

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.010

肝爽颗粒联合替诺福韦酯对慢性乙型肝炎患者肝纤维化标志物 和外周血单个核细胞 Nrf2 /HO-1 信号通路的影响 *

戴沛军¹ 蒲中枢² 周新人¹ 云升皓¹ 魏 嘉¹

(1 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院感染科 甘肃 兰州 730070;

2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院疾控科 甘肃 兰州 730070)

摘要 目的:观察肝爽颗粒联合替诺福韦酯对慢性乙型肝炎(CHB)患者肝纤维化标志物和外周血单个核细胞核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/ 血红素氧合酶 1(HO-1)信号通路的影响。**方法:**选择中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院自 2020 年 5 月 -2022 年 5 月期间收治的 80 例 CHB 患者,按照随机数字表法分为对照组(n=40,替诺福韦酯治疗)和观察组(n=40,肝爽颗粒联合替诺福韦酯治疗)。对比两组乙型肝炎病毒(HBV)- 脱氧核糖核酸(DNA)转阴率、肝纤维化指标、外周血单个核细胞 Nrf2/HO-1 信号通路相关指标、肝功能指标、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)转阴率、不良反应发生率。**结果:**观察组的 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率均高于对照组($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗 3 个月后总胆红素(TBIL)、层黏连蛋白(LN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、III型前胶原(PcIII)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)更低,Nrf2 mRNA、HO-1 mRNA 更高($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**CHB 患者采用肝爽颗粒联合替诺福韦酯治疗,可促进肝功能和肝纤维化标志物水平改善,调节外周血单个核细胞 Nrf2/HO-1 信号通路。

关键词:肝爽颗粒;替诺福韦酯;慢性乙型肝炎;肝纤维化;Nrf2/HO-1 信号通路

中图分类号:R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)19-3651-04

Effects of Ganshuang Granules Combined with Tenofovir Dipivoxil on Hepatic Fibrosis Markers and Nrf2/HO-1 Signaling Pathway of Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Chronic Hepatitis B*

DAI Pei-jun¹, PU Zhong-shu², ZHOU Xin-ren¹, YUN Sheng-hao¹, WEI Jia¹

(1 Department of Infectious Disease, The 940 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730070, China; 2 Department of Disease Control, The 940 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's

Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730070, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Ganshuang granules combined with tenofovir dipivoxil on hepatic fibrosis markers and nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2)/haem oxygenase 1 (HO-1) signaling pathway of peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** 80 patients with CHB who were admitted to the 940 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army from May 2020 to May 2022 were selected, and they were divided into control group (n=40, treated with tenofovir dipivoxil) and observation group (n=40, treated with Ganshuang granules combined with tenofovir dipivoxil) according to the random number table method. The hepatitis B virus (HBV) - deoxyribonucleic acid (DNA) negative conversion rate, hepatic fibrosis indexes, relevant indexes of Nrf2/HO-1 signaling pathway of peripheral blood mononuclear cells, hepatic function indexes, hepatitis B e antigen (HBeAg) negative conversion rate, and adverse reaction rate were compared between the two groups. **Results:** The HBV-DNA negative conversion rate and HBeAg negative conversion rate of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the total bilirubin (TBIL), laminin (LN), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), type III procollagen (PcIII), hyaluronic acid (HA), type IV collagen (IV-C) were lower, and the Nrf2 mRNA and HO-1 mRNA were higher of the observation group at 3 months after treatment ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Patients with CHB are treated with Ganshuang granules combined with tenofovir dipivoxil, which can promote the improvement of hepatic function and hepatic fibrosis markers levels, regulates Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Key words: Ganshuang granules; Tenofovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; Hepatic fibrosis; Nrf2/HO-1 signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)19-3651-04

* 基金项目:甘肃省科技计划项目(21JR7RA017)

作者简介:戴沛军(1969-),男,本科,主任医师,研究方向:传染病诊治,E-mail: lkdaipeijun2@163.com

(收稿日期:2023-03-04 接受日期:2023-03-28)

前言

慢性乙型肝炎(CHB)是指乙型肝炎病毒(HBV)检测为阳性,临床表现为乏力、腹胀、畏食、恶心、肝区疼痛等症状,病情重者可伴有慢性肝病面容、肝掌、脾大,肝功能可异常或持续异常^[1,2]。替诺福韦酯属于强效低耐药基因屏障药物,是用于 CHB 患者抗病毒治疗的一线药物,临床疗效较好,但也一直难以避免部分患者存在药物不良反应、耐药性等问题^[3]。肝爽颗粒是临床上治疗急慢性肝炎的中成药,具有疏肝健脾、消瘀清热以及保护肝脏和软坚散结的作用^[4]。氧化应激及炎症是诱发各类肝脏疾病的重要机制,核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/ 血红素氧合酶 1(HO-1)信号通路参与了氧化还原平衡,与肝纤维化、肝损伤密切相关^[5,6]。本研究观察肝爽颗粒联合替诺福韦酯对 CHB 患者肝纤维化标志物和外周血单个核细胞核因子 Nrf2/HO-1 信号通路的影响,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院自 2020 年 5 月 -2022 年 5 月期间收治的 CHB 患者(n=80)。按照随机数字表法分为对照组(n=40,替诺福韦酯治疗)和观察组(n=40,肝爽颗粒联合替诺福韦酯治疗)。观察组年龄 37~78 岁,平均(50.59±6.38)岁;男 22 例,女 18 例;病程 1~12 年,平均病程(5.28±0.41)年;体质量指数(BMI)19~26 kg/m²,平均(22.16±1.37)kg/m²。对照组年龄 35~79 岁,平均(50.16±5.27)岁;男 23 例,女 17 例;病程 1~10 年,平均病程(5.22±0.37)年;BMI 19~27 kg/m²,平均(22.32±1.27)kg/m²。两组一般资料经统计学分析,差异性不显著(P>0.05),具有可比性。研究方案获得中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院伦理学委员会批准进行。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合 CHB 相关诊断标准^[7];(2)血清乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)(+),HBV-脱氧核糖核酸(DNA)>2×10⁴ IU/L;(3)签署知情同意书者;(4)年龄在 18 岁以上,男女不限。排除标准:(1)自身免疫性肝炎者;(2)合并心肺、肾功能不全者;(3)乙醇中毒、药物中毒等所致的肝炎者;(4)合并有肝性脑病、肝癌、腹水者;(5)妊娠或哺乳期妇女者;(6)对本次研究用药存在过敏症者;(7)体重小于 35KG 者。

1.3 方法

对照组接受齐鲁制药有限公司生产的富马酸丙酚替诺福

韦片治疗(国药准字 H20203610,规格:25 mg(按 C₂₁H₂₉N₆O₃P 计),口服,25mg/g/次,1 次/d。在对照组的基础上,观察组接受保定天浩制药有限公司生产的肝爽颗粒(国药准字 Z20027671,规格:每袋装 3 g)治疗,口服,3g/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.4 考察指标

(1) 两组治疗 3 个月后采用实时荧光聚合酶链式反应(PCR)定量测定 HBV-DNA,采用罗氏化学发光法(相关试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)测定血清乙型肝炎标志物 HBeAg, 计算 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率。HBV-DNA 转阴率=HBV-DNA 转阴例数/总例数,HBeAg 转阴率=HBeAg 转阴例数/总例数。(2)治疗前及治疗 3 个月后,采集两组空腹肘正中外周静脉血 8 mL,分为 2 管,1 管经日立 HITACHI 7600-110 全自动生化分析仪(株式会社日立高新技术公司)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、层黏连蛋白(LN)、总胆红素(TBIL)、III型前胶原(PcIII)、IV型胶原(IV-C)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、透明质酸(HA)水平。(3)另外一管血液样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)。经 Trizol 试剂盒提取 PBMCs 总 RNA,采用 PCR 测定 Nrf2/HO-1 信号通路相关指标:Nrf2、HO-1 的 mRNA 相对表达水平。PCR 反应条件为:95℃,5 min;95℃,5 min;58℃,60s,共进行 40 个循环,GAPDH 为内参,各样本相对表达量以 2^{-ΔΔCt} 表示。具体引物序列如下:Nrf2:下游引物:5'-TGGAGAGGATGCTGCTGAAA-3',上游引物:5'-A-CATGGAGCAAGTTTGGCAG-3'。HO-1:下游引物:5'-CAGT-GAGGCCCATACCAGAA-3',上游引物:5'-ACCATATCTA-CACGGCCCTG-3'。GAPDH:下游引物:5'-TGGAAGATGGT-GATGGGCTT-3',上游引物:5'-AACGACCCCTTCATTGAC-CT-3'。(4)记录两组不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

SPSS 24.00 录入和分析数据,肝功能指标和肝纤维化指标等计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。HBV-DNA 转阴率、不良反应发生率等计数资料以例或率表示,采用卡方检验。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率对比

观察组的 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率均高于对照组(P<0.05),如表 1 所示。

表 1 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of HBV-DNA negative conversion rate and HBeAg negative conversion rate [n (%)]

Groups	HBV-DNA negative conversion rate	HBeAg negative conversion rate
Control group(n=40)	9(22.50)	12(30.00)
Observation group(n=40)	19(47.50)	24(60.00)
χ^2	5.495	7.273
P	0.019	0.007

2.2 肝功能指标对比

两组治疗前 ALT、TBIL、AST 对比无差异(P>0.05),两组

治疗 3 个月后,上述肝功能各项指标均下降,且观察组低于对照组同期(P<0.05),如表 2 所示。

表 2 肝功能指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of hepatic function indexes ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)
Control group(n=40)	Before treatment	98.23 $\pm$ 9.45	104.57 $\pm$ 11.52	51.28 $\pm$ 7.57
	3 months after treatment	70.62 $\pm$ 6.22*	87.48 $\pm$ 12.59*	40.84 $\pm$ 6.39*
Observation group(n=40)	Before treatment	97.84 $\pm$ 10.03	105.38 $\pm$ 12.36	52.92 $\pm$ 6.48
	3 months after treatment	51.73 $\pm$ 7.84* ^{&}	66.33 $\pm$ 9.62* ^{&}	32.27 $\pm$ 5.28* ^{&}

Note: Compared with the same group, * $P<0.05$. Compared with the control group at 3 months after treatment, [&] $P<0.05$.

2.3 肝纤维化指标对比

治疗 3 个月后,两组肝纤维化指标均下降,且观察组低于对照

治疗前, 两组肝纤维化指标对比无统计学差异($P>0.05$), 组($P<0.05$),如表 3 所示。

表 3 肝纤维化指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of hepatic fibrosis indexes ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	HA(μ g/L)	PcIII(mg/L)	LN(mg/L)	IV-C(mg/L)
Control group(n=40)	Before treatment	382.11 $\pm$ 41.36	102.29 $\pm$ 10.31	172.17 $\pm$ 15.24	189.24 $\pm$ 18.26
	3 months after treatment	274.02 $\pm$ 38.24*	82.29 $\pm$ 9.17*	151.07 $\pm$ 12.31*	142.32 $\pm$ 21.26*
Observation group(n=40)	Before treatment	381.39 $\pm$ 30.28	101.43 $\pm$ 11.27	171.72 $\pm$ 14.92	188.81 $\pm$ 17.45
	3 months after treatment	217.28 $\pm$ 29.21* ^{&}	71.36 $\pm$ 8.24* ^{&}	129.64 $\pm$ 13.29* ^{&}	108.74 $\pm$ 23.25* ^{&}

Note: Compared with the same group, * $P<0.05$. Compared with the control group at 3 months after treatment, [&] $P<0.05$.

2.4 外周血单个核细胞 Nrf2/HO-1 信号通路相关指标对比

05),两组治疗 3 个月后上述指标均升高,且观察组高于对照组

两组治疗前 Nrf2 mRNA、HO-1 mRNA 对比无差异($P>0$. ($P<0.05$),如表 4 所示。

表 4 外周血单个核细胞 Nrf2/HO-1 信号通路相关指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of relevant indexes of Nrf2/HO-1 signaling pathway of peripheral blood mononuclear cells ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Nrf2 mRNA		HO-1 mRNA	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=40)	0.85 $\pm$ 0.16	0.97 $\pm$ 0.14*	0.72 $\pm$ 0.15	0.89 $\pm$ 0.16*
Observation group(n=40)	0.86 $\pm$ 0.13	1.19 $\pm$ 0.17*	0.73 $\pm$ 0.17	1.13 $\pm$ 0.14*
t	-0.307	-6.318	-0.278	-7.140
P	0.760	0.000	0.781	0.000

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

2.5 不良反应发生率对比

(4/40)相比无差异($P>0.05$),如表 5 所示。

观察组不良反应发生率 12.50%(5/40)与对照组的 10.00%

表 5 不良反应发生率对比 [例(%)]

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions [n (%)]

Groups	Dizziness and headache	Erythra	Feeble	Gastrointestinal discomfort	Total incidence
Control group(n=40)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)
Observation group(n=40)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	5(12.50)
χ^2					0.125
P					0.743

3 讨论

CHB 是由 HBV 感染引起的一种全球性疾病,HBV 并不

直接损害机体肝细胞,而是通过改变肝细胞的免疫原性,进而使得机体对感染病毒的肝细胞产生免疫反应从而发生机体损害^[8,9]。目前认为 CHB 的发生主要与 HBV 感染及免疫调节功能

紊乱有关,患者在经历 HBV 感染后,若无法产生足够的细胞免疫,则易导致疾病进展,引起肝功能进行性下降,甚至肝纤维化^[10]。研究发现,氧化应激是肝细胞损伤的病理学基础,其可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路参与肝脏疾病的发展^[11,12]。

现临床对于 CHB 的治疗以抑制 HBV 增殖,抑制肝纤维化、肝细胞癌的发生,防治肝功能失代偿为主^[13]。替诺福韦酯属于无环核苷酸类似物,自被用于抗病毒治疗以来,逐渐在临床受到广泛运用,具有抗 HBV 病毒效果^[14];但由于 CHB 属于慢性疾病,患者需长期进行抗病毒治疗,长期西药治疗药效一般^[15]。肝爽颗粒主要成分为党参、白芍、柴胡、当归、枳壳等,可清热散瘀、保肝护肝、疏肝健脾^[16]。本研究显示,替诺福韦酯联合肝爽颗粒治疗 CHB 患者,可提高 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率,有效改善患者的肝功能和肝纤维化标志物。AST、ALT、TBIL 主要存在于肝细胞中,是催化氨基酸和酮酸之间氨基转移的酶,肝细胞受损或凋亡时会导致上述肝功能指标水平释放入血而升高,可有效反映肝功能受损的情况和程度^[17]。CHB 长期的炎症反应可导致患者发生肝纤维化,而 IV-C、HA、LN、Pc III 水平均是反映肝纤维化程度的有效指标^[18]。分析联合用药的临床应用价值更高原因:肝爽颗粒可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白使肝星状细胞的活化受到抑制,发挥改善肝功能、抑制肝纤维化的作用^[19]。既往也有报道证实^[20],肝爽颗粒能够通过改善大鼠肝组织中蛋白质多糖、非胶原性糖蛋白及胶原蛋白等含量,减轻肝纤维化。同时肝爽颗粒也有一定的抗病毒效果,可协同替诺福韦酯增强抗菌效果,提高 HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率。刘立等^[21]学者的临床研究也说明了肝爽颗粒联合其他药物治疗各种肝病疗效显著。

氧化应激是肝损伤发生发展的重要机制之一,Nrf2 是一种氧化应激介导的转录因子,能调节多种细胞^[22]。Nrf2 与负调节因子 kelch 样的 ech 相关蛋白 1 在正常情况下会在细胞质中形成复合体,而一旦机体处于氧化应激状态,Nrf2 会从这一复合体中解离,并被磷酸化后进入细胞核中,诱导 HO-1 类下游基因释放,达到保护肝细胞的目的^[23]。有关研究发现,Nrf2/HO-1 信号通路与氧化应激密切相关,二者参与了非酒精性脂肪肝的发生发展^[24]。本研究检测外周血单个核细胞 Nrf2/HO-1 信号通路相关指标发现,肝爽颗粒联合替诺福韦酯可有效改善 CHB 患者的外周血单个核细胞 Nrf2/HO-1 信号通路指标,提示为保护机体,肝爽颗粒可能是通过激活 Nrf2/HO-1 相关信号通路,抑制肝脏炎症,保护肝细胞,进而减轻 CHB 患者的氧化应激损伤^[25]。此外,观察两组不良反应可知,肝爽颗粒联合替诺福韦酯治疗不会增加 CHB 患者的不良反应发生率,具有较好的用药安全性。

综上所述,CHB 患者经肝爽颗粒联合替诺福韦酯治疗,其肝功能和肝纤维化标志物得到明显改善,调节外周血单个核细胞 Nrf2/HO-1 信号通路,具有较好的临床治疗效果。

参考文献(References)

- 周薇薇,黄俊,潘发明.慢性乙型肝炎流行病学特点和治疗药物研究进展[J].长春中医药大学学报,2022,38(12):1420-1424
- 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
- 赵阳,李辉,齐玲,等.替诺福韦酯和恩替卡韦治疗老年慢性乙型肝炎患者的抗病毒疗效及对致炎细胞因子的调节作用[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(1):117-122
- 陈芳芳,张文杰,李静,等.肝爽颗粒在慢性乙型肝炎肝硬化中的应用观察[J].中华中医药学刊,2022,40(2):231-233
- 陈继德,何瑛,王鹏森,等.不同肝损伤程度慢性乙型肝炎肝硬化患者血清 Nrf2/HO-1 水平的表达分析[J].肝脏,2022,27(10):1102-1105,1119
- 张曼,张晓伟,徐圣秋,等.异甘草酸镁对酒精性肝病大鼠肝组织 Nrf2/HO-1 信号通路和肝纤维化指标的影响[J].广西医科大学学报,2021,38(12):2313-2318
- 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.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
- Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic Hepatitis B Infection: A Review[J]. JAMA, 2018, 319(17):1802-1813
- Shi YW, Yang RX, Fan JG. Chronic hepatitis B infection with concomitant hepatic steatosis: Current evidence and opinion[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(26):3971-3983
- Li TY, Yang Y, Zhou G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(27):3527-3537
- Popa GL, Popa MI. Oxidative Stress in Chronic Hepatitis B-An Update[J]. Microorganisms, 2022, 10(7):1265
- 薛瑾,陈应强.Nrf2/HO-1 信号通路在肝脏相关疾病中的研究进展[J].南昌大学学报(医学版),2022,62(3):88-92
- Yang N, Bertolotti A. Advances in therapeutics for chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2016, 10(2):277-285
- Hong X, Cai Z, Zhou F, et al. Improved pharmacokinetics of tenofovir ester prodrugs strengthened the inhibition of HBV replication and the rebalance of hepatocellular metabolism in preclinical models[J]. Front Pharmacol, 2022, 13(8):932934
- 田群,左维泽,曹玉文.慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J].现代生物医学进展,2011,11(21):4187-4190
- 康玮玮,周莉,党双锁,等.肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎的多中心临床研究[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5689-5693
- 杨波,吴元凯,陈忠诚,等.ALT、AST、TBil 及 PT 变化趋势与慢加急性乙型肝炎肝衰竭预后的关系[J].临床肝胆病杂志,2012,28(3):205-208
- Caballerí a L, Torán P, Caballería J. Markers of hepatic fibrosis[J]. Med Clin (Barc), 2018, 150(8):310-316
- 杨新荣,窦霞,李国峰,等.柚皮苷药理作用及机制的研究进展[J].中草药,2022,53(10):3226-3240
- 刘峰,党海霞,马久太.肝爽颗粒对大鼠实验性肝纤维化的影响[J].中西医结合肝病杂志,2005,15(5):286-287
- 刘立,李俊义,刘春云,等.肝爽颗粒联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者门静脉血栓发生的影响[J].临床肝胆病杂志,2022,38(9):2020-2026
- He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13):4777
- Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(5):721-733
- 罗娟,楼迪栋,肖巧巧,等.橙皮素通过 Nrf2/HO-1 信号通路对非酒精性脂肪肝体外模型氧化应激的保护作用[J].中国比较医学杂志,2022,32(6):1-6
- 刘晓昆,王立新.肝爽颗粒通过 Nrf2/HO-1 信号通路缓解慢性肝损伤作用及机制研究[J].天津中医药大学学报,2021,40(1):98-103