

# 古今中醫對肝纖維化治療觀點之探討

林宏任<sup>1</sup>、鄭如茜<sup>2</sup>、高尚德<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> 中國醫藥大學中醫學院中醫學系，台中，台灣

<sup>2</sup> 中國醫藥大學健康照護學院醫學檢驗生物技術學系所，台中，台灣

( 99 年 06 月 22 日受理，99 年 07 月 20 日接受刊載 )

根據衛生署九十八年統計十大死亡原因，慢性肝病與肝硬化高居我國十大死因之第七位，每年大約有五千人死亡，可謂之為國病，也因此付出巨大的社會成本。

無論中西醫學者針對慢性肝病患者進一步轉變成肝纖維化或肝硬化，在臨床或實驗室研究中，莫不思考相關因應對策，以求其突破瓶頸。

本文藉以古籍論述、近代古今中醫學及現階段中醫藥研究針對肝纖維化之看法做一比較，探討未來中醫在臨床上對肝纖維化的治療策略。

**關鍵字：**慢性肝病、肝纖維化、肝硬化

## 前 言

在台灣慢性肝病與肝硬化其致病因素大部分是由病毒感染所引起（B、C型最多），現在已知的肝炎病毒包括A型、B型、C型、D型和E型肝炎五種病毒，急性病毒性肝炎臨床表現為發熱，食慾減退、黃疸、肝腫大有壓痛等症狀為主，急性期後有部分患者轉為慢性肝功能持續或反覆損害，嚴重者可導致肝硬化或肝癌。在美國、歐洲等國家則因飲酒文化而以慢性酒精性肝炎所引起的肝硬化為主要因素；其它則包括如免疫疾病、藥物濫用、helminthic infection、鐵或銅的過度蓄積以及膽道阻塞疾病等，若未加以治療則可能導致肝衰竭甚至死亡<sup>1</sup>。本文嘗試以古籍文獻、近代老中醫以及現階段中藥研究方向，探討中醫對肝

纖維化的治療策略。

## 肝纖維化實驗室研究

肝臟組織可分為數種細胞：即肝細胞（hepatocyte, HC）、肝臟星狀細胞（hepatic stellate cell, HSC）、庫否氏細胞（Kupffer cell, KC）、肝竇內皮細胞（sinusoid endothelial cell, SEC）及pit cell等。肝臟細胞合成細胞外基質（extracellular matrix, ECM）是由膠原、非膠原醣蛋白及蛋白多醣等三類大分子組成。膠原在肝臟中只有I、III、IV、V、VI型，尤以I、III、IV型膠原含量較多，分別占肝臟膠原總量的33%、33%及1%。肝臟實質細胞即指肝細胞，而非實質細胞則包括肝竇內皮細胞、庫否氏細胞、肝星狀

---

\* 聯絡人：高尚德，中國醫藥大學中醫學院，40402 台中市北區學士路 91 號，電話：04-22053366 分機 3000，電子郵件信箱：hjlin4103@gmail.com

細胞均含有 I、III、IV 型膠原<sup>2</sup>。

肝臟星狀細胞是肝臟中非實質細胞，它位於 space of Disse 內，又稱為貯脂細胞（fat storing cell, FSC），連接於肝細胞與竇狀內皮細胞之間，當它被激化後轉化為肌纖維母細胞（myofibroblast cell）然後合成大量膠原基質，所以是參與肝纖維化的關鍵因素。其次維生素 A 脂肪滴亦消失，快速改變其型態，並釋放部分細胞因子，稱為自身分泌（autocrine），以及其它非肝臟星狀細胞分泌者則稱為旁分泌（paracrine），二者可來調節細胞功能，包括促有絲分裂細胞因子（如 PDGF、TGF- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、IL-1 等）以及纖維形成細胞因子（如 TGF- $\beta$ 1、IL-6 等），前者主要促進細胞之增殖，後者則主要促進 ECM 之合成。

部分細胞因子分述如下：

I、腫瘤生長因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)：由 KC、FSC 產生，通過旁分泌和自分泌作用，在肝纖維化中其作用是促進星狀細胞合成膠原、纖維連接蛋白及蛋白多醣等細胞外基質，並抑制 MMP 合成，促進活化肝臟星狀細胞分泌 TIMP1 和 PAI-1 等而減少 ECM 降解。此外能增加 HSC 對 PDGF- $\beta$  之表達，從而增強 PDGF 促進 HSC 之增殖作用<sup>2,3,4</sup>。

II、血小板衍生生長因子 (PDGF)：由 KC 產生，它可促使 HSC 分裂及增殖，並由“靜止”狀態向“激活”狀態活化而成為類肌纖維母細胞（myofibroblast-like cell），並誘發 HSC 合成 TGF 等<sup>2,3,4</sup>。

III、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 則由 HC、HSC 和 KC 分泌<sup>4</sup>，它具有前發炎反應之作用<sup>5</sup>。

現代研究認為肝纖維化之形成，因受各種慢性發炎刺激後導致創傷癒合（wound-healing response）之一種反應，在肝細胞受損過程中，肝星狀細胞（HSC）受刺激而被活化，進而形成過度的類肌纖維母細胞堆積，其中包含了三大類蛋白質：醣蛋白（glycoprotein）、膠原蛋白

（collagen）以及 proteoglycans<sup>6</sup>，上述物質表達增加也導致肝臟纖維化的增加，如 fibronectin、板層素（laminin）、merosin、tenascin、nidogen 以及 hyaluronic acid<sup>7</sup>。其次在此過程中會破壞肝細胞而由庫否氏細胞（Kupffer cells）活化分泌多種細胞性因子，這些從受損的肝細胞、thrombocytes、以及在肝竇中的內皮細胞等等因子，是活化肝臟星狀細胞的主要因子。

近年來的研究已架構了抗肝纖維化的新發展趨勢，即可粗略分為：

I、治療原來疾病以預防肝受損傷害。

II、降低發炎現象或宿主反應以避免刺激星狀細胞被活化。

III、直接下調星狀細胞之活化。

IV、抑制星狀細胞的增殖、纖維化或前發炎反應。

V、刺激星狀細胞的凋亡。

VI、增加 scar matrix 的降解，如上調 MMPs，或下調 TIMP<sup>8,9</sup>。

如 ursodeoxycholic acid 對抗纖維化作用的機轉可能在於它的抗發炎作用（anti-inflammatory activity）<sup>10</sup>，在降低或抑制星狀細胞活性研究中，抗氧化劑如 alpha-tocopherol（vitamin E）<sup>11</sup>、細胞激素-干擾素（ $\gamma$ -interferon）<sup>12</sup>、肝細胞生長因子（hepatocyte growth factor, HGF）<sup>13</sup>等皆具有抑制星狀細胞活性之作用；gliotoxin 則對因四氯化碳誘發的肝纖維化動物模型中發現具有使肝星狀細胞凋亡之作用<sup>14</sup>。Sulfasalazine 亦具抗纖維化作用，它可抑制  $\kappa$ B kinase/nuclear factor- $\kappa$ B 此路徑之抑制劑，導致活化的星狀細胞進行細胞凋亡，且具選擇性的作用在 NF- $\kappa$ B kinase 的抑制劑<sup>15</sup>。此外內源性的 cannabinoid anandamide (AEA) 是脂質之媒介物，它可阻斷細胞的增殖及誘發細胞凋亡<sup>16</sup>。

## 中醫相關古籍描述

慢性肝炎或肝硬化古籍並無此病名，而多以其症狀之表現所歸結之病證做一描述，故其文獻皆常散見在如黃疸、瘟黃、臃脹、積聚等中醫之病名。但主要包括了中醫的脾胃及肝膽等臟腑理論，現分述如下：

### I、黃疸

黃疸之名首見於《素問·平人氣象論》<sup>17</sup>：「溺黃赤，安臥者，黃疸，已食如飢者胃疸，目黃者，曰黃疸。」對黃疸主症的描述十分準確，尿黃、目黃是黃疸的基本特徵之一。《素問·六元正紀大論》則提到了四時之變化如炎暑濕熱之邪搏結，可影響黃疸病的發生，是中醫常見的病因病機。《素問·玉機真臟論》說明外邪入侵，經過肝病傳脾的臟腑傳變而發為黃疸的機制。《靈樞·經脈篇》：「脾是太陰之脈，…是主脾所生病者，溏瘕泄，水閉，黃疸。」由上推知現代醫學所提之黃疸在中醫理論上可從肝及脾來論說。至漢·張仲景在《傷寒論》所提之發黃屬急性病，而《金匱要略》之發黃則屬慢性病範疇；在《傷寒論》<sup>18</sup>提出：「身黃，脈沉結，少腹硬，小便不利者，為無血也。」；「被火，額上微汗出，而小便不利者，必發黃。」；「無汗，小便不利，心中懊憹者，身必發黃。」；其它則提及了瘀熱在裏以及寒濕在裏不解皆可發黃。解釋了黃疸發病病因病機及其症候。在《金匱要略·黃疸病脈證并治第十五》<sup>19</sup>則以一個專篇來敘述，其中第一條闡述了黃疸發病機制，提到了瘀與熱為其病機。《備急千金要方卷十·傷寒發黃第十四》<sup>20</sup>則提到了：「黃有五種，有黃汗，黃疸，穀疸，酒疸，女勞疸。」及黃疸可從利小便及發汗等方法來治療。宋·朱肱著《傷寒類證活人書》<sup>21</sup>在卷第十一問認為發黃乃寒濕在裏不散，熱蓄於脾胃，腠理不開，瘀熱與宿穀相

搏，鬱蒸不消化故也。而在成無己《傷寒明理論·卷中發黃》<sup>22</sup>、元·朱震亨《丹溪心法·疸三十七》<sup>23</sup>及明·張介賓所著《景岳全書·卷之三十一貫集·黃疸論證》<sup>24</sup>則認為發黃為濕熱所致。清·葉天士門人所輯的《臨證指南醫案卷四·疸》<sup>25</sup>則謂黃疸以濕得之，有陰有陽，在臟在腑。治療陽黃發作關鍵在胃，陰黃發作，則關鍵在脾。

### II、瘟黃

指接觸感染到疫癘之氣所形成的黃疸，類似於急性黃疸型傳染性肝炎。《諸病源候論·黃病諸候》<sup>26</sup>：「脾胃有熱，穀氣鬱蒸，因為熱毒所加，故卒然發黃，心滿氣喘，命在頃刻，故云急黃也。」明·王綸《明醫雜著·卷二》<sup>27</sup>提到天行疫癘，可導致發黃，稱之為瘟黃，病情也較危急。在《雜病廣要·黃疸》：「瘟黃症見高熱神昏，身目呈渾黃色，小便赤如濃茶，腹脹，脅痛，甚至吐衄，便血或發斑，舌紅絳，苔黃燥，脈弦洪數。」說明了瘟黃之症候。

### III、臃脹

臃脹又稱鼓脹，單腹脹、蠱脹、膨脹，因腹部脹大如鼓而得名。主要發生在肝硬化末期。其敘述首見《靈樞·脹論》<sup>28</sup>認為鼓脹有腹脹，身皆大，大與膚脹，色蒼黃，腹筋起等症候。在《素問·腹中論》<sup>29</sup>則認為鼓脹乃因飲食不節，而有病心腹滿之症。晉·葛洪《肘後備急方·治卒大腹水病方》<sup>30</sup>則提到水蠱一詞，此為肝硬化合併腹水發生之敘述。《醫門法律·脹病論》<sup>31</sup>闡述了鼓脹病的病因病機亦不外水裹、氣結、血瘀。

### IV、積聚

《靈樞·百病始生篇》<sup>32</sup>：「積之始生，得寒乃生，…卒然外于寒者，若內傷於擾怒，則氣

上逆，氣上逆則六腑不通，濕氣不行，凝血蘊裏而不散，津液澀滲，著而不去，而積皆成矣。」而在《難經·五十六難》<sup>33</sup>則將積聚分為“肥氣”、“伏梁”、“痞氣”、“息賁”、“奔豚”等。《景岳全書卷之二十三心集·雜證謨·積聚》<sup>34</sup>：「積聚之病，凡飲食、血氣、風寒之屬，皆能致之。」

## 中醫學治療模式

### I、古代醫家及醫籍

在《傷寒論》中其發黃條文多見於陽明病篇，所用方藥如濕熱的茵陳蒿湯、梔子蘗皮湯，兼表的麻黃連翹赤小豆湯等。《金匱要略》則在黃疸病脈證并治第十五中，文中提出6個方劑治療黃疸病。《諸病源候論》黃病諸候共28論，積聚病諸候共6論，描述症候及其預後。而《丹溪心法》則見於疸三十七，鼓脹三十九，積聚痞塊五十四，描述病因病機及其用藥。《景岳全書》在卷之三十一貫集·黃疸論證；卷之二十三心集·雜證謨中積聚篇則分為經義、論證、論治、述古、列方等分別論述。上述古代醫家以症候而歸為發黃、鼓脹、積聚等病，從而分析病因病機，而後論治。

### II、近代老中醫及醫籍

及至近代老中醫如在台灣治肝病（以現代醫學肝病為主，非中醫所謂肝的臟象）最負盛名的老中醫以馬光亞教授為翹楚，所著的《中醫如何診治肝病》<sup>35</sup>、《臨床辨證與經驗實錄》<sup>36</sup>以及張文康主編《中國百年百名中醫臨床家叢書·馬光亞》<sup>37</sup>，其論治重視古方，提出「先議病，再議方」為治療主軸，將肝病略分五型，並蒐集豐富的病案以佐證如何辨證論治；此外依馬老師臨床經驗整理了治肝病的單味藥，並加以闡述；其中《中醫如何診治肝病》一書特別加入治肝的生草

藥，別具一格。

其他大陸醫家如關幼波治肝病則辨明邪正關係，確定標本緩急及氣血辯證，提出痰瘀為病理產物，亦是致病因素，治宜以活血祛瘀貫穿治療過程<sup>38</sup>。

姜春華提出以辨病與辨證相結合的主張，曾獨創“截斷扭轉”治療觀點，即快速截止疾病的發展蔓延，以求提高療效，縮短病程，認為肝硬化病機屬先瘀後滯，治療則以活血化瘀為主，關鍵結果須看脾胃之盛衰<sup>39</sup>。

朱良春治療早期肝硬化的經驗和特色以逍遙散解肝鬱，異功散平調脾胃，當歸補血湯補肝氣、養肝血；著重在治脾胃、升清陽，配合自擬復肝膠丸養正消癥、攻補兼施；肝腎陰虛以一貫煎加味；脾腎陽虛治其本益氣化瘀溫脾腎，以復肝丸為主或右歸丸當歸補血湯加減；寒濕夾瘀法則以茯苓四逆湯合豨薟草<sup>40</sup>。

而現行重要的與肝病相關的中醫專著，大部分以西醫的病名、中醫的辨證論治為主要模式來撰寫。例如《中醫脾胃學說應用研究》<sup>41</sup>，即以西醫的病名，加入中醫的病因病機、辨證要點、病證診斷、診斷依據、鑑別診斷、辨證論治等，其中又針對中醫脾胃學說做現代研究，也收錄了脾胃疾病臨床證治的研究。另一專著《中醫肝膽病學》<sup>42</sup>，其與前《中醫脾胃學說應用研究》之不同點，乃加入了單味藥臨床及實驗室研究。但前二本專書皆收錄了老中醫的臨床經驗，可見仍十分重視老中醫們這個瑰寶。其他如《肝病用藥十講》，提出了100味肝病常用中藥加以重新說明，並對肝纖維化中藥研究範疇做了約略的描述<sup>43</sup>。由於肝纖維化或肝硬化在中醫治療範疇中較偏向中醫的脾胃系統，故在金益強主編的《中醫肝臟象現代研究與臨床》所佔篇幅則較少<sup>44</sup>。

### III、現代中醫優勢

#### (I) 實證醫學-中藥的實驗室研究的成果

近年來中藥介入抗肝纖維化的研究越來越多，如日本學者以Inchin-ko-to（茵陳蒿湯，TJ-135）做研究，實驗證明它能降低type III procollagen mRNA 的表達<sup>45</sup>。Wang等以本草複方861（Herbal compound 861）成分包括了丹參、黃耆以及雞血藤等十種中藥萃取物，它能抑制LX-2 細胞株的增殖及降低 $\alpha$ -SMA的表達<sup>46</sup>。Li等進一步研究指出它是抑制TGF $\beta$ 1/ALK1/Smad1 此路徑<sup>47</sup>。Wang 等人亦證明了本草複方861能抑制collagen type III 及 TGF- $\beta$ 1的轉譯，而且藉由上調MMP-1及下調TIMP-1 mRNA 之表達來降解膠原<sup>48</sup>。Geng等人以丹芍化纖膠囊（DSHX capsules，Danshaohuaxian）做研究，其組成為：防己、丹參、黃耆、銀杏、白芍，實驗證明它是藉由肝星狀細胞的凋亡及防止其增殖來抑制老鼠肝臟的膠原型I 及型 III 的堆積<sup>49</sup>。Tan等以保肝寧（Bao Gan Ning）做研究，包含了6種不同中藥：鰲甲、桃仁、丹參、黃耆及黃芩等，其藉由上調CREB之磷酸化而對四氯化碳老鼠動物模型引起之纖維化具抗纖維化作用<sup>50</sup>。中藥Han-Dan-Gan-Le（Li等）其組成包含了防己、丹參、白芍、黃耆、銀杏等單味藥，它能有效地逆轉以化學方式所誘發的肝纖維化，其部分原因可能為它刺激肝臟膠原的分解而使肝纖維化產生降解<sup>51</sup>。

在單味中藥研究中，如Liu等曾發表*Cordyceps sinensis*（冬蟲夏草）抗肝纖維化其可能之機轉在於抑制TGF $\beta$ 1的表達，下調PDGF表達，以及阻止肝星狀細胞的活性及膠原型I及型III 的堆積<sup>52</sup>。銀杏萃取物（Luo等）其在以四氯化碳誘發肝纖維化老鼠中具有調降TIMP-1及增強肝臟星狀細胞凋亡的作用<sup>53</sup>。Wang等發現甘草次酸（glycyrrhetic acid）可抑制在培養的肝臟星

狀細胞的增殖及膠原的產生，降調膠原前之第一型及第三型的mRNA表達，以及減少在肝纖維化中膠原I型及III型的堆積<sup>54</sup>。Lin等人發現薑黃素（curcumin）在低劑量具有抑制因TGF- $\beta$ 1所誘導 $\alpha$ -SMA之表達以及膠原的沉澱而達到抗纖維化作用，高劑量時則對HSC-T6細胞株具誘發細胞凋亡及cytochrome c釋放的作用<sup>55</sup>。上述研究包括了中醫所謂的活血、益氣、軟堅散結、清熱等中醫方劑及單味藥。

#### (II) 現代中醫對肝纖維化治療模式

肝纖維化在中醫辨證上屬久病，以氣滯、血瘀、癥積、虛證為主，所以調肝理氣、活血化瘀、軟堅散結、以及益氣是治療肝纖維化的主要方法。以下從實證醫學（evidence-based medicine）的角度探討老中醫在臨床使用的中藥與實驗室研究中藥之機轉做一比較。

##### 1、氣滯

在焦樹德治肝膽病自擬方：雙樞湯方中其柴胡、黃芩有調肝轉樞之效<sup>56</sup>。具調肝理氣之功，而臨床常用治肝之劑如小柴胡湯（主要含柴胡、黃芩），在日本做較多研究Sho-saiko-to（TJ-9）（小柴胡湯），Isao Sakaida 等學者研究證實它可經由抑制活化的星狀細胞來防止肝纖維化的產生<sup>57</sup>，Ichiro Shimizu 等人也發現它能降低肝臟的膠原、 $\alpha$ -SMA及丙二醛<sup>58</sup>；陳明和等人則證明了小柴胡湯降低膠原成分、下調procollagen  $\alpha$ 1型I、型III及TIMP-1的表達，以及TGF- $\beta$ 1和PDGF的mRNA的表達<sup>59,60</sup>。在這些研究中已證實了具有抗纖維化的作用。

##### 2、活血化瘀

活血化瘀是中醫治療肝纖維化治法之一。馬光亞認為肝纖維化乃血行受阻，即成瘀積，以丹參、桃仁、紅花、三稜、莪朮活血化瘀。姜春華則以下瘀血湯（大黃、桃仁、地鱉蟲）為主；並創立另一活血化瘀、軟堅散結方：化瘀軟肝

湯（含大黃、桃仁、地鱉蟲、丹參、鱉甲等藥）<sup>61</sup>。在實驗室研究中都廣禮等人證明了下瘀血湯對MMP-9 mRNA促進表達，而使TIMP-1 mRNA的表達顯著降低，具有抗肝纖維化之作用<sup>62</sup>。此外另一活血化瘀中藥：丹參，Wasser等發現丹參可降低TGF $\beta$ 1，procollagens I、III 及 TIMP-1的轉譯，以及增加MMP-13的轉譯，能降低肝纖維化的發生<sup>63</sup>；而Hsu等人以丹參對HSC-T6細胞株實驗中，證明能明顯抑制TGF- $\beta$ 1引起的 $\alpha$ -SMA分泌，而在肝纖維化老鼠動物模型中，丹參則能減低 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1、procollagen I的mRNA表達<sup>64</sup>。黃怡超教授等以SLG（內含丹參*Salvia miltiorrhiza* (S)，川芎*Ligusticum chuanxiong* (L)以及甘草*Glycyrrhiza glabra* (G)）做研究，實驗證明它能明顯降低肝臟的膠原成分，對TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、collagen-1 $\alpha$ 2、iNOS及ICAM-1等基因mRNA之表達皆有降低現象<sup>65</sup>。之後發表從丹參中分離的Salvianolic acids A (Sal A) 及 B (Sal B)，可經過抑制NADPH oxidase，而降低HSC-T6細胞株因PDGF誘發的ROS合成；它亦可降低以thioacetamide誘發肝纖維化老鼠的氧應激力及其肝纖維化<sup>66</sup>。岳美中老中醫以大黃蟪蟲丸治療早期肝硬化，認為有血瘀體徵則可用之<sup>67</sup>。王昉研究顯示大黃蟪蟲丸或其加減，合四君子湯、一貫煎、三甲湯可使肝硬化之肝脾回縮，腹水減輕，恢復肝功能等作用<sup>68</sup>。

### 3、癥積

中醫認為肝硬化為癥積之屬，治療尚須佐以軟堅散結之劑。葛培祥以鱉甲煎丸觀察18例肝硬化患者門脈血流動力學，發現其門靜脈內徑及門靜脈血流量治療前後有明顯差異<sup>69</sup>。繆京翔觀察鱉甲煎丸治療B肝後肝纖維化的臨床療效，經治療後肝功能有顯著改善，肝臟門靜脈內徑、脾臟的厚度亦明顯改善，認為鱉甲煎丸能夠減輕肝臟的炎症，改善肝功能，使肝臟的形態改善，延緩肝纖維化<sup>70</sup>。程傳浩等則發現鱉甲煎丸可明顯抑

制TIMP-1的表達，促進細胞外基質的降解，減少肝纖維化的發生<sup>71</sup>。

### 4、虛證

鄧鐵濤認為見肝之病，知肝傳脾，當先實脾；故早期肝硬化雖為血瘀所致，而血瘀則以氣滯、熱迫以及氣虛所致，故其擬軟肝煎一方，除健脾（黨參、白朮、甘草等）養肝腎外，再加軟堅化瘀之藥，如鱉甲、土鱉蟲、丹參等<sup>72</sup>。而關幼波治療肝硬化腹水則重用生黃耆，補氣扶正以帥血行，更能走皮膚之濕而消腫<sup>73</sup>；馬光亞老師則從經驗中列出人參、黃耆、白朮等中藥用以益氣<sup>74</sup>。

在實驗室研究中，徐韶敏認為對肝纖維化須益氣健脾，佐以滋養肝腎之陰，選擇四君子湯合一貫煎加味，觀察慢性乙型肝炎患者，發現肝纖維化指標（HA、PCⅢ、IVC、LN）變化可顯著改善，減緩肝纖維化進展<sup>75</sup>。方淑群等則觀察加味四君子湯合拉米夫定（lamivudine）治療慢性乙型肝炎的療效，結果發現治療組40例中總有效率為90%，在HBeAg 轉換率，HBV-DNA陰性，ALT、AST、T-Bil 復常率方面均優於對照組，認為加味四君子湯聯合拉米夫定可提高拉米夫定的療效<sup>76</sup>。此外補氣藥中黃耆，它分離出黃耆皂甙IV（Wang等）能抑制B型肝炎抗原的表達達23.6% 以及 22.9% HBeAg 分泌<sup>77</sup>。Liu等人也發現黃耆皂甙 IV 可降低 procollagen type III 及 hydroxyproline 等，推論其抗纖維化效用乃因抑制肝星狀細胞的膠原合成與增殖<sup>78</sup>。上述的研究正符合了鄧老認為本病當先實脾的概念，以及中醫理論認為此病病機屬久病必虛，如氣虛、陰虛等。

### 5、濕熱

在台灣肝硬化患者常為病毒性肝炎慢性發炎後所致，故中醫認為疫毒與濕熱為因，吳龍源等以龍膽瀉肝湯變方做研究，觀察發現該方對保護肝臟損傷及降低肝細胞的變性和壞死程度有明顯

效果，但對抗纖維化效果則不明顯，作者以中醫辨證論治推論，此方比較適合用於初期屬於急性濕熱較重的發炎期證型，而對於進入慢性肝炎肝纖維化時比較不適合<sup>79</sup>。此亦吻合了肝硬化屬久病，以虛證及血瘀為主之論證。

## 結 論

古代臨床中醫如何得知其治療效果？唯一的方法是病患主觀的症候，以及臨床醫師四診合參的判斷，但缺乏客觀的依據；而現代的中醫除了上述依據外，更有實驗室檢查及研究來證明其療效，用藥則更加精準。

故以實證醫學的觀點，將中醫藥的研究成果加入中醫的辨證論治中，是未來中醫在治臨床治療上之必要條件。如前所述具有實驗室研究成果的中藥等；如丹參、桃仁、地鱉蟲可活血化瘀，血瘀證患者可加之；氣虛證的患者亦可首選黃耆或四君子湯等以益氣；腹部超音波檢查若有肝硬化脾腫大者，屬癥瘕積聚，可加入前述研究有成效的鱉甲、地鱉蟲等軟堅散結之中藥。這些成果在在證明了從老中醫經驗傳承下來的方藥，至今可在實驗室中獲得驗證。其次亦可參考《肝病用藥十講》100味研究之中藥；在西醫學處理肝纖維化病患時，依不同的辨證情況可酌加在實驗室中有成果的適當中藥，如使用肝安能（lamivudine）時可配合中藥具抗病毒效果的虎杖、貫眾等，加強抑制病毒的作用；GOT/GPT偏高者可加入白花蛇舌草、半枝蓮、板藍根等中藥；總膽紅素偏高者，可加上利膽中藥茵陳、鬱金、金錢草等中藥<sup>80</sup>。

古代的中醫臨床醫師雖有豐富的臨床經驗，作為辨證鑑別的指標依據，但其方法仍主要以症候的表現、四診合參為主，他們未能有現代的研究數據做後盾，所以在微觀的證據上則力有未逮，反觀現代臨床中醫得此宏觀（辨證論治為

基礎）及微觀（實驗室研究成果）的經驗傳承，將是未來對肝纖維化治療主要模式之一。

## 參考文獻

1. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 115:209-218, 2005.
2. Shigeki T, Christopher JP, Richard AR. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin. Chim. Acta*, 364:33-60, 2006.
3. Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J. Hepatol.*, 38:38-53, 2003.
4. Hidekazu T. Cytokine regulation of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 23:911-916, 1999.
5. Iredale JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ*, 327:143-147, 2003.
6. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J. Biol. Chem.*, 275:2247-2250, 2000.
7. Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 14:618-633, 1999.
8. Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J. Hepatol.*, 38:38-53, 2003.
9. Massimo P, Krista R, Stefano C. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J. Hepatol.*, 42:S22-S36, 2005.
10. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 29:644-647, 1999.
11. Houghlum K, Venkataramani A, Lyche K,

- Chojkier M. A pilot study of the effects of d- $\alpha$ -tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 113:1069-1073, 1997.
12. Rockey DC, Chung JJ. Interferon gamma inhibits lipocyte activation and extracellular matrix mRNA expression during experimental liver injury: implications for treatment of hepatic fibrosis. *J. Invest. Med.*, 42:660-670, 1994.
13. Ueki T, Kaneda Y, Tsutsui H, Nakanishi K, Sawa Y, Morishita R. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat. Med.*, 5:226-230, 1999.
14. Wright MC, Issa R, Smart DE, Trim N, Murray GI, Primrose JN. Gliotoxin stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology*, 121:685-698, 2001.
15. Fiona O, Muriel M, John PI, Karen G, Carylyn JM, Matthew CW, Derek AM. Inhibition of inhibitor of  $\kappa$ B kinases stimulates hepatic stellate cell apoptosis and accelerated recovery from rat liver fibrosis. *Gastroenterology*, 128:108-120, 2005.
16. Soren VS, Hiroshi U, Yosuke O, David AB, Robert FS. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology*, 41:1085-1095, 2005.
17. (唐)王冰, 黃帝內經素問靈樞, 大孚書局, 台北, 1992。
18. 李培生主編, 傷寒論, 知音出版社, 台北, 1990。
19. 李克光主編, 金匱要略, 知音出版社, 台北, 1990。
20. (唐)孫思邈撰, 備急千金要方, 華夏出版社, 北京, p. 154, 1994。
21. (宋)朱肱, 傷寒類證活人書, <http://www.theqi.com/cmed/oldbook/book122/index.html>。
22. (宋)成無己, 曹炳章原編, 傷寒明理論, 中國醫學大成(四冊, 卷中), 上海科技出版社, 上海, p. 32, 1990。
23. (元)朱震亨, 丹溪醫集, 丹溪心法, 人民衛生出版社, 北京, p. 301, 1995。
24. (明)張介賓, 景岳全書, 人民衛生出版社, 北京, p. 692, 1997。
25. (清)葉桂, 臨證指南醫案, <http://www.theqi.com/cmed/oldbook/book54/index.html>。
26. (隋)巢元方, 曹炳章原編, 巢氏諸病源候論, 中國醫學大成(四十一冊, 卷十二), 上海科技出版社, 上海, p. 2, 1990。
27. (明)王綸, 明醫雜著, <http://www.theqi.com/cmed/oldbook/book148/index.html>。
28. 楊維傑編, 黃帝內經靈樞, 台聯國風出版社, 台北, pp. 277-294, 1984。
29. (唐)王冰, 黃帝內經素問靈樞, 腹中論, 大孚書局, 台北, p. 6, 1992。
30. (東晉)葛洪, 肘後備急方, <http://www.theqi.com/cmed/oldbook/book35/index.html>。
31. (清)俞昌, 醫門法律, <http://www.theqi.com/cmed/oldbook/book66/index.html>。
32. 楊維傑編, 黃帝內經靈樞, 台聯國風出版社, 台北, p. 473, 1984。
33. (清)葉霖, 難經正義, 卷四, <http://www.theqi.com/cmed/oldbook/book24/index.html>。
34. (明)張介賓, 景岳全書, 人民衛生出版社, 北京, p. 506, 1997。
35. 馬光亞, 中醫如何診治肝病, 九思出版社, 台北, pp. 41-122, 1989。
36. 馬光亞, 臨床辨證與經驗實錄, 知音出版社, 台北, pp. 179-222, 1994。
37. 張文康主編, 中國百年百名中醫臨床家叢書, 馬光亞, 中國中醫藥出版社, 北京, pp.

- 90-149, 2001。
38. 趙天敏，關幼波教授談肝病的辨證施治，雲南中醫中藥雜誌，16:4-7，1995。
39. 張仕玉、鎮東鑫、劉子彬，姜春華教授治療肝硬化經驗，中國中醫急症，17:1412-1413，2008。
40. 邱志濟、朱建平、馬璇卿，朱良春治療肝硬化“對藥”特色，遼寧中醫雜誌，27:492-493，2000。
41. 危北海主編，中醫脾胃學說應用研究，北京出版社，北京，pp. 379-386，1993。
42. 王伯祥主編，中醫肝膽病學，中國醫藥科技出版社，北京，pp. 11-19，1997。
43. 尹常健，肝病用藥十講，中國中醫藥出版社，北京，1998。
44. 金益強主編，中醫肝臟象現代研究與臨床，人民衛生出版社，北京，pp. 194-201，2000。
45. Isao S, Masako T, Kotarou K, Teruaki K, Shuji T, Kiwamu O. Herbal medicine Inchin-ko-to (TJ-135) prevents liver fibrosis and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline deficient l-amino acid-defined diet. *J. Hepatol.*, 38:762-769, 2003.
46. Yukihiro I, Naoto M, Kohji O, Shuichi S, Hiroko M, Norifumi K, Tetsuo A. Herb medicine Inchin-ko-to (TJ-135) regulates PDGF-BB-dependent signaling pathways of hepatic stellate cells in primary culture and attenuates development of liver fibrosis induced by thioacetamide administration in rats. *J. Hepatol.*, 41:242-250, 2004.
47. Li L, Zhao XY, Wang BE. Down-regulation of transforming growth factor  $\beta$ 1/activin receptor-like kinase 1 pathway gene expression by herbal compound 861 is related to deactivation of LX-2 cells. *World J. Gastroenterol.*, 14:1790-1794, 2008.
48. Wang L, Wang BE, Wang J, Xiao PG, Tan XH. The anti-fibrosis function of Cpd 861 may be mediated by both decreased interstitial collagen synthesis by inhibiting the transcription of collagen type III and TGF- $\beta$ 1 and increased degradation of these collagens by up-regulating MMP-1 and down-regulating TIMP-1 mRNA levels. *World J. Gastroenterol.*, 14:1790-1794, 2008.
49. Geng XX, Yang Q, Xie RJ, Luo XH, Han B, Ma L, Li CX, Cheng ML. In vivo effects of Chinese herbal recipe, Danshaohuaxian, on apoptosis and proliferation of hepatic stellate cells in hepatic fibrotic rats. *World J. Gastroenterol.*, 11:561-566, 2005.
50. Tan Y, Lv ZP, Bai XC, Liu XY, Zhang XF. Traditional Chinese medicine Bao Gan Ning increase phosphorylation of CREB in liver fibrosis in vivo and in vitro. *J. Ethnopharmacol.*, 105:69-75, 2006.
51. Li C, Luo J, Li L, Cheng M, Huang N, Michael JL, Waalkes P. The collagenolytic effects of the traditional Chinese medicine preparation, Han-Dan-Gan-Le, contribute to reversal of chemical-induced liver fibrosis in rats. *Life Sci.*, 72:1563-1571, 2003.
52. Liu YK, Shen W. Inhibitive effect of *Cordyceps sinensis* on experimental hepatic fibrosis and its possible mechanism. *World J. Gastroenterol.*, 9:529-533, 2003.
53. Luo YJ, Yu JP, Shi ZH, Wang L. *Ginkgo biloba* extract reverses CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in rats. *World J. Gastroenterol.*, 10:1037-1042, 2004.
54. Wang JY, Zhang QS, Guo JS, Hu MY. Effects

- of glycyrrhetic acid on collagen metabolism of hepatic stellate cells at different stages of liver fibrosis in rats. *World J. Gastroenterol.*, 7:115-119, 2001.
55. Lin YL, Lin CY, Chi CW, Huang YT. Study on antifibrotic effects of curcumin in rat hepatic stellate cells. *Phytother. Res.*, 23:927-932, 2009.
56. 焦樹德，焦樹德臨床經驗輯要，中國醫藥科技出版社，北京，pp. 58-59，1998。
57. Isao S, Yasuhiro M, Shinta A, Koji H, Atsushi I, Kiwamu O. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) prevents liver fibrosis and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *J. Hepatol.*, 28:298-306, 1998.
58. Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, Liu F, Miura T, Nakai Y, Yasuda M, Shiba M, Horie T, Amagaya S, Kawada N, Hori H, Ito S. Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology*, 29:149-160, 1999.
59. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Lin CC, Hsieh HY. Sho-saiko-to prevents liver fibrosis induced by bile duct ligation in rats. *Am. J. Chin. Med.*, 32: 195-207, 2004.
60. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Lin CC, Hsieh HY. The role of TGF- $\beta$ 1 and cytokines in the modulation of liver fibrosis by Sho-saiko-to in rat's bile duct ligated model. *J. Ethnopharmacol.*, 97:7-13, 2005.
61. 石景亮，脾胃論溯源及應用，人民衛生出版社，北京，pp. 249-250，1995。
62. 都廣禮、陳德興、張豔、韓琳，肝纖維化大鼠肝組織基質金屬蛋白酶-9及其抑制因子-1基因表達的動態變化及下瘀血湯對其影響，中國中西醫結合消化雜誌，18:1-4，2010。
63. Shanthi W, Jean MSH, Hui KA, Carolyn ELT. *Salvia miltiorrhiza* reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats. *J. Hepatol.*, 29:760-771, 1998.
64. Hsu YC, Lin YL, Chiu YT, Shiao MS, Lee CY, Huang YT. Antifibrotic effects of *Salvia miltiorrhiza* on dimethylnitrosamine-intoxicated rats. *J. Biomed. Sci.*, 12:185-195, 2005.
65. Lin YL, Hsu YC, Chiu YT, Huang YT. Antifibrotic effects of a herbal combination regimen on hepatic fibrotic rats. *Phytother. Res.*, 22:69-76, 2008.
66. Tsai MK, Lin YL, Huang YT. Effects of salvianolic acids on oxidative stress and hepatic fibrosis in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 242:155-164, 2010.
67. 陳可冀、江幼李、李春生、岳沛芬整理，岳美中醫話集，中醫古籍出版社，北京，pp. 83-84，1981。
68. 王昕，大黃蟪蟲丸的研究及應用概況，中成藥，19:45-46，1997。
69. 萬培詳，鰲甲煎丸對肝硬化門脈血流動力學的影響，南京中醫藥大學學報，15:125，1999。
70. 繆京翔，鰲甲煎丸治療24例乙肝後肝纖維化療效觀察，實用中西醫結合臨床，10:29-30，2010。
71. 程傳浩、謝世平、王勇、李志毅、席軍生，鰲甲煎丸對肝纖維化大鼠MMP-1、TIMP-1的影響，中醫研究，23:22-24，2010。
72. 鄧鐵濤，鄧鐵濤臨床經驗輯要，中國醫藥科技出版社，北京，pp. 46-52，1998。
73. 劉敏、李獻平，關幼波治療肝硬化腹水的經驗，中醫藥通報，5:11-12，2006。
74. 馬光亞，中醫如何診治肝病，九思出版社，台北，pp. 222-223，1989。
75. 徐韶敏，四君子湯合一貫煎加味對慢性乙型

- 肝炎患者肝纖維化指標的影響，遼寧中醫藥大學學報，11:89-90，2009。
76. 方淑群、王榮國，加味四君子湯聯合拉米夫定治療慢性乙型肝炎40例臨床觀察，亞太傳統醫藥，6:50-51，2010。
77. Wang SG, L JY, Huang H, Gao W, Zhuang CL, Zhou B L, Kong DY. Anti-hepatitis B virus activities of astragaloside IV isolated from *Radix Astragali*. *Biol. Pharm. Bull.*, 32:132-135, 2009.
78. Liu H, Wei W, Sun WY, Li X. Protective effects of astragaloside IV on porcine-serum-induced hepatic fibrosis in rats and in vitro effects on hepatic stellate cells. *J. Ethnopharmacol.*, 122:502-508, 2009.
79. 吳龍源、徐曉萍、陳怡欣、林乃女、陳旺全、鄭振鴻、彭文煌、邱雲棕，龍膽瀉肝湯變方對dimethylnitrosamine誘發大鼠肝損傷的療效探討，*J. Chin. Med.*, 14:205-215，2003。
80. 尹常健，肝病用藥十講，中國中醫藥出版社，北京，pp. 58-65，1998。

# AN ANALYSIS OF ANTIQUE TO CURRENT CHINESE MEDICAL ANTI-LIVER FIBROSIS CONCEPTS

Hung-Jen Lin<sup>1</sup>, Ju-Chien Cheng<sup>2</sup>, Shung-Te Kao<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*School of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan*

<sup>2</sup>*Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, China Medical University, Taichung, Taiwan*

( Received 22<sup>th</sup> June 2010, accepted 20<sup>th</sup> July 2010 )

According to statistical information gathered by the Department of Health, chronic liver disease and liver cirrhosis are currently ranked at number 7 out of the top 10 leading causes of death in 2009. In the ROC, on average 5,000 citizens die each year from liver disease, making it a national epidemic.

Regardless of race or location, some patients who have chronic liver disease will eventually get liver fibrosis or liver cirrhosis. Both Chinese or Western physicians are actively studying clinical and laboratory research and trying hard to find a breakthrough, which has yet to be found that can offer a solution to face this growing problem.

This article is comparing and discussing the Chinese theory of liver fibrosis from antiquity to the previous century, as well as focusing on Chinese medicine's research in the current day. It is also an analysis of the strategy of Chinese medicine dealing with anti-liver fibrosis concepts to find a cure in the future.

**Key words:** chronic liver disease, liver cirrhosis, liver fibrosis

---

\*Correspondence to: Shung-Te Kao, School of Chinese Medicine, China Medical University, No.91, Hsueh-Shih Road, Taichung 40402, Taiwan, Tel: +886-4-22053366 ext.3000, E-mail: hjlin4103@gmail.com