

本文引用: 王立业, 孟萍. 基于线粒体凋亡通路探究益气活血方对肝纤维化模型大鼠的干预效果 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1339-1344.

基于线粒体凋亡通路探究益气活血方对肝纤维化模型大鼠的干预效果

王立业, 孟萍

(石家庄市中医院, 河北 石家庄 050051)

〔摘要〕 **目的** 探究益气活血方对肝纤维化模型大鼠的干预效果及相关作用机制。**方法** 选取 27 只 SD 健康雄性大鼠, 其中 9 只为正常组, 其余 18 只建立肝纤维化模型, 并随机分为模型组、益气活血方组, 每组 9 只, 益气活血方组大鼠使用 4 mL 益气活血方灌胃干预, 正常组、模型组大鼠使用 4 mL 生理盐水灌胃干预, 各组大鼠均连续干预 8 周。计算各组大鼠肝脏系数、脾脏系数、肝纤维化程度评分, 全自动生化分析仪检测肝功能指标[天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)]、肝纤维化指标[透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)]水平, 酶联免疫吸附实验法检测炎症因子[白介素-3(IL-3)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、氧化应激反应指标[过氧化氢酶(CAT)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)]水平, Western blot 法检测 TGF- β /Smads 通路蛋白及线粒体凋亡通路蛋白相对表达量。**结果** 与正常组比较, 其他两组大鼠肝脏系数、脾脏系数较高; 与模型组比较, 益气活血方组大鼠肝脏系数、脾脏系数、肝纤维化程度评分较低($P < 0.05$)。与正常组比较, 其他两组大鼠 AST、ALT、HA、PCⅢ、LN、IL-3、TNF- α 、AOPP 水平较高, CAT 水平较低; 与模型组比较, 益气活血方组大鼠 AST、ALT、HA、PCⅢ、LN、IL-3、TNF- α 、AOPP 水平较低, CAT 水平较高($P < 0.05$)。与正常组比较, 其他两组大鼠 Smad3、Smad2、TGF- β 1、Bcl-2 相对表达量较高, Bax、Caspase-3 相对表达量较低; 与模型组比较, 益气活血方组大鼠 Smad3、Smad2、TGF- β 1、Bcl-2 相对表达量较低, Bax、Caspase-3 相对表达量较高($P < 0.05$)。**结论** 使用益气活血方对肝纤维化模型大鼠进行干预, 改善大鼠肝功能, 减轻肝纤维化程度及炎症反应、氧化应激反应, 其作用机制可能为益气活血方干预能够调控 TGF- β /Smads 通路及线粒体凋亡通路蛋白表达, 从而起到肝脏保护作用。

〔关键词〕 肝纤维化; 益气活血方; 线粒体凋亡通路; 肝功能; 氧化应激

〔中图分类号〕 R256.4

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.09.005

To Explore the Intervention Effect of Yiqi Huoxue Formula on Liver Fibrosis Model Rats Based on Mitochondrial Apoptosis Pathway

Wang Liye, MENG Ping

(Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

〔Abstract〕 **Objective** To explore the intervention effect and related mechanism of Yiqi Huoxue Formula on liver fibrosis model rats. **Methods** 27 SD healthy male rats were selected, 9 of which were in the normal group, and the remaining 18 were established to model liver fibrosis, and were randomly divided into model group, Yiqi Huoxue Formula group, 9 rats in each group. Rats in Yiqi Huoxue Formula group were given 4 mL Yiqi Huoxue Granule intragastric intervention, while rats in normal group and model group were given 4 mL normal saline intragastric intervention, rats in each group were continuously intervened for 8 weeks. The scores of liver and spleen coefficient and liver fibrosis degree were calculated. The levels of liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)] and liver fibrosis indexes [hyaluronidase (HA), procollagen type III (PCⅢ), laminin (LN)] were detected by automatic biochemical analyzer. The levels of inflammatory factors

〔收稿日期〕 2021-02-23

〔基金项目〕 河北省中医药管理局科研计划项目(2020314)。

〔作者简介〕 王立业, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病, E-mail: wangliye4155@163.com。

[interleukin (IL-3), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and oxidative stress indexes [catalase (CAT), advanced oxidation protein products (AOPP)] were detected by ELISA. The relative expression levels of TGF- β /Smads pathway protein and mitochondrial apoptosis pathway protein were detected by Western blot. **Results** Compared with normal group, liver coefficient and spleen coefficient of the other two groups were higher. Compared with model group, liver coefficient, spleen coefficient and liver fibrosis degree score of rats in Yiqi Huoxue Formula group were lower ($P<0.05$). Compared with the normal group, the levels of AST, ALT, HA, PCⅢ, LN, IL-3, TNF- α and AOPP in the other two groups were higher, and the level of CAT was lower. Compared with model group, the levels of AST, ALT, HA, PCⅢ, LN, IL-3, TNF- α and AOPP in Yiqi Huoxue Formula group were lower, and the level of CAT was higher ($P<0.05$). Compared with the normal group, the relative expression levels of Smad3, Smad2, TGF- β 1 and Bcl-2 were higher in the other two groups, while the relative expression levels of Bax and Caspase-3 were lower in the other two groups. Compared with model group, the relative expression levels of Smad3, Smad2, TGF- β 1 and Bcl-2 in Yiqi Huoxue Formula group were lower, while the relative expression levels of Bax and Caspase-3 were higher ($P<0.05$). **Conclusion** Yiqi Huoxue Formula was used to intervent liver fibrosis model rats can improve the rat liver function, reduce the degree of liver fibrosis and inflammation, oxidative stress, its mechanism may be that Yiqi Huoxue Formula intervention can control TGF- β /Smads pathway and mitochondrial apoptosis protein expression, thereby playing a protective role in liver.

[**Keywords**] hepatic fibrosis; Yiqi Huoxue Formula; mitochondrial apoptotic pathway; liver function; oxidative stress

肝纤维化并不是独立的疾病种类,而是一种较为复杂的生理病理过程^[1-2]。研究^[3]表示,机体肝脏组织受到损伤后修复过程中均会伴有肝纤维化过程,但是若肝损伤未能短时间内恢复,肝纤维化现象持续存在,可能会进一步恶化,发展为肝硬化甚至肝癌,严重威胁患者身体健康和预后。临床常用的治疗肝纤维化的手段为针对原发病的治疗以及针对肝纤维化的治疗,但效果不能使人满意。研究^[4]表示,中医药在肝纤维化的治疗过程中具有一定的优势,益气活血方为我国著名肝病专家南月敏教授所创方剂,有学者在研究中将益气活血方应用于肝纤维化的治疗^[5],但是关于益气活血方治疗肝纤维化的机制尚不明确。本研究使用益气活血方干预肝纤维化大鼠,旨在探究益气活血方对肝纤维化的干预效果及作用机制。

1 材料

1.1 动物

选取 27 只 SD 健康雄性大鼠,由河南省实验动物中心提供(生产许可证号:SCXK(豫)2017-0001),年龄 9~10 (9.5±0.4) 月;体质量 228~252 (240.5±9.6)g。在相对湿度 50%~55%、温度(22.8±2.1)℃的环境中喂养 1 周,光照 12 h/d。

1.2 主要试剂

兔抗大鼠过氧化氢酶(catalase, CAT)抗体(美国 Hyclone 公司,批号:A25291);兔抗大鼠晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)抗体(美国 Hyclone 公司,批号:A23652);小鼠抗大鼠白介素-3(interleukin-3, IL-3)抗体(美国 BD 公

司,批号:N3667);小鼠抗大鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)抗体(美国 BD 公司,批号:N4237);小鼠抗兔转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)抗体(美国 Invitrogen 公司,批号:C1358);小鼠抗兔 Caspase-3 抗体(美国 Invitrogen 公司,批号:C1592);大鼠抗小鼠透明质酸酶(hyaluronidase, HA)抗体(美国 Selleck 公司,批号:S8753);大鼠抗小鼠Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)抗体(美国 Selleck 公司,批号:S2357);大鼠抗小鼠层粘连蛋白(laminin, LN)抗体(美国 Selleck 公司,批号:S1675);小鼠抗兔 Bcl-2 抗体(丹麦 Dako 公司,批号:D8569);小鼠抗兔 Bax 抗体(丹麦 Dako 公司,批号:D9231);大鼠抗小鼠 Smad3 抗体(美国 Gibco 公司,批号:A2317);大鼠抗小鼠 Smad2 抗体(美国 Gibco 公司,批号:A3552);兔抗小鼠天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)抗体(美国 Sigma 公司,批号:D9423);兔抗小鼠丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)抗体(美国 Sigma 公司,批号:D9251)。

2 方法

2.1 模型建立及分组干预

随机选取 9 只大鼠为正常组,其余 18 只大鼠建立肝纤维化模型^[6]。将 18 只模型大鼠随机分为模型组、益气活血方组各 9 只,均使用 3 mL/kg 30% CCl₄ 橄榄油溶液(上海麦克林生化科技有限公司,批号:H20120225)进行灌胃,2 次/周,连续 8 周。益气活血方组大鼠自造模起使用益气活血方(由黄芪、丹参、茯苓、豆蔻、郁金组成,配方颗粒由广东

一方制药有限公司提供)灌胃,1次/d,4 mL/次,正常组、模型组大鼠使用生理盐水灌胃处理,1次/d,4 mL/次。实验期间所有大鼠均在相同环境中,使用标准饲料进行喂养,每日称各组大鼠体质量。末次给药后禁食12 h,称量体质量后麻醉处死,采集所需标本进行实验。

2.2 观察指标

2.2.1 脏器系数 对各组大鼠进行麻醉处理后,颈椎脱臼法处死,取大鼠肝脏、脾脏组织,称量湿质量后对脏器系数进行计算,脏器系数=湿质量(g)/体质量(kg)^[7]。将所取肝脏组织固定在4%甲醛中,完全浸泡,于24 h后行常规石蜡包埋及连续切片,将切片烤干后进行脱蜡处理,之后顺序置入不同浓度的酒精中各复水3 min。使用苏木精染色15 min后清洗3次,使用盐酸酒精分化处理30 s,充分清洗之后使用1%伊红染色,使用酒精进行脱水处理后进行脱蜡处理,封片后使用显微镜进行观察。

2.2.2 肝纤维化程度^[8] (1)0级:未发现纤维化,计0分;(2)1级:肝组织汇管区出现纤维化扩大,小叶内、局限窦周出现纤维化,计1分;(3)2级:汇管区四周出现纤维化,纤维间隔形成,肝小叶结构保留,计2分;(4)3级:纤维间隔伴小叶结构紊乱,但未出现肝硬化情况,计3分;(5)4级:出现严重纤维化、早期肝硬化情况,计4分。

2.2.3 肝功能、肝纤维化指标检测 取各组大鼠麻醉处死前腹部静脉血3 mL,400 g离心处理15 min后分离上清液,在-80 ℃环境中保存待检。采用全自动生化分析仪对肝功能指标AST、ALT及肝纤维化指标HA、PCⅢ、LN水平进行检测,检测过程严格按照全自动生化分析仪操作说明书进行。

2.2.4 炎症因子、氧化应激反应指标检测 酶联免疫吸附实验法检测炎症因子IL-3、TNF- α 及氧化应激反应指标CAT、AOPP水平。设置10个标准孔,设置1个空白孔及若干待测样品,在10 μ L待测样品中加入40 μ L样本稀释液,封板膜封板,置于37 ℃水浴箱温育30 min,清洗反应板5次,每次间隔30 s,拍干,在除空白孔以外的各孔中加入酶标液50 μ L,

封膜温育30 min,清洗反应板5次,每次间隔30 s,拍干,在各孔中加入显色A液、B液各50 μ L,轻轻震荡混匀,37 ℃避光环境下显色15 min,在反应孔内加入终止液50 μ L/孔以终止反应,450 nm波长测量每孔吸光度,检测IL-3、TNF- α 、CAT、AOPP水平。

2.2.5 TGF- β /Smads通路蛋白及线粒体凋亡通路蛋白表达检测 Western blot法检测TGF- β /Smads通路蛋白Smad3、Smad2、TGF- β 1及线粒体凋亡通路蛋白Bcl-2、Bax、Caspase-3相对表达量。提取50 μ g蛋白,煮沸5 min使蛋白变性后用SDS-PAGE凝胶电泳,然后依据蛋白分子大小把凝胶切开并转移至PVDF膜上,用Western blot封闭液把待测蛋白和内参蛋白封闭90 min在室内,按1:1 000加到待测蛋白抗体,内参抗体以1:2 000加入抗体,孵育过夜,使用Western blot洗涤液洗涤5次,10 min/次。按1:5 000加入稀释山羊抗兔IgG,孵育60 min室温水平摇床,洗涤5次Western blot洗涤液,10 min/次。经过ECL显色和曝光后,进行BIO-RAD成像,使用Image J图像分析系统检测条带的灰度值,以内参条带灰度值与蛋白比值为结果统计分析。

2.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析。计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,若资料满足正态性及方差齐性,则用单因素方差分析,进一步采用LSD法对各组间有统计学意义的数据进行组间比较,反之则采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠肝组织病理学观察

正常组大鼠肝组织细胞结构清晰,肝细胞索自中央静脉向四周放射排列,排列紧密且大小均一;模型组大鼠肝组织细胞出现明显结构损坏情况,伴有纤维结缔组织增生、炎性细胞浸润、细胞坏死现象,排列较为杂乱、疏松;益气活血方组大鼠肝组织细胞结构损坏情况明显缓解,纤维结缔组织增生、炎性细胞浸润、细胞坏死现象明显减轻,细胞结构较为清晰,排列较为整齐。见图1。

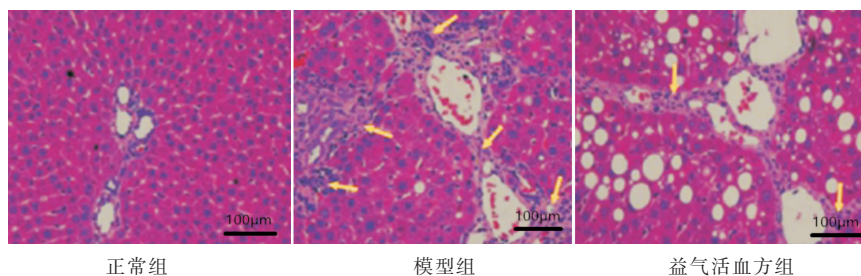


图1 各组大鼠肝组织病理学观察(HE, $\times 400$)

3.2 各组大鼠肝脏、脾脏系数、肝纤维化程度评分比较

与正常组比较,模型组、益气活血方组大鼠肝脏系数、脾脏系数较高($P<0.05$);与模型组比较,益气活血方组大鼠肝脏系数、脾脏系数、肝纤维化程度评分较低($P<0.05$)。见表1。

表1 各组大鼠肝脏、脾脏系数、肝纤维化程度评分比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	肝脏系数/($g\cdot kg^{-1}$)	脾脏系数/($g\cdot kg^{-1}$)	肝纤维化评分/分
正常组	2.53±0.31	0.13±0.02	-
模型组	3.57±0.46*	0.25±0.03*	3.21±0.57
益气活血方组	2.91±0.37**	0.19±0.02**	1.85±0.22#

注:与正常组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,** $P<0.05$

3.3 各组大鼠肝功能、肝纤维化指标水平比较

与正常组比较,模型组、益气活血方组大鼠AST、ALT、HA、PCⅢ、LN水平较高($P<0.05$);与模型组比较,益气活血方组大鼠AST、ALT、HA、PCⅢ、LN水平较低($P<0.05$)。见表2。

3.4 各组大鼠炎症反应、氧化应激指标水平比较

与正常组比较,模型组、益气活血方组大鼠CAT水平较低,IL-3、TNF- α 、AOPP水平较高($P<0.05$);与模型组比较,益气活血方组大鼠CAT水平较高,IL-3、TNF- α 、AOPP水平较低($P<0.05$)。见表3。

3.5 各组大鼠TGF- β /Smads通路蛋白表达比较

与正常组比较,模型组、益气活血方组大鼠Smad3、Smad2、TGF- β 1相对表达量较高($P<0.05$);与模型组比较,益气活血方组大鼠Smad3、Smad2、TGF- β 1相对表达量较低($P<0.05$)。见表4、图2。

3.6 各组大鼠线粒体凋亡通路蛋白相对表达量比较

与正常组比较,模型组、益气活血方组大鼠Bcl-2相对表达量较高,Bax、Caspase-3相对表达量较低,差异具有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,益气活血方组大鼠Bcl-2相对表达量较低,Bax、Caspase-3相对表达量较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表5、图3。

4 讨论

肝纤维化是一种临床较为常见的持续肝损伤的病理表现,在机体肝脏组织慢性损伤过程中持续存在,若得不到及时控制改善,肝纤维化可能会进一步发展恶化,因此,寻找一种安全有效的控制肝纤维化的手段具有重要意义^[9]。临床常用的治疗肝纤维化的手段为西医药物治疗,但是临床疗效并不理想。我国传统中医认为肝纤维化症状的主要发生机制为血瘀气虚、肝脾同病,认为治疗肝纤维化应以健脾、补肝、活血、益气为原则^[10]。益气活血方由黄芪、丹参、茯苓、豆蔻、郁金组成,其中黄芪具有益气、健脾的功效;丹参具有活血祛瘀的作用。

本研究中设计实验,建立肝纤维化大鼠模型,并使用益气活血方进行干预,结果显示,使用益气活血方进行干预的肝纤维化大鼠肝脏、脾脏系数、肝纤维化程度评分下降($P<0.05$),说明益气活血方干预有效缓解肝纤维化大鼠结缔组织异常增生,减轻大鼠肝纤维化严重程度,从而发挥干预效果。

肝纤维化的发生发展与机体肝功能损伤密切相关,大量临床研究表明,减轻肝纤维化严重程度,对

表2 各组大鼠肝功能、肝纤维化指标水平比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	AST/($U\cdot L^{-1}$)	ALT/($U\cdot L^{-1}$)	HA/($\mu g\cdot L^{-1}$)	PCⅢ/($\mu g\cdot L^{-1}$)	LN/($\mu g\cdot L^{-1}$)
正常组	24.97±2.13	27.69±2.77	26.53±3.02	1.25±0.23	19.52±1.87
模型组	236.29±31.52*	285.37±36.49*	153.29±16.11*	8.91±1.17*	133.62±16.24*
益气活血方组	96.83±12.67**	113.29±15.61**	71.08±8.32**	4.09±0.46**	42.19±5.29**

注:与正常组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,** $P<0.05$

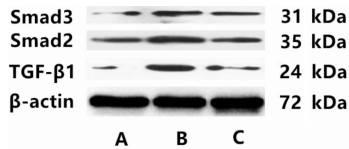
表3 各组大鼠炎症反应、氧化应激指标水平比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	IL-3/($pg\cdot mL^{-1}$)	TNF- α /($ng\cdot L^{-1}$)	CAT/($U\cdot mL^{-1}$)	AOPP/($U\cdot L^{-1}$)
正常组	6.97±1.12	5.13±0.76	66.29±8.37	18.08±2.31
模型组	21.65±2.58*	25.16±2.37*	43.22±5.26*	39.26±3.67*
益气活血方组	13.66±1.58**	12.89±1.38**	51.92±6.15**	24.59±2.62**

注:与正常组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,** $P<0.05$

表4 各组大鼠 TGF- β /Smads 通路蛋白表达比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

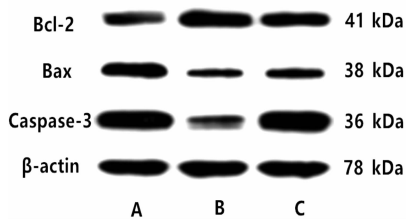
组别	Smad3	Smad2	TGF- β 1
正常组	0.95 \pm 0.13	1.03 \pm 0.15	1.01 \pm 0.09
模型组	1.73 \pm 0.35*	1.69 \pm 0.32*	1.58 \pm 0.25*
益气活血方组	1.32 \pm 0.21*#	1.29 \pm 0.18*#	1.21 \pm 0.13*#



注:A.正常组;B.模型组;C.益气活血方组

图2 Smad3、Smad2、TGF- β 1 表达水平表5 各组大鼠线粒体凋亡通路蛋白相对表达量比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

组别	Bcl-2	Bax	Caspase-3
正常组	0.96 \pm 0.12	1.32 \pm 0.25	1.63 \pm 0.28
模型组	1.59 \pm 0.33*	0.76 \pm 0.09*	1.01 \pm 0.13*
益气活血方组	1.17 \pm 0.20*#	1.14 \pm 0.16*#	1.42 \pm 0.24*#



注:A.正常组;B.模型组;C.益气活血方组

图3 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达水平

患者肝功能恢复、预后改善具有重要意义^[11-13]。楚振荣等^[14]设计动物实验,建立肝纤维化大鼠模型,检测大鼠肝功能指标 AST、ALT 水平,并通过病理学观察对大鼠肝纤维化程度进行评价,认为肝纤维化的发生发展与肝功能、肝纤维化指标水平变化密切相关。本文研究结果显示,肝纤维化模型大鼠 AST、ALT、HA、PCⅢ、LN 水平异常升高,使用益气活血方对肝纤维化模型大鼠进行干预,肝纤维化大鼠 AST、ALT、HA、PCⅢ、LN 水平下降($P<0.05$),说明肝纤维化大鼠出现一定程度的肝功能损伤,使用益气活血方进行干预后,肝纤维化大鼠纤维化指标 HA、PCⅢ、LN 水平受到调控,肝纤维化程度得到减轻,肝功能也得到一定程度的改善。

肝纤维化的发生发展伴随着炎症反应、氧化应激反应^[15-16]。许琼梅等^[17]等设计动物实验,建立肝纤维化大鼠模型,其研究结果认为肝纤维化的发生发

展与肝组织氧化应激损伤、炎症反应具有密切联系。本文研究结果显示,肝纤维化大鼠 IL-3、TNF- α 、CAT、AOPP 水平出现明显异常,使用益气活血方对肝纤维化模型大鼠进行干预,肝纤维化大鼠 IL-3、TNF- α 、AOPP 水平下降,CAT 水平上升($P<0.05$),说明使用益气活血方进行干预能够抑制炎症因子释放,减轻肝纤维化大鼠肝组织炎症反应、氧化应激反应严重程度,从而起到肝脏保护作用,可能是因为益气活血方中茯苓具有抗自由基、抑制脂质过氧化的作用。

TGF- β /Smads 信号通路在机体组织纤维化发展过程中起到重要作用^[18-19]。有研究表示,肝星状细胞激活是肝纤维化发生发展的细胞学基础,TGF- β /Smads 信号通路在肝星状细胞激活过程中起到关键作用。TGF- β 1 具有调节免疫的作用,其表达异常变化能够诱导细胞分化,促进肝星状细胞激活及细胞外基质形成,Smads 蛋白为 TGF- β 的受体后蛋白,在肝纤维化发生发展过程中发挥重要作用。本文研究结果显示,肝纤维化大鼠肝脏组织中 Smad3、Smad2、TGF- β 1 呈现异常高表达,使用益气活血方对肝纤维化模型大鼠进行干预,肝纤维化大鼠 Smad3、Smad2、TGF- β 1 相对表达量明显下调($P<0.05$),说明使用益气活血方干预能够有效抑制 TGF- β 1 表达,促进肝实质细胞再生,阻断 TGF- β 受体 Smad3、Smad2 表达,抑制肝纤维化进程,从而起到肝脏保护作用。

肝脏组织细胞凋亡是慢性肝损伤、肝纤维化发展过程中的主要特征^[20-21]。Bcl-2、Bax 是线粒体细胞凋亡通路中的重要基因,二者表达的变化与细胞凋亡密切相关。Caspase-3 作为 Caspase 家族重要成员,其表达变化与机体组织细胞凋亡能力变化密切相关。本文研究结果显示,肝纤维化大鼠肝脏组织中 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达出现明显异常,使用益气活血方对肝纤维化模型大鼠进行干预,Bcl-2 表达下调,Bax、Caspase-3 表达上调,说明使用益气活血方进行干预能够调控细胞线粒体凋亡通路蛋白表达,抑制肝脏组织细胞凋亡,从而起到抑制肝纤维化发展的作用。

综上所述,使用益气活血方对肝纤维化模型大鼠进行干预,改善大鼠肝功能,减轻肝纤维化程度及

炎症反应、氧化应激反应,其作用机制可能为益气活血方干预能够调控 TGF- β /Smads 通路及线粒体凋亡通路蛋白表达,从而起到肝脏保护作用,为肝纤维化的临床治疗提供新的研究方向。

参考文献

- [1] 左嘉玮,屈豫花,赵辰怡,等.MMP13 和 TIMP2 在肝缺血再灌注损伤介导肝纤维化进程中的动态变化及作用[J].动物医学进展,2020,41(1):78-82.
- [2] CHEN Q L, ZHANG J Q, ZHENG T, et al. The role of microRNAs in the pathogenesis, grading and treatment of hepatic fibrosis in schistosomiasis[J]. Parasites and Vectors, 2019, 12(1): 611.
- [3] HUANG Y, LI Y, LOU A N, et al. Alamandine attenuates hepatic fibrosis by regulating autophagy induced by NOX4-dependent ROS[J]. Clinical Science, 2020, 134(7): 853-869.
- [4] 崔林阁,杨晓波,刘畅,等.健肝化纤胶囊联合恩替卡韦治疗脾虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2020,40(12):1553-1556.
- [5] 崔璐瑶,张潇潇,崔 坡,等.益气活血方治疗慢性病毒性肝炎肝纤维化的临床研究[J].中华肝病杂志,2020,28(5):403-409.
- [6] 余爱红,晏红星.健肝乐颗粒对大鼠肝纤维化模型的保护作用及相关机制[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(2):158-160,168.
- [7] 谢 君,谢晓芳,代良萍,等.肝苏颗粒对四氯化碳致肝纤维化大鼠肝功能和病理损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(8): 117-123.
- [8] 钟军华,袁 勇,宋飞飞,等.肝纤溶颗粒与复方鳖甲软肝片对大鼠肝纤维化模型细胞凋亡及内质网应激相关因子表达影响研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(13):6-13.
- [9] WU B M, LIU J D, LI Y H, et al. Margatoxin mitigates CCl4 induced hepatic fibrosis in mice via macrophage polarization, cytokine secretion and STAT signaling[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2020, 45(1): 103-114.
- [10] 崔璐瑶,张潇潇,崔 坡,等.益气活血方治疗慢性病毒性肝炎肝纤维化的临床研究[J].中华肝病杂志,2020,28(5):403-409.
- [11] 董巧云,刘晓红,哈斯塔娜,等.茵栀黄注射液联合甘草酸二胺对慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清活性氧、DJ-1 和肝功能的影响研究[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(4):424-427.
- [12] 李 凯,秦 坚,黄李平,等.金刚藤对肝纤维化大鼠肝功能及肝纤维化指标的影响[J].广西医学,2020,42(16):2116-2119.
- [13] 蔡德雷,张世鑫,夏 勇,等.灵芝多糖对小鼠肝纤维化过程肝功能、纤维蛋白原 I 型和抗氧化的作用[J].预防医学,2020,32(8): 858-862.
- [14] 楚振荣,谭学明,王志鹏,等.地五养肝方基于肝肾同源对肝纤维化大鼠肝功能及肝纤维化的影响研究[J].四川中医,2020,38(5): 75-78.
- [15] 成嘉祯,龚芸芸,谢海静,等.青蒿总黄酮联合有氧间歇运动训练抑制肝纤维化小鼠模型炎症反应[J].动物医学进展,2018,39(11): 52-57.
- [16] 王 莹,徐渴阳,包剑锋.细胞自噬对氧化应激通路的调节及其对肝纤维化的影响[J].中国卫生检验杂志,2020,30(14):1716-1718.
- [17] 许琼梅,李跃龙,曹后康,等.溪黄草水提物对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的保护作用及机制研究[J].中国药房,2018,29(20): 2791-2796.
- [18] 徐旭东,段光琦,刘 洁,等.坎地沙坦酯对酒精性肝纤维化小鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J].实用医学杂志,2020,36(3): 305-310.
- [19] 王 乐,丁 腾,龚伟玲,等.调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抗肝纤维化的中药有效成分研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(4): 666-674.
- [20] 于亚男,钟 俊,刘晓雨,等.大黄蛰虫丸对实验性肝纤维化大鼠肝组织病理学及其细胞凋亡的影响[J].现代药物与临床,2020,35 (2):197-201.
- [21] 游茂春,刘广益,程 俊,等.脂肪干细胞及其外泌体减轻肝细胞凋亡改善大鼠肝纤维化[J].中国比较医学杂志,2020,30(7):30-37.

(本文编辑 贺慧娥 黎志清)