

中医药基于抑制病理性血管生成在肝纤维化治疗中的研究进展

**Research progress of Traditional Chinese Medicine Treats
Hepatic Fibrosis via inhibiting pathological angiogenesis**

谢爱泽

XIE AIZE

Suan Sunandha Rajabhat University

E-mail: 1184483461@qq.com

Received: 29 March 2024 / Revised: 11 June 2024 / Accepted: 13 June 2024

摘要

肝纤维化是由于瘢痕组织在肝脏内形成所致，这一过程导致了健康肝组织的逐渐被取代。若不进行有效治疗，可能导致肝功能出现障碍，并最终演变为功能衰竭的严重后果。肝脏纤维化通常源于慢性肝病的发展，包括但不限于乙型或丙型肝炎、过度饮酒以及非酒精性脂肪肝等病因。在肝纤维化的病理过程中，病理性血管生成扮演着至关重要的角色，它通过促进肝内新血管的增生来发挥作用。这些新生血管的出现有助于减少肝脏受损区域的范围，从而诱导肝星状细胞（Hepatic stellate cells, HSCs）的激活。HSCs 承担着生成过多胶原蛋白及其他细胞外基质蛋白的任务，这一过程促进了肝纤维化的进展。多项研究表明，中药可通过抑制血管内皮生长因子及血管生成素-2 等促血管生成因子的产生，并减少内皮细胞增殖，表现出抗血管生成作用。中医药（Traditional Chinese medicine, TCM）治疗以病理性血管生成成为靶点，为治疗肝纤维化提供了潜在选择。该综述强调了中医在治疗肝纤维化中对病理性血管生成的独特认识，可能为未来的研究提供基础。

关键词：肝纤维化；病理性血管生成；肝星状细胞；抗纤维化；中药



ABSTRACT

Hepatic fibrosis is caused by the formation of scar tissue in the liver, a process that leads to the gradual replacement of healthy liver tissue. Without effective treatment, it may lead to impaired liver function and ultimately to the serious consequences of functional failure. Hepatic fibrosis usually results from the development of chronic liver disease, including, but not limited to, hepatitis B or C, excessive alcohol consumption, and non-alcoholic fatty liver disease. Pathological angiogenesis plays a crucial role in the pathology of hepatic fibrosis by promoting the proliferation of intrahepatic neovessels. The appearance of these neovessels helps to reduce the extent of damaged areas of the liver, thereby inducing the activation of hepatic stellate cells (HSCs). Hematopoietic stem cells are tasked with the production of excess collagen and other extracellular matrix proteins, a process that promotes the progression of Hepatic fibrosis. Several studies have shown that TCM can exhibit anti-angiogenic effects by inhibiting the production of pro-angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2, and reducing endothelial cell proliferation. Traditional Chinese medicine (TCM) therapy targets pathological angiogenesis and offers a potential option for the treatment of Hepatic fibrosis. This review highlights TCM's unique understanding of pathological angiogenesis in the treatment of Hepatic fibrosis and may provide a basis for future research.

Keywords: hepatic fibrosis, pathologic angiogenesis, hepatic stellate cells, antifibrotic, Traditional Chinese medicine

一、介绍

肝纤维化是一种慢性肝病，其特征是肝组织中过量胶原积累，导致瘢痕并最终导致肝功能丧失(Parola, 2019)。该因素是全球高发病率和高死亡率的主要原因，每年影响着数百万人的生命(Schwabe, 2020)。在全球范围内，肝纤维化的流行率因地区和人口结构而异，但随着饮酒、肥胖、病毒性疾病等风险因素的增加，肝炎和代谢综合征也随之增加(Parola, 2019)。据估计，世界上约有10%的人口受到肝纤维化的影响(Schwabe, 2020)，在一些国家中，如埃及、中东和非洲，由于病毒性肝炎的高发病率和其他危险因素，肝纤维化患病率甚至更高(Mahmud, 2022)。肝纤维化可通过多种机制发生，包括肝细胞损伤或炎症、长期暴露于毒素或药物，或病毒感染，如乙型或丙型肝炎(Ginès, 2022)。随着时间的推移，这些损伤逐渐诱导缺氧和氧化应激 (Oxidative Stress, OS)，同时也刺激生长因子的分泌和激活免疫细胞。这将产生炎症反应并引发缺氧，最终导致肝星状细胞 (hepatic stellate cells, hsc) 的激活。这些 HSCs 负责胶原纤维的产生，这有助于疤痕组织的形成 (Baghaei, 2022)。

虽然治疗肝纤维化的方法有多种,但这些治疗方法也有一定的局限性。目前肝纤维化治疗的局限性,一是,治疗通常侧重于管理症状,而不是解决该疾病的潜在病因(Neshat, 2021)。二是,它们并不是对所有患者都有效(Guo, 2020)。对于一些患者来说,药物治疗可能效果不如他们未用药物的效果,或者他们可能会经历不必要的副作用,使他们难以忍受。三是,经济成本是目前肝纤维化治疗方法的另一个局限性。总之,虽然有多种治疗肝纤维化的方法,但这些治疗方法也有一些局限性。需要更多的研究来开发新的、更有效的治疗方法,以解决肝纤维化的潜在不足。

有研究发现,病理性血管生成可促进肝纤维化的进展。新血管的形成不仅提供了足够的氧气和营养物质,而且还为成纤维细胞的增殖和胶原纤维的合成提供了必要的条件(Medina, 2004)。此外,新血管可以通过释放生长因子和细胞因子直接刺激肝细胞向成纤维细胞转化,从而促进肝纤维化的进展(Affò, 2014)。因此,阻断病理性血管生成可能有助于减缓肝纤维化的进展,并为其治疗提供新的策略。

近年来,传统中医(TCM)因其治疗肝纤维化等各种慢性疾病的潜力而受到关注。许多中药单体和单一中草药提取物,以及中药配方已被证明具有抗血管生成、抗炎、抗氧化和免疫调节作用,可能有利于肝脏健康(Li, 2020)。然而,在这一领域还缺乏有系统的组织结构。因此,本文系统地综述了中药单体、单一中药提取物和中药配方通过靶向和抑制病理性血管的形成来预防和治疗肝纤维化的机制。这是本文的创新,有助于揭示中药单体、单一中草药提取物和中药配方防治肝纤维化的作用机制。此外,它有助于加强中医治疗肝纤维化的科学依据进一步研究新药的开发和治疗策略。

二、肝肺中毒的发病机制

肝纤维化的过程与 HSCs 的活化密切相关, HSCs 也被称为 Ito 细胞、脂细胞或窦周细胞(Higashi, 2017)。HSCs 主要位于 Disse 空间,即肝细胞和肝窦之间的区域(Puche, 2013)。静止状态, HSCs 存储维生素 A,通过调节视黄醇的摄取和存储发挥重要作用,合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM),如胶原蛋白,分泌生长因子影响细胞增殖和分化(Kamm, 2022)。

然而,在应对各种刺激,如慢性肝损伤、炎症、氧化应激(oxidative stress, OS)、肝炎病毒感染和基因损伤, HSCs 经历一个表型转换从静止到激活状态,其特点是失去维生素 A 的脂滴,增强肌动蛋白(α -SMA)的表达,增加增殖,和大量的 ECM 蛋白的分泌,特别是 Coli(Kisseleva, 2021)。HSCs 的激活是一个复杂的过程,涉及多种信号通路和细胞因子,包括转化生长 factor β ($TGF\beta$) 1, 血小板源生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CTGF),肿瘤坏死因子- α ($TNF-\alpha$) 和白细胞介素(IL)-6(Gan, 2022)。这些介质可以触发细胞内信号级联,导致下游转录因子的激活,如核因子 B (NF- κ B)、激活蛋白 1 (AP1) 和 Smad 蛋白,进而调节编码 ECM 成分、生长因子和细胞因子的基因表达。ECM 蛋白在肝实质内的积累是肝纤维化的标志(Hussein, 2020)。参与肝纤维化发病机制的主要 ECM 成分包括 I 型胶原(col-I)/III/IV、纤维连接蛋白、层

粘连蛋白和弹性蛋白。HSCs 是这些 ECM 蛋白在损伤或信息反应中的主要来源 (Ramos-Tovar, 2020)。活化的 HSCs 从 Disse 空间迁移到损伤部位, 在那里它们增殖并合成大量的 ECM 蛋白, 特别是 col-I。ECM 蛋白在肝实质内的沉积导致正常肝脏结构的破坏, 损害肝脏的功能, 包括解毒、代谢和胆汁分泌 (Tong, 2022)。

三、病理性血管生成及其对肝纤维化的诱导作用

血管生成是由促血管生成和抗血管生成因子的复杂相互作用控制的, 包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素和血栓反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP1)。VEGF 是一种有效的促血管生成因子, 可促进新血管的生长和存活。血管生成素是另一个促血管生成因子家族, 它们与内皮细胞上的 Tie2 受体相互作用, 促进血管发芽和稳定。另一方面, TSP1 是一种抗血管生成因子, 通过与内皮细胞上的 CD36 受体结合并诱导细胞死亡来抑制血管生成。肝脏中的病理血管已被证明通过各种机制诱导 HSCs 的激活, 包括缺氧、OS、生长因子和免疫细胞的分泌, 最终导致肝纤维化 (Rosmorduc, 2010)。

(一) 缺氧

缺氧本身会诱导一系列导致肝纤维化。缺氧的主要后果之一是缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 的激活。HIF-1 是一种转录因子, 参与血管生成、炎症和纤维化的基因表达。在正常情况下, HIF-1 的一个亚基 HIF-1 α 以氧依赖的方式不断降解 (Aschner, 2023)。然而, 在缺氧过程中, 降解过程被抑制, 导致 HIF-1 α 的积累和随后 HIF-1 的激活。这种激活触发了多种纤维化因子的表达, 包括 TGF- β 和 CTGF。TGF- β 和 CTGF 在肝纤维化中起着至关重要的作用, 因为它是负责 ECM 产生的原代细胞 (Makino, 2018)。除了促进纤维生成外, 缺氧还通过损害凋亡细胞的清除来影响组织修复, 从而导致炎症反应的增加和组织损伤。这种慢性信息进一步延续了肝脏的纤维化过程。总的来说, 病理血管生成导致缺氧, 从而触发 HIF1 的激活和随后的促纤维化因子的表达。这些因素诱导 HSCs 的激活, 过量的 ECM 产生, 并最终促进肝纤维化的发展。

(二) 氧化应激 (Oxidative Stress, OS),

OS 有助于肝纤维化的发展和进展。OS 是一种在活性氧 (ROS) 的产生和身体解毒或修复这些物种造成的损伤的能力之间存在不平衡的状态。ROS 可以通过增加 HSCs 的增殖和迁移, 并诱导其向肌成纤维细胞转分化, 从而直接激活 HSCs (Bernard, 2020)。ROS 还可以促进 ECM 合成相关基因的表达, 如 $\alpha 1$ 1 型胶原 (COL1A1)、纤维连接蛋白和 α -SMA。病理血管生成可通过创造缺氧环境导致 OS, 进而激活促进 ROS 产生的信号通路。OS 随后触发 HSCs 的激活, 破坏 ECM 合成和降解之间的平衡, 最终导致肝纤维化的发展。

总的来说, 肝纤维化的发展涉及到多个细胞和分子事件之间复杂的相互作用。病理性血管生成通过促进 HSCs 的活化和 ECM 蛋白的产生来促进肝纤维化的进展。这一过程伴随着肝组织内 OS

的增加, 这进一步驱动了纤维化反应。了解肝纤维化中病理血管生成和 OS 的机制可能为这种毁灭性疾病的治疗提供潜在的治疗靶点。

(三) 生长因子

病理性血管生成, 即血管的异常形成, 在包括肝纤维化在内的各种疾病的发生发展中起着至关重要的作用。当这个过程在肝脏中发生时, 它会导致生长因子的分泌, 促进了纤维化级联反应。例如, 病理性血管分泌的 VEGF 促进 HSCs 的增殖和迁移, 以及参与 ECM 合成的基因的转录激活。同样, 病理性血管分泌 PDGF 可诱导 HSCs 的激活并刺激其生长 ECM 蛋白的生产。HSCs 在缺氧时分泌 TGF β 1 也有助于 HSCs 的激活和肝纤维化的发展 (Song, 2019)。

最终, 肝纤维化过程中的病理性血管生成导致生长因子的分泌, 从而促进星状细胞的活化, ECM 的产生, 并最终导致纤维化的发展。针对这种异常调节的血管生成是肝纤维化治疗干预的潜在途径。

(四) 免疫细胞

肝脏中的病理性血管也可通过招募免疫细胞参与肝纤维化的发病机制。这些免疫细胞, 如巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞, 在炎症反应中是重要的角色。它们分泌生长因子、细胞因子、趋化因子和其他促炎症介质, 进一步促进炎症和纤维化 (Higashi, 2017)。在病理性血管生成后被招募到肝脏的免疫细胞释放出 TGF β 和 PDGF 等生长因子, 导致肝脏中纤维化和瘢痕组织的积累。此外, 免疫细胞还分泌促炎细胞因子, 如 TNF- α 和 IL1, 它们有助于 HSCs 的激活和 ECM 蛋白的产生 (Böttcher, 2017)。此外, 通过病理性血管生成招募的免疫细胞可以通过激活更多的免疫细胞和放大促炎症细胞因子的分泌来维持炎症反应, 建立一个自我延续的循环。

综上所述, 慢性肝病中的病理性血管生成导致了分泌促炎细胞因子的免疫细胞的募集。这种级联事件最终导致 HSCs 的激活、ECM 蛋白的过度沉积以及肝纤维化的进展。了解病理血管生成和免疫细胞激活的作用可能为肝纤维化的治疗干预提供潜在的靶点。

四、中药单体和单一中草药提取物抑制病理性血管生成治疗肝纤维化的治疗潜力

因其潜在的抗纤维化作用而引起人们兴趣的中药成分是单体, 或从天然草药中提取的活性成分。单体通常是小分子, 易于分离、纯化和研究其药理特性。中药单体和单一中草药提取物, 如姜黄素、杏仁苷、正木精 A、高山素、水杨酸 B 等, 已被证明具有显著的抗血管生成特性。这些特性有助于抑制病理性血管生成的形成, 阻止肝纤维化的进展。

(一) 姜黄素

姜黄素是一种天然的多酚类化合物, 存在于姜黄素中, 是一种在传统医学中常用了几个世纪的香料 (Anand, 2007)。姜黄素已被证明具有抗炎、抗氧化和抗癌的特性, 使其成为治疗肝纤维化极具前景的候选药物。最近的研究表明, 姜黄素可能通过抑制血管生成对肝纤维化发挥其有益的作用。研究表明, 姜黄素可以调节参与血管生成的几个关键信号通路, 包括 VEGF 和血管生成素/Tie2 通路 (Kityania, 2023)。姜黄素已被证明可以降低肝纤维化模型中 VEGF 及其受体 VEGFR-2 的

表达。此外，姜黄素已被证明可以抑制血管生成素激活 Tie2 受体，导致血管发芽和稳定的减少 (Kityania, 2023)。一项研究表明，姜黄素可以通过靶向 PDGF-R β /细胞外调节蛋白激酶(Petersen)和 mTOR 通路，并阻断 PDGF-R β /粘附激酶/Ras 同源基因家族，成员 A (RhoA) 级联反应。这表明姜黄素有可能治疗窦状血管生成，并通过激活 PPAR- γ 依赖的机制具有抗纤维化特性。此外，姜黄素已被证明通过抑制各种促血管生成因子来改善四氯化碳诱导的血管生成和窦状毛细血管形成，从而改善肝纤维化。总之，肝纤维化过程中病理性血管与姜黄素之间的关系是预防和治疗这种慢性肝病的一种极具前景的方式。姜黄素通过调节 VEGF、血管生成素/Tie2、PDGF-R β /ERK 和 mTOR 通路等关键信号通路来抑制血管生成，为其临床开发提供了理论依据。然而，还需要进一步的研究来充分阐明其作用的机制，并确定其临床潜力。

(二) 杏仁苷

杏仁苷，又称维生素 B17，是一种在果皮中的天然化合物。它已在传统医学中用于治疗癌症等疾病，但其对肝纤维化的影响尚未得到广泛的研究。最近的研究表明，杏仁核可能对肝脏的病理性血管有益，使其成为一种潜在的有前途的肝纤维化治疗方法。在肝纤维化动物模型中，杏仁核已被证明可以抑制 VEGF 等促血管生成因子的表达，并抑制内皮细胞的增殖，内皮细胞是血管线细胞 (Attia, 2022)。此外，杏仁核已被证明具有显著缓解四氯化碳诱导的肝纤维化的能力，并抑制 col-I、 α -SMA、CD1 和 TGF β /Smad 信号通路的表达。这些作用导致抑制 HSCs 的激活，并随后改善血管形成。这使得它成为治疗肝纤维化的潜在有效药物 (Xiao, 2023)。尽管有这些很有希望的发现，但还需要更多的研究来充分阐明杏仁核素对肝脏病理血管的作用机制。

(三) 麝香

麝香是一种长期以来被用于中医治疗肝病的草药。它以其抗炎、抗氧化和抗纤维化的特性而闻名，这使其成为治疗肝纤维化的一个很有前途的候选药物。甲烷含有类黄酮、花青素和甲硫素等化合物，这些化合物已被证明可以抑制炎症细胞的活性并减少 ECM 的产生 (Nobakht, 2000)。2023 年，人们发现胡萝卜有可能降低丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、转氨酶和谷氨酰转移酶 (γ -GT) 等肝酶水平的升高。除此之外，它还可以降低与肝纤维化相关的羟脯氨酸 (HYP)、col-III/IV 和层粘连蛋白的水平 (Xue, 2023)。软骨蛋白可以防止参与纤维化的几种蛋白质的上调，包括 PDGF-R β 、磷酸化 MEK 激酶、p-ERK1/2、HIF1 α 、VEGF-A、VEGF-R2、蛋白激酶 B (AKT) 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)，由四氯化碳诱导，正弦毛细血管逐渐消失。此外，血小板内皮细胞粘附分子 1 (PECAM1)、CD31、CD34 和血管伪血友病因子水平降低，而窦状内皮细胞计数增加，表明血管健康得到改善 (Xue, 2023)。这些发现表明，软骨瘤可能对肝纤维化和相关疾病有潜在的治疗益处。需要进一步的研究来确定导致这些影响的活性成分。尽管如此，这一发现为开发使用肝病的新方法开辟了新的可能性。肝纤维化是一种复杂的疾病，其特征是 ECM 的渐进性积累和瘢痕组织的形成，导致器官功能障碍，最终导致肝硬化和肝衰竭。病理性血管生成已成为肝纤维化的关键驱动因素，促进内皮细胞的增殖和迁移以及新血管的形成。中药单体和单一中草药提取物通过靶向病理血管生成，介导缺氧、炎症、OS 和生长因子，

为肝纤维化的治疗提供了潜在的治疗益处。虽然中药单体和单一中药提取物的作用机制和临床疗效，但中药单体和单一中草药提取物为开发肝纤维化新的肝纤维化治疗提供了一条很有前途的道路。

五、讨论

肝纤维化是一种在肝脏中有多余的疤痕组织积累的情况。这种疤痕可由多种因素引起，包括慢性肝病、酗酒、肝炎感染和其他造成肝脏损害的情况。随着肝纤维化的进展，它可能导致肝硬化，这是一种更严重的肝病，可导致肝功能衰竭甚至死亡。因此，在肝纤维化发展到更严重的阶段之前，早期检测和治疗是很重要的。目前治疗肝纤维化的方法包括可以减缓或阻止肝纤维化进展的药物，以及生活方式的改变，如避免饮酒、减肥和保持健康的饮食。然而，这些治疗方法并不总是有效的，而且它们的使用也有局限性。例如，一些药物可能有显著的副作用，但它们并不总是解决肝纤维化的潜在原因。此外，生活方式的改变可能不足以对晚期肝纤维化或肝硬化患者进行。因此，本文综述了中药单体、单一中药提取物和中药配方对抑制病理性血管生成的改善作用。肝缺氧，调节细胞因子、趋化因子和生长因子的分泌。此外，它们可有效抑制 OS 和炎症，从而实现逆转肝纤维化的目的。通过提供这些研究成果，本文旨在为未来的发展提供科学研究的思路和启示。

中药单体来源于一种草或植物，这意味着它们含有针对身体特定部位的特定化合物。这种靶向的方法在治疗肝纤维化中很重要，因为它允许特异性靶向肝细胞，并减少肝脏中的病理性血管生成、炎症和纤维化。中药利用中药单体和单一中草药提取物治疗肝纤维化，取得了巨大的成功。中药单体和单一中草药提取物是不需要使用合成化学品或药物的天然药物。这使得它们成为一种更安全的替代传统的治疗方案，这可能会有有害的副作用。中药单体和单一中草药提取物可与西医疗法结合使用，为肝纤维化的治疗提供了一个整体的方法。综上所述，中药单体和单一中药提取物在治疗肝纤维化方面具有靶向治疗、自然疗法、副作用少、与西医结合等优点。

中药配方是由草药、矿物质和动物产品等天然物质制成的，当由合格的医生开处方时，通常是安全的，副作用最小。它们在一段时间内以小剂量服用，使身体能够适应治疗。中药配方是根据个人的具体需要和症状量身定制的。每个肝纤维化患者可能会经历不同的症状和潜在的失衡，如肝气滞、潮、热、血瘀等。中医将根据患者的诊断情况，考虑到患者的体质、年龄和整体健康状况，开出一一种独特的草药和配方的组合。中药配方可单独使用或与西医结合使用，提供更全面的治疗。中药配方可以帮助缓解症状，改善肝功能，同时尽量减少西药的副作用。研究表明，中药配方（如扶正化瘀配方等）可抑制病理性血管生成，减少炎症，改善缺氧和肝功能，减缓肝纤维化的进展。

然而，从中医理论和实践的角度来看，中医的基本原理和治疗方法的应用存在一定的局限性。首先，中医强调“差异化和治疗”的原则，是指根据患者的具体情况和体质进行个体化治疗。然



而，在实际的临床实践中，由于时间和资源的限制，医生可能无法进行详细的鉴别和治疗，导致治疗结果可能无法达到预期。这是因为鉴别和治疗需要对患者的病史、观察、脉搏诊断、舌部诊断等进行详细的调查，这需要大量的时间和精力。然而，在繁忙的临床环境中，医生可能无法将足够的时间和注意力分配给每个患者，这限制了差异化和治疗的应用。

第二，中医有着悠久的历史和丰富的经验，但其理论体系和治疗方法与现代医学不同。由于缺乏科学证据，中医在治疗某些疾病时可能无法达到明确的治疗效果，或者其疗效可能有限。随着现代医学的发展，对某些疾病的诊断和治疗变得更加科学和精确。与现代医学相比，中医的理论体系与治疗方法之间的差异，限制了中医在治疗某些特定疾病方面的有效性。例如，在外科治疗和癌症治疗领域，现代医学取得了重大进展，而中医在这些领域的应用相对有限，凸显了中医的局限性。

在未来，中医可以克服这些限制，并通过以下各方面的发展取得进展。首先，加强对中医理论和诊断方法的科学研究，包括对中药（中药单体、单一中药提取物和中药配方）的研究，以及中药对疾病的作用机制。这将为中医提供更科学的依据和证据，提高其临床治疗的可靠性和有效性。其次，中医可以与现代医学进行互补和整合，充分利用两者的优势。例如，中医的差异化治疗可以与西医的病理诊断和药物治疗相结合，形成全面的治疗方案。同时，中医可以借鉴现代医学的先进技术和设备，提高诊断和治疗水平。第三，目前对中药单体、单一中药提取物和中药配方的研究主要集中在动物的体内外研究上，临床研究有限。因此，今后有必要加强临床研究，以验证这些中药的有效性和安全性。此外，进一步探讨其作用机制，阐明其与肝纤维化发展的关系也至关重要。此外，可以考虑开发新型中药配方，结合不同中药，促进协同作用，提高疗效。只有这样做，我们才能更好地利用中医的潜力，为肝纤维化的治疗提供更多的选择和解决方案。最后，促进中医在国际上的传播和推广，并在世界范围内获得认可和应用。这不仅将增加中医的知名度和影响力，而且还将吸引更多的人才和资源来投资于中医的研发。

总之，中医未来的发展要依靠科研、与现代医学的融合、国际推广和人才培养。只有通过加强中医研究，不断完善临床实践，中医才能更好地适应现代社会的需求，在肝纤维化等疾病的治疗中发挥重要作用，对人类健康事业做出更大的贡献。

参考文献

- Affò, S.Sancho-Bru, P. CCL2: a link between hepatic inflammation, fibrosis and angiogenesis? *Gut*, (2014). 63(12), 1834-1835. 10.1136/gutjnl-2014-306905.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, (2007). 4(6), 807-818.
- Aschner, M., Skalny, A. V. The role of hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 α) modulation in heavy metal toxicity. *Archives of Toxicology*, (2023). 97(5), 1299-1318. 10.1007/s00204-023-03483-7.

- Attia, A. A., Salama, A. F. Amygdalin potentiates the anti-cancer effect of Sorafenib on Ehrlich ascites carcinoma and ameliorates the associated liver damage. *Scientific Reports*, (2022). 12(1), 6494. 10.1038/s41598-022-10517-0.
- Baghaei, K., Mazhari, S. Therapeutic potential of targeting regulatory mechanisms of hepatic stellate cell activation in liver fibrosis. *Drug Discovery Today*, (2022). 27(4), 1044-1061. 10.1016/j.drudis.2021.12.012.
- Bernard, M., Yang, B. Autophagy drives fibroblast senescence through MTORC2 regulation. *Autophagy*, (2020). 16(11), 2004-2016. 10.1080/15548627.2020.1713640.
- Böttcher, K., Pinzani, M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, (2017). 121, 3-8. 10.1016/j.addr.2017.05.016.
- Gan, C., Cai, Q. Inflammasomes and Pyroptosis of Liver Cells in Liver Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, (2022). 13, 896473. 10.3389/fimmu.2022.896473.
- Ginès, P., Castera, L. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, (2022). 75(1), 219-228. 10.1002/hep.32163.
- Guo, Y.-C., Lu, L.-G. Antihepatic Fibrosis Drugs in Clinical Trials. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, (2020). 8(3), 304-312. 10.14218/JCTH.2020.00023.
- Higashi, T., Friedman, S. L. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, (2017). 121, 27-42. 10.1016/j.addr.2017.05.007.
- Hussein, K. H., Park, K.-M. Decellularized hepatic extracellular matrix hydrogel attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Materials Science & Engineering. C, Materials For Biological Applications*, (2020). 116, 111160. 10.1016/j.msec.2020.111160.
- Kamm, D. R., McCommis, K. S. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *The Journal of Physiology*, (2022). 600(8), 1825-1837. 10.1113/JP281061.
- Kisseleva, T., Brenner, D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, (2021). 18(3), 151-166. 10.1038/s41575-020-00372-7.
- Kityania, S., Nath, R. Acteoside (Verbascoside): A Prospective Therapeutic Alternative against Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting the Expression of AXL, FGFR, BRAF, TIE2 and RAF1 Targets. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, (2023). 26(10), 1907-1919. 10.2174/1386207326666221031121426.
- Li, H. Advances in anti hepatic fibrotic therapy with Traditional Chinese Medicine herbal formula. *Journal of Ethnopharmacology*, (2020). 251, 112442. 10.1016/j.jep.2019.112442.
- Mahmud, S., Chemaitelly, H. Characterizing trends and associations for hepatitis C virus antibody prevalence in the Middle East and North Africa: meta-regression analyses. *Scientific Reports*, (2022). 12(1), 20637. 10.1038/s41598-022-25086-5.
- Makino, Y., Hikita, H. CTGF Mediates Tumor-Stroma Interactions between Hepatoma Cells and Hepatic Stellate Cells to Accelerate HCC Progression. *Cancer Research*, (2018). 78(17), 4902-4914. 10.1158/0008-5472.CAN-17-3844.



- Medina, J., Arroyo, A. G. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, (2004). 39(5), 1185-1195.
- Neshat, S. Y., Quiroz, V. M. Liver Disease: Induction, Progression, Immunological Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, (2021). 22(13). 10.3390/ijms22136777.
- Nobakht, M., Fattahi, M. A study on the teratogenic and cytotoxic effects of safflower extract. *Journal of Ethnopharmacology*, (2000). 73(3), 453-459.
- Parola, M., Pinzani, M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular Aspects of Medicine*, (2019). 65, 37-55. 10.1016/j.mam.2018.09.002.
- Petersen, J., Dandri, M. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nature Biotechnology*, (2008). 26(3), 335-341. 10.1038/nbt1389.
- Puche, J. E., Saiman, Y. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Comprehensive Physiology*, (2013). 3(4), 1473-1492. 10.1002/cphy.c120035.
- Ramos-Tovar, E., Muriel, P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, (2020). 9(12). 10.3390/antiox9121279.
- Rosmorduc, O., Housset, C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. *Seminars In Liver Disease*, (2010). 30(3), 258-270. 10.1055/s-0030-1255355.
- Schwabe, R. F., Tabas, I. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, (2020). 158(7), 1913-1928. 10.1053/j.gastro.2019.11.311.
- Song, L., Chen, T.-Y. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF- β 1/Smads signalling. *British Journal of Pharmacology*, (2019). 176(11), 1619-1634. 10.1111/bph.14573.
- Tong, G., Chen, X. Fibroblast growth factor 18 attenuates liver fibrosis and HSCs activation via the SMO-LATS1-YAP pathway. *Pharmacological Research*, (2022). 178, 106139. 10.1016/j.phrs.2022.106139.
- Xiao, Z., Ji, Q. Amygdalin Ameliorates Liver Fibrosis through Inhibiting Activation of TGF- β /Smad Signaling. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, (2023). 29(4), 316-324. 10.1007/s11655-021-3304-y.
- Xue, X., Zhao, X. Carthami flos extract against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via alleviating angiogenesis in mice. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, (2023). 108, 154517. 10.1016/j.phymed.2022.154517.

Author (1) Information (第一作者信息)

	Name and Surname (姓名): XIE AIZE
	Highest Education (最高学历): Doctoral Candidate
	University or Agency (任职院校或单位): Suan Sunandha Rajabhat University
	Field of Expertise (专业领域): Public health management
	Address (地址): 1 U Thong Nok Rd, Dusit, Dusit District, Bangkok, Thailand ,10700

Corresponding author 1 (通讯作者 1)

	Name and Surname (姓名): SARISAK SOONTORNCHAI
	Highest Education (最高学历): Doctor's Degree
	University or Agency (任职院校或单位): Suan Sunandha Rajabhat University
	Field of Expertise (专业领域): Public health management
	Address (地址): 1 U Thong Nok Rd, Dusit, Dusit District, Bangkok, Thailand ,10700

Corresponding author 2 (通讯作者 2)

	Name and Surname (姓名): JIAN PENGYOU
	Highest Education (最高学历): Doctor's Degree
	University or Agency (任职院校或单位): Guangxi University of Chinese Medicine, NanNing, China
	Field of Expertise (专业领域): Public health management
	Address (地址): No.13 Wuhe Avenue, Qingxiu District, Nanning, Guangxi 530200, China

