

茵陈蒿汤干预胆汁淤积性肝损伤作用机制研究进展

唐银佩, 朱正望, 马瑞雪, 杨洋, 朱平生*
(河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

摘要: 胆汁淤积性肝损伤是由于各种原因导致胆汁中主要成分胆汁酸在体内过度蓄积引起的肝脏损伤, 若不及时干预, 可进一步发展为肝纤维化、肝硬化、肝衰竭甚至死亡。胆汁淤积性肝损伤发病机制复杂, 缺乏有效治疗药物。茵陈蒿汤出自《伤寒杂病论》, 由茵陈、栀子、大黄组成, 具有清热利湿、退黄解毒等功效, 是治疗湿热黄疸的经典方剂, 现代医家将其辨证应用于胆汁淤积性肝损伤的治疗中, 取得良好临床疗效。本文归纳整理近二十年文献, 发现茵陈蒿汤干预胆汁淤积性肝损伤的作用机制包括调节胆汁酸平衡、抑制肝细胞凋亡、抗氧化应激、抗炎、调节肠道菌群、免疫保护等。本文通过系统阐述胆汁淤积性肝损伤的发病机制及茵陈蒿汤对其分子机制, 以期为胆汁淤积性肝损伤的基础研究及药物研发提供思路 and 参考。

关键词: 茵陈蒿汤; 胆汁淤积性肝损伤; 湿热黄疸; 胆汁酸

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2994-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.025

胆汁淤积性肝损伤由毒性胆汁酸在肝脏和体循环中过度蓄积所引起, 疾病早期仅表现为血清生化学指标异常, 患者无明显特异性临床症状, 随着病情进展, 可引起全身多系统损害^[1]。遗传、药物、病毒、免疫等因素均可导致胆汁淤积性肝损伤的发生, 该病发病人群广泛, 涉及病种较多^[2]。据统计, 胆汁淤积性肝损伤在慢性肝病的发生率约 10.26%^[3], 引起肝移植约 14.2%^[4], 严重影响患者的身体健康并带来沉重的医疗经济负担。该病发病机制复杂, 缺乏有效治疗药物。胆汁淤积性肝损伤属于中医学“黄疸”范畴^[5]。挖掘古方治疗疾病的作用机制是中医药现代化的必然要求, 也是传承和发扬经典的必由之路。

茵陈蒿汤源于《伤寒杂病论》, 该方由茵陈、栀子、大黄组成, 配伍严谨, 药简力宏, 是治疗湿热黄疸的经典方剂, 广泛应用于肝胆相关疾病的治疗中。课题组前期研究表明, 茵陈蒿汤可改善胆汁淤积动物模型的肝肾功能及肝组织病理损伤^[6-7]。本文通过检索 CNKI、维普、万方、PubMed 等数据库, 归纳总结近二十年茵陈蒿汤治疗胆汁淤积性肝损伤的作用机制, 以期为该方的基础研究和临床应用提供参考, 为治疗胆汁淤积性肝损伤药物研发提供思路 and 借鉴。

1 胆汁淤积性肝损伤发病机制

胆汁淤积性肝损伤是由于胆汁淤积引起的肝脏损伤, 常见病因包括遗传因素、感染(病毒、细菌、寄生虫)、自身免疫、药物、酒精、结石、肿瘤、胆道畸形等^[8]。该病发病机制复杂, 目前研究认为胆汁淤积性肝损伤发病主要与胆汁酸代谢异常、肝细胞凋亡、炎症反应、氧化应激、

肠道菌群紊乱及免疫损伤等密切相关, 见图 1。

胆汁酸是由肝脏胆固醇合成的既有亲水性又有疏水性的两性化合物, 主要储存于肝脏、胆囊、肠道中, 各种原因引起胆汁酸合成、转运及排泄障碍使其在肝脏中蓄积均可导致胆汁淤积性肝损伤^[9]。胆汁酸可破坏磷脂双分子层, 其疏水性越强, 羟基越多, 对细胞膜的完整性破坏越严重^[10]。胆汁淤积时, 胆汁酸可诱发肝细胞和胆管细胞过度凋亡, 导致胆汁淤积性肝损伤甚至肝纤维化的发生^[11]。胆汁酸还可诱发中性粒细胞、炎症小体及巨噬细胞炎症反应, 促进胆汁淤积性肝损伤病情进展^[12]。此外, 胆汁酸可降低肝细胞线粒体的氧化磷酸化活性, 直接损伤线粒体能量代谢, 产生过量活性氧刺激炎症细胞因子产生, 激活肝星状细胞, 作用于转化生长因子、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 等信号通路造成进行性肝损伤^[13]。胆汁酸在肝脏中由胆固醇合成为初级胆汁酸, 通过肝肠循环进入肠道后由肠道菌群重塑为次级胆汁酸, 胆汁酸可直接或间接影响肠道菌群的组成和功能, 肠道菌群可调节胆汁酸的合成及代谢, 肠道菌群紊乱可影响胆汁酸^[14]。外界刺激因素诱导辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)、调节性 T 淋巴细胞 (regulatory T lymphocyte, Treg) 的分化, 白介素-17 (interleukin 17, IL-17)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 水平异常可导致肝细胞免疫损伤^[15]。

2 茵陈蒿汤治疗胆汁淤积性肝损伤的作用机制

中医学并没有“胆汁淤积”的记载, 根据其临床表现多归属于“黄疸”范畴, 病因病机为外感湿热毒邪之邪,

收稿日期: 2025-01-07

基金项目: 国家自然科学基金 (82074340); 河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项项目 (HSRP-DFCTCM-2023-1-19)

作者简介: 唐银佩 (1989—), 女, 博士生, 从事中医内科学肝胆方向研究。E-mail: TYP2018@126.com

* **通信作者:** 朱平生 (1973—), 男, 博士, 教授, 从事中医内科学肝胆方向研究。E-mail: zhupingsheng@126.com

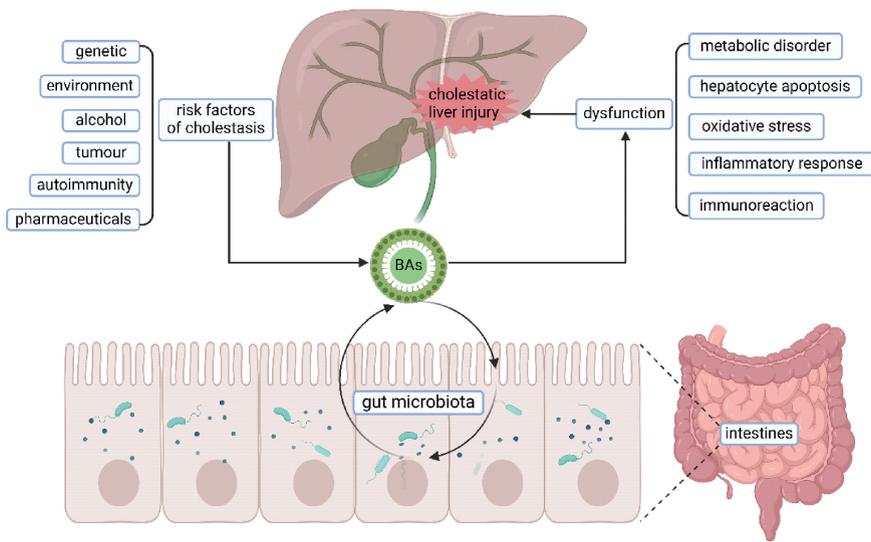


图1 胆汁淤积性肝损伤病因及发病机制

内为饮食、劳倦、情志所伤，瘀血或沙石阻滞络脉，导致肝胆气机不畅，疏泄功能失常，胆汁外溢肌肤形成黄疸，湿邪是主要致病因素，病变脏腑主要涉及肝胆脾胃。茵陈蒿汤是古代医家治疗“阳黄”及“谷疸”的经典方剂，在胆汁淤积性肝损伤的干预中取得良好疗效^[16]。

2.1 调节胆汁酸平衡 茵陈蒿汤可调控胆汁酸合成、转运、重吸收、代谢过程中相关酶和蛋白的表达，维持胆汁酸平衡稳态。茵陈蒿汤干预胆管结扎 (bile duct ligation, BDL) 大鼠模型后，大鼠肝脏生化指标及肝组织病理得到明显改善，多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 表达升高，表明茵陈蒿汤能促进胆汁酸转运减轻胆汁淤积性肝损伤^[17-18]。采用 α -萘基异硫氰酸酯 (α -naphthyl isothiocyanate, ANIT) 诱导的胆汁淤积大鼠模型，发现 12.0 mg/kg 茵陈蒿汤可升高尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase 1-1, UGT1A1)、胆盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP)、牛磺胆酸钠协同转运多肽 (sodium taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP)、MRP2 表达，促进胆汁酸的转运及代谢^[19]。张达坤^[20]采用复合因素 (肥甘饮食+湿热环境+致病因子) 建立病证结合的胆汁淤积大鼠模型，发现茵陈蒿汤通过升高 BSEP、NTCP 表达，增加肝细胞对胆汁酸的摄取和排泄达到干预作用。兰绍阳等^[21]选择长夏时节在湿热造模箱饲养大鼠，采用高脂高糖饮食 (50% 葡萄糖和猪油脂混合液) 联合 ANIT 建立湿热证胆汁淤积模型，茵陈蒿汤干预 28 d 后发现大鼠生化指标及肝组织病理得到明显改善，NTCP 表达升高，推测茵陈蒿汤可能通过促进肝细胞对胆汁酸的摄取达到干预作用。在苯甲酸雌二醇诱导的胆汁淤积大鼠模型中分别予茵陈蒿汤及其不同配伍组 (茵陈组、茵陈栀子组、茵陈大黄组) 干预，结果表明，各给药组均可提高胆汁流速，改善肝组织病理及血清生化指标，其中茵陈主要通过升高 MRP2 表达加速胆汁酸的肝胆排泄；栀子主要通过升高多药耐药相关蛋白表达加速胆汁酸肝肾

排泄；大黄主要通过升高 NTCP 表达加速胆汁酸的血液清除^[22]。BDL 大鼠采用茵陈蒿汤干预后，大鼠尿量升高，尿中胆汁酸水平升高，其机制为茵陈蒿汤可通过升高胆汁酸肾脏排泄缓解胆汁淤积时肝脏线粒体损伤^[23]。综上所述，研究者们采用不同动物模型探索茵陈蒿汤通过调控胆汁酸治疗胆汁淤积，核受体在调节胆汁酸合成、转运、代谢及重吸收过程中发挥重要作用，但罕见研究茵陈蒿汤调控核受体进而影响胆汁酸达到干预作用的机制报道。

2.2 抑制肝细胞凋亡 肝细胞凋亡是胆汁淤积性肝损伤的特征之一，茵陈蒿汤可通过多种途径抑制肝细胞凋亡达到干预作用。B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated x protein, Bax) 在细胞凋亡中发挥重要作用。茵陈蒿汤干预 BDL 大鼠模型 1 周后发现，大鼠肝脏生化指标及肝组织病理得到明显改善，其机制为茵陈蒿汤通过降低 Bax 表达，升高 Bcl-2 表达，从而抑制肝细胞凋亡达到干预作用，体外细胞实验结果与上述结论一致^[24]。葡萄糖调节蛋白-78 (glucose-regulated protein, GRP78) 是维持内质网稳态的重要感受器，GRP78 通过磷酸化真核细胞起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 抑制蛋白质合成，通过活化含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 12 (cysteine specific proteinase 12, Caspase-12) 介导细胞凋亡。茵陈蒿汤干预 BDL 大鼠模型后，大鼠肝组织病理提示纤维化程度减轻，eIF2 α 、Caspase-12 表达降低，表明茵陈蒿汤通过抑制内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 减少肝细胞凋亡达到干预作用^[25]。刘浩^[26]首先采用 BDL 构建胆汁淤积大鼠模型，留取模型大鼠血清与茵陈蒿汤含药血清，给予不同血清干预大鼠正常肝细胞 BRL-3A 系，结果发现，茵陈蒿汤可减轻活化转录因子 6 (activation of transcription factors 6, ATF6) 介导的 ERS 抑制肝细胞凋亡，进而改善肝损伤。进一步研究表明，茵陈蒿汤通过降低 ATF6、GRP78 表达，进而抑制 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-

homologous protein, CHOP) 的激活, 减轻 ERS 诱导的肝细胞凋亡, 从而改善胆汁淤积性肝损伤^[27]。研究发现, 茵陈蒿汤干预 BDL 大鼠模型后, 治疗组肝卵圆细胞标志物 OV-6 表达升高, α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原蛋白表达降低, 表明茵陈蒿汤通过升高 OV-6 表达, 促使肝星状细胞凋亡和胶原蛋白降解达到干预作用^[28]。综上所述, 细胞凋亡涉及多个信号通路的调控, 研究者采用细胞及动物模型验证茵陈蒿汤通过调控肝细胞凋亡的线粒体通路及内质网通路达到干预作用, 涉及其他细胞凋亡通路研究较少。

2.3 抗氧化应激 茵陈蒿汤可通过提高肝脏抗氧化应激能力改善胆汁淤积性肝损伤。诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 是合成一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的关键酶, 低剂量 NO 在胆汁淤积性肝损伤疾病早期可扩张血管改善血流, 发挥抗氧化作用, 随着病情进展, iNOS 在内毒素等刺激因子作用下可生成大量 NO, 过量的 NO 具有细胞毒性^[29]。茵陈蒿汤中多个化合物与靶点蛋白 iNOS 的表达有关, 免疫组化研究表明, 茵陈蒿汤组大鼠肝组织 iNOS 蛋白表达降低, 推测茵陈蒿汤可能通过调节 iNOS 表达, 从而维持 NO 表达, 使其发挥抗氧化作用^[30]。胆道梗阻解除后导致的继发性肝功能损伤是围手术期治疗难点。张西波等^[31]采用可控性胆道内/外引流大鼠模型, 给予茵陈蒿汤干预后发现, 大鼠肝组织 iNOS 表达降低, 推测茵陈蒿汤通过抑制肝组织 iNOS 表达促进梗阻解除后肝功能的恢复。BDL 大鼠给予茵陈蒿汤后可降低 α -SMA、羟脯氨酸表达, 抑制胶原沉积, 改善肝脏病理, 表明茵陈蒿汤通过减少氧化应激和纤维化程度达到干预作用^[32]。王喜军等^[33]研究发现, 0.2 g/mL 茵陈蒿汤干预 ANIT 大鼠模型后, 大鼠肝脏脂质过氧化物 (malondialdehyde, MDA) 生成减少, 肝功能生化指标明显改善, 0.4、0.8 g/mL 茵陈蒿汤的保肝效果不明显。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 是抗氧化应激的关键调节者, 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 具有抗氧化作用。刘军舰等^[34]采用 BDL 大鼠模型分别灌胃给予 6.3、18.9 mL/kg 茵陈蒿汤, 结果发现, BDL 大鼠肾组织中 Nrf2、SOD 表达降低, MDA 水平升高, 表明 BDL 术后大鼠肾脏发生氧化应激损伤, 茵陈蒿汤干预后大鼠肾功能血清生化指标明显改善, 肾组织 Nrf2、SOD 表达升高, MDA 水平降低, 免疫组化结果显示 Nrf2 在肾组织细胞核内聚集, 表明茵陈蒿汤通过升高 Nrf2 表达来促进 Nrf2 核移位启动下游抗氧化应激反应改善胆汁淤积导致的肝肾损伤, 以 18.9 mL/kg 组效果更明显。综上所述, 茵陈蒿汤可通过增强抗氧化能力及减少氧化物产生达到干预作用, 研究者对茵陈蒿汤的有效干预剂量也做了相关研究探索。

2.4 抑制炎症反应 炎症反应在胆汁淤积性肝损伤发病中具有重要作用, 茵陈蒿汤可通过抑制炎症反应发挥干预作用。茵陈蒿汤干预 ANIT 大鼠模型后, 大鼠一般状况及肝

脏生化指标明显改善, NF- κ B 表达降低, 表明茵陈蒿汤通过抑制炎症反应达到干预作用^[35]。在 BDL 诱导的胆汁淤积性肝损伤大鼠模型中, 沉默信息调节因子 (Silent information regulators, SIRT1) 表达降低, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 表达升高, 抑制 SIRT1 表达后, NLRP3 表达升高且炎症损伤加重, 茵陈蒿汤干预后, SIRT1 表达升高, NLRP3 表达受到抑制, 表明茵陈蒿汤通过抑制炎症反应达到干预作用^[36]。茵陈蒿汤外洗联合枯草杆菌二联活菌颗粒口服通过抑制炎症反应、降低胆红素水平有效缓解新生儿黄疸^[37]。茵陈蒿汤联合中药熏洗可降低白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 水平, 通过抑制炎症反应, 有效缓解胆汁淤积性肝损伤患儿临床症状及黄疸程度^[38]。肝细胞、胆管细胞、中性粒细胞、炎症小体、巨噬细胞的炎症反应均可导致胆汁淤积性肝损伤, 目前研究并没有深入探讨茵陈蒿汤影响哪种细胞炎症反应达到干预作用。

2.5 调节肠道菌群 肠道和肝脏通过“肠-肝轴”双向通讯, 茵陈蒿汤可通过调节肠道菌群的组成及比例改善胆汁淤积性肝损伤。基因测序联合代谢组学分析表明, 茵陈蒿汤可回调 12 个肠道菌属和 9 个代谢产物相对丰度, 通过增加有益菌群比例达到肝脏保护作用^[39]。一项临床研究纳入 37 例接受外胆道引流术的胆汁淤积性肝损伤患者, 测定茵陈蒿汤治疗前后粪便细菌计数及肠道菌群种类, 结果发现茵陈蒿汤治疗后患者临床症状缓解, 黄疸程度减轻, 双歧杆菌、拟杆菌等有益菌数量增加, 艰难梭菌、肠杆菌、肠球菌等有害菌数量减少^[40]。在 BDL 模型大鼠中研究发现, 梗阻性黄疸发生后大鼠肠黏膜屏障功能受损, 内毒素水平升高, 肠道法尼醇 X 受体 (farnesol X receptor, FXR)、G 蛋白偶联受体 (transmembrane G protein-coupled receptor 5, TGR5) 表达降低, 茵陈蒿汤通过升高胆汁酸受体 FXR、TGR5 表达保护肠黏膜屏障, 进而减轻胆汁淤积性肝损伤^[41]。综上所述, 胆汁酸通过肠肝循环进入肠道后由肠道菌群重塑为次级胆汁酸, 胆汁酸与肠道菌群互作在胆汁淤积发病和治疗中具有重要作用, 目前关于茵陈蒿汤调节肠道菌群治疗胆汁淤积性肝损伤的研究较少, 茵陈蒿汤影响了哪些胆汁酸及肠道菌群代谢物也需要细化研究。

2.6 免疫保护 免疫保护是机体免疫系统根据免疫识别以抵抗疾病、维持健康的生理功能。初始 CD4⁺ 辅助性 T 细胞受到抗原刺激后最先分化为 Th0 细胞, Th0 细胞可继续分化为 Th1、Th2、Th17 等其他 Th 细胞亚群, Th1、Th2 分别参与机体细胞免疫及体液免疫, Th17 主要通过 IL-17 参与机体固有免疫, 另外, Th0 细胞在 TGF- β 等细胞因子诱导下可分化为 Treg 细胞, Treg 细胞可抵抗细胞凋亡发挥免疫抑制作用。王淑平^[42]选取湿热内蕴证妊娠期肝内胆汁淤积患者为研究对象, 对照组口服熊去氧胆酸, 试验组在对照组基础上加用茵陈蒿汤, 结果发现, 试验组在改善临床症

状、围产结局及疗效方面均优于对照组，机制探索表明茵陈蒿汤通过促进初始 CD4⁺ 辅助性 T 细胞分化为 Treg 细胞，抑制 Th17 细胞分化，升高 TGF-β 表达，降低 IL-17 表达，从而发挥作用。研究表明，茵陈蒿汤还可通过调节妊娠期肝内胆淤积患者 Th1/Th2 的免疫失衡，增强母胎免疫耐受

达到干预作用^[43]。综上所述，免疫细胞通过响应肝实质细胞释放的细胞因子和损伤相关分子模式在胆汁淤积性肝损伤中发挥重要作用，目前茵陈蒿汤的免疫保护作用研究多为临床观察，免疫细胞与胆汁酸的关联调控机制研究较少。

茵陈蒿汤干预胆汁淤积性肝损伤机制见表 1。

表 1 茵陈蒿汤干预胆汁淤积性肝损伤机制

作用机制	动物模型	实验设计	生物效应反应	文献
调节胆汁酸平衡	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	灌胃给予茵陈蒿汤 10 mL/kg, 每天 1 次, 连续 14 d	MRP2 mRNA 和蛋白表达升高, 促进胆汁酸转运	[17-18]
	ANIT 诱导胆汁淤积大鼠	灌胃给予茵陈蒿汤 6、9、12 mg/kg, 每天 1 次, 连续 10 d	UGT1A1、BSEP、NTCP、MRP2 表达升高, 促进胆汁酸转运及代谢	[19]
	长夏季节将大鼠放入湿热造模箱中, 每天喂饲 1:1 的葡萄糖和猪油脂混合液, 第 22 天采用 ANIT 诱导胆汁淤积模型	造模第 8 天起灌胃给予茵陈蒿汤 20 mL/kg, 每天 1 次, 连续 42 d	BSEP、NTCP 表达升高, 增加肝细胞对胆汁酸的摄取和排泄	[20]
	长夏时节在湿热造模箱饲养大鼠, 采用高脂高糖饮食联合 ANIT 建立湿热证胆汁淤积模型	造模第 8 天起灌胃给予茵陈蒿汤 2 g/kg, 每天 1 次, 连续 28 d	NTCP mRNA 和蛋白表达升高, 增加肝细胞对胆汁酸的摄取	[21]
	Wistar 雄性大鼠, 皮下连续注射苯甲酸雌二醇 5 d 制备胆汁淤积大鼠	分别灌胃给予茵陈 (0.43 g/kg)、茵陈栀子 (1.08 g/kg)、茵陈大黄 (1.09 g/kg)、茵陈蒿汤 (1.69 g/kg), 每天 1 次, 连续 14 d	MRP2、NTCP 表达升高, 促进胆汁酸转运系统功能恢复	[22]
抑制肝细胞凋亡	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	造模第 3 天起灌胃给予茵陈蒿汤 3.6 mL/kg, 每天 1 次, 连续 8 d	尿量增加, 尿中胆汁酸水平升高, 肝脏线粒体损伤减轻	[23]
	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	造模 1 h 后灌胃给予茵陈蒿汤 10 mL/kg, 每天 1 次, 连续 7 d	Bcl-2 表达升高, Bax 表达降低, 抑制肝细胞凋亡	[24]
	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	造模 1 周后灌胃给予茵陈蒿汤 3.5 g/kg, 每天 1 次, 连续 3 周	EIF2α、Caspase-12 表达降低, 抑制 ERS 减少肝细胞凋亡	[25]
	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	灌胃给予茵陈蒿汤 10 mL/kg, 每天 1 次, 连续 7 d, 留取梗阻性黄疸大鼠血清与茵陈蒿汤含药血清, 不同血清干预大鼠正常肝细胞 BRL-3A 系	GRP78、ATF6、CHOP 表达降低, 抑制 ERS 减少肝细胞凋亡	[26-27]
抗氧化应激	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	造模 7 d 后灌胃给予茵陈蒿汤 12 g/kg, 每天 1 次, 连续 3 d	OV-6 表达升高, α-SMA、I 型胶原蛋白表达降低, 促进肝星状细胞凋亡和胶原蛋白降解	[29]
	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	造模 3 d 后灌胃给予茵陈蒿汤 3.6 mL/kg, 每天 1 次, 连续 7 d	iNOS 表达降低, 维持 NO 水平, 发挥抗氧化作用	[30]
	可控性胆道内/外引流大鼠	体外结扎导管 7 d 后解除梗阻, 灌胃给予茵陈蒿汤 20 mL/kg, 每天 1 次, 连续 7 d	iNOS mRNA 和蛋白表达降低, 抑制肝脏组织 NO 过量表达, 促进术后肝功能恢复	[31]
	ANIT 诱导胆汁淤积大鼠	分别灌胃给予 8、4、2 g/kg 茵陈蒿汤喷干粉, 每天 1 次, 连续 10 d	MDA 水平降低, 提高抗氧化能力, 以 2 g/kg 组效果明显	[33]
抑制炎症反应	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	造模 7 d 后分别灌胃给予茵陈蒿汤 6.3、18.9 mL/kg, 每天 1 次, 连续 7 d	Nrf2、SOD 表达升高, MDA 水平降低, 促进 Nrf2 核移位启动下游抗氧化应激反应	[34]
	ANIT 诱导胆汁淤积大鼠	造模前 3 d 灌胃给予茵陈蒿汤 4 mL/kg, 每天 2 次, 连续 3 d	NF-κB 水平降低, 抑制炎症反应	[35]
	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	术后 24 h 灌胃给予茵陈蒿汤 10 mL/kg, 每天 2 次, 连续 14 d	SIRT 表达升高, NLRP3 表达降低, 抑制炎症反应	[36]
	BDL 构建梗阻性胆汁淤积大鼠	术后第 2 天灌胃给予茵陈蒿汤 10 mL/kg, 每天 1 次, 连续 2 周	FXR、TGR5 表达升高, 保护肠黏膜屏障	[41]

3 结语与展望

胆汁淤积性肝损伤以胆汁淤积为主要特征，严重者可进展至肝纤维化、肝硬化甚至终末期肝病。胆汁淤积性肝损伤病因多样，发病机制复杂，现代医学在该病治疗中取

得了一定的进展，但仍面临很多挑战。中医药治疗胆汁淤积性肝损伤具有独特的优势和潜力，积极挖掘中医经典宝库具有广阔的前景。

茵陈蒿汤是治疗黄疸的经典方剂，诸多基础研究及临

床实践验证了其对胆汁淤积性肝损伤治疗的有效性,不仅可以改善肝功能生化指标,还可以改善组织病理损伤,临床应用前景广阔,但茵陈蒿汤治疗该病的具体机制尚不明晰。本文在既往研究基础上,分析提炼茵陈蒿汤治疗胆汁淤积性肝损伤的作用机制,有利于阐明古方今用的现代化内涵,丰富现代医家对茵陈蒿汤的认识,为该病的药物研发提供科学依据支撑。茵陈蒿汤可通过调节胆汁酸平衡、抑制肝细胞凋亡、抗氧化应激、抗炎、调节肠道菌群、免疫保护等多方面发挥退黄保肝作用。这些机制探索也体现了中医“治未病”理论,一为“未病先防”,通过调节胆汁酸平衡及改善炎症微环境,预防胆汁淤积性肝损伤发生;二为“既病防变”,通过调控肝细胞凋亡及氧化应激等生物学行为,延缓病情进展;三为“病后防复”,通过调节肠道菌群及免疫保护减轻肝脏损伤,改善肝脏功能,预防疾病复发。但目前研究仍存在诸多不足,具体体现在茵陈蒿汤治疗胆汁淤积性肝损伤涉及机制较多,目前研究多集中研究单一机制,忽略了机制间的相互关联调控;茵陈蒿汤具有多靶点、多组分的特点,但针对全方药效活性成分研究的报道较少,需进一步深入挖掘其药理作用,找到其具体作用靶点成分,为胆汁淤积性肝损伤新药开发提供依据;目前研究集中于动物实验或细胞实验,不能完全反映人体疾病特点;临床研究多为单中心、小样本病例观察研究,其临床应用剂量、剂型、疗程、应用时机及安全性也均未规范统一。未来需进一步探索茵陈蒿汤治疗胆汁淤积性肝损伤的分子机制,探索疾病发生的生物标志物,启动早期预防模式,使胆汁淤积性肝损伤的诊断和治疗取得进展。开展多中心、大样本、长疗程的临床随机对照研究,基于临床研究规范茵陈蒿汤的适应症、剂量、剂型、疗程、应用时机及安全性,将研究成果进行临床转化,形成相关指南或共识指导临床实践,旨在提高临床疗效,减缓或者阻止病情进展,惠及胆汁淤积性肝损伤患者。

参考文献:

[1] Hilscher M B, Kamath P S, Eaton J E. Cholestatic liver diseases: a primer for generalists and subspecialists[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(10): 2263-2279.

[2] Wu H H, Chen C B, Ziani S, et al. Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1107-1129.

[3] 陆伦根,蔡晓波,王建设,等.胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1):62-69.

[4] Yokoda R T, Rodriguez E A. Review: pathogenesis of cholestatic liver diseases[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(8): 423-435.

[5] 张保国,刘庆芳.茵陈蒿汤近年临床运用[J].中成药,2011,33(3):502-505.

[6] 朱平生,龙爱华,王兵.不同经典方剂对肝内胆汁淤积大鼠病理组织学的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):184-185.

[7] 朱平生,王兵,龙爱华.不同经典方剂对肝内胆汁淤积大鼠

肝肾功能的影响[J].中医杂志,2011,52(4):319-321;348.

[8] Rini S S, Wibawa I D N. Evaluation and management of chronic cholestatic liver diseases[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2023, 15(3): 148-155.

[9] Cai S Y, Boyer J L. The role of bile acids in cholestatic liver injury[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 737-748.

[10] Shulpekova Y, Zharkova M, Tkachenko P, et al. The role of bile acids in the human body and in the development of diseases[J]. *Molecules*, 2022, 27(11): 3401-3428.

[11] Wang Z Y, Liu H, Li L, et al. Modulation of disordered bile acid homeostasis and hepatic tight junctions using salidroside against hepatocyte apoptosis in furan-induced mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(32): 10031-10043.

[12] Zhang L J, Pan Q, Zhang L, et al. Runt-related transcription factor-1 ameliorates bile acid-induced hepatic inflammation in cholestasis through JAK/STAT3 signaling[J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 1866-1881.

[13] Anthérieu S, Bachour-El Azzi P, Dumont J, et al. Oxidative stress plays a major role in chlorpromazine-induced cholestasis in human HepaRG cells[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1518-1529.

[14] Shi Q M, Yuan X, Zeng Y F, et al. Crosstalk between gut microbiota and bile acids in cholestatic liver disease[J]. *Nutrients*, 2023, 15(10): 2411-2428.

[15] Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(2): 88-110.

[16] Shi K Y, Wen J X, Zeng J H, et al. Preclinical evidence of Yinchenhao Decoction on cholestasis: a systematic review and meta-analysis of animal studies[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 138-154.

[17] 张臣民.茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠胆红素主要因子MRP2表达的影响[D].西宁:青海大学,2013.

[18] 李晓峰,于昆,戴勇,等.茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠多药耐药相关蛋白表达的影响及意义[J].中国老年学杂志,2015,35(15):4161-4163.

[19] 易亚雄.基于转运子与代谢酶的茵陈蒿汤促进胆红素代谢的作用机制研究[D].上海:上海中医药大学,2019.

[20] 张达坤.利胆退黄法对肝内胆汁淤积湿热证大鼠BSEP和NTCP的影响及相关临床研究[D].广州:广州中医药大学,2011.

[21] 兰绍阳,余世锋,张达坤.茵陈蒿汤对肝内胆汁淤积湿热证大鼠肝组织NTCP表达的影响[J].中药新药与临床药理,2012,23(3):279-283.

[22] 侯旭东,朱琳,张国强,等.茵陈蒿汤及其不同组方提取物对雌激素诱导胆汁淤积大鼠的治疗作用及机制研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(15):1454-1458.

[23] 刘军舰,李忠廉,尚海涛.茵陈蒿汤调节胆汁酸代谢并干预阻塞性黄疸大鼠肝细胞线粒体DNA损伤的研究[J].天津医药,2020,48(9):839-842.

[24] Wu Y L, Li Z L, Zhang X B, et al. Yinchenhao Decoction attenuates obstructive jaundice-induced liver injury and

- hepatocyte apoptosis by suppressing protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase-induced pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(41): 6205-6221.
- [25] 李木松, 张贵贤, 魏媛媛, 等. 茵陈蒿汤对肝纤维化大鼠肝组织内质网应激 caspase-12 通路的影响[J]. *世界中医药*, 2016, 11(9): 1839-1841.
- [26] 刘浩. 梗阻性黄疸大鼠血清对肝细胞模型 ATF6、GRP78 及 CHOP 表达的影响与中药的干预机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [27] 孙一萌, 刘浩, 刘军舰, 等. 茵陈蒿汤对阻塞性黄疸大鼠肝细胞 ATF6/GRP78/CHOP 凋亡信号通路的影响[J]. *天津医科大学学报*, 2023, 29(3): 252-257.
- [28] 冯雪姣. 茵陈蒿汤对胆汁性肝纤维化大鼠模型肝卵圆细胞的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [29] Samant S B, Yadav N, Swain J, *et al.* Nitric oxide, energy, and redox-dependent responses to hypoxia[J]. *J Exp Bot*, 2024, 75(15): 4573-4588.
- [30] 陈帅, 刘军舰, 尚海涛, 等. 基于网络药理学、分子对接及实验探讨茵陈蒿汤调节阻塞性黄疸氧化应激的作用机制[J]. *天津医科大学学报*, 2021, 27(6): 595-602.
- [31] 张西波, 李忠廉, 刘军舰, 等. 茵陈蒿汤对阻塞性黄疸大鼠肝功能及肝脏 iNOS 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(22): 185-188.
- [32] Lee T Y, Chang H H, Chen J H, *et al.* Herb medicine Yin-Chen-Hao-Tang ameliorates hepatic fibrosis in bile duct ligation rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109(2): 318-324.
- [33] 王喜军, 王萍, 孙晖, 等. 茵陈蒿汤对 ANIT 诱导的急性肝损伤的保护作用[J]. *中医药学报*, 2007(4): 17-21; 67.
- [34] 刘军舰, 陈帅, 袁红霞, 等. 基于 Nrf2 信号通路探讨茵陈蒿汤对阻塞性黄疸大鼠肾氧化应激损伤的影响及其作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(5): 1126-1133.
- [35] 李京涛, 焦俊喆, 魏海梁, 等. 茵陈蒿汤对急性肝内胆胆汁淤积大鼠肠道黏膜屏障和 NF- κ B 的影响[J]. *陕西中医*, 2019, 40(5): 547-549.
- [36] 包芳. SIRT1-NLRP3 通路在大鼠梗阻性黄疸肺损伤中的作用及茵陈蒿汤干预的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [37] 刘丽丹, 陈雷, 李滢. 茵陈蒿汤外洗辅助枯草杆菌二联活菌颗粒治疗新生儿黄疸的效果[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2023, 29(10): 1842-1845.
- [38] 吴飒. 茵陈蒿汤配合中药熏药治疗新生儿高胆红素血症湿热郁蒸证的效果观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(11): 33-35; 51.
- [39] Liu F, Sun Z L, Hu P, *et al.* Determining the protective effects of Yin-Chen-Hao Tang against acute liver injury induced by carbon tetrachloride using 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174(37): 567-577.
- [40] Uji M, Yokoyama Y, Asahara T, *et al.* Does the intestinal microenvironment have an impact on the choleretic effect of inchinkoto, a hepatoprotective herbal medicine? [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(3): E303-E310.
- [41] 赵金龙. 清热利湿中药对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜 Gpbar1、FXR 表达的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [42] 王淑平. 茵陈蒿汤治疗妊娠期肝内胆胆汁淤积症湿热内蕴型的临床研究及其对 Th17/Treg 平衡的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [43] 缪玉辉, 孙瑞芳. 茵陈蒿汤对妊娠期肝内胆胆汁淤积症患者 Th1/Th2 平衡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(8): 1017-1018.