

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.015

基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨扶正化癥胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效机制*

赵成燕¹ 刘德亮² 任洁雅¹ 龙敏聪¹ 郑嵘灵¹ 鲁晓肇^{1Δ}

(1 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心 新疆 乌鲁木齐 830017;

2 深圳市第三人民医院 / 国家感染性疾病临床医学研究中心(深圳市肝病研究所) 广东 深圳 518112)

摘要 目的:基于转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smads 信号通路探讨恩替卡韦分散片联合扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效机制。**方法:**纳入新疆医科大学第一附属医院 2020 年 4 月~2022 年 1 月期间收治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 104 例,将患者根据随机数字表法分为对照组和观察组,例数各为 52 例。在常规治疗的基础上,对照组接受恩替卡韦分散片治疗,观察组接受扶正化癥胶囊联合恩替卡韦分散片治疗。对比两组肝功能指标、肝纤维化指标、TGF- β 1/Smads 信号通路相关指标和影像学指标变化情况。**结果:**治疗 24 周后,两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平均下降,且观察组的下降程度较对照组更大($P<0.05$)。治疗 24 周后,两组Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、透明质酸(HA)水平均下降,且观察组的下降程度较对照组更大($P<0.05$)。治疗 24 周后,两组 TGF- β 1mRNA、Smad2mRNA、Smad3mRNA 水平下降,Smad7mRNA 水平升高,且观察组的改善程度较对照组更大($P<0.05$)。治疗 24 周后,两组门静脉内径、脾脏厚度均下降,且观察组较对照组更低($P<0.05$)。**结论:**恩替卡韦分散片联合扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,可改善肝功能,对肝纤维化具有明显的抑制作用,可能与调控 TGF- β 1/Smads 信号通路有关。

关键词:扶正化癥胶囊;恩替卡韦分散片;慢性乙型肝炎肝纤维化;TGF- β 1/Smads 信号通路

中图分类号:R-33;R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)13-2479-04

Based on TGF- β 1/Smads Signal Pathway to Explore the Therapeutic Mechanism of Fuzheng Huayu Capsule Combined with Entecavir Dispersible Tablet in the Treatment of Chronic Hepatitis B Liver Fibrosis*

ZHAO Cheng-yan¹, LIU De-liang², REN Jie-ya¹, LONG Min-cong¹, ZHENG Rong-jiong¹, LU Xiao-bo^{1Δ}

(1 Infectious Diseases Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830017, China;

2 Shenzhen Third People's Hospital/National Clinical Medical Research Center for infectious diseases(Shenzhen Institute of Liver Diseases), Shenzhen, Guangdong, 518112, China)

ABSTRACT Objective: Based on transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) /Smads signaling pathway to explore the therapeutic mechanism of entecavir dispersible tablet combined with Fuzheng Huayu capsule in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis. **Methods:** 104 patients with chronic hepatitis B liver fibrosis who were admitted to The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from April 2020 to January 2022 were enrolled. The patients were divided into control group and observation group according to random number table method, with 52 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the control group was treated with Entecavir dispersible tablet, and the observation group was treated with Fuzheng Huayu capsule combined with Entecavir dispersible tablet. The changes of liver function indexes, liver fibrosis indexes, TGF- β 1/Smads signaling pathway related indexes and imaging indexes were compared between the two groups. **Results:** 24 weeks after treatment, the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the two groups decreased, and the decrease in the observation group was greater than that in the control group ($P<0.05$). 24 weeks after treatment, the levels of type III procollagen (PC III), laminin (LN), type IV collagen (IV-C) and hyaluronic acid (HA) in the two groups decreased, and the decrease in the observation group was greater than that in the control group ($P<0.05$). 24 weeks after treatment, the levels of TGF- β 1mRNA, Smad2mRNA and Smad3mRNA in the two groups decreased, while the level of Smad7mRNA increased, and the improvement in the observation group was greater than that in the control group ($P<0.05$). 24 weeks after treatment, the diameter of portal vein and the thickness of spleen in the two groups decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Entecavir dispersible tablet combined with Fuzheng Huayu capsule in the treatment of patients with chronic hepatitis B liver fibrosis can improve liver function and inhibit liver fibrosis, which may be related to the regulation

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C17)

作者简介:赵成燕(1992-),女,硕士,住院医师,研究方向:感染性疾病,E-mail: zhaozhaozj0409@163.com

Δ 通讯作者:鲁晓肇(1973-),男,博士,主任医师,研究方向:感染性疾病,E-mail: xjykdllxiao@126.com

(收稿日期:2023-02-09 接受日期:2023-02-28)

of TGF- β 1/Smads signaling pathway.

Key word: Fuzheng Huayu capsule; Entecavir dispersible tablet; Chronic hepatitis B liver fibrosis; TGF- β 1/Smads signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2479-04

前言

慢性乙型肝炎是由乙肝病毒引起的一种可导致多器官损害性疾病^[1]。随着疾病的进展,慢性乙型肝炎可引起肝纤维化(疾病发展至肝硬化的中间缓解状态)甚至肝硬化(肝病终末阶段),因此慢性乙型肝炎的治疗目的除了抑制病毒复制外,还应包括阻断纤维化进程^[2]。恩替卡韦分散片是目前治疗慢性乙型肝炎的一线药物之一,可有效抑制病毒复制^[3]。但部分患者会产生较强的耐药性和不良反应。随着中医药研究的不断深入,中医药治疗因其具有疗效良好,且安全性高的优势,已逐渐应用于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗。扶正化瘀胶囊是一种中成药,具有活血祛瘀,益精养肝之效,既往常用于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗^[4]。既往研究证实^[5],转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smads 信号通路在肝脏纤维化的启动和肝星状细胞的激活转化过程中起关键作用。本研究基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨恩替卡韦分散片联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效机制,为临床这类患者的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入新疆医科大学第一附属医院 2020 年 4 月~2022 年 1 月期间收治的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 104 例。本研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准。将患者根据随机数字表法分为对照组(恩替卡韦分散片治疗)和观察组(扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦分散片治疗),例数各为 52 例。其中对照组女 24 例,男 28 例,病程 1~6 年,平均(3.02 $\pm$ 0.48)年;肝纤维化分期:S4 期 7 例,S3 期 15 例,S2 期 14 例,S1 期 16 例;年龄 26~67 岁,平均(41.28 $\pm$ 4.36)岁。观察组女 23 例,男 29 例,病程 2~7 年,平均(2.98 $\pm$ 0.39)年;肝纤维化分期:S4 期 10 例,S3 期 14 例,S2 期 13 例,S1 期 15 例;年龄 27~67 岁,平均(41.97 $\pm$ 3.96)岁。两组一般资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)符合慢性乙型肝炎诊断标准^[6],肝纤维化诊断标准^[7];(2)经 B 超、CT 及超声弹性成像等检查证实为肝纤维化;(3)男女不限,病史在 1 年及其以上,患者年龄 ≥ 18 岁;(4)临床资料完整;(5)所有受试者均自愿接受本研究。排除标准:(1)伴有精神疾病者;(2)其他重要脏器严重异常者;(3)对本次研究用药有过敏或禁忌症者;(4)肝癌及自身免疫性肝病者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)合并其他病毒感染者。

1.3 方法

两组患者入院后均给予维持水电解质平衡治疗,给予合理营养、低脂饮食,避免给予肝毒性药物治疗。对照组口服恩替卡韦分散片(国药准字 H20140093,规格:0.5 mg,湖南千金协力药业有限公司)治疗,0.5 mg/次,1 次/d。观察组在对照组的基

础上结合扶正化瘀胶囊(国药准字 Z20020074,规格:每粒装 0.5 g,上海黄海制药有限责任公司)治疗,口服,3 粒/次,3 次/d。两组均治疗 24 周。

1.4 观察指标

(1)抽取两组患者治疗前、治疗 24 周后肘清晨空腹静脉血 6 mL,分为 A、B 两管,A 管室温静置半小时后,经离心(半径:8 cm,速率:3100 r/min,时间:13 min),取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清层粘连蛋白(LN,试剂盒购自上海舒话生物科技有限公司)、透明质酸(HA,试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司)、III 型前胶原(PCIII,试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司)水平、IV 型胶原(IV-C,试剂盒购自上海舒话生物科技有限公司)水平。采用全自动生化分析仪(重庆润康生物科技有限公司生产,型号规格:RC-480)测定血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平。(2)B 管血液标本置于乙二胺四乙酸抗凝管中,采用 Ficoll 密度梯度离心法提取外周血单个核细胞(PBMCs)。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)测定 TGF- β 1/Smads 信号通路相关指标的信使核糖核酸(mRNA):Smad7mRNA、Smad3mRNA、Smad2mRNA、TGF- β 1mRNA。Trizol 试剂盒提取 PBMCs 总 RNA,参照逆转录试剂盒说明书合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)第 1 链,由上海生工生物工程技术有限公司合成引物序列,于荧光定量 PCR 仪进行扩增反应(江苏迅睿生物技术有限公司),根据各样本测得的 Ct 值,设内参基因为 GAPDH,各样本相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。引物序列如下:Smad7: 5'-TTCCTCCGCT-GAAACAGGG-3' (正向),5'-CCTCCCAGTATGCCACCAC-3' (反向);Smad3: 5'-CCATCTCCTACTACGAGCTGAA-3' (正向),5'-CACTGCTGCATTCTCTGTGAC-3' (反向);Smad2: 5'-TACCACTCTCTCCCCTGTCAAT-3' (正向),5'-GCAAACCTAAGCAGAACCTCTC-3' (反向);TGF- β 1: 5'-ACACTCCAGC-TGGGCTCTAGAGGGAAGCGC-3' (正向),5'-ACACTCCAGC-TGGGGTCCAGTTTTCCCAGGA-3' (反向)。(3)治疗前、治疗 24 周后经 3W-2100B 超诊断仪(仪器购自深圳市三维医疗设备有限公司)检测两组患者的影像学指标:门静脉内径、脾脏厚度。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。肝纤维化分期、性别比例等计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验。符合正态分布的肝功能指标、肝纤维化指标等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肝功能指标对比

治疗前,两组 AST、ALT 水平比较无差异($P>0.05$)。治疗 24 周后,两组 ALT、AST 水平均下降,且观察组的下降程度较对照组更大($P<0.05$),见表 1。

表 1 肝功能指标对比($U/L, \bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of liver function indexes($U/L, \bar{x} \pm s$)

Groups	ALT		AST	
	Before treatment	24 weeks after treatment	Before treatment	24 weeks after treatment
Control group(n=52)	96.71 $\pm$ 7.82	69.96 $\pm$ 6.15*	81.97 $\pm$ 6.84	54.78 $\pm$ 4.97*
Observation group(n=52)	97.52 $\pm$ 8.77	42.28 $\pm$ 4.26*	82.63 $\pm$ 5.76	35.61 $\pm$ 4.82*
t	-0.497	26.680	-0.532	19.967
P	0.620	0.000	0.596	0.000

Note: Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$.

2.2 两组肝纤维化指标对比

治疗前,两组 HA、LN、PCIII、IV-C 水平组间对比无明显差

异($P>0.05$)。治疗 24 周后,两组 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均下降,且观察组的下降程度较对照组更大($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组肝纤维化指标对比($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of liver fibrosis indexes in the two groups($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)

Groups	Time	HA	LN	PCIII	IV-C
Control group(n=52)	Before treatment	191.81 $\pm$ 24.17	179.50 $\pm$ 26.97	136.11 $\pm$ 23.87	132.39 $\pm$ 21.83
	24 weeks after treatment	156.55 $\pm$ 22.19*	143.11 $\pm$ 23.14*	101.82 $\pm$ 19.34*	97.76 $\pm$ 17.82*
Observation group(n=52)	Before treatment	190.76 $\pm$ 34.23	178.22 $\pm$ 35.44	135.96 $\pm$ 31.02	131.05 $\pm$ 19.94
	24 weeks after treatment	123.08 $\pm$ 19.27* $\&$	122.59 $\pm$ 25.27* $\&$	78.16 $\pm$ 23.12* $\&$	74.23 $\pm$ 22.71* $\&$

Note: Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$. Compared with the control group at 24 weeks after treatment, $\&P<0.05$.

2.3 两组 TGF- β 1/Smads 信号通路相关指标对比

治疗前,两组 TGF- β 1mRNA、Smad2mRNA、Smad3mRNA、Smad7mRNA 水平组间对比无明显差异($P>0.05$)。治疗 24 周

后,两组 TGF- β 1mRNA、Smad2mRNA、Smad3mRNA 水平下降,Smad7mRNA 水平升高,且观察组的改善程度较对照组更大($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组 TGF- β 1/Smads 信号通路相关指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of TGF- β 1/Smads signaling pathway related indexes in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	TGF- β 1mRNA	Smad2mRNA	Smad3mRNA	Smad7mRNA
Control group(n=52)	Before treatment	0.71 $\pm$ 0.06	0.79 $\pm$ 0.09	0.88 $\pm$ 0.12	0.43 $\pm$ 0.08
	24 weeks after treatment	0.62 $\pm$ 0.09*	0.68 $\pm$ 0.08*	0.59 $\pm$ 0.08*	0.55 $\pm$ 0.09*
Observation group(n=52)	Before treatment	0.72 $\pm$ 0.08	0.78 $\pm$ 0.08	0.89 $\pm$ 0.13	0.44 $\pm$ 0.06
	24 weeks after treatment	0.51 $\pm$ 0.07* $\&$	0.61 $\pm$ 0.06* $\&$	0.47 $\pm$ 0.06* $\&$	0.67 $\pm$ 0.12* $\&$

Note: Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$. Compared with the control group at 24 weeks after treatment, $\&P<0.05$.

2.4 两组影像学指标对比

治疗前,两组门静脉内径、脾脏厚度组间对比无明显差异

($P>0.05$)。治疗 24 周后,两组门静脉内径、脾脏厚度均下降,且观察组较对照组更低($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组影像学指标对比($cm, \bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of imaging indexes in the two groups($cm, \bar{x} \pm s$)

Groups	Diameter of portal vein		Thickness of spleen	
	Before treatment	24 weeks after treatment	Before treatment	24 weeks after treatment
Control group(n=52)	1.59 $\pm$ 0.16	1.38 $\pm$ 0.14*	4.46 $\pm$ 0.32	3.83 $\pm$ 0.24*
Observation group(n=52)	1.61 $\pm$ 0.22	1.15 $\pm$ 0.12*	4.48 $\pm$ 0.36	3.19 $\pm$ 0.27*
t	-0.530	8.995	-0.299	12.775
P	0.594	0.000	0.765	0.000

Note: Compared with the same group before treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

肝纤维化是多种致病因素持续作用于肝脏,导致慢性乙型肝炎疾病进展的一种病理变化,主要表现为细胞外基质生成过多,降解相对不足,在肝脏内大量沉积,导致肝脏纤维化^[8,9]。以往的研究证实肝脏中各种细胞生长因子均参与了慢性乙型肝炎肝纤维化的形成与进展,而 TGF- β 1 是导致肝脏纤维化的重要的细胞因子之一^[10,11]。Smads 蛋白是 TGF- β 1 胞内激酶的特异性底物,参与调控细胞凋亡、增殖、合成、转化、分泌等过程^[12,13]。人体的 Smads 蛋白家族包括 Smad2、Smad3、Smad7 等,可结合活化的 TGF- β 1,从而抑制 R-Smad 分子与该受体结合和磷酸化^[14,15]。因此,TGF- β 1/Smads 信号通路在肝脏纤维化的发生发展过程中起着关键作用,本文以此展开研究。

既往临床针对慢性乙型肝炎治疗目标主要为抑制肝纤维化发展和抗病毒治疗^[16,17]。恩替卡韦分散片可被细胞激酶磷酸化为具有活性的三磷酸盐,有效抑制乙型肝炎病毒复制,改善患者的肝功能^[18,19]。虽然目前临床上应用较为广泛,但也有部分患者获益不大。另一方面,中医药在治疗慢性乙型肝炎方面的疗效亦获得普遍认可^[20]。扶正化癥胶囊的主要成分中丹参清热止痛、凉血消肿;发酵虫草菌粉补肾益气;桃仁活血祛瘀;松花粉燥湿敛疮,绞股蓝能消炎解毒,五味子能敛肺止咳、止泻止汗^[21,22]。整方诸药联用,具有清热利湿、活血祛瘀、益肾养肝之功效^[22]。本次研究结果证实,扶正化癥胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,可发挥肝脏保护作用,有效调节肝功能指标和肝纤维化指标水平。现代药理研究报道,丹参酮能降低血清 LN 水平,抑制多种胶原的病理性增加,减轻肝细胞变性坏死,促进其再生和修复,发挥较好的抗肝纤维化作用^[23]。桃仁能舒张外周血管,抑制血液凝固和溶血,改善机体的微循环,有助于机体各脏器的功能恢复^[24]。五味子抑制多种病原微生物繁殖和复制,提高机体的抗病能力;同时还能显著降低 ALT、AST 等肝酶水平^[25]。

既往的研究证实^[26]:TGF- β 1 在慢性乙型肝炎肝纤维化中的不同时段发挥不同的作用。在疾病初始阶段,TGF- β 1 能够增加肝脏的损伤^[27]。在肝脏炎症阶段,TGF- β 1 通过调控抑制性 T 细胞的表型来减轻炎症^[28]。在癌前期疾病阶段,TGF- β 1 与细胞膜上的 TGF- β R II 结合形成复合物后促进 Smad3、Smad2 磷酸化并转位到细胞核,对与纤维化有关的基因表达起到促进作用^[29];而 Smad7 是抑制型受体,能够抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路的激活,减轻纤维化程度,故 TGF- β 1 可能降低肝癌的发生风险^[30]。本文的研究结果显示,扶正化癥胶囊联合恩替卡韦分散片治疗可有效降低 TGF- β 1mRNA、Smad2mRNA、Smad3mRNA 表达,升高 Smad7mRNA 表达,提示恩替卡韦分散片联合扶正化癥胶囊治疗可有效抑制慢性乙型肝炎肝纤维化患者 TGF- β 1/Smads 信号通路的相关指标表达。考虑主要与扶正化癥胶囊的抗纤维化作用有关,可有效阻断疾病进程,改善上述 mRNA 表达^[31]。而有关具体的作用靶点尚不清晰,有待进一步实验验证。

综上所述,恩替卡韦分散片联合扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,可抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路相关细胞因子的表达,从而发挥肝脏保护作用,抑制肝纤维化。

参考文献(References)

- [1] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599
- [2] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283
- [3] 李美或, 那琳, 刘妹璇, 等. 垂苓汤联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎的疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(2): 189-191
- [4] 林扬, 林翠英, 王艳娇, 等. 扶正化癥胶囊联合恩替卡韦分散片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(6): 51-54
- [5] 张香梅, 乐晓华, 陈培芬, 等. 乙型肝炎病毒对肝内 TGF- β 1/Smads 信号通路的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(12): 2218-2222
- [6] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961
- [7] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 494-504
- [8] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166
- [9] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875
- [10] Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(4): a022293
- [11] Dawood RM, El-Meguid MA, Salum GM, et al. Key Players of Hepatic Fibrosis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(10): 472-489
- [12] Ma TT, Meng XM. TGF- β /Smad and Renal Fibrosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 347-364
- [13] Yeh HW, Hsu EC, Lee SS, et al. PSPC1 mediates TGF- β 1 autocrine signalling and Smad2/3 target switching to promote EMT, stemness and metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(4): 479-491
- [14] Ullah I, Sun W, Tang L, et al. Roles of Smads Family and Alternative Splicing Variants of Smad4 in Different Cancers[J]. J Cancer, 2018, 9(21): 4018-4028
- [15] 周玉平, 吕雪幼, 杨萍, 等. 环状 RNA-42398 通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制肝星状细胞活化 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(4): 688-692
- [16] Colombatto P, Coco B, Bonino F, et al. Management and Treatment of Patients with Chronic Hepatitis B: Towards Personalized Medicine [J]. Viruses, 2022, 14(4): 701
- [17] Mak LY, Seto WK, Fung J, et al. Novel developments of hepatitis B: treatment goals, agents and monitoring tools [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(2): 109-120
- [18] 朱其荣, 李玲, 梅小平. 恩替卡韦分散片治疗慢性乙型病毒性肝炎慢加急性肝衰竭的近期疗效[J]. 广东医学, 2016, 37(8): 1218-1220
- [19] 窦芊, 杜敬佩, 杨瑞, 等. 恩替卡韦分散片联合促肝细胞生长素治疗慢性重症乙型肝炎[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(28): 66-69
- [20] 申弘, 聂红明, 陈逸云, 等. 慢性乙型肝炎的中医药治疗[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(4): 873-876
- [21] 胡志勇, 肖绍树, 陈红. 扶正化癥胶囊治疗肝纤维化[J]. 肝脏, 2015, 20(7): 558-560
- [22] 张健荣, 顾尔莉, 王忠成. 扶正化癥胶囊对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化、肠黏膜屏障功能及免疫功能的影响[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(3): 189-192, 199

- diabetes in streptozotocin-induced diabetes mellitus rats via suppression of inflammatory reaction [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45 (9): e13857
- [20] Rakshit M, Muduli S, Srivastav PP, et al. Pomegranate peel polyphenols prophylaxis against SARS-CoV-2 main protease by in-silico docking and molecular dynamics study [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 27(2): 1-15
- [21] Du L, Li J, Zhang X, et al. Pomegranate peel polyphenols inhibits inflammation in LPS-induced RAW264.7 macrophages via the suppression of TLR4/NF- κ B pathway activation [J]. *Food Nutr Res*, 2019, 23(5): 63
- [22] Zhang W, Hou C, Du L, et al. Protective action of pomegranate peel polyphenols in type 2 diabetic rats via the translocation of Nrf2 and FoxO1 regulated by the PI3K/Akt pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12 (22): 11408-11419
- [23] 高凡, 朱明芳, 杨逸璇, 等. 石榴皮多酚乳膏抑制 NLRP3 炎性小体抗炎抗痤疮的机制研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(7): 1003-1009
- [24] Mukherjee S, Ghosh S, Choudhury S, et al. Pomegranate Polyphenols Attenuate Inflammation and Hepatic Damage in Tumor-Bearing Mice: Crucial Role of NF- κ B and the Nrf2/GSH Axis [J]. *J Nutr Biochem*, 2021, 97(5): 108812
- [25] Al-Gubory KH, Garrel C. Diet Supplementation with Pomegranate Peel Improves Embryonic Survival in a Mouse Model of Early Pregnancy Loss[J]. *J Diet Suppl*, 2022, 19(2): 243-258
- [26] Zhang W, Cao D, Wang Y, et al. LncRNA MEG8 is upregulated in gestational diabetes mellitus (GDM) and predicted kidney injury[J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(1): 107749
- [27] Li X, Liao J, Su X, et al. Human urine-derived stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury in a rat model via exosomal miR-146a-5p which targets IRAK1 [J]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9561-9578
- [28] Maeda M, Okamoto N, Araki N, et al. Purification, Characterization, and Gene Expression of Rice Endo- β -N-Acetylglucosaminidase, Endo-OS[J]. *Front Plant Sci*, 2021, 12(1): 647684
- [29] Mori Y, Ajay AK, Chang JH, et al. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review)[J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(3): 64-78
- [30] Mishu FA, Baral N, Ferdous N, et al. Estimation of Serum Creatinine and Uric Acid in Bangladeshi Gestational Diabetic Mother Attending in Tertiary Care Hospital [J]. *Mymensingh Med J*, 2019, 28 (2): 352-355

(上接第 2482 页)

- [23] 李晓娟, 沃兴德. 丹参酮的药理作用研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2008, 8(12): 2378-2380, 2388
- [24] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1): 234-241
- [25] 白文宇, 王厚恩, 王冰瑶, 等. 五味子化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中成药*, 2019, 41(9): 2177-2183
- [26] 李园园, 苏峰, 王艳, 等. b-FGF、TGF- β 1、microRNA-34a 与慢性乙型肝炎肝纤维化程度的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13 (6): 1002-1005
- [27] Wang K, Fang S, Liu Q, et al. TGF- β 1/p65/MAT2A pathway regulates liver fibrogenesis via intracellular SAM [J]. *EBioMedicine*, 2019, 42: 458-469
- [28] 赵秀娟, 金大鹏, 张小云, 等. 慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清 TLR4、TGF- β 1 和 IL-17 水平及其临床意义 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(4): 581-584
- [29] 李欣泽, 王彦君, 李杨, 等. 转化生长因子 - β 信号通路在疾病发生发展中作用的研究状况 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(16): 1958-1962
- [30] Yang Y, Sun M, Li W, et al. Rebalancing TGF- β /Smad7 signaling via Compound kushen injection in hepatic stellate cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (7): e410
- [31] 刘雪冰, 吴玉潇, 刘谢, 等. 扶正化瘀胶囊对肝纤维化患者细胞因子的调控作用[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(4): 367-371