

· 综述 ·

大黄蛰虫丸在肝脏疾病中的研究进展*

黄露¹ 刘旭东^{2△} 李品桦¹ 吴铁雄¹ 朱沪敏¹

[关键词] 大黄蛰虫丸;肝病;实验研究;临床应用;研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.05.13

[中图分类号] R575.1 [文献标志码] A

Research progress of Dahuang Zhechong pill in liver diseases

Summary Dahuang Zhechong pill, as a classical ancient prescription, has the functions of promoting blood circulation, breaking blood stasis, relieving middle and tonifying deficiency, and is widely used in clinic. This paper reviews the research progress of Dahuang Zhechong pill in liver diseases in recent five years from two aspects of clinical diseases and molecular pathological mechanism, in order to provide reference for its better application in clinical practice.

Key words Dahuang Zhechong pill; liver disease; experimental research; clinical application; research progress

大黄蛰虫丸(Dahuang Zhechong pill, DZP)出自于张仲景所著的《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》^[1]:“五劳虚极羸瘦,腹满不能饮食,食伤、忧伤、饮伤、房室伤、饥伤、劳伤、经络营卫气伤,内有干血,肌肤甲错,两目黯黑。缓中补虚,大黄蛰虫丸主之。”其具有活血破瘀、缓中补虚的作用,现代临床中常被广泛用于各类肝脏疾病的治疗,如肝炎、肝硬化、肝癌等瘀血内结患者,且其在心血管疾病、妇科、皮肤美容等方面均取得了较好的疗效^[2]。DZP作为经典古方,其主要成分有熟大黄、土鳖虫(炒)、水蛭(制)、虻虫(去翅足,炒)、蛭螬(炒)、干漆(煨)、桃仁等,临床上发现长期服用DZP并无明显不良反应,且经济实惠、疗效良好,但因其药物中既有攻坚破瘀之峻猛药物如大黄等,又有破血逐瘀之虫类药,使得其在临床应用上仍受一定限制。

多年来,众多学者在临床和实验中发现,DZP可以通过不同的机制及作用,对不同的肝脏疾病均有良好的疗效,且DZP在联合其他药物使用时,可以发挥更出色的作用,具有良好的应用前景。为了更好地应用DZP,本文查阅多方文献,现将近5年来DZP在肝病领域的临床应用与实验研究综述如下,以期为该方的临床应用提供参考依据。

1 临床疾病

1.1 治疗慢性乙型肝炎

DZP功效为活血祛瘀、泻下通腑,《金匮心典》曰:“润以濡其干,虫以动其瘀,通以去其闭”,切合肝纤维化形成的病机。在临床上,DZP联合抗病毒药物或其他类中成药治疗慢性乙型肝炎患者可以显著改善患者肝功能及肝纤维化指标,能够有效促进患者机体免疫功能的恢复,提高患者自身抗病毒能力,控制慢性乙型肝炎纤维化,进而缓解、降低肝硬化的发生率,改善预后,提高患者的生存质量。

朱淑琴等^[3]通过临床观察发现,使用DZP联合恩替卡韦治疗慢性病毒性乙型肝炎患者后,患者的肝功能及肝纤维化指标明显下降,抗纤维化效果理想,生活质量明显提高。闻海军^[4]采用IFN- α 治疗联合加味DZP治疗慢性乙型肝炎肝患者,研究表明慢性乙型肝炎患者肝功能指标、肝纤维化水平均明显改善,免疫功能紊乱得到较好的调节。郭晶晶等^[5]发现DZP联合替诺福韦酯可明显改善慢性乙型肝炎患者肝功能、肝纤维化,同时可以提高HBeAg血清学转阴率、抑制HBV-DNA复制,且具有良好的安全性。陈先翰等^[6]发现,DZP联合ETV治疗慢性乙型肝炎瘀血阻络证患者,可以明显保护肝功能、抗肝纤维化,且可以改善患者临床症状。陈宏斌^[7]发现恩替卡韦与DZP联合治疗乙型肝炎肝纤维化具有显著效果,可明显改善肝功能,值得推广应用。刘宁等^[8]研究发现DZP能够明显减低青年慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清肝功能、肝纤维化指标,提升透明质酸酶,可起到延缓肝纤维化进程的作用。牛伟明^[9]采用疏肝解毒汤方与DZP辅助恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者,

*基金项目:广西一流学科建设重点课题(No:2018XK084);广西科技计划项目(No:2018AB58057);广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(No:2021007)

¹ 广西中医药大学研究生院(南宁,530001)

² 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科

△ 审校者

通信作者:刘旭东, E-mail: lxdllhx@163.com

疗效显著,经治疗后患者肝功能指标水平明显提高,日常生活质量得到明显提高。

肝硬化作为肝病的终末阶段^[10],药物治疗效果不明显,尚缺乏特效药,诸多医家在明确 DZP 具有抗肝纤维化作用的基础上,将其用于肝硬化的临床治疗,取得了较为满意的效果。张红星等^[11]经过研究发现 DZP 联合恩替卡韦可明显改善慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能和肝纤维化指标,相比于单用恩替卡韦治疗效果明显。杨波^[12]通过观察恩替卡韦联合 DZP 治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化患者,发现恩替卡韦联合 DZP 治疗后对患者肝功能和肝纤维化指标改善尤为明显。黄红刚等^[13]发现 DZP 联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效满意,不仅能够改善肝功能,降低肝纤维化程度,而且能够调节免疫应答与炎症反应,不影响抗病毒药物对病毒复制的抑制作用,并且对活动性肝硬化有一定的疗效,尤其是对早期肝硬化的疗效更显著。洪海龙^[14]发现恩替卡韦联合 DZP 治疗乙型肝炎肝硬化可有效改善患者临床症状及肝功能,效果显著。刘旭东等^[15]通过 Meta 分析 321 例慢性乙型肝炎肝硬化患者,其结果表明 DZP 联合抗病毒药物在一定程度上可显著降低慢性乙型肝炎肝硬化患者的肝功能指标及肝纤维化指标。梅昭荷等^[16]发现 DZP 用于治疗代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大患者,可以显著缩小患者脾脏,对于延缓肝硬化、改善患者血瘀证症状效果显著,临床疗效及安全性良好。张金付^[17]运用疏肝健脾解毒化湿方联合 DZP 治疗乙型肝炎代偿期肝硬化,发现患者 ALT、ALB、TBIL、肝纤维化四项、瞬时弹性成像技术(Fibroscan)等各项指标均明显下降,疗效显著,值得在临床实践中推广运用。

1.2 治疗原发性肝癌

2018 年底最新全球癌症统计数据表明,原发性肝癌的发病率排名第 6,死亡率排名第 4^[18]。目前原发性肝癌的西医治疗手段早期以手术为主,中晚期以经动脉化疗栓塞、局部消融、放射疗法等非手术治疗手段,受到适应证、治疗费用、不良反应等影响,使这些治疗手段不能顺利开展。针对不能耐受西医疗法的患者,可选择中医药辨证施治,DZP 在肝癌治疗方面亦可起到较好的临床作用。张希琼^[19]全面考察了 DZP 抗肿瘤药效的物质基础,发现 DZP 可显著抑制耐药肝癌细胞的活力。

杨勤龙等^[20]使用 DZP 加减治疗原发性肝癌患者,明显提高了晚期肝癌患者的生存质量。谢美清等^[21]研究发现,在对肝癌患者介入(肝动脉化疗栓塞术,TACE)治疗的过程中联合服用 DZP,可以明显延缓肝脏进一步发展成肝纤维化、肝硬化。侯宝松等^[22]发现,逍遥方合 DZP 加减联合 TACE 治疗原发性肝癌肝郁脾虚证患者,能明显提高患者免疫

功能,对于改善患者生活质量有积极的意义。杨军民等^[23]研究发现,DZP 联合化疗治疗原发性肝癌能够明显提高临床疗效、患者的免疫力及生存率,且可以降低不良反应的发生率。戴朝明等^[24]通过探讨 DZP 联合 TACE 对原发性肝癌患者(瘀血阻络型)肿瘤指标及免疫功能的影响,发现治疗后 DZP 联合 TACE 组患者血清 CD4⁺ 细胞、CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺ 细胞等免疫功能指标均大于单纯采用 TACE 组,患者肝功能得到明显改善,采用 DZP 联合 TACE 有助于提高患者的自身免疫力,保护肝功能,降低癌细胞转移风险,可以明显降低化疗不良反应的发生。杨昭等^[25]发现 DZP 联合消瘦汤对老年晚期原发性肝癌患者的疗效显著,血 ALT、AST、TBIL、AFP 降低,可明显改善患者腹部积块、面色黧黑、纳减乏力等中医证候,提高了患者的生存质量。以上诸多研究均表明,DZP 或其配合放疗方案用于治疗原发性肝癌,对改善患者症状、提高生活质量、增强机体功能状态有积极的意义,其减轻化疗带来的骨髓抑制和消化道反应等的效果均优于单纯化疗,对化疗具有一定的增效减毒作用,并对肝癌介入治疗后所致的肝纤维化有一定的改善作用。可见,DZP 在中晚期原发性肝癌的治疗中有一定优势。

1.3 治疗肝性脑病及肝硬化腹水

肝性脑病及肝硬化腹水都是肝硬化患者常见的临床并发症。我国肝性脑病发生率为 10%~50%,肝性脑病的预后极差,3 年生存率仅为 25% 左右,肝性脑病的治疗主要通过去除诱因、脱氨、营养支持、人工肝等,均有不错的治疗效果,但仍存在局限性;肝硬化腹水病情易反复、预后较差,目前主要采用利尿、保肝、排水、补充白蛋白等措施对症治疗,但临床疗效不佳,我国中医药对于肝硬化常见并发症有其独特的优势和经验,DZP 在其中的治疗中也占有一定优势。

徐艳丽等^[26]发现 DZP 能够有效辅助门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病,可以减少患者肠道氨的吸收、促进肝细胞修复,改善肝功能及肝性脑病的症状。此外,DZP 联合其他中成药对于肝硬化腹水也有较好的疗效。骆洁恒等^[27]研究表明 DZP 联合贞芪扶正颗粒治疗肝炎后肝硬化腹水安全有效,且能提高患者的细胞免疫功能和改善肝功能。李琤等^[28]研究健脾化湿汤联合 DZP 治疗乙型肝炎后肝硬化腹水,发现可明显改善患者血清透明质酸、白蛋白水平及 T 细胞亚群,且安全性高。高玉杰^[29]应用自拟疏肝健脾化湿汤联合 DZP 治疗乙型肝炎后肝硬化腹水患者,显著疗效,治疗后患者肝纤维化程度明显减轻,且对于改善免疫功能有较好的疗效,值得临床推广。

1.4 治疗脂肪肝或合并其他疾病

脂肪肝多由于脂肪大量堆积导致肝细胞病变。随着生活水平的提高,成人脂肪肝患病率已经高达 12.5%~35.4%,且呈逐年增长的趋势。西医学主要根据患者的理化检查、症状来辅助治疗脂肪肝,药物的不良反应仍不可避免,甚至可能对肝脏造成二次损伤。中医学本着疏泄肝气、调理脾胃的治则,在对脂肪肝的治疗上取得了重要的进展。魏莹等^[30]通过实验发现,DZP 对大鼠慢性脂肪肝有治疗作用,作用机制与降低血脂、抗脂质过氧化作用及活血化痰功能有关。多项临床研究发现 DZP 对脂肪肝的治疗取得了较满意的效果,这对预防并减缓肝硬化及原发性肝癌的进展提供了新的治疗思路。

靳华等^[31]通过对比单纯使用血脂康与疏肝消脂汤联合 DZP 治疗脂肪肝的疗效,发现疏肝消脂汤联合 DZP 治疗脂肪肝有效率高,疗效确切,用药安全方便,不良反应少。吴慧心等^[32]采用疏肝消脂汤联合 DZP 治疗脂肪肝患者,发现治疗后患者的 TC、TG、ALT、AST 水平以及体征、症状均有明显改善,可有效抑制脂肪肝疾病恶化,疗效显著。刘俊伟等^[33]研究 DZP 联合卵磷脂治疗高脂血症并 NAFLD 伴 ALT 升高患者,结果表明 DZP 联合卵磷脂可以明显降低总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白,且同时能改善肝功能指标。可见 DZP 对脂肪肝的治疗疗效明确,不良反应少,值得临床应用。

1.5 治疗酒精性肝病

中医认为,酒精性肝纤维化属于“酒癖”的范畴,治疗上多以清热养血、疏肝健脾、活血化痰为主要原则,根据辨证,DZP 用于治疗酒精性肝纤维化符合其病机特点。

钟伟超等^[34]研究发现,DZP 可以通过调节炎症因子的水平,抑制肝细胞的凋亡,促进肝纤维化恢复,减轻肝脏的损伤与凋亡,改善肝脏的胶原沉淀,从而对小鼠酒精性肝纤维化损伤产生保护作用。刘文等^[35]发现 DZP 在改善血清Ⅲ型前胶原 N 端肽、Ⅳ型胶原、TBIL 指标方面明显优于扶正化痰胶囊,肝脏弹性检测结果显示 DZP 对于酒精性肝纤维化的改善效果显著,推测 DZP 可能是通过抑制肝脏胶原的合成而达到改善酒精性肝纤维化的目的。

2 分子病理机制

2.1 LPS-TLR4-MYD88 通路 与 肝 纤 维 化

目前发现肝星状细胞(HSC)活化的最重要、作用最强的细胞因子是转化生长因子 β (TGF- β),它是 HSC 活化、肝纤维化发生、发展强有力的推进器。HSC 是纤维产生的 TLR4 信号级联放大的起源,髓样分化因子 88(MyD88)是 Toll 样受体 4

(TLR4)信号重要的中介,MYD88 缺陷的 HSC 中,骨成形蛋白-激活素膜结合阻断因子(BAMBI)的下调被完全抑制,BAMBI 是 TGF- β 假受体,它可沉默 TGF- β 信号。刘旭东等^[36]探讨 DZP 对大鼠肝组织 BAMBI 表达以及相关通路的影响,发现 DZP 可以在一定程度上抑制或逆转肝组织纤维化进程,其可能是通过对 LPS-TLR4-MYD88 通路产生阻断作用,进而上调 BAMBI 的表达。为进一步明确 DZP 抗肝纤维化的机制,徐新杰等^[37]通过检测大鼠原代 HSC 中 BAMBI 的表达,结果表明 DZP 可以改善肝纤维化,其作用机制可能是降低 HSC 中 TLR4、MyD88 的表达,抑制 HSC 核转录因子 NF- κ B 的活化,进而增加 BAMBI 的表达,降低 HSC 对 TGF- β 的敏感性,从而改善肝纤维化。吕萍等^[38]实验发现 DZP 含药血清可通过抑制 LPS 诱导的 HSC 中 TLR4-MYD88 的表达,进而减少 NF- κ B 活化,促进 TGF- β 假受体 BAMBI 的表达,这可能是其发挥抗纤维化作用的机制之一。此外,刘旭东等^[39]研究表明 DZP 可以阻断 LPS 与 TLR4 的交联,这也可能是其抗肝纤维化的机制之一。

2.2 Hh 信号转导途径调控肝纤维化

Hh 信号转导途径由 Hh 配体 SHH、IHH,膜蛋白受体 1、膜蛋白受体 2、Smoothed(SMO)以及 3 种锌指转录因子(Gli1、Gli2 和 Gli3)等组成,在肝纤维化中与 HSC 的增殖活化密切相关^[40]。在肝脏里,由凋亡肝细胞释放的 Hh 配体激活的 HSC 反过来会影响 Hh 配体,并以自分泌和旁分泌方式进一步加速 Hh 信号转导,并产生更多的胶原纤维,最终促成细胞外基质的积聚^[41]。也有研究认为,Hh 信号促进糖酵解而不是糖异生和脂肪生成,导致基因表达重编程,从而发生肝纤维化^[42]。这些研究表明,Hh 信号在肝纤维化中至关重要。卜文超等^[43]的研究结果显示,肝纤维化过程中 Hh 信号通路被异常激活,促进了 HSC 的活化,表明 DZP 可能通过抑制异常激活的 Hh 信号通路来逆转大鼠肝纤维化。

2.3 PDGF 与肝纤维化

PDGF 是一种血清衍生成分,是平滑肌细胞、成纤维细胞和神经胶质细胞生长所必需的因子,由肝细胞产生。现代研究表明,在免疫性肝纤维化发生、发展过程中,羟脯氨酸在肝脏中的含量能反映肝纤维化胶原代谢情况,作为 HSC 的强烈有丝分裂原的 PDGF,能够刺激 HSC 的增殖而造成胶原纤维的增生和沉积,同时 PDGF 能以自分泌和旁分泌的方式发挥作用,是 HSC 和肌成纤维细胞潜在的趋化因子^[44-45]。王金光等^[46]研究发现经 DZP 加味汤剂对免疫性肝纤维化大鼠进行治疗,肝脏病理检查结果反映肝纤维化程度改善,肝组织羟脯氨酸含量减少,PDGF-BB 蛋白和 PDGFR 蛋白表达

明显下降,提示 DZP 加味黄芪、水红花子抗肝纤维化作用可能与其抑制 HSC 的增殖活化,进而减少胶原沉积有关。

2.4 TGF- β 与肝纤维化

TGF- β 1 是目前研究已知最强的促纤维化细胞因子之一,其浓度与肝纤维化的严重程度呈正比,TGF- β 1 浓度的异常升高会导致 HSC 的活化和 ECM 在肝组织中过量沉积,从而引起肝纤维化^[47]。有研究用 TGF- β 型受体的腺病毒载体在受体水平特异阻断 TGF- β 的信号转导途径,可显著减轻肝纤维化,改善肝功能,提示 TGF- β 及其信号转导途径在肝纤维化发生机制中起着关键作用^[48]。曹涛等^[49]证实了 TGF- β 1 信号通路同时介导肝纤维化的促进及抑制作用,表明早期肝纤维化如进行早期干预,能在一定程度上抑制纤维化。刘旭东等(2017)首次从抑制内毒素血症角度验证了 DZP 的抗纤维化新机制,该研究表明 DZP 可明显减轻大鼠肝纤维化,可抑制肝纤维化大鼠内毒素血症,提示这可能是其抗纤维化机制之一;研究还发现其可降低血清 LPS,减轻内毒素血症,这也可能是 DZP 新的抗纤维化机制。陈纯辉^[50]发现 DZP 可以降低上调的活化 TGF- β 1 和纤维连接蛋白的表达,可以明显改善肝纤维化,抑制结直肠癌向肝转移。

2.5 p38 MAPK 信号通路与肝纤维化

MAPK 是一组丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,该信号通路在真核生物的进化中相对保守,在许多生物过程中发挥关键作用,包括细胞生长、分化、凋亡、炎症以及对环境压力的反应等^[51]。p38 MAPK 是 MAPK 家族的关键成员之一,在肝纤维化的形成过程,p38MAPK 呈现持续上调,通过对 p38 MAPK 信号转导通路行特异性抑制,可能影响 HSC 的增殖。刘旭东等(2016)观察发现随着 DZP 浓度的增高,DZP 对 HSC 的增殖表现为先促进后抑制,当浓度为 320 ng/mL 时开始表现出抑制作用;TGF- β 1 促进了大鼠 HSC-T6 细胞磷酸化 p38 MAPK 的表达,而 DZP 明显抑制了这个过程,高浓度的 DZP 能够抑制 HSC 的增殖,DZP 抗肝纤维化的作用可能与抑制 p38 MAPK 通路信号而减少 p38 MAPK 的磷酸化表达有关。

3 结论

目前多项研究发现,DZP 对慢性乙肝肝纤维化及肝硬化、原发性肝癌、肝性脑病及肝硬化腹水、脂肪性肝病或合并其他疾病、酒精性肝纤维化等肝脏疾病的治疗均有较好的疗效,在肝脏疾病中应用广泛。DZP 主要通过抑制肝细胞凋亡、调节免疫平衡、改善肝纤维化、保护肝细胞、改善肝功能等,阻断肝脏疾病进一步发生、发展,进而起到有效防治各类肝脏疾病的作用。DZP 与西医常用疗法相比

而言,不良反应小,患者依从性较好,是临床防治各种肝脏疾病的良好选择,同时实现了肝病多途径给药的客观需求。临床上与西药相结合应用,也彰显出更高的有效性与安全性,具有广阔的应用和推广前景。

DZP 在目前的临床研究中更多应用于慢性乙型肝炎患者的临床试验,用于其他肝病的临床研究仍较少,治疗效果仍需更多临床证据证实。同时更多是在西医治疗基础上加用 DZP 进行联合治疗,DZP 单独治疗肝脏疾病的临床观察研究较少,未加深对其病因、证型及疾病不同阶段的研究,且现有的临床研究方法学质量偏低,存在样本量较小等局限性,今后应针对性加以改进。在实验研究方面,目前对于 DZP 的药代动力学的研究相对较少,其中药物的配伍机制及发挥作用的主要成分还需要进一步研究,未来需要继续利用现代生物学技术和方法,结合西医理论成果,探索 DZP 的具体作用机制,以进一步拓展 DZP 的临床应用前景。因此,今后无论是在临床应用还是实验研究上,均需坚持中医辨证论治原则,进一步加强对 DZP 治疗各类肝脏疾病的研究,为 DZP 辨证论治肝脏疾病奠定扎实的理论基础,也为肝脏疾病的诊疗提供更加全面的科学依据。

参考文献

- [1] 李德辉,郭娜,范焕芳,等.大黄蛰虫丸抗肿瘤作用研究进展[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1524-1526.
- [2] 洪钰蕾,黄利坚.金匱大黄蛰虫丸的现代临床应用及医案例举[J].按摩与康复医学,2021,12(4):87-90.
- [3] 朱淑琴,苏日嘎.大黄蛰虫丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(15):2914-2916.
- [4] 闻海军.加味大黄蛰虫丸联合 IFN- α 对慢性病毒性乙型肝炎的疗效[J].检验医学与临床,2017,14(22):3420-3422.
- [5] 郭晶晶,田芝奥,李亚南.大黄蛰虫丸联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果观察[J].中国医师进修杂志,2020,43(12):1109-1114.
- [6] 陈先翰,唐嘉华,唐梅文,等.大黄蛰虫丸联合恩替卡韦片治疗慢性乙肝瘀血阻络证患者临床观察[J].现代医学与健康研究电子杂志,2019,3(22):9-11.
- [7] 陈宏斌.恩替卡韦联合大黄蛰虫丸治疗乙型肝炎肝纤维化的临床效果[J].临床医学研究与实践,2018,3(5):133-134.
- [8] 刘宁,何肖洁,张玉花,等.大黄蛰虫丸联合恩替卡韦治疗青年乙型肝炎纤维化患者的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(21):16-17.
- [9] 牛伟明.疏肝解毒汤方与大黄蛰虫丸辅助恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者的疗效及其对肝功能的改善与生活质量的影响[J].抗感染药学,2018,15(5):891-893.
- [10] Khatun MS, Biswas MHA. Optimal Control Strategies for Preventing Hepatitis B Infection and Reducing Chronic Liver Cirrhosis Incidence[J]. Infect Dis Mod-

- el, 2020, 5(1): 91-110.
- [11] 张红星, 刘旭东, 王朝阳. 大黄蛭虫丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(8): 575-577.
- [12] 杨波. 恩替卡韦联合大黄蛭虫丸治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化 26 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(6): 479-480.
- [13] 黄红刚. 大黄蛭虫丸联合抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者血清病毒复制指标及免疫、炎症指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1048-1051.
- [14] 洪海龙. 恩替卡韦联合大黄蛭虫丸治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(7): 1003-1005.
- [15] 刘旭东, 赵壮志, 吕萍, 等. 大黄蛭虫丸联合抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化疗效的 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1594-1597.
- [16] 梅昭荷, 聂红明, 汪蓉, 等. 大黄蛭虫胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大的真实世界回顾性队列研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1894-1899.
- [17] 张金付. 疏肝健脾解毒化湿方合大黄蛭虫丸治疗乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(2): 129-131.
- [18] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [19] 张希琼. 大黄蛭虫丸抗肝癌活性成分筛选及其药动力学研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [20] 杨勤龙. 大黄蛭虫丸为主治疗晚期恶性肿瘤[J]. 中医临床研究, 2013, 5(19): 16-17.
- [21] 谢美清, 赵晓芳, 刘旭东. 大黄蛭虫丸对肝癌介入治疗致肝纤维化相关指标的影响[J]. 广西中医药, 2014, 37(2): 46-47.
- [22] 侯宝松, 刘霞, 王海峰, 等. 逍遥方合大黄蛭虫丸加减联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌肝郁脾虚证患者免疫功能和生活质量的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(9): 1346-1350, 1368-1368.
- [23] 杨军民, 何耀辉, 马宝梅. 大黄蛭虫丸联合化疗治疗原发性肝癌 35 例[J]. 西部中医药, 2018, 31(10): 83-85.
- [24] 戴朝明, 靳松, 张济周. 大黄蛭虫丸联合 TACE 术对原发性肝癌患者(瘀血阻络型) VEGF, MMP-2, TGF- β 1 及免疫功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 722-729.
- [25] 杨昭, 张岚. 大黄蛭虫丸合消瘿汤对老年晚期原发性肝癌患者生存率的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10): 2098-2101.
- [26] 徐艳丽, 王旭, 王柯尹, 等. 大黄蛭虫丸联合门冬氨酸鸟氨酸针治疗肝性脑病的疗效观察[J]. 浙江实用医学, 2017, 22(5): 334-336.
- [27] 骆洁恒, 邓锦伟, 陈小梅. 大黄蛭虫丸联合贞芪扶正颗粒治疗乙型肝炎后肝硬化腹水疗效观察[J]. 新中医, 2016, 48(3): 52-54.
- [28] 李琤, 李广明, 高鹏. 健脾化癥汤联合大黄蛭虫丸对乙型肝炎后肝硬化腹水患者 T 细胞亚群及血清 HA、Alb 水平变化的影响[J]. 河南中医, 2020, 40(2): 262-266.
- [29] 高玉杰. 自拟疏肝健脾化癥汤联合大黄蛭虫丸治疗乙型肝炎后肝硬化腹水临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(13): 2002-2004.
- [30] 魏莹, 徐守竹, 刘俊田. 大黄蛭虫丸对大鼠慢性脂肪肝的治疗作用[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(4): 382-386.
- [31] 靳华. 疏肝消脂汤联合大黄蛭虫丸治疗脂肪肝的临床疗效分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(11): 74-75.
- [32] 吴慧心. 疏肝消脂汤联合大黄蛭虫丸治疗脂肪肝 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(10): 47-48.
- [33] 刘俊伟, 苏镜波. 大黄蛭虫胶囊联合卵磷脂治疗肝功能异常的非酒精性脂肪肝高脂血症的疗效观察[J]. 右江医学, 2014, 42(3): 327-329.
- [34] 钟伟超, 周楚莹, 高磊, 等. 大黄蛭虫丸对小鼠酒精性肝纤维化损伤的保护作用[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2475-2480.
- [35] 刘文, 程瑞. 大黄蛭虫丸佐治酒精性肝纤维化临床疗效观察[J]. 国医论坛, 2018, 33(3): 6-8.
- [36] 刘旭东, 赵壮志, 吕萍, 等. 大黄蛭虫丸对大鼠肝组织 BAMB1 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2858-2861.
- [37] 徐新杰, 刘旭东, 赵壮志, 等. 大黄蛭虫丸对大鼠原代肝星状细胞 BAMB1 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(7): 572-578.
- [38] 吕萍, 刘旭东, 徐新杰, 等. 大黄蛭虫丸含药血清调控大鼠原代肝星状细胞 BAMB1 表达的研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1088-1091.
- [39] 刘旭东, 徐新杰, 赵壮志, 等. 大黄蛭虫丸对脂多糖与肝星状细胞 TLR4 交联的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(2): 176-179.
- [40] Ralitsa P, Joyner AL. Roles for Hedgehog Signaling in Adult Organ Homeostasis and Repair. [J]. *Development (Cambridge, England)*, 2014, 141(18): 3445-3457.
- [41] Huang Y, Tiao M, Huang L, et al. Activation of Mir-29a in Activated Hepatic Stellate Cells Modulates Its Profibrogenic Phenotype Through Inhibition of Histone Deacetylases 4 [J]. *Plos One*, 2017, 10(8): 136453.
- [42] Cardenas CLL, Henaoui IS, Courcot E, et al. Mir-199a-5p Is Upregulated During Fibrogenic Response to Tissue Injury and Mediates Tgfbeta-induced Lung Fibroblast Activation By Targeting Caveolin-1 [J]. *Plos Gene*, 2017, 9(2): 1003291.
- [43] 卜文超, 钟俊, 刘晓雨, 等. Hh 信号通路因子 Shh、Ptc1 和 Gli1 在大黄蛭虫丸抗大鼠肝纤维化中的表达及调节作用[J]. 解剖学研究, 2019, 41(1): 63-67.
- [44] Yoshikuni N, Hikaru U, Michio I, et al. Inhibition of Transforming Growth Factor Beta Decreases Pancreatic Fibrosis and Protects the Pancreas Against Chronic Injury in Mice [J]. *Lab Invest*, 2004, 84(12): 1610-1618.

- [45] Roskoski R. The Role of Small Molecule Platelet-derived Growth Factor Receptor(pdgfr)Inhibitors in the Treatment of Neoplastic Disorders [J]. Pharmacol Res, 2018, 129(1): 65-83.
- [46] 王金光,车念聪,李文新,等.大黄蛰虫丸加味对免疫性肝纤维化大鼠肝组织 PDGF 及 PDGFR 的影响[J]. 环球中医药, 2016, 9(10): 1190-1193.
- [47] 王乐,丁腾,龚伟玲,等.调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抗肝纤维化的中药有效成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 666-674.
- [48] 曾震军,李墨航,王新亭.血清中 TGF- β 1、MMP-1 表达水平联合 FibroScan 对乙型肝炎纤维化诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(3): 376-379.
- [49] 曹涛,朱海宏.基于下调 TGF- β 1/Smad 通路抗肝纤维化研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(30): 93-95.
- [50] 陈纯辉.大黄(庶虫)虫丸改善外泌体 CCL2 启动介导的转移前微环境抑制结肠癌肝转移[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [51] Corre I, Paris F, Jacques H. The P38 Pathway, a Major Pleiotropic Cascade That Transduces Stress and Metastatic Signals in Endothelial Cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(33): 55684-55714.

(收稿日期:2020-11-25)

(上接第 363 页)

- [9] 刘完素.素问玄机原病式[M].北京:人民卫生出版社, 2005: 4-4.
- [10] 周天羽.芪连相伍为用-国医大师周学文学术经验探析 [J/OL]. 中华中医药学刊: 1-9 [2021-02-04].
- [11] 白鹏飞,张艳君,李敏.荆芥连翘汤加减从肺论治溃疡性结肠炎疗效及对患者肠黏膜屏障功能、免疫调节、氧化应激指标的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(7): 897-900.
- [12] 崔晓娟,卢卓,肖思萌,等.黄连解毒汤对 UC 小鼠的抗炎作用、入血成分测定及其作用靶点的虚拟筛选[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 206-213.
- [13] 徐敏,王凤仪,赵党生,等.芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠 TLR4, NF- κ B p65 和 IL-6 表达的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 53-58.
- [14] 李阳,郝艺照,傅熠俊,等.黄连素预防葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3431-3435.
- [15] 曾思敏,林武红,罗鹏基,等.溃疡性结肠炎的中医药治疗进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 209-212.
- [16] 李东垣.脾胃论[M].北京:人民卫生出版社, 2005.
- [17] 罗仕娟,钟子劭,黄穗平,等.从脾失健运探讨慢性溃疡性结肠炎的中医病机和治疗[J]. 中医药导报, 2015, 21(13): 99-102.
- [18] 刘新茹,张怡,马学,等.从升清降浊论治溃疡性结肠炎[J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1181-1184.
- [19] 杨阔,韩毅,刘华一,等.升阳益胃汤对溃疡性结肠炎模型大鼠 HIF-1、TAK-1 表达的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(7): 853-855.
- [20] 赵莉,石志敏,李雪青.补脾胃泻阴火升阳汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 188-192.
- [21] 奚沁华,李月芹,戴娟,等.黄芪多糖治疗溃疡性结肠炎小鼠的实验研究[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(11): 975-978.
- [22] 林才志,胡乃强,赵海燕,等.论风药在溃疡性结肠炎中治疗的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 954-957.
- [23] 朱震亨.格致余论[M].北京:人民卫生出版社, 2005: 1-1.
- [24] 朱丹溪.丹溪心法[M].北京:中国医药科技出版社, 2012: 25-25.
- [25] 贺海辉,沈洪,顾培青.溃疡性结肠炎缓解期的防治[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 280-286.
- [26] 张声声,沈洪,郑凯,等.溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [27] 陈瑞超,佟瑶.痛泻要方合桃红四物汤治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(11): 2397-2399.
- [28] 徐甜,连雅君,李振汉,等.当归-白芍药对治疗溃疡性结肠炎的网络药理学研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 173-176.
- [29] 潘琦虹,李燕珍,刘端勇,等.当归多糖对结肠炎小鼠 peyer's patches 结 T 淋巴细胞亚群水平的调控作用[J]. 江西中医药, 2015, 46(10): 37-38.

(收稿日期:2020-09-08)