

抗慢性乙型肝炎肝纤维化中成药研究进展

帅苍南¹, 张玉亭², 刘敏², 耿嘉蔚²

(1.云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650000;

2.云南省第一人民医院感染性疾病及肝病科, 云南 昆明 650000)

摘要:肝纤维化指的是肝脏细胞外基质的弥漫性过度沉积和异常分布。在我国,慢性乙型肝炎是导致肝纤维化的主要原因。乙型肝炎纤维化可进一步进展为肝硬化和肝癌。中医药在治疗乙肝及肝纤维化方面具有显著优势。本文就近年中医药抗肝纤维化的相关研究进行综述。

关键词:肝纤维化;乙型肝炎病毒;慢性乙型肝炎;中医药

中图分类号:R256.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.010

文章编号:1006-1959(2022)08-0038-05

Research Progress of Anti-chronic Hepatitis B Liver Fibrosis Chinese Patent Medicine

SHUAI Cang-nan¹, ZHANG Yu-ting², LIU Min², GENG Jia-wei²

(1.First Clinical Medical College,Yunnan University of Chinese Medicine,Kunming 650000,Yunnan,China;

2.Department of Infectious Diseases and Liver Diseases,the First People's Hospital of Yunnan Province,
Kunming 650000,Yunnan,China)

Abstract: Hepatic fibrosis refers to the diffuse excessive deposition and abnormal distribution of liver extracellular matrix. In China, chronic hepatitis B is the main cause of liver fibrosis. Hepatitis B liver fibrosis can further progress to cirrhosis and liver cancer. Traditional Chinese medicine has obvious advantages in the treatment of hepatitis B and liver fibrosis. This paper reviews the related research on anti-hepatic fibrosis of traditional Chinese medicine in recent years.

Key words: Liver fibrosis; Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Traditional Chinese medicine

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国流行最广泛,危害最严重的传染病之一,也是导致肝纤维化(liver fibrosis, LF)的主要原因。LF是由于肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的弥漫性过度沉积与异常分布所导致的,随着病程的发展可能进展为肝硬化及肝癌^[1]。目前大量研究表明^[2,3],如果在LF的早期进行临床干预,部分患者可能实现LF的逆转,从而改善预后。有研究表明^[4],中医药在抗LF治疗中具有明显优势。本文旨在综述近年来国内外关于中医药治疗CHB伴LF(包括肝硬化)的研究进展,并基于中医辨证论治理论,探讨复方鳖甲软肝片、安络化纤丸和扶正化瘀胶囊等常用的抗LF中成药在临床上的应用指征、治疗效果及药物不良反应。

1 中西医对LF的认识

西医学认为^[5],肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化是形成LF的关键过程。慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染诱导的机体免疫应答可导致肝实质细胞损伤、炎症及凋亡,促使邻近的Kupffer细胞、窦内皮细胞和血小板等通过旁分泌作用分泌多种细胞因子,如转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,激活HSC。而活化的HSC增生后可分泌大量的ECM,导致LF的

形成。因此,抗病毒、抗炎、保肝、抗脂质过氧化是抗LF研究的重要内容^[6-8]。

中医学本无LF病名记载。历代医家对LF的中医病因病机认识各不相同,但多数医家认为,湿热疫毒是本病的主要病因,也可同时兼有正虚和血瘀。清·叶天士在《临证指南医案》提出“初病湿热在经,久则瘀热入络”,指出LF的病机是湿热毒邪外袭,使肝失调达,疏泄不利,肝郁气滞,而日久则气滞血瘀,瘀热互结,阻塞脉络,最终形成LF。现代中医根据LF和肝硬化的病理变化和临床表现,归纳在“积聚”“胁痛”等疾病范畴。关幼波^[9]认为,本病之本为气虚血瘀,而湿热疫毒留伏血分为标。叶放等^[10]研究将LF的总病机高度概括为湿热瘀毒。王灵台等^[11]研究提出,LF病机主要是肾精肾气亏损,或命门之火不足,兼夹湿热,肾虚是本病关键。

2 关于CHB和LF的中医证型相关研究

辨证论治是中医药治疗疾病的特色与优势。2018年中医临床诊疗指南^[12]将CHB中医证型分为肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证5型。2019年中西医LF指南^[13]则认为CHB相关LF的基本证型为瘀血阻络证,同时可兼夹肝胆湿热证、肝郁脾虚证及肝肾阴虚证。有研究显示^[14],CHB患者临床最常见证候为肝郁脾虚证。

目前,中医学界对中医证型的诊断标准和分类具有很大主观性。中医证型的客观化实验室指标和新型生物标志物研究正成为学术前沿和热点。高风琴等^[15]对48例CHB患者的肝组织病理和中医辨证分

作者简介:帅苍南(1993.8-),男,湖北荆门人,本科,住院医师,主要从事中医药防治慢性乙型肝炎、肝纤维化和肝硬化的研究

型之间进行探讨,发现肝胆湿热证患者的肝组织炎症程度较重,纤维化程度较轻;而肝郁脾虚证患者纤维化程度较重,炎症程度较轻($P<0.05$);在肝硬化阶段,瘀血阻络证则较为明显。杨婵娟等^[16]探讨 CHB 患者中肝郁脾虚证与脾胃湿热证之间基因表达差异,发现以 LOC340508、HIST2H2BE、MPL、FLJ22536、TU-BA8、NT5M、EG-FL7、PTPRF、TSPAN33 等 9 个基因差异最显著,提示 CHB 患者中医证型分类具有基因组学依据。Liu X 等^[17]发现,肾阳虚证 CHB 患者与 HLA-DRB1/DQB1 基因多态性、高 HBV-DNA 病毒载量(≥ 2000 IU/ml)相关。Shi MJ 等^[18]发现在早期 LF 的 CHB 患者中,相较于肝郁脾虚血瘀证,气虚血瘀证的患者肝组织中 miR-654-3p 及其靶基因 PTEN、ATM 的表达明显上调。Liu Y 等^[19]发现血浆蛋白组中免疫球蛋白 J 链(immunoglobulin J-chains,IGJ)在不同中医证型间表达差异显著($P<0.05$)。Xie HP 等^[20]发现 289 例 CHB 患者中,5 种不同中医证型间血清 HBsAg 定量水平差异显著($P<0.05$),脾肾虚证($4.48 \log_{10}$ IU/ml)最高,而肝肾虚证($3.60 \log_{10}$ IU/ml)和瘀血阻络证($3.81 \log_{10}$ IU/ml)最低。

3 中成药抗 LF 的研究进展

目前,西医学尚缺乏有效的抗 LF 的药物及治疗方法,中医药则在防治 CHB 和 LF 方面优势明显。由于中成药具有性质稳定,疗效确切,服用、携带、贮藏保管方便等优点,因此在国内临床广泛应用。已批准上市的抗 LF 中成药多达数十种。其中,复方鳖甲软肝片、安络化纤丸、扶正化瘀胶囊三者在动物实验和临床研究中均已显示一定的抗 LF 作用,临床应用较为广泛。

复方鳖甲软肝片是由鳖甲、赤芍、冬虫夏草、三七、紫河车、连翘、当归、莪术、党参、黄芪、板蓝根 11 味中药组成,其中最为重要的中药配伍是鳖甲、赤芍和冬虫夏草。鳖甲抗 LF 机制^[21]与其有效肽类物质抑制促炎细胞因子和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR),基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases,TIMPs)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)平衡,下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SAM)表达,从而调控 ECM 增殖以及调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)、TGF- β_1 /Smads、TIMPs/MMPs 信号通路等多种途径有关。赤芍总苷^[22]能阻断放射性 LF 大鼠的 TGF- β_1 /Smad 信号传导通路,抗 LF 作用显著。有研究表明^[23-25],冬虫夏草多糖具有增强 Kupffer 细胞功能和降低 HSC 活化;作用 TGF- β_1 ,血小板衍生长因子(platelet derived growth factor,PDGF),TNF- α ,IL 等炎症细胞因子,降低炎症反应;增加胶

原酶 mRNA 的表达,促进胶原降解;提高肝脏超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的活性,减少脂质过氧化物的产生等作用,进而抗 LF。周光德等^[26]报道,复方鳖甲软肝片能抑制 HSC 活化,并促进活化 HSC 凋亡。袁强等^[27]报道,复方鳖甲软肝片抗 LF 机制与抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)有关。赵景民等^[28]认为,复方鳖甲软肝片能抑制大鼠肝组织内 TIMP-1 和 TIMP-2 表达,促进 MMPs 和膜型 MMPs 及其 mRNA 表达,同时抑制 TGF- β_1 及其 mRNA。此外,据 Rong G 等^[29]报道,在一项多中心随机对照试验中,在基线和治疗 72 周后分别行肝穿的复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦(entecavir,ETV)治疗 CHB 相关 LF 患者 358 例 LF 逆转率(即 Ishak 纤维化评分下降 ≥ 1 分)显著高于单用 ETV 的对照组 347 例(40% vs 31.8%, $P=0.0069$),而在 388 例基线水平为肝硬化(即 Ishak 纤维化评分 ≥ 5)患者中,联合治疗组肝硬化逆转率(即 Ishak 纤维化评分 ≤ 4)显著高于对照组(41.5% vs 30.7%, $P=0.010$)。

安络化纤丸由地黄、三七、水蛭、僵蚕、地龙、白术、郁金、牛黄、瓦楞子、牡丹皮、大黄、生麦芽、鸡内金、水牛角浓缩粉等 14 味中药组成,其中最主要配伍是三七、水蛭和牛黄。三七总皂苷抗 LF 主要机制^[30]是通过多途径抑制 TGF- β_1 表达,降低肝组织羟脯氨酸(hydroxyproline,Hyp)含量,进而抑制肝组织中胶原纤维和 HSC 细胞的活化。水蛭素抗 LF 机制^[31,32]主要是通过抑制 HSC 胞浆游离钙升高,阻断或抑制 HSC 的 Ang II 信号转导通路,下调 Smad4 mRNA 的表达,进而抑制 HSC 活化与增殖等。牛黄的主要抗 LF 药理活性成分为熊去氧胆酸,其机制^[33]与减少 TGF- β_1 合成,抑制 HSC 细胞活化,抑制 ECM 合成有关。据报道^[34,35],安络化纤丸能通过改善肝功能,增强 MMP-13 的表达,抑制 MMP-2 和 TIMP-1/2 的表达,并抑制 TGF- β_1 合成,抑制 HSC 激活等作用机制,延缓 LF。有研究^[36]纳入在基线和治疗 78 周后分别行肝穿的 219 例 CHB 患者,安络化纤丸联合 ETV 治疗 78 周患者 LF 改善率为 36.53%,LF 进展率为 23.29%。此外,研究还发现,LF 改善与基线水平纤维化分级($t=-6.868$, $P<0.001$)、LSM 值($t=-2.040$, $P=0.044$)和应用联合治疗($t=-2.035$, $P=0.045$)有关,进一步分层分析发现,基线轻度纤维化($F<3$)联合治疗后 LF 的改善率显著高于单用 ETV 对照组(54.74% vs 33.33%, $P=0.016$),联合治疗组 LF 进展率低于对照组(13.68% vs 18.75%, $P=0.466$),而在基线 $F<3$ 的患者中,联合治疗组 LF 改善和稳定的患者比例高于对照组(68.08% vs 51.72%),但联合治疗组较对照组在病毒学应答、生物化学应答、HBeAg

病毒学转换率和炎症改善率等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

扶正化瘀胶囊由丹参、虫草菌粉、桃仁、绞股蓝、松花粉和五味子6味中药组成,主要抗LF药物为丹参。丹参酮IIA能显著抑制AngII诱导的HSC中TGF- β_1 、Smad2和Smad4的mRNA及蛋白表达,增强Smad6、Smad7蛋白的表达,并通过在TGF- β_1 /Smads信号通路上多点调节,抑制HSC的活化并促进其凋亡^[37,38]。有研究表明^[39],扶正化瘀胶囊抗LF主要机制包括下调TGF- β_1 /Smads信号通路,抑制HSC活化、炎症反应、减少ECM沉积、保护肝细胞、抑制Kupffer细胞活化、抑制肝窦毛细血管化和血管生成、促进肝再生等多靶点的综合作用。研究报道^[40],纳入基线水平为乙肝未治且Ishak纤维化评分 ≥ 3 分的22例扶正化瘀胶囊联合ETV治疗的CHB患者和单用ETV对照组24例,在治疗48周后再次行肝穿检查,联合组患者LF逆转率较对照组显著升高(82% vs 54%, $P<0.05$),联合组的坏死性炎症改善率高于对照组(59% vs 25%, $P<0.05$),在双光子显微镜下分析的80多个胶原参数中,与对照组相比,联合组有5个指标明显下降($P<0.05$)。此外,48周治疗结束后,两组之间的生化、病毒学或血清学应答率等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 抗LF中成药的不同中医证型间比较

与西医不同,中医治疗学基于“整体观”和“辨证论治”两大理论。中医理论将患者临床症状和体征分为不同证型,每种证型均对应一种特定的治疗方案。因此,不同中医证型的CHB伴LF患者应采用不同的中成药治疗。

复方鳖甲软肝片具有软坚散结、化瘀解毒和益气养血的功效,适用于以胁肋隐痛或肋下痞块,面色晦黯,脘腹胀满,纳差便溏,神疲乏力,口干口苦,赤缕红丝等为主要临床表现,气血两虚、瘀血阻络证的CHB伴LF患者。安络化纤丸具有健脾养肝、凉血活血、软坚散结的功效,较适用于肝脾两虚、瘀热互结证。而扶正化瘀胶囊具有扶助正气、活血祛瘀和益精养肝的功效,临床上适用于胁肋隐痛,遇劳加重,腰膝酸软,两目干涩,口燥咽干,失眠多梦,或五心烦热;舌红或有裂纹,少苔或无苔,脉细数之肝肾阴虚证。

值得注意的是,LF患者在治疗过程中可能会出现中医证型变化,需要根据中医辨证使用不同适应症的抗LF中成药治疗,以达到最佳疗效。

5 中草药导致的DILI与抗LF中成药临床合理应用

近年来,中草药,尤其是含有多味中药、药理活性成分复杂、作用机制不明,药物不良反应尚不明确的中药复方和中成药在临床上的安全应用越来越受

到关注^[41]。目前,全世界还没有关于中草药相关肝损伤(herb-induced liver injury, HILI)发病率的权威数据,各研究中心报道的HILI的发病率差别很大,HILI的真实发病率仍然未知^[42]。此外,对因中医辨证失误导致的HILI不良事件发生率也缺乏相关研究和报道^[42]。HILI相关危险因素大致可分为两大类:一类是中草药本身含有有毒成分(如何首乌、菊三七、雷公藤等),这类肝损伤程度与用药剂量呈正比,潜伏期短,可以检测和预防;另一类是由于临床使用不合理,不遵循中医理论,辨证分型错误导致肝损伤。对于既往有基础肝病,在服用中成药治疗的过程中发现肝损伤的患者,由于尚缺乏诊断HILI的特异性方法和客观特异实验室标志物,很难鉴别是CHB肝炎活动还是HILI药物不良反应。如在中医药和日本汉方医学(Japanese Kampo)中用于抗LF和预防肝细胞癌的中成药小柴胡汤(Sho-saiko-to, TJ-9),因为违背中医辨证论治的基本理论,长期不合理大量服用,导致慢性肝病(包括CHB和慢性丙型肝炎)基础患者出现急性肝损伤和胆汁淤积症^[43-45];而在停用小柴胡汤后的4~8周内,患者肝损伤能迅速缓解且预后良好。此外,小柴胡汤和干扰素联合治疗CHB患者还会导致肺纤维化和间质性肺炎^[46],其他更为罕见的不良反应还有自身免疫性肝炎^[47,48]和急性血小板减少性紫癜^[49]。

目前,减少临床上HILI事件发生应以预防为主。首先要重视中草药的肝毒性,对固有型或剂量依赖型肝毒性的中草药要慎重选用,严格限制剂量与疗程。此外,加强医务人员的培训,提高对HILI的认识。同时提高中医医师的中医辨证论治能力和医学水平,对开中成药的西医医师进行中医辨证论治的相关培训,以避免因中医辨证诊断失误导致的HILI。对于既往有慢性肝病基础并长期服用中草药的患者,应加强肝功能监测。由于许多中成药不良反应尚不明确,目前暂不推荐抗LF中成药在西医院内大规模推广应用,也不推荐婴幼儿、老年人、妊娠期和哺乳期妇女服用。国家及相关主管部门也应加强对中草药制品和中成药上市销售后的药物不良反应事件的监测,实行药物警戒制度。

6 总结与展望

LF是一个涉及多个环节与因素的主动进展与动态变化的复杂病理过程。因此,应该结合患者自身病情的发展采用中西医结合的方式对LF进行有效治疗。基于辨证论治理论的中医药治疗LF有其独特疗效优势,但目前中成药在临床的应用仍存在诸多问题:首先,临床上开具中成药的多为西医,难以根据患者辨证开具合适的中成药;且目前对CHB导致的LF的中医证型及辨证基本规律及肝组织病理

学本质仍缺乏规范化研究,辨证标准尚未统一。其次,基于人群的大样本的临床研究仍然较少,且目前仍缺乏基于肝脏组织病理改变评估疗效的试验。中医药抗 LF 的药理机制仍不明确,不同组成、配伍和功效的中成药临床适应证也需要进一步研究。最后,中药安全问题,尤其是中草药导致的 HILI 问题,尚未引起足够重视。临床医生应在医疗实践中对于这些问题给予充分重视并努力改进,必将有益于中医药抗 LF 的临床疗效和安全性,并进一步促进中医药事业健康持续发展。

参考文献:

- [1]Battaller R,Brenner DA.Liver fibrosis[J].J Clin Invest,2005,115(2):209-218.
- [2]Lo RC,Kim H.Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression [J].Clin Mol Hepatol,2017,23 (4):302-307.
- [3]Kim SU,Oh HJ,Wanless IR,et al.The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis [J].J Hepatol,2012,57(3):556-563.
- [4]Zhang L,Schuppan D.Traditional Chinese Medicine (TCM) for fibrotic liver disease: hope and hype[J].J Hepatol,2014,61(1):166-168.
- [5]中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.
- [6]Marcellin P,Gane E,Buti M,et al.Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J].Lancet,2013(381):468-475.
- [7>Weiskirchen R.Hepatoprotective and anti-fibrotic agents: it's time to take the next step[J].Front Pharmacol,2016(6):303.
- [8]Tacke F,Weiskirchen R.An update on the recent advances in antifibrotic therapy [J].Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2018(12):1143-1152.
- [9]北京中医医院.关幼波临床经验选[M].北京:人民卫生出版社,2006:130-141.
- [10]叶放,薛博瑜,周珉,等.论湿热瘀毒与肝纤维化[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2005,21(6):346-349.
- [11]王灵台,陈建杰,高月求,等.补肾法为主治疗慢性肝病的临床研究[J].中医药通报,2005,4(2):26-31.
- [12]中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会肝病专业委员会.慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(12):2520-2525.
- [13]徐列明,刘平,沈锡中,等.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(7):1444-1449.
- [14]王凤云,唐旭东,刘燕玲,等.慢性乙型肝炎患者中医证型特点及分布差异[J].世界华人消化杂志,2008(7):716-720.
- [15]高风琴,徐慧媛,李筠.慢性乙型肝炎病理诊断与中医证型关系初探[J].北京中医药,2010,29(7):525-526.
- [16]杨婵娟,刘宏伟,王丽春,等.慢性乙型肝炎肝郁脾虚证和脾胃湿热证患者的差异表达基因研究初探[J].中国中西医结合杂志,2012,32(8):1032-1037.
- [17]Liu X,Wan T,Dang S,et al.HLA-DQB1/DRB1 Alleles Associate with Traditional Chinese Medicine Syndrome of Chronic Hepatitis B: A Potential Predictor of Progression [J].Biomed Res Int,2019(2019):8146937.
- [18]Shi MJ,Xiao HM,Xie YB,et al.Differences in MicroRNA Expression in Chronic Hepatitis B Patients with Early Liver Fibrosis Based on Traditional Chinese Medicine Syndromes[J].Evid Based Complement Alternat Med,2020(2020):5956940.
- [19]Liu Y,Liu P,Dai R,et al.Analysis of plasma proteome from cases of the different traditional Chinese medicine syndromes in patients with chronic hepatitis B [J].J Pharm Biomed Anal,2012(59):173-178.
- [20]Xie HP,Liu ZP,Zhang JS,et al.Traditional Chinese Medicine Syndrome Patterns and Their Association with Hepatitis B Surface Antigen Levels during the Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection [J].Evid Based Complement Alternat Med,2018(2018):7482593.
- [21]李厚钢.鳖甲抗肝纤维化的物质基础研究[D].武汉:湖北中医药大学,2020.
- [22]高世乐,胡宗涛,董六一.赤芍总苷对大鼠放射性肝纤维化的保护作用及机制[J].中药药理与临床,2012,28(2):66-69.
- [23]王宪波,刘平,唐志鹏,等.冬虫夏草菌丝提取物降低二甲亚硝胺大鼠肝硬化门静脉高压效应的组织学基础[J].中西医结合学报,2008,6(11):1136-1144.
- [24]方士英,徐茂红,叶良兵,等.冬虫夏草对免疫性肝损伤小鼠模型的保护作用研究[J].中国免疫学杂志,2011,27(10):891-894.
- [25]吴建良,王志勇,孙丽伟,等.虫草菌丝对肝纤维化小鼠肝脏脂质过氧化物的影响[J].中国药师,2012,15(3):381-384.
- [26]周光德,李文淑,赵景民,等.复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的临床病理研究[J].解放军医学杂志,2004,29(7):563-564.
- [27]袁强,何岚,陈芝芸,等.复方鳖甲软肝片对肝纤维化大鼠肝脏血管紧张素 II 及其受体 mRNA 表达的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(2):158-161.
- [28]赵景民,周光德,李文淑,等.复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究[J].解放军医学杂志,2004(7):560-562.
- [29]Rong G,Chen Y,Yu Z,et al.Synergistic Effect of Biejia-Ruangan on Fibrosis Regression in Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Entecavir: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J].J Infect Dis,2022,225(6):1091-1099.
- [30]石小枫,徐曼,刘杞.三七总皂甙对肝纤维化大鼠 I、III 型胶原及 TGF-β1 的影响[J].中药药理与临床,2001,17(2):7-8.
- [31]李校天,杨书良,王军民,等.水蛭对 Ang- II 刺激鼠肝星状细胞活化 Ca²⁺效应的抑制作用[J].中国全科医学,2006(6):472-474.
- [32]贾彦,牛英才,张英博,等.水蛭素对大鼠纤维化肝组织 Smad4 mRNA 表达的影响[J].陕西中医,2009,30(1):119-121.
- [33]王丹,杨玲,黄金明,等.牛磺熊去氧胆酸抑制四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化[J].世界华人消化杂志,2010,18(19):1979-1984.
- [34]王林,卢玮,高玉华,等.安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织

基金属蛋白酶及其抑制物表达的影响[J].中华肝脏病杂志,2019,27(4):267-273.

[35]王统华,周喜汉,何守搞,等.安络化纤丸辅助治疗对乙型肝炎肝硬化患者血清炎症因子、肝纤维化指标及免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2017,23(16):2184-2187,2191.

[36]苗亮,杨婉娜,董晓琴,等.安络化纤丸联合恩替卡韦治疗可显著提高慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的改善率[J].中华肝脏病杂志,2019,27(7):521-526.

[37]张彩华,李聪,李华军,等.丹参酮ⅡA干预肝纤维化模型大鼠相关信号通路相关因子的表达[J].中国组织工程研究,2015,(27):4345-4350.

[38]魏国微,李克跃.丹参酮ⅡA对血管紧张素Ⅱ诱导的大鼠肝星状细胞TGF- β_1 /Smads通路的影响[J].贵阳中医学院学报,2016,38(2):36-40.

[39]Chen J,Hu Y,Chen L,et al.The effect and mechanisms of Fuzheng Huayu formula against chronic liver diseases[J].Biomed Pharmacother,2019(114):108846.

[40]Gui HL,Zhao CQ,Wang Y,et al.Histological Outcome of Fuzheng Huayu plus Entecavir Combination Therapy in Chronic Hepatitis B Patients with Significant Liver Fibrosis[J].J Clin Transl Hepatol,2020,8(3):277-284.

[41]Andrade RJ,Medina-Caliz I,Gonzalez-Jimenez A,et al.Hepatic Damage by Natural Remedies [J].Semin Liver Dis,2018,38(1):21-40.

[42]肖小河,李秀惠,朱云,等.中草药相关肝损伤临床诊疗指南

[J].临床肝胆病杂志,2016,32(5):835-843.

[43]Itoh S,Marutani K,Nishijima T,et al.Liver injuries induced by herbal medicine,sho-saiko-to (xiao-chai-hu-tang)[J].Dig Dis Sci,1995,40(8):1845-1848.

[44]Hsu LM,Huang YS,Tsay SH,et al.Acute hepatitis induced by Chinese hepatoprotective herb,xiao-chai-hu-tang [J].J Chin Med Assoc,2006,69(2):86-88.

[45]Shimada Y,Fujimoto M,Nogami T,et al.Recurrent Drug-induced Liver Injury Caused by the Incidental Readministration of a Kampo Formula Containing Scutellariae Radix [J].Intern Med,2018,57(12):1733-1740.

[46]Enomoto Y,Nakamura Y,Enomoto N,et al.Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: A review of 73 patients [J].Respir Investig,2017,55(2):138-144.

[47]Kamiyama T,Nouchi T,Kojima S,et al.Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine [J].Am J Gastroenterol,1997(92):703-704.

[48]Katou K,Mori K.Autoimmune hepatitis with drug-induced pneumonia due to Sho-saiko-to [J].Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi,1999(37):641-646.

[49]Kiguchi T,Kimura F,Niia K,et al.Acute thrombocytopenic purpura after ingestion of Sho-saiko-to for hepatitis [J].Liver,2000(20):491.

收稿日期:2021-06-20;修回日期:2021-07-23

编辑/成森