

引用:林彦,聂红明,虞胜.清化凉血化瘀方对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡及Caspase-3、NF-κB表达的影响[J].中医药导报,2026,32(1):37-41.

清化凉血化瘀方对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡及Caspase-3、NF-κB表达的影响*

林彦,聂红明,虞胜
(上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071)

[摘要] 目的:观察清化凉血化瘀方对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡及胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、核因子κB(NF-κB)表达的影响。方法:将160只大鼠随机分为中药组(清化凉血化瘀方灌胃)35只、西药组(复方甘草酸苷溶液灌胃)35只、模型组35只(灭菌蒸馏水灌胃)、中西医结合组(清化凉血化瘀方+复方甘草酸苷溶液灌胃)35只、空白组20只(灭菌蒸馏水灌胃),各组持续灌胃3d后,空白组除外,按照药物剂量D-氨基半乳糖(D-Gal)800 mg/kg、脂多糖(LPS)8 μg/kg,对剩余的140只各组大鼠制造急性肝衰竭大鼠的模型,行腹腔注射药物造模完成后,各组大鼠再次灌胃1次,分别给予相应的治疗药物溶液灌胃,24 h后行腹主动脉采血并处死各组大鼠,测各项生化及免疫指标。取大鼠肝组织病理标本,光镜下检测凋亡细胞;采用RT-PCR、免疫组化法、蛋白质印迹法检测大鼠肝组织Caspase-3、NF-κB表达水平的变化。结果:模型组大鼠肝组织见大量凋亡细胞,各治疗组凋亡细胞均显著减少,中西医结合组凋亡细胞减少最显著。与空白组比较,模型组大鼠肝组织Caspase-3 mRNA、NF-κB mRNA的表达明显增加,Caspase-3、NF-κB免疫组化指数明显升高,Caspase-3、NF-κB蛋白表达明显升高($P<0.05$)。与模型组比较,各治疗组大鼠肝组织Caspase-3 mRNA、NF-κB mRNA的表达明显降低,Caspase-3、NF-κB免疫组化指数明显降低,Caspase-3、NF-κB蛋白表达明显降低($P<0.05$),且以中西医结合组大鼠肝组织各项指标的下降程度最为显著,均低于中药组和西药组($P<0.05$)。结论:清化凉血化瘀方联合西药的中西医结合治疗能下调急性肝衰竭大鼠Caspase-3、NF-κB的表达,有效减少肝细胞的凋亡,减轻肝细胞损伤。

[关键词] 急性肝衰竭;清化凉血化瘀方;复方甘草酸苷;细胞凋亡;胱天蛋白酶-3;核因子-κB;大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)01-0037-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.01.006

Effects of Qinghua Liangxue Huayu Formula (清化凉血化瘀方) on Hepatocyte Apoptosis and Expressions of Caspase-3 and NF-κB in Rats with Acute Liver Failure

LIN Yan, NIE Hongming, YU Sheng

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

[Abstract] Objective: To observe the effects of Qinghua Liangxue Huayu formula on hepatocyte apoptosis and the expressions of cysteinyl aspartate specific proteinase-3 (Caspase-3) and nuclear factor-κB (NF-κB) in rats with acute liver failure (ALF). Methods: A total of 160 rats were randomly divided into five groups, including the Chinese medicine (CM) group (gavaged with Qinghua Liangxue Huayu formula, $n=35$), the Western medicine (WM) group (gavaged with compound glycyrrhizin solution, $n=35$), the model group (gavaged with sterile distilled water, $n=35$), the integrated Chinese and Western medicine (ICWM) group (gavaged with Qinghua Liangxue Huayu formula and compound glycyrrhizin solution, $n=35$), and the blank group (gavaged with sterile distilled water, $n=20$). After 3 days of continuous gavage, except for the blank group, ALF models were induced in the remaining 140 rats by intraperitoneal injection of D-galactosamine (D-Gal, 800 mg/kg) and lipopolysaccharide

*基金项目:上海医学创新发展基金会未来计划项目(WL-GNDBZZD-2022001K)

通信作者:虞胜,女,主任医师,研究方向为中医药治疗慢性肝病临床与实验研究

(LPS, 8 μg/kg). Following model establishment, each group received another corresponding treatment via gavage. After 24 hours, blood was collected from the abdominal aorta and all rats were sacrificed for biochemical and immunological assays. Liver tissue samples were obtained for pathological examination. Apoptotic cells were observed under light microscopy after hematoxylin–eosin (HE) staining. The expression levels of Caspase-3 and NF-κB in liver tissues were detected by reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR), immunohistochemistry, and Western blotting, respectively. Results: Massive apoptotic cells were observed in the liver tissues of the model group, which were significantly reduced in all treatment groups, with the most pronounced reduction in the ICWM group. Compared with the blank group, the expressions of Caspase-3 mRNA, NF-κB mRNA, Caspase-3 protein, and NF-κB protein, as well as the immunohistochemical indices of Caspase-3 and NF-κB, were significantly increased in the model group ($P<0.05$). Compared with the model group, the expressions of Caspase-3 mRNA, NF-κB mRNA, Caspase-3 protein, and NF-κB protein, as well as the immunohistochemical indices of Caspase-3 and NF-κB, were significantly decreased in all treatment groups ($P<0.05$). Moreover, the decreases in all these indicators were most significant in the ICWM group, showing lower levels than those in the CM group and the WM group ($P<0.05$). Conclusion: The integrated treatment with Qinghua Liangxue Huayu formula and Western medicine can down-regulate the expressions of Caspase-3 and NF-κB, effectively reduce hepatocyte apoptosis, and alleviate hepatocyte injury in rats with ALF.

[Keywords] acute liver failure; Qinghua Liangxue Huayu formula; compound glycyrrhizin; apoptosis; Caspase-3; nuclear factor-κB; rat

肝衰竭是由多种因素导致的肝功能损害,主要临床表现为黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病、腹水等,是临幊上病死率极高的危重肝病症候群^[1]。当前尚未发现确切有效、显著疗效的特效药物或疗法,该疾病以其迅猛的发病与进展速度,导致了超过70%的高病死率,使得肝功能衰竭的治疗成为慢性肝病治疗领域内一个既艰难又关键的挑战^[2]。目前,中西医结合的治疗方法在慢性肝病的治疗上得到了广泛认可,并且已在临幊实践中被普遍应用和推广^[3]。目前普遍认同中西医结合治疗慢性肝病,且在临幊上已被广泛开展并运用^[3]。陈建杰教授长期深耕中西医结合治疗慢性肝病研究领域数十载,对于慢加急性(亚急性)肝衰竭的治疗积累了丰富的临幊经验,其聚焦于肝衰竭的核心病机——“湿热瘀毒”现象,确立了以“利湿清热、化瘀活血、凉血排毒”为主导的治疗策略,并据此研发了清化凉血化瘀方剂。该方其主要由茵陈、赤芍、制大黄、败酱草、梔子组成。早期使用该方联合西医综合基础治疗,可在疾病发生发展的早期阶段迅速降低患者体内总胆红素水平,抑制炎症反应,从而显著改善慢加急性(亚急性)肝衰竭患者的临床症状^[4]。急性肝衰竭大鼠的肝组织通常会出现严重的炎症反应、肝细胞坏死和凋亡等现象,而清化凉血化瘀方中的药材成分能够抑制炎症反应、减轻肝细胞损伤、促进肝细胞再生等,从而有助于改善急性肝衰竭大鼠的肝功能和肝组织病理变化。研究发现胱天蛋白酶(Caspase)家族、B细胞淋巴瘤(Bcl-2)家族、Fas系统、肿瘤坏死因子(TNF)等均参与了细胞凋亡的过程最关键的中心环节,可激发一连串的以蛋白酶组成的级联反应。核因子κB(NF-κB)在细胞受到诸如白介素、肿瘤坏死因子、病毒感染、氧自由基等刺激后被激活,而激活后的NF-κB可调节下游基因(包括Caspase-3)的转录,促进肝细胞凋亡的发生^[5-6]。本研究采用腹腔注射内毒素脂多糖(LPS)和D-氨基半乳糖(D-Gal)的方法,

构建了急性肝衰竭大鼠模型。随后,本研究观察了清化凉血化瘀方对模型大鼠肝组织内的Caspase-3和NF-κB表达水平的影响,旨在深入探究该方剂减少肝细胞凋亡的具体机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级Wistar大鼠160只,雄性,体质量(250±20)g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司。动物生产许可证号:SCXK(沪)2017-0005;动物质量合格证号:2017000503035077。设置室温22℃,湿度55%左右,不限制饮食和饮水量,标准颗粒饲料喂养,实验前禁食12 h,不禁水。本实验经上海市中医医院伦理委员会审批,审批号:2023SHL-KY-95-01。

1.2 药物与试剂 D-氨基半乳糖(D-galactosamine,D-Gal,美国Sigma公司,批号:BCBX5163);脂多糖(lipopolysaccharide LPS,美国Sigma公司,批号:082M4123V);单味中药浓缩颗粒剂(江阴天江药业有限公司,批号:91320000703519845Q,配方:茵陈30 g,赤芍12 g,制大黄6 g,败酱草30 g,梔子9 g),配制成清化凉血化瘀方颗粒;复方甘草酸苷片(日本米诺发源制药株式会社,批号:J20080080);DEPC处理水(上海赛百盛生物技术有限公司,批号:20170615-01);二氯甲烷(HPLC级,上海试剂一厂,批号:10006818-071);异丙醇(上海国药集团化学试剂有限公司,批号:20170523-017);无水乙醇、甲醛(上海国药集团化学试剂有限公司,批号:20170110-253);cDNA合成试剂盒(英国Bioline公司,批号:1702-004);Trizol(美国Invitrogen公司,批号:B170204);逆转录系统试剂盒(英国Bioline公司,批号:1701-206);荧光定量PCR试剂盒(上海纽思格生物科技有限公司,批号:NS20170110-378);引物合成[深圳华大基因有限公司(上海)批号:BG20170128-617];蛋白酶K(美国Trevigen公司,批号:TK170201,20 μg/mL)。过硫酸铵等试剂(上海生工生物技术有限公司,批号:20170210-001);RIPA缓冲液含50 mmol/L Tris(上海碧云天生物技术股份

有限公司,批号:RIPA1704A);发光剂(美国GE healthcare公司,批号:RPN2106170310)。

1.3 主要仪器 冷藏冰箱(湖南伊来克斯公司,型号:BDC-280e);低温冷冻离心机(美国Sigma公司,型号:15K3K15);生物安全柜(美国Sigma公司,型号:TYPE B2);紫外杀毒车(上海跃进医用光学器械厂,型号:ZXC);Real-time检测仪(美国ABI公司,型号:7500 Sequence Detection System);电泳仪(美国BIO-RAD公司,型号:mini protean 3 cell);电转仪(大连竟迈科技有限公司,型号:PS-9);PVDF膜(美国millipore公司);显影粉、定影粉及X光胶片(上海冠龙照相器材有限公司);磁力搅拌器(太仓华美生化仪器厂);脱色摇床(麒麟贝尔仪器厂);扫描仪(上海天能仪器有限公司);低温离心机(上海安亭科学医学仪器厂)。

1.4 药物配制 根据大鼠数量,称重药粉,使用生理盐水配制D-Gal和LPS溶液。

1.5 动物分组及给药 将160只大鼠随机分为5组:西药组(复方甘草酸苷溶液,1.56 mg/mL)35只,中药组(清化凉血化瘀方,每毫升含药1.58 g)35只,中西医结合组(复方甘草酸苷溶液+清化凉血化瘀方溶液)35只,模型组(灭菌蒸馏水)35只,空白组(灭菌蒸馏水)20只,各组分别给予10 mL/(kg·d)灌胃,1次/d。持续3 d。除空白组外,其余各组大鼠制造急性肝衰竭模型。按照D-Gal 800 mg/kg、LPS 8 μg/kg的药物剂量,对剩余共140只各组大鼠进行腹腔注射药物造模。完成后的各治疗组大鼠再次灌胃1次,对各治疗组给予相应的治疗药物溶液灌胃,分别为中药组(清化凉血化瘀方溶液),西药组(复方甘草酸苷溶液),中西医结合组(复方甘草酸苷+清化凉血化瘀方溶液)。每组实验随机抽取10只或20只。

1.6 观察指标 造模成功24 h,采用腹主动脉采血并处死(使用5%水合氯醛,0.6 mL/100 g,腹腔注射)各组大鼠,化验各项生化及免疫指标。取各组大鼠肝左叶相同部位的肝脏组织,采集肝脏病理组织固定标本,其余肝脏组织放置在液氮中保存后,转至-70 ℃冰箱冻存待检。光镜下检测各组大鼠肝细胞凋亡情况,采用RT-PCR、免疫组化法、蛋白质印迹法检测大鼠肝组织Caspase-3、NF-κB表达水平的变化。

1.7 统计学方法 采用SPSS 25.0软件对数据进行统计学分析,计量资料符合正态分布采用“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析或秩和检验进行多组间比较,采用 q 检验(SNK法)进行进一步的两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 光镜下各组肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的变化 TUNEL法显示:空白组几乎未见凋亡细胞,模型组见大量凋亡细胞,相比模型组,各治疗组凋亡细胞均显著减少,其中中西医结合组凋亡细胞减少最显著($P<0.05$)。中药组与西药组平均凋亡指

数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表1、图1)

表 1 各组大鼠肝细胞凋亡指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	凋亡指数/%
空白组	10	0
模型组	20	50.74±3.03 ^a
西药组	20	34.82±4.13 ^{ab}
中药组	20	37.74±6.61 ^{ab}
中西医结合组	20	24.58±3.27 ^{abcd}

注:与空白组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与西药组比较,^c $P<0.05$;与中药组比较,^d $P<0.05$ 。

2.2 RT-PCR法检测结果 Caspase-3(mRNA)、NF-κB(mRNA)基因PCR扩增动力学曲线及熔解曲线分析见图2~5。正常大鼠肝组织NF-κB mRNA、Caspase-3 mRNA相对表达量很少;模型组大鼠肝组织NF-κB mRNA、Caspase-3 mRNA的表达显著增加;西药组、中药组、中西医结合组大鼠肝组织NF-κB mRNA、Caspase-3 mRNA的表达均明显低于模型组($P<0.05$),尤其中西医结合组的表达减少最为显著;与中药组、西药组比较,中西医结合组大鼠肝组织NF-κB mRNA、Caspase-3 mRNA表达明显减少($P<0.05$)。(见表2)

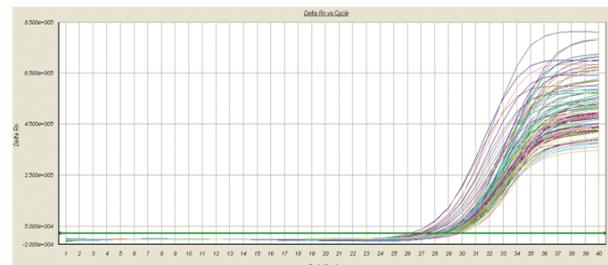


图 2 Caspase-3 (mRNA)基因 PCR 扩增动力学曲线

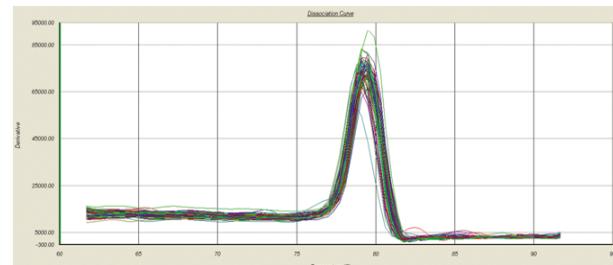


图 3 Caspase-3 (mRNA)基因熔解曲线分析

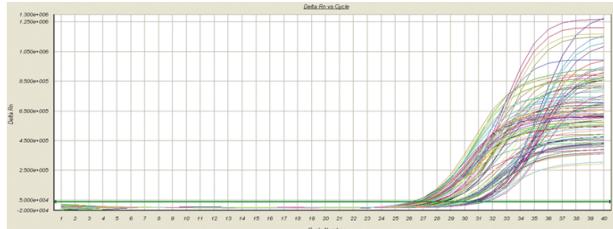


图 4 NF-κB (mRNA)基因 PCR 扩增动力学曲线

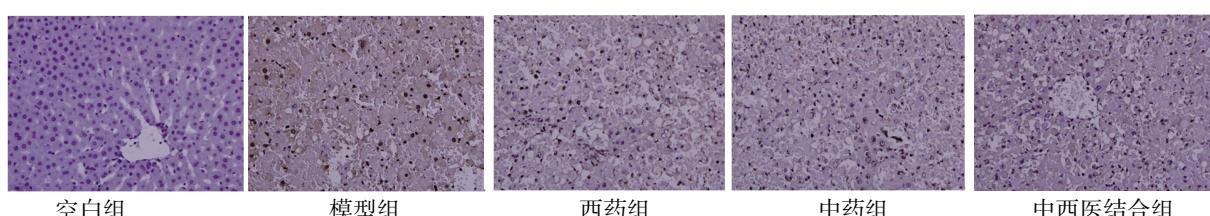


图 1 各组肝衰竭大鼠肝细胞凋亡 TUNEL 染色结果 ($\times 200$)

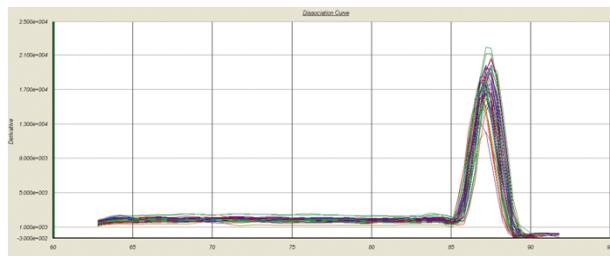


图 5 NF-κB (mRNA) 基因 PCR 熔解曲线分析

表 2 各组大鼠肝组织 NF-κB mRNA、Caspase-3 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	NF-κB mRNA	Caspase-3 mRNA
空白组	10	0.47±0.14	1.02±0.13
模型组	20	7.47±2.12 ^a	5.84±2.43 ^a
西药组	20	4.22±1.03 ^{ab}	4.31±0.53 ^{ab}
中药组	20	4.26±1.15 ^{ab}	4.10±0.75 ^{ab}
中西医结合组	20	1.59±0.24 ^{abcd}	2.01±0.33 ^{abcd}

注:与空白组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与中药组比较,^cP<0.05;与西药组比较,^dP<0.05。

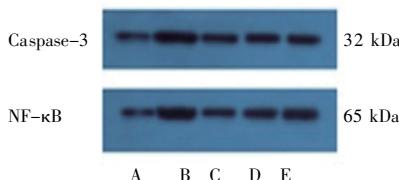
2.3 免疫组化法检测各组大鼠肝组织 NF-κB、Caspase-3 的表达比较 空白组大鼠肝组织内的 NF-κB、Caspase-3 免疫组化指数较低,模型组表达显著增加($P<0.05$);各治疗组大鼠肝组织 NF-κB、Caspase-3 免疫组化指数均低于模型组($P<0.05$),其中中西医结合组的表达减少最显著,明显低于药组、中药组($P<0.05$)。(见表3)

表 3 各组大鼠肝组织 NF-κB、Caspase-3 免疫组化指数比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	NF-κB平均免疫组化指数	Caspase-3平均免疫组化指数
空白组	10	64.02±4.75	7.29±0.81
模型组	20	367.21±33.75 ^a	79.14±4.95 ^a
西药组	20	177.91±13.70 ^{ab}	47.26±5.17 ^{ab}
中药组	20	181.35±9.56 ^{ab}	49.03±6.47 ^{ab}
中西医结合组	20	106.53±6.91 ^{abcd}	31.63±2.34 ^{abcd}

注:与空白组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与西药组比较,^cP<0.05;与中药组比较,^dP<0.05。

2.4 蛋白质印迹法(Westen blotting)检测各组大鼠肝组织 NF-κB、Caspase-3 蛋白的表达 每组抽取 10 只大鼠检测,空白组大鼠肝组织 Caspase-3、NF-κB 蛋白的表达最低,模型组最高,在各治疗组中,中西医结合组表达量最少,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见图6、表4)



注:A.空白组;B.模型组;C.中西医结合组;D.西药组;E.中药组。

图 6 Westen blotting 法检测各组大鼠肝组织 NF-κB、Caspase-3 蛋白的表达

表 4 Westen blotting 法检测各组大鼠肝组织 NF-κB、Caspase-3 蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NF-κB Area/GAPDH Area	Caspase-3 Area/GAPDH Area
空白组	10	0.185±0.019	0.206±0.016
模型组	10	0.387±0.022 ^a	0.383±0.021 ^a
西药组	10	0.263±0.009 ^{ab}	0.274±0.020 ^{ab}
中药组	10	0.311±0.018 ^{abc}	0.306±0.016 ^{bc}
中西医结合组	10	0.232±0.019 ^{abcd}	0.242±0.017 ^{abcd}

注:与空白组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与西药组比较,^cP<0.05;与中药组比较,^dP<0.05。

3 讨论

慢加急性肝衰竭的发病条件主要是在慢性原发性肝病基础上,由感染或非感染因素所诱发的急性肝损伤^[8-11],发病机制极为复杂,主要包涵发病过程中各种致病因素诱发的免疫病理损伤,宿主机体由此产生的炎症反应,由此引发的免疫失衡及免疫应答等,上述几个关键环节贯穿其疾病发生发展的主要过程^[12-13]。各种肝损因素通过氧化应激、细胞凋亡、免疫炎症等机制对肝脏形成“初次打击”,在原发性肝损伤基础上,诱发肠源性内毒素血症激活Kupffer细胞,释放多种细胞因子及炎症介质,出现炎症因子风暴,诱导加速细胞的凋亡及坏死,造成对肝脏的“二次打击”^[14-15]。陈建杰教授基于其多年临床经验及研究,创制了清化凉血化瘀方。方中茵陈苦寒泄下,善清热利湿,兼消癥、退黄之功,为君药。大黄清解气分邪热,兼破除血中瘀滞,并含有“釜底抽薪”,“急下存阴”之意,为臣药;赤芍凉血清热,活血散瘀,行“治黄必治血,血行黄易却”之意为臣药。败酱凉血清热,活血散瘀;梔子凉血解毒,清泻三焦之火,秉承“治黄须解毒,解毒黄易除”的原则,并助茵陈引湿热从小便而去,与败酱共为佐药。该方兼顾“湿”“热”“瘀”“毒”的病机,且清热、利湿、活血、化瘀、凉血、解毒面面俱到。针对肠源性内毒素血症,清热利湿解毒化瘀法,可通过调节肠道菌群,改善肠道菌群失衡,从而缓解内毒素血症,改善肝功能。既往研究表明赤芍中含有降低内毒素的有效成分^[16];茵陈可抑制肝细胞凋亡^[17];大黄、败酱草能显著抑制肠道细菌生长,减少内毒素生成。清化凉血化瘀方可显著降低血清内毒素水平,抑制TNF-α释放,改善炎症反应,促进肝细胞自我修复,避免肝脏二次打击^[18]。

Caspase-3 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶,Caspase-3 活化会引发细胞发生凋亡;清化凉血化瘀方可能通过调节肝细胞内的信号通路,抑制 Caspase-3 的激活,从而减少肝细胞的凋亡^[19]。NF-κB 是一种重要的核转录因子,参与多种细胞生理和病理过程,包括炎症反应、细胞凋亡等。清化凉血化瘀方可能通过抑制 NF-κB 的活性,减少其下游炎症因子的产生,从而减轻肝细胞的损伤和凋亡。复方甘草酸苷可能通过抑制磷脂酶 A2 的活性,减少炎症介质的产生,抑制 Caspase-3 的激活,减少肝细胞的凋亡;同时,复方甘草酸苷具有免疫调节作用,可能通过调节 NF-κB 的活性,平衡机体的免疫反应,减轻肝细胞的损伤^[20]。本研究结果显示,与模型组相比,中药组、西药组及中西医结合组均可以不同程度降低 Caspase-3、NF-κB 的表达,其中中西医结合组的下降程度

最为显著($P<0.05$)。表明清化凉血化瘀方联合西药的中西医结合治疗能显著抑制肝细胞凋亡反应中的多个环节,抑制Caspase-3、NF-κB的表达,抑制炎症介质的释放,有效减少肝细胞的凋亡,减轻肝细胞损伤。“脾色必黄,瘀热以行”,慢加急性肝衰竭的早期阶段,由于邪正双方剧烈争斗,湿热壅结,肝失疏泄,脾失健运,气机升降失常,瘀血阻滞中焦,导致体内炎性因子因为正邪交争产生剧烈的炎症反应,诱发免疫功能亢进,故当以解毒凉血利湿为重要治疗法则,从而减少机体肝细胞凋亡,减轻肝损伤^[21-22]。

综上所述,清化凉血化瘀方联合西医综合治疗的中西医结合方案能阻断急性肝衰竭大鼠Caspase-3,抑制NF-κB表达,抑制肝细胞凋亡。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [2] 王宪波,王晓静,刘慧敏,等.慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南[J].北京中医药,2023,42(6):596-606.
- [3] 中国中西医结合学会.慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].临床肝胆病杂志,2021,37(9):2045-2053.
- [4] 虞胜,祝峻峰,陈建杰,等.清化凉血化瘀方治疗乙型肝炎相关性慢加急性(亚急性)肝功能衰竭患者的临床疗效[J].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(2):52-57.
- [5] 仁增卓嘎,王志鑫,尹凤娇,等.抗菌肽抑制Caspase-3表达对内毒素诱导的急性肝衰竭小鼠肝细胞凋亡的影响[J].实用肝脏病杂志,2023,26(4):472-475.
- [6] 吴琰,圣炜,王立顺,等.清肝活血方调控Caspase-4/Caspase-3/GSDME介导的细胞焦亡改善酒精性肝损伤[J].天津中医药,2024,41(6):773-780.
- [7] 韦敏,李波,王跃峰,等.龙胆苦苷通过抑制TLR4/MyD88/NF-κB信号通路减轻小鼠急性肝损伤的作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(22):76-83.
- [8] MOREAU R. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome in cirrhosis[J]. Clin Mol Hepatol, 2016,22(1):1-6.
- [9] SARIN S K, CHOUDHURY A, S HARMA M K, et al. Acute -on -chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver(APASL): An update[J]. Hepatol Int, 2019,13(4):353-390.
- [10] MUCKE M M, RUMYANTSEVA T, MUCKE V T, et al. Bacterial infection -triggered acute -on -chronic liver failure is associated with increased mortality[J]. Liver Int, 2018,38(4):645-653.
- [11] SZABO G. Pathogenesis of acute -on -chronic liver failure in patients with infection[J]. Clin Liver Dis, 2019,14(3):103-106.
- [12] CASULLERA S M, ZHANG I W, LÓPEZ-VICARIO C, et al. Leukocytes, systemic inflammation and immunopathology in acute -on -chronic liver failure [J]. Cells, 2020,9(12):2632.
- [13] CLARIA J, STAUBER R E, COENRAAD M J, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute -on -chronic liver failure[J]. Hepatology, 2016,64(4):1249-1264.
- [14] TRIANTAFYLLOU E, POP O T, POSSAMAI L A, et al. MerTK expressing hepatic macrophages promote the resolution of inflammation in acute liver failure [J]. Gut, 2018,67(2):333-347.
- [15] WANG Y, ZHANG H Y, CHEN Q, et al. TNF-α/HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury[J]. Cell Prolif, 2020,53(6):e12829.
- [16] 曹钰楠,谭年花,唐陈琴,等.赤芍-附片对慢加急性肝衰竭大鼠PI3K/AKT信号通路及相关炎性因子表达的影响[J].中医药导报,2023,29(10):12-17.
- [17] 闫雅婕,王亚亚,梁轩,等.茵陈化学成分、药理作用及在肝胆疾病中的临床应用研究进展[J].中华中医药学刊,2024,42(11):237-248.
- [18] 林彦,王健,张岚,等.清化凉血化瘀方对急性肝衰竭大鼠血清肿瘤坏死因子(TNF-α)、内毒素及肝脏组织病理改变的影响[J].四川中医,2020,38(6):77-80.
- [19] 姜泽群,姚志华,邓正亭,等.从线粒体途径探讨凉血化瘀方对肿瘤坏死因子α致肝细胞凋亡的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):169-173.
- [20] 姚惠香,陈维雄,陈玮,等.复方甘草酸苷对小鼠实验性结肠炎NF-κB、STAT3信号转导通路的影响[J].胃肠病学,2011,16(2):86-89.
- [21] 刘政芳,余绍雄,廖乃顺.凉血解毒化瘀方预防慢性肝损伤小鼠向急性肝衰竭转化及其对TLR4的调控作用[J].福建中医药,2024,55(7):7-10,16.
- [22] 陈月桥,吴凤兰,廖南盛,等.凉血解毒化瘀类中药及其复方治疗肝衰竭机制的研究进展[J].中医药导报,2020,26(14):102-105.

(收稿日期:2024-11-11 编辑:李海洋)