

中药治疗病毒性肝炎研究进展

封晓洁¹, 于俊杰¹, 隋营营¹, 王丽娜², 孟凡刚^{1*}

(1. 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000; 2. 青岛市中医院, 山东 青岛 266034)

[摘要] 病毒性肝炎是肝硬化、肝癌事件的重要诱因,已经成为了全球重大公共卫生问题。中药治疗病毒性肝炎具有独特的优势,能够抑制病毒复制,增强机体免疫力,有效防止肝脏纤维化与癌变,对肝功能和症状的改善效果显著,临床疗效确切,安全性较高且不易产生抗药性,减轻西药不良反应,达到增效减毒的效果,同时降低患者停药后的复发率。中药治疗病毒性肝炎的研究备受关注,在实验研究与临床方面取得重大进展。该文系统梳理了近5年来中药治疗病毒性肝炎的国内外研究进展,现代研究证实中药可通过直接或间接抑制病毒、抗炎、抗纤维化、抗氧化、调节免疫、调节自噬及通过其他信号通路发挥了治疗病毒性肝炎的作用。临床上多以中药复方或联合西药使用以此改善患者乏力、食欲不振等临床症状,改善机体免疫机制,增强抗病毒能力,缩短患者的治疗疗程并改善其生活质量。上述研究为病毒性肝炎病的药理研究、临床研究和新药研发提供参考与借鉴。

[关键词] 病毒性肝炎; 中药治疗; 药理研究; 临床研究

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)13-0289-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240140 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240219.1427.005>

[网络出版日期] 2024-02-19 16:34:59

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Treating Viral Hepatitis: A Review

FENG Xiaojie¹, YU Junjie¹, SUI Yingying¹, WANG Lina², MENG Fangang^{1*}

(1. *The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China;*

2. *Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingdao 266034, China*)

[Abstract] Viral hepatitis is an important cause of liver cirrhosis and liver cancer, which has become a major public health problem in the world. Traditional Chinese medicine has unique advantages in treating viral hepatitis, which can inhibit virus replication and enhance immunity. It can effectively prevent liver fibrosis and canceration, improving liver function and symptoms significantly with definite clinical curative effects, a high level of safety, and seldom drug resistance. In addition, it reduces the side effects of western medicine, achieving the effect of synergy and attenuation while reducing the recurrence rate of patients after drug withdrawal. Attention has been paid to the research on the treatment of viral hepatitis with traditional Chinese medicine, and great progress has been made in experimental research and clinical practice. In this paper, the research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of viral hepatitis at home and abroad in recent five years was systematically reviewed. Modern research has confirmed that traditional Chinese medicine can play a role in the treatment of viral hepatitis by directly or indirectly inhibiting the virus, anti-inflammatory, anti-fibrosis, anti-oxidation, regulating immunity, regulating autophagy, and other signal pathways. In clinics, traditional Chinese medicine compound or combined with western medicine is often adopted to ameliorate the clinical symptoms of patients such as fatigue and loss of appetite, improve the immune mechanism of the body,

[收稿日期] 2023-11-24

[基金项目] 中央引导地方科技发展资金项目(YDZX2021050);山东省科技型中小企业创新能力提升工程项目(2022TSGC1359)

[第一作者] 封晓洁,主管药师,从事中药新药研究与开发研究,E-mail:fengxiaojie1988@qdu.edu.cn

[通信作者] * 孟凡刚,主管药师,从事中药新药研究与开发研究,E-mail:mengfangang@qdu.edu.cn

enhance the antiviral ability, shorten the treatment course of patients and improve their quality of life. The research provides a reference for pharmacological research, clinical research, and new drug development for viral hepatitis.

[Keywords] viral hepatitis; Chinese medicine treatment; pharmacological research; clinical research

病毒性肝炎是由不同肝炎病毒引起的以肝脏病变为主的一种传染病,目前病原学分型已被公认的有甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒5种肝炎病毒。2022年,中国甲、乙类传染病(除新型冠状病毒感染外)报告发病243.1万例,报告死亡2.2万人。其中病毒性肝炎的报告发病数居于首位,死亡数位居前五^[1]。2023年,我国病毒性肝炎报告发病172.4万例,其中甲型、乙型、丙型肝炎患者占总发病数的98.1%;报告死亡2 147例,其中甲型、乙型、丙型肝炎死亡人数占总死亡人数的99.6%^[2]。2019全球范围内大约54%的肝细胞癌归因于HBV感染,31%归因于HCV感染^[3-4]。中国慢性HBV感染者占全球1/3,且每年因肝细胞癌死亡的人数占全球55%,其中80%以上与HBV感染相关^[5]。病毒性肝炎是影响我国人群健康的主要疾病。因此,世界卫生组织已经提出到2030年要消除病毒性肝炎公共卫生危害,并制定了明确的目标。

HBV是目前流行最为广泛、危害较大的疾病之一。传染性极强,可经母婴、血液等多种途径传播至人体内,并在肝脏组织上大量复制,侵害肝脏组织,引起肝细胞坏死,进而导致肝功能障碍^[6]。且难以治愈、需要长期服药,严重影响人们的生活质量和生命安全^[7-8]。HAV是一类危害人体消化系统的常见传染病^[9],大多数患者没有典型的临床症状,肝功能检查也正常,因此很难通过临床症状和肝功能检查发现,往往被忽视。但HAV携带者是人群中的潜在危险因素,病毒会随尿液和粪便污染水和食物,易发生群体性暴发,防控形势很严峻^[10]。HCV在病毒性肝炎患者呈逐年上升趋势^[11],因为目前尚无HCV疫苗,使得HCV的危害从某种意义上来说比HAV和HBV更加严重,预防控制形势更加严峻^[12],其危害逐渐凸显且成为我国的一个重要公共卫生问题。总之HBV、HCV和HAV的危害和发病率均较高,故文章进行着重讨论。

目前病毒性肝炎仍存在一些难点,包括长期使用抗病毒药物,可能出现耐药性;乙肝e抗原(HBeAg)血清学转换率相对较低^[13];HAV和戊型肝炎病毒都通过粪口来侵入人体,HBV和HCV都是

直接侵入人体,通过血液系统的循环扩散在人体各处。而丁型肝炎病毒的存在条件比较严格,其只能在乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的机体内生长,如果HBV患者感染,则病情会加重恶化^[14]。

中医药以整体观念为指导思想,治疗方式具有多靶点,多途径的优势,疗效显著,不仅在抑制病毒、抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、调节自噬、调节免疫、缓解症状等方面具有一定的优势,而且在治疗过程中不良反应少,减少或延缓慢性肝炎向肝硬化的发展,弥补了单纯使用西医治疗的不足。

1 中西医对病毒性肝炎的认识

病毒性肝炎是由多种肝炎病毒感染所致。病毒性肝炎在病理组织学上表现为广泛性肝细胞坏死、结缔组织增生和纤维化隔形成、肝细胞结节再生,继而诱发机体出现肝衰竭甚或肝癌^[15-16]。目前西医对于病毒性肝炎的治疗多以抗炎类、免疫调节类及抗病毒药物用于治疗该病^[17-18]。

中医药自古以来在病毒性肝炎的治疗中就具有明显的优势。中医将病毒性肝炎归属于“黄疸”“胁痛”“肝着”“积聚”等范畴。《黄帝内经·素问·六元正纪大论》曰:“溽暑湿热相搏……民病黄疸而为臌肿”。湿热疫毒邪气侵袭,困阻中焦脾胃,留滞肝胆,首先引起肝气郁结,肝失条达,继而克伤脾胃。因此病毒性肝炎初期可见胁痛、腹胀、发热、黄疸等,主要以邪实为主。肝郁气机阻滞,脾气受累,气血生化无源,肝血失养致血虚;脾失健运,脾阳困阻致痰浊内生。湿热于体内胶结,日久气滞血行不畅,热邪亦可直接耗伤阴血致血瘀。“湿热”“气郁”“痰浊”“瘀血”4个因素互影响相互促进,疾病日久迁延不愈,肝脾肾亏虚,气血阴阳俱虚,正气受损,最终导致恶性循环,此阶段为病毒性肝炎的病程后期,以正虚为主^[19]。根据2017年推出的病毒性肝炎中医辨证标准,病毒性肝炎分为了急性肝炎(湿热内蕴证和寒湿中阻证)、慢性肝炎(湿热内结证、肝郁脾虚证、瘀血阻络证、肝肾阴虚证和脾肾阳虚证)、瘀胆型肝炎(湿热瘀滞证和寒湿瘀滞证)、重型肝炎(急性重型肝炎、慢性重型肝炎包括湿热蕴毒证、瘀热蕴毒证、阴虚瘀毒证和阳虚瘀毒证)、慢性乙型肝炎病毒携带者(湿热内伏证、肝郁脾虚证和

脾肾亏虚证)^[20-21]。因此,中医学者认为治疗病毒性肝炎不应只是疏肝理气活血、清热利湿解毒、温阳化湿,同时也应当重视脾脏的阴精、恢复中焦气机升降,以养脾阴、助脾运、缓祛邪作为治法^[22]。

现如今在全球仍有2.96亿慢性HBV感染者,5 800万HCV慢性感染者,每年有110万人死于HBV和HCV感染相关疾病^[23]。HBV患者早期症状以全身乏力、易疲劳为主;后期可出现肝区疼痛、烦躁易怒、黄疸、肝掌、蜘蛛痣、消化道出血等。感染HCV最常见的症状是疲劳和乏力,也可出现厌油和睡眠障碍等症状。HAV临床上表现为急性起病,有畏寒、发热、疲乏、肝肿大及肝功能异常等症状。在治疗上可予活血化瘀、清热利湿、扶正祛邪、疏肝健脾等治法^[24]。

2 中药治疗病毒性肝炎作用机制

目前实验研究主要包括对病毒性肝炎动物模型肝脏的结构与血清指标变化、症状变化及利用肝系细胞实验等来观察中医药对各个类型的病毒性肝炎的改善作用,研究对象涉及到复方、单味中药或中药提取物、单体成分。近5年来有关中药治疗病毒性肝炎的实验研究内容归纳总结见增强出版附件材料。

2.1 抗病毒作用 中药发挥了直接抗病毒和间接抗病毒的作用。在直接抗病毒方面,HBsAg和HBeAg是2个分泌至肝细胞外的可溶性蛋白,是目前临床上用于乙肝诊断的主要血清学标志物^[25]。鸡骨草乙酸乙酯部位对HepG2.2.15细胞HBV DNA具有较强抑制作用,质量浓度在 $0.24\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时抑制率可达到77.19%,同时可以高效低毒的抑制HBsAg和HBeAg的表达^[26]。中药复方例如健脾补肾方即可加速HBV小鼠的HBsAg血清清除^[27]。筋草石方显著降低鸭乙肝病毒模型血清的HBsA、HBeAg、HBV DNA、肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平,能够改善鸭肝损伤。体外实验证实了筋草石方在体内的有效性,特别是在降低HBsAg和HBeAg指标方面^[28]。当药黄素也可以显著抑制HepG2.2.15细胞和感染HBV的HepG2-NTCP细胞中的HBsAg、HBeAg和HBV DNA水平,并呈剂量依赖性。此外,在HBV转基因小鼠模型中,当药黄素对HBV复制同样具有明显的抑制作用^[29]。

黄连甲醇提取物在Huh-7.5肝癌细胞中能够特异性阻断HCV进入到宿主细胞中,其作用机制可能与HCV糖蛋白介导的与宿主细胞的相互作用有

关^[30]。在Huh 7.5细胞实验中,龙牙草和五倍子的乙醇提取混合物有效地抑制了HCV蛋白的表达,且五倍子乙醇提取物在抑制HCV核心1b和非结构蛋白5A(NS5A)表达方面优于龙牙草提取物^[31]。

绞股蓝苷及绞股蓝苷磷酸化衍生物在体外鸭甲型肝炎病毒1型(DHAV-1)感染肝细胞实验里均具有良好的肝细胞保护作用,抑制鸭胚肝细胞凋亡,有效抑制DHAV-1的吸附、复制和释放^[32]。

在间接抗病毒方面,麻黄汤通过减少肌球蛋白 β 链(TPM2)基因的表达来干扰HBV核苷酸与病毒微粒的结合,抑制HepAD38.7细胞HBV产生^[33]。来源于板蓝根的落叶松脂醇在HepG2.2.15细胞中的抗病毒活性有效浓度为 $42.62\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,通过抑制肝细胞核因子1A(HNF1 α)来抑制HBV转录,以持续的方式显著抑制HBV的产生,包括NUC耐药菌株^[34]。柴胡皂苷c刺激白细胞介素-6(IL-6)表达,导致HNF1 α 和HNF4 α 表达减弱,这进一步介导了HBV pgRNA合成的抑制,柴胡皂苷C对耐药HBV突变体同样有效^[35]。补骨脂素通过下调HepG2.2.15细胞中转录因子叉头框蛋白O1(FoxO1)的表达来抑制HBV RNA转录,继而减少HBV复制。此外,补骨脂素对拉米夫定/恩替卡韦双重耐药HBV突变体也有抑制作用^[36]。牛防风素也被认为是一种新型的天然抗病毒剂,在HBV感染HepG2-NTCP细胞或原代人肝细胞实验和Alb-Cre转基因小鼠注射质粒prcccDNA实验中都表现出有效的抗HBV功效,通过直接与病毒蛋白HBVX结合并促进其降解,有效地抑制了共价闭环DNA(cccDNA)转录和HBsAg表达^[37]。利用代谢组学分析确定了龙柴方主要通过磷脂代谢途径参与肝细胞修复和能量代谢抑制鸭HBV DNA复制^[38]。

Schisandronic acid是五味子中的一种三萜类化合物,有学者通过还原、缩合、酯化或酰胺化合成24个Schisandronic acid新的衍生物,其中化合物5h、5j和6显示出最强的抗HCV活性^[39]。从野山楂中提取的化合物threo-2, 3-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-butoxypropan-1-ol(#106)和mediooresinol(#110)表现出抗HCV活性,并以剂量依赖的方式显著抑制了HCV的产生^[40]。基于铅化合物4r代谢途径的构效关系研究确定了一种具有适当抗HBV功效的二氮杂萘酮衍生物19f。在AAV-HBV/小鼠模型中,用19f每天2次 $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量治疗4周,HBV DNA病毒载量降低2.67个对数级^[41]。在HBV感染的雏鸭模型和培养的

HepG2.2.15细胞中证实了负载丁香苦苷的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒的治疗效果和安全性,可以抑制HBV DNA的复制,保护肝组织^[42]。

2.2 抗炎作用 中药主要通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、NOD样受体蛋白3(NLRP3)和Toll样受体2(TLR2)信号通路发挥抗炎作用,以此抑制各类炎症因子和凋亡因子,减轻肝脏病理损伤。

芪术汤水提取物和乙醇提取物通过抑制炎症反应关键通路NF- κ B及降低炎症因子TNF- α 和IL-1 β 水平,显著抑制肝脏炎症,在体内外均可显著抑制HBV的DNA复制^[43]。在小鼠肥甘饮食,腹腔接种鼠肝炎病毒MHV-A59实验中,甘露消毒丹通过抑制炎症信号受体TLR2、TLR4及NF- κ B的过度表达,阻断其靶基因产物的产生减轻炎症反应,发挥治疗病毒性肝炎湿热证的作用^[44]。雷公藤红素可以使免疫细胞浸润和NLRP3炎症小体的肝脏过表达随剂量依赖性改善,其剂量依赖性抑制了热休克蛋白90 kDa α (HSP90 α)和HSP90 β 的三磷酸腺苷酶(ATP)活性,而其抗HCV活性依赖于HSP90 β ATP酶口袋中的Ala47残基,抑制了HCV RNA翻译^[45]。黄芩苷通过抑制NF- κ B p65的活化并降低HBV大鼠炎症反应,下调促炎细胞因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-6表达,上调抑炎症因子IL-4、IL-10的表达,同时显著降低大鼠凋亡相关蛋白胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和凋亡抑制蛋白(survivin)的mRNA及蛋白表达水平^[46]。黄芪甲苷可以通过调控AMPK/NF- κ B信号通路显著降低HBV大鼠血清中炎症因子IL-1 β 、IL-6及TNF- α 的水平,抑制乙型肝炎大鼠免疫炎症反应,与此同时显著降低HBsAg、HBeAg、ALT、AST水平^[47]。

2.3 抗纤维化作用 HBV可导致反复的肝脏炎症活动及肝细胞坏死,从而促进肝纤维化和肝硬化的发生,最终可导致肝癌或肝衰竭的发生^[48]。抗肝纤维化治疗是HBV防治的重要环节^[49]。中药能够阻断、逆转HBV肝纤维化,通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)和原癌基因c-Ski,显著降低肝纤维化相关指标。

姜黄素通过上调肝纤维化关键分子PPAR γ 和c-Ski的表达,抑制转化生长因- β (TGF- β)/Smads信号通路的活化,降低肝纤维化指标透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)含量,从而延缓肝纤维化的发展,还降低了血清肝功能指标ALT、AST及血清炎症指标TNF- α 和IL-6水平,减少HBV DNA的表达^[50]。

之外,有研究发现姜黄素还能降低HBV大鼠肝功能相关指标血清总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)及肝纤维化相关指标Ⅲ型前胶原(PCⅢ)水平,改善了乙肝大鼠的肝功能损伤及肝纤维化过程^[51]。黄芩苷也可以通过激活PPAR- γ /c-Ski信号通路抑制HBV大鼠的肝纤维化,明显降低HA和LN含量^[52]。

2.4 抗氧化作用 中药通过调节各类抗氧化酶同时保护线粒体功能,抑制了氧化应激,从而降低了炎症的发生,调节了肝功能。黄芩苷通过干扰病毒复制和释放环节,迅速抑制DHAV-1的复制。同时增加雏鸭体内炎症因子IL-2和干扰素 γ (IFN- γ)的含量提高免疫水平。降低丙二醛(MDA)含量,表现出抗氧化能力。最终,基于黄芩苷综合抗DHAV-1能力,雏鸭总死亡率下降^[53-54]。山豆根多糖可以通过有效减轻线粒体氧化应激并保护线粒体功能,减少雏鸭局部坏死和炎性细胞浸润,提高感染DHAV-1的雏鸭存活率的能力^[55]。研究发现野菊花多糖也可以降低鸭甲型肝炎病毒所致的雏鸭死亡率,减轻肝损伤,同时抑制氧化应激并维持线粒体结构和功能的完整性^[56]。吴茱萸碱通过下调凋亡启动因子脂肪酸合成酶(Fas)/脂肪酸合成酶配体(FasL)信号通路表达,抑制HBV大鼠血清的炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和肝纤维化指标HA、LN,同时MDA含量下降,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)活性均上升,抑制了氧化应激,调节了肝功能,减轻了肝损伤^[57]。

2.5 调节自噬作用 中药通过调节自噬相关通路磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/Unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)轴,发挥了保护肝脏作用。

细胞自噬在不同的肝脏疾病或者相同肝脏疾病的不同阶段既能发挥细胞保护作用,也能诱导肝细胞凋亡^[58]。紫草酸通过阻断自噬关键调控通路PI3K/Akt/mTOR从而引发自噬,上调自噬标志蛋白:微管相关蛋白1轻链3Ⅱ(LC3Ⅱ),增强溶酶体的酸性功能、增加p62蛋白的降解,抑制HepG2.2.15细胞和pHBV转染的HepG2细胞中HBV DNA的复制,从而表现出抗HBV活性。小鼠注射HBV给药3周紫草酸之后,其血清和肝组织中的HBV DNA、HBsAg/HBeAg和HBeAg水平都显著降低^[59]。野菊花多糖在鸭胚胎肝细胞内通过下调PI3KC3的活性显著抑制自噬体的形成,下调了DHAV-1诱导的

LC3 II 和 PI3KC3 的表达,最终抑制 DHAV-1 的复制^[60]。此外,磷酸化党参多糖处理降低了细胞和雏鸭血清中自噬和内体成分:磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI3P)的浓度,自噬体的形成被下调^[61]。来源于九头狮子草的单体化合物 Ciliatoside A 通过激活调控自噬的重要通路 AMPK/ULK1 轴和抑制 mTOR 激活,诱导自噬-溶酶体途径自噬降解乙肝核心抗体 HBe,降低了 p62 的水平,显著抑制了肝癌细胞内 HBsAg、HBV RNAs 及 HBV DNA 水平;小鼠注射 HBV 重组 cccDNA 实验进一步发现其可显著抑制小鼠血清及肝组织 HBV DNA 等指标^[62]。

2.6 调节免疫作用 中药单体有提高机体免疫的作用,从而抑制病毒复制,程序性死亡分子-1(PD-1)及其主要配体(PD-L1)信号通路和 NF- κ B 信号通路发挥了改善机体免疫功能的作用。川芎嗪通过抑制最典型的免疫抑制靶点 PD-1/PD-L1 信号通路对 HBV 模型大鼠发挥免疫抗感染、抗纤维化作用,从而减轻病毒对脏器的损害,改善其肝功能^[63]。来源于过山枫的扁蒴藤素通过抑制 NF- κ B 信号通路,改善辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 型免疫应答反应失衡,升高相关因子 IFN- γ 和 IL-2 同时降低 IL-4,增加 T 细胞亚群 CD3⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 的表达,改善 HBV 大鼠免疫功能^[64]。从鸡骨草中提取的皂苷在产生 HBV DNA 和 HBV 抗原的 HepG2.2.15 细胞中,该皂苷成分可以增加小鼠模型中的 CD4⁺/CD3⁺T 细胞的百分比,促进 IFN- γ 的分泌^[65]。高滴度腺病毒诱导小鼠急性病毒性肝炎,补益凉解方水煎醇提给药之后通过免疫调节,驱动小鼠肝内和血清 1 型(IL-2 和 IFN- γ)免疫应答,从而使 IL-2 和 IFN- γ 水平上调,血清 ALT 和 IL-33 水平下降,减轻了肝脏损伤^[66]。饿蚂蟥总黄酮通过抑制 DHBV 病毒复制、保肝降酶、调节免疫功能,从而降低血清 DHBV DNA 载量,降低血清 DHBsAg 和 DHBcAg 水平,降低 ALT 和 AST 含量,升高 IL-2 和 IFN- γ 水平,改善实验性鸭乙型肝炎^[67]。

2.7 其他药理作用 丹红注射液干预治疗 28 d 之后,小鼠血清 AST 和 ALT 明显降低,可抑制了小鼠 P450 亚型酶活性,并通过降低 TGF- β_1 而促进肝功能恢复,对小鼠感染人巨细胞病毒肝炎有明确的治疗作用^[68]。艾叶乙酸乙酯提取物通过抑制凋亡蛋白 β -catenin 信号通路以此诱导肝癌细胞 HepG2.2.15 发生凋亡,抑制了乙肝病毒蛋白表达,从而抑制 HBV 复制^[69]。通过对 HBV 抗原复制的慢性乙型肝炎大鼠模型给药大黄酚,发现内质网应激相

关蛋白表达量(GRP78、GRP94 及 p-eIF2 α /eIF2 α 、p-PERK/PERK)显著降低,表明大黄酚通过抑制内质网应激反应,明显改善了大鼠肝组织病理损伤和胶原纤维沉积,抑制肝脏纤维化^[70]。

五味子丙素在体外 THP-1 细胞和 L929 细胞中增强转染鲑鱼睾丸 DNA(htDNA)诱导的天然免疫信号通路 cGAS/STING 通路,同时通过激活 cGAS-STING 通路促进了 HBV 小鼠体内 STING 和下游信号传导的激活,血清 HBeAg 水平显著降低^[71]。板蓝根多糖通过激活免疫通路 JAK/STAT 信号通路和诱导抗病毒蛋白增强了 HepG2.2.15 细胞中 IFN- α 的生产,因此细胞中 p-STAT-1、p-STAT-2、p-JAK1、p-TYK2、2',5'-寡腺苷酸合成酶 1(OAS1)和抗病毒蛋白质 Mx 基因的表达都有所增加,显著降低了 HepG2.2.15 细胞中 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 的细胞外和细胞内水平^[72]。中药治疗病毒性肝炎的实验研究总结及中药治疗病毒性肝炎的作用机制图见增强出版附加材料。

3 中药治疗病毒性肝炎临床研究

近年来,随着大量高质量随机对照试验(RCT)的发表,越来越多的临床证据表明,中医药在治疗黄疸型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、巨细胞病毒肝炎和丙型病毒性肝炎等方面具有一定疗效。中药复方或配合西药使用可以显著改善患者乏力、食欲不振等临床症状,且安全性高。

3.1 黄疸型病毒性肝炎 在纳入 2 029 例黄疸型病毒性肝炎患者的 Meta 分析中,苦黄颗粒联合常规治疗方案的临床有效率为 92.57%,安全性较好^[73]。急性黄疸型病毒性肝炎患者采用舒肝宁治疗之后,肝功能指标 ALT、AST 及 TBIL 降低,缓解其乏力、食欲不振的临床症状,临床疗效确切,且安全性较高,值得临床推广应用^[74]。

3.2 乙型病毒性肝炎 慢性 HBV 目前无法治愈,且慢性 HBV 患者可能会死于肝硬化或肝癌等并发症。HBV 患者使用中药之后可以显著降低肝炎、肝硬化和肝肿瘤急性加重发生率^[75]。慢性 HBV 患者接受加味四逆汤治疗之后,生活质量得到显著改善,改善其肝功能及防止肝纤维化^[76],中药复方对丙氨酸氨基转移酶持续正常的 HBeAg 阳性慢性 HBV 患者也相对安全^[77]。茵芪三黄解毒汤在对抗 HBV 和减缓 HBV 相关肝病的进展上有显著效果^[78]。扶正化瘀胶囊、安络化纤丸以及复方鳖甲软肝片都是治疗肝纤维化或肝硬化的中国专利药物^[79]。尤其是扶正化瘀片可以提高恩替卡韦的生

化反应率,还能提高HBV肝硬化患者HBeAg血清学转换率,降低肝硬度值,且临床实验期间没有发生与研究治疗相关的严重不良事件,具有临床安全性^[80-81]。临床实验已经评估了扶正化瘀胶囊和恩替卡韦联合治疗HBV代偿期肝硬化的疗效和安全性,目前还有学者提出了研究扶正化瘀胶囊对恩替卡韦治疗2年后出现晚期肝纤维化的疗效和安全性的方案^[82]。

补肾方和恩替卡韦的联合治疗可以增加慢性HBV患者Th1和免疫系统中的树突状细胞表达,并降低Treg表达,这与HBsAg的下降有关^[83]。29例肝郁肾虚型慢性HBV患者予以二至和肝方联合恩替卡韦片治疗24周后,HBV DNA转阴率达到79.31%,连续治疗至48周时,仍保持了较好的HBV DNA阴转率(89.66%),至和肝方通过抑制CD4⁺T细胞表面PD-1/PD-L1表达水平,打破机体免疫耐受,改善机体免疫机制,增强抗病毒能力^[84]。HBV患者采用小柴胡汤加减治疗,黄疸重者加海金沙、金钱草,胁痛重者加延胡索、川楝子,瘀血重者加川芎、红花,4周之后检测血清AST、ALT、TBIL及HBV DNA拷贝数降低,显著改善了肝功能,抑制肝纤维化,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高,CD8⁺降低,临床应答状况显著升高,证实了其临床有效性和安全性^[85]。

36例慢性HBV肝炎患者接受恩替卡韦联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗的临床总有效率为94.45%,HBV-DNA水平及HBsAg阳性率显著降低,临床疗效较好,可改善肝功能;降低血清PCⅢ、HA和LN等肝纤维化指标,延缓肝纤维化进展,IL-6、IL-10、TNF- α 的降低证实抑制了炎症反应,且无明显药物不良反应发生,安全性高^[86]。老年慢性HBV患者临床实验中,五灵胶囊联合恩替卡韦治疗可提高疗效,改善患者肝纤维化,显著降低PCⅢ、LN和HA水平,且IL-4、SOD和GSH-Px水平显著高于治疗前,IL-6、IL-17和MDA水平显著低于治疗前,证实五灵胶囊抑制了细胞炎性反应和氧化应激,还能降低HBV-DNA定量,改善患者肝功能^[87]。

58例肝郁脾虚兼血瘀证型慢性HBV肝纤维化患者,在调肝化纤丸联合恩替卡韦给药24周之后,其临床疗效显著,减轻了肝脏炎症活动并延缓肝纤维化进展^[88]。核苷(酸)类似物(NAs)能有效抑制病毒复制,但HBsAg血清清除率较低,停药后病毒复发的风险较高,调肝补虚解毒颗粒联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎可以降低停药后复发的

风险^[89]。

3.3 巨细胞病毒肝炎 Meta分析显示中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒肝炎在总有效率、促进肝脏回缩以及巨细胞病毒指标转阴率方面优于单纯西医治疗^[90]。51例巨细胞病毒肝炎早产儿在更昔洛韦及复方甘草酸苷的治疗基础上加用茵栀黄口服液,ALT、AST、TBIL、DBIL、 γ -谷氨酰转氨酶、血清总胆汁酸都显著降低。并且巨细胞病毒-DNA转阴率达到35例(71.43%),病毒转阴率显著高于对照组^[91]。巨细胞病毒肝炎患儿存在细胞免疫功能紊乱,槐杞黄颗粒治疗通过抑制IL-17的分泌来发挥免疫调节作用,提高反映体内病毒载量的PP65抗原的转阴率及降低巨细胞病毒-DNA荧光定量,有助于巨细胞病毒肝炎的治疗^[92]。

3.4 丙型病毒性肝炎 中药作为辅助疗法可降低HCV感染者的总体死亡率和肝硬化风险^[93]。Meta分析结果显示中药和利巴韦林的联合治疗之后可以提高丙型肝炎的综合临床疗效,血清ALT和AST水平明显较低,并具有更高的HCV-RNA转阴率,对肝功能有更好的益处^[94]。

4 结论和展望

经过不断的研究和探索,病毒性肝炎的中药相关机制研究取得了一定的成果。目前的药理研究结果认为中药主要是通过直接抑制病毒DNA复制、HBsAg和HBeAg,特异性阻断病毒进入,或者通过抑制相关的基因和蛋白表达间接产生抗病毒作用;抑制NF- κ B、TNF- α 、NLRP3和TLR2信号通路发挥抗炎作用;PPAR- γ /c-Ski和Smads信号通路发挥了降低HA、LN和PCⅢ3个主要肝纤维化指标的作用;显著抗氧化和稳定线粒体膜电位的作用;调控了自噬蛋白和基因,通过激活或抑制自噬来达到抗病毒的作用;调节免疫,保肝降酶等方面改善了病毒性肝炎。中药具有多环节、多靶点、整体调节的优势。中药在临床上治疗病毒性肝炎有着极大的优势,疗效稳定,长期使用无明显毒不良反应,调整全身情况,改善机体免疫功能。而且与西药联合使用的时候,不仅不影响原有药效,还可以提高抗病毒能力,缩短治疗时间,拮抗耐药性。

病毒性肝炎的发生与发展是动态过程,具有可逆性,早期治疗可延缓甚或阻断疾病进展,但缺乏理想的针对性治疗药物,且停药后常会复发^[95]。中医的辨证性与整体性治疗方法能获得扬长避短、相得益彰的治疗效果,从而安全有效的改善肝脏功能状态与延长患者生存时间^[96]。单味药包括鸡骨

草、黄连、龙牙草、五倍子和艾叶。经典的藊草石方、麻黄汤、龙柴方、芪术汤、甘露消毒丹、补益凉解方、苦黄颗粒、加味四逆汤等中草药方剂,以及丹红注射液和丹参川芎嗪在病毒性肝炎治疗中显示出良好的疗效。主要集中在其直接抗病毒和间接抗病毒、抗炎、抗纤维化、抗氧化、调节自噬和调节免疫治疗肝损伤、抑制病毒复制、抑制炎症、抑制肝细胞凋亡和保护线粒体功能。目前中药治疗病毒性肝炎的实验研究和临床应用方案仍需进一步优化与规范。现如今中药治疗病毒性肝炎的机制研究大多是基于单一靶点或通路进行研究。其中不同通路之间的相互作用及通路之间的交互靶点尚未被深入研究。临床应用也存在一些问题,例如在病毒性肝炎的哪个阶段应当选择中药干预,干预的疗程需要多长,不同功效的抗病毒中成药怎样规范辨证使用,因此,未来应该更加深入挖掘名老中医治疗病毒性肝炎的学术思想,结合中医理论探索药理机制研究思路,探索病证结合的病毒性肝炎动物模型,借助单细胞测序、蛋白质组学、转录组学等新手段开展交互靶点的复合网络调控机制研究以更深入地阐释中医药“多成分、多靶点、多通路”的整体调节作用。同时优化病毒性肝炎的中医药辨证治疗方案,开展多中心、随机双盲对照的临床研究,取得高质量的临床研究成果,更新病毒性肝炎的中医诊疗指南,并进一步规范中医药治疗病毒性肝炎方案的临床应用。

综上所述,基于目前中药治疗病毒性肝炎的研究现状,今后的研究中可利用各种代谢组学、网络药理学和基因敲除实验等手段进一步深入中药治疗病毒性肝炎的机制研究,同时助推新药发现和中药新剂型的研发;此外,在坚持对HBV、HCV和HAV的同时,应当填补上丁型病毒性肝炎和戊型病毒性肝炎的研究空缺,充分发挥中医药的治疗优势。

[参考文献]

- [1] 方碧陶.《2022年我国卫生健康事业发展统计公报》发布[J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(19): 116.
- [2] 国家疾病预防控制中心. 2023年12月全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. 中国: 国家疾病预防控制中心, (2023-12-01)[2024-01-16]. https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content_1746766719346462720.html.
- [3] AKINYEMIJU T, ABERA S, AHMED M M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying

etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results from the global burden of disease study 2015[J]. JAMA Oncology, 2017, 3(12): 1683-1691.

- [4] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections [EB/OL]. (2021-01-01)[2023-12-21]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng>.
- [5] 高志良. 慢性乙型肝炎功能性治愈(临床治愈)的热点和难点[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(9): 949-951, 948.
- [6] 韦秀清, 陈希龙. 2016-2020年武宁县乙肝流行病学特征及其防控措施分析[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(32): 99-101.
- [7] 郑徽, 王富珍, 张国民, 等. 中国贫困县与非贫困县1-29岁人群乙型肝炎病毒血清学特征及疫苗免疫效果[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(2): 127-132.
- [8] 许婧, 蒋艳, 卢耀勤, 等. 国产和进口重组乙型肝炎疫苗(酿酒酵母)在成人中的免疫效果及安全性的比较研究[J]. 医学动物防制, 2018, 34(7): 680-682.
- [9] 吴红. 37例甲型病毒性肝炎的临床治疗分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(75): 40-41.
- [10] 倪爱青, 何大强, 卢珍. 2010—2018年杭州市门诊及住院患者抗-HAVIgM检测结果分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(3): 152-155.
- [11] 杨东平, 时同鑫. 2005-2015年天津市河西区丙型肝炎疫情分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2016, 31(6): 54-56.
- [12] 丁旭, 杨迪, 赵大力, 等. 2009—2015年长春口岸出入境人员丙肝监测结果分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1804-1806.
- [13] 朱立国, 田华, 姜洁, 等. 江苏省2012-2014年慢性HBV感染者HBeAg血清学转换后再逆转的特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(1): 43-48.
- [14] 杜宏波, 李勇, 刘铁军, 等. 241例急性病毒性肝炎患者临床特征及中医疗效观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(11): 810-812.
- [15] 万禧炜. 拉克替醇联合异甘草酸镁对病毒性肝炎胆红素和内毒素的影响[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(36): 161-165.
- [16] 卢雪琴. 甘草酸二铵与异甘草酸镁治疗病毒性肝炎患者的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(30): 76-77.
- [17] 张赓. 甘草酸二铵治疗50例病毒性肝炎患者的临床疗效研究[J]. 继续医学教育, 2020, 34(8): 146-147.
- [18] 王茂军, 罗卫国, 陈志富. 复方甘草酸苷联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者的疗效及其血清TGF- β_1 、TNF- α 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,

- 2018, 17(23):2504-2508.
- [19] 张茹, 张妍, 王嘉伟, 等. 全国名中医危北海教授从“木郁达之”论治病毒性肝炎临床经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(8):732-734.
- [20] 宋京泽, 孟闫燕. 中医辨治慢性乙型肝炎应当重视脾阴虚病机[J]. 环球中医药, 2023, 16(5):987-989.
- [21] 病毒性肝炎中医辨证标准(2017年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(3):193-194.
- [22] 李秀惠, 杨华升, 李丰衣, 等. 病毒性肝炎中医辨证标准[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10):1839-1846.
- [23] LI X, ZHOU D, CHI X, et al. Entecavir combining Chinese herbal medicine for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: A randomized, controlled trial[J]. Hepatol Int, 2020, 14(6):985-996.
- [24] 曹爽, 王春景, 白佳萌, 等. 慢性乙型肝炎的中西医结合治疗研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(4):142-145.
- [25] ZENG D Y, CHEN Z, HONG M Z, et al. Traditional Chinese medicine invigorating the spleen and kidney promotes HBsAg seroclearance in the mouse model[J]. J Med Virol, 2023, 95(8):e28979.
- [26] 姚香草, 肖晓, 黄宝康, 等. 鸡骨草抗病毒性乙型肝炎病毒性肝炎活性的分子对接及体外活性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5):439-441, 448.
- [27] 谭亚峰, 孙凤兰, 夏巍, 等. 抗-HBs联合抗-HBe对HBsAg/HBeAg/抗-HBe阳性患者HBeAg血清学转换的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8):1832-1840.
- [28] ZHAO Q, REN X, CHEN M, et al. Effects of traditional Chinese medicine formula Le-Cao-Shi on hepatitis B: *In vivo* and *in vitro* studies[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 244:112132.
- [29] XU H Y, REN J H, SU Y, et al. Anti-hepatitis B virus activity of swertisin isolated from *Iris tectorum* Maxim[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 257:112787.
- [30] HUNG T C, JASSEY A, LIN C J, et al. Methanolic extract of *Rhizoma Coptidis* inhibits the early viral entry steps of hepatitis C virus infection[J]. Viruses, 2018, 10(12):669.
- [31] KWON J E, LEE Y G, KANG J H, et al. Anti-viral activity of compounds from *Agrimonia pilosa* and *Galla rhois* extract mixture[J]. Bioorg Chem, 2019, 93:103320.
- [32] DU H, BAI J, WANG J, et al. Assessment of the hepatocyte protective effects of gypenoside and its phosphorylated derivative against DHAV-1 infection on duck embryonic hepatocytes[J]. BMC Vet Res, 2019, 15(1):134.
- [33] RAHMAN M A, UEDA K, HONDA T. A Traditional Chinese medicine, maoto, suppresses hepatitis B virus production[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:581345.
- [34] YANG L, WANG H, YAN H, et al. (-)-Lariciresinol isolated from the roots of *Isatis indigotica* Fortune ex Lindl. inhibits hepatitis B virus by regulating viral transcription[J]. Molecules, 2022, 27(10):3223.
- [35] PAN Y, KE Z, YE H, et al. Saikosaponin C exerts anti-HBV effects by attenuating HNF1 α and HNF4 α expression to suppress HBV pgRNA synthesis[J]. Inflamm Res, 2019, 68(12):1025-1034.
- [36] MA X, LI H, GONG Y, et al. Psoralen inhibits hepatitis B viral replication by down-regulating the host transcriptional machinery of viral promoters[J]. Virol Sin, 2022, 37(2):256-265.
- [37] REN F, HU J, DANG Y, et al. Sphondin efficiently blocks HBsAg production and cccDNA transcription through promoting HBx degradation[J]. J Med Virol, 2023, 95(3):e28578.
- [38] XU T, WANG P, ZHENG X, et al. The therapeutic effects and mechanisms of Long Chai Fang on chronic hepatitis B[J]. Ann Transl Med[J]. 2021, 9(10):865.
- [39] ZHANG K X, QIAN X J, ZHENG W, et al. Synthesis and *in vitro* anti-HCV and antitumor evaluation of schisandronic acid derivatives[J]. Med Chem, 2021, 17(9):974-982.
- [40] ZHENG X, GUO R, LIU Q, et al. Identification of natural compounds extracted from crude drugs as novel inhibitors of hepatitis C virus[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 567:1-8.
- [41] CHEN W, LIU F, ZHAO Q, et al. Discovery of phthalazinone derivatives as novel hepatitis b virus capsid inhibitors[J]. J Med Chem, 2020, 63(15):8134-8145.
- [42] ZHANG X W, LI M C, DOU J J. Effect of hepatocyte targeting nanopreparation syringopicroside on duck hepatitis B Virus and evaluation of its safety[J]. Bull Exp Biol Med, 2022, 172(5):573-578.
- [43] WAN L F, SHEN J J, WANG Y H, et al. Extracts of Qizhu decoction inhibit hepatitis and hepatocellular carcinoma *in vitro* and in C57BL/6 mice by suppressing NF- κ B signaling[J]. Sci Rep, 2019;9(1):1415.
- [44] 张志明, 刘叶, 林培政. 甘露消毒丹干预小鼠病毒性肝炎湿热证 Toll 受体通路的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5):1047-1049.
- [45] CHEN S R, LI Z Q, XU J, et al. Celastrol attenuates hepatitis C virus translation and inflammatory response in mice by suppressing heat shock protein 90 β [J].

- Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(8): 1637-1648.
- [46] 黄培瑜, 赖晓琴, 张雅兰, 等. 黄芩苷在乙型病毒性肝炎大鼠模型中调节肝功能损伤的机制研究[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(12): 1091-1098.
- [47] 张新玉, 刘丛华, 王艳辉, 等. 黄芪甲苷对乙型病毒性肝炎大鼠模型免疫炎症反应的影响及机制[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(3): 335-338, 342.
- [48] 张宁, 黄坚. 乙型肝炎病毒感染与肝星状细胞的活化增殖[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(4): 366-368.
- [49] 李子舜, 赵长普, 陈仁伍, 等. 中医药基于NF- κ B信号通路治疗肝纤维化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 275-282.
- [50] 季楠, 马娟, 陈克研, 等. 姜黄素通过上调PPAR γ /c-Ski信号通路在大鼠乙型病毒性肝炎模型中发挥保护作用[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(3): 358-361, 366.
- [51] 胡金杰, 王文生, 陶然. 姜黄素对乙型病毒性肝炎模型大鼠转化生长因子- β_1 、肿瘤坏死因子- α 表达水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4247-4249.
- [52] 刘志宏, 吴佩珂, 蓝青青. 基于PPAR γ /c-Ski信号通路探究黄芩苷对乙型病毒性肝炎大鼠肝功能损伤的机制[J]. 解剖学研究, 2023, 45(3): 235-241, 250.
- [53] CHEN Y, YAO F, MING K, et al. Assessment of the effect of baicalin on duck virus hepatitis[J]. Curr Mol Med, 2019, 19(5): 376-386.
- [54] SU L, WANG R, QIU T, et al. The protective effect of baicalin on duck hepatitis A virus type 1-induced duck hepatic mitochondria dysfunction by activating nuclear erythroid 2-related factor 2/antioxidant responsive element signaling pathway[J]. Poult Sci, 2021, 100(5): 101032.
- [55] QIU T, SHI Y, HE M, et al. Phosphorylated bush sophora root polysaccharides protect the liver in duck viral hepatitis by preserving mitochondrial function[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 245: 125419.
- [56] QIU T, SHI Y, WANG R, et al. Treatment effects of phosphorylated Chrysanthemum indicum polysaccharides on duck viral hepatitis by protecting mitochondrial function from oxidative damage[J]. Vet Microbiol, 2022, 275: 109600.
- [57] 王秀芳, 孙瑞青, 邓娟. 吴茱萸碱对乙型肝炎大鼠肝损伤的影响及其机制[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(6): 785-790.
- [58] 李超伟. 自噬在常见肝脏疾病中的作用及机制[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(7): 981-983.
- [59] ZHU S, WEN H, WANG W, et al. Anti-hepatitis B virus activity of lithospermic acid, a polyphenol from *Salvia miltiorrhiza*, *in vitro* and *in vivo* by autophagy regulation[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302 (Pt A): 115896.
- [60] MING K, YUAN W, CHEN Y, et al. PI3KC3-dependent autophagosomes formation pathway is of crucial importance to anti-DHAV activity of Chrysanthemum indicum polysaccharide [J]. Carbohydr Polym, 2019, 208: 22-31.
- [61] MING K, HE M, SU L, et al. The inhibitory effect of phosphorylated *Codonopsis pilosula* polysaccharide on autophagosomes formation contributes to the inhibition of duck hepatitis A virus replication [J]. Poult Sci, 2020, 99(4): 2146-2156.
- [62] FANG R, MING T, NG J, et al. Ciliatoside A, isolated from *Peristrophe japonica*, inhibits HBsAg expression and cccDNA transcription by inducing autophagy[J]. Antiviral Res, 2023, 209: 105482.
- [63] 李华龙, 蔡楠, 张蕾, 等. 基于PD-1/PD-L1信号通路观察丹参川芎嗪对乙型病毒性肝炎模型大鼠肝功能的保护作用[J]. 中药材, 2020, 43(10): 2548-2553.
- [64] 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.
- [65] YAO X, LI Z, GONG X, et al. Total saponins extracted from *Abrus cantoniensis* Hance suppress hepatitis B virus replication *in vitro* and in rAAV8-1.3HBV transfected mice [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249: 112366.
- [66] 熊益群, 梁越进, 徐文军, 等. 补益凉解法对病毒性肝炎小鼠免疫调节影响的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(3): 162-165.
- [67] 刘舒凌. 饿蚂蝗总黄酮抗乙型病毒性肝炎的作用及其机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [68] 秦雪琴, 陈悦, 吴文琴, 等. 丹红注射液对小鼠感染人巨细胞病毒肝炎的干预研究[J]. 安徽医药, 2016, 20(11): 2037-2040.
- [69] 王可, 闫文明. 艾叶提取物对HepG2. 2. 15细胞凋亡和乙型病毒性肝炎病毒复制的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 1992-1995.
- [70] 买尔旦·米吉提, 唐国华, 艾则孜江·艾尔肯, 等. 大黄酮对慢性乙型病毒性肝炎大鼠肝功能损伤及肝脏纤维化作用及机制研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2177-2183.
- [71] ZHAO J, XU G, HOU X, et al. Schisandrin C enhances cGAS-STING pathway activation and inhibits HBV replication[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311: 116427.
- [72] WANG T, WANG X, ZHUO Y, et al. Antiviral activity of a polysaccharide from *Radix Isatidis* (*Isatis indigotica* Fortune) against hepatitis B virus (HBV) *in vitro* via activation of JAK/STAT signal pathway[J]. J

- Ethnopharmacol, 2020, 257: 112782.
- [73] 陆云飞, 陆伟, 王雅俊, 等. 苦黄颗粒用于黄疸型病毒性肝炎的网状Meta分析及药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(8): 5-10.
- [74] 彭双福. 舒肝宁治疗急性黄疸型病毒性肝炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(9): 123-125.
- [75] CHEN W L, LIN C H, HUANG C C, et al. Chinese herbal medicine reduces acute hepatitis exacerbation in patients with hepatitis B virus infection: A case-control study in Taiwan[J]. Complement Ther Med, 2019, 42: 248-254.
- [76] 杨辉. 加味四逆汤防治病毒性肝炎的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [77] XING Y F, WEI C S, ZHOU T R, et al. Efficacy of a Chinese herbal formula on hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(30): 4501-4522.
- [78] WU Q J, LV W L, LI J M, et al. Efficacy and safety of YinQiSanHuang-antiviral decoction in chronic hepatitis B: Study protocol for a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial [J]. Trials, 2020, 21(1): 482.
- [79] SONG Y, ZHAO J, WANG S, et al. The efficacy of Chinese patent medicine combined with entecavir for the treatment of chronic HBV-related liver fibrosis or cirrhosis: Protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials or prospective cohort studies [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(22): e15732.
- [80] CHENG D Y, ZHAO Z M, WAN G, et al. Impact of Fuzheng Huayu tablet on antiviral effect of entecavir in patients with hepatitis B cirrhosis [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022, 21(5): 479-484.
- [81] ZHAO Z M, ZHU C W, HUANG J Q, et al. Efficacy and safety of Fuzheng Huayu tablet on persistent advanced liver fibrosis following 2 years entecavir treatment: A single arm clinical objective performance criteria trial [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115599.
- [82] CHEN Y, ZHAO Z, FAN H, et al. Safety and therapeutic effects of anti-fibrotic traditional Chinese medicine Fuzheng Huayu on persistent advanced stage fibrosis following 2 years entecavir treatment: Study protocol for a single arm clinical objective performance criteria trial [J]. Contemp Clin Trials Commun, 2020, 19: 100601.
- [83] JI L S, GAO Q T, GUO R W, et al. Immunomodulatory effects of combination therapy with bushen formula plus entecavir for chronic hepatitis B patients [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 8983903.
- [84] 丁月平, 施维群, 罗水荣, 等. 二至和肝方对肝郁肾虚型慢性乙型肝炎患者PD-1/PD-L1表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(4): 307-310.
- [85] 夏莉, 陈新瑜, 李小清, 等. 小柴胡汤对感染性乙型肝炎病毒肝炎患者肝功能与HBV-DNA拷贝数的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6): 827-830.
- [86] 杨红梅, 邱铖, 黄宇超, 等. 恩替卡韦联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2440-2444.
- [87] 谢志宏, 陈燕. 五灵胶囊联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型病毒性肝炎疗效及对细胞因子和氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(14): 3388-3391.
- [88] 代海洋, 黄古叶, 许文聪, 等. 调肝化纤丸对乙型肝炎肝纤维化的防治临床疗效及对弥散加权成像的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 159-165.
- [89] 李维薇, 杨燕, 谢辉辉, 等. 中西医结合治疗婴儿巨细胞病毒肝炎临床疗效及安全性Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 178-182.
- [90] 张旭, 曹美玲. 茵栀黄对早产儿巨细胞病毒肝炎的临床疗效研究[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(10): 895-897.
- [91] 谭艳芳, 欧阳文献, 姜涛, 等. 槐杞黄颗粒治疗巨细胞病毒肝炎疗效观察及对CD4⁺T细胞相关因子表达的影响[J]. 中南药学, 2016, 14(12): 1387-1390.
- [92] TSAI F J, CHENG C F, CHEN C J, et al. Effects of Chinese herbal medicine therapy on survival and hepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection in Taiwan [J]. Phytomedicine, 2019, 57: 30-38.
- [93] LI X, JIA L, OUYANG J, et al. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of integrated Chinese and western medicine in treating hepatitis C [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(35): e21825.
- [94] FREEMAN A J, DORE G J, LAW M G, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection [J]. Hepatology, 2001, 34(4 Pt 1): 809-816.
- [95] 周丽英. 替诺福韦酯联合还原型谷胱甘肽对慢性乙肝患者肝功能和肝纤维化指标水平的影响[J]. 河南医学研究, 2021, 30(5): 891-893.
- [96] 张玉琴. 甘草酸制剂用于病毒性肝炎治疗临床研究[J]. 海峡药学, 2019, 31(2): 196-197.

[责任编辑 孙丛丛]