver fibrosis and TCM regulation[J]. Acta Chin Med, 2024, 39(1): 114-121. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.01.019.  
和梦静, 赵长普, 胡慧慧, 等. TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路在肝纤维化中的作用机制及中医药调控研究进展[J]. 中医学报, 2024, 39(1): 114-121. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.01.019.
- [7] KOCH PS, SANDORSKI K, HEIL J, et al. Imbalanced activation of wnt/ $\beta$ -catenin-signaling in liver endothelium alters normal sinusoidal differentiation[J]. Front Physiol, 2021, 12: 722394. DOI: 10.3389/fphys.2021.722394.
- [8] WANG JC, HU KL, CAI XY, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1): 18-32. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.07.023.
- [9] 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.
- [10] QI JS, PING DB, 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.
- [11] SHAO C, XU HH, SUN XG, 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, 2024, 321: 117486. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117486.
- [12] ZHANG JB, JIN HL, FENG XY, et al. The combination of *Lonicerae Japonicae Flos* and *Forsythiae Fructus* herb-pair alleviated inflammation in liver fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 984611. DOI: 10.3389/fphar.2022.984611.
- [13] SHANG XF, YUAN HX, DAI LX, et al. Anti-liver fibrosis activity and the potential mode of action of Ruangan Granules: Integrated network pharmacology and metabolomics[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 754807. DOI: 10.3389/fphar.2021.754807.
- [14] ZHANG ZW, WU JY, GAO MY. Therapeutic effect and mechanism of modified Chaihu Danggui decoction on liver fibrosis rat[J]. Henan Med Res, 2024, 33(21): 3872-3876. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2024.21.008.  
张正伟, 吴佳玉, 高梦月. 加味柴胡当归汤对大鼠肝纤维化的治疗效果及其机制[J]. 河南医学研究, 2024, 33(21): 3872-3876. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2024.21.008.
- [15] LI YR, ZHAO YF, CHENG GL, et al. Therapeutic effect of Jingfang Granules on CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice and its mechanism[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(22): 6127-6136. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220530.402.  
李郁茹, 赵亚芳, 程国良, 等. 荆防颗粒对 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠肝纤维化的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6127-6136. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220530.402.
- [16] QIN SL, WU M, ZHOU Y, et al. Effects of fuzheng Huayu formula on peripheral blood and hepatic lymphocyte subsets in mice with liver fibrosis[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2025, 52(5): 185-189, 227. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2025.05.048.  
钦圣兰, 吴昌, 周扬, 等. 扶正化痰方对肝纤维化小鼠外周血及肝内淋巴细胞亚群的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(5): 185-189, 227. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2025.05.048.
- [17] HUANG H, XU LM, PING J, et al. Value of Fuzheng Huayu prescription in preventing liver fibrosis by altering the phenotypic function of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in the liver of mice with acute liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 342-346. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.017.  
黄辉, 徐列明, 平键, 等. 扶正化痰方通过改变急性肝损伤小鼠模型肝脏 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞表型功能预防肝纤维化的价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 342-346. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.017.
- [18] WU TH, WANG PW, LIN TY, et al. Antioxidant properties of red raspberry extract alleviate hepatic fibrosis via inducing apoptosis and trans-differentiation of activated hepatic stellate cells[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112284. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112284.
- [19] WU XX, LU XL, JIANG YY, et al. Mechanistic study of ZeXie decoction in intervening NASH-related liver fibrosis via antioxidant stress pathways[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(1): 39-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.01.09.  
吴小溪, 陆孝良, 蒋元烨, 等. 泽泻汤通过抗氧化应激干预 NASH 肝纤维化的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 39-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.01.09.
- [20] AN ZX, LI JF, DAI HZ, et al. Study on protective effect and mechanism of kiwifruit vine aqueous extract on hepatic fibrosis model rats[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(4): 426-432. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.04.002.  
安祯祥, 李金芳, 戴鸿志, 等. 猕猴桃藤水提取物对肝纤维化模型大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 426-432. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.04.002.
- [21] SUN X, XIONG F, HUANG YS, et al. Effect of Gexia Zhuyu decoction on CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in rats and the mechanism[J]. World J Integr Tradit West Med, 2022, 17(10): 1970-1973, 1979. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.221011.  
孙旭, 熊芬, 黄育生, 等. 膈下逐瘀汤对四氯化碳致大鼠肝纤维化的改善作用及机制初探[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(10): 1970-1973, 1979. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.221011.
- [22] ZHANG GK, JIANG YY, LIU X, et al. Lingonberry anthocyanins inhibit hepatic stellate cell activation and liver fibrosis via TGF $\beta$ /smad/ERK signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(45): 13546-13556. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c05384.
- [23] SHENG JP, ZHANG BH, CHEN YF, et al. Capsaicin attenuates liver fibrosis by targeting Notch signaling to inhibit TNF- $\alpha$  secretion from M1 macrophages[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(6): 556-563. DOI: 10.1080/08923973.2020.1811308.
- [24] HUANG Y, XIA L, LEI QS, et al. Protective effects and mechanism of saikosaponin D on immune hepatic fibrosis in rats[J]. J Army Med Univ, 2022, 44(14): 1410-1420. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202111062.  
黄祎, 夏莉, 雷青松, 等. 柴胡皂苷 D 对大鼠免疫性肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(14): 1410-1420. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202111062.
- [25] GUO XL, JIA ZS, ZHANG J. Molecular mechanisms of traditional Chinese medicine in reversing liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(1): 170-175. DOI: 10.12449/JCH250126.  
郭晓玲, 贾战生, 张静. 中药逆转肝纤维化的分子机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 170-175. DOI: 10.12449/JCH250126.
- [26] LI Q, WU HC, TAN JX, et al. Study on mechanism of Rougan Formula in anti-hepatic fibrosis by inhibiting fibrosin[J]. Chin J Immunol, 2022, 38(3): 263-269. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.002.  
李茜, 吴惠春, 谭家鑫, 等. 柔肝方通过抑制纤维化蛋白抗肝纤维化的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 263-269. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.002.
- [27] LI ZB, JIANG L, NI JD, et al. Salvianolic acid B suppresses hepatic fibrosis by inhibiting ceramide glucosyltransferase in hepatic stellate cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(6): 1191-1205. DOI: 10.1038/s41401-022-01044-9.
- [28] WU HY, GU YQ, ZHOU HC, et al. Effects of cycloastragenol on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis and glycolysis in mice[J]. China Pharm, 2022, 33(14): 1677-1681, 1687. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.14.03.  
吴红雁, 顾亚琴, 周红成, 等. 环黄芪醇对四氯化碳致小鼠肝纤维化及糖酵解的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(14): 1677-1681, 1687. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.14.03.
- [29] XU LJ, ZHANG YR, JI NB, et al. Tanshinone IIA regulates the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway to ameliorate non-alcoholic steatohepatitis-related fibrosis[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(1): 486. DOI: 10.3892/etm.2022.11413.
- [30] LIU ZL, XU BG, DING YP, et al. Guizhi Fuling pill attenuates liver fibrosis

- in vitro and in vivo via inhibiting TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 and activating IFN- $\gamma$ /Smad7 signaling pathways[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9357-9368. DOI: 10.1080/21655979.2022.2054224.
- [31] ZHOU D, DONG JJ, CHENG N, et al. Study on the mechanism of Gandou decoction II in regulating TGF- $\beta$ 1/smud pathway to inhibit hepatic fibrosis in Wilson disease mice[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2024, 31(5): 61-67. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202310283. 周丹, 董健健, 程楠, 等. 肝豆汤 II 号调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路抑制肝豆状核变性小鼠肝纤维化的机制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(5): 61-67. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202310283.
- [32] SUN X, XIONG F, HUANG YS, et al. Effect of Gexia Zhuyu decoction on the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis rats[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(6): 1945-1950. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.039. 孙旭, 熊芬, 黄育生, 等. 膈下逐瘀汤对四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(6): 1945-1950. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.039.
- [33] TANG Y, LIANG JY, SIMA L, et al. Exploration of the effect and mechanism of Shuangzhu Kangxian prescription in improving carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats based on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(3): 334-341. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.03.004. 唐燕, 梁潞云, 司马玲, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨双术抗纤方改善四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的作用及机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(3): 334-341. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.03.004.
- [34] SONG WS, YU Y. Diosgenin reduces liver fibrosis induced by carbon tetrachloride and its mechanism[J]. *Pharm Biotechnol*, 2022, 29(3): 261-266. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20220308. 宋维珊, 俞岩. 薯蓣皂苷降低四氯化碳致大鼠肝纤维化作用及其机制的研究[J]. *药物生物技术*, 2022, 29(3): 261-266. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20220308.
- [35] XIE JC, MENG J, GOU SY, et al. Exploring the mechanism of Xuefu-zhuyu Decoction in treating liver fibrosis based on network pharmacology and animal experiments[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2025, 35(4): 430-437. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.004.008. 谢金池, 孟捷, 苟思媛, 等. 基于网络药理学与动物实验探究血府逐瘀汤治疗肝纤维化的作用机制[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2025, 35(4): 430-437. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.004.008.
- [36] LI MQ, WANG YH, ZHAO XL, et al. Mechanism of total flavonoids of *Carthamus tinctorius* L. against hepatic fibrosis based on LC-MS/MS combined with network pharmacology and pharmacology experiments[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2025, 30(5): 586-598. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.05.002. 李明奇, 王映荷, 赵晓璐, 等. 基于 LC-MS/MS 结合网络药理学、分子对接及体内外实验探究红花总黄酮抗肝纤维化的作用机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(5): 586-598. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.05.002.
- [37] SUN JR, LU BJ, ZHENG JL, et al. Effect and mechanism of Fuzheng Huaxian prescription on hepatic fibrosis mice by regulating PI3K/AKT/BAD signaling pathway[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(11): 1652-1660. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.11.003. 孙竟然, 卢秉久, 郑佳连, 等. 扶正化纤方调控 PI3K/AKT/BAD 信号通路对肝纤维化小鼠的作用及机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(11): 1652-1660. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.11.003.
- [38] HE XY, LIANG JT, LI X, 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.
- [39] ZHAO YH, ZHAO M, ZHANG YM, et al. Bile acids metabolism involved in the beneficial effects of Danggui Shaoyao San via gut microbiota in the treatment of CCl<sub>4</sub> induced hepatic fibrosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117383. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117383.
- [40] 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.
- [41] JIA KX, ZHANG YH, LUO RY, et al. Acteoside ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury via reversing the senescent fate of liver sinusoidal endothelial cells and restoring compromised sinusoidal networks [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15): 4967-4988. DOI: 10.7150/ijbs.87332.
- [42] SUN WQ, HUANG Y, HAN T, et al. To explore mechanism of Qingdu Tiaogan decoction in treating hepatic fibrosis based on sinusoid capillarization[J]. *J Xinjiang Med Univ*, 2024, 47(9): 1293-1300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2024.09.018. 孙婉卿, 黄勇, 韩涛, 等. 基于肝窦毛细血管瘤化探讨清毒调肝方治疗肝纤维化的作用机制[J]. *新疆医科大学学报*, 2024, 47(9): 1293-1300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2024.09.018.
- [43] LIU X, XU XY, LIU JB, et al. Mechanism of Qijia Rougan Decoction and its disassembled formulas on regulation of VEGF/SRF/c-FOS pathway and improvement of hepatic sinusoidal capillarization in rats with hepatic fibrosis[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(20): 5528-5538. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240710.401. 刘进, 许欣怡, 刘悸斌, 等. 芪甲柔肝方及其拆方调控 VEGF/SRF/c-FOS 通路与改善肝纤维化大鼠肝窦毛细血管瘤化的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(20): 5528-5538. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240710.401.

收稿日期: 2025-07-12; 录用日期: 2025-08-05

本文编辑: 葛俊

引证本文: PAN XW, YE JH, BAO JF. Research advances in the mechanism of traditional Chinese medicine for treatment of hepatic fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 1981-1987.  
潘旭旺, 叶坚虹, 包剑锋. 中药抗肝纤维化机制研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 1981-1987.