

基于方证相关理论解析肝硬化湿热内蕴病机^{*}

边艳琴^{1,2}, 刘平^{1,3}, 孙明瑜^{1,3**}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院 上海中医药大学肝病研究所 / 肝肾疾病病证教育部重点实验室 上海 201203; 2. 上海市光华中西医结合医院 上海 200052; 3. 上海市中医药研究院 上海 201203)

摘 要 :在肝硬化发病过程中,湿(瘀)热内蕴是重要的中医证候病机之一。对方剂效应原理的研究由以往侧重于方药配伍转向方-证互参,采用多个模型进行类方比较研究,来验证方证病理基础。茵陈蒿汤及其类方(栀子柏皮汤、茵陈五苓散、甘露消毒丹和茵陈四逆汤)对 DMN、CCl₄ 和胆管结扎等大、小鼠肝硬化模型干预作用,表明 DMN 诱导的肝纤维化大鼠模型与茵陈蒿汤方证病机高度相关,属于湿(瘀)热内蕴。进一步揭示炎症早期属于湿热内蕴,是以库普弗细胞(KC)经典激活途径为主的炎症反应及脂肪酸代谢异常,为茵陈蒿汤方证的主要病理基础。针对此病机,尤其是肝硬化失代偿期,炎症活动明显,肝功能明显异常时,湿(瘀)热内蕴可能是其主要证型。应用清热利湿的茵陈蒿汤以及茵陈蒿汤类方治疗时,需首辨阴阳,分清湿热偏重,时刻不忘活血化瘀。只有精准明辨中医证候病机,临床才可取得满意疗效。

关键词 :方证相关 肝硬化 湿热内蕴 茵陈蒿汤 病机

doi :10.11842/wst.2016.09.008 中图分类号 :R2-031 文献标识码 :A

肝硬化(Cirrhosis)是多种慢性肝脏疾病的终末阶段,以弥漫性肝纤维化(Liver Fibrosis)伴异常结节形成为其形态学特征。肝硬化是我国常见疾病和主要死亡病因之一,仍是严重影响人类健康的难治疾病。中国是乙型肝炎高发地区,仅慢性乙型肝炎患者达3 000万,其中约30%发展为肝硬化。肝硬化与肝癌的发生有密切关系,特别是在中国,肝癌患者80%以上合并有不同程度的肝硬化。近年来,脂肪肝后肝硬化发病率日益提高。保守估计全世界大概1%的人患有肝纤维化^[1]。已有明确证据表明肝纤维化甚至肝硬化是可逆的^[2,3],阻断、抑制或逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的一个重要目标,但目前尚无特效的抗肝纤维化的化学或生物药物进入临床应用^[4]。

肝纤维化形成的分子机制非常复杂,巨噬细胞、

上皮细胞和星状细胞都参与其中,其发展过程具有动态性、多靶点性、多信号性等特点^[5,6]。针对多靶点和/或多通路的联合治疗成为目前研究的重点^[4]。近年来,基于中医药整体观念指导下的病证结合、辨证论治,方剂以其多靶点、多药理性的综合治疗特性^[7],不但能改善患者临床症状和肝功能,显著提示患者生活质量,而且能够抑制肝脏炎症反应及肝脏组织增生,促进肝纤维甚至肝硬化的逆转^[8,9]。立足于中医特色优势,深入研究肝硬化的病因病机,创制有自主知识产权的抗肝纤维化现代中药,增强中国原创中药新药在国内外市场竞争力,势在必行。

1 方证相关理论为中医证候基础研究提供理论指导

辨证论治是中医学的诊疗特色,证、法、方、药是辨证论治的核心内容,“法随证立、方从法出、方以药成”反应了四者之间的密切关系。方证相关是指一个方剂内的药味及其配伍关系与其针对的病证病机

收稿日期 2016-09-19

修回日期 2016-09-20

* 国家自然科学基金面上项目(81273729):茵陈蒿汤调控Notch信号通路影响库普弗细胞活化的效应机制研究,负责人:孙明瑜;上海市科委专项(15DZ1900104):胃复春治疗胃癌前病变及八宝丹防治肝性脑病的临床和作用机制研究,负责人:孙明瑜。

** 通讯作者:孙明瑜,研究员,博士生导师,主要研究方向:方剂防治肝病和肿瘤作用机制及效应物质基础研究。

或病理环节之间具有高度相关性或反应性^[10],是中医方药与病证关系的一种理论概括,是中医辨证论治的核心内容。方证相关,强调了方剂(药味)与其作用的病证之间的相互关系,即方剂的功用是特定方药与其作用对象特定病证之间相互作用的结果^[11,12]。方证相关理论研究作为一个研究领域(方证研究),以比较医学的方法论为基础,以中医证的内涵和中医方药要素紧密关联为逻辑基础,以中医辨证论治中的药-方-证-效的经验为背景,以具有特点属性的病证模型和特定组成的方药为研究工具,探索药/方与病/证之间的对应关系及其内涵^[13]。

如果假定动物疾病模型存在中医“证”的内涵,根据方证相关理论,这种相关性的高低可根据方剂所体现出的治疗效果所判定的,即治疗效果越好,那么方与证的相关程度越高,反之则相关程度越低^[11]。临床证候信息的数理统计分析结果显示,湿热内蕴、阴虚、气虚和血瘀为肝炎后肝硬化的基本证候病机^[14]。基于方证相关理论,采用古典方,即养阴的一贯煎、益气的黄芪汤、活血化瘀的下瘀血汤、清热利湿的茵陈蒿汤来干预二甲基亚硝胺(DMN)、胆管结扎、CCl₄和猪血清等诱导的大鼠肝硬化模型,进行不同功效方剂干预治疗的比较研究,发现清热利湿的茵陈蒿汤对DMN和胆管结扎这2种肝硬化模型均显示出干预效果,对DMN模型的作用尤为显著,显著地抑制肝组织炎症反应和纤维化^[15,16],而对CCl₄模型和猪血清模型没有显著干预作用,提示DMN诱导的肝纤维化模型可能是茵陈蒿汤起效的方证模型,即湿热内蕴证。

2 湿(瘀)热内蕴是DMN诱导肝硬化模型方证病机

茵陈蒿汤由茵陈蒿、栀子和大黄组成,首载于汉代《伤寒论》,云:“阳明病……但头汗出……小便不利,渴饮水浆者,此为瘀热在里,身必发黄,茵陈蒿汤主之”(《伤寒论》236条);茵陈与栀子相配,使湿热之邪得以自小便而出。“发黄者,湿热甚也,非大寒不能彻其热”(《医方集解》),故佐以苦寒沉降之大黄,“荡涤肠胃,推陈致新”(《神农本草经》),清热祛瘀,使瘀热从大便而出。诸药相伍,寒以清热,苦以除湿祛瘀,湿(瘀)热去,小便利,则黄自退。

方证相关理论根植于中医辨证论治,基于现实中的方与证之间复杂的交互关系,提出基于疗效的方证之间对应度大小(方证关联)的概念,由此推出

类方研究的概念。基于方-效-证相关理论,一方有效,其方证近似类方理应有效。依据茵陈蒿汤类方(茵陈蒿汤、栀子柏皮汤、茵陈五苓散和茵陈四逆汤)所具有的共性、偏性及相反功效,进行茵陈蒿汤类方的方证相关性比较研究,探讨DMN诱导的大鼠慢性肝损伤、肝硬化模型的证候病机。结果显示,茵陈蒿汤的疗效最佳,而侧重于清热或者利湿的栀子柏皮汤、茵陈五苓散和甘露消毒丹仅能改善个别指标^[17,18],而温阳利湿的茵陈四逆汤不但不能改善任何指标,而且还加重了DMN诱导的大鼠肝脏的炎症和纤维化^[19]。由此可知,DMN诱导的大鼠肝硬化模型与茵陈蒿汤方证相关度最高,表明该模型具有茵陈蒿汤的方证病机——湿热内蕴,且湿(瘀)热并重。后续对茵陈蒿汤组分复方配伍研究进一步证明大黄在茵陈蒿汤治疗DMN诱导肝纤维化模型中的重要性,强调瘀热在肝病病机中的重要地位^[20]。

栀子柏皮汤的方证病机则是湿热内蕴,热重于湿。“伤寒身黄发热,栀子柏皮汤主之”(《伤寒论》261条)。本方以能“泻三焦火,屈曲而下行”(《本草证要》)而“解热郁”(《本草述钩元》)之栀子配以苦寒、清热燥湿而又可坚阴的黄柏(《得配本草》谓其“除脏腑至阴之湿……由湿热致者,宜此治之”)与可调和诸药的甘草,具有清泄郁热兼以燥湿的功效。茵陈五苓散方证病机是湿热内蕴,湿重于热。《金匱·黄疸病脉证并治第十五》曰:“黄疸病,茵陈五苓散主之”。本方以五苓散与倍量的茵陈蒿相合而成,而五苓散是治疗膀胱气化不利之蓄水证的名方,故此方具有清热燥湿兼以利水之功效。

历代中医大家多数认为茵陈是茵陈蒿汤的主药,在治疗肝病时,常应用茵陈和栀子等清热祛湿类方药,对大黄的作用重视不够。《伤寒论》云:“瘀热在里”,《金匱要略》云:“瘀热以行”,唐容川注解“一个瘀字,便见黄皆发于血分”,强调茵陈蒿汤中大黄的作用及从血分论治肝炎和黄疸。可见茵陈蒿汤的方证病机主要是湿(瘀)热内蕴,且湿(瘀)热并重。

进一步对茵陈蒿汤和一贯煎作用于DMN和CCl₄肝硬化模型疗效比较研究发现,清热利湿的茵陈蒿汤对DMN模型疗效显著,对CCl₄疗效不甚明显,而养阴的一贯煎对CCl₄模型疗效显著,对DMN模型基本无效^[21-23]。茵陈蒿汤与黄芪汤对DMN诱导肝纤维化大鼠模型差异基因表达谱比较研究发现,茵陈蒿汤与黄芪汤均可抑制DMN诱导的大鼠肝

纤维化,但茵陈蒿汤作用明显优于黄芪汤;茵陈蒿汤清热利湿的祛邪作用侧重于调节细胞粘附-细胞外基质信号通路,而黄芪汤益气扶正的功效益主要与调节 Notch 诱导的 EMT 信号通路相关^[24]。同一方剂对两个肝硬化模型却产生不同的疗效,而不同方剂对同一疾病模型也产生不同的疗效,这提示了动物模型确实存在中医证候属性,DMN 诱导的肝硬化大鼠模型与茵陈蒿汤湿(瘀)热证高度相关。进一步对 DMN 和 CCl₄ 模型全基因芯片分析结果显示^[25],DMN 模型与 CCl₄ 模型主要表达基因具有明显差异;茵陈蒿汤在 DMN 模型中,对基因的有效调控多为将造模后异常表达的基因反向调节至回复原点,基因调控符合“无差错修复”的特点^[22,26];在 CCl₄ 模型中,对基因的有效调控多为将异常表达的基因调控至表达更显著,或对关键基因不调控,甚至表现出肿瘤相关基因的表达,基因调控呈现出“差错倾向修复”特点;一贯煎则相反,在 CCl₄ 模型中,基因调控符合“无差错修复”的特点,而在 DMN 模型中,基因调控呈现出“差错倾向修复”。围绕方证相关理论学术内涵,提出“方证相关时,方剂对机体基因的调控遵循‘无差错修复’原则的假说”^[22,25],即方剂在方证(病)高度相关(有效)时,对于机体基因的调控遵循‘无差错修复’原则,从而能够改善机体的病理状态,收到较明显的治疗效果;而在方证相应度较小,甚至无关时,方剂的干预作用可能表现为“差错倾向修复”占主导地位,因而不能产生疗效或者疗效不显著,从基因层面上揭示 DMN 诱导肝纤维化模型湿(瘀)热内蕴的本质以及茵陈蒿汤的起效机制。

对 DMN 诱导肝纤维化大鼠 2 周模型、4 周模型与正常组大鼠差异基因分析发现,在肝纤维形成的不同时间点,差异基因调控的生物学功能不同,2 周(肝纤维化形成期)差异基因参与调控脂肪酸代谢为主,4 周(肝硬化形成期)差异基因参与调控细胞增殖为主,而共享差异基因,主要参与纤维化形成、炎症、免疫、脂代谢及血管新生等生物学功能^[27]。提示脂肪酸代谢异常可能是肝纤维化湿(瘀)热内蕴发生的早期机制之一,这与临床实践中发现脂肪酸代谢异常病人体型偏胖,舌苔黄腻,中医辨证多属湿热内蕴证在某种程度上一致,即脂肪酸代谢异常可能是肝病湿(瘀)热内蕴的生物学基础之一。研究发现,茵陈蒿汤可以显著抑制肝细胞内脂肪沉积,改善血糖-脂代谢紊乱,抑制氧化应激和炎症损伤^[28-30],显

示出明显地抑制脂肪酸代谢与抗炎作用;而黄芪汤可以抑制星状细胞活化、肝脏内皮细胞转分化,表现出明显地抑制细胞增殖作用^[31-33]。依据方证相关,以方测证理论,我们得出肝硬化早期以湿(瘀)热内蕴为主,故茵陈蒿汤有效;而肝硬化后期以气虚为主,故黄芪汤有效。

3 库普弗细胞(Kupffer Cells, KCs)活化为主的炎症反应是湿热内蕴型肝纤维化形成的主要发病机制

KCs 在肝纤维化形成与逆转过程中的“双刃剑”作用日益受到重视:一方面产生大量细胞因子 TGF- β 1 和 TNF- α 等,激活星状细胞,参与肝纤维化的形成;另一方面却又能引起星状细胞凋亡促进肝损伤消退和纤维化降解^[34]。KCs 的研究主要聚集于其亚型和激活途径。从激活途径来看,一类 KCs 主要由经典激活 KCs 途径的 Th1 类细胞因子 TNF- α 所激活,其主要功能是产生促炎因子,促进炎症反应^[35,36];而另一类 KCs 是由 Th2 类细胞因子 IL-4 所激活,其主要功能是产生 IL-10,发挥抗炎症功能^[37,38]。其次,从亚型区别,ED1KCs 以 CD68 作为特异性标志物,是肝内不成熟巨噬细胞,几乎没有吞噬能力,分泌炎症因子;与此类小 KCs 相反,另一类以 CD163 为特异性标志物,在肝内主要发挥吞噬和抗炎症作用的,是肝内成熟的 KCs,被称作 ED2KCs^[39]。本课题组前期研究表明在 DMN 肝纤维化和肝硬化模型中促炎的 ED1KCs 亚型和经典激活途径占据了绝对优势^[40],这可能也是茵陈蒿汤及其组分/成分起效的重要生物学基础。

通过活性追踪方法、利用液质联用、均匀设计和正交实验筛选等技术对茵陈蒿汤组分进行科学优化配伍组合,发现抗肝纤维化的茵陈蒿汤组分优选复方,在抑制炎症和抗肝纤维化方面均优于茵陈蒿汤,并初步阐明茵陈蒿汤及其组分/成分(栀子苷、绿原酸、大黄酸、大黄素等)的部分作用机制:显著抑制 NO 分泌、显著减少 DMN 纤维化大鼠肝组织 CD68 阳性 KCs,抑制库普弗细胞经典激活;抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IFN- β 、PDGF、iNOS 的 mRNA 及蛋白表达,而促进了 IFN- γ 的分泌。这些表明以促炎 KCs 活化为中心的炎性损伤是茵陈蒿汤清热利湿效应的方证病理学基础,提示炎性损伤是肝硬化湿热内蕴,促进纤维化形成的重要病理基础^[24,25,41]。其单体研究发现,绿原酸和栀子苷对炎性巨噬细胞没有

调控作用,而大黄酸和大黄素对炎症巨噬细胞显示出较好的调控作用^[6,42],提示大黄在茵陈蒿汤中的重要作用。

4 茵陈蒿汤可在基因-蛋白-信号网络多层次调控炎症损伤,抑制 KCs 活性引起的炎症反应

在对茵陈蒿汤作用于 DMN 和 CCL₄ 肝硬化模型肝组织基因芯片研究^[37],发现茵陈蒿汤可以显著抑制 Fas、Bax、caspase-3 的表达,促进 Bcl-xl 和肝细胞生长因子的表达,显示出明显的抑制肝细胞凋亡和 DNA 损伤修复作用,而在 CCL₄ 模型中,茵陈蒿汤并未明显抑制肝细胞凋亡,反而促使酪氨酸激酶受体(在肿瘤血管形成中发挥关键作用)上调 4.8 倍,加重肝脏损伤。这进一步从基因层面论证了方证相关理论,即方证相关时,方剂对机体基因的调控遵循“无差错修复”的原则。基于此认识,我们对 DMN 诱导肝纤维化大鼠模型进一步基因分析结果显示,DNA 的损伤修复反应贯穿于肝硬化的发生、发展过程,通路涉及 Notch 细胞信号通路、脂肪酸代谢通路、细胞质核糖体蛋白通路、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、细胞周期等。而茵陈蒿汤显著调控炎症细胞因子和 NF- κ B 基因表达,且对 Notch 信号通路的影响最强,提示 KCs 和 Notch 细胞通路激活是 DMN 模型纤维化的主要生物学基础,茵陈蒿汤抗肝纤维化的效应主要是通过调节 Notch 信号通路影响 KCs 实现的^[25,43]。

机体是一个复杂的生命体。研究表明,生物系统的稳定性源于生物系统的网络结构的平衡,这种网络平衡被打破所引发的机体表型变化较单一的基因或蛋白变化对机体表型的影响更大^[44,45]。在对 DMN 诱导肝纤维化大鼠的全基因芯片分析基础上,结合生物信息学分析挖掘发现,湿(瘀)热内蕴证候形成与炎症、免疫、肝纤维化、脂代谢异常、血管新生等多个机体生物网络密切相关,其中,以脂肪酸合成增加为主的脂代谢紊乱,早于肝脏炎症反应发生,是肝纤维形成的发病机制之一^[27]。

5 临床启示

5.1 治疗黄疸,首辨阴阳

黄疸是以身目黄染、小便发黄为基本临床特征的一种疾病。《金匱要略·黄疸病脉证并治》云:“黄家所得,从湿得之”,提出“诸病黄家,但利其小便”,

强调黄疸从湿论治的重要性。无论是湿热并重的茵陈蒿汤,还是偏于清热的栀子柏皮汤和偏于利湿的茵陈五苓散,还是温阳利湿的茵陈四逆汤,均以利湿为首要治则。体现出中医“异方同治”理论的临床指导意义。然而,依据方证相关理论,方剂的有效性与方证相关性紧密相连,茵陈蒿汤类方本质上的阴阳属性与黄疸病本身的特性之间的匹配程度,是其临床起效的根本。茵陈蒿汤、栀子柏皮汤、茵陈五苓散 3 个方剂属性均具有清热利湿作用,故而治疗湿热内蕴型阳黄有效;而茵陈四逆汤,具有温阳利湿之功,故而治疗湿热内蕴型阳黄无效。提示临床治疗黄疸,需首辨阴阳,如果阳黄错用温里退黄的药物,不仅不会起效,反而会加重病情。

5.2 湿热辨证需细分湿热偏重,精细区分才能更好潜方用药

湿、热两邪在中医病因病机中常同时存在。湿为阴邪,易伤阳气,阻碍气机;热属阳邪,易伤阴动火。“湿热”既属外感六淫病邪,又具有内生五邪的特性。湿热胶结不化是导致很多疑难疾病久治不愈的重要原因。研究发现,慢性肝病的肝功能异常程度与湿热致病的严重程度呈平行关系,谷丙转氨酶(ALT)、血清总胆红素(TB)升高与湿热证肝炎患者湿热邪毒进退呈正相关^[46,47]。ALT 长期不降或反复波动,在一定程度上反应了湿热病邪缠绵不去的致病特点。方证相关理论,强调方剂与其对应病证之间的高度相关性和反应性,肝硬化湿热内蕴病机的阐释过程,提示中医湿热病机的具体内涵,临床治疗湿热内蕴肝病,需要精细区分湿热的偏重,只有这样,才能更好的遣方用药提高疗效。

5.3 退黄不可忘记化瘀

湿热久积不去,气机瘀滞不通,势必导致瘀热形成,湿瘀热纠结乃成。《伤寒论》明确提出“瘀热在里”,现代中医大家关幼波提倡“治黄必治血,血行黄易却”的治疗原则,均表明化瘀在中医退黄治疗中的重要性。茵陈蒿汤中茵陈清热利湿为君,大黄具清热兼活血为臣。现代药理研究发现茵陈蒿中的黄酮类物质较绵茵陈种类多,含量高,色原酮和香豆素类化合物具有明显的保肝利胆作用的。绵茵陈中保肝利胆、消炎作用的绿原酸类组分含量更高。炮制使大黄中鞣质和总游离蒽醌含量减小,多糖含量增加。制大黄中抗炎、抗肝纤维化的有效成分/组分大黄多酚、多糖、大黄酸等为生大黄 2 倍以上。这些提示肝硬化

难治性黄疸应用制大黄与绵茵陈结合退黄效果好。

6 结语

DMN 诱导的肝纤维化大鼠模型与茵陈蒿汤方证病机高度相关,属于湿(瘀)热内蕴。在肝硬化发病过程中,湿(瘀)热内蕴是肝病非常重要的中医证候

病机之一。针对此病机,尤其是肝硬化失代偿期,炎症活动明显,肝功能明显异常时,湿(瘀)热内蕴可能是其主要证型,使用清热利湿的茵陈蒿汤以及茵陈蒿汤类方治疗时,需首辨阴阳,分清湿热偏重,时刻不忘活血化瘀。只有精细明辨中医证候病机,临床才可取得满意疗效。

参考文献

- Schuppan D, Afdhal N H. Liver cirrhosis. *Lancet*, 2008, 371: 838–851.
- 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. *Lancet*, 2013, 381: 468–475.
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi M G, *et al*. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2012, 56: 532–543.
- Trautwein C, Friedman S L, Schuppan D, *et al*. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*, 2015, 62: S15–S24.
- Mehal W, To U. New approaches for fibrosis regression in alcoholic cirrhosis. *Hepatol Int*, 2016, 10: 773–778.
- 武超. 大黄酸和大黄素调控巨噬细胞抗肝纤维化机制研究. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2016:65–67.
- 孙明瑜, 谢鸣, 段继峰. 方剂现代研究思路探讨. 湖南中医学院学报, 2004,24(S1):2103–2108.
- 孙明瑜, 谢鸣. 小柴胡汤治疗肝纤维化的研究进展. 北京中医药大学学报, 2002,25(S1):155–157.
- Wang B, Sun M Y, Long A H, *et al*. Yin-Chen-Hao-Tang alleviates biliary obstructive cirrhosis in rats by inhibiting biliary epithelial cell proliferation and activation. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11: 417–425.
- 谢鸣. “方证相关”逻辑命题及其意义. 北京中医药大学学报, 2003,26(2):11–12.
- 刘玥, 谢鸣. 关于“以方测证”方法的思考. 中医杂志, 2007, 48(5):459–461.
- 孙明瑜, 谢鸣. 试论证候与复方的研究思路. 中国医药学报, 2002, 17(4):196–198.
- 刘进娜, 谢鸣. 方证相关——中医学探索的新领域. 中医杂志, 2014,55(14):1193–1198.
- 刘平. “病—证—效”结合研究的思考与探索. 上海中医药大学学报, 2007,21(1):4–7.
- Liu C, Sun M, Wang L, *et al*. Effects of Yinchenhao Tang and related decoctions on DMN-induced cirrhosis/fibrosis in rats. *Chin Med*, 2008,3(1):1.
- 王磊, 刘平, 慕永平, 等. 清热利湿与益气古典方剂逆转二甲基亚硝胺大鼠肝硬化的细胞生物学基础研究. 自然科学进展, 2007,17(8):1026–1035.
- 边艳琴, 宁冰冰, 曹红燕, 等. 经典退黄三方抗二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的方证比较研究. 中西医结合学报, 2012, 10(12): 1405–1412.
- 边艳琴, 曹红燕, 董姝, 等. 茵陈蒿汤与甘露消毒丹对二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠模型的方证比较研究. 中华中医药杂志, 2013,28(5):1396–1401.
- 边艳琴, 刘平, 章李军, 等. 茵陈蒿汤和茵陈四逆汤抗二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的方证比较研究. 辽宁中医药大学学报, 2011,13(8):68–71.
- 边艳琴. 茵陈蒿汤及其组分复方抗肝纤维化的药效机制研究. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2015:19–52.
- 刘成, 刘平, 陶庆, 等. 茵陈蒿汤干预二甲基亚硝胺大鼠肝硬化效应的方证病理学基础研究. 中国中西医结合杂志, 2010,30(8):845–850.
- 孙明瑜, 王磊, 慕永平, 等. 茵陈蒿汤对二甲基亚硝胺与四氯化碳诱导的肝硬化大鼠模型凋亡相关基因影响的比较研究. 中西医结合学报(英文版), 2011,9(4):423–434.
- 陶庆, 孙明瑜, 冯琴, 等. 基于以方测证的四氯化碳所致大鼠肝纤维化模型的证型探讨. 中国中西医结合杂志, 2009,29(3):246–250.
- 张贵彪, 宋雅楠, 董姝, 等. 黄芪汤和茵陈蒿汤改善大鼠肝纤维化的效果及分子机制——差异基因表达谱的比较分析. 中华中医药学刊, 2015,33(9):2103–2108.
- 李建缘. 基于方证相关探讨清热利湿和养阴方剂对肝硬化不同模型的网络调控机制研究. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2015:22–82.
- 曹红燕, 边艳琴, 武超, 等. 基于方证相关探讨茵陈蒿汤调控库普弗细胞功能及 MAPK 通路抗肝纤维化的作用机制. 世界中医药, 2015,10(2):162–168,173.
- 边艳琴, 曹红燕, 李建缘, 等. 脂肪酸代谢异常是二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化发病机制之一. 世界科学技术—中医药现代化, 2016,18(2):241–249.
- 陈少东, 周海虹, 李雪梅, 等. 茵陈蒿汤抗游离脂肪酸对 HepG2 细胞脂毒性作用的效应中药研究. 中华中医药杂志, 2010,25(9):1381–1384.
- 钟成, 潘竞铨, 吕俊华, 等. 茵陈蒿汤对代谢综合征—脂肪肝大鼠增强胰岛素敏感性抗脂肪肝作用. 临床医学工程, 2012,19(4):520–523.
- 李建缘, 刘平, 孙明瑜. 茵陈蒿汤治疗肝胆病的作用机制研究进展. 中药药理与临床, 2015,31(6):241–244.
- 王磊, 刘平, 慕永平, 等. 二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化中医方证研究. 中医杂志, 2006,47(12):929–932.
- 闫晓风, 刘平, 孙明瑜, 等. 黄芪汤对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤

- 维化模型作用的机制. 世界华人消化杂志, 2010, 18(23): 2410–2415.
- 33 Du J X, Sun M Y, Du G L, *et al.* Ingredient of Huangqi decoction slow biliary fibrosis progression by inhibition the activation of transforming growth factor- β signaling pathway. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 33.
- 34 Friedman S L. Mac the knife? Macrophages- the double-edged sword of hepatic fibrosis. *J Clin Invest*, 2005, 115: 29–32.
- 35 Heymann F, Trautwein C, Tacke F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, 8(4): 2103–2108.
- 36 Arnold C E, Whyte C S, Gordon P, *et al.* A critical role for suppressor of cytokine signalling 3 in promoting M1 macrophage activation and function *in vitro* and *in vivo*. *Immunology*, 2014, 141: 96–110.
- 37 Sato K, Hall C, Glaser S, *et al.* Pathogenesis of Kupffer cells in cholestatic liver injury. *Am J Pathol*, 2016, 186: 2238–2247.
- 38 Zhou D, Huang C, Lin Z, *et al.* Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. *Cell Signal*, 2014, 26: 192–197.
- 39 Tacke F, Zimmermann H W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol*, 2014, 60: 1090–1096.
- 40 Liu C, Tao Q, Sun M, *et al.* Kupffer cells are associated with apoptosis, inflammation and fibrotic effects in hepatic fibrosis in rats. *Lab Invest*, 2010, 90: 1805–1816.
- 41 Liu C, Sun M, Yan X, *et al.* Inhibition of hepatic stellate cell activation following Yinchenhao decoction administration to dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatol Res*, 2008, 38: 919–929.
- 42 Wu C, Cao H, Zhou H, *et al.* Research progress on the antitumor effects of rhein: Literature review. *Anticancer Agents Med Chem*, 2015.
- 43 曹红燕. 基于方证相关时基因无差错修复理论探讨茵陈蒿汤对肝纤维化大鼠的基因调控作用. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2015, 40–45.
- 44 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇. 药学报, 2012(6): 696–703.
- 45 Guo W, Yang G, Wu W, *et al.* A parallel attractor-finding algorithm based on Boolean satisfiability for genetic regulatory networks. *PLoS One*, 2014, 9: e94258.
- 46 秦月影, 马素珍, 禄保平. 慢性乙型病毒性肝炎中医辨证分型与客观指标研究. 中医学报, 2011(10): 1179–1181.
- 47 吴礼锋, 邹跃玲, 潘光强. 慢性乙型病毒性肝炎中医辨证分型与肝功能指标相关性研究. 辽宁中医杂志, 2014(4): 706–707.

The Pathogenesis of Dampness Heat Accumulation Syndrome of Liver Cirrhosis Based on the Theories of Chinese Formula and Syndrome

Bian Yanqin^{1,2}, Liu Ping^{1,3}, Sun Mingyu^{1,3}

(1. Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases (Ministry of Education) / Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200233, China;

2. Guanghua Hospital of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai 200052, China;

3. Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: As a part of pathogenesis of liver cirrhosis (blood stasis), the dampness heat accumulation (DHA) syndrome is very important in traditional Chinese medicine. Different from the perspective of formula–efficacy–syndrome in the past, the researchers focused on corresponding permit on formula–syndrome. *Yinchenhao* Decoction (YCHD) and its analogous formula (including *Zhizi Baipi* decoction, *Yinchen Wuling* powder, *Ganlu Xiaodu* pill and *Yinchen Sini* decoction) were explored on the hepatic cirrhosis rats and mice model induced by DMN, CCl₄ or bile duct ligation. The results revealed that the pathogenesis of DMN-induced cirrhosis rat model highly correlated with the DHA syndrome corresponding to YCHD. The inflammatory early stage of liver cirrhosis chimed with the symptoms of DHA syndrome, reflecting an inflammatory reaction caused by Kupffer cells (KCs) activation and fatty acid abnormal metabolism and the direct correlation to the treatment of YCHD. Therefore, DHA syndrome could be the main type to the TCM syndrome in liver cirrhosis, especially at the stage of decompensated cirrhosis occurring evident inflammation and liver function disorder, which corresponded to its mechanisms. The treatment based on syndrome differentiation in the application of YCHD and its analogous formulae should first distinguish *yin* from *yang*, identify damp and heat and aware of removing blood stasis in TCM treatment. Only by precise identification of TCM syndrome can achieve favorable efficacy in clinic.

Keywords: Relativity of prescription and syndrome, cirrhosis, dampness heat accumulation, *Yinchenhao* decoction, pathogenesis

(责任编辑: 朱黎婷, 责任译审: 朱黎婷)