

中医药治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展

全文辉¹ 张文富² 吴姗姗³ 王振常^{3,4}

1. 广西中医药大学研究生院 广西南宁 530200

2. 广西中医药大学第一附属医院 广西南宁 530023

3. 广西国际壮医医院 广西南宁 530201

4. 广西高发传染病中西医结合转化医学重点实验室 广西南宁 530299

摘要：门静脉高压症是一种常见的肝硬化失代偿期高危并发症，它对患者的生命健康及生存质量构成了严重的威胁。引发门静脉高压症的原因有两种：一是神经-体液因素紊乱等造成的内环境失去平衡；二是机械性梗阻所致，目前尚无特效的药物。因此，开发治疗肝硬化门静脉高压症的有效药物一直是我们当前亟待解决的关键问题及研究热点之一^[1]。研究证实^[2-4]， β -受体阻断剂、生长抑素、钙离子拮抗剂、血管加压素等药物因为各种不良反应的存在，限制了其在临床上的应用和推广。随着中医药对肝硬化门静脉高压症病因病机的深入研究，中医药在治疗肝硬化门静脉高压症方面取得了一些进展。既往研究发现，干预肝硬化门静脉高压症的单味药物包括虎杖、当归、泽兰、丹参、鳖甲等；中药复方包括复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊、抗纤软肝颗粒、壮肝逐瘀煎、安络化纤丸、强肝软坚汤等^[5]。中药单体以及中药复方在防治、控制甚至逆转肝纤维化以及降低门静脉高压方面等都显示出疗效。本文通过总结中医药在治疗肝硬化门静脉高压症方面的研究进展，揭示其可能的发病机制，旨在为降低肝硬化门静脉高压压力，从而降低各并发症发生的风险，改善患者预后情况和提高患者生存质量。

关键词：中医药；肝硬化；门静脉高压症；研究进展

门静脉高压症是指在肝硬化失代偿期内，门静脉压力不断增高而引起的一种症候群。门静脉压升高可导致消化道出血、脾肿大、侧支循环建立、腹水等并发症。其中以食管胃底静脉曲张破裂引发的上消化道出血最为严重，严重者甚至威胁到患者的生命安全^[6]。目前针对门静脉高压症的治疗方式包括内科药物治疗，介入微创、内镜下局部治疗等措施^[7]。肝静脉压力梯度是国际公认的，用于评价门静脉高压症的精标准。肝静脉压力梯度的正常范围是3-5mmHg，若大于12mmHg为静脉曲张，大于20mmHg提示可能出现静脉曲张破裂出血^[8]。因此，应用药物缓解门静脉高压曲张的程度，降低患者消化道出血是临床工作者当前亟待解决的关键问题。然而，由于门静脉高压的发病机制复杂，严重阻碍了其治疗研究的进展。一直以来，治疗门静脉高压的药物包括血管扩张剂（硝酸酯类）和血管收缩剂（ β -受体阻断剂）两大类，但由于上述药物的不良反应，制约其在临床长期使用。近些年来，中医药对肝硬化门静脉高压的防治已有较多的研究，本文旨在全面分析和评价中医药在治疗肝硬化门静

脉高压症方面的临床应用价值，以期为将来的临床应用提供理论依据。

1 肝硬化门静脉高压症发病机制

门脉高压症的发病机制较为复杂，目前大多研究学者公认为其发病机制主要有以下几个方面：（1）门静脉高压症血流动力学改变，包括门静脉流出道阻力增加、内脏血管扩张、血流量增加及周围血管扩张等，而阻力增加是门静脉高压症的首发原因，全身血管扩张、血容量增加及血管阻力降低是维持和加剧门静脉高压症的重要原因。在病理状态下，肝星状细胞和成纤维细胞的收缩，导致肝内被动结构的破坏，导致血管阻力增高。这种血管收缩受内源性物质的调节，如一氧化氮（NO）、内皮素（ET-1）、前列环素、白三烯等。徐志刚等^[9]研究证实，肝脏内NO生成减少，门静脉血管压力增加，加速血管内局部血栓及纤维化的形成，致使门静脉流出道血管阻力增加。（2）细胞因子、趋化因子及炎症介质的改变。研究证实^[10]，细胞因子、炎症介质的传递可直接导致血管内皮细胞损伤，继而破坏血管壁，导致

血管功能障碍。Swidnicka 等^[11]研究发现，炎症介质的释放还可以激活血管平滑肌细胞释放多种血管活性物质，从而使血管顺应性下降，血流的阻力增加。（3）胃黏膜防御屏障的破坏。肝硬化失代偿期常合并内毒素血症，Bellot 等^[12]报道了内毒素激活激肽系统，使得肝脏缺血缺氧、肝细胞代谢障碍，炎症介质改变。因此治疗肝硬化门脉高压症消化道出血关键在于改善胃黏膜血供，减少血浆内毒素产生以降低胃黏膜的损害。

2 中医对肝硬化门静脉高压症病因病机的认识

祖国传统医学并无肝硬化门脉高压症的概念，参照其临床症状和体征，将其归属于“积聚”、“鼓胀”、“胁痛”、“黄疸”等范畴，以认识其病因病机。王振常教授认为，肝肾阴虚是内因和转归，湿热瘀毒残留难尽是肝纤维化、肝硬化的启动因子和持续因素，湿热瘀毒残留所引起的人体气血阴阳不和，脏腑功能失调，三焦气化不利是瘀瘀之本，瘀毒瘀阻络反过来影响气道的通畅^[13]。傅燕燕等^[14]认为肝硬化的基本病机是正虚血瘀，正虚是气阴两虚，血瘀为瘀血阻络，治之以益气扶正为主，佐以活血化瘀、理气健脾。肝硬化的不同病变阶段则有不同症候表现。张宾等^[15]认为肝硬化演变过程是湿热-血瘀-瘀热-湿热瘀毒-气阴两虚，湿热瘀毒是肝硬化转归的关键。《黄帝内经·灵枢本神》曰“肝藏血”，而肝络损伤郁闭则胁下痞块，腹部青筋暴露，络破则出血。综上所述，肝硬化门脉高压症的不同阶段，病机具有不同的认识，所以处方用药也不尽相同。但肝络瘀毒是肝硬化阶段的关键病机，治之以通络解毒，活血化瘀为根本之法。

3 中医药治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展

近些年来，中医药治疗肝硬化门静脉高压症的研究较前有所进展，但仍主要停留基础与临床研究层次，尚未深入到机制。本文将阐述中药单体及复方治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展。

3.1 中药单体及其有效成分治疗肝硬化门脉高压症的研究进展

既往研究证实，丹参及其有效成分具有降低门静脉高压，发挥抗肝纤维化作用。刘俊豪等^[16]研究发现，丹参能抗肝纤维化、抗氧化应激损伤、防止脂质过氧化的沉积，改善肝脏血液循环，保护肝脏细胞，促进肝脏修复与肝细胞的再生。吴铁雄等^[17]研究发现复方丹参片联合甘草酸二铵液

溶胶囊治疗肝炎肝硬化门静脉高压症患者，显示门静脉内径及食管胃底静脉曲张程度减少。朱武常等^[18]发现丹酚酸 B 能够阻断 TGF- β 1 刺激的 HSC 内信号通路，达到减少细胞胶原蛋白的合成与分泌。柳侠平等^[19]采用复方丹参注射液治疗大鼠胃黏膜组织损伤，结果显示 ET-1、iNOS、Bax 表达下调，Bcl-2 表达上调，提示复方丹参注射液可通过抑制细胞凋亡、抗氧化等作用机制以保护门静脉高压性胃黏膜。临床研究发现，泽泻可降低肝硬化患者门静脉血流量以保护肝细胞及扩张血管^[20]。汉防己甲素通过干预 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制 HSC 活化以保护肝细胞、抑制肝组织炎症^[21]。吕琴等^[22]研究报道黄芪能够使门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度显著缩小，降低肝纤维化（HA、LN、PCIII、IV-C）指标，提示黄芪通过改善肝纤维化程度以降低肝硬化门静脉高压。黄会芳等^[23]研究发现汉防己甲素能够降低肝硬化门静脉压力，减轻胃黏膜微循环障碍，对肝硬化门静脉高压性胃病具有较好的治疗作用。刘昌辉等^[24]采用齐墩果酸治疗肝硬化门脉高压症，门静脉内径及脾静脉内径较前缩小，胃黏膜明显改善，其作用机理可能通过促进肝内 eNOS 蛋白表达以提高肝脏内 NOx 的含量。肖刚等^[25]研究发现白及与三七可降低门静脉高压大鼠的门静脉压力，减轻胃黏膜血管增生及扩张。钱小情等^[26]认为桃仁提取物可明显改善患者临床症状及体征，提高肝组织胶原酶原活性降解，抑制甚至逆转肝纤维化。还有研究报道，冬虫夏草菌丝具有免疫调节、抑制 HSC 细胞合成胶原、改善肝细胞功能的作用，临床上亦证实其可减轻肝纤维化以降低门静脉压力^[27]。

3.2 中药复方治疗肝硬化门脉高压症的研究进展

同样中药复方的多层次、多靶点、多途径等特征，决定其可从多方面阻断肝纤维化。大量研究证实^[28, 29]，抑制 HSC 活化及增殖，使胶原 mRNA 及蛋白的表达下调，上调胶原蛋白酶，促进胶原降解以减少胶原蛋白合成及沉积。戚璐等^[30]研究证实了血府逐瘀汤与秋水仙碱两者长期使用均具有抗肝硬化门脉高压症作用，但血府逐瘀汤在阻断和延缓肝纤维化或控抑制硬化门脉高压形成方面显著优于秋水仙碱。曾如雪等^[31]研究发现复方鳖甲软肝片可有效抑制至逆转肝纤维化及早期肝硬化进程，可减少门静脉压力及脾脏肿大，可以有效改善门脉高压症。唐承璐等^[32]研究证实鳖甲煎丸可显著降低早期肝硬化（Child A、B 级）患者门静脉

内径(D)及血流速度(V),改善肝脏内循环以促进肝细胞再生,促进胶原降解及重吸收以降低门静脉压力。蔡媛媛等^[33]采用具有疏肝健脾、化瘀软坚功效的调肝一方治疗肝炎后肝硬化,结果显示,其可促进肝功能恢复,减少自发性腹膜炎及胃黏膜病变,促进肝纤维化的降解以降低门静脉高压。张兵等^[34]采用由丹参、黄芪等16味药物组成的强肝胶囊进行平行随机对照临床研究,结果表明强肝胶囊组血清肝纤维化指标较安慰剂组显著降低。柔肝补血中药可有效缓解肝硬化门脉高压性腹水患者临床症状及体征,改善患者肝功能及凝血功能,其机制可能通过调节ET-1和VEGF表达^[35]。

3.3 中药联合西药治疗肝硬化门静脉高压症的研究进展

复方丹参滴丸联合普萘洛尔可显著降低门静脉内径、血流量及血流速度,其机制可能与影响血浆中ET-1、GLU、NO等血管活性物质,调节液体物质代谢,改善肝脏微循环,改善血流动力学以减少门静脉患者高压并发症^[36]。柔肝化纤颗粒联合普萘洛尔治疗肝硬化门脉高压患者,可显著改善患者临床症状及体征,其机制与降低患者血流动力学及血管活性物质水平有关,是减少肝硬化门静脉高压并发症发生的有效措施^[37]。曾璐等^[38]研究报道了用汉丹冲剂联合 α 型干扰素治疗肝炎肝硬化,结果显示肝功能恢复正常,肝脏组织穿刺对比肝纤维化程度较对照组明显改善甚至消失,提示汉丹冲剂联合 α 型干扰素具有抗肝纤维化及抗门静脉高压作用。补肝益肾汤联合心得安可显著降低门静脉及脾静脉内径,恢复肝功能以显著改善患者临床症状及体征^[39]。房雷等^[40]研究报道,自拟的清肝汤联合盐酸普萘洛尔治疗肝硬化门静脉高压患者48例,治疗效果显著优于对照组,既可以显著改善肝功能水平,又可以显著减少门静脉血流量及血流速度,降低门静脉压力梯度。综上所述,中医药联合西药较单纯中药或西药治疗,效果更为理想,远期疗效显著。

4 讨论

综上所述,随着中医药对肝硬化门静脉高压的认识不断加深,中医药在临床治疗上已有了一些成果,但是其深层次的作用机制及不良预后反应仍需我们进一步探讨。目前,食管胃底静脉曲张破裂出血,仍是肝硬化门静脉高压最常见并发症之一,严重威胁患者生命健康安全。因此,我们还需深入探索中医药在治疗食管胃底静脉曲张破裂出血方面的独特优势和作用机制,降低患者食管胃底静脉曲张破裂出血的风险,

延长患者的生存期。研究表明^[41],中医药具有Ca²⁺通道阻滞剂样的作用,同时还可调节TXA₂/PGI₂平衡及代谢的作用,如虎杖、川芎及泽兰等,然而这些中药是否均具有降低门静脉压力的作用?需我们进一步阐明。在现代医学的治疗领域,针对肝硬化门静脉高压症的西药疗法尚存在不足之处。我们迫切需要一种既安全又有效的预防和治疗方案。因此,中医药作为一个具有悠久历史和丰富实践经验的传统医学体系,其在肝硬化门静脉高压症防治方面的研究显得尤为重要。加强中医药防治肝硬化门静脉高压的研究,找出能够真正发挥作用的中药单体或者复方,是我们临床工作者亟待解决的关键问题,造福于广大人民。

参考文献:

- [1] Bekki Y, Fenig Y. Evaluation of Early Liver Transplantation for Alcohol-Related Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2022 Jun;162(7):2127-2128.
- [2] Petiunin O, Shevchenko R, Brek O, Kolomenskyi O. Clinical classification of liver cirrhosis – a way to plan individual definitive treatment. *Wiad Lek*. 2024;77(1):160-165.
- [3] Oakley F. Interrogating mechanisms of liver fibrosis with omics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;19(2):89-90.
- [4] Chokshi S, Mehta G. Editorial: biomarkers for alcohol-related liver fibrosis—almost there? *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Dec;54(11-12):1492-1493.
- [5] 易鑫宇. 养血柔肝法治疗乙型肝炎肝硬化门静脉高压症的临床研究[D]. 广西中医药大学, 2019. DOI:10.27879/d.cnki.ggxzy.2019.000207.
- [6] Zou Z, Yan X, Lu H, et al. Comparison of drugs facilitating endoscopy for patients with acute variceal bleeding: a systematic review and network meta-analysis. *[J]. Ann Transl Med*, 2019.7(23): 717.
- [7] Rodrigues S G, Mendoza Y P, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *[J]. JHEP Rep*, 2020.2(1): 100063.
- [8] Tokumoto Y, Hiasa Y. [Management of complications associated with liver cirrhosis]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2021;118(1):30-40.
- [9] 徐昆, 胡振斌, 张旭, 等. 中医药对比普萘洛尔治疗肝硬化门脉高压症血流动力学影响的Meta分析[J]. 中西医

结合肝病杂志,2021,31(10):922-926.

[10] Tonon M, Piano S. Alcohol-related cirrhosis: The most challenging etiology of cirrhosis is more burdensome than ever. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Jan;27(1):94-96.

[11] Campion D, Rizzi F, Bonetto S, Giovo I, Roma M, Saracco GM, Alessandria C. Assessment of glomerular filtration rate in patients with cirrhosis: Available tools and perspectives. *Liver Int*. 2022 Nov;42(11):2360-2376.

[12] Jepsen P, Reeves H. Signed, SEALed, detected I' m your patient with advanced fibrosis or cirrhosis! *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):591-592.

[13] 王振常, 黄晶晶, 柳明. 柔肝化纤颗粒联合骨髓干细胞移植对肝纤维化大鼠的影响. *J. 辽宁中医杂志*, 2013.40(02): 353-355.

[14] 李林蔓, 刘俊宏, 王淼蕾, 等. 国医大师周信有论治肝硬化腹水经验总结. *J. 中国中医药信息杂志*, 2023,30(07):170-173.

[15] 张宾, 梁秋雨, 叶放. 基于数据分析探讨周仲瑛教授原发性肝癌辨治经验. *J. 辽宁中医药大学学报*, 2020,22(01):147-150.

[16] 刘俊豪, 崔磊, 李存权, 等. 肝硬化门静脉高压症患者脾切除术后门静脉系统血栓形成的影响因素研究进展. *J. 山东医药*, 2022,62(35):100-104.

[17] 吴铁雄, 刘旭东, 朱沪敏, 等. 大黄? 虫胶囊联合心得安治疗乙肝肝硬化门脉高压症临床观察. *J. 西部中医药*, 2023,36(02):102-105.

[18] 朱武嫦, 莫孝成, 苏宏梅, 等. 天然产物通过抑制 PI3K 信号通路抗肝纤维化的研究进展. *J. 中国药理学通报*, 2024,40(04):619-624.

[19] 柳侠平, 苏林红, 叶小丹, 等. 异功散联合益生菌治疗脾虚湿困型酒精性肝硬化的临床效果. *J. 中国医药导报*, 2024,21(14):101-106.

[20] 唐莹莹, 贾夏丽, 王金圆, 等. 23- 乙酰泽泻醇 B 对千里光碱致急性肝损伤小鼠水液失衡的影响. *J. 药理学学报*:1-18[2024-07-05].

[21] 席苑, 张海静, 叶祖光等. 汉防己甲素现代药理学作用研究进展. *J. 中国中药杂志*, 2020.45(01): 20-28.

[22] 吕琴, 赵文晓, 王世军等. 黄芪活血功效及现代药

理学研究进展. *J. 中国实验方剂学杂志*, 2020.26(09): 215-224.

[23] 黄会芳, 霍丽娟, 吴晓宁. 汉防己甲素对肝硬化大鼠胃黏膜微循环及超微结构的影响. *J. 世界华人消化杂志*, 2007.(21): 2337-2340.

[24] 刘昌辉, 黄小桃, 李颖仪等. 齐墩果酸对四氯化碳诱导大鼠肝硬化门静脉高压的影响. *J. 中药材*, 2012.35(06): 930-935.

[25] 肖刚, 周军, 雷霆. 白芨三七混剂对门脉高压性胃病大鼠胃黏膜及门脉压力的影响. *J. 现代中西医结合杂志*, 2010.19(19): 2364-2365.

[26] 钱小情, 周继旺, 王夏叶等. 芪桃补气活血汤对肝硬化门静脉高压患者血流动力学及血清肝纤维化指标的影响. *J. 中国中医药科技*, 2018.25(04): 549-550.

[27] 孙忠华, 肖建辉. 虫草属真菌的生物活性. *J. 中药材*, 2013.36(07): 1183-1189.

[28] Tonon M, Gagliardi R, Piano S. Don' t delay: Early paracentesis can save lives in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *Liver Transpl*. 2023 Sep 1;29(9):911-912.

[29] Gan W, Liao B, Li X. A Rare Cause of Liver Fibrosis in Adulthood. *Gastroenterology*. 2022 May;162(6):e1-e3.

[30] 戚璐, 徐俊, 许杰等. 血府逐瘀汤联合干扰素治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的 Meta 分析. *J. 中医药导报*, 2020.26(02): 82-85+90.

[31] 曾如雪, 黄灵跃, 程贤文等. 复方鳖甲软肝片对乙型肝炎肝硬化代偿期患者门静脉高压的影响. *J. 浙江中西医结合杂志*, 2017.27(02): 113-115.

[32] 唐承璐, 吕小红, 韩菊平等. 鳖甲煎丸对慢性乙肝合并肝硬化患者炎症因子及肝纤维化指标的影响. *J. 海南医学院学报*, 2018.24(15): 1410-1413.

[33] 蔡媛媛, 蔡敏, 程亚伟. 蔡敏教授运用调肝一方治疗非酒精性脂肪肝经验总结. *J. 陕西中医*, 2019.40(09): 1275-1277.

[34] 张兵, 唐鑫, 陈聪, 等. 强肝胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病网络药理学研究. *J. 广西师范大学学报(自然科学版)*, 2024,42(03):206-218. DOI:10.16088/j.issn.1001-6600.2023110701.

[35] 吴坚芳, 许邹华, 陆喜荣等. 补阳还五汤治疗肝硬化

门脉高压 25 例临床观察. [J]. 吉林中医药, 2013.33(07): 690-691.

[36] 李轶西, 时昭红. 复方丹参滴丸与普萘洛尔联用预防肝硬化门脉高压致食管静脉曲张破裂出血疗效观察. [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009.17(05): 316-318.

[37] 王振常, 黄晶晶, 夏兰等. 柔肝化纤颗粒联合普萘洛尔对肝硬化门脉高压患者血流动力学的影响. [J]. 时珍国医国药, 2013.24(03): 726-727.

[38] 曾璐, 周本杰. 肝纤维化发病机制和治疗方法的研究进展. [J]. 广东医学, 2014.35(24): 3918-3921.

[39] 刘韶瑞. 补肝益肾汤联合心得安治疗肝硬化门脉高压 41 例. [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2017.29(01): 59-61.

[40] 房雷, 温井奎, 赵志军等. 清肝汤联合盐酸普萘洛尔治疗门静脉高压临床疗效及对血浆清蛋白影响. [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018.20(03): 173-175.

[41] 刘婉沂, 张英丰, 周欣, 等. 补阳还五汤抗脑缺血的作用机制研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2022,33(03):411-418.

作者简介:

全文辉 (1996—), 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治肝病研究;

通讯作者: 王振常 (1972—), 主任医师, 二级教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治肝病研究。

基金项目: 广西中医药适宜技术开发与推广项目 (编号: GZSY21-45)。