

解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭作用机制研究进展

吕超¹,石清兰²,覃倩¹,周小博¹,覃艳新¹,毛德文²

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530222; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023)

摘要: 肝衰竭是指由多种因素引起的凝血功能障碍、黄疸、腹水和器官严重衰竭的临床证候群。解毒化瘀颗粒是毛德文教授依据肝衰竭“毒邪病因”学说提炼出治疗肝衰竭的有效方剂,具有较好的临床疗效。目前解毒化瘀颗粒对肝衰竭治疗的相关文献已较多,其对于肝衰竭作用机制已有深入的研究,但是却无一个系统的归纳总结。文章综述了近年来解毒化瘀颗粒用于肝衰竭方面的临床及药理作用机制,得出解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭的作用机制包括:预防慢性乙型肝炎重症化、抑制肝细胞凋亡坏死、减轻肝内微循环障碍、纠正肝性脑病肠道微生态紊乱、促进肝细胞再生。从辨病论治的特点出发,结合现代药理研究,阐述解毒化瘀颗粒的作用机制,对作用靶点进行深入探讨,为今后解毒化瘀颗粒临床应用和深入研究提供科学依据。

关键词: 解毒化瘀颗粒; 肝衰竭; 临床疗效; 作用机制

中图分类号: R575.3 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2019)11-2453-05

Progress of Mechanism of *Jiedu Huayu* Granules Treating Hepatic Failure

LYU Chao¹, SHI Qinglan², QIN Qian¹, ZHOU Xiaobo¹, QIN Yanxin¹, MAO Dewen²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, Guangxi, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Hepatic failure is the clinical syndrome of coagulation dysfunction, jaundice, ascites and organ failure caused by various factors. *Jiedu Huayu* Granules is the effective prescription for the treatment of liver failure, which is extracted by Professor MAO Dewen according to the theory of "toxic evil" of liver failure. At present, there is lots of literature on the treatment of liver failure by *Jiedu Huayu* Granules, and the mechanism of liver failure has been deeply studied, but there is no systematic summary. This article reviewed the clinical and pharmacological mechanism of *Jiedu Huayu* Granules in liver failure in recent years, and concluded that the mechanism of *Jiedu Huayu* Granules treating liver failure includes preventing chronic liver failure hepatitis B, inhibiting hepatocyte apoptosis and necrosis, clearing up the disturbance of intrahepatic microcirculation, correcting intestinal microecological disorder of hepatic encephalopathy, and promoting hepatocyte regeneration. Based on the characteristics of disease differentiation and treatment, combined with modern pharmacological research, the mechanism of *Jiedu Huayu* Granules is expounded, and the action target is deeply discussed, which provides scientific basis for clinical application and further study of detoxification and blood stasis granule in the future.

Keywords: *Jiedu Huayu* Granules; hepatic failure; clinical efficacy; mechanism

肝衰竭是各类肝脏疾病持续进展或突发恶化的终末结局,其病理实质为肝细胞大面积死亡导致的肝脏合成、代谢及解毒功能全面丧失^[1],其临床症状常表现为乏力、凝血功能障碍、黄疸、腹水、肝性脑病和器官衰竭等,死亡率高达 50%^[2]。目前对于肝衰竭尚无特效治疗药物,肝移植术、人工肝血浆置换术是治疗肝衰竭的有效办法,但是高昂的医疗费用,肝源及血浆的缺乏限制了二者的临床应用。因此,采用费用低廉、切实有效的中医治疗十分必要。随着对肝衰竭中医证候分型

及其病情演变规律认识的不断深入,毛德文教授以“治病求本”“辨病论治及辨证论治相结合”为原则,结合临床诊疗经验,总结凝练出验方——解毒化瘀颗粒。众多医家将该方应用于临床,疗效确切,并对其作用机制进行深入探索,取得了显著成果。本文对近几年解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭的临床疗效及作用机制的研究进展进行综述,为今后的临床应用和基础研究提供切实的科学依据。

1 解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭的理论基础

1.1 肝衰竭从“毒”“瘀”论治病机制特点 肝衰竭依据其临床特征可归属于祖国医学“黄疸”“臌胀”“血证”等范畴。张仲景《金匮要略·黄疸病脉证并治》有“黄家所得,从湿得之”的论断。巢元方《诸病源候论》云“热毒所加,故卒然发黄,心满气喘,命在倾刻,故云急黄也”。孙思邈《千金要方》称“凡遇时行热病,多必内淤发黄”。张璐《张氏医通》记载“诸黄虽多湿热,然经脉久病,不无瘀血阻滞也”。近代医家谌宁生

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774236); 国家自然科学基金项目(81460718); 广西研究生教育创新计划资助项目(YCSY2018021)

作者简介: 吕超(1993-),男,江西吉安人,硕士研究生,研究方向: 中医预防肝病研究。

通讯作者: 毛德文(1968-),男,湖南洞口人,教授,博士,研究方向: 中医预防肝病研究, E-mail: mdwboshi2005@163.com。

教授率先提出肝衰竭病机关键在于毒、瘀,治疗关键在于解毒、化瘀^[3]。毛德文教授^[4]自“解毒化瘀法”提出了“毒邪病因”新学说,毒为致病之因,瘀、痰为病变之本,互为因果,三者胶结发为本病,治法当以解毒化瘀、豁痰醒神为主。

1.2 解毒化瘀颗粒组方特点 解毒化瘀颗粒由茵陈 30 g,大黄(后下) 15 g,白花蛇舌草 30 g,赤芍 50 g,郁金 15 g,石菖蒲 15 g 组成。方中以茵陈为君,清利中焦胆腑之湿热毒邪,为清热利湿退黄之要药;配以大黄、白花蛇舌草为臣,大黄清热泄下、畅阳明谷道,令毒邪从后阴而出,白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋,使邪从小便而去,二药合用共助茵陈利湿祛邪;赤芍、郁金凉血解毒,消瘀止痛,与大黄相伍,化瘀生新;石菖蒲开窍醒神、化湿和胃、宁神益智,合赤芍、郁金共为佐药。诸药相合,热去毒解,瘀散痰化,神窍清明,脾胃升降有序,肝胆疏泄气畅血行,三焦通利,共奏解毒化瘀、开窍醒神、生新见长之效^[5]。

2 解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭的临床疗效观察

解毒化瘀颗粒长期应用于肝衰竭患者中,其临床疗效显著。吕建林^[6]在西医常规治疗基础上使用解毒化瘀颗粒治疗慢性乙型肝炎重症化倾向患者,结果显示患者肝功能、凝血功能明显改善,乏力、腹胀等症状较前明显好转,总有效率高达 92.5%。王娜等^[7]将 60 例肝衰竭患者随机分成对照组和治疗组两组,对照组予卧床休息、低脂、适量蛋白饮食,纠正低蛋白血症支持治疗;予口服恩替卡韦分散片 0.5 mg/d 抗病毒、予还原性谷胱甘肽、异甘草酸镁注射液护肝降酶、前列地尔改善微循环等基础治疗,预防自发性腹膜炎、纠正电解质紊乱、肝性脑病、上消化道出血等西医对症治疗;治疗组在对照组西医常规治疗的基础上加用解毒化瘀颗粒。结果显示治疗组与对照相比较,解毒化瘀治疗组能明显改善患者的肝功能及凝血功能,提升患者存活率。周玲瑶等^[8]对肝衰竭患者予西医综合治疗,治疗组在对照组基础上加用解毒化瘀颗粒,观察患者治疗 8 周后临床症状及体征,结果显示治疗组肝功能、凝血功能改善情况及预防终末期肝性脑病等并发症方面均优于对照组。以上结果表明,解毒化瘀颗粒明显改善患者的临床症状,阻断乙型肝炎患者重症化倾向,减轻并发症可能,对肝衰竭患者疗效显著,降低患者死亡率。

3 解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭的机制研究

3.1 预防慢性乙型肝炎重症化 慢性乙型肝炎重症化发病机制尚未阐明,多数学者认为是由病毒和宿主两种因素相互作用、相互制约导致的。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因组全长含 3200 个碱基,由不完全环状双链 DNA 组成,其以 RNA 前体为模板的逆转录合成子代 DNA 的复制过程导致 HBV 较其他 DNA 病毒更容易发生变异。HBV 复制在诱导乙型肝炎重症化过程中起到关键作用。HBV 有 A~J 10 种基因型,其中 B 和 C 基因型常见于亚洲,HBV C 基因型与其它基因型相比具有更强的复制能力, DNA 病毒载量更高,基因突变严重^[9-10],更容易引起严重的肝损害,进而导致肝衰竭。宿主免疫应答机制是乙型肝炎的重症化过程中的关键所在,当病毒发生变异时,免疫系统无法抑制病毒复制,导致慢性乙型肝炎重症化。

有学者发现 Th17 细胞与乙型肝炎的重症化有密切关系^[11],其机制是 Th17 细胞分泌炎症细胞因子白细胞介素 interleukin - 17(IL - 17),可以诱导其他炎症细胞因子级联激活、促进趋化因子和基质金属蛋白酶表达,通过上调抗凋亡分子延长被感染细胞存活时间^[12],导致肝细胞损伤^[13-14]。因此, Th17 细胞与 IL - 17 细胞因子水平可以作为乙型肝炎重症化发展及预后的重要预测指标。

龙富立等^[15]研究发现解毒化瘀颗粒治疗组较常规西医治疗组的外周血 Th17 细胞及 IL - 17 细胞因子频率均有显著下降;石清兰等^[16]研究发现解毒化瘀颗粒可明显降低肝衰竭患者外周血 Th17 细胞的表达水平,改善患者的临床症状,对阻断乙型肝炎重症化起关键作用。

乙型肝炎重症化倾向期是治疗肝衰竭的重要时期,决定了疾病的预后及转归。用解毒化瘀颗粒阻断乙肝重症化倾向符合中医“未病先防”“既病防变”“先安未受邪之地”的治疗思想,防止邪毒内侵脏腑,引发危症。

3.2 抑制肝细胞凋亡坏死 肝细胞凋亡在诱导肝衰竭发病过程中起到关键作用,肝细胞凋亡途径主要包括由死亡受体介导的细胞凋亡途径以及线粒体损伤介导的细胞凋亡途径。死亡受体途径是利用肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族,结合“死亡区域”(death zone, DD),激活死亡信号,传递凋亡信息。其信号转导途径主要包括 Fas/FasL、TNFR 和 TRAIL 这 3 条信号途径。Fas 受体 - 配体途径是激发肝细胞凋亡最主要的受体介导途径, FasL 是 Fas 在体内的天然配体,可传递死亡信号给 Fas,从而诱导细胞凋亡。Fas 与配体 FasL 结合后, Fas 相关死亡凋亡蛋白(Fas - associated death domain protein, FADD)激活 caspase 蛋白酶,诱导下游级联反应,裂解细胞底物,触发凋亡程序^[17]。TNF - α 与 TNFR1 结合后可激活核因子 - κ B(NF - κ B) 信号通路,释放炎症细胞因子。另外 TNF - α 与 TNFR1 相互交联后诱导 TNFR1 的 DD 聚集,与衔接蛋白分子 TRADD 相应的 DD 区相互作用,诱导凋亡蛋白 FADD 的聚集,促进 Caspase 蛋白酶自我活化,触发级联反应从而启动凋亡程序^[18]。TRAIL 与其同源的受体 TRAIL - R1 和 TRAIL - R2 结合,形成受体三聚化,三聚的死亡受体通过募集 FADD 激活 caspase 蛋白酶,诱导细胞凋亡。研究表明,线粒体内过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)导致线粒体内膜脂质和蛋白损伤,通透性转换孔由闭合状态转换为开启状态^[19],改变线粒体内外渗透压,使线粒体膜通透性增大,促使细胞凋亡启动因子细胞色素 C(cytochrome C)、凋亡蛋白酶激活因子(Direct IAP - binding protein with low pI, Diablo)和细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF) 等外流,激活 caspase 蛋白酶,触发下游级联反应,导致肝细胞凋亡^[20]。最近有研究表明, DNA 损伤诱导基因 45a(growth arrest and DNA damage inducible 45 alpha, Gadd45a) 可促使线粒体膜通透性转换,触发线粒体凋亡途径^[21]。

经过长期的试验研究发现,解毒化瘀颗粒可通过阻断死亡受体介导途径及逆转线粒体通透性转换两方

面抑制大鼠肝细胞凋亡,拮抗肝衰竭。陈月桥等^[22]研究发现解毒化瘀颗粒可明显减少肝衰竭小鼠 FADD 的表达,抑制了 caspase 蛋白酶激活,进而抑制了肝细胞凋亡。毛德文等^[23]研究发现解毒化瘀颗粒可通过阻断 TNF- α 途径减少 TNFR I 的表达,抑制肝细胞凋亡。王秀峰等^[24]发现解毒化瘀颗粒可通过调节肝衰竭大鼠肝线粒体 PT 孔开放,阻止线粒体通透性转换 (mitochondrial permeability transition, MPT),抑制细胞色素 C 的释放,影响 Caspase-3 蛋白活性,截断下游级联反应,从而抑制肝细胞凋亡,维持肝细胞活性。王明刚等^[25]实验指出解毒化瘀颗粒可明显抑制 Gadd45a 的表达,抑制肝细胞线粒体凋亡途径。

3.3 减轻肝脏微循环障碍 肝脏微循环障碍是肝衰竭的核心发病机制之一,主要是由于肝内 ET-1/NO 表达失衡导致的。内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 通过收缩肝窦和门静脉前支末端来增加肝内阻力导致肝脏微循环障碍^[26]。研究表明内毒素是 ET-1 的强烈刺激因素^[27],内毒素可以通过转录和翻译直接调节 ET-1 水平或通过释放炎症因子间接使 ET-1 合成增加^[28-29]。NO 是重要的血管扩张因子,可通过拮抗 ET-1 缩血管效应调节微循环障碍。然而过多的内毒素可刺激诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的合成,并产生大量的 NO,诱使肝细胞 DNA 断裂,细胞凋亡,损坏肝组织,导致肝窦增宽,局部血管内皮损坏,微循环障碍。有实验表明^[30],腹腔感染大鼠肝脏 ET-1、iNOS、NO 含量显著提高,虽然 ET-1、NO 相互调节可抑制肝脏微循环障碍,然而内皮血管收缩系统的失衡最终导致肝脏微循环障碍。另外研究表明内皮细胞的凋亡也会促使肝脏微循环障碍,其机制可能为大量的炎症因子导致内皮细胞的凋亡^[31],产生的微粒细胞影响机体的促凝功能^[32],并与血小板结合产生血栓^[33],最终改变微循环毛细血管的血流。

研究表明,解毒化瘀颗粒可以下调肝衰竭患者血清内毒素水平^[34],抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12 的释放,并促进抗炎因子 IL-10 的释放^[35-36]。IL-10 是重要的抗炎因子,可以通过下调炎症因子水平并促进抗炎因子的释放,以达到减轻系统炎症反应的作用。通过降低血清中内毒素水平,控制 ET-1、NO 的过度释放,维持血管收缩系统的平衡;并抑制炎症因子大量释放导致内皮细胞凋亡,减轻肝脏微循环障碍。

3.4 纠正肝性脑病及肠道微生态紊乱 肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是肝衰竭致死性并发症, HE 的发病机制复杂,包括 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) / 苯二氮卓受体机制、氨基酸失衡机制、锰中毒、阿片样物质等多种机制导致了 HE 的发生,而高氨血症是诱导 HE 的关键所在,贯穿 HE 的始终,是各种发病机制的联络点。肝衰竭患者的胆汁分泌减少,引起肠-肝轴平衡紊乱,胃肠功能减弱,肠内积聚的蛋白质增加,肠道细菌过度繁殖,分泌过多的氨基酸氧化酶及尿素酶,肠内氨的产生及吸收增加,导致血氨升高,诱发星形胶质细胞肿胀,增加脑水肿及颅内高压的可能^[37]。另外氨可以诱导线粒体损伤产生过多的 ROS,导致线粒体 MPT,加重星形胶质细胞肿

胀,抑制神经信号的传导,从而影响脑细胞功能并发肝性脑病^[38-39]。因此维持肠道微生态平衡及加速氨的排泄可有效纠正肝性脑病。

前期研究表明解毒化瘀颗粒可有效降低肝衰竭肝性脑病大鼠血氨浓度,降低脑线粒体内 Ca^{2+} 含量,稳定线粒体膜电位,抑制线粒体 MPT^[40]。姚春等^[41]研究表明解毒化瘀颗粒可明显提升大鼠学习能力和记忆功能,降低大鼠血清内毒素、血氨、血清丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 含量。并可提升肝性脑病患者智力,减少脑电图异常改变,纠正认知功能障碍,改善精神状态^[42]。其机制可能是促进肠道的蠕动,加速肠道内氨的排泄,抑制肠道细菌滋生,维持肠道微生态的平衡,防止高氨血症的发生。纠正由氨引起的能量代谢异常、自由基损伤、线粒体 MPT,导致星形胶质细胞水肿,使星形胶质细胞对神经信号传递异常。

3.5 促进肝细胞再生 肝脏再生是生命体最重要的再生修复机制,是改善肝衰竭患者预后的关键影响因素。肝细胞再生功能强大,在肝细胞损伤后随即启动肝细胞再生程序,能调控并适时终止肝细胞再生进程^[43]。在肝再生起始阶段, TNF- α 、IL-6 是调控肝再生启动的主要细胞因子,通过激活 NF- κ B 和 STAT3 诱导肝细胞增殖。肝再生增殖阶段表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 家族、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 和转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α) 使肝细胞进入细胞周期的循环,促进 DNA 复制和细胞分裂周期循环,期间涉及到 c-met、Notch、MAPK、mTOR 及 Wnt 等信号通路的激活促使肝细胞增殖再生^[44]。辅酶分裂原如脂质代谢物、去甲肾上腺素、血清素、雌激素及胰岛素等参与肝脏再生增殖阶段调节,促进细胞增殖再生^[45]。肝再生完成后需要 TGF- β 、信号抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 等终止信号发挥作用,使肝脏保持适当大小。TGF- β 是肝星形细胞产生的抗增殖因子,可通过抑制 DNA 的合成影响肝脏增殖再生^[46]。SOCS 通过减弱 c-met 信号,负反馈调节 HGF 信号传导,抑制肝细胞再生^[47]。

王秀峰等^[48]实验研究表明解毒化瘀颗粒可明显提升肝衰竭大鼠部分肝切除术后的生存率,残肝增殖数与对照组有显著差异 ($P < 0.05$)。其机制可能为解毒化瘀颗粒可以提高肝衰竭大鼠肝组织 24 h 内 NO 和 cGMP 的含量,通过 NO-cGMP 信号途径促进肝细胞内增殖再生^[49]。但是目前对于 NO-cGMP 传导系统是促进还是抑制肝细胞增殖再生存在较大争议,还需进一步实验研究,阐明其具体调控靶点。

4 总结与展望

综上所述,解毒化瘀颗粒能够明显改善患者乏力、腹胀、便秘等临床症状,降低黄疸、腹水、肝性脑病等并发症可能,抑制疾病向终末期阶段发展,提高患者的生活质量。前期研究结果表明,解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭的作用机制为:①预防慢性乙型肝炎重症化,阻断肝衰竭的发生,使疾病早期得以控制;②通过抑制死亡受体介导及抑制线粒体通透性转换两方面抑制肝细胞凋亡,拮抗肝衰竭;③降低血清内毒素水平,抑制炎症因子的释放,维持血管收缩系统的平衡,减轻肝脏微循环

障碍;④维持肠道微生态的平衡,促进氨的排泄及释放,纠正肝性脑病;⑤促进肝细胞增殖再生,提升患者预后因素。但肝衰竭是多因素导致的复杂临床证候群,其发病机制尚未完全阐明,解毒化瘀颗粒治疗肝衰竭的机制研究还需进一步完善。如解毒化瘀颗粒可以阻断乙型肝炎重症化,但其作用靶点和机制尚不清楚,可借助现代先进生物技术,分析慢性乙肝重症化倾向期的表观遗传学特征,进行生物学标记研究,从源头上防止肝衰竭的发生。以肝—肠—脑交互关联影响为研究指导,肠道微生态变化为研究切入点,了解肝性脑病肠道微生态—脑功能轴变化特点与解毒化瘀颗粒的效应靶位关系。探索肝衰竭肝再生紊乱结构特点,以正向促进与反向抑制全面失衡为思路,解析肝衰竭肝再生紊乱机制及解毒化瘀颗粒的修正效应。为今后的临床应用起指导作用。

参考文献

[1] Wu J, Yin F, Zhou X. Efficacy of nucleoside analogues for hepatitis B virus - related liver failure: A network meta - analysis [J]. *Acta Pharm* 2018, 1, 68(1): 19 - 30.

[2] Kumar R, Shalimar, Bhatia V, et al. Antituberculosis therapy - induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis and predictors of outcome [J]. *Hepatology* 2010, 51(5): 1665 - 1674.

[3] 谯宁生, 李晓良, 孙克伟. 中医药治疗重型肝炎 3 法比较 [J]. *中医杂志*, 1998(3): 165 - 167.

[4] 毛德文. 肝衰竭毒邪病因学说辨析 [J]. *中医药导报*, 2007, 13(1): 8 - 11.

[5] 毛德文, 陈月桥, 余晶, 等. 解毒化淤颗粒对急性肝衰竭小鼠肝细胞 Caspase - 3 mRNA 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(9): 2251 - 2254.

[6] 吕建林, 张荣臻, 王挺帅, 等. 解毒化瘀颗粒对乙型肝炎重症化阻断作用的临床研究 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(2): 75 - 76.

[7] 王娜, 王沙, 唐农, 等. 以解毒化瘀颗粒为主导中西医结合治疗乙型慢加急性肝衰竭的临床研究 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2014, 24(4): 207 - 209.

[8] 周玲瑶, 毛德文, 陈月桥, 等. 解毒化瘀颗粒治疗慢加急性肝衰竭临床观察 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(1): 97 - 99.

[9] McMahon B J. The influence of hepatitis B virus genotype and sub-genotype on the natural history of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 3(2): 334 - 342.

[10] Liu C J, Jeng Y M, Chen C L, et al. Hepatitis B Virus Basal Core Promoter Mutation and DNA Load Correlate with Expression of Hepatitis B Core Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B [J]. *J Infect Dis* 2009, 199(5): 742 - 749.

[11] 杨波, 赵彩彦, 王亚东, 等. Th17 细胞在慢性乙型肝炎及其重症化中的变化 [J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(8): 472 - 477.

[12] Hou W, Kang H S, Kim B S. Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection [J]. *J Exp Med* 2009, 206(2): 313 - 328.

[13] Bian Z, Guo Y, Ha B, et al. Regulation of the inflammatory response: enhancing neutrophil infiltration under chronic inflammatory conditions [J]. *J Immunol* 2012, 188(2): 844 - 853.

[14] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL - 17 and Th17 Cells [J]. *Annu Rev Immunol* 2009, 27: 485 - 517.

[15] 龙富立, 陈小明, 王娜, 等. 基于 IL - 17 在 CD4 + T 细胞表达比例观察解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭预后干预的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(4): 796 - 798.

[16] 石清兰, 毛德文, 陈月桥, 等. 解毒化瘀 II 方对 HBV 相关急性肝衰竭患者外周血 Th17、Th1 表达及临床疗效的影响 [J]. *中国医*

药导报, 2018, 15(21): 122 - 125.

[17] Cepero E, King A M, Coffey L M, et al. Caspase - 9 and effector caspases have sequential and distinct effects on mitochondria [J]. *Oncogene* 2005, 24(42): 6354 - 6366.

[18] Chang Y J, Hsu S L, Liu Y T, et al. Gallic acid induces necroptosis via TNF - α signaling pathway in activated hepatic stellate cells [J]. *Plos One* 2015, 10(3): e0120713.

[19] Ren B J, Zhou Z W, Zhu D J, et al. Alisertib Induces Cell Cycle Arrest, Apoptosis, Autophagy and Suppresses EMT in HT29 and Caco - 2 Cells [J]. *Int J Mol Sci* 2015, 17(1): E41.

[20] Huang L, Han J, Benhail D, et al. A New Fungal Diterpene Induces VDACL - dependent Apoptosis in Bax/Bak - deficient Cells [J]. *J Biol Chem* 2015, 290(39): 23563 - 23578.

[21] Topham C H, Billinton N, Walmsley R M. Nongenotoxic Apoptosis Inducers Do Not Produce Misleading Positive Results in the TK6 Cell - Based GADD45a - GFP Genotoxicity Assay [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 128(1): 79 - 91.

[22] 毛德文, 陈月桥, 邱华, 等. 解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭小鼠 Fas 相关死亡结构域蛋白表达的影响 [J]. *吉林中医药*, 2010, 30(12): 1098 - 1100.

[23] 毛德文, 陈月桥, 韦艾凌, 等. 解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭小鼠肝脏 TNFR I 与 TNFR II 表达的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(7): 5 - 7.

[24] 王秀峰, 石清兰, 王明刚, 等. 解毒化瘀颗粒抑制急性肝衰竭大鼠肝线粒体通透性转换的实验研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(10): 2186 - 2189.

[25] 王明刚, 毛德文, 张荣臻, 等. 解毒化瘀颗粒调控急性肝衰竭大鼠肝细胞 Cadd45a 表达的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(10): 2350 - 2352.

[26] Reynaert H, Thompson M G, Thomas T, et al. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension [J]. *Gut* 2002, 50(4): 571 - 581.

[27] Hemsén A. Biochemical and functional characterization of endothelin peptides with special reference to vascular effects [J]. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1991, 602: 1 - 61.

[28] Housset C, Rockey D C, Bissell D M. Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(20): 9266 - 9270.

[29] Kanse S M, Takahashi K, Lam H C, et al. Cytokine stimulated endothelin release from endothelial cells [J]. *Life Sci*, 1991, 48(14): 1379 - 1384.

[30] 邓忠伟, 鲍时明, 孙宏伟, 等. 模拟失重环境下腹腔感染大鼠肝脏微循环障碍及抗感染疗效 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(8): 559 - 564.

[31] Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? [J]. *Chest* 2000, 117(3): 841 - 854.

[32] 殷冬梅, 李银平. 微粒与脓毒症凝血功能紊乱 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(3): 190 - 192.

[33] Mortaza S, Martinez M C, Baronmenguy C, et al. Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles originating from septic rats [J]. *Crit Care Med* 2009, 37(6): 2045 - 2050.

[34] 毛德文, 龙富立, 盛庆寿, 等. 解毒化瘀颗粒治疗慢性重型肝炎内毒素血症的临床研究 [J]. *四川中医*, 2013, 31(6): 78 - 80.

[35] 龙富立, 陈小明, 谢丽, 等. 解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭大鼠细胞因子及肝组织的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(20): 101 - 105.

[36] 龙富立, 毛德文, 盛庆寿, 等. 解毒化瘀颗粒对慢性重型肝炎患者血清细胞因子的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2013, 23(1): 11 - 13.

中医药防治腹膜间皮细胞发生上皮细胞 - 间质转化的研究进展

高新 乔冬雪 王孟孟 李洁 杨波 杨洪涛
(天津中医药大学第一附属医院 天津 300000)

摘要: 腹膜间皮细胞(peritoneal mesothelial cells, PMCs) 是人腹膜重要的组成部分, 腹膜透析(peritoneal dialysis, PD) 期间, 高浓度葡萄糖腹膜透析液刺激 PMCs 分泌促纤维化因子增加, 激活 TGF- β /Smad 等信号通路, 使 PMCs 发生上皮细胞 - 间质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT), 诱发腹膜纤维化, 最终导致超滤衰竭, 极大的影响了 PD 患者透析疗效及生活质量。近年研究发现, 部分单味中药及部分复方中药可以通过下调促纤维化因子表达, 上调抗纤维化因子表达等作用有效的防治 EMT 的发生和进展。基于此, 文章从目前中医药防治 EMT 的研究进展概况出发, 分析论述中医药防治 EMT 的机制, 以期为相关研究的开展提供参考。

关键词: 中医药; 腹膜透析; 腹膜间皮细胞; 上皮细胞 - 间质转化

中图分类号: R459.5 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2019)11-2457-04

Research Progress on Prevention and Treatment of Peritoneal Mesothelial Cells EMT by Traditional Chinese Medicine

GAO Xin QIAO Dongxue, WANG Mengmeng, LI Jie, YANG Bo, YANG Hongtao

(The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China)

Abstract: Peritoneal mesothelial cells are important part of the human peritoneum. During peritoneal dialysis, high concentration glucose peritoneal dialysate can increase the secretion of pro-fibrotic factors by PMCs and activate the signaling pathways such as TGF- β /Smad, leading to epithelial - mesenchymal transition in PMCs, causing peritoneal fibrosis, and ultimately leading to ultrafiltration failure, greatly affecting the dialysis efficacy and quality of life of PD patients. Recent studies have found that

- [37] Konopacka A, Konopacki FA, Albrecht J. Protein kinase G is involved in ammonia - induced swelling of astrocytes [J]. J Neurochem 2009, 1(109): 246 - 251.
- [38] Ruskiewicz J, Fręko I, Hilgier W, et al. Decrease of glutathione content in the prefrontal cortical mitochondria of rats with acute hepatic encephalopathy: prevention by histidine [J]. Metab Brain Dis 2013, 28(1): 11 - 14.
- [39] Rama Rao K V, Norenberg M D. Glutamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: the trojan horse hypothesis revisited [J]. Neurochemical Res 2014, 39(3): 593 - 598.
- [40] 毛德文, 邱华, 黄古叶, 等. 解毒化瘀 II 方防治急性肝衰竭肝性脑病的实验机制研究 [J]. 天津中医药 2006, 23(6): 486 - 489.
- [41] 姚春, 谢武, 付蕾. 解毒化瘀方对轻微型肝性脑病大鼠行为学、学习记忆能力、血浆内毒素、血氨、肝功能及肝脏病理影响随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志 2012, 26(5): 7 - 10.
- [42] 姚春, 王萌, 姚凡, 等. 解毒化瘀方对轻微型肝性脑病患者智力测验及神经电生理学改变的临床观察 [J]. 时珍国医国药 2014, 25(4): 890 - 892.
- [43] Tao Y, Wang M, Chen E, et al. Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules [J]. Mediators Inflamm 2017, 2017: 4256352.
- [44] Adamek B, Zalewski M, Strzelczyk J K, et al. Hepatocyte growth factor and epidermal growth factor activity during later stages of rat liver regeneration upon interferon α - 2b influence [J]. Clin Exp Hepatol 2017, 3(1): 9 - 15.
- [45] Yuan X, Yan S, Zhao J, et al. Lipid metabolism and peroxisome proliferator - activated receptor signaling pathways participate in late - phase liver regeneration [J]. J Proteome Res 2011, 10(3): 1179 - 1190.
- [46] Lee S J, Kim Y G, Kang K W, et al. Effects of colchicine on liver functions of cirrhotic rats: beneficial effects result from stellate cell inactivation and inhibition of TGF beta1 expression [J]. Chem Biol Interact 2004, 15, 147(1): 9 - 21.
- [47] Gui Y, Yeganeh M, Ramanathan S, et al. SOCS1 controls liver regeneration by regulating HGF signaling in hepatocytes [J]. J Hepatol 2011, 55(6): 1300 - 1308.
- [48] 王秀峰, 毛德文, 张荣臻, 等. 解毒化瘀颗粒对术后肝衰竭大鼠肝细胞再生的促进作用 [J]. 时珍国医国药 2013, 24(2): 306 - 307.
- [49] 石清兰, 毛德文, 龙富立, 等. 解毒化瘀颗粒调控肝细胞再生 NO/cGMP 信号转导通路的分子机制研究 [J]. 时珍国医国药 2015, 26(4): 1016 - 1018.

基金项目: 国家自然科学基金项目(81774065); 国家青年自然科学基金项目(81303092, 81603440); 天津市高等学校科技发展基金计划项目(20130215)

作者简介: 高新(1991 -), 女, 河北保定人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗慢性肾脏病。

通讯作者: 杨波(1982 -), 男, 江苏高邮人, 副主任医师, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治腹膜透析相关腹膜纤维化, E-mail: yb8203@126.com。