

引用:邹晓婷,邓陈松,胡际涛,向海鸿,袁剑峰,严红梅.基于JAK2/STAT3通路探讨茵陈蒿汤对乙型病毒性肝炎大鼠肝功能、免疫功能的影响[J].中医导报,2026,32(3):26-31.

基于JAK2/STAT3通路探讨茵陈蒿汤对乙型病毒性肝炎大鼠肝功能、免疫功能的影响*

邹晓婷,邓陈松,胡际涛,向海鸿,袁剑峰,严红梅
(黄石市中心医院,湖北 黄石 435000)

[摘要] 目的:探讨茵陈蒿汤调控Janus激酶2(JAK2)/信号转导和转录激活因子3(STAT3)通路对乙型病毒性肝炎(HB)大鼠肝功能和免疫功能的影响。方法:通过尾静脉注射乙型肝炎病毒(HBV)构建HB大鼠模型(50只),分为模型组、茵陈蒿汤低剂量组、茵陈蒿汤高剂量组和茵陈蒿汤高剂量+JAK2激活剂(Colivelin)组,每组10只,另取10只大鼠注射生理盐水作为对照组。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肝功能指标和炎症指标,流式细胞术检测血液淋巴细胞中T淋巴细胞17(Th17)和调节T细胞(Treg)亚群占比,HE和Masson染色检测肝组织病理损伤,免疫组化检测肝组织中转化生长因子-β1(TGF-β1)、纤连蛋白(FN)、肌动蛋白α(α-SMA)蛋白表达,Western blotting检测肝组织中半胱天冬酶-3(Caspase-3)、B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(Bax)及JAK2/STAT3通路相关蛋白表达。结果:与对照组比较,模型组大鼠肝组织细胞形态肿胀,肝小叶结构被破坏,可见炎性浸润和胶原纤维,肝组织中TGF-β1、FN、α-SMA蛋白阳性表达增多,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白介素-4(IL-4)水平,Th17细胞占比,Th17/Treg、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值以及Caspase-3、Bax蛋白表达水平均升高,γ干扰素(IFN-γ)、IL-2水平,Treg细胞占比降低($P<0.05$);与模型组比较,茵陈蒿汤低、高剂量组大鼠肝组织细胞形态恢复,炎性浸润和胶原纤维减少,肝组织中TGF-β1、FN、α-SMA蛋白阳性表达减少,ALT、AST、IL-4水平,Th17细胞占比,Th17/Treg、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值以及Caspase-3、Bax蛋白表达水平均降低,IFN-γ、IL-2水平,Treg细胞占比升高,且茵陈蒿汤高剂量组指标变化较茵陈蒿汤低剂量组显著($P<0.05$);与茵陈蒿汤高剂量组比较,茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组肝小叶结构模糊,炎性浸润和胶原纤维增多,肝组织中TGF-β1、FN、α-SMA蛋白阳性表达增多,ALT、AST、IL-4水平,Th17细胞占比,Th17/Treg、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值以及Caspase-3、Bax蛋白表达水平均升高,IFN-γ、IL-2水平,Treg细胞占比降低($P<0.05$)。结论:茵陈蒿汤可能通过调控JAK2/STAT3通路缓解HB大鼠肝功能和免疫功能损伤。

[关键词] 乙型病毒性肝炎;茵陈蒿汤;JAK2/STAT3通路;肝功能;免疫功能;大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)03-0026-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.005

The Impacts of Yinchenhao Decoction (茵陈蒿汤) on Liver Function and Immune Function in Rats with Hepatitis B Viral Based on the JAK2/STAT3 Pathway

ZOU Xiaoting, DENG Chensong, HU Jitao, XIANG Haihong, YUAN Jianfeng, YAN Hongmei
(Central Hospital of Huangshi, Huangshi Hubei 435000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Yinchenhao Decoction on liver function and immune function in rats with hepatitis B (HB) by regulating the Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway. Methods: An HB rat model was established by injecting hepatitis B virus (HBV) into the tail vein. The modeled rats were divided into model group, low-dose Yinchenhao Decoction group, high-dose Yinchenhao Decoction group, and high-dose Yinchenhao Decoction+JAK2 activator (Colivelin) group, with 10 rats in each group. Another 10 rats injected with normal saline served as the control group. Serum liver function indicators and inflammatory markers were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The proportions of T helper 17 (Th17) and regulatory T (Treg) cell subsets in blood lymphocytes were determined by flow cytometry. Pathological damage in liver tissue was assessed using HE and Masson

*基金项目:武汉市卫生健康委员会资助项目(WX20D17)

通信作者:邓陈松,男,主治医师,研究方向为中枢性感染性疾病和肝性脑病

staining. The protein expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), fibronectin (FN), and α -smooth muscle actin (α -SMA) in liver tissue was evaluated by immunohistochemistry. Western blotting was used to detect the expression of Caspase-3, Bax, and JAK2/STAT3 pathway-related proteins in liver tissue. Results: Compared with the control group, rats in the model group showed swollen hepatocytes, disrupted hepatic lobule structure, visible inflammatory infiltration and collagen fibers, along with increased positive expression of TGF- β 1, FN, and α -SMA proteins in liver tissue. Levels of ALT, AST, IL-4, the proportion of Th17 cells, the ratios of Th17/Treg, p-JAK2/JAK2, and p-STAT3/STAT3, as well as the expression levels of Caspase-3 and Bax proteins were significantly elevated, while levels of IFN- γ , IL-2, and the proportion of Treg cells were significantly reduced ($P<0.05$). Compared with the model group, the low-dose Yinchenhao Decoction group and high-dose Yinchenhao Decoction group exhibited restored hepatocyte morphology, reduced inflammatory infiltration and collagen fibers, and decreased positive expression of TGF- β 1, FN, and α -SMA in liver tissue. Levels of ALT, AST, IL-4, the proportion of Th17 cells, the ratios of Th17/Treg, p-JAK2/JAK2, and p-STAT3/STAT3, as well as the expression of Caspase-3 and Bax were significantly decreased, while levels of IFN- γ , IL-2, and the proportion of Treg cells were significantly increased ($P<0.05$). These effects were more pronounced in the high-dose Yinchenhao Decoction group than in the low-dose Yinchenhao Decoction group ($P<0.05$). Compared with the high-dose Yinchenhao Decoction group, the high-dose Yinchenhao Decoction+Colivelin group showed blurred hepatic lobule structure, increased inflammatory infiltration and collagen fibers, and enhanced positive expression of TGF- β 1, FN, and α -SMA in liver tissue. Levels of ALT, AST, IL-4, the proportion of Th17 cells, the ratios of Th17/Treg, p-JAK2/JAK2, and p-STAT3/STAT3, as well as the expression of Caspase-3 and Bax were significantly elevated, while levels of IFN- γ , IL-2, and the proportion of Treg cells were significantly reduced ($P<0.05$). Conclusion: Yinchenhao Decoction may alleviate liver function and immune function impairment in HB rats by regulating the JAK2/STAT3 pathway.

[Keywords] hepatitis B; Yinchenhao Decoction; JAK2/STAT3 pathway; liver function; immune function; rats

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球慢性肝病的主要原因,可引起病毒自身蛋白异常表达和受感染细胞失调,激活天然免疫,导致患者进行性肝纤维化、肝硬化和终末期肝病^[1]。乙型病毒性肝炎(hepatitis B, HB)可通过干扰素或核苷酸类似物等抗病毒药物治疗。上述药物均能有效抑制HBV复制,但不能完全治愈。目前,中断肝细胞内HBV生命周期的药物研究不断发展^[2]。茵陈蒿汤是治疗肝损伤的常用中药,能改善慢性HB患者的临床症状,并在肝纤维化患者和动物模型中表现出显著的抗纤维化作用^[3]。临床研究结果显示,茵陈蒿汤与西药联用治疗HBV相关慢加急性肝衰竭患者效果较单一西药组更好,能显著改善患者凝血障碍,提高肝功能^[4]。因此,茵陈蒿汤治疗HB患者的机制研究具有重要意义。Janus激酶2(janus kinase 2, JAK2)/信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路在肝病中已有研究。慢性不可预测的轻度应激作用于大鼠,可通过激活白介素-6(interleukin-6, IL-6)/JAK2/STAT3信号引起肝损伤^[5];此外,促肝细胞生长素可通过激活JAK2/STAT3/髓细胞增生原癌基因(myelocytomatosis oncogene, c-MYC)通路促进H₂O₂诱导损伤的肝细胞的增殖能力^[6]。然而,茵陈蒿汤是否通过调控JAK2/STAT3影响HB肝损伤尚不清楚,因此,本研究将基于JAK2/STAT3通路探讨茵陈蒿汤对HB大鼠肝功能和免疫功能的影响,以期探究茵陈蒿汤治疗HB的潜在机制提供理论基础。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 50只健康SD大鼠体质量200~240 g, 8~9周龄,购于武汉万千佳兴生物科技有限公司,动物生产许可证号:

SCXK(鄂)2021-0011;动物质量合格证号:1130010035944;动物使用许可证号:SYXK(鄂)2021-0060。所有大鼠饲养于武汉万千佳兴生物科技有限公司动物房(温度:22~25℃,湿度:55%~60%)中适应性饲养,自由进食饮水。本研究获得武汉万千佳兴生物科技有限公司动物伦理委员会批准(批号:202407239)。

1.2 药物与试剂 HBV(批号:L230227)、RIPA裂解液(批号:L230329)和磷酸化抑制剂(批号:L230327)均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;茵陈蒿、栀子、大黄均购自美康中药材有限公司;Colivelin(上海皓元医药股份有限公司,批号:20230320);大鼠丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号:20230429)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)ELISA试剂盒(批号:20230427)均购自上海研生实业有限公司;大鼠 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)ELISA试剂盒(批号:202305HX)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)ELISA试剂盒(批号:202305HX)和白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)ELISA试剂盒(批号:202305HX)均购自上海和序生物科技有限公司;调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)细胞表型FOXO3⁺抗体(批号:EL230507)、CD25⁺抗体(批号:EL230507)、辅助性T细胞17(T helper 17 cell, Th17)细胞表型IL-17⁺抗体(批号:EL230507)、CD4⁺抗体(批号:EL230507)均购自武汉伊莱瑞特科技股份有限公司;HE染色试剂盒(北京博尔西科技有限公司,批号:230428);Masson染色试剂盒(杭州囊萤科技有限公司,批号:20230429);纤连蛋白(fibronectin, FN)一抗(深圳市豪地华拓生物科技有

限公司,批号:230501);转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)一抗(批号:20230428)、肌动蛋白α(alpha-smooth muscle actin,α-SMA)一抗(批号:20230429)和兔抗生物素二抗(批号:20230504)均购自北京百奥莱博科技有限公司;p-JAK2一抗(批号:CST-3776S)JAK2一抗(批号:CST-3230S)、p-STAT3一抗(批号:CST9145S)、STAT3一抗(批号:CST74234S)、胱天蛋白酶-3一抗(cysteiny aspartate-specific proteinase-3,Caspase-3)一抗(批号:CST9662S)、Bcl-2相关X蛋白(bcl-2-associated x protein,Bax)一抗(批号:CST28903S)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)一抗(批号:CST97166S)均购自赛信通(上海)生物试剂有限公司;羊抗兔二抗(批号:JH2305)和羊抗鼠二抗(批号:JH2305)均购自杭州璟鸿生物技术有限公司。

1.3 主要仪器 流式细胞仪(贝克曼库尔特有限公司,型号:CytoFLEX SRT V5-B2-Y0-R3 Cell Sorter);酶标仪[瑞孚迪生物医学(上海)有限公司,型号:EnVision-2105-0020];光学显微镜(苏州拜特微光电科技有限公司,型号:BT-3020)。

1.4 实验方法

1.4.1 HB大鼠模型制备及分组 通过尾静脉注射HBV构建HB大鼠模型^[7],将HBV用Hanks溶液稀释至浓度为1×10⁶/mL,随后取适应性饲养7 d后的大鼠进行初次注射,在第14天和21天时再次注射,每次的注射剂量为10 mL/kg。另取10只大鼠作为对照组,并于同期尾静脉注射等剂量生理盐水。

将造模后的40只大鼠随机分为模型组、茵陈蒿汤低剂量组、茵陈蒿汤高剂量组、茵陈蒿汤高剂量+JAK2激活剂(Colivelin)组。茵陈蒿汤低剂量组和茵陈蒿汤高剂量组灌胃剂茵陈蒿汤量为4.62 g/kg、9.23 g/kg^[8],茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组在灌胃(9.23 g/kg)的基础上,腹腔注射Colivelin(1 mg/kg)^[9],对照组和模型组给予等量生理盐水灌胃,1次/d,连续处理1周。

1.4.2 实验样本获取 药物处理结束后,麻醉大鼠,摘除眼球采集静脉血,取100 μL加入抗凝剂用于流式细胞术检测;其余静脉血低速离心后获取血清保存至冰箱;随后以脱颈法处死大鼠,打开腹腔获取肝组织,在预冷的PBS中清洗,随机选取其中5只大鼠的肝组织在多聚甲醛中固定;其余肝组织置于冻存管,在-80℃冰箱保存。

1.4.3 血清肝功能指标和炎症指标检测 取各组大鼠血清,根据AST、ALT、IFN-γ、IL-2、IL-4 ELISA试剂盒说明书进行实验,使用酶标仪检测在450 nm处的吸光值,并计算血清中对应指标的浓度。

1.4.4 血液淋巴细胞Th17和Treg细胞亚群占比检测 取抗凝后的静脉血,梯度离心后抽取淋巴细胞层,获得单细胞混悬液,加入预冷的20 μL乙醇避光固定细胞30 min(4℃),PBS洗涤后,加入100 μL PBS重悬,分别加入Treg和Th17细胞表型抗体,在室温孵育30 min,洗掉未结合的抗体,重悬细胞后通过流式细胞仪检测Th17和Treg细胞百分比。

1.4.5 肝组织病理学观察 多聚甲醛固定过夜的肝组织经过梯度乙醇脱水和二甲苯通透后,包埋于石蜡中,切片后得到5 μm厚的肝组织切片;切片脱蜡水洗后,分别根据HE和Masson染色试剂盒说明进行实验,在显微镜下观察并拍照。

1.4.6 肝组织TGF-β1、FN、α-SMA蛋白表达检测 将肝组织切片脱蜡水洗,加入H₂O₂处理,胰蛋白酶修复后,加入封闭液

孵育,封闭结束后分别加入TGF-β1、FN、α-SMA蛋白一抗,生物素二抗孵育后,使用DAB溶液显色,在显微镜下观察并拍照。

1.4.7 肝组织中JAK2/STAT3通路及Caspase-3、Bax蛋白表达检测 将冻存的肝组织加入RIPA裂解液和磷酸化抑制剂进行匀浆获取肝组织总蛋白,热变性后经电泳和转膜获得带有蛋白信号的PVDF膜,脱脂牛奶封闭膜后,加入p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3、Caspase-3、Bax以及GAPDH一抗(1/1 000稀释)孵育膜,洗膜后将其孵育在相应二抗中1 h,再次洗膜后,加入显影液通过凝胶成像系统显影,保存蛋白条带,并使用ImageJ软件分析灰度值。

1.5 统计学方法 本研究数据通过GraphPad Prism 7.0软件处理,计量资料符合正态分布以“均数±标准差”(x̄±s)表示,多组间比较使用单因素方差分析,组间比较使用LSD-t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 茵陈蒿汤对大鼠血清肝功能指标和炎症指标的影响 与对照组比较,模型大鼠血清ALT、AST、IL-4水平升高,IFN-γ、IL-2水平降低(P<0.05);与模型组比较,茵陈蒿汤低、高剂量组大鼠血清ALT、AST、IL-4水平降低,IFN-γ、IL-2水平升高,且茵陈蒿汤高剂量组指标变化较茵陈蒿汤低剂量组显著(P<0.05);与茵陈蒿汤高剂量组比较,茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组大鼠血清ALT、AST、IL-4水平升高,IFN-γ、IL-2水平降低(P<0.05)。(见表1)

表1 各组大鼠血清 ALT、AST、IFN-γ、IL-2、IL-4 比较 (x̄±s)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	IFN-γ(pg/mL)	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)
对照组	10	35.13±4.53	106.94±12.71	52.13±6.13	78.47±8.25	8.26±1.13
模型组	10	145.68±17.21 ^a	286.35±33.57 ^a	18.54±2.57 ^b	39.15±4.53 ^b	42.53±5.19 ^b
茵陈蒿汤低剂量组	10	107.49±13.57 ^b	224.79±25.34 ^b	32.47±4.25 ^b	52.53±5.73 ^b	28.76±2.98 ^b
茵陈蒿汤高剂量组	10	64.15±7.45 ^c	156.83±16.48 ^b	46.59±5.37 ^c	64.79±7.25 ^c	14.27±1.76 ^c
茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组	10	116.93±12.18 ^d	229.13±28.75 ^d	26.83±2.97 ^d	49.82±5.48 ^d	33.57±3.62 ^d

注:与对照组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与茵陈蒿汤低剂量组比较,^cP<0.05;与茵陈蒿汤高剂量组比较,^dP<0.05。

2.2 茵陈蒿汤对血液淋巴细胞中Th17和Treg细胞亚群占比的影响 与对照组比较,模型大鼠血液淋巴细胞中Th17细胞占比及Th17/Treg值升高,Treg细胞占比降低(P<0.05);与模型组比较,茵陈蒿汤低、高剂量组大鼠血液淋巴细胞中Th17细胞占比及Th17/Treg值降低,Treg细胞占比升高,且茵陈蒿汤高剂量组指标变化较茵陈蒿汤低剂量组显著(P<0.05);与茵陈蒿汤高剂量组比较,茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组大鼠血液淋巴细胞中Th17细胞占比及Th17/Treg值升高,Treg细胞占比降低(P<0.05)。(见图1、表2)

表2 各组大鼠血液淋巴细胞中 Th17、Treg、Th17/Treg 比较 (x̄±s)

组别	n	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照组	10	0.89±0.14	3.47±0.43	0.27±0.05
模型组	10	2.83±0.32 ^a	1.43±0.17 ^a	1.98±0.23 ^a
茵陈蒿汤低剂量组	10	2.08±0.22 ^b	2.11±0.25 ^b	0.98±0.13 ^b
茵陈蒿汤高剂量组	10	1.37±0.16 ^{b,c}	2.73±0.36 ^{b,c}	0.51±0.07 ^{b,c}
茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组	10	2.21±0.25 ^d	1.82±0.24 ^d	1.22±0.14 ^d

注:与对照组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与茵陈蒿汤低剂量组比较,^cP<0.05;与茵陈蒿汤高剂量组比较,^dP<0.05。

2.3 茵陈蒿汤对大鼠肝组织病理损伤的影响 对照组大鼠肝组织细胞排列整齐,可见清晰的肝小叶结构;模型组大鼠肝细胞形态肿胀,肝小叶结构被破坏,可见炎性浸润和胶原纤维;茵陈蒿汤低剂量组和茵陈蒿汤高剂量组大鼠肝组织细胞形态恢复,可见肝小叶结构,炎性浸润和胶原纤维减少;茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组与茵陈蒿汤高剂量组比较,肝小叶结构模糊,炎性浸润和胶原纤维增多。(见图2)

2.4 茵陈蒿汤对大鼠肝组织TGF-β1、FN、α-SMA蛋白表达的影响 与对照组比,模型大鼠肝组织TGF-β1、FN、α-SMA蛋白阳性表达增多;与模型组比,茵陈蒿汤低、高剂量组大鼠肝

组织TGF-β1、FN、α-SMA蛋白阳性表达减少;与茵陈蒿汤高剂量组比,茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组大鼠肝组织TGF-β1、FN、α-SMA蛋白阳性表达增多。(见图3)

2.5 茵陈蒿汤对大鼠肝组织中Caspase-3、Bax及JAK2/STAT3通路相关蛋白表达的影响 与对照组比较,模型大鼠肝组织p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值以及Caspase-3、Bax蛋白表达水平升高($P<0.05$);与模型组比较,茵陈蒿汤低剂量组、茵陈蒿汤高剂量组大鼠肝组织p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值以及Caspase-3、Bax蛋白表达水平降低,且茵陈蒿汤高剂量组指标变化较茵陈蒿汤低剂量组显著($P<0.05$);与茵陈蒿

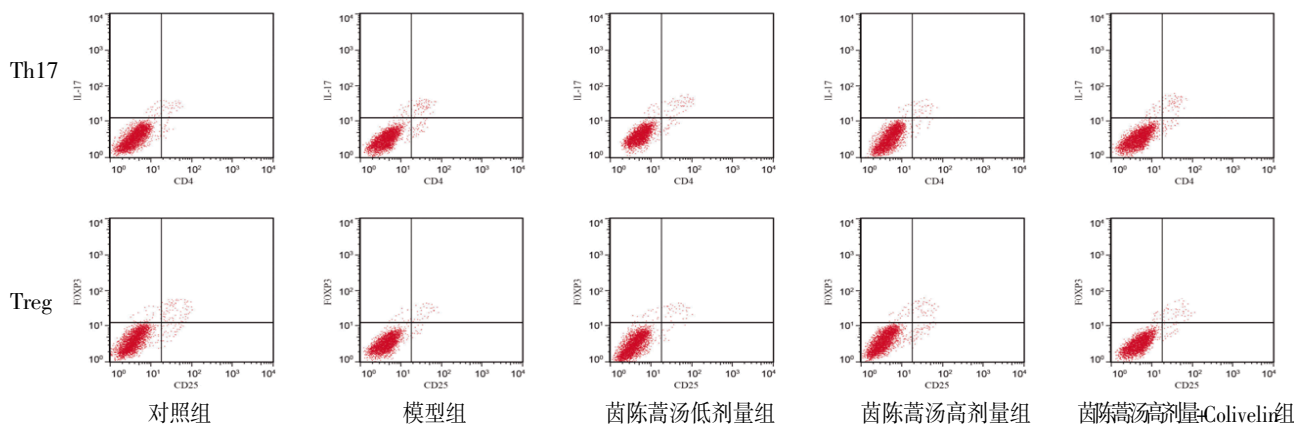


图1 流式细胞术检测 Th17 和 Treg 细胞亚群占比

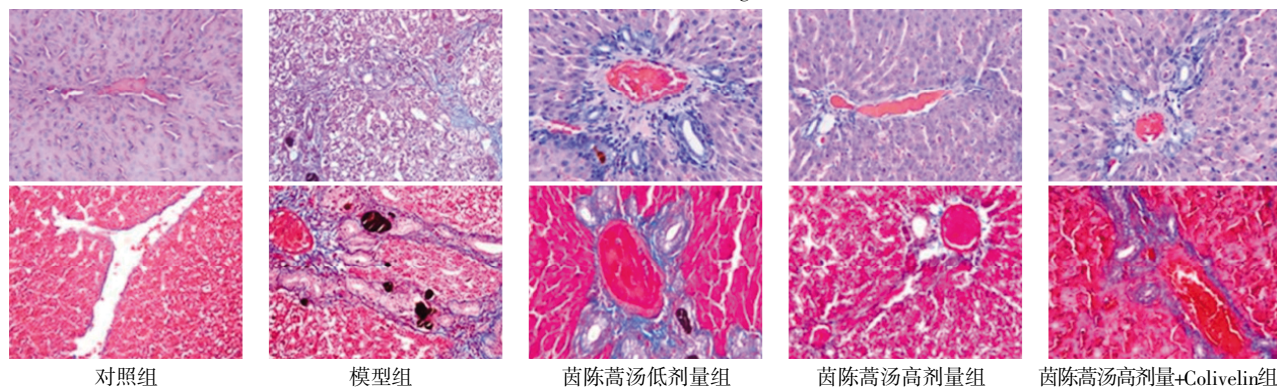


图2 HE染色(上)和 Masson(下)染色检测肝组织病理损伤 (×400)

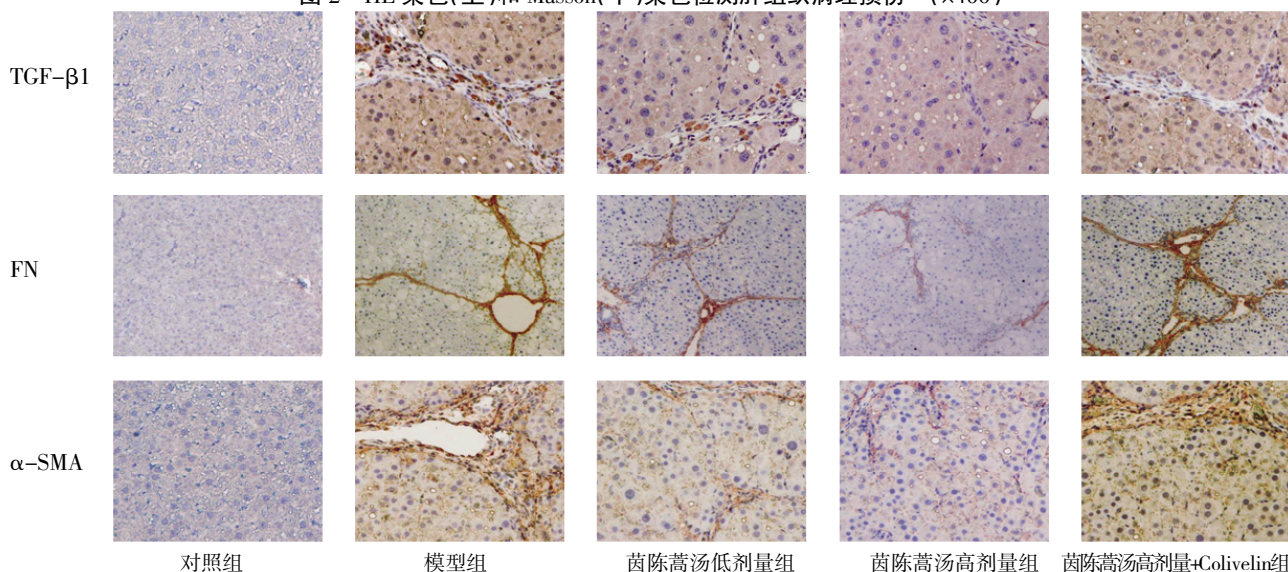
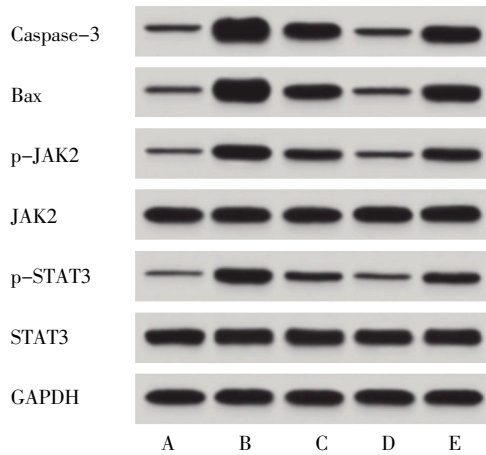


图3 免疫组化检测肝组织 TGF-β1、FN、α-SMA 蛋白表达情况

汤高剂量组比较,茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组大鼠肝组织 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值以及Caspase-3、Bax蛋白表达水平升高($P<0.05$)。(见图4、表3)



注:A.对照组;B.模型组;C.茵陈蒿汤低剂量组;D.茵陈蒿汤高剂量组;E.茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组。

图4 各组大鼠肝组织中 Caspase-3、Bax 及 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达情况

表3 各组大鼠肝组织中 Caspase-3、Bax 及 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3	Caspase-3/GAPDH	Bax/GAPDH
对照组	10	0.23±0.04	0.17±0.03	0.42±0.06	0.34±0.03
模型组	10	0.96±0.12 ^a	0.95±0.14 ^a	1.63±0.19 ^a	1.58±0.18 ^a
茵陈蒿汤低剂量组	10	0.62±0.08 ^b	0.57±0.07 ^b	1.08±0.13 ^b	0.97±0.14 ^b
茵陈蒿汤高剂量组	10	0.33±0.07 ^c	0.27±0.04 ^c	0.54±0.06 ^c	0.38±0.05 ^c
茵陈蒿汤高剂量+Colivelin组	10	0.74±0.08 ^d	0.63±0.09 ^d	1.15±0.14 ^d	1.06±0.13 ^d

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与茵陈蒿汤低剂量组比较,^c $P<0.05$;与茵陈蒿汤高剂量组比较,^d $P<0.05$ 。

3 讨论

HBV感染是全球性重大公共卫生问题,累及全球约1/3人口,可引发急性肝炎、慢性肝炎、肝衰竭、肝硬化等多种肝脏疾病。据统计,超过90%的成年感染者能够通过清除乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)实现自愈,而部分感染者无法彻底清除HBsAg,进而发展为慢性感染,显著提升后续发生严重肝病的风险^[10-11]。HBV是一种非细胞病病毒,通过介导免疫反应损伤肝细胞,其感染使细胞暴露于免疫细胞因子、生长激素、淋巴细胞等介导的信号中,引起肝脏慢性炎症,导致肝纤维化^[12]。HB治疗的手段是抑制HBV复制,使ALT正常化,防止肝功能失代偿。恩替卡韦、替诺福韦酯富马酸盐、替诺福韦酯阿拉芬酰胺等药物可显著抑制HBV DNA,但不对感染肝细胞的共价闭环状DNA起作用,因此,探索HBV感染机制,开发针对HBV生命周期不同阶段的新药具有重要意义^[13-14]。本研究通过尾静脉注射HBV感染SD大鼠构建HB模型。结果显示,模型组大鼠肝组织细胞形态肿胀,肝小叶结构被破坏,可见炎性浸润和胶原纤维,ALT、AST水平升高,肝组织中TGF- β 1、FN、 α -SMA蛋白表达水平升高,说明HBV感染通过引起肝炎和肝纤维化导致大鼠肝功能损伤。

中医是阻止乙肝进展和改善预后的有效方法,长期以来,传统中药一直被用于治疗慢性肝病,并在临床环境中证明了其安全性和有效性,中药治疗乙肝成为一种新趋势^[15-16]。中药方剂茵陈蒿汤在亚洲国家被广泛用于治疗黄疸和肝病。该方出自张仲景的《伤寒论》,由茵陈、栀子、大黄组成。茵陈有清热利湿退黄之效,为主药;栀子清热解火;大黄泄热逐瘀。三药配伍,发挥利胆护肝之功效^[17]。报道显示,茵陈蒿汤可通过降低ALT、AST水平,改善非酒精性脂肪肝模型小鼠肝脏病理损伤;同时可减轻胆源性急性胰腺炎小鼠急性肝损伤^[18-19]。本研究与以往研究具有一致性,结果显示,茵陈蒿汤可促进HB大鼠肝组织形态恢复,降低炎性浸润,减少胶原纤维异常形成,提示茵陈蒿汤可通过抑制HBV感染的大鼠肝炎及肝纤维化,进而促进大鼠肝功能恢复。

细胞免疫应答功能紊乱在乙型肝炎发展中具有关键作用,Th17、Treg的变化是研究热点。已有报道称,HBV感染致大鼠肝损伤时Th17细胞占比和Th17/Treg细胞比率明显升高^[20-22]。成熟的树突状细胞可以激活T细胞,并使其分化为Th1或Th2细胞。Th1产生I型细胞因子(IFN- γ 、IL-2)介导细胞免疫,Th2细胞产生II型细胞因子(IL-4)介导体液免疫。HBV感染使患者T细胞功能受损,细胞免疫反应下调^[23]。本研究得到一致的结果。模型组大鼠IL-4水平、Th17细胞占比较及Th17/Treg值升高,IFN- γ 、IL-2水平、Treg细胞占比较降低,说明HBV感染引起大鼠T细胞免疫功能受损;而经茵陈蒿汤的治疗后,HB大鼠T细胞免疫功能逐渐恢复。另外,细胞因子的分泌可由炎症反应通过多种途径激活,JAK2/STAT3通路是炎症反应重要调节通路,通过磷酸化事件影响多种细胞因子的表达^[24]。已有研究显示,在刀豆球蛋白A诱导的急性小鼠肝炎模型中,肝组织中JAK2和STAT3磷酸化水平升高^[25]。在本研究中,HB大鼠肝组织中JAK2和STAT3发生磷酸化,茵陈蒿汤使HB大鼠肝组织中JAK2和STAT3磷酸化水平抑制。在茵陈蒿汤治疗的基础上添加Colivelin干预,增强了JAK2和STAT3磷酸化活性,同时茵陈蒿汤缓解T细胞功能受损及减轻肝组织炎性浸润和纤维化效果被减弱。说明茵陈蒿汤通过抑制JAK2/STAT3通路,减轻HBV感染大鼠炎性和纤维化肝功能受损,恢复免疫功能。

综上所述,茵陈蒿汤可能通过抑制JAK2/STAT3通路,缓解HB大鼠肝功能和免疫功能损伤。本研究认为JAK2/STAT3通路可能是茵陈蒿汤治疗HB的潜在靶点,丰富了茵陈蒿汤治疗HB的机制,但具体的机制探究仍需进一步体外细胞实验,后续将对此进行探究。

参考文献

- [1] TU T, DOUGLASM W. Hepatitis B virus infection: From diagnostics to treatments [J]. Viruses,2020,12(12): 1366.
- [2] LEEH W, LEEJ S, AHNS H. Hepatitis B virus cure: Targets and future therapies[J]. Int J Mol Sci,2020,22(1): 213.
- [3] 陈星梅,刘琴文,李懿,等.茵陈蒿汤治疗肝纤维化的核心功能成分群以及潜在通路[J].南方医科大学学报,2024,44

- (8):1508-1517.
- [4] 蒋兆荣,徐继红,邹梅,等.茵陈蒿汤联合西医治疗HBV相关慢加急性肝衰竭的疗效观察[J].中国中医急症,2024,33(1):139-141.
- [5] ZHANG M T, WU W H, HUANG C X, et al. Shuxie-1 decoction alleviated CUMS-induced liver injury via IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:848355.
- [6] JIANG Q Y, LIN Z L, SU Z W, et al. Peptide identification of hepatocyte growth-promoting factor and its function in cytoprotection and promotion of liver cell proliferation through the JAK2/STAT3/c-MYC pathway[J]. *Eur J Pharmacol*,2022,920:174832.
- [7] 熊美燕,黄欢,唐翔宇,等.扁塑藤素对乙型病毒性肝炎大鼠免疫功能以及纤维化蛋白表达影响[J].中国临床药理学杂志,2023,39(2):231-235.
- [8] 朱正望,杨洋,赵静涵,等.茵陈蒿汤通过FXR抑制TLR4/MyD88/NF- κ B通路改善胆汁淤积性肝损伤的机制[J/OL].中国实验方剂学杂志,2025:1-10[2025-04-11].<https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20251194>.
- [9] 赵林,席作武,徐沙沙,等.高良姜素对阻塞性黄疸大鼠肝组织细胞凋亡的影响及机制[J].中国药房,2024,35(18):2246-2251.
- [10] GENTILE G, ARCAINI L, ANTONELLI G, et al. Editorial: HBV and lymphoma[J]. *Front Oncol*,2023,13:1236816.
- [11] POLLICINO T, CAMINITI G. HBV-integration studies in the clinic: Role in the natural history of infection[J]. *Viruses*,2021,13(3):368.
- [12] NESHAT S Y, QUIROZ V M, WANG Y J, et al. Liver disease: Induction, progression, immunological mechanisms, and therapeutic interventions[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(13):6777.
- [13] CHIEN R N, LIAW Y F. Current trend in antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. *Viruses*,2022,14(2):434.
- [14] 周民,李海霞,童亮明,等.基于水火气血论袁长津治疗病毒性肝炎经验[J].中医导报,2025,31(6):166-169.
- [15] 王珊珊,覃拉拉,张裕源,等.“以平为期”理论探讨中医药调节免疫系统治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J].中国医药导报,2025,22(2):71-75.
- [16] ZHOU C, WEI J J, YU P, et al. Convergent application of traditional Chinese medicine and gut microbiota in ameliorate of cirrhosis: A data mining and Mendelian randomization study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2023,13:1273031.
- [17] 贺晴,梁绿圆,曹佳蕾,等.经典名方茵陈蒿汤的关键信息考证[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(12):158-165.
- [18] XU L, CUI H L. Yinchenhao Tang alleviates high fat diet induced NAFLD by increasing NR1H4 and APOA1 expression[J]. *J Tradit Complement Med*,2023,13(4):325-336.
- [19] ZHAO X L, WU X J, HU Q, et al. Yinchenhaodecoction protects against acute liver injury in mice with biliary acute pancreatitis by regulating the gut microflora-bile acids-liver axis[J]. *Gastroenterol Res Pract*,2024,2024:8882667.
- [20] 冯锦,吴建红,熊响莲,等.紫杉醇通过调控JAK2/STAT3通路对肝纤维化模型大鼠Th17/Treg影响的研究[J].中国免疫学杂志,2022,38(13):1564-1569.
- [21] ZHANG S W, GANG X K, YANG S, et al. The alterations in and the role of the Th17/tregbalance in metabolic diseases[J]. *Front Immunol*,2021,12:678355.
- [22] ZHANG L, JIANG T T, YANG Y, et al. Postpartum hepatitis and host immunity in pregnant women with chronic HBV infection[J]. *Front Immunol*,2023,13:1112234.
- [23] FARAG M M S, SUEF R A, AL-TOUKHY G M, et al. HBVsvp-pulsed dendritic cell immunotherapy induces Th1 polarization and hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes production[J]. *Infect Drug Resist*,2020,13:2699-2709.
- [24] ZHU H, JIAN Z H, ZHONG Y, et al. Janus kinase inhibition ameliorates ischemic stroke injury and neuroinflammation through reducing NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT3 pathway inhibition [J]. *Front Immunol*,2021,12:714943.
- [25] ZHOU Y Q, CHEN J J, YAO Z L, et al. Gastrodin ameliorates Concanavalin A-induced acute hepatitis via the IL6/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,2022,44(6):925-934.

(收稿日期:2025-06-17 编辑:时格格)