

Pharmacological effects and molecular mechanisms of traditional Mongolian medicine formula against liver fibrosis

Runguo Xue¹ Zhiqiang Han²

1. Clinical Medical College Inner Mongolia University for Nationalities Tongliao, Inner Mongolia, 028000, China

2. Office of Drug Clinical Trial Institution Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities; Key Laboratory of Mongolian Pharmacology Health and Medical Science, Inner Mongolia Autonomous Region, Tongliao, Inner Mongolia, 028000, China

Abstract

As an important component of China's ethnic medicine, Mongolian medicine has a long history and a unique theoretical system, particularly forming a relatively systematic body of experience in the treatment of liver and gallbladder diseases. Liver fibrosis is a critical stage where multiple chronic liver diseases progress to cirrhosis or even liver cancer, and its reversal has become an important direction in liver disease prevention and treatment research. In recent years, increasing studies have explored the role of traditional Mongolian herbal formulas in combating liver fibrosis from the perspectives of modern pharmacology and molecular mechanisms, providing scientific evidence for their modern development. This paper systematically reviews the pathogenesis of liver fibrosis treated with Mongolian medicine, analyzing the intervention mechanisms of Mongolian herbal formulas through multiple aspects including inflammatory response, oxidative stress, activation of hepatic stellate cells, and cytokine regulation, offering clinical references.

Keywords

Mongolian medicine; liver fibrosis; molecular mechanism

蒙药传统方剂抗肝纤维化的药理作用与分子机制

薛润国¹ 韩志强²

1. 内蒙古民族大学临床医学院, 中国·内蒙古 通辽 028000

2. 内蒙古民族大学附属医院药物临床试验机构办公室; 内蒙古自治区医疗卫生蒙药药理学重点实验室, 内蒙古 通辽 028000

摘要

蒙药作为中国民族医药的重要组成部分, 历史悠久, 理论体系独特, 尤其在肝胆病治疗方面形成了较为系统的经验。肝纤维化是多种慢性肝病进展为肝硬化乃至肝癌的关键阶段, 其逆转已成为肝病防治研究的重要方向。近年来, 越来越多的研究从现代药理与分子机制角度探讨蒙药传统方剂在抗肝纤维化中的作用, 为其现代化开发提供了科学依据。本文系统梳理了蒙药治疗肝纤维化的发病机制, 从炎症反应、氧化应激、肝星状细胞激活、细胞因子调控等多个环节分析蒙药方剂的干预机制, 以供临床参考。

关键词

蒙药; 肝纤维化; 分子机制

1 引言

肝纤维化是指由于慢性肝损伤引起的肝实质细胞坏死与炎症反应, 进而促使肝星状细胞 (HSC) 活化、胶原蛋白

异常沉积及细胞外基质 (ECM) 过度生成的病理过程^[1,2], 并逐步地演变为肝硬化甚至肝细胞癌, 成为肝病死亡的主要原因^[1,3]。目前, 尚缺乏特异性强、副作用低、长期可用的抗肝纤维化药物, 亟须从传统医学中挖掘潜力治疗资源。

近年来研究的蒙药古日古木-13味丸、色日古德、德都红花-7味散、额力根-II号、红花清肝十三味、地格达-4味汤、七味清肝散、肋柱花、醋浸甘草、给旺-9^[4]等众多传统方剂被发现具有显著抗肝纤维化作用, 并在分子层面展现出多靶点、多途径干预优势。

本文将以肝纤维化的发病机制为切入点, 系统分析蒙药传统方剂在抗纤维化方面的药理作用, 探讨其作用机制及潜在分子靶标, 并评述其研究现状与发展前景, 以期为民

【课题项目】内蒙古自治区自然科学基金项目 (2024LHM S08044)。

【作者简介】薛润国 (1980-), 男, 中国河北承德人, 医学硕士, 副主任医师, 从事蒙药治疗肝纤维化的研究。

【作者简介】韩志强 (1980-), 男, 中国内蒙古通辽人, 蒙古族, 主任医师, 医学硕士, 从事蒙药复方制剂药效机制与药效物质基础研究。

医药融入现代医学提供理论支撑和实践路径。

2 肝纤维化的发病机制与治疗靶点

2.1 肝星状细胞活化与细胞外基质沉积

肝星状细胞(HSC)是肝纤维化过程中最关键的效应细胞。处于静息状态的HSC主要参与维生素A代谢,一旦受到炎症因子或损伤等多种单一信号的刺激或综合因素,激活HSC并转化为成纤维细胞,产生过量的胶原蛋白和其他基质蛋白,形成纤维化区域,最终导致肝纤维化进展^[5]。因此,抑制HSC活化与ECM生成成为当前抗肝纤维化药物研发的核心策略。当外源性及内源性因素等对肝组织造成慢性损伤、肝细胞死亡和肝组织修复反应时,静态HSC激活细胞因子分泌在周围肝巨噬细胞,肝窦内皮细胞,肝细胞,血小板,免疫细胞。纤维生长因子主要是血小板源生长因子、转化生长因子 β 1、表皮生长因子等,均可导致HSC活化^[6]。

2.2 氧化应激与炎症反应的协同损伤

在肝纤维化早期,慢性炎症反应贯穿始终。炎症细胞如Kupffer细胞、T细胞等激活后释放IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,加重肝组织损伤并激活HSC^[7],这些ECM分子包括胶原、纤维连接蛋白、弹性蛋白等,它们聚集在肝脏的受损区域,形成肝纤维化的疤痕。肝纤维化时,ECM降解酶如基质金属蛋白酶(MMPs)和组织纤溶酶原激活物(tPA)等表达受到抑制,导致ECM的降解减少,进一步加剧了纤维化的程度。MMP和基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)之间的动态平衡在机体维持内环境稳态上起到重要作用^[8]。

同时,细胞因子可诱导活性氧(ROS)过量产生,导致脂质过氧化、线粒体功能障碍和DNA损伤,形成恶性循环。氧化应激也通过Nrf2/HO-1信号通路调控抗氧化酶表达,成为调节肝内稳态的潜在靶点^[9]。多项研究表明,缓解氧化应激、抑制炎症因子释放、阻断ROS产生路径均可有效减轻肝纤维化程度^[10]。因此,具有抗氧化与抗炎作用的天然药物在纤维化治疗中具有独特优势。

2.3 免疫失衡与肝细胞凋亡机制

肝纤维化亦涉及体液与细胞免疫的多重调控。研究发现,Th17/Treg失衡、巨噬细胞极化失调均可加重肝脏炎症与组织纤维化^[11]。程序性细胞死亡在肝纤维化的发生发展种起到重要作用。其分为三种类型:细胞焦亡、铁死亡和细胞凋亡^[12]。细胞凋亡及细胞焦亡研究基础上,铁死亡与肝纤维化的研究的成为新的热点。铁死亡是指在铁依赖性氧化应激的作用下,细胞内产生大量ROS,导致细胞膜损伤和细胞死亡。通过GPX4/GSH代谢途径的药物可致GPX4过表达,清除ROS抑制铁死亡发生^[13,14]。铁死亡诱导剂Erastin能够抑制XC系统使得还原型谷胱甘肽(GSH)/氧化型谷胱甘肽(GSSG)的消耗速度减慢,导致ROS积累,增加纤维基因表达并诱导肌成纤维细胞形成^[15,16]。因此,从免疫调节角度干预肝纤维化,或通过抑制凋亡信号传导来阻

断肝组织结构破坏,正成为治疗研究的重要方向之一。

3 蒙药抗肝纤维化的分子机制

在蒙医学理论体系中,肝脏被视为精微物质生发与滋养的核心器官,与心肺、脾、肾共同构成五脏系统。其本质为火源精微的调控中枢,主导体温维持功能,在五源属性中归为火源范畴。肝脏不仅是血液与希拉(蒙医理论中的三根之一)的存驻之所,更是变色希拉的特异性定位器官。

从病理机制来看,肝脏的功能活动主要受希拉支配,这一特性使其兼具正常希拉的稳定栖居地与异常希拉的传导通道双重角色。当肝脏发生病变时,往往与希拉邪气的侵袭或复合型希拉失调密切相关。这种病理关联性源于肝脏作为希拉依存部位的固有属性,以及其作为病变传播途径的特殊功能,最终易导致血-希拉协同紊乱的典型证候而损伤肝脏^[17,18]。

通过现代药理研究发现,蒙药蓝盆花、古日古木-13、额力根-7等具有抗氧化、抗炎、免疫调节作用的成分,能够从多层次干预肝纤维化形成。其协同作用明显,药效稳定,具有良好的转化潜力^[19]。在分子机制方面,蒙药方剂通过多种途径发挥抗肝纤维化作用。主要有抗炎抗氧化、调节信号通路、调节免疫与凋亡信号等内容。

3.1 抗氧化与抗炎因子的联动调节

氧化应激与炎症反应在肝纤维化形成中起到相辅相成的作用。蒙药古日古木-13是蒙医传统验方,在抗氧化、清除氧自由基方面有较好临床的功效,可改善肝代谢,常用于肝纤维化的蒙医治疗。李岚等^[20]的实验结果验证了蒙药古日古木-13对小鼠肝损伤模型的影响,与模型组比较,古日古木-13组SOD显著升高,一氧化氮(NO)、MDA降低,表明古日古木-13可能通过抑制NO生成而保护肝组织。额力根-7为蒙医经典复方,具有较好抗氧化、清除自由基的能力。该方可提高动物体内SOD水平并减少MDA水平,发挥抗氧化作用而延缓肝纤维化进程^[21]。韩志强等^[22]研究发现蒙药德都红花-7味散可致肝组织SOD活性明显升高,MDA含量明显降低,肝线粒体Na⁺-K⁺-ATP酶活性明显升高,故通过抗脂质过氧化,保护肝线粒体能量代谢,发挥保护CC14所致慢性肝损伤。这些研究表明,蒙药方剂能够有效中断肝纤维化的早期进程,防止肝组织的持续损伤。

3.2 信号通路调控

近年来研究发现蒙药可以通过多种信号通路发挥治疗肝纤维化作用。赵晓璐^[23]等研究发现蒙药蓝盆花总黄酮提取物引起肝组织 α -SMA、collagen I、ITGB4/FAK/p38信号通路相关的mRNA及蛋白表达显著下降,可显著抑制肝纤维化进展,其调控机制可能与ITGB4/FAK/p38信号通路有关。李莎等^[24]研究发现蒙药古日古木-13可降低肝纤维化小鼠血清中TNF- α 和IFN- γ 水平,降低肝组织中STAT1、p-STAT1、VCAM-1蛋白表达量,对肝脏具有保护作用,其机制可能与INF- γ /STAT1/VCAM-1信号通路相关。

戈宏焱等 [25] 研究显示蒙药清肝九味散对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠一般状态有改善作用, 并通过调节 MMPs/TIMPs 体系促进 ECM 降解, 其抗肝纤维化机制可能与抑制 Raf/MEK/ERK 信号通路有关。包书因等 [26] 研究对于 T2DM 和 NAFLD 的治疗发现, 蒙药可通过脂质敏感核受体 (FXR 和 LXR) 激活 P2X7R/NLRP3/NF- κ B 炎症通路, 成为治疗 T2DM-NAFLD 的新靶点。可以看出, 蒙药可以通过多种信号通路机制调节肝脏内 ECM 的过度沉积, 进而阻止肝纤维化发展并治疗肝脏疾病。

3.3 免疫与凋亡信号的协同干预

肝纤维化的进展不仅涉及局部肝脏损伤, 还与全身免疫失调密切相关。在肝纤维化的发展过程中, 经常会发现大量经历凋亡的肝细胞。某些细胞凋亡相关的蛋白通过激活细胞凋亡途径, 促进了肝纤维化的发生和发展 [27]。蒙药方剂通过调节免疫细胞的平衡, 减轻免疫介导的炎症损伤。薛兰等 [28] 研究发现德都红花-7 味散能使肝纤维化大鼠肝组织中央静脉、汇管区周围及肝实质内肝细胞颗粒变性减轻, 免疫组织化学染色结果显示抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-x 表达升高, 能够明显减轻慢性肝损伤。韩晓静等 [29] 研究发现讨蒙药色日古德 (长松萝) 正丁醇萃取部位治疗组大鼠肝组织有明显的 Bcl-2 蛋白表达, 对 D-GalN 诱导的肝损伤具有保护作用。蒙药在对抗肝纤维化的过程中, 展现出了其独特的细胞凋亡与抗氧化的调控机制。

4 发展路径与研究展望

尽管蒙药方剂在抗肝纤维化领域展现出良好的治疗前景, 但目前的研究多集中于体外实验和动物模型, 缺乏大样本的临床试验数据, 限制了其在现代医疗体系中的认知度。未来, 建议通过开展多中心、双盲、对照的临床试验, 评估蒙药方剂在不同肝纤维化阶段的疗效与安全性。此外, 借助现代化的药物筛选技术和分子生物学工具, 应进一步深入研究蒙药方剂中的活性成分, 探索其多靶点、多通路的干预作用, 为其产业化转化奠定基础。

参考文献

[1] 何迪等, 肝纤维化病因与机制研究进展. 昆明医科大学学报, 2022. 43(11): 第165-171页.

[2] Khanam, A., P.G. Saleeb and S. Kottlil, Pathophysiology and Treatment Options for Hepatic Fibrosis: Can It Be Completely Cured? Cells, 2021. 10(5).

[3] Chang, M.L. and S.S. Yang, Metabolic Signature of Hepatic Fibrosis: From Individual Pathways to Systems Biology. Cells, 2019. 8(11).

[4] 薛润国, 李志群与韩志强, 蒙药治疗肝纤维化机制的研究进展. 医学综述, 2024. 30(16): 第1921-1926页.

[5] 李妍与陆伦根, 肝纤维化的分子基础与临床诊治现状. 临床肝胆病杂志, 2018. 34(01): 第12-15页.

[6] Puche, J.E., Y. Saiman and S.L. Friedman, Hepatic stellate cells

and liver fibrosis. Compr Physiol, 2013. 3(4): p. 1473-92.

[7] Hammerich, L. and F. Tacke, Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023. 20(10): p. 633-646.

[8] 苏静与胡以平, 肝纤维化发生及逆转途径的研究进展. 癌变·畸变·突变, 2022. 34(03): 第242-246页.

[9] Li, N., et al., The NRF-2/HO-1 Signaling Pathway: A Promising Therapeutic Target for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. J Inflamm Res, 2024. 17: p. 8061-8083.

[10] Sharma, S., D. Le Guillou and J.Y. Chen, Cellular stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023. 20(10): p. 662-678.

[11] Thomas, R., S. Qiao and X. Yang, Th17/Treg Imbalance: Implications in Lung Inflammatory Diseases. Int J Mol Sci, 2023. 24(5).

[12] 王玉鑫与宋红丽, 铁死亡与肝纤维化. 实用器官移植电子杂志, 2023. 11(03): 第284-288页.

[13] Lu, D., et al., ENO3 promoted the progression of NASH by negatively regulating ferroptosis via elevation of GPX4 expression and lipid accumulation. Ann Transl Med, 2021. 9(8): p. 661.

[14] 沈炎等, 细胞死亡机制在肝纤维化中的研究进展. 中西医结合肝病杂志, 2023. 33(05): 第456-459页.

[15] Yang, W.S., et al., Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. Cell, 2014. 156(1-2): p. 317-331.

[16] Du K, et al., Inhibiting xCT/SLC7A11 induces ferroptosis of myofibroblastic hepatic stellate cells but exacerbates chronic liver injury. Liver Int, 2021. 41(9): p. 2214-2227.

[17] 策苏荣扎布, 蒙医内科学. 第7卷. 1999. 320-322.

[18] 巴德日夫与李杰, 蒙古学百科全书. 2012: 内蒙古人民出版社. 80-82.

[19] 戈宏焱与王安庆, 蒙药治疗肝纤维化的研究现状. 中国临床药理学杂志, 2018. 34(21): 第2572-2575页.

[20] 颜羽昕等, 蒙药蓝盆花抑制肝星状细胞增殖的作用及机制初探. 临床肝胆病杂志, 2023. 39(06): 第1351-1357页.

[21] 颜羽昕等, 蒙药额力根-7对肝纤维化的改善作用及机制研究. 中国药房, 2021. 32(23): 第2832-2838页.

[22] 韩志强等, 蒙药德都红花-7味散对慢性肝损伤大鼠肝线粒体能量代谢的影响. 中国实验方剂学杂志, 2013. 19(05): 第270-273页.

[23] 赵晓璐等, 基于ITGB4/FAK/p38信号通路蒙药蓝盆花总黄酮提取物体内外抗肝纤维化的作用研究. 医学研究杂志, 2023. 52(08): 第55-62页.

[24] 李莎等, 蒙药古日古木对自身免疫性肝炎INF- γ /STAT1通路的作用. 科学技术与工程, 2021. 21(30): 第12838-12844页.

[25] 戈宏焱与王安庆, 清肝九味散对肝纤维化大鼠Raf/MEK/ERK信号通路的影响. 中国中西医结合杂志, 2021. 41(07): 第848-854页.

[26] Bao, S., et al., Mongolian medicine in treating type 2 diabetes mellitus combined with nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXR-mediated P2X7R/NLRP3/NF- κ B pathway activation. Chinese Herbal Medicines, 2022. 14(03): p. 367-375.