

本文引用:张荣臻,王挺帅,吕超,毛德文,孙克伟.中药治疗肝衰竭机制的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2020,40(2):251-255,封三.

中药治疗肝衰竭机制的研究进展

张荣臻^{1,2},王挺帅¹,吕超³,毛德文²,孙克伟^{1*}

(1.湖南中医药大学研究生院,湖南长沙 410208;2.广西中医药大学第一附属医院,广西南宁 530023;

3.广西中医药大学,广西南宁 530001)

[摘要] 肝衰竭是各类肝脏疾病进展的终末结局,致死率高。近年来研究发现,中药可通过抑制 Fas/FasL 结合、抑制 NF- κ B 和 Caspase 途径、抗氧化应激来抑制肝细胞凋亡,通过调节 Th17/Treg 平衡、CTL/Treg 平衡和下调 HMGB1 表达来增强机体免疫功能,以及通过清除 LPS、减少细胞因子释放、改善肠道菌群和内毒素血症等方式拮抗肝衰竭,提升患者的生存率。本文对中药抑制肝衰竭的多机制和多层面进行综述,为肝衰竭的治疗提供新思路。

[关键词] 肝衰竭;中药;机制;肝细胞凋亡;机体免疫力

[中图分类号] R243;R259

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.02.027

The Research Progress of the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Hepatic Failure

ZHANG Rongzhen^{1,2}, WANG Tingshuai¹, LYU Chao³, MAO Dewen², SUN Kewei^{1*}

(1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China;

3. Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi 530023, China.)

[Abstract] Liver failure is the final outcome of the progression of various liver diseases with a high mortality rate. In recent years, it has been found that traditional Chinese medicine can inhibit Fas/FasL binding, NF- κ B pathway, Caspase pathway, anti-oxidative stress to inhibit hepatocyte apoptosis. By regulating Th17/Treg balance, CTL/Treg balance, and down-regulating HMGB1 expression to enhance immune function, clearing LPS, reducing cytokine release, improving intestinal flora and endotoxemia, liver failure was antagonized and patient survival was improved. This article reviewed the multiple mechanisms and aspects of traditional Chinese medicine for inhibiting liver failure, providing new ideas for the treatment of liver failures

[Keywords] hepatic failure; traditional Chinese medicine; mechanism; hepatocyte apoptosis; immunity of the organism

肝衰竭是各类肝脏疾病持续进展或突发恶化的终末结局,依据其病史、起病特点及病情进展速度,肝衰竭可分为急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭4类。其(慢性肝衰竭除外)病理实质为肝细胞大面积死亡导致的肝脏合成、

代谢及解毒功能全面丧失^[1],生存率极差,28 d 死亡率高达 30%~40%。慢性肝衰竭肝脏组织学可见弥漫性肝脏纤维化以及异常增生结节形成,可伴有分布不均的肝细胞坏死,在不同病程肝衰竭肝组织中,可观察到一次性或多次性的新旧不一肝细胞坏死病

[收稿日期] 2019-05-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81560752);广西自然科学基金项目(2018JJA140362,2018JJA140500);广西科技计划项目(桂科 AD17129001);广西区中医药管理局课题(GZZC16-17)。

[作者简介] 张荣臻,男,副主任医师,在读博士研究生,研究方向:感染性疾病和传染性疾病的研究。

[通讯作者] *孙克伟,男,主任医师,博士研究生导师,E-mail:keweisun550@163.com。

变。目前,对于肝衰竭尚无特效治疗药物,肝移植术、人工肝血浆置换术是治疗肝衰竭的有效办法,但是高昂的医疗费用,肝源及血浆的缺乏限制了二者的临床应用。研究发现,许多中药可以通过抑制肝细胞凋亡、增强机体免疫力、清除内毒素血症等方式达到拮抗肝衰竭的目的。对此,许多研究者对中药治疗肝衰竭的各种机制进行了深入研究,现针对其不同方面和层面进行综述。

1 抑制肝细胞凋亡

肝衰竭难以治愈的一个主要原因就是肝脏细胞的死亡影响了肝脏正常生理代谢功能。细胞凋亡是肝脏细胞死亡的最主要方式,肝细胞凋亡途径主要包括由死亡受体介导的外在凋亡和细胞器功能障碍导致的内在细胞凋亡。外在细胞凋亡的途径是指由死亡受体与其同源配体结合而触发的信号传导途径,死亡受体包括 Fas、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF α)受体 1(TNF-R1)、5TRAILR1 或 TRAILR2 3条途径,以上死亡受体在肝脏中均有不同程度的表达^[2],死亡受体分别与其配体结合导致几种衔接蛋白的募集而形成大的死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex, DISC),DISC 为半胱天冬酶-8(Caspase-8)和 Caspase-10 的二聚化和活化提供了平台,活性 caspase-8/10 启动蛋白水解级联,激活 Caspase 蛋白酶,最终切割和降解细胞蛋白导致细胞死亡。内在细胞凋亡是指包括 DNA 损伤、氧化应激、毒素等多种细胞内应激诱导物触发,细胞内所有细胞器发射的信号级联最终会聚在线粒体中,导致线粒体功能障碍和细胞膜通透性改变,从而导致细胞死亡。因此,抑制肝细胞凋亡可以拮抗肝衰竭的发生发展,具体机制如下。

1.1 抑制 Fas/FasL 结合

Fas 是肿瘤坏死因子受体超家族中一员,FasL 是一种具有三聚体结构的 Fas 天然配体,是 TNF 配体超家族的一员。FasL 可与 Fas 特异性地结合,转化变为具有传递信号功能的三聚体形式,促使 Fas 关联死亡域蛋白(Fas-associated death domain protein, FADD)与 Fas 通过同源“死亡区域”(death zone, DD)结合形成二聚体,激活死亡信号,并将凋亡信号传递至 Caspase-8,从而引起 Caspase 家族级联反应,诱使 DNA 链断裂、染色体凝聚、线粒体通透性改变及质

膜起泡、细胞收缩等形态学改变,引起细胞凋亡^[3]。

毕蔓茹等^[4]研究发现复方甘草酸苷可以抑制肝衰竭小鼠肝组织中的 Fas 与 FasL 表达,抑制下游 Caspase-3 的活化,阻断肝细胞凋亡,对肝衰竭小鼠的肝细胞具有较好的保护作用。王春妍等^[5]研究发现大承气汤可以抑制肝衰竭大鼠肝组织内 FADD 及 Caspase-8 的表达,降低血浆内 TNF- α 水平,影响 Caspase-8 介导细胞凋亡过程,对肝细胞具有明显的保护作用。

1.2 抑制 NF- κ B 途径

核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)是 Kupffer 细胞中的转录因子,是一种可以与多个基因启动子或增强子 κ B 特异性结合的蛋白质,可以促进转录。NF- κ B 在细胞中的作用形式是由 p65 和 p50 组成的二聚体,当它没有被刺激时,将被绑定到 I κ B(inhibitor of NF- κ B);当它被刺激时,I κ B 将被降解并磷酸化,NF- κ B 转录活性将被恢复,并且它将从细胞质转移到细胞核以调节炎症和凋亡相关基因的表达。NF- κ B 的激活可以促进细胞凋亡和炎症基因的丰富表达,加速炎症介质的释放和肝细胞的凋亡^[6]。

宋金玥等^[7]研究发现山奈酚干预下肝衰竭小鼠的肝组织中,I κ B- α 表达明显升高,磷酸化型 NF- κ Bp65 表达明显降低,小鼠肝细胞凋亡数量明显减少,可以认为山奈酚可以通过抑制 NF- κ B 途径,下调炎症因子的产生,减轻肝细胞凋亡,对肝损伤起到保护作用。Zhong Wenhui 等^[8]发现姜黄素通过诱导 DNA 上的 NF- κ B 启动子易位以抑制炎症因子 TNF- α 转录,减轻细胞凋亡,可以用于预防和治疗急性肝损伤等疾病。Zhang Rongzhen 等^[9]研究发现大黄可降低 I κ B 降解及磷酸化,抑制 NF- κ B 信号通路的激活,降低炎症因子的分泌,调节凋亡相关蛋白的表达,减轻小鼠肝功能衰竭。

1.3 抗氧化应激

氧化应激指机体中氧化剂和抗氧化剂之间的不平衡,导致机体内蛋白、脂质和 DNA 由体内蓄积的活性氧(reactive oxygen species,ROS)和活性氮(reactive nitrogen species,RNS)引起的氧化损伤过程^[10]。近年研究表明,氧化应激在肝衰竭中的作用越来越受到重视,ROS 的产生会导致线粒体的通透性改变,诱导促凋亡因子细胞色素 C 的释放,促进下游 Caspase-3

活化,引起细胞凋亡。此外,线粒体通透性增加导致ATP合成减少和线粒体蛋白质合成减少,氧化磷酸化系统改变和线粒体DNA损伤,使肝细胞大量凋亡,加剧肝功能衰竭^[11-12]。另外,氧化应激可以诱导敏感蛋白质的可逆和不可逆变化。

马文校等^[13]用三黄茵赤汤治疗肝衰竭大鼠,结果显示治疗组大鼠肝组织中脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量降低,抗活性氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性增加,抑制Caspase-3表达,血清中转氨酶水平明显下降,表明三黄茵赤汤可以通过抗氧化应激作用抑制肝细胞凋亡,起到保护肝细胞作用。毛德文等^[14]研究发现解毒化瘀方可以增加肝衰竭大鼠体内谷胱甘肽(glutathione,GSH)含量,提升SOD,抑制MDA聚集,减轻体内氧化应激作用,避免肝线粒体损伤,达到保护肝细胞作用。

1.4 抑制Caspase途径

Caspase在诱导细胞凋亡的过程中起着关键性作用,根据在级联反应中的不同位置而具有不同的功能。Caspase-8是最主要的凋亡启动子,能够激活凋亡级联反应下游所有的Caspase蛋白酶引起细胞凋亡;Caspase-3是凋亡过程最重要的效应因子,它的激活意味着凋亡进入不可逆阶段。

毛德文等^[15]研究发现解毒化瘀颗粒可以影响急性肝衰竭小鼠肝细胞中Caspase-3 mRNA的表达,抑制Caspase-3介导的信号传递导致细胞凋亡。王春妍等^[16]用大承气汤治疗肝衰竭大鼠,结果显示大承气汤可以下调凋亡促进因子Smac蛋白及细胞色素C的含量,抑制Caspase-3的表达,减轻肝衰竭大鼠肝细胞凋亡,对肝细胞有明显的保护作用。高峰等^[17]研究表明祁州漏芦可以降低肝衰竭小鼠肝组织Caspase活性,减轻肝细胞DNA片段化程度,下调血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶及TNF- α 含量,拮抗小鼠肝细胞凋亡,保护小鼠肝组织。

1.5 清除内毒素血症

大量证据表明肠内毒素血症是诱发肝功能衰竭的重要原因,肠道是一个巨大的细菌和内毒素池,当肠道中革兰氏阴性菌过度生长产生大量内毒素,由于肠壁的高渗透性,细菌转移到腹腔内,肝脏对内毒素灭活的能力下降,则可诱发肠源性内毒素血症。肝病患者存在细菌过度繁殖、肠道菌群结构改变,同

时肠道蠕动能力、机械清除能力和屏障功能减弱,导致大量内毒素被吸收^[18],内毒素溢出进入体循环,加重肝脏损伤并诱发肝功能衰竭。因此,清除体内内毒素,调节肠道菌群是治疗肝衰竭的有效手段。

脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)是革兰氏阴性菌的表面抗原物质,可以直接造成肝细胞损伤,也可通过激活枯否细胞释放TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 Beta,IL-1 β)、IL-6等多种炎症因子,使肝脏出现氧化应激、细胞凋亡等“继发性损伤”。孙欢娜等^[19]研究表明护肠清毒微丸可以下调肝衰竭大鼠肠道LPS含量,抑制炎症细胞因子的释放,阻断肠道内毒素血症的发生,保护大鼠肝细胞。刘江凯等^[20]发现退黄合剂可以改善肝衰竭大鼠血清中内毒素及TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平,减轻大鼠内毒素血症。孙新锋等^[21]研究发现凉血解毒化瘀法配合大黄、乌梅煎保留灌肠可以减轻患者肠源性内毒素血症,改善患者的肝功能,提高肝衰竭患者的生存率。

肠道屏障损伤是造成细菌移位及肠源性内毒素血症的关键因素,而肠道菌群紊乱又与肠道屏障损伤关系密切。有研究发现,肝衰竭患者肠道双歧杆菌专性厌氧菌显著减少,而大肠杆菌、肠球菌、酵母菌大量繁殖,破坏肠道微生态平衡,失调程度与肝衰竭严重程度呈正相关,因此调节肠道菌群是治疗肝衰竭的有效方法。高辛等^[22]发现利用纳米山药多糖移植双歧杆菌、乳酸杆菌的生长,抑制致病菌大肠杆菌等的过度生长,可以调节肠道菌群,恢复肠道屏障,降低大鼠内毒素血症,缓解大鼠肝功能衰竭。刘茵等^[23]研究显示解毒化瘀颗粒可以调节肝衰竭患者肠道菌群,改善肠道机械屏障的完整性,阻断内毒素血症,改善患者的肝功能。

2 增强机体免疫力

机体免疫应答紊乱是肝衰竭发生发展的重要原因,如今免疫治疗也成为对肝衰竭治疗的热门,许多中药可以通过激发和增强机体的免疫功能达到抑制肝衰竭的作用。

2.1 调节Th17/Treg平衡

辅助性T细胞17(T helper cell 17,Th17)是一种新型CD4⁺T细胞亚群,在转化生长因子 β (Transforming growth factor,TGF- β)和IL-6共同作用下

分化成成熟的 Th17 细胞,分泌促炎因子 IL-17。调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)是 CD4⁺T 细胞中另一种具有抑制作用的 T 淋巴细胞亚群,在维持自身免疫耐受和免疫平衡方面发挥作用。Treg 细胞可表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原和程序性死亡因子抑制性受体,能够传递抑制信号而抑制效应 T 细胞的活化,可以防止机体免疫过激反应的发生。Treg 细胞与 Th17 细胞均来自于初始 CD4⁺T 细胞,在功能上互相拮抗,因此,Th17/Treg 平衡成为了探索免疫相关疾病发生、发展以及转归机制的研究方向。大量研究表明,Th17/Treg 平衡在慢性乙型肝炎患者中发挥重要作用^[24-25]。石清兰等^[26]研究发现解毒化瘀 II 方可以下调肝衰竭患者外周血 Th17 含量,抑制机体炎性反应,减少细胞损伤,改善患者肝功能。

2.2 调节 CTL/Treg 平衡

细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell,CTL)是 T 细胞执行免疫功能的重要手段,可直接分泌穿孔素激活 Caspase-3、Fas 系统诱导细胞凋亡或间接分泌 TNF- α 、干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ)等炎性细胞因子介导细胞死亡,导致肝细胞在肝衰竭早期大面积凋亡坏死^[27-28]。Treg 细胞可抑制 CTL 细胞增殖活化,减轻 CTL 细胞靶向杀伤能力及细胞毒性,减轻细胞损害。刘茵等^[29]研究发现解毒化瘀颗粒可以下调对肝衰竭大鼠外周 CTL 细胞含量,提升 Treg 细胞比例,抑制大鼠肝细胞大面积凋亡与坏死,保护肝衰竭大鼠肝细胞。

2.3 下调 HMGB1 表达

高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1,HMGB1)蛋白是一种晚期炎症介质,参与内毒素血症的过程,是多种炎症和感染性疾病的成功治疗靶点,提示 HMGB1 参与慢性 HBV 感染引起的肝功能衰竭的发病机制^[30]。近期研究扈晓宇等^[32]研究表明,清热化瘀中药复方可以干预肝衰竭大鼠肝组织 HMGB1 的表达,增强大鼠机体免疫力,减轻肝组织病理损害,保护大鼠肝细胞。HMGB1 可以成为治疗肝衰竭的一个新靶点。

3 讨论与展望

人工肝治疗机制是基于肝细胞强大再生能力,

通过一个体外的机械、理化和生物装置,清除各种有害物质,补充必需物质,改善内环境,暂时替代衰竭肝脏的部分功能。人工肝虽不能提高肝衰竭的存活率,但能为肝细胞再生及肝功能恢复争取时间窗或等待机会进行肝移植。肝移植是治疗中晚期肝功能衰竭的最有效方法之一,是肝衰竭患者的最后一道生命保障,但是肝源的紧缺及高昂的费用限制了其临床应用。相对于西医的肝移植、人工肝、抗病毒治疗等,中药的优点是多方面、多靶点和多层面,从整体上系统地改善肝功能,无肝源的限制,并且治疗费用相对低廉。虽然,目前对中药治疗肝衰竭的研究机制中已经深入到细胞分子层面,但各个中药的研究机制仅局限于一个或几个方面,以及某一信号通路的一个或少量几个分子,对于完整信号通路各个上下游分子的研究较为浅显,对各个信号通路之间的网络联系研究更少,无法系统、全面地体现其作用机制。今后,利用系统生物学研究方法对中药治疗肝衰竭多方面、多信号传导体系进一步研究,将更全面揭示中药治疗肝衰竭的作用机制,达到提高中药治疗肝衰竭的有效率及对其作用机制进行精准研究的目的。

参考文献

- [1] 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [2] FAUBION W A, GORES G J. Death receptors in liver biology and pathobiology[J]. Hepatology, 2010, 29(1):1-4.
- [3] YANG X, SUN B, WANG H, et al. Increased serum IL-10 in lupus patients promotes apoptosis of T cell subsets via the caspase 8 pathway initiated by Fas signaling[J]. The Journal of Biomedical Research, 2015, 29(3):232-240.
- [4] 毕蔓茹,杨宝山,马英骥,等.复方甘草酸苷对小鼠暴发性肝衰竭 Fas/FasL 介导的肝细胞凋亡的保护作用[J].世界华人消化杂志,2005, 13(1):26-30.
- [5] 王春妍,胡东胜,刘亚敏.大承气汤对急性肝衰竭大鼠 FADD 介导的肝细胞凋亡作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(20):234-237.
- [6] CHEN L Y, YAN B Z, BI M R, et al. Expression and significance of NF- κ B p65 in rats with acute liver failure[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2011, 19(12):942-994.
- [7] 宋金明,任 锋,张向颖,等.山奈酚干预对 D-氨基半乳糖/脂多糖诱导小鼠急性肝衰竭的保护作用[J].中国中西医结合杂志,2017,

- 37(5):569-574.
- [8] ZHONG W, QIAN K, XIONG J, et al. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF- κ B related signaling[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 83:302-313.
- [9] ZHANG R-Z, QIU H, WANG N, et al. Effect of Rheum palmatum L.on NF- κ B signaling pathway of mice with acute liver failure[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2015, 8(10): 823-829.
- [10] HALINA, CICHOSZ-LACH, AGATA MICHALAK. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(25):8082-8091.
- [11] WANG B, VELDHOVEN P P V, BREES C, et al. Mitochondria are targets for peroxisome-derived oxidative stress in cultured mammalian cells[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 65(4):882-894.
- [12] SINHA K, DAS J, PAL P B, et al. Oxidative stress:the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis[J]. *Archives of Toxicology*, 2013, 87(7):1157-1180.
- [13] 马文校,杨运高,刁建新,等.三黄茵赤汤防治大鼠急性肝衰竭的机制[J].*南方医科大学学报*,2014,34(4):482-486.
- [14] 毛德文,邱华,马银瑶,等.解毒化瘀Ⅱ方对暴发性肝衰竭大鼠肝线粒体的保护作用[J].*中华中医药学刊*,2007,25(5):907-909.
- [15] 毛德文,陈月桥,余晶,等.解毒化瘀颗粒对急性肝衰竭小鼠肝细胞 Caspase-3 mRNA 表达的影响[J].*时珍国医国药*,2009,20(9): 2251-2254.
- [16] 王春妍,杨向东,胡东胜.大承气汤对急性肝衰竭大鼠肝组织Smac、细胞色素 C 及 Caspase-3 表达的影响[J].*中华中医药杂志*,2015, 30(4):1249-1252.
- [17] 高峰,金梅花,尹基峰,等.祁州漏芦对肝衰竭小鼠肝细胞凋亡的拮抗作用[J].*时珍国医国药*,2015,26(11):2595-2597.
- [18] BAUER T M, HENNING S, BERNHARD S, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97(9):2364-2370.
- [19] 孙欢娜,张向磊,石建美,等.护肠清毒微丸对慢加急性肝衰竭大鼠肝损伤的治疗效果及作用机制[J].*山东医药*,2017,57(40):9-13.
- [20] 刘江凯,赵文霞,许顺畅.退黄合剂对急性肝衰竭大鼠内毒素及 TNF- α ,IL-1 β ,IL-6 水平的影响[J].*时珍国医国药*,2015,26(3): 587-588.
- [21] 孙新锋,韩志毅,张卫,等.中西医结合疗法对慢加急性肝衰竭患者内毒素的影响[J].*时珍国医国药*,2016,27(8):1923-1924.
- [22] 高辛,马淑霞,陈杨,等.纳米山药多糖结肠靶向胶囊对急性肝衰竭模型大鼠肠道菌群影响研究[J].*时珍国医国药*,2016,27(9): 2109-2112.
- [23] 刘茵,毛德文,王明刚,等.解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭患者肠道菌群及肠道屏障功能的影响[J].*时珍国医国药*,2018,29(12): 2841-2843.
- [24] LIU B, GAO W, ZHANG L, et al. Th17/Treg imbalance and increased interleukin-21 are associated with liver injury in patients with chronic severe hepatitis B [J]. *International Immunopharmacology*, 2017, 46(Complete):48.
- [25] CHEN Y I, FANG J, CHEN X, et al. Effects of the Treg/Th17 cell balance and their associated cytokines in patients with hepatitis B infection[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2015, 9(2):573-578.
- [26] 石清兰,毛德文,陈月桥,等.解毒化瘀Ⅱ方对 HBV 相关急性肝衰竭患者外周血 Th17、Th1 表达及临床疗效的影响[J].*中国医药导报*,2018,15(21):122-125.
- [27] UCHIDA T, HIRAGA N, IMAMURA M, et al. Human cytotoxic T lymphocyte-mediated acute liver failure and rescue by Immunoglobulin in human hepatocyte transplant TK-NOG mice[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(19):10087.
- [28] WANG K. Molecular mechanisms of liver injury: Apoptosis or necrosis[J]. *Experimental & Toxicologic Pathology Official Journal of the Gesellschaft Für Toxikologische Pathologie*,2014,66(8):351-356.
- [29] 刘茵,王明刚,毛德文,等.解毒化瘀颗粒对肝衰竭大鼠外周 CTL、Treg 细胞的影响研究[J].*时珍国医国药*,2018,29(6):1290-1293.
- [30] YANG H, TRACEY K J. Targeting HMGB1 in inflammation[J]. *BBA-Gene Regulatory Mechanisms*, 2010, 1799(1):149-156.
- [31] LU-WENWANG, CHEN H, GONG Z J. High mobility group box-1 protein inhibits regulatory T cell immune activity in liver failure in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2010, 9(5):499-507.
- [32] 扈晓宇,张扬.清热化瘀中药复方对急性肝衰竭大鼠肝组织HMGB1表达的干预研究[J].*中国实验方剂学杂志*,2013,19(2):172-177.

(本文编辑 匡静之)