

中医药调控肝再生的研究进展及展望

李瀚旻

背景资料

中医药调控肝再生是中医治疗肝脏病证的研究历经抗肝损伤、抗病毒、调节免疫、抗肝纤维化、抗肝癌等研究热点以后形成的新研究热点,方兴未艾。近些年来虽取得若干进展,但在基础研究和临床应用方面均存在诸多亟待解决的关键科学问题,有必要在总结的基础上,加强研究,推进发展。

李瀚旻, 湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院、湖北省中医药研究院)肝病研究所 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点实验室 湖北省武汉市 430061

李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药调控肝再生防治肝病的基础与临床应用研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, 30271562; 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究基金资助项目, Nos. JDZX2012054, JDZX2015172; 湖北省自然科学基金重点资助项目, No. 2011CDB463; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124230110001; 武汉市科技局科技攻关项目, No. 201260523199。

作者贡献分布: 本文由李瀚旻独立完成。

通讯作者: 李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院、湖北省中医药研究院)肝病研究所, 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室, 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点实验室。lihanmin69@126.com
电话: 027-88929180

收稿日期: 2017-03-02

修回日期: 2017-04-05

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-28

430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373513, No. 81102531, No. 90709041, No. 30672590 and No. 30271562; Research Project of Key Diseases of National Traditional Chinese Medicine (Hepatopathy) Clinical Research Center (Hubei Province), No. JDZX2012054 and No. JDZX2015172; Key Project of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB463; Specialized Research Fund for the Doctoral Programs in Institution of Higher Education, No. 20124230110001; Key Subjects of Department of Science and Technology of Wuhan City, No. 201260523199.

Correspondence to: Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine (Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine); National Level-3 Laboratory of Cell Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine Research; the State Administration of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Chronic Liver Disease in the Liver and Kidney of Key Research Laboratory, 4 Huayuanshan, Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Received: 2017-03-02

Revised: 2017-04-05

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-28

Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine

Han-Min Li

Han-Min Li, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine (Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine); National Level-3 Laboratory of Cell Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine Research; the State Administration of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Chronic Liver Disease in the Liver and Kidney of Key Research Laboratory, Wuhan

Abstract

Using the traditional Chinese medicine to regulate liver regeneration is an important strategy for prevention and treatment of liver disease and the related diseases. In recent years, great progress has been made in this area, which includes at least the following several aspects. First, regulating liver injury and the imbalance of liver regeneration has improved the clinical curative effect of traditional Chinese medicine or combined traditional Chinese and Western medicine to prevent and treat liver disease and the related

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心; 李江涛, 主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院外科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

diseases. Second, the research progress of marrow-based therapeutic targets has revealed the mechanisms underlying the therapeutic effects of traditional Chinese medicine or combined traditional Chinese and Western medicine to prevent and treat liver disease and the related diseases. Third, the effect way of overall dynamic fine regulation or early regulation has met the complex and changeable needs of liver regeneration regulation. Moreover, it has overcome the limitations of using single targets to regulate liver regeneration. Also, balanced assessment of curative effects and comprehensive judgment of outcome indicators have facilitated the clinical application of traditional Chinese medicine to regulate liver regeneration.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver regeneration; Hepatic failure; Liver cirrhosis; Liver cancer; Essence of deficiency syndrome; Essence of marrow

Li HM. Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1338-1344 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1338.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1338>

摘要

中医药调控肝再生是防治肝病及其相关病证的重要策略,已形成的研究热点方兴未艾。近些年来取得的主要进展至少包括以下几个方面:调控肝损伤与肝再生失衡提高了中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的临床疗效,“髓”为中心治疗靶点的研究进展揭示了中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的疗效机制,整体动态微调早调的作用方式满足了肝再生调控复杂多变的需要,解决了单靶点调控肝再生疗效有限的关键科学问题,平衡协调的疗效考核与结局指标的综合判断为中医药调控肝再生的临床推广应用提供了途径和方法。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝再生; 肝衰竭; 肝硬化; 肝癌; 虚证本质; 髓本质

核心提要: 面对肝再生机制研究的迅速进展而具体调控肝再生的技术与方法相对缺乏的现

实,利用中医药具有丰富有效地调控肝再生的现实和潜在的作用特点和优势,更加全面系统地深入地研究中医药调控肝再生的疗效机制及其临床应用,有助于提高中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的能力和水平。

李瀚旻. 中医药调控肝再生的研究进展及展望. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1338-1344 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1338.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1338>

0 引言

从外来的致病因素(病毒、细菌、寄生虫、酒精、毒素等)出发研究肝脏病证的防治取得很大进展,使人类获得极大的健康受益,但许多关键科学问题仍未完全解决,面临诸多新的临床难题。从人体内在机制(缩主因素)探讨解决肝脏病证的防治难题是学术界一直努力的方向之一,近些年来获得更大的关注。肝再生机制一直是学术界高度关注的肝脏病证发生发展的重要缩主因素,经过近一个世纪的努力,随着以干细胞为中心的再生医学迅速发展,目前对肝再生调控机制的研究进展迅速,但调控肝再生的手段与方法的研究进展相对缓慢,具有高级别循证医学证据的调控肝再生的具体技术与方法十分有限。目前已认识到肝再生调控不仅是肝脏局部的作用,而是人体内动态变化的整体综合效应,故采用调控肝再生的手段与方法防治肝脏病证必须坚持整体动态调控的理念,孤立片面的治疗方法往往无法满足多方面和千变万化调控肝再生的需要,疗效有限^[1,2]。中医药由于其多靶点、多途径、多层次、多系统、多时限整体动态微调早调的作用特点满足了调控肝再生多方面和复杂多变的需要,是中医药治疗肝脏病证的重要疗效机制之一,已渐趋形成研究热点。本文就近些年来该领域所取得的研究进展进行简要综述,旨在引起广大科技和临床工作者的关注,推动和提升中医药调控肝再生防治肝病及其相关病证的研究。

1 调控肝损伤与肝再生失衡的作用机制

中医药治疗肝脏病证的研究历经抗肝损伤、抗病毒、调节免疫、抗肝纤维化、抗肝癌等研究热点以后,目前正在形成中医药调控肝再生的新研究热点^[3]。过去的研究大多分别研究中医药抗肝损伤或中医药调控肝再生的作用

■ 研究前沿

以干细胞为核心的再生医学已成为21世纪的重大研究方向之一,这为肝病及其相关病证的防治提供了新的视角和新的机遇。在认识到“髓”本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境的基础上,重点开展中医药通过影响肝干细胞及其组织微环境防治肝病及其相关病证,具有重要的科学意义和临床价值。

■ 创新盘点

有学者盘点2016年度Hepatology杂志十大重磅研究之首是“肝硬化患者骨髓情况研究”，研究的结论是日益严重的肝硬化引起造血紊乱和造血干细胞的损失，导致了血液和免疫障碍，减少潜在的再生。认为恢复骨髓功能可为肝硬化的治疗提供新的治疗选择。中医“补肾生髓成肝”的治疗法则以“髓”（骨髓、脑髓、精髓）为治疗靶点，已开展一系列基础与临床研究，经过20多年的努力，获得了一系列通过影响“髓”（骨髓、脑髓、精髓）防治肝病及其相关病证的有效方案和方药，提高了临床疗效，揭示了相关疗效机制。

及其机制，随着研究的深入和认识的提高，揭示了虚证本质的生物学基础是病理损伤与再生修复的失衡，近些年来逐渐形成中医药协调肝损伤与肝再生治疗肝病及其相关病证的调控机制^[4]。从中医生机学说的新视角认识肝病相关虚证本质，可将肝脏病证的病程进展大致分为以下几种发展趋势或转归模式：第一种是短暂较轻的肝损伤可通过诱导的肝再生机制修复已损伤的肝脏组织结构，肝损伤与肝再生之间只是暂时失衡，很快恢复平衡状态，生理机能未受到明显影响，不会形成肝病相关的虚证，病证趋向康复。多数“自愈性”肝脏病证遵循此发展趋势或转归模式。第二种是肝损伤太过严重和/或太过紧急，超出肝再生机制的修复能力，患者来不及和/或不足以再生修复急重的肝损伤，肝损伤与肝再生严重失衡，患者将因肝脏功能急性衰竭而亡。来不及抢救的危急重症肝衰竭患者遵循此发展趋势或转归模式。第三种是肝损伤虽不急不重，但会反复或持续存在，终致肝再生修复机制紊乱而出现肝损伤与肝再生失衡，影响肝脏组织重构和功能恢复而形成肝病相关的“虚证”，或“虚实夹杂”之证。进行性的无法根治的慢性肝脏病证遵循此发展趋势或转归模型。由此可见，防治肝脏病证发生发展的基本大法之一是调控肝损伤与肝再生失衡，即一方面要减少减轻肝损伤，最好是杜绝肝损伤；另一方面是要维持或促进正常的肝再生修复机制，防止或改善异常的再生修复机制，即调控肝再生。由于一方面是因为原发性肝损伤总是存在，有肝病必有肝损伤，不可能杜绝，另一方面是因为即使原发性肝损伤不再存在（原发病因被根除或有效控制），还会因为肝再生机制紊乱和/或其他已形成的不可逆转的病理机制造成的继发性肝损伤大量存在，故通过调控肝再生以改善或纠正肝损伤与肝再生失衡就成为不可或缺的防治肝脏病证发生发展的根本大法之一。正常情况下，减轻和减少肝损伤有利于肝再生修复，调控肝再生修复亦有利于减轻和减少肝损伤，二者互惠互利，相得益彰，良性循环。如此则调控肝损伤与肝再生失衡的效率最高，治疗效果最佳，否则将影响调控效率，疗效欠佳，甚至无效。

大量中医/中西医结合方案治疗肝衰竭提高临床疗效的临床实践证实了通过调控肝损伤与肝再生失衡的作用机制降低肝衰竭死亡

率，减少减轻并发症，提高生存质量的科学性和先进性^[5-12]。中医认为湿热疫毒是肝衰竭的主要病因，湿热疫毒引起的肝脏病理变化主要是炎症损伤坏死，应用一些清热利湿解毒的中药具有抗炎抗肝损伤和调控肝再生的双重作用。最常用的药物如大黄及其复方制剂、茵陈及其复方制剂、甘草及其现代制剂（甘草酸苷、甘草酸二胺口服及静脉制剂）等。动物及临床试验证实，大黄能减轻肝衰竭动物或患者的肝损伤，减轻肠源性内毒素血症所致的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6等炎症因子对肝细胞的损伤，促进肝再生^[13,14]。茵陈的水溶性成分具有降低肝损伤动物模型谷丙转氨酶、谷草转氨酶活性，升高超氧化物歧化酶活性发挥抗氧化损伤的作用。IL-6和TNF- α 是肝再生启动的必要肝再生调控因子，但若过度表达又成为炎症介质导致肝损伤，茵陈能抑制肝组织IL-6、TNF- α 等炎症介质的过度表达发挥抗炎保肝作用。另一方面，茵陈还能通过增加核糖核酸和肝糖原，促进蛋白质合成，促进肝再生，加速坏死肝组织的修复^[15]。茵陈合剂能降低爆发性肝衰竭模型大鼠TNF- α 表达，促进肝细胞生长因子表达，抑制肝细胞凋亡^[16]。茵陈醇提取物对FFA的肝毒性具有直接的和高强度的干预作用，其机制可能与抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的过度活化有关^[17,18]。甘草中的有效成分甘草酸和甘草次酸能减轻动物药源性和化学性肝损伤引起的肝脏变性和坏死，起显著的抗炎保肝作用，对炎症损伤发生发展的多个环节均有不同程度的对抗作用^[19]。肝窦内皮细胞在肝损伤的发生发展中起着非常重要的作用，沈丽等^[20]发现异甘草素及甘草酸二胺盐对CoCl₂诱导的SK-HEP-1细胞缺氧损伤有显著防护作用，同时显著改善CoCl₂诱导的SK-HEP-1细胞NO含量及NOS活性，降低活性氧含量。有研究^[21]表明，重症肝炎和肝衰竭患者的NF- κ B信号的表达明显低于正常或轻度肝损伤患者。特异性增强肝细胞内NF- κ B信号表达可减轻肝损伤，促进肝细胞再生修复^[22]。邱惠萍等发现，复方甘草酸苷可通过调节NF- κ B通路降低小鼠急性肝损伤严重程度^[23]。

2 “髓”为中心的治疗靶点

“髓生肝”是《内经》重要学术思想，其中的

“髓”有骨髓、脑髓和精髓之分^[24,25], 近些年来研究^[26]揭示了“髓”本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境。“生肝”至少包括“髓”直接转化生成肝和调控转化生成肝两种肝再生修复机制。中医药通过“髓”的中心环节, 使“髓”的病理生理变化符合和满足发生发育或再生修复(“生机”)的需要, 以维持或促进“髓生肝”的生理状态, 预防或改善“髓失生肝”的病理机制(改“不生”为“旺生”, 变“乱生”为“常生”, 使之恢复到“髓生肝”的生理状态)。简言之, “生髓”即“使髓生”, 维护或促进“髓”处于正常的生理状态^[27]。综合运用以下两方面的策略, 一方面维护或促进肝干细胞及其组织微环境的正常生理状态; 一方面防止或改善肝干细胞及其组织微环境的异常病理状态, 二者相得益彰。

最近有学者研究^[28]发现, 日益严重的肝硬化引起造血紊乱和造血干细胞的损失, 导致了血液和免疫功能障碍, 减少潜在的再生, 认为恢复骨髓功能可为肝硬化的治疗提供新的治疗选择。中医药针对“髓”为中心的治疗靶点制定“补肾生髓成肝”的治疗法则有效地指导肝病及其相关病证的防治。近20多年来, 我们研究团队^[29-40]围绕“补肾生髓成肝”的治疗法则开展了一系列深入实验与临床研究。结果表明, “补肾生髓成肝”具有延缓、阻止、甚至逆转慢性肝病肝衰竭、肝硬化及肝癌的发生发展, 获得较高级别循证医学证据。体现“补肾生髓成肝”治疗法则的左归丸、地五养肝胶囊、抗毒软坚胶囊、姜黄胶囊等的疗效机制涉及下丘脑-垂体-肝轴、神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络、骨髓干细胞转化为肝脏细胞、肝组织微环境等多个途径与环节。采用交叉性别骨髓移植模型、多种肝损伤动物模型、MSG-大鼠-肝再生模型、骨髓干细胞与肝细胞共培养技术、基因芯片技术、蛋白质质谱分析技术、酵母双杂交和免疫共沉淀技术揭示了多个“补肾生髓成肝”影响骨髓干细胞转化肝细胞的关键蛋白质(14-3-3蛋白、葡萄糖调节蛋白78、组蛋白H4及多种酶类)及其相互作用机制。发现多个“补肾生髓成肝”调控肝再生相关的Wnt、丝裂原活化蛋白激酶、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)、Jak-STAT、凋亡、Toll样受体等多个信号通路。

3 整体动态微调早调的作用方式

由于再生修复过程和机制极其复杂多变, 要保持或促进再生修复的干细胞微环境正常必须多靶点、多途径、多层次、多通路、多时限地综合调节, 显然单靶点的化学药无法满足如此要求, 故目前尚没有确实有效(缺乏高级别循证医学证据)的调控再生修复的单靶点化学药。中医药具有成分复杂和整体动态微调的综合调节优势, 完全满足调控再生修复的需要。中医药利用脏腑组织的自然愈合能力使脏腑组织的损伤得以再生修复, 重建恢复脏腑组织的结构和功能, 在维持或改良再生修复的干细胞微环境方面具有顺其自然, 因势利导, 动态变化, 逆转病势, 整体调节, 安全性高和有效性肯定的特点^[41]。已知IL-6、TNF- α 是肝脏炎症诱导因子, 过度表达诱导肝脏炎症损伤, 与肝病严重程度呈正相关^[42]。目前发现中医药可以通过抑制IL-6、TNF- α 的过度表达减轻肝脏的炎症损伤^[43-45]。

过去曾一直关注肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化是肝纤维化关键环节, 治疗主要着眼于如何抑制HSC的增殖活化。但随着研究的深入逐渐认识到, HSC作为干细胞龛的组成部分在肝再生过程中也发挥了重要作用^[46]。近些年来证实HSC还具有多向分化潜能, 在一定条件下可分化为肝细胞及血管内皮细胞, 可直接参与肝损伤修复的细胞再生^[47]。从调控肝再生角度考虑对HSC的影响, 就不必一味强调抑制HSC的增殖与活化, 而是更加关注如何调控HSC的分化方向, 促进肝再生修复的协调发展。TGF- β 1、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)/间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)、Hedgehog(Hh)信号通路是影响HSC增殖活化及分化方向的重要机制^[48]。我们的研究发现中药复方地五养肝胶囊具有抑制TGF- β 1的过度表达, 抑制Hh信号通路的过度激活的作用, 并通过抑制HSC的EMT过程和/或促进其MET过程(调控EMT/MET失衡)是防治肝纤维化发生发展和促进肝再生修复^[49-51]。

目前的研究^[52,53]证实, 卵圆细胞是肝再生修复的重要肝干细胞之一, 当肝细胞增殖受抑制或肝细胞再生不足以满足再生修复时, 卵圆细胞增殖成为肝再生修复的重要途径。但卵圆细胞又是肝癌的祖细胞, 大量长期过度

应用要点

从中医平衡协调的疗效考核理念结合结局指标是推进中医药调控肝再生防治肝病及其相关病证临床应用的有效途径。采用现代科技手段有意识测量人体内存在的肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、上皮间质转化/间质上皮转化失衡等病因病机的“叠加态”就会获得相应的指标体系, 采用中医药干预上述“叠加态”, 促进肝再生正常化, 获得较好的临床结局。

■ 同行评价

本文综述了近年来中医药调控肝再生在防治肝病及其相关病证方面取得的主要进展,旨在引起广大科技和临床工作者的关注,推动和提升中医药调控肝再生防治肝脏病及其相关病证的研究。

增殖有可能促进肝癌的发生发展^[54]。有研究发现,中药复方地五养肝胶囊在早中期能促进2-AAF/PH模型大鼠骨髓干细胞和肝内卵圆细胞增殖和分化,有利于肝脏再生修复,中晚期则能抑制肝卵圆细胞的过度增殖和异常分化,有利于防治肝细胞癌变。地五养肝胶囊抑制Wnt/ β -catenin通路的过度激活可能是其抑制卵圆细胞过度增殖、异常分化的分子机制,调控2-AAF/PH大鼠模型多个肝再生相关细胞因子(TNF- α 、IL-1、GRO/KC、血管内皮生长因子、干扰素- γ)的表达,使之更加趋向于正常组,从而通过改善肝再生微环境,抑制卵圆细胞的过度增殖和异常分化,防治肝癌前病变的发生发展^[55]。采用Solt-Farber二步法复制肝癌大鼠模型(存在肝细胞再生受抑制,卵圆细胞过度增殖的肝再生微环境)进行实验,发现HCC的发生发展存在骨髓干细胞转化肝癌干细胞的病理机制,地五养肝胶囊具有抑制肝癌发生发展的作用,其作用机制可能是抑制骨髓干细胞转化肝癌干细胞,促进肝细胞再生修复,抑制卵圆细胞过度增殖,调控EMT/MET失衡(抑制EMT、促进MET),影响JAK/STAT、Ras/Raf/Mek/Erk信号通路相关蛋白的表达,改善肝再生微环境而抑制肝癌发生发展^[56-58]。

4 平衡协调的疗效考核

正常肝再生与异常肝再生在临床上难以区分界定,适合临床应用的评价正常或异常肝再生客观量化的指标体系难以建立是阻碍中医药调控肝再生临床应用的关键科学问题^[1]。我们试从中医平衡协调的疗效考核理念解决这一关键科学问题,“中医”的重要含义之一是指调适居中的医,“中”即正常,将生命机制维护至正常(中)的“医”即中医。中医药调控肝再生主要采用天然或自然的方法将肝再生修复的生命机制调适至正常状态(肝再生正常化)。主要作用机制是将病理的失衡机制转化为正常的平衡机制,故疗效判断标准是“以平为期”。肝脏病证的发生发展存在肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、EMT/MET失衡等病因病机,通过建立肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、EMT/MET失衡等指标体系和疗效标准,界定一个平衡协调量的相对范围,同时考察中医药干预后的指标

体系在正常与异常之间的变化趋势,结合结局指标综合判断疗效^[59-62]。

在慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者中存在肝肾精虚兼夹证,根据肝肾精虚证本质的生物学基础之一是肝损伤与肝再生失衡的认识,我们将反映肝损伤与肝再生失衡的生物学指标采用悬液芯片技术进行动态检测,结果发现,采用“补肾生髓成肝”治疗法则指导的中西医结合方案治疗的慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者肝损伤与肝再生失衡的指标体系具有显著的平衡协调的作用,即通过减轻减少肝损伤,促进肝再生修复,使肝损伤/肝再生趋于平衡协调,结合结局指标(死亡率、并发症发生率、生存质量积分)判断,中医药调控肝再生是降低慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者死亡率、减轻减少并发症发生率、改善生存质量的重要作用机制之一^[63,64]。

5 机遇与挑战

肝再生机制研究的迅速进展而具体调控肝再生的技术与方法相对缺乏的现实,中医药具有丰富有效地调控肝再生的现实和潜在的作用特点和优势,为中医药通过调控肝再生防治肝病及其相关病证的基础与临床应用研究,提高中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的能力和水平带来了极大的机遇。但面对中医药的复杂成分与肝再生复杂机制之间更为复杂的相互作用机制,以及临床推广应用的诊疗标准体系不够完善的现实,又为中医药调控肝再生的基础与临床应用研究提出了不可逾越的挑战。各种系统生物学技术与方法和临床医学的不断完善与发展为解决上述复杂问题提供途径和希望,循证医学证据与真实世界大数据的结合也为中医药调控肝再生的临床研究与应用提供了广阔的空间。因此,我们有理由相信随着科学技术的迅速进展和中医药调控肝再生的基础与临床研究的不断深入,机遇大于挑战,一定会找到克服困难的方法,为人类的健康事业做出应有的贡献。

6 结论

中医药调控肝再生是防治肝病及其相关病证的重要作用机制之一,是提高中医/中西医结合,或整合医学防治肝病及其相关病证能力和

水平的重要策略与途径。中医药成分复杂、采用自然疗法、整体动态微调早调、个体化诊疗的作用特点满足肝再生调控复杂多变的需要,具有现实和潜在的优势,在前期研究成果的基础上,有必要更加全面系统深入地研究和临床推广应用,发扬光大。

7 参考文献

- 李瀚旻. 调控肝再生的研究进展与展望. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3337-3343
- 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196
- 李瀚旻. 全面系统深入地研究中医药调控肝再生(专论). 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 129-132
- 李瀚旻. 虚证本质与生机学说. 中华中医药学刊 2011; 29: 2157-2160
- 钱英. 截断逆挽法治疗慢性重型肝炎. 北京中医药 2008; 27: 85-86
- 胡建华, 钱英, 姚乃礼, 聂广, 吴其凯, 李晓东, 勾春燕, 杨华升, 李秀惠. “截断逆挽法”治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 200-203
- 王立福, 李筠, 李丰衣, 张晓峰, 张明香, 曹武奎, 李芹, 温贤敏, 毛德文, 孙克伟, 周小舟, 田德英, 过建春, 杨大国, 李秀惠, 杨宏志, 王宪波, 卓蕴慧, 张琴, 李瀚旻, 扈晓宇, 赵伟, 张复春, 何丽云. 中医辨证联合西药治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多中心随机对照研究. 中医杂志 2013; 54: 1922-1925
- 党中勤, 杨国红, 马应杰, 赵长普, 余金钟, 席玉红, 王红霞. 中医多途径给药对乙型肝炎慢加急性肝衰竭西医常规疗法的增效作用. 中医杂志 2012; 53: 2109-2111
- 刘慧敏, 王宪波, 侯艺鑫, 高方媛, 孙凤霞, 江宇泳, 杨志云, 杜宏波, 王晓静, 周桂琴, 杨玉英, 王融冰. 解毒凉血方加减治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的随机对照临床研究. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 412-417
- 陈月桥, 毛德文, 唐农, 刘力红, 王娜. 茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 163-166
- 黄古叶, 毛德文, 龙富立, 黄彬, 黄智芬, 李达芬, 邱华, 陈闯, 张荣臻, 吕建林, 曾芳. 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的多中心临床研究. 辽宁中医杂志 2011; 7: 1364-1366
- 扈晓宇, 张扬, 陈果, 钟森, 范昕建. 大剂量清热化痰中药对乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭生存影响的前瞻性队列研究. 中西医结合学报 2012; 10: 176-185
- 武希平, 郭文栋, 马学惠. 大黄对爆发性肝衰竭肝损伤及肝再生的影响. 中华肝脏病杂志 1999; 7: 37-38
- 史文丽, 刘飞飞, 孙永强. 中医药防治乙型肝炎肝衰竭发生机制中三重因素的思路与方法. 现代中医临床 2010; 17: 35-37
- 刘春娜, 刘新宇, 杨菁, 吴国强, 王洪新. 藏茵陈对肝脏保护作用及其相关机制研究. 时珍国医国药 2009; 20: 2987-2989
- 杨梅, 王卫东, 张丽娟, 刘艳欣, 马淑霞. 纳米茵陈合剂对爆发性肝衰竭模型大鼠血清TNF- α 及HGF表达影响的实验研究. 哈尔滨医科大学学报 2008; 42: 367-370
- 陈少东, 冯琴, 彭景华, 许丽莉, 刘平, 刘成, 胡义扬. 茵陈醇提取物抗游离脂肪酸对体外培养HepG2细胞脂毒性的作用及机制研究. 中国中药杂志 2009; 34: 2373-2378
- 孙涛, 陈炜. 茵陈药理作用研究进展. 中药与临床 2010; 1: 59-61
- 祁增, 郑炳真, 刘金平, 李平亚. 甘草生物活性的研究进展. 特产研究 2016; 38: 71-76
- 沈丽, 陶艳艳, 赵志敏, 刘洪亮, 刘成海. 甘草抗肝窦内皮细胞缺氧损伤的活性成分筛选. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 227-230
- Shin T, Kuboki S, Lentsch AB. Roles of nuclear factor-kappaB in postischemic liver. *Hepatol Res* 2008; 38: 429-440 [PMID: 18034829 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00303.x]
- Wu J, Zern MA. NF-kappa B, liposomes and pathogenesis of hepatic injury and fibrosis. *Front Biosci* 1999; 4: D520-D527 [PMID: 10369809 DOI: 10.2741/A447]
- 邱惠萍, 李小六, 饶和平. 甘草酸通过调节NF- κ B通路影响小鼠急性肝损伤机制的研究. 重庆医学 2016; 45: 4211-4213
- 李瀚旻. 肾藏精的科学内涵. 中医杂志 2009; 50: 1061-1064
- 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. 中西医结合肝病杂志 2012; 21: 385-389
- 李瀚旻. 髓本质研究进展. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 100-103
- 李瀚旻. 论“补肾生髓成肝”治疗法则. 中华中医药学刊 2012; 30: 937-940
- Bihari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S, Sukriti N, Kumar G, Pamecha V, Sharma S, Rastogi A, Kumar A, Sarin SK. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology* 2016; 64: 1273-1288 [PMID: 27486864 DOI: 10.1002/hep.28754]
- 李瀚旻, 张六通, 邱幸凡, 梅家俊, 王平. 左归丸改善MSG-肝再生-大鼠肝肾精血亏虚证的作用机制研究. 湖北中医学院学报 2001; 3: 30-33
- 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 张六通, 邱幸凡. 左归丸对大鼠转化生长因子- α 、 β 及其受体表达的影响. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 307-308
- Li HM, Gao X, Yang ML, Mei JJ, Zhang LT, Qiu XF. Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation of TGF-beta1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate -liver regeneration rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2823-2826 [PMID: 15334678 DOI: 10.3748/wjg.v10.i19.2823]
- 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸针对性调节MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达. 中国中医基础医学杂志 2005; 11: 595-598
- 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴, 李晶津. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的研究. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2818-2822
- 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的分子机制研究. 中医杂志 2006; 47: 778-780
- 李瀚旻, 晏雪生, 罗建君, 李晶津, 高翔, 明安萍, 彭亚琴. 左归丸药物血清促进骨髓间质细胞转化为肝细胞的作用. 中国组织工程与临床康复 2007; 11: 5465-5468
- 李瀚旻, 桂文甲, 李晶津, 高翔, 晏雪生, 程湧. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关基因信号通路的影响. 中国组织工程研究 2008; 12: 6069-6073
- 高翔, 李瀚旻, 晏雪生. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝组织Wnt信号通路的影响. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 29-31
- 李瀚旻, 高翔, 晏雪生. 基于骨髓干细胞与肝组织细

- 胞共培养体系的左归丸血清药理学研究. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 3527-3532
- 39 宋红丽, 李瀚旻, 林立生, 高翔, 赵宾宾, 张军, 吴雨, 晏雪生, 肖玲. 地五养肝胶囊对肝肾精虚大鼠肝再生的影响. 中西医结合肝病杂志 2013; 23: 90-92
 - 40 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝病的基础及临床应用. 世界科学技术-中医药现代化 2013; 15: 1425-1428
 - 41 李瀚旻. 中医再生医学概论. 中华中医药学刊 2008; 26: 2309-2312
 - 42 武晓勇, 黄博, 冯变喜. 肝再生的分子机制研究进展. 中国医药科学 2012; 2: 64-66
 - 43 张爱民. 清热解毒利湿法治疗慢性重型肝炎的临床疗效及其作用机制探讨. 江西中医药 2012; 43: 23-27
 - 44 高媛, 陈桂敏, 梁振钰, 谢毅强. 细胞因子对肝纤维化影响的中医药研究进展. 海南医学 2013; 24: 111-113
 - 45 李艺, 马素平. TNF- α 、IL-6与乙肝的相关性研究及中医药对其的影响. 中医临床研究 2015; 7: 146-148
 - 46 Friedman SL. Hepatic fibrosis-overview. *Toxicology* 2008; 254: 120-129 [PMID: 18662740 DOI: 10.1016/j.tox.2008.06.013]
 - 47 Kordes C, Sawitz A, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, Häussinger D. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 410-417 [PMID: 17118341 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.11.029]
 - 48 李瀚旻. 从调控肝再生探讨肝纤维化的防治. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 992-994
 - 49 Shen X, Cheng S, Peng Y, Song H, Li H. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 418 [PMID: 25345787 DOI: 10.1186/1472-6882-14-418]
 - 50 程思思, 沈昕, 彭瑜, 李瀚旻. 地五养肝胶囊对肝纤维化大鼠肝组织EMT/MET的影响. 时珍国医国药 2015; 26: 826-829
 - 51 沈昕, 彭瑜, 程思思, 李瀚旻. 地五养肝胶囊对肝纤维化大鼠肝组织Hedgehog通路的调节作用. 中华中医药杂志 2015; 30: 2955-2957
 - 52 Dusabineza AC, Van Hul NK, Abarca-Quinones J, Starkel P, Najimi M, Leclercq IA. Participation of liver progenitor cells in liver regeneration: lack of evidence in the AAF/PH rat model. *Lab Invest* 2012; 92: 72-81 [PMID: 21912377 DOI: 10.1038/labinvest.2011.136]
 - 53 Dezső K, Papp V, Bugyik E, Hegyesi H, Sáfrány G, Bödör C, Nagy P, Paku S. Structural analysis of oval-cell-mediated liver regeneration in rats. *Hepatology* 2012; 56: 1457-1467 [PMID: 22419534 DOI: 10.1002/hep.25713]
 - 54 Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 552-560 [PMID: 19195056 DOI: 10.3748/wjg.15.552]
 - 55 Zhao BB, Li HM, Gao X, Ye ZH, Cheng SS. The herbal compound "diwu yanggan" modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 468303 [PMID: 25628749 DOI: 10.1155/2015/468303]
 - 56 Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 1805-1813 [PMID: 27655683 DOI: 10.18632/oncotarget.12101]
 - 57 Li HM. Microcirculation of liver cancer, microenvironment of liver regeneration, and the strategy of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 163-167 [PMID: 26919996 DOI: 10.1007/s11655-016-2460-y]
 - 58 李瀚旻. 基于“补肾生髓成肝”的肝癌三级预防方案的构建与应用. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 369-372
 - 59 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. 中西医结合肝病杂志 2012; 21: 385-389
 - 60 李瀚旻. 慢性肝病“肝肾精虚”证的客观量化标准. 世界科学技术-中医药现代化 2013; 15: 1429-1432
 - 61 李瀚旻. 肝硬化“虚积互生”的病机探讨. 中华中医药学刊 2015; 33: 2825-2827
 - 62 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196
 - 63 Li HM, Ye ZH, Zhang J, Gao X, Chen YM, Yao X, Gu JX, Zhan L, Ji Y, Xu JL, Zeng YH, Yang F, Xiao L, Sheng GG, Xin W, Long Q, Zhu QJ, Shi ZH, Ruan LG, Yang JY, Li CC, Wu HB, Chen SD, Luo XL. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention "tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment" for chronic hepatitis B-associated liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18458-18465 [PMID: 25561817 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18458]
 - 64 李瀚旻. 中医药调控肝再生的基础与临床. 第1版. 武汉: 华中科技大学出版社, 2016: 635-638

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

