

ICS **, ***, **
C**



专家共识

T/CACM *****—20**

中医软肝疗法专家共识

Chinese medicine soft liver therapy expert consensus

(文件类型：草案)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前言	1
引言	2
1 范围	3
2 术语和定义	3
3 中医软肝疗法的应用对象	3
3.1 中医软肝疗法的应用对象	3
3.2 肝纤维化的发生机制	3
3.3 肝纤维化的中医认识	4
3.4 肝纤维化的诊断标准	4
4 中医软肝疗法的使用形式	5
5 中医软肝疗法的临床应用	5
5.1 疏肝理气	5
5.2 益气健脾	6
5.3 清热利湿	7
5.4 活血化瘀	8
5.5 补益肝肾	9
5.6 中成药	10
附录A 专家组人员与单位	

前言

本共识按照GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分:标准化文件的结构和起草》规定的规则起草。

本共识由中华中医药学会肝胆病分会提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位:中国中医科学院西苑医院、首都医科大学附属北京地坛医院、上海中医药大学附属曙光医院、河南中医院大学第一附属医院、湖南中医药大学第一附属医院、陕西中医药大学附属医院、辽宁中医药大学附属医院、中国中医科学院中医基础研究所。

本共识主要起草人:郭朋、王宪波、高月求、赵文霞、孙克伟、常占杰、卢秉久、王志国、赵汉青、陈艳、王晓静。

引言

肝纤维化是不同病因引起的肝病慢性化后共有的病理改变,表现为肝组织内细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的异常沉积,导致肝脏结构或(和)功能异常,是慢性肝病难以彻底治愈并向肝硬化不断进展的主要原因^[1]。由于早期症状的隐匿性,慢性肝病与肝硬化的患病率一直被低估。流行病学统计显示^[2-3],2017年全球约有15亿慢性肝病患者,以非酒精性脂肪性肝病(60%),慢性乙型肝炎病毒感染(29%)、慢性丙型肝炎病毒感染(9%)、酒精性肝病(2%)的占比最高。中国是慢性肝病高流行区,约有超五分之一的人口受到某一种肝脏疾病的困扰。减少慢性肝病的患病人数,防止慢性肝病进一步进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌,降低相关疾病死亡率是肝病防治领域的重要目标。要实现这样的目标,不仅需要降低新发疾病的发生率,更需要加强对现有疾病的科学防治。“肝纤维化甚至一定程度的肝硬化是可以逆转的”^[4]这一研究结果的发现,使抗肝纤维化治疗在慢性肝病的防治管理中受到前所未有的重视与肯定。尽管过去几十年间,国内外学者已对肝纤维化的发生机制做了大量的探索并取得部分成果,但是,肝纤维化的发生是肝损伤后机体整体参与的修复反应,涉及多种细胞、细胞因子和信号传导通路,这导致针对单一靶标研发的药物在临床很难奏效,特异性的、有效的抗肝纤维化策略仍是现代肝病治疗领域的一个挑战。

中医药抗肝纤维化是中医药防治慢性肝病的特色优势,其疗效已获得中西医学界的一致肯定^[5]。“软肝”治疗是中医药抗肝纤维化传统的治疗理念。大量的,长期的临床实践及循证证据表明中医药软肝治疗对慢性肝病、肝纤维化、肝硬化具有良好的临床疗效,但目前缺乏对其渊源、内涵、临床应用的系统梳理。据此,我们组织肝病领域的权威专家,检索国内外公开发表的研究文献,并结合中医药理论知识和临床经验,编写这份具有循证医学证据的《中医软肝疗法专家共识》(以下简称“本共识”),旨在确立软肝疗法的定义和内涵,规范其具体应用,进一步促进软肝疗法的发展和临床应用。

本共识提及的证据和推荐意见基本按照GRADE系统修订(表1)。

表1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

证据质量	描述
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低或非常低(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果
推荐强度等级	
强(1)	明显显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

本共识制定过程中,所有参与制定的共识组成员均正式签署了“利益冲突声明书”,声明“无利益冲突”,且已在正式工作开始前公开了利益声明和评价结果,为此不会成为本共识制定的偏倚来源。

中医软肝疗法专家共识

1 范围

本共识规定了中医软肝疗法的术语和定义、应用对象、使用形式和临床辨证应用。

本共识适用于所有病因导致的慢性肝病伴有明确肝纤维化改变患者，包括慢性肝病肝纤维化期与肝硬化期。

本共识适用于综合医院中医科、中西医结合科，中医院肝病科、消化科，肝病专科医院，基层医院等相关科室临床医师使用。

2 术语和定义

中医“软肝”疗法是中医药治疗慢性肝病的基本治法，是指辨证运用疏肝理气、益气健脾、清热利湿、活血化瘀、补益肝肾等治法减轻肝脏炎症，抑制肝纤维化进展，改善甚至逆转肝纤维化、肝硬化病理状态，促进肝脏组织结构和功能恢复的治疗方法。

“软肝”疗法是中医药在肝系疾病中应用的传统疗法。“软”者，柔也，《灵枢·经脉》有云：“脉不荣则肌肉软，肌肉软则舌萎，人中满”，意喻柔软，不坚实之意，亦通“熨”字。《素问·至真要大论》言：“坚者熨之”，提出对表现为坚实的症状要用软法治疗。清代《石室秘录》中明确记载：“软治者，病有坚劲而不肯轻易散者，当用软治。如人生块于胸中，积痞于腹内是也。法用药以软之。”该书首次将“软治”概念上升为专有治法名词，是“软肝”疗法的理论源头。建国后，随着中西医结合的不断深入，以赵绍琴“软肝缩脾汤”、姜春华“软肝汤”、邓铁涛“软肝煎”为代表的多张处方，在治疗肝硬化、肝纤维化等病症的研究中被证实确有疗效，“软肝”疗法成为了中医临床实践中的治疗理念，具有重要的临床价值。

3 中医软肝疗法的应用对象

3.1 中医软肝疗法的应用对象

中医软肝疗法适用于所有病因导致的慢性肝病伴有明确肝纤维化改变患者，包括慢性肝病肝纤维化期与肝硬化期。

3.2 肝纤维化的发生机制

ECM 发生总量与成分的重大变化，在肝脏内异常沉积，逐渐破坏肝脏正常的生理结构，是肝纤维化最直观的病理表现^[6-7]。肝纤维化，实际上是 ECM 合成与降解稳态失衡的结果。活化的肝星状细胞（Hepatic stellate cell, HSC）是合成 ECM 各成分的主要细胞，也是调节基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)和组织金属蛋白酶抑制剂(Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)表达进而抑制 ECM 降解的主要细胞。现阶段的研究普遍认为 HSC 活化是肝纤维化病理改变的中心环节^[8]。HSC 活化分为启动阶段和持续激活阶

段 2 个阶段。

启动阶段：由于肝炎病毒、酒精、药物或毒物、代谢或遗传、免疫紊乱、胆汁淤积、血吸虫等多种损伤因子的长期刺激，传递生物信号，促使 HSC 发生细胞表型及基因表型的改变，由非增殖性、静息状态活化成为具有高增殖性、成纤维性和收缩性的肌成纤维细胞（Myofibroblast, MFB）^[9-10]。

持续激活阶段：MFB 不仅大量合成 ECM，调节 MMPs 和 TIMPs 的表达，促进 ECM 的异常沉积，还会形成以自身自分泌和旁分泌为轴心的循环体系，一方面维持 MFB 高增殖性、成纤维性和收缩性的状态，另一方面激活更多静息状态的 HSC 活化，使肝脏内可合成 ECM 的细胞数量大量增加，促进肝纤维化的快速发展。这种循环体系，也是肝纤维化难以被彻底阻断甚至逆转的关键因素，因为即使促使肝纤维化发生的始动因素已经不再存在，只要还有活化的 HSC，纤维化过程仍然能持续向前发展。

HSC 的自分泌和旁分泌维持 HSC 的持续激活，这一现代肝纤维化持续发展的机制，也是中医药软肝疗法不单针对病因，也针对肝纤维化全过程多因素、多途径、多靶点治疗有效性的理论基础。

3.3 肝纤维化的中医认识

肝纤维化是现代医学的病理概念，直到 20 世纪 50 年代，中医才开始对肝纤维化进行系统的探索。包括^[11]：①基于对肝纤维化病因和病变结果的认识，参照“癥积”、“胁痛”等中医病证辨证论治的临床探索阶段；②对代表性中药或方剂（如强肝软坚汤、丹参、桃仁及其提取物、葫芦素 B、齐墩果酸、甘草甜素、汉防己甲素等）的抗肝纤维化作用进行实验验证阶段；③20 世纪 90 年代以后的新药临床试验与作用机制研究阶段。历经半个世纪的发展，在肝纤维化的因、机、证、治等方面，现代中医形成了一定共识，先后于 2006 年至 2019 年间制定了肝纤维化中西医结合诊疗的多版指南。

传统中医学文献上并没有“肝纤维化”这一病名，既往据古籍对相关疾病病因、病机、症状的描述记载，多将其纳入“黄疸”、“胁痛”、“臌胀”、“肝积”、“积聚”等疾病范畴，根据其因、机、证、治的进一步认识，现阶段大多医家认为“肝积”是与肝纤维化内涵最接近的病名^[12-13]，隶属于“积聚”范畴。最新的中西医治疗指南指出^[14]，肝纤维化虽原发病因各异，但均属于正虚邪盛，邪毒久稽，以致肝络受损，积聚内生，临床多见肝胆湿热、肝郁脾虚、肝肾阴虚、瘀血阻络等不同的证候类型。基于循证医学的数据统计^[15]，肝纤维化的临床证型以瘀血互结证（26.54%）、肝郁脾虚证（21.54%）、湿热瘀阻证（14.04%）、肝肾阴虚证（12.88%）、肝气郁结证（8.27%）、脾肾两虚证（4.23%）、痰湿内蕴证（3.08%）、气血亏虚证（2.5%）、热毒瘀滞证（2.31%）、气虚血瘀证（2.31%）、脾肾阳虚证（2.31%）等为主。治疗上也多倡导活血化瘀、清热利湿、软坚散结、疏肝健脾、调肝补肾等多法辨证使用^[15-18]。

3.4 肝纤维化的诊断标准

参考《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》^[14]，《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)》^[19]的建议，慢性肝病有下列情况中任意一项者，可明确诊断为肝纤维化：①肝组织切片苏木精-伊红染色、Masson三色染色、天狼猩红染色和(或)网状纤维染色，光镜下可观察到纤维组织不同程度的增生。②瞬时弹性成像(Transient elastography, TE)检测：慢性乙型肝炎患者，胆红素正常，ALT<5×ULN者，肝脏硬度值(Liver stiffness measurement, LSM) 12.4kPa考虑进展期肝纤维化(1×ULN<ALT<2×ULN时为10.6kPa)，LSM 9.4kPa考虑显著肝纤维化，LSM<7.4kPa排除进展期肝纤维化，在7.4~9.4kPa者，如无法确定临床决策，可以考虑肝穿刺活组织学检查，胆红素异常者应进行动态评估；胆红素、ALT均正常者，LSM 9.0kPa考虑进展期肝纤维化，LSM<6.0kPa排除进展期肝纤维化。慢性丙型肝炎患者，LSM<10.0kPa可排除肝硬化，LSM<7.3 kPa排除进展期肝纤维化，目前尚缺乏进展期肝纤维化，显著肝纤维化可靠诊断界值。非酒精性脂肪性肝病患者，LSM 11.0kPa考虑进展期肝纤维化，LSM<8.0kPa排除进展期肝纤维化。酒精性肝病患者，LSM<12.5kPa排除肝硬化，LSM<9.5 kPa排除进展期肝纤维化。自身免疫性肝炎肝纤维化诊断界值参考ALT<2×ULN的慢性乙型肝炎诊断。③磁共振弹性成像(Magnetic resonance elastography, MRE)检测≥2.93kPa。④腹部超声提示：肝包膜粗糙，回声增密、增粗、增强且分布不均匀或呈网络状，血管走向不清等，或见门脉内径增宽、脾脏增厚等。

4 中医软肝疗法的使用形式

①中药汤剂治疗：由门诊或住院医师参考共识辨证开具，可于基础方上酌情加减，需要在1-4周内定期随诊，一般疗程为6个月以上。

②中成药治疗：由门诊或住院医师参考共识辨证开具，需注意部分中成药药品说明书中并无肝纤维化相关适应症，此时应根据中成药的功效辨证应用。一般疗程为3-6个月。

5 中医软肝疗法的临床应用

5.1 疏肝理气

肝具“风木”之性，专司疏泄，主司一身之气通内外，连上下，旁及中州，升降出入，无所不至，其性喜条达，恶抑郁。举凡疫疠、热毒、六淫、情志或痰瘀等病理产物损及肝脏，必首累气机，导致肝失疏泄，肝气郁结，故慢性肝病中多见两胁不适，脘腹胀满，纳呆等肝郁气滞之证。临床治疗多首理气机，以恢复肝脏的生理特性为要，即遵《素问·六元正纪大论》“木郁达之”之旨，疏肝解郁、行气导滞。

临床应用时需注意疏肝理气之品大多辛散香燥，然肝脏性喜柔润而恶辛燥，故治疗时不宜一味追求疏肝，更应注重“舒”肝，忌燥求润。临床应用疏肝处方，宜用药清灵，不伤正气，还可酌选枸杞、白芍、木瓜、沙参、当归、麦冬等育阴柔肝之品，制约疏肝药之燥性，以免耗伤阴血。此正如叶天士所言“肝为刚脏，非柔润不能调和”。

适用人群：肝纤维化、早期或代偿期肝硬化以肝郁气滞症状为最突出表现者，症见胁肋胀满疼痛，走窜不定，情绪抑郁，喜善太息或性情急躁易怒，舌淡苔薄，脉弦。

推荐方剂：柴胡疏肝散（柴胡 12g，陈皮 12g，川芎 9g，香附 9g，枳壳 9g，白芍 9g，甘草 3g）。

推荐意见：强推荐使用柴胡疏肝散（B，1）。

临床研究发现^[20-24]，柴胡疏肝散可以显著降低肝纤维化患者丙氨酸基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（Aspartate aminotransferase, AST）、 γ -谷氨酰转肽酶（ γ -Glutamyl transpeptidase, γ -GGT）水平，提高血清白/球蛋白比值，降低血清透明质酸酶（Hyaluronidase, HA）、层粘连蛋白（Laminin, LN）、III 型前胶原（Procollagen III, PCIII）、IV 型胶原（Collagen IV, IV-C）等肝纤维化相关指标，改善患者超声门静脉直径和脾脏指数，提示柴胡疏肝散具有明显的保肝降酶、抗纤维化的作用。动物研究发现^[25-28]，柴胡疏肝散可以显著改善肝纤维化大鼠肝组织病理表现，降低血清肝酶学指标（ALT、AST）和纤维化指标（HA、PCIII、IV-C），改善超声弹性成像肝纤维化指标，并可以显著降低肝组织中与肝纤维化病理进展密切相关的转化生长因子- β 1（Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1）、 α -平滑肌肌动蛋白（ α -Smooth muscle actin, α -SMA）等基因或蛋白的表达。因此，有关柴胡疏肝散的具体抗肝纤维化机制，大多研究认为与 TGF- β 1 介导的相关信号通路密切相关。研究发现^[29]，柴胡疏肝散可以下调 TGF- β 1、p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 Mitogen activated protein kinase, p38MAPK）和 α -SMA 蛋白的表达，使 MMP-9 蛋白表达显著增强，TIMP-1 蛋白表达显著减弱，极有可能是通过 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路参与肝纤维化的调节。还有研究发现^[30]，柴胡疏肝散的抗肝纤维化作用，可能与其干预 TGF- β 1/Smad 信号通路，抑制胶原合成与沉积有关。

5.2 益气健脾

肝与脾，乃相助为理之脏。于脾脏而言，肝气疏泄，协调脾升胃降，可资脾胃健运；肝内寄相火，可借火生土，助脾胃腐熟水谷；于肝脏而言，脾升胃降，纳运如常，方可化气生血，输送于肝，濡润其刚强之性，此即“肝木疏土，脾土营木，土得木而达之，木赖土以培之”之意。故有《金匱要略》有云，“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，提醒凡治肝之病，未见脾胃损伤者，当先安中州，以防木旺侮土，若素体脾虚之人，或疾病进展，已有肝病传脾之象者，更应健脾益气，以遏制土虚木乘之势。

肝纤维化隶属“积聚门”，《诸病源候论·虚劳积聚候》中指出：“虚劳之人，阴阳伤损，血气凝涩，不能宣通经络，故积聚于内”，提示肝纤维化“因虚生积”的发病机制，《景岳全书·积聚》也指出：“凡脾肾不足及虚弱失调之人，多有积聚之病”，强调脾胃健运，正气充足对积聚类疾病的重要意义。《卫生宝鉴》中进一步提到：“善治者，当先补虚，使血气壮积自消，先调其中，使能饮食，是其本也”，张锡纯也指出：“欲治肝者，原当升脾降胃，培养中宫，俾中宫气化敦厚，以听肝木自理”，均是全“养正则积自除”之旨。

适用人群：①肝纤维化、早期或代偿期肝硬化以脾气虚症状为最突出表现者，症见胁痛，纳呆，脘腹胀满，食后为甚，神疲乏力，肢体倦怠，大便不实或溏泻，面色萎黄，舌淡苔白，

脉沉弦。②肝纤维化、早期或代偿期肝硬化以肝郁脾虚症状为最突出表现者，症见胁肋胀满疼痛，胸闷善太息，纳食减少，神疲乏力，精神抑郁或性情急躁，脘腹痞闷，面色萎黄，大便不实或溏泻，舌质淡有齿痕，苔白，脉沉弦。

推荐方剂：脾气虚者宜用四君子汤（人参 9g，炒白术 9g，茯苓 9g，炙甘草 6g）；肝郁脾虚者宜用逍遥散（柴胡 12g，白芍 12g，茯苓 12g，白术 12g，当归 12g，甘草 6g）。

推荐意见：强推荐使用四君子汤（C，1）；强推荐使用逍遥散（B，1）。

研究发现^[31]，益气法在下调 TGF- β 1 表达方面作用尤为突出，可能通过调节免疫，改变细胞因子活性，阻止 HSC 活化等多方面抑制肝纤维化发展。四君子汤加减在临床应用中证实可以显著改善患者血清肝纤维化指标（HA，PCIII，IV-C，LN）^[32-33]，其君药人参乃补气之佳品。人参的有效成分之一人参总皂苷被证实可以下调肝纤维化小鼠结缔组织生长因子（Connective tissue growth factor，CTGF）、TGF- β 1 蛋白表达以延缓纤维化进程，并可以降低小鼠的氧化应激反应^[34]；另一有效成分人参皂苷 Rg1 可以降低非酒精性脂肪性肝病肝纤维化小鼠肝组织 α -SMA、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、TGF- β 1、磷酸化 Smad3、Wnt3a、 β -连环蛋白（ β -catenin）蛋白表达水平，推测其可能通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路、Wnt/ β -catenin 通路发挥抗肝纤维化作用^[35]。

研究证实^[36-37]，逍遥散可以显著降低肝郁脾虚型乙肝肝纤维化患者血清 AST、ALT、总胆红素（Total bilirubin，TBIL）、PCIII、LN、HA、IV-C 水平和 LSM 值，还可以减小肝脏门、脾静脉内径和脾脏厚度，改善患者腹部超声影像的功效。动物实验中发现^[38]，逍遥散能显著改善肝纤维化模型大鼠肝功能和血清肝纤维化指标，降低肝组织中 TGF- β 1 及血小板衍生生长因子（Platelet derived growth factor，PDGF）蛋白表达水平，参与肝纤维化机制的调节。也有研究认为^[39]逍遥散的具体抗肝纤维化机制与抑制胶原纤维蛋白的合成与分泌，清除自由基，减少脂质过氧化，促进肝细胞再生，加快肝细胞修复有关。

5.3 清热利湿

肝炎病毒、酒毒、药毒、脂毒、虫毒是我国最常见的肝纤维化致病因素。无论是性情猛烈的肝炎病毒、药毒、虫毒直入机体，熏蒸肝胆，还是饮食不节，嗜食肥甘辛辣醇酒之品，郁遏脾胃，积湿生热，累及肝胆，抑或是肝病日久，瘀血积久蕴热，湿热淤积肝胆，均可引发湿热熏蒸肝胆之象，因此在肝纤维化发展过程中，常出现湿热为患的临床表现。湿热之邪缠绵难解，阻碍气机运行，湿热蕴藉，炼液成痰，痰热瘀血互结，病情愈发缠绵，是导致肝纤维化病症胶结难解甚至不断加重的关键因素，临床治疗宜清热利湿，使肝胆湿热之邪，有出路可去。

然而清热利湿之品多为苦寒之物，易伤脾阳，故治疗不能一味讲究苦寒通下，还应酌情配伍健运脾胃之品，助水湿运化才是长远之计，临床可选用白术、茯苓、党参、黄芪配伍。

适用人群：肝纤维化、早期或代偿期肝硬化以肝胆湿热症状为最突出表现者，可合并急性炎症。症见胁胀或痛，口干苦或口臭，胸闷脘痞，渴不欲饮，纳呆、心烦易怒，或有身目

发黄，黄色鲜明，小便黄赤，大便黏滞秽臭或干结，舌质红，苔黄腻，脉弦数或弦滑数。

推荐方剂：茵陈蒿汤（茵陈蒿 18g，栀子 9g，大黄 6g）。

推荐意见：强推荐使用茵陈蒿汤（C，1）。

临床研究证实^[40]，加味茵陈蒿汤可以有效降低熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎患者血清碱性磷酸酶（Alkaline phosphatase, ALP）、 γ -GGT、HA 水平，降低患者肝脏 LSM 值，提示加味茵陈蒿汤具有一定的抗肝纤维化作用，并根据测定的患者血清 TGF- β 1、Smad3 水平降低推测药物作用机制可能与调节 TGF- β 1/Smad3 途径相关。多项动物实验证实^[41-43]，二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化模型在其形成期的病机以“湿(瘀)热内蕴”为主，使用茵陈蒿汤干预后，可以显著改善肝组织病理，降低血清 ALT、AST、 γ -GGT、HA、LN、IV-C 及 III 型前胶原氨基端肽（Procollagen III N-terminal peptide, PIII NP）水平及肝组织羟脯氨酸（Hydroxyproline, Hyp）含量，且这种作用呈现剂量依赖性。经全基因组芯片技术分析发现^[44]，茵陈蒿汤侧重调节细胞黏附-ECM 信号通路，还能依赖 TGF- β 1 诱导并通过 Smads 活动的上皮间质转化（Epithelial-mesenchymal transition, EMT）通路改善肝纤维化。胆汁淤积的肝纤维化模型也被认为契合中医湿热证型，研究发现^[45]对于胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型，茵陈蒿汤可以明显改善其肝纤维化病理表现，降低病变大鼠肝脏葡萄糖调节蛋白-78、真核细胞起始因子 2 α 和 ATF4 蛋白表达，减少肝细胞凋亡，抑制内质网应激在胆汁淤积性肝纤维化中的促进作用。

5.4 活血化瘀

“肝者，凝血之本”。《医学发明》有云：“血者，皆肝所生，恶血必归于肝，不问何经之伤，必留胁下，盖主血故也。”肝以血为本，以气为用，其病理多以风、火、郁、虚为主，诸多病机，均可致瘀血停滞，至肝病后期，瘀血之象愈发明显，正如叶天士所言：“初病在气，久必入血”，“大凡经主气，络主血，久病血瘀。”结合现代研究，活化后的 HSC 具有强收缩性，可以导致肝窦血流改变和肝小叶结构扭曲，从微循环水平调节肝血流量，增加肝脏瘀血状态；肝窦毛细血管化和纤维间隔的形成，可使肝小叶结构更加紊乱，进一步造成肝内瘀血、缺血、变性、坏死。研究发现^[46]，88.1%的慢性乙型肝炎患者伴有不同程度的血瘀表现，血瘀证患者的肝组织纤维化病理变化和血清纤维化指标明显重于非血瘀证者，且随着血瘀程度的加重，肝纤维化的程度愈发严重。此正如华佗于《中藏经·积聚癥杂虫论第十八》中所言：“积聚癥杂虫者，皆五脏六腑真气失而邪气并，遂乃生焉。盖因内外相感，真邪相犯，气血熏搏，交合而成也。积者系于脏也。”治疗宜遵《素问·至真要大论》“坚者削之”“坚者栗之”“结者散之”“客者除之”之意，活血化瘀，疏通经络。

但是，肝纤维化本是“正虚生积”之病。姜春华认为的“瘀血郁肝是病原”，“气虚脾弱是病体”，因而在活血化瘀之际，需格外注意配伍扶正益气之品，也需慎重斟酌活血药物的使用时长，警惕正气愈伤的副作用，对于肝纤维化合并有出血倾向者更宜慎重使用。

适用人群：肝纤维化、早期或代偿期肝硬化以瘀血阻络症状为最突出表现者，症见胁痛如刺，痛处不移，或有腹大坚满，按之不陷而硬，或有腹壁青筋显露，或见胁下积块（肝或脾肿大），或有面色晦黯黧黑，头、项、胸腹见红色赤缕，舌质紫暗，或有瘀斑瘀点，舌下静脉怒张，脉细涩或扎。

推荐方剂：膈下逐瘀汤（牡丹皮 30g，香附 20g，赤芍 20g，红花 20g，当归 20g，川芎 15g，枳壳 15g，延胡索 15g，乌药 15g，桃仁 15g，甘草 10g，五灵脂 10g）。

推荐意见：强推荐使用膈下逐瘀汤（B，1）。

研究发现^[47-48]，膈下逐瘀汤治疗气滞血瘀型乙肝肝硬化患者，可以明显改善患者肝功能指标和纤维化指标，经治疗后的患者 CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺及 CD3⁺显著升高，这提示膈下逐瘀汤可以调节免疫应答，发挥明显的抗肝纤维化功能。在动物实验中发现^[49]膈下逐瘀汤可以明显降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型大鼠血清 ALT、AST、HA、LN、PCIII、IV-C 水平，减少肝细胞坏死及脂肪变性，减轻肝纤维化病理改变，经膈下逐瘀汤干预的大鼠肝组织 Wnt-1、 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达降低，而 GSK-3 β 的 mRNA 和蛋白表达升高，p-GSK-3 β /GSK-3 β 的蛋白表达降低，推测膈下逐瘀汤的抗肝纤维化机制与抑制 Wnt/ β -catenin 通路活化相关。另有多项研究表明^[50-52]，膈下逐瘀汤的抗肝纤维化机制与调节 ECM 的分解代谢密切相关，具体表现在膈下逐瘀汤可以有效增强肝组织 MMP-13 表达，抑制 MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 的表达，参与 ECM 合成与分解调节。

5.5 补益肝肾

五脏所伤，穷必及肾，肝肾不足是慢性肝病发展的必然趋势。经大样本病例观察发现^[53]，慢性肝病尤其肝硬化阶段，正虚主要表现为肝肾阴虚，并且肝损伤程度越重，肝肾阴虚越明显。《临证指南医案》有云：“肝为风木之脏，因有相火内寄，体阴用阳……全赖肾水以涵之，血液以濡之……则刚劲之质，得为柔和之体，遂其条达畅茂之性”，即是言肝为“刚脏”，无病时已阳常有余、阴常不足，病邪攻伐，不断耗伤正气，亏耗阴精，更加阴不制阳，肾乃先天之本，主水之脏，肝肾乙癸同源，生理时可滋水涵木，濡养肝体，病变时则易受肝所累，耗伤肾阴，终至肝肾阴虚而生积，如《医宗必读·积聚》所言：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之。”治疗时宜培补肝肾，壮水以涵木。正如李中梓《医宗必读·乙癸同源论》所言：“东方之木，无虚不可补，补肾即补肝……壮水之源，木赖以荣”，《类证治裁》也指出：“凡肝阴不足，必得肾水以滋之”，均为补益肝肾法“软肝”提供了理论依据。

肝肾阴亏，不仅是疾病发展的必然趋势，也可能是滥用辛香温燥之品的弊病表现，故而疾病初期疏肝之余，同样要重视育阴的重要性，临床常用药物有山茱萸、熟地黄、沙参、麦冬、醋龟板、醋鳖甲、女贞子、枸杞子、太子参、白芍等。实际应用时还可酌情加入小剂量菟丝子、肉桂等温阳药，于阳中求阴，同时量脾胃运化之能，酌加运化脾胃之品，以防滋腻。此外，肝纤维化是“虚损生积”的病变结果，“虚损”贯穿疾病之始终，在疾病初期，正虚尚不明显之时，滋补肝肾以扶正气，可有效防止疾病传遍，达到阻止肝纤维化进展的作用。

适用人群：肝纤维化、早期或代偿期肝硬化以肝肾阴虚症状为最突出表现者，症见胁肋隐痛，遇劳加重，腰膝酸软，口燥咽干，胸中烦热，头晕目眩，失眠多梦，两目干涩。舌质红，苔薄白少津，脉弦细数。

推荐方剂：一贯煎（沙参 15g，生地黄 10g，麦冬 10g，当归 10g，枸杞子 10g，川楝子 10g）。

推荐意见：强推荐使用一贯煎（B，1）。

研究发现^[54]加味一贯煎可以有效改善慢性乙型肝炎肝纤维化肝肾阴虚证的临床相关指标和症状，具体表现为降低中医证候积分，改善肝功能，抑制病毒复制，降低肝纤维化相关指标。另一项研究也发现^[55]，一贯煎加味联合恩替卡韦可以明显降低慢性乙型肝炎后肝硬化患者的 ALT、AST、TBIL、PCIII、IV-C、HA、LN 水平，并且治疗后患者的白细胞介素 6（Interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子- α （Tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）水平下降，干扰素- γ （Interferon- γ ，INF- γ ）、白细胞介素 10（Interleukin-10，IL-10）水平上升，治疗期间未见明显不良反应，用药安全。有关一贯煎抗肝纤维化的机制探索发现^[56-57]，一贯煎可以通过抑制肝细胞凋亡和 HSC 活化，抑制骨髓细胞向肝脏的迁移以及抑制其分化和抑制损伤肝脏中祖细胞和肝细胞的增殖来改善肝纤维化。一贯煎也能够减少肝组织中 α 1-I 型胶原蛋白、TIMP-1 和 α -SMA 的积累^[58]。还有研究发现^[59]一贯煎能够减少肝组织炎症坏死和胶原纤维沉积，减少肝组织中 Hyp、 α -SMA、I 型胶原蛋白、CD31、血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor，VEGF）、血管内皮生长因子受体（Vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）、缺氧诱导因子 1 α （Hypoxia Inducible Factor-1 α ，HIF-1 α ）的含量，推测其极有可能是通过抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路发挥抗血管生成作用，改善肝脏缺氧微环境，以缓解肝纤维化。最新的研究还发现^[60]，一贯煎可能影响信号转导与转录激活因子 1（Signal transducer and activator of transcription 1，STAT1）、核因子 κ B（Nuclear factor kappa-B，NF- κ B）、干扰素调节因子 3（Interferon regulatory Factor 3，IRF3）、干扰素调节因子 5（Interferon regulatory Factor 5，IRF5）和信号传导抑制因子 3（Suppressor of cytokine signaling 3，SOCS3）水平，抑制巨噬细胞 M1 极化，调节 Wnt 信号通路，抑制 TGF- β 1 诱导的肝祖细胞向肌成纤维细胞分化，发挥抗肝纤维化作用。

5.6 中成药

（1）复方鳖甲软肝片

适用人群：软坚散结，化瘀解毒，益气养血。适用于肝纤维化或肝硬化证属瘀血阻络，气血亏虚兼热毒未尽者，临床表现为胁肋隐痛或肋下痞块，面色晦黯，脘腹胀满，纳差便溏，神疲乏力，口干口苦，赤缕红丝等。

用法用量：口服，一次 4 片，一日 3 次，6 个月为一疗程。

使用注意：①对本药物或成份过敏者禁用，过敏体质慎用；②孕妇禁用。

推荐意见：强推荐使用复方鳖甲软肝片（A，1）。

系统评价证实^[61-62],复方鳖甲软肝片联合抗病毒药可以显著降低患者血清肝功能指标和纤维化指标 (HA、IV-C、LN、PCIII),降低肝脏 LSM,且用药安全,未见明显不良反应。另有一项纳入了 1000 例患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验证实^[63]对慢乙肝晚期肝纤维化患者复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦较单独服用恩替卡韦者肝纤维化逆转率提高了 15.23%,其中有 53.7%的肝硬化发生逆转,弥补了核苷类药物对晚期肝纤维化逆转的有限性。作为首个获国家食品药品监督管理局批准的抗肝纤维化药物,复方鳖甲软肝片已被证实至少含有 32 种具有抗肝纤维化功效的化合物^[64],并可以通过多种不同的机制发挥抑制甚至逆转肝纤维化的效果^[65]。研究发现^[66],复方鳖甲软肝片含药血清能抑制 HSC 的增殖和活化,增强胶原蛋白的降解和恢复胶原蛋白合成和降解的平衡,抑制 HSC 中 TGF- β 1 和 PDGF 的表达,阻断和延缓肝纤维化过程。另有研究发现^[67],经复方鳖甲软肝片干预后的肝纤维化大鼠肝脏胶原沉积减少,纤维化病理改变改善,大鼠 TGF- β 1 和 Smad3 表达下调,推测其抗肝纤维化机制与抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路相关。还有研究发现^[68]复方鳖甲软肝片可以通过调节 TGF- β 1 降低 I 型和 III 型前胶原基因以及 TIMP-1 蛋白和基因表达,影响 ECM 的合成与降解,干预肝纤维化进展。

(2) 安络化纤丸

适用人群: 健脾养肝、凉血活血、软坚散结。适用于肝纤维化或肝硬化证属肝脾两虚、瘀热互结者,临床表现为胁肋疼痛、脘腹胀满、神疲乏力、口干咽燥、纳食减少、便溏不爽、小便黄等。

用法用量: 口服,一次 6g,一日 2 次,3 个月为一个疗程。

使用注意: ①对本药物或成份过敏者禁用,过敏体质慎用;②孕妇禁用。

推荐意见: 强推荐使用安络化纤丸 (A, 1)。

多项循证医学研究证实^[69-75],安络化纤丸联合核苷(酸)类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎可以更好的降低血清肝纤维化指标中的 HA、LN、PCIII、IV-C 水平,改善肝功能血清酶学指标,改善患者的门脉内径、脾厚度等影像学指标,且用药安全,未见明显严重不良反应。一项多中心、随机、对照试验证实^[76]肝穿基线 F \geq 3 的患者中,安络化纤丸联合恩替卡韦治疗组患者的肝纤维化改善率 (54.74%) 比恩替卡韦单独治疗组 (33.33%) 提高了 21.41%。另一项安络化纤丸单用的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验证实^[77]应用安络化纤丸单用治疗肝郁脾虚瘀血阻络型轻症肝纤维化患者,治疗组肝纤维化病理分期逆转率 (37.7%),较对照组 (19.5%) 提高 18.2%。对于乙型肝炎失代偿期肝硬化 5 年疗效分析显示^[78]安络化纤丸联合恩替卡韦 5 年存活率为 (67.85%) 比单用恩替卡韦 (26.19%) 提高了 41.66%。安络化纤丸作为复方中成药其抗纤维化具有多靶点多通路的特点,有研究发现^[79-81]安络化纤丸可显著抑制 TGF- β 1、Smad2、Smad3 相关信号通路发挥抗纤维化作用;对保护性细胞因子过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 有上调作用,对 NF- κ B 等细胞因子有下调作用和增强 MMP-13 的表达、抑制 MMP-2 和 TIMP-1/2 的表达,为其临床应用提供基础理论依据。

(3) 扶正化瘀胶囊

适用人群：益精养肝，活血祛瘀。适用于肝纤维化或肝硬化证属“肝肾不足，瘀血阻络”者，症见胁下痞块，胁肋疼痛，面色晦暗，或见赤缕红斑，腰膝酸软，疲倦乏力，头晕目涩，舌质暗红或有瘀斑，苔薄或微黄，脉弦细。

用法用量：口服，一次 5 粒，一日 3 次，24 周为一个疗程。

使用注意：①对本药物或成份过敏者禁用，过敏体质慎用；②孕妇禁用；③湿热盛者慎用。

推荐意见：强推荐使用扶正化瘀胶囊（A，1）。

循证医学研究证实^[82-84]，扶正化瘀胶囊联合抗病毒药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化，可显著改善患者肝功能，降低患者血清肝纤维化指标（HA、LN、PCIII、IV-C），改善肝脏超声影像，且无明显不良反应，用药安全性佳。对于血吸虫病、丙型肝炎引起的肝纤维化，扶正化瘀胶囊也被证实具有改善肝纤维化指标（HA、PCIII、IV-C、LN）的功效^[85-86]。基础研究发现^[87-89]，扶正化瘀胶囊可以通过多重途径起到明显的抗肝纤维化作用：扶正化瘀胶囊可以改善非酒精性脂肪性肝纤维化小鼠肝组织胶原纤维沉积，降低肝组织 Hyp 含量、血清 ALT、AST 水平及 I 型胶原蛋白、IV 型胶原蛋白、 α -SMA、TGF- β mRNA 与蛋白表达；可以通过调控 Nrf2-Keap1-Are 抗氧化应激通路发挥抗肝纤维化作用；还可以抑制气虚血瘀肝纤维化模型大鼠细胞自噬基因 LC3 II 和 p62 mRNA 及蛋白的表达来改善肝纤维化病理改变。

(4) 鳖甲煎丸

适用人群：活血化瘀，软坚散结。《金匮要略心典》认为其：“活血行气，祛湿消痰，软坚消癥。用于痞母，癥瘕，消癥瘕，化痞母”。适用于慢性肝病伴肝纤维化及早期肝硬化证属气滞血瘀者，临床典型表现为胁下痞块，胁痛如刺拒按，腹部包块胀、满、痛，走窜不定，舌质紫暗或见瘀斑，脉涩^[90]。

用法用量：口服，成人一次 3g，一日 3 次。

使用注意：①对鳖甲煎丸组成成分过敏或有严重不良反应者禁用；②各种原因的消化道出血或内镜下治疗术后有出血风险者禁用；③肝肾功能衰竭者禁用；④妊娠和哺乳期妇女禁用；⑤合并肝豆状核变性的患者慎用^[90]。

推荐意见：强推荐使用鳖甲煎丸（A，1）。

有关鳖甲煎丸治疗肝纤维化的 meta 分析显示^[91-92]，鳖甲煎丸可以显著改善患者血清肝纤维化指标（HA、PCIII、LN）。多项随机对照试验证实^[93-95]，鳖甲煎丸对于乙肝后肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病肝纤维化、血吸虫病肝纤维化等多种不同病因引起的肝纤维化，可以明显改善患者部分肝功能指标（ALT、AST、TBIL），降低血清肝纤维化指标（HA、LN、PCIII、IV-C）水平，改善肝脏硬度值、脾肿指数水平、门静脉直径等多项指标，有明显的改善肝纤维化，修复肝功能的作用。基础研究发现^[96-97]，鳖甲煎丸可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路，进一步抑制血清中 TGF- β 1、CTGF、TNF- α 及 VEGF 的表达水平，达

到抑制 HSC 活化、增殖得目的。还有研究发现^[98]，鳖甲煎丸可以抑制 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠肝组织 p65 的表达，阻断 NF- κ B 信号通路，减少其下游靶基因 TIMP-1，TGF- β 1 的合成，上调 MMP-2，MMP-9 的表达，从而加快 ECM 的降解，改善大鼠肝纤维化状态。

（5）强肝胶囊

适用人群：清热利湿、补脾养血、益气解郁。适用于肝纤维化或肝硬化证属肝郁脾虚，气血不足，湿热蕴结者，临床表现为胁痛，脘腹胀满，食少纳呆，恶心呕吐，便溏不爽、小便黄等。

用法用量：口服，一次 5 粒，一日 2 次，每服六日停一日，八周为一疗程，停一周，再进行第二疗程。

使用注意：①有胃、十二指肠溃疡或高酸性慢性胃炎者应减量服用；②妇女经期可暂停服用。

推荐意见：强推荐使用强肝胶囊（A，1）。

研究发现^[99-100]，强肝胶囊联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎可以更好改善患者肝功能，降低血清肝纤维化指标（HA、LN、IV-C、PCIII），调节 TGF- β 1，TIMP-1 和 MMP-1 水平，具有明显的抗肝纤维化作用。在治疗非酒精性脂肪性肝纤维化的疗效评估中发现^[101]，强肝胶囊可以显著减轻肝脏纤维化病理改变，降低血清肝纤维化指标（HA、LN、PCIII、IV-C）水平，并且发现其作用机制极有可能是通过下调肝脏组织中 CTGF 的基因和蛋白水平，降低 TIMP-1 水平，下调细胞外基质前胶原 α 2 mRNA 的表达等多条途径实现的。对于日本血吸虫病引起的早期肝纤维化，强肝胶囊也可以显著改善患者肝脏超声影像学表现，肝功能指标和血清肝纤维化指标，服药期间未见严重药物不良反应，用药安全^[102]。另有研究发现^[103]，对于 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠，强肝胶囊可以通过下调大鼠肝组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3、PDGF-BB 的表达水平，抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路，从而抑制 HSC 激活、增殖，发挥抗纤维化作用。

（6）肝爽颗粒

适用人群：疏肝健脾，清热散瘀，保肝护肝，软坚散结。适用于肝纤维化或肝硬化证属肝郁脾虚兼夹湿热血瘀者，临床表现为胁肋胀满，肝区疼痛，口干口苦，腹胀纳呆，乏力，面色萎黄，厌油腻，舌淡或暗，苔白，脉沉弦或沉细等。

用法用量：口服，成人一次 3g，一日 3 次，建议饭后半小时服用。疗程建议大于 6 个月^[104]。

使用注意：①对本药物或成份过敏者禁用；②妊娠期及哺乳期妇女慎用。

推荐意见：强推荐使用肝爽颗粒（A，1）。

相关 Meta 分析^[105-106]证实，肝爽颗粒联合抗病毒药物可以更好的降低患者肝脏酶学指标，降低血清肝纤维化指标（HA、LN、IV-C、PCIII）水平，降低肝脏硬度值。动物实验发现^[107]，肝纤维化颗粒可以明显降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型肝脏中的胶原纤维、糖原、

HA 和 Hyp 含量，提示其可能是通过调节胶原蛋白、非胶原性糖蛋白和蛋白质多糖等 ECM 成分的合成与降解平衡，影响细胞外基质的沉积，改善肝纤维化病理表现。

(7) 大黄蛰虫丸

适用人群：活血破瘀，通经消癥。出自《金匱要略》，原为治五劳虚极，瘀血内结之方，适用于肝纤维化或肝硬化证属瘀血内停者，临床典型表现为胁肋或腹部疼痛，可扪及肿块，痛如针刺，痛处固定，经久不愈，肌肤甲错，目眶黯黑，潮热羸瘦，舌质紫黯，脉细涩。

用法用量：水蜜丸一次 3g，小蜜丸一次 3-6 丸，大蜜丸一次 1-2 丸，一日 1-2 次。

使用注意：①孕妇、哺乳期妇女禁用；儿童、年老体弱者慎用；②处于过敏性皮肤病患者禁用；③大黄蛰虫丸属于破瘀行血类中成药，长时间服用会损伤正气，不宜久服；④不宜与补益类中药或中成药一同服用。

推荐意见：强推荐使用大黄蛰虫丸（A，1）。

多项研究证实^[108-110]，抗病毒药物联合大黄蛰虫丸的保肝、抗病毒、抗肝纤维化的疗效远胜于单用抗病毒药物。动物研究发现^[111]，大黄蛰虫丸极有可能通过抑制肝纤维化过程中异常激活的 Hedgehog(Hh)信号通路，来逆转纤维化进展。另有研究报道^[112]，相较于秋水仙碱，大黄蛰虫丸能显著降低血清 ALT、AST 水平，下调肝组织 α -SMA、TNF- β 1、白细胞介素 13 (Interleukin-13, IL-13) 的表达以及 p38 和细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化水平，极有可能是通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路来减少炎性因子分泌，阻止 HSC 活化，进而延缓纤维化进程。大黄蛰虫丸乃破瘀行血之迅猛之品，研究发现^[113]，随着给药时间（超过 2 个月）与给药剂量的增加，其对肝脏的保护作用逐渐减弱，甚至转化为毒副作用。因此在临床应用时应定期随访患者肝肾功能，视病情轻重调整用药剂量和给药时间，谨防长期大量应用带来的毒副作用。

参考文献

- [1] Aydın MM, Akcalı KC. Liver fibrosis[J]. Turk J Gastroenterol. 2018; 29(1): 14-21.
- [2] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(12): 2650-2666.
- [3] Xiao J, Wang F, Wong NK, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol. 2019; 71(1): 212-221.
- [4] Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36(9) : 824-32.
- [5] 张文富,王振常.中医药治疗肝纤维化分子机制的研究概况[J/OL].中华中医药学刊:1-8.
- [6] Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ[J]. J Clin Invest. 2007;117(3):539-548.
- [7] Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible?[J]. Gut. 2000;46(4):443-446.
- [8] Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(7):397-411.
- [9] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives[J]. Cells. 2020; 9(4): 875.
- [10] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. Physiol Rev. 2008; 88(1): 125-72.
- [11] 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006(11):866-870.
- [12] 郝建梅,袁超,杨震.肝纤维化的中医病名探析[J].陕西中医,2013,34(07):867.
- [13] 张轻舟.肝纤维化病名中医传统历史文献研究[J].内蒙古中医药, 2016,35(04):132-134.
- [14] 徐列明,刘平,沈锡中,等.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J].中国中西医结合杂志,2019,39(11):1286-1295.
- [15] 罗小闯.近30年肝纤维化中医证候及方药规律分析[J].中医学报,2015,30(06):891-894.
- [16] 延国威,马燕,王晓忠,王燕,周铭心.近5年中医药治疗肝纤维化的方药规律分析[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(12):1854-1861.
- [17] 段桂姣,王振常.中医治疗肝纤维化组方规律[J].中医学报,2020,35(04):894-900.
- [18] 庄灿皇. 基于近二十年文献中医药治疗肝纤维化的方药规律研究[D].广州中医药大学,2016.
- [19] 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J].中华肝脏病杂志,2019(03):182-191.
- [20] 王伟杰,席岳,尚立芝,等.柴胡疏肝散对肝纤维化患者肝功能、肝纤维化标志物及肝脾超声指标的影响[J].中药药理与临床,2017,33(05):166-169.
- [21] 赵鹏飞,刘绍能.柴胡疏肝散加减治疗气滞血瘀型肝纤维化疗效观察[J].青海医药杂志,2017,47(07):73-74.
- [22] 邓耀泽.柴胡疏肝散加减治疗肝纤维化的临床研究[J].内科,2013,8(03):254-255.
- [23] 谢正兰,李铁强,熊有明.柴胡疏肝散对早期肝硬化肝纤维化血清学指标的影响[J].实用中医药杂志,2012,28(09):733-734.
- [24] 潘丰满,张德新,黄江荣.柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝患者B超及肝纤维化指标的影响[J].四川中医,2009,27(02):66-68.
- [25] 杨武斌,唐金凤,米本中.柴胡疏肝散对四氯化碳诱导的早期大鼠肝纤维化的治疗作用[J/OL].山西医科大学学报,2022(09):1096-1102
- [26] 杨武斌,唐金凤,米本中.柴胡疏肝散对早期肝纤维化大鼠JAK2/STAT3信号通路的影响[J].癌变·畸变·突变,2022,34(03):200-205.
- [27] 王伟杰,季书,尚立芝,等.柴胡疏肝散对大鼠肝纤维化标志物、超声监测指标及病理变化的影响[J].中药药理与临床,2016,32(05):13-18.
- [28] 王琦,季书,尚立芝,等.柴胡疏肝散对免疫损伤性肝纤维化的防治作用[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(24):159-163.
- [29] 田新红,王琦,尚立芝,等.柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠TGF- β 1/p38MAPK信号通路的作用及相关性研究[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(01):62-65.
- [30] 尚立芝,王付,王琦,等.柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠TGF- β 1/Smad信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):125-128.

- [31] 王继,陈俊红,李兵顺.活血、益气、软坚不同中医治则逆转大鼠肝纤维化的实验观察[J].中国中医基础医学杂志,2006(06):420-422.
- [32] 张家炎.四逆散合四君子汤联合西药治疗慢性乙肝肝纤维化随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(04):81-82.
- [33] 徐韶敏.四君子汤合一贯煎加味对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标的影响[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(03):89-90.
- [34] 黄容,张元礼,黄琳艳.人参总皂苷对胆管结扎致肝纤维化小鼠氧化应激的影响[J].中国临床药理学杂志,2021,37(14):1836-1839.
- [35] 贺微微,杨仁国,罗婷婷.人参皂苷Rg₁对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝纤维化的作用[J].中药材,2021,44(05):1208-1212.
- [36] 王万娥,张青,王雨露,等.逍遥散加减联合替诺福韦治疗慢性乙肝肝纤维化(肝郁脾虚证)临床观察[J].湖北中医药大学学报,2022,24(05):28-31.
- [37] 田发勋.加味逍遥散治疗肝纤维化43例的临床分析[J].光明中医,2009,24(09):1711-1712.
- [38] 张辉凯,罗宏伟,孟祥林,等.逍遥散对肝纤维化模型大鼠肝功能、肝纤维化指标的影响[J].中医学报,2019,34(02):324-327.
- [39] 陈曦,牟璐璐,陈丹丹,等.逍遥散对肝纤维化大鼠模型抗纤维化作用及其机制研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(03):241-244.
- [40] 陈逸云,郑玥琪,时桢,等.加味茵陈蒿汤对UDCA应答不佳的原发性胆汁性胆管炎患者肝纤维化的影响[J].上海中医药大学学报,2021,35(03):28-32.
- [41] 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[J].中华中医药杂志,2013,28(05):1396-1401.
- [42] 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[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(08):68-71.
- [43] 王永宏,赵晨曦,陈本美,等.茵陈蒿汤对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的逆转作用[J].中国中药杂志,2014,39(08):1473-1478.
- [44] 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[J].中华中医药学刊,2015,33(09):2103-2108.
- [45] 李木松,张贵贤,魏媛媛,等.茵陈蒿汤对胆汁淤积性肝纤维化大鼠内质网应激PERK通路的影响[J].中国中医药科技,2016,23(05):535-538.
- [46] 王宝珍,刘成.慢性乙型肝炎肝纤维化肝血瘀阻与病理关系的探讨[J].中国中医药科技,2003(02):65-66+63.
- [47] 高世钦.膈下逐瘀汤对乙肝肝硬化患者肝纤维化及免疫功能的作用[J].华夏医学,2021,34(01):52-55.
- [48] 韩方方,刘绍龙,蒋烽炼,等.膈下逐瘀汤联合抗病毒药物治疗气滞血瘀型乙肝肝硬化的效果及对肝功能与肝纤维化指标的影响[J].四川中医,2018,36(11):106-108.
- [49] 孙旭,熊芬,黄育生,等.膈下逐瘀汤对四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠Wnt/ β -catenin通路的影响[J].中成药,2022,44(06):1945-1950.
- [50] 张鹏,苗玉荣,曾锦荣,等.膈下逐瘀汤降低基质金属蛋白酶组织抑制因子的表达抑制大鼠肝纤维化形成[J].实用医学杂志,2018,34(09):1445-1449.
- [51] 贾彦,杨婧,刘宏,等.膈下逐瘀汤逆转猪血清诱导大鼠肝纤维化的作用及机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(05):220-224.
- [52] 刘宏,贾彦,杨婧,等.膈下逐瘀汤对免疫性肝纤维化大鼠肝组织MMP-9和TIMP-2表达的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(02):450-453.
- [53] 徐列明.肝纤维化或肝硬化“正虚血瘀”中医病机的临床观察和研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(09):1465-1470.
- [54] 杜进军,刘惠武,严红梅,等.加味一贯煎治疗肝肾阴虚型肝纤维化[J].吉林中医药,2021,41(01):62-65.
- [55] 袁志军,刘乡,朱海容,等.一贯煎加味联合恩替卡韦胶囊治疗慢性乙型肝炎后肝硬化的临床疗效及对肝功能及肝纤维化的影响[J].四川中医,2020,38(05):124-127.
- [56] Mu Y, Liu P, Du G, et al. Action mechanism of Yi Guan Jian Decoction on CCl₄ induced cirrhosis in rats[J].J Ethnopharmacol. 2009;121(1):35-42.

- [57] Wang XL, Jia DW, Liu HY, et al. Effect of Yiguanjian decoction on cell differentiation and proliferation in CCl₄-treated mice[J]. World J Gastroenterol. 2012;18(25):3235-3249.
- [58] Lin HJ, Chen JY, Lin CF, et al. Hepatoprotective effects of Yi Guan Jian, an herbal medicine, in rats with dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis[J]. J Ethnopharmacol. 2011;134(3):953-960.
- [59] Zhou YN, Mu YP, Fu WW, et al. Yiguanjian decoction and its ingredients inhibit angiogenesis in carbon tetrachloride-induced cirrhosis mice[J]. BMC Complement Altern Med. 2015;15:342.
- [60] Xu Y, Xu W, Liu W, et al. Yiguanjian decoction inhibits macrophage M1 polarization and attenuates hepatic fibrosis induced by CCl₄/2-AAF[J]. Pharm Biol. 2021;59(1):1150-1160.
- [61] 马艳芹,翟华强,周永峰,等.复方鳖甲软肝片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的Meta分析[J].中草药,2018,49(11):2698-2707.
- [62] 景文娟,杨勇,陈良,等.恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的Meta分析[J].临床合理用药杂志,2020,13(18):1-7+10.
- [63] Rong G, Chen Y, Yu Z, et al. Synergistic Effect of Biejia-Ruangan on Fibrosis Regression in Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Entecavir: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. J Infect Dis. 2022; 225(6): 1091-1099.
- [64] Dong Q, Qiu LL, Zhang CE, et al. Identification of compounds in an anti-fibrosis Chinese medicine (Fufang Biejia Ruangan Pill) and its absorbed components in rat biofluids and liver by UPLC-MS[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016;1026:145-151.
- [65] Luk JM, Wang X, Liu P, et al. Traditional Chinese herbal medicines for treatment of liver fibrosis and cancer: from laboratory discovery to clinical evaluation[J]. Liver Int. 2007;27(7):879-890.
- [66] Guo SG, Zhang W, Jiang T, et al. Influence of serum collected from rat perfused with compound Biejia Ruangan drug on hepatic stellate cells[J]. World J Gastroenterol. 2004;10(10):1487-1494.
- [67] Yang FR, Fang BW, Lou JS. Effects of Fufang Biejia Ruangan pills on hepatic fibrosis in vivo and in vitro[J]. World J Gastroenterol. 2013;19(32):5326-5333.
- [68] Zhou J, Chen XM, Liu SW, et al. Effects of Biejia Ruangan Tablet-containing serum on matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cultured renal interstitial fibroblasts[J]. Chin J Integr Med. 2015; 21(2): 152-156.
- [69] 王晨晓,罗伟生,郭潇.安络化纤丸联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(07):203-209.
- [70] 王佳坤,檀岭改,陈德志,等.恩替卡韦联合安络化纤丸治疗乙型肝炎肝纤维化疗效的Meta分析[J].医药导报,2016,35(04):418-424.
- [71] 熊晏,罗新华,吴云.安络化纤丸联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化效果的系统评价[J].当代医药论丛,2018,16(17):146-147.
- [72] 丁淑萍,吴百灵.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化有效性与安全性的系统评价[J].中医临床研究,2021,13(31):124-130.
- [73] 吴和霏,章方玲,王建,等.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的Meta分析更新[J].中药与临床,2021,12(04):47-55.
- [74] 楼妍,袁军,付彤飞,等.安络化纤丸联用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的Meta分析[J].湖北民族大学学报(医学版),2021,38(04):21-27.
- [75] 张莹雪,孙凤霞,李晓玲.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(01):70-76+82.
- [76] 苗亮,杨婉娜,董晓琴,等.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗可显著提高慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的改善率[J].中华肝脏病杂志,2019(07):521-526.
- [77] 池晓玲,萧焕明.病毒性肝炎防治新形势下对中医药防治肝纤维化的思考[J].临床肝胆病杂志,2018,34(04):694-697.
- [78] 孔庆芬,梅光涛,杨艳霞,等.恩替卡韦联合安络化纤丸治疗56例乙型肝炎失代偿期肝硬化患者5年疗效分析[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(06):506-508.
- [79] 王林,卢玮,高玉华,等.安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响[J].中华肝脏病杂志,2019(04):267-273.
- [80] 卢玮,高玉华,王珍子,等.安络化纤丸对肝纤维化大鼠转化生长因子 β 1及相应信号通路的

影响[J].中华肝脏病杂志,2017,25(04):257-262.

[81] Lin Wang , Wei Lu , Yu-Hua Gao, et al. Anluohuaxianwan Alleviates Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Fibrosis in Rats through Upregulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma and Downregulation of Nuclear Factor-Kappa B/I κ B α Signaling Pathway[J]. World J Tradit Chin Med, April-June 2019: 95-103.

[82] 马骁,廖庆英,何璇,等.扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(12):1413-1419.

[83] 王欢,何惠芳,刘丽萍,等.扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J].中草药,2017,48(18):3876-3884.

[84] 刘钢涛,蓝柏钊,梁真,等.拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的Meta分析[J].辽宁中医杂志,2016,43(10):2026-2031.

[85] 黎晓琴.扶正化瘀胶囊治疗日本血吸虫病肝纤维化的效果[J].中国当代医药,2015,22(20):136-138.

[86] 黄利华,胡敏涛,姚上志,等.扶正化瘀胶囊联合派罗欣对丙型肝炎肝纤维化的干预作用研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(05):653-655.

[87] 辛鑫,蔡蓓玉,陈成,等.扶正化瘀胶囊对非酒精性脂肪性肝纤维化小鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(06):37-45.

[88] 欧阳媛,徐渴阳,苏晓倩,等.扶正化瘀胶囊对气虚血瘀型肝纤维化大鼠Nrf2-Keap1-Are信号通路的影响[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(04):333-336+386.

[89] 徐渴阳,苏晓倩,包剑锋.扶正化瘀胶囊对气虚血瘀型肝纤维化模型大鼠细胞自噬基因LC3 II和p62的干预作用[J].浙江中西医结合杂志,2019,29(04):281-284+351.

[90] 鳖甲煎丸治疗肝纤维化临床应用专家共识[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(06):577-578+584.

[91] 任愉嫒,蒋燕.鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的Meta分析[J].现代中药研究与实践,2018,32(01):71-75.

[92] 赵琪,朱清静.鳖甲煎丸降低肝纤维化指标的Meta分析[J].湖南中医杂志,2017,33(08):155-158.

[93] 张冬.鳖甲煎丸辅助治疗乙肝肝纤维化的疗效及对肝功能和脾脏指数及肝纤维化指标的影响[J].当代医学,2021,27(20):73-75.

[94] 姜挺,郑丹,李晖,等.联合鳖甲煎丸治疗非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的疗效观察[J].世界临床药物,2015,36(10):690-692+701.

[95] 李琦,余章科,毛远华,等.鳖甲煎丸治疗血吸虫病肝纤维化临床观察[J].当代医学,2020,26(17):27-29.

[96] 孙海涛,贺松其,文彬,等.鳖甲煎丸对肝星状细胞中 β -catenin及NF- κ B信号通路活化的影响[J].中药药理与临床,2017,33(02):2-6.

[97] 孙海涛,文彬,陈冠新,等.鳖甲煎丸对肝纤维化模型大鼠肝组织中Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白及其靶基因表达的影响[J].中医杂志,2018,59(10):876-881.

[98] 陈冠新,文彬,孙海涛,等.鳖甲煎丸对CCl₄致大鼠肝纤维化模型中NF- κ B信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(10):161-167.

[99] 田春阁,常小娴.强肝胶囊联合抗病毒治疗CHB的疗效及对肝纤维化程度、HBV-DNA载量和血清ECM、TGF- β 1水平的影响[J].现代诊断与治疗,2019,30(02):219-220.

[100] 吴翠萍,孙朝霞,曹显刚.强肝胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化86例临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(06):340-342.

[101] 古赛,黄妙兴.强肝胶囊治疗非酒精性脂肪性肝纤维化的疗效及机制研究[J].中国药房,2011,22(36):3421-3424.

[102] 陈四喜,侯循亚,李英.强肝胶囊治疗日本血吸虫病早期肝纤维化的临床研究[J].热带病与寄生虫学,2006(02):78-80+113.

[103] 王林,闫海江,曹曦,等.强肝胶囊对CCl₄诱导的肝纤维化大鼠肝组织TGF- β 1和PDGF-BB的影响[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(04):341-345+386.

[104] 肝爽颗粒治疗肝纤维化临床应用专家共识[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(05):481-482.

- [105] 王义姗. 肝爽颗粒治疗乙肝肝纤维化Meta分析[D].长春中医药大学,2021.
- [106] 淡丽娟,王天媛,郝彦伟,等.肝爽颗粒联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的Meta分析[J].中药药理与临床,2020,36(05):167-172.
- [107] 刘峰,党海霞,马久太.肝爽颗粒对大鼠实验性肝纤维化的影响[J].中西医结合肝病杂志,2005(05):33-34.
- [108] 郭晶晶,田芝奥,李亚南.大黄蛰虫丸联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床效果观察[J].中国医师进修杂志,2020,43(12):1109-1114.
- [109] 刘宁,何肖洁,张玉花,等.大黄蛰虫丸联合恩替卡韦治疗青年乙肝肝纤维化患者的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(21):16-17.
- [110] 陈宏斌.恩替卡韦联合大黄蛰虫丸治疗乙型肝炎肝纤维化的临床效果[J].临床医学研究与实践,2018,3(05):133-134.
- [111] 卜文超,钟俊,刘晓雨,等.Hh信号通路因子Shh、Ptch1和Gli1在大黄蛰虫丸抗大鼠肝纤维化中的表达及调节作用[J].解剖学研究,2019,41(01):63-67.
- [112] Cai HB, Sun XG, Liu ZF, et al. Effects of dahuangzhechong pills on cytokines and mitogen activated protein kinase activation in rats with hepatic fibrosis[J].J Ethnopharmacol. 2010;132(1):157-164.
- [113] Xing XY, Zhao YL, Jia L, et al. Evaluation of the liver protection and toxicity of Da-Huang-Zhe-Chong pill in rats[J]. Pharm Biol. 2012;50(3):344-350.