

通信作者：邓鑫，男，博士，主任医师，教授，博士生导师；研究方向：肝病及传染病。E-mail：dx8848@126.com

基于 MAPK 信号通路探究中医药治疗慢性乙型病毒性肝炎的作用机制及研究进展

金蕊¹ 邓鑫^{2*} 余榜¹

1 广西中医药大学研究生院（广西壮族自治区-南宁 530001）；2 广西中医药大学基础医学院第二附属医院（广西壮族自治区-南宁 530200）

摘要：慢性乙型病毒性肝炎是严重威胁人类健康的重大全球性公共卫生问题，其发病机制复杂，其持续发展可导致引起肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的发生。丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路在慢性乙型病毒性肝炎发病发挥 CHB 的发生、发展过程中扮演着关键作用：角色，参与调控细胞增殖、凋亡、炎症反应等多个病理生理过程。中医药治疗 CHB 具有多靶点、多途径的独特优势，通过调节 MAPK 通路众多研究表明其可通过多靶点、多途径对 MAPK 信号通路进行调节，从而发挥抗病毒、抗炎、抗肝纤维化等作用。本文将围绕 MAPK 信号通路的组成、在慢性乙型病毒性肝炎 CHB 中的作用机制，以及中医药干预通过该通路治疗 CHB 的研究进展展开综述，旨在为慢性乙型病毒性肝炎 CHB 的治疗提供新的思路 and 理论依据。

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health issue that seriously threatens human health. Its pathogenesis is complex, and long-term progression can lead to liver fibrosis, cirrhosis, and even liver cancer. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway plays a critical role in the initiation and progression of chronic hepatitis B (CHB), participating in various pathophysiological processes such as cell proliferation, apoptosis, and inflammatory responses. Traditional Chinese Medicine (TCM) offers unique advantages in the treatment of CHB. Numerous studies have shown that TCM can regulate the MAPK signaling pathway through multi-target and multi-pathway mechanisms, thereby exerting antiviral, anti-inflammatory, and anti-liver fibrosis effects. This article reviews the composition of the MAPK signaling pathway, its mechanism of action in CHB, and the research progress on the treatment of CHB with TCM via this pathway, aiming to provide new insights and a theoretical basis for the treatment of CHB.

关键词 乙肝；中医药；丝裂原活化蛋白激酶信号通路；作用机制

分类号 R259

Keywords: Hepatitis B; Traditional Chinese Medicine; Mitogen-activated protein kinase signaling pathway; Mechanism of action

▲通信作者：邓鑫，男，博士，主任医师，教授，博士生导师；研究方向：肝病及传染病。E-mail：dx8848@126.com

10.12201/bmr.202609.00008V1

1 引言

乙型肝炎病毒（[hepatitis B virus,HBV](#)）归类于是一种小型嗜肝 DNA 病毒科，其传播途径包括经主要通过血液、母婴及和性接触传播，感染后可引发从而引起从而感染机体所引起的疾病，其表现形式多种，根据其病程可分为急性乙型肝炎和或慢性乙型肝炎（[cChronic Hhepatitis B](#)，CHB）^[1]。据流行病学数据，2019 年全球慢性感染人群约有 2.96 亿人慢性感染，因该病致死约 82 万人^[2]，主要其死亡原因主要为 CHB 导致的肝脏疾病逐步进展为肝硬化（[LC](#)）和肝细胞癌（[HCC](#)）^[2]。而我国的据估计，急性乙型肝炎的发病率虽为 4.6/10 万 0000，慢性乙型肝炎病例的发病率为 54.5/10 万，0 000，虽急性乙型肝炎发病率呈下降趋势趋势，但 [CHB 慢性乙型肝炎](#) 发病率呈逐年上升趋势^[3]，已构成这已成为威胁中国社会健康问题之一的一大挑战。现阶段目前，CHB 的治疗的治疗主要以抗病毒治疗为主干预为核心，但是总体疗效治疗效果欠佳^[4]，而中医药联合核苷（酸）类似物治疗的序慢性乙型病毒性肝炎抗病毒疗效优于核苷（酸）类似物单药治疗，且未明显不增加不良反应发生率^[5]。

中医药在 CHB 防治治疗领域积累了中有着独特丰富的见解和丰富的经验，愈来愈多的中医药研究发现了传统中药与 [MAPK 信号通路](#) 的关系，中药作为传统医学的珍宝，拥有凭借疗效可靠、安全性高良好、作用多靶点多样、干预多途径广泛等优势特点。本文以基于丝裂原活化蛋白激酶（[Mitogen-Activated Protein Kinase](#) MAPK）信号通路为切入点探究中医药治疗 CHB 的作用机制及研究进展进行综述。

2 中医对 [CHB 慢性乙型病毒性肝炎](#) 的认识

[CHB 慢性乙型病毒性肝炎](#) 患者临床上，多表现为往往无明显特异性表现，以纳差、食欲减退、乏力、肝区不适及身目发、黄疸等症状为主要临床表现群。历代，古中医文献中虽并未对该病无明确的“[CHB 慢性乙型病毒性肝炎](#)”定义设立病名，但根据其症状特征临床表现，可将其归属于“黄疸”、“胁痛”、“肝着”等范畴^[6]。

10.12201/bmr.202609.00008V1

关于CHB的中医病因与病机方面多，中医认为CHB慢性乙肝的发生发展与外感湿热疫毒密切相关，若正气不足，毒邪可潜伏与于肝胆，蕴结于肝胆，肝失疏泄，形成“伏邪”，可因外感、饮食、情志等诱发，导致病情而反复发作，进而导致疾病反复迁延、缠绵难愈^[7]。中医认为其核心病机归纳乙型肝炎的中医病因为“杂气”、“伏邪”和“内外相召”三个方面，认为“杂气”致病说理论明确了传染性致病因素及其特性，属外因；“伏邪”致病说理论指明了潜伏性感染方式；“内外相召致病说”则重点阐释强调了机体自身体质因素在发病中的主导地位。除了核心病机外，多种后先因素亦会导致，如除子外感病因外，还有内伤因素，如长期情志不畅、肝气郁结，影响脾胃运化，导致水湿津液代谢紊乱而滋生内湿，与外邪相互胶结，加重病情；久病耗伤阴血，或过度使用苦寒药物，损伤肝肾之阴精；气滞血瘀或湿热瘀阻，导致肝络瘀阻不通，逐步诱发形成肝纤维化、肝硬化等病理不可逆的病变改变^[8]。而正气不足为的CHB慢性乙肝迁延不愈的重要原因之关键，正气亏虚则无力驱邪无力，疫毒邪稽留体内，进而进一步持续耗伤气血阴阳^[10]。总之，本病的病位以主要在肝为主，常多涉累及脾、肾，亦涉两脏及胆、胃、三焦等脏腑。病性属为本虚标实，虚实夹杂^{[7][11][11]}。

现代药理随着人们对CHB的研究，人们认识到中药对CHB治疗上有着独特的见解和丰富的经验，愈来愈多的中医药研究发现表明于传统中药与MAPK信号通路的关系，山药多糖可激活p38 MAPK(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号路径，并下调钠离子牛磺胆酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)表达，与协同核苷(酸)类药物产生协同效应抑制HBV^[12]，苦参碱则通过干预调控MAPK/激活转录因子2(activating transcription factor 2, ATF2)通路，阻断病毒复制增殖过程^[13]。上述研究从分子层面这些发现为中医药“扶正祛邪解毒”治法治疗CHB提供了依据，也进一步凸显了MAPK通路的关键地位。

3MAPK 信号通路概述

MAPK 信号通路是生物体内进化高度保守的经典信号传导通路，其核心功能依赖三级激酶逐级磷酸化的级联激活反应体系，的组成与激活，MAPK通路是一个高度保守的三级激酶级联反应系统，由三个核心激酶构成：

MAP3K (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP 激酶激酶激

酶）、MAP2K（[mitogen-activated protein kinase kinase](#)，MAP 激酶激酶）、MAPK（[mitogen-activated protein kinase](#)，MAP 激酶）^[14]。依据下游效应激酶的亚型差异，主要划分为三大经典亚家族，分别为对应不同的 MAPK 亚家族细胞外信号调节激酶（[extracellular signal-regulated kinase](#)，ERK）、c-Jun 氨基末端激酶（[c-Jun N-terminal kinase](#)，JNK）和 p38 MAPK。—(ERK、JNK、p38)—，不同亚型通路的上游激活方式、信号传导机制及介导的生物学功能均其激活机制和生理功能存在显著差异。

ERK 通路启动主要由配体与的激活依赖于细胞膜受体酪氨酸激酶（[receptor tyrosine kinase](#)，RTK）或 G 蛋白偶联受体（[G protein-coupled receptor](#)，GPCR）的配体结合激活，随后由通过 RAS-RAF-MEK-ERK 级联反应传递信号完成信号传导过程^[15]，该通路广泛同时还参与细胞增殖、分化、迁移、衰老和凋亡等多种核心生命活动的调控^{[16][16]}。与 ERK 通路不同的是，

JNK 通路主要应答各外界应激刺激，在细胞外刺激下被诱导，可被如热休克、紫外线照射、蛋白质合成抑制剂等损伤性信号，均可条件激活 JNK 信号通路^[17]。

p38MAPK 通路的激活机制的激活可分为 MKK 依赖和 MKK 非依赖激活途径。各类，MKK 依赖激活途径通常依赖于上游的 MAPK 激酶（MKK），细胞应激刺激、与细胞因子（如肿瘤坏死因子- α 等）多种细胞因子，均可活化将上游的 MAPK 激酶激活，从进而磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶，使 p38MAPK 激活启动信号应答反应^[18]。

4MAPK 信号通路激活在 CHB 发病机制中的作用

MAPK 信号通路在 CHB 慢性乙型肝炎的发病与进展和进化过程中扮演中关键角色，形成“病毒-炎症-损伤-纤维化”的正反馈环。MAPK 信号通路的三激酶级联激活也对慢性乙型肝炎的发生有一定影响其核心分支包括 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK，通过调控细胞凋亡、炎症反应及纤维化进程，影响疾病走向。^{[19]—[20]}。在 CHB 中，其核心分支包括 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK，通过调控细胞凋亡、炎症反应及纤维化进程，影响疾病走向。

4.1 诱导肝细胞凋亡

ERK 激活可介导促使肝细胞凋亡的过程的典型情形包括：如百草枯通过氧化应激激活 JNK/ERK，进而诱导线粒体凋亡^{[21][21]}；镉与砷化合物通过 ERK 磷酸化，引发 DNA 损伤与自噬性死亡^[23]。也在维持肝细胞稳态中起关键作用，研究表明，ERK1 和 ERK2 分别决定肝细胞存活与增殖，双重抑制 ERK 来能稳定肝细胞分化状态^[24]。

研究发现 HBV PreS1 区缺失突变体（PreS1 deletion mutant, PreS1Del，PreS1Del）通过 IRE1-JNK-IL6/COX2 轴促进肝细胞增殖与炎症，促进 HBV 复制并参与肝癌发生^{[25][25]}。HBV-PreS1 区缺失突变体（PreS1Del）可通过 IRE1-JNK-IL6/COX2 轴促进肝细胞增殖与炎症，来进而驱动 HBV 复制及与肝癌发生。而 JNK 信号通路在可能能够被应激、细胞因子等多种细胞外刺激因素激活，而广泛参与调节细胞生命过程，如凋亡、增殖、代谢、运动及 DNA 损伤修复等多种过程中发挥广泛调控作用，尤其是在促进细胞凋亡^[28]。此外，通过研究发现 JNK 信号通路参与介导了 CHB 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的活化诱导的细胞死亡(AICD)，致使过程是其凋亡增多的机制之一，导致抗病毒免疫细胞大量耗竭，进而形成免疫耐受，使病毒难以有效清除^[29]。

4.2 促进肝脏炎症反应

在 CHB 患者中，MAPK 信号通路的激活增加可导致肝脏炎症细胞浸润和炎症因子释放增加，加剧肝脏炎症反应^[30]。激活的 p38 和 JNK 可显著上调核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, 核转录因子 κ B (NF- κ B)) 活性，促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, 白细胞介素-6 (IL-6)) 等促炎因子转录，形成炎症级联反应。病毒抗原的直接作用：乙肝核心抗原 (HBcAg) 可激活 p38、ERK1/2 和 NF- κ B 以增强肝细胞中 IL-6 的产生，导致严重肝损伤和炎症^[31]；还能通过 AKT、ERK 和 P38 通路诱导树突状细胞 (dendritic cell, DC) 上调 B7-H1 表达，抑制 HBV-DNA 清除^[32]；还乙肝表面抗原 (HBsAg) 可通过 NF- κ B 和 p38MAPK 介导的信号通路激活人单核细胞来源的树突状细胞 (MD-DCs)，诱导其成熟并产生细胞因子，增强 T 细胞激活，加重促进炎症^[33]。

4.3 参与肝纤维化进程

肝星状细胞（**Hepatic Stellate Cell**，HSC）的活化是肝纤维化发生的核心环节^{[34][34]}，而MAPK信号通路的激活可促进HSC的活化和增殖。HSC激活需要**S-腺苷甲硫氨酸合成酶 2A**（两个**MAT**基因，**MAT2A**）和**2B**（**MAT2B**）（分别编码**MAT α 2**和**MAT β** 蛋白）基因，而MAPK通路对其产物可通过其成员对**MAT α 2**和**MAT β** 进行磷酸化修饰，影响**MAT**蛋白的稳定性，从而促进HSC的转分化肌成纤维样细胞^[35]。此外，**Raf**激酶抑制剂蛋白抑制**ERK/MAPK**信号传导，来可抑制阻碍肝星状细胞HSC的增殖^[36]。胸腺素 β 4（**T β 4**）通过阻碍MAPK/NF- κ B通路激活来改善肝纤维化^[37]。因此综上所述，MAPK通路参与到肝纤维化过程，可通过对调控该MAPK通路来改善纤维化。

4.4 其他途径

在HBV患者通过中，可观察到T细胞上PD-1上调，来而阻断PD-1通路被证明可以增强抗病毒和抗肿瘤免疫^{[38][38]}。乙肝核心抗原通过对慢性HBV感染自然史中PD-1表达在T细胞上的动态变化，研究发现乙肝核心抗原HBeAg通过JNK、ERK和PI3K/AKT信号通路诱导的慢性HBV感染各期CD4（+）T细胞上PD-1表达水平上调，且其PD-1表达水平与免疫清除期的HBV-DNA载量呈正相关，从而导致T细胞功能耗竭^[39]。同源盒基因A10 HoxA10（同源盒基因A10 Homeobox A10，HoxA10）是细胞分化和癌症进展的调节因子，通过与HBV感染会激活宿主的HoxA10。HoxA10一方面与p38 MAPK相互作用并招募含Src同源区2结构域磷酸酶-1（SH2 domain-containing phosphatase-1，SHP-1）抑制HBV复制，同时，另一方面与EnhI/X启动子结合，与信号转导及转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）竞争，减弱HBV转录^[41]。这揭示了机体试图通过MAPK通路限制病毒复制的防御机制。

5 中医药对MAPK信号通路的调节作用及治疗CHB的机制研究

5.1 单味中药及其活性成分对MAPK信号通路的调节

丹参、金银花等这些富含原儿茶酸源于丹参、金银花等（PCA），如已被证明对肝损伤有显著的缓解作用^[42]，其机制在于。对其抗HBV机制进行了深入研究，发现原儿茶酸PCA可以通过激活ERK1/2通路，从而进一步抑制下调

HEPG2.2.15 细胞中**肝细胞核因子 1 α (hepatocyte nuclear factor 1-alpha, HNF1 α)**和**肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4-alpha, HNF4 α)**的表达，**进而**发挥其抗 HBV 活性作用^[43]。

苦参富含苦参碱**源于苦参**，**有研究发现**通过使用**PKC 磷酸化激酶抑制剂**苦参碱调节 MAPK/ATF2 信号抑制 HBV 的复制，**可作为来用于 CHB 的辅助干预手段治疗**^{Error: Reference source not found[13]}。此外，**氧化苦参碱同源**于苦参，**可 (OM)**可能通过诱导 ERK1/2 的磷酸化，**抑制和阻断**病毒复制所必需的转录因子 HNF1 α 和 HNF4 α 表达，**从而遏制来抑制** HBV 的复制^{[44][44]}。表没食子儿茶素没食子酸酯 (**EGCG**) **是源于**绿茶中的一种主要多酚，**广泛存在**在我们日常生活中，**已被证明通过借助** ERK1/2 介导的 HNF4 α 下调来抑制 HBV 的复制^[45]。**金银花、菊花等植物富含木犀草素源于金银花、菊花等**，**抗 HBV 活性**通过研究验证通过由 ERK 和 HNF4 α 组成的信号级联反应，**用于抑制** HBV 复制^{[46][46]}。除**直接的保肝、抗炎外**，**也可通过改善纤维化来治疗后期的 CHB**。如：**女贞子**^[47]等**药材富含**中药活性成分天然产物熊果酸 (UA)，**可通过**负调节 p38 MAPK 信号通路，**进而发挥**抗肝纤维化的作用，**并且通过小鼠实验发现熊果酸 UA 能**选择性激活的 MAPK 信号**抑制传导，阻止**子含 HBV 细胞的相关肿瘤生长^{[47][47]}。姜黄素**能通过**中断 **HSC 肝星状细胞**中 p38 MAPK 的磷酸化，**下调来降低** MAT2B（一种用于生物合成甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸的酶）的表达，**来从而改善**纤维化^{[49][49]}。**中药三七的主要活性成分三七皂苷 R1 源于三七**，**能显著抑制** p65、ERK、JNK 和 p38 MAPK 等蛋白的磷酸化，**下调****基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1, TIMP-1)**、**I 型胶原蛋白 (collagen type I, ColI)**、 **α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)**的表达，**上调****过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ)**的表达水平，从而发挥抗氧化和抗炎作用，**可以减轻**肝纤维化^{[50][50]}。人参皂甙 (AD-2) **源于是**人参的主要活性成分，**具有许多药理活性**，**通过与调控炎症因子 (包括 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、caspase-1 和 IL-6 等炎症因子，并)**以及干预 p-JNK 和 p38-ERK 通路**有一定关联**，**已被证明与抗纤维化作用有关**，**有一定改善肝功能**^{的作用[51]}。

表一 单味中药及其活性成分对 MAPK 信号通路的调节

活性成分	主要来源	核心药理作用	关键作用机制	文献编号
原儿茶酸 (PCA)	丹参、金银花	缓解肝损伤、抗HBV	激活ERK1/2通路，抑制HepG2.2.15细胞中HNF1α、HNF4α表达	[443][454]
苦参碱	苦参	抗HBV，可用于CHB辅助治疗	抑制PKC磷酸化，调控MAPK/ATF2信号，抑制HBV复制	[465]
氧化苦参碱 (OM)	苦参	抗HBV	诱导ERK1/2磷酸化，阻断HNF1α、HNF4α表达，抑制HBV复制	[476]
表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)	绿茶	抗HBV	通过ERK1/2介导下调HNF4α，抑制HBV复制	[487]
木犀草素	金银花、菊花	抗HBV	通过ERK-HNF4α信号级联反应，抑制HBV复制	[498]
熊果酸(UA)	女贞子等	抗肝纤维化、抑制HBV相关肿瘤生长	负调控p38-MAPK通路，选择性激活MAPK信号传导	[4950][510]

10.12201/bmr.202609.00008V1

活性成分	主要来源	核心药理作用	关键作用机制	文献编号
姜黄素	姜	抗肝纤维化	阻断肝星状细胞中p38-MAPK磷酸化，降低MAT2B表达	[521]
三七皂苷R1R1	三七	保肝、抗肝纤维化、抗氧化、抗炎	抑制p65→ERK→JNK→p38-MAPK磷酸化；下调TIMP-1→ColI→α-SMA，上调PPAR-γ	[532]
人参皂苷AD-2	人参	抗肝纤维化、改善肝功能	调控TNF-α→IL-1β等炎症因子，作用于p-JNK→p38-ERK通路	[543]

5.2 中药复方对 MAPK 信号通路的调节

5.2.1 抗炎症反应

中医复方可通过抑制 MAPK 通路中的关键分子（如 ERK、p38 MAPK）等核心分子的磷酸化，下调减少炎症因子（如 TNF-α、IL-6）释放，从而减轻肝脏炎症损伤。逍遥散中所含的活性成分（山奈酚、槲皮素等物质能有效）通过抑制阻断 MAPK1/MAPK3 信号通路，降低减轻炎症反应，对 CHB 患者合并代谢相关脂肪性肝病有显著疗效^{[52][52]}。中草药配方调感益皮（TGYP）通过网络构建和模块分析，结果表明，TGYP 可以调节 CCNA2、ABL1、CDK4、CDKN1A、IGFR 和 MAP2K1 等关键靶点的表达，来调节发现 TGYP 可能通过来促进肝细胞增殖，同时抑制遏制肝脏炎症发生^[53]。而清吴比家汤则（QBD）通过干预 MAPK1、和 PIK3CA 以及信号通路 MAPK 和 PI3K/AKT 通路，影响慢性肝病的炎症转化，从而达到抗炎抑制炎症反应作用，进而影响慢性肝病炎症-癌转化^{[54][54]}。和合疏养方则通过借助 MAPK 通路调节辅助性 T 细胞 17（T helper 17 cell，Th17）/调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）的免疫细胞平衡，同时降低 CD8+T 细胞活性，

以减轻抑制过度免疫反性肝应的对肝细胞的损伤^{[55][55]}。

研究表明，如槲皮素等物质能够有效地阻断 MAPK1/MAPK3 途径，从而降低炎症的程度，对 CHB 患者伴随的代谢相关的脂肪性肝病有显著疗效^[54]。此外，TGYP 可以通过调控包括 CCNA2、ABL1、CDK4、CDKN1A、IGFR 和 MAP2K1 等多种重要靶标来调整肝细胞生长，同时也能遏制肝脏炎症的发生^[55]。而清昊比家汤则可通过影响 MAPK1、PIK3CA 以及 MAPK 与 PI3K/AKT 路径，达到抗炎的效果。

5.2.2 抗肝纤维化

鳖甲煎丸可等复方通过抑制阻断 PDGF 所介导的 Ras/ERK 通路和 p38 MAPK 通路，降低下调 HSC 肝星状细胞活化标志物（如胶原蛋白、 α -SMA）表达，减少细胞外基质沉积，从而从而延缓肝纤维化^{[56][56]}。复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊等中成药也被证实通过转化生长因子- β （transforming growth factor- β ，调控 TGF- β ）/Smad 蛋白（Smad）与 MAPK 通路协同作用，抑制 HSC 增殖^[57]。大黄蛰虫丸也拥有一定的抗纤维化作用，是通过下调 p38 和 ERK 磷酸化来减少 TNF- α 和 IL-13 的分泌起抗纤维作用而赋予的^[58]。茵陈蒿汤则的核心功能成分可以通过抑制 HSC 肝星状细胞中的脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）-蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）和 MAPK 通路来抑制慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化^{[59][59]}。天黄方（THF）通过抑制趋化因子配体 2（chemokine ligand 2，CCL2）-趋化因子受体 2（chemokine receptor 2，CCR2）轴及其下游 MAPK/NF-kappa-B 信号通路，改善肝损伤、炎症和纤维化^[60]。益干康是一种中草药组合，对慢性肝病具有抗纤维化作用，通过经由 p38 抑制抑制 IL-1 β 诱导的 HSCs 胶原蛋白合成过程，实现来抗纤维化^[61]。复方鳖甲软肝片通过 PI3K-Akt、丝氨酸蛋白激酶（MAPK）等多条信号通路的多靶点、多途径的调控，实现来抗肝纤维化^{[62][62]}。

此外，中药复方通过与抗病毒药物通过使用，提高了乙肝转阴率，如补肾健脾方联合恩替卡韦可治疗慢性乙型肝炎可提高子升乙型肝炎 e 抗原 HBeAg 阴转率，改善肝脏炎症与纤维化程度，其机制涉及在一定程度上可改善肝脏炎症及纤维化，通过多靶点调控中的优势体现为同时干预对 MAPK、PI3K/AKT 及 TGF- β /Smad 等多条通路，形成抗纤维化形成协同效应^{[63][63]}。

表二 中药复方对 MAPK 信号通路的调节

作用方向	核心调控通路	具体效应	代表性复方
抗肝炎症	MAPK (ERK/p38/MAPK1/MAPK3) → PI3K/AKT	抑制炎症因子释放，调节免疫细胞平衡，减轻肝细胞免疫损伤，改善炎症微环境	逍遥散、调经益皮 (TGYP)、清吴比家汤 (QBD)、和合疏养方
抗肝纤维化	MAPK (p38/ERK) → PI3K/AKT → TGF-β/Smad → CCL2-CR2 → NF-κB	抑制肝星状细胞 (HSC) 增殖与活化，减少细胞外基质 (ECM) 沉积，延缓纤维化进程	鳖甲煎丸、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊、大黄蛰虫丸、茵陈蒿汤、天黄方 (THF)、益干康
抗病毒	MAPK → PI3K/AKT → TGF-β/Smad	提高乙肝转阴率，协同改善肝脏炎症与纤维化	补肾健脾方 (联合恩替卡韦)
阻断炎症-癌转化	MAPK → PI3K/AKT	抑制慢性肝病恶性进展	清吴比家汤 (QBD)

6 总结与展望

综上所述，MAPK 信号通路在 CHB 慢性乙型肝炎发病过程发挥重要作用，其广泛中起着重要作用，如通过参与诱导肝细胞凋亡、促进肝脏炎症反应、参与肝纤维化进程等多种过程，参与慢性肝炎的发生发展。通过使用中医药通过抑制其通路关键蛋白活性，可有效减轻肝脏炎症、抑制纤维化进展，减缓慢性肝炎疾病的发展进程，从而对于维持肝脏稳定的生理功能发挥着重要作用。但而就现阶段，现有的已有研究多基本为中药药效物质或复方调控 MAPK 信号通路的细胞或动物实验，缺乏足够的临床证据病例支撑其有效性和安全性，未在实际的应用中考量其临床疗效，后续以及也没有考虑到中医药辨证论治的特征和方药配伍的优势，未来的研究还需加强跨学科合作，整合协同运用免疫学、

10.12201/bmr.202609.00008V1

基因组学及代谢组学等多领域技术手段，~~结合现代分子生物学技术与中医整体观~~，推动中~~医药干预在~~CHB 治疗中的精准化和国际化~~应用~~，为~~全球世界~~肝病防治提供中国方案。

参考文献

~~王宏. 乙型病毒性肝炎发病机制的免疫学研究进展[J]. 实用医药杂志, 2014,31(12):1119-1121.~~

[1] Jeng W, Papatheodoridis G V, Lok A S F. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023,401(10381):1039-1052.

[2] Burki T. WHO's 2024 global hepatitis report[J]. Lancet Infect Dis, 2024,24(6):e362-e363.

[3] Miao N, Wang F Z, Zheng H, et al. [Estimation of incidence of viral hepatitis B and analysis on case characteristics in China,2013-2020][J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2021,42(9):1527-1531.

[4] Lok A S, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval[J]. J Hepatol, 2017,67(4):847-861.

[5] 沈宇煌, 梁志达, 艾兆秀, 等. 中医药联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型病毒性肝炎抗病毒疗效及安全性: 基于随机、双盲、对照临床试验的 Meta 分析[J]. 环球中医药, 2024,17(08):1562-1572.

[6] 宋高峰, 李顺民. 慢性乙型病毒性肝炎六经证治探微[J]. 江苏中医药, 2016,48(03):14-16.

[7] 张先姚, 张国梁, 侯勇, 等. 中药软肝饮对 HBV 转基因小鼠肝脏保护作用的实验研究[J]. 海南医学院学报, 2020,26(03):161-164.

[8] ~~尹常健, 李勇. 对乙型肝炎中医病因病机学的再认识[J]. 中医杂志, 1993(07):431-433.~~

[9] ~~赵晓威, 陈曼平. 慢性乙肝肝纤维化诊断和辨证治疗研究概况[J]. 湖南中医药导报, 1996(03):22-23.~~

[10] ~~袁兴石. 乙型肝炎虚实论[J]. 河南中医, 1993,13(05):235-236.~~

[11]慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019,29(01):97-102.

[12] 李初谊, 仵朝晖, 郑英, 等. 山药多糖通过 p38 MAPK 信号通路协同核苷酸类似物抗乙型肝炎病毒的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024,49(10):2776-2782.

[13] Zhou S, Li Y, Gao J, et al. Novel protein kinase C phosphorylated kinase inhibitor-matrine suppresses replication of hepatitis B virus via modulating the mitogen-activated protein kinase signal[J]. Bioengineered, 2022,13(2):2851-2865.

[14] Miyake Z, Takekawa M, Ge Q, et al. Activation of MTK1/MEKK4 by GADD45 through induced N-C dissociation and dimerization-mediated trans autophosphorylation of the MTK1 kinase domain[J]. Mol Cell Biol, 2007,27(7):2765-2776.

[15] Park J. MAPK-ERK Pathway[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(11):9666.

[16] Sun Y, Liu W, Liu T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation,

- migration, senescence and apoptosis[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2015,35(6):600-604.
- [17] Dougherty C J, Kubasiak L A, Frazier D P, et al. Mitochondrial signals initiate the activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) by hypoxia-reoxygenation[J]. FASEB J, 2004,18(10):1060-1070.
- [18] Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway[J]. Cell Res, 2005,15(1):11-18.
- [19] ~~Panteva M, Korkaya H, Jameel S. Hepatitis viruses and the MAPK pathway: is this a survival strategy?[J]. Virus Research, 2003,92(2):131-140.~~
- [20] ~~Stöckl L, Berting A, Malkowski B, et al. Integrity of c-Raf-1/MEK signal transduction cascade is essential for hepatitis B virus gene expression[J]. Oncogene, 2003,22(17):2604-2610.~~
- [21] Lee K, Fang K, Kuo C, et al. Roles of oxidative stress/JNK/ERK signals in paraquat-triggered hepatic apoptosis[J]. Curr Res Toxicol, 2024,6:100155.
- [22] ~~Wang J, Hao M, Liu C, et al. Cadmium induced apoptosis in mouse primary hepatocytes : the role of oxidative stress-mediated ERK pathway activation and the involvement of histone H3-phosphorylation[J]. RSC Advances, 2015,5(40):31798-31806.~~
- [23] Duan T, Hu T, Wu C, et al. PINK1 / Parkin-mediated mitophagy is involved in NaAsO₂ -induced apoptosis of human hepatic cells through activation of ERK signaling[J]. Toxicology In Vitro, 2020,66:12.
- [24] ~~Frémin C, Ezan F, Guegan J P, et al. The Complexity of ERK1 and ERK2 MAPKs in Multiple Hepatocyte Fate Responses[J]. Journal Of Cellular Physiology, 2012,227(1):59-69.~~
- [25] Choi Y M, Jang J, Kim D H, et al. PreS1 deletions in genotype C HBV leads to severe hepatic inflammation and hepatocarcinogenesis via the IRE1-JNK axis[J]. JHEP Rep, 2025,7(3):101274.
- [26] ~~Nakamura K, Yuh K, Sugyo S, et al. Apoptosis observed in peripheral T lymphocytes from patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 1996,111(1):156-164.~~
- [27] ~~Derijard B, Hibi M, Wu I H, et al. JNK1: a protein kinase stimulated by UV light and Ha-Ras that binds and phosphorylates the c-Jun activation domain[J]. Cell, 1994,76(6):1025-1037.~~
- [28] Sluss H K, Barrett T, Derijard B, et al. Signal transduction by tumor necrosis factor mediated by JNK protein kinases[J]. Mol Cell Biol, 1994,14(12):8376-8384.
- [29] 侯炳旭. JNK 信号通路在慢性乙型肝炎患者 PBMC 凋亡中的作用[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [30] Westenberger G, Sellers J, Fernando S, et al. Function of Mitogen-Activated Protein Kinases in Hepatic Inflammation[J]. J Cell Signal, 2021,2(3):172-180.
- [31] Li Y X, Fu H J, Ren Y L, et al. Hepatitis B Virus Core Antigen Stimulates IL-6 Expression via p38, ERK and NF- κ B Pathways in Hepatocytes[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017,41(1):91-100.
- [32] Li M, Zhou Z, Sun X, et al. Hepatitis B core antigen upregulates B7-H1 on dendritic cells by activating the AKT/ERK/P38 pathway: a possible mechanism of hepatitis B virus persistence[J]. Lab Invest, 2016,96(11):1156-1164.
- [33] Jan R, Lin Y, Chen C, et al. Hepatitis B virus surface antigen can activate human

monocyte-derived dendritic cells by nuclear factor kappa B and p38 mitogen-activated protein kinase mediated signaling[J]. Microbiol Immunol, 2012,56(10):719-727.

- [34] ~~Higashi T, Friedman S L, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2017,121:27-42.~~
- [35] Ramani K, Donoyan S, Tomasi M L, et al. Role of Methionine Adenosyltransferase $\alpha 2$ and β Phosphorylation and Stabilization in Human Hepatic Stellate Cell Trans-Differentiation[J]. Journal Of Cellular Physiology, 2015,230(5):1075-1085.
- [36] ~~Ma J, Li F, Liu L, et al. Raf kinase inhibitor protein inhibits cell proliferation but promotes cell migration in rat hepatic stellate cells[J]. Liver Int, 2009,29(4):567-574.~~
- [37] Wang Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Mechanism of thymosin $\beta 4$ in ameliorating liver fibrosis via the MAPK/NF- κ B pathway[J]. Journal Of Biochemical And Molecular Toxicology, 2023,37(7):13.
- [38] ~~Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, et al. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver[J]. J Exp Med, 2003,198(1):39-50.~~
- [39] Li M, Sun X H, Zhu X J, et al. HBcAg induces PD-1 upregulation on CD4⁺T cells through activation of JNK, ERK and PI3K/AKT pathways in chronic hepatitis-B-infected patients[J]. Laboratory Investigation, 2012,92(2):295-304.
- [40] ~~Hoeje U H, Yang H, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis-B viral load[J]. Gastroenterology, 2006,130(3):678-686.~~
- [41] Yang Q, Zhang Q, Zhang X, et al. HoxA10 Facilitates SHP-1-Catalyzed Dephosphorylation of p38 MAPK/STAT3 To Repress Hepatitis B Virus Replication by a Feedback Regulatory Mechanism[J]. J Virol, 2019,93(7):e01608-18.
- [42] Ibitoye O B, Ajiboye T O. Protocatechuic acid protects against menadione-induced liver damage by up-regulating nuclear erythroid-related factor 2[J]. Drug Chem Toxicol, 2020,43(6):567-573.
- [43] Dai X, Cai W, Wu X, et al. Protocatechuic acid inhibits hepatitis B virus replication by activating ERK1/2 pathway and down-regulating HNF4 α and HNF1 α in vitro[J]. Life Sci, 2017,180:68-74.
- [44] Wang F, Wang X, Ling B, et al. Oxymatrine Inhibition of Hepatitis B Virus Replication Through ERK1/2 Pathway and HNF1 α and HNF4 α Block in vitro[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2024,34(3):329-335.
- [45] Wang Z, Li Y, Guo Z, et al. ERK1/2-HNF4 α axis is involved in epigallocatechin-3-gallate inhibition of HBV replication[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020,41(2):278-285.
- [46] Bai L, Nong Y, Shi Y, et al. Luteolin Inhibits Hepatitis B Virus Replication through Extracellular Signal-Regulated Kinase-Mediated Down-Regulation of Hepatocyte Nuclear Factor 4 α Expression[J]. Mol Pharm, 2016,13(2):568-577.
- [47] 叶子雨, 何学东, 郑永军, 等. 女贞子活性成分抗肝纤维化作用机制研究进展[J]. 中草药, 2024,55(04):1389-1396.
- [48] ~~Wu H, Chang C, Lin B, et al. Suppression of hepatitis B virus x protein-mediated tumorigenic effects by ursolic Acid[J]. J Agric Food Chem, 2011,59(5):1713-1722~~

- [49] Hu X, Zhou Y. Curcumin reduces methionine adenosyltransferase 2B expression by interrupting phosphorylation of p38 MAPK in hepatic stellate cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020,886:173424.
- [50] Gong X, Shan L, Cao S, et al. Notoginsenoside R1, An Active Compound from Panax notoginseng, Inhibits Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis via MAPK Signaling Pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2022,50(2):511-523.
- [51] Su G, Li Z, Wang R, et al. Signaling pathways involved in p38-ERK and inflammatory factors mediated the anti-fibrosis effect of AD-2 on thioacetamide-induced liver injury in mice[J]. *Food Funct*, 2019,10(7):3992-4000.
- [52] 黄超, 巫琳琳, 杨晓琴, 等. 基于网络药理学预测逍遥散治疗慢性乙型肝炎合并代谢相关脂肪性肝病的药效物质与作用机制[J]. *陕西中医药大学学报*, 2025,48(01):82-89.
- [53] Cao X, Zao X, Xue B, et al. The mechanism of TiaoGanYiPi formula for treating chronic hepatitis B by network pharmacology and molecular docking verification.[J]. *Scientific Reports*, 2021,11(1):8402.
- [54] Cheng X, Han Z, Su Z, et al. Network Pharmacology-Based Exploration on the Intervention of Qinghao Biejia Decoction on the Inflammation-Carcinoma Transformation Process of Chronic Liver Disease via MAPK and PI3k/AKT Pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2022,2022:9202128.
- [55] Zeng L F ,Shi J M ,Mo S Y , et al. He-He-Shu-Yang formula alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro.[J].*World J Hepatol*,2025,17(12):112835.
- [56] 施梅姐, 萧焕明, 谢玉宝, 等. 中医药防治慢性乙型肝炎肝纤维化的现状、挑战与思考[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023,39(06):1280-1286.
- [57] 孙悦, 刘莹, 王磊, 等. 鳖甲煎丸抗肝纤维化作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2024,39(2):522-529.
- [58] ~~Cai H B, Sun X G, Liu Z F, 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.~~
- [59] Chen X, Liu Q, Li Y, et al. [Analysis of core functional components in Yinchenhao Decoction and their pathways for treating liver fibrosis][J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2024,44(8):1508-1517.
- [60] Lan T, Chen B, Hu X, et al. Tianhuang formula ameliorates liver fibrosis by inhibiting CCL2-CCR2 axis and MAPK/NF-kappaB signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,321:117516.
- [61] Zhang Y, Yao X. Suppressive effects of YiGanKang, a combination of Chinese herbs, on collagen synthesis in hepatic stellate cell[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011,134(3):949-952.
- [62] 邱玲玲, 陈雯, 支星, 等. 复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化的机制研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2021,27(9):1267-1273.
- [63] 贺旻洋, 李想, 潘小平, 等. 基于网络药理学及分子对接探究补肾健脾方治疗慢性乙型肝炎的作用机制[J]. *浙江中医药大学学报*, 2022,46(1):50-59.