

• 论 著 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.24.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211025.1113.006.html\(2021-10-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211025.1113.006.html(2021-10-25))

苗药消疤草对四氯化碳肝纤维化大鼠作用机制的研究^{*}

钟 朕,申晓旭,龙 历,王 欢,吴亚云[△]

(贵州医科大学附属医院感染科,贵阳 550004)

[摘要] **目的** 探讨贵州苗药消疤草对四氯化碳(CCl₄)肝纤维化大鼠的治疗效果及其作用机制。**方法** 将 84 只 wistar 雄性大鼠分成 6 组,分别是模型组,空白对照组,扶正化瘀组,消疤草高、中、低剂量组,皮下注射 CCl₄ 干预 8 周制作肝纤维化模型。再给予扶正化瘀胶囊(5.25 g/L)、消疤草(20、4、2 g/kg)灌胃治疗 12 周。实验结束后,检测大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)水平;Masson 染色、HE 染色观察肝组织病理状况;免疫组化、实时荧光定量 PCR 技术(RT-PCR)检测 I 型胶原蛋白(Col-I)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)蛋白表达及 mRNA 表达水平。**结果** 与模型组比较,消疤草各剂量组能显著降低大鼠血清 ALT、AST、TBIL 水平($P<0.05$),提升 ALB 水平($P<0.05$);与模型组对比,消疤草各剂量组能显著降低肝脏组织 Col-I、 α -SMA 的表达水平($P<0.05$)。**结论** 消疤草有效改善肝脏炎症、增强肝脏代谢水平、下调肝组织 Col-I、 α -SMA 的表达,对 CCl₄ 肝纤维化大鼠具有治疗作用。

[关键词] 肝纤维化;消疤草;I 型胶原蛋白; α -平滑肌肌动蛋白

[中图分类号] R29 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)24-4150-06

Study on the mechanism of Xiao-Ba-Cao (a GuiZhou ethnic Miao medicinal herb)
on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis rats^{*}

ZHONG Zhen, SHEN Xiaoxu, LONG Li, WANG Huan, WU Yayun[△]

(Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical
University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect and potential mechanism of Xiao-Ba-Cao (XBC) on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis rats. **Methods** A total of 84 Wistar male rats were randomly divided into six groups, which were the model group, the blank control group, the fu-zheng-hua-yu (FZHY) group, the XBC groups at high, medium and low dose. The rats were given subcutaneous injection of carbon tetrachloride (CCl₄) for eight weeks to make liver fibrosis model. FZHY (5.25 g/L) and high, medium and low doses of XBC (20, 4, 2 g/kg) were used to give intragastric treatment for 12 weeks. The serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL) and albumin (ALB) levels of rats were detected after the experiment. The masson staining and HE staining were used to observe the pathological status of the liver tissue. The immunohistochemistry and real-time PCR (RT-PCR) techniques were used to detect the Collagen type I (Col-I) and α -smooth muscle actin (α -SMA) and mRNA expression levels. **Results** Compared with the model group, the levels of ALT, AST and TBIL in serum of rats in each dose of the XBC groups were significantly decreased ($P<0.05$), while the levels of ALB were increased ($P<0.05$). The expressions of the Col-I and α -SMA in the liver tissue were significantly decreased in different XBC dosage groups, compared with the model group ($P<0.05$). **Conclusion** The XBC can effectively improve the liver inflammation, enhance liver metabolism, and down-regulate the expression of Col-I and α -SMA in liver tissue. It has the therapeutic effect on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis rats.

[Key words] liver fibrosis; Xiao-Ba-Cao; Col-I; α -SMA

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81460642)。 作者简介:钟朕(1990—),主治医师,硕士,主要从事肝纤维化防治研究。 [△] 通信作者, E-mail:gzwu56861@163.com。

肝纤维化是由多因素所致的慢性肝损伤修复反应。现普遍认为,肝损伤激活肝星状细胞并引起细胞外基质堆积是肝纤维化的关键环节^[1]。如肝纤维化不能得到明显抑制,将发展成肝硬化甚至诱发肝癌危及生命^[2-3]。目前研究认为,肝纤维化是可逆的,因此积极而有效地控制肝纤维化成为现在亟待解决的问题。近年研究发现,中药在抗纤维化治疗中具有明显成效。以安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、强肝胶囊等为代表的复合制剂可通过多途径、多靶点、多层次治疗肝纤维化,并在临床取得一定的疗效^[4-5]。但是,市场上仍缺乏有效成分确切、价格便宜、能充分逆转肝纤维化的药物。对此寻找该类药物成为现阶段最迫切的问题。通过观察,苗族人用单味捣烂消疤草外敷瘢痕,数月后瘢痕组织可见明显消退。瘢痕组织主要由胶原蛋白组成,和肝纤维化的形成类似,故受此现象启发,设计本实验探寻消疤草抗肝纤维化的作用。本实验以大鼠为研究对象,从血清水平、肝脏病理形态、肝组织 I 型胶原蛋白(Col-I)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的蛋白及 mRNA 表达方面验证本实验可行性。

1 材料与方法

1.1 实验动物

无特定病原级 Wistar 大鼠 84 只,雄性,周龄 8 周,体重 280~320 g,购自贵州医科大学动物实验中心[批号:SCXK(京)2015-0005]。本研究通过贵州医科大学伦理委员会批准(2001099)。

1.2 实验试剂

四氯化碳(CCl_4)购自上海三抒生物科技有限公司。普通饲料购自重庆腾鑫生物技术有限公司。葵花籽油购自益海嘉里食品营销有限公司。无菌生理盐水购自贵州科伦制药有限公司。扶正化瘀胶囊购自上海黄海制药有限公司(批准文号:Z20020073)。消疤草植株采自贵州省黔东南州山区。YBR Green PCR 试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司(货号:KM4101)。兔抗大鼠 Col-I 多克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司(货号:BA03250)。兔抗大鼠 α -SMA 多克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司(货号:BA0002)。兔二步法检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司(货号:PV6001)。

1.3 方法

1.3.1 药物制备

将扶正化瘀胶囊去掉胶囊外壳,按 5.25 g/L 浓度配成扶正化瘀水溶液^[4]。因前期已将采样植株送至贵州医科大学药学院民族药与中药实验教学中心鉴定,结果提示消疤草为罂粟科紫堇属植株地锦苗,主要成分为异喹啉类生物碱。实验证明消疤草水煎液对实验大鼠无毒。取 1 000 g 新鲜消疤草,洗净后加入 100 mL 水中进行文火煎煮直至 300 mL。然后

将煎液离心去除残渣,浓缩至 2 g/mL 作为消疤草原煎液,将其稀释至 1:5、1:10 浓度的药液。以原煎液为高剂量组用药,1/5 原煎液为中剂量组用药,1/10 原煎液为低剂量组用药。药物制备完成在 4 ℃ 冰箱保存。

1.3.2 造模、分组、给药

所有大鼠适应性饲养 1 周分成空白对照组,模型组,扶正化瘀组,消疤草高、中、低剂量组,每组 14 只。各组分笼饲养,实验前适应性饲养 1 周。除空白对照组外,每组予以 40% CCl_4 葵花籽油混合溶液皮下注射(首次 0.5 mL/100 g,后予 0.3 mL/100 g),每天 1 次。空白对照组予以等量生理盐水皮下注射,所有大鼠予以普通饲料喂养。造模时间共 8 周。第 9 周开始,扶正化瘀组和消疤草高、中、低剂量组分别予以扶正化瘀水溶液(1.0 mL/100 g)和消疤草高、中、低剂量煎液(1.0 mL/100 g)灌胃治疗,其他组大鼠予以等量生理盐水灌胃,1 天 2 次,连续治疗 12 周。

1.3.3 标本采集

实验结束后,称量各组大鼠体重。每组大鼠腹腔注射戊巴比妥(4 mg/100 g)麻醉后,无抗凝真空采血管收集股动脉血,静置、离心分离血清,-20 ℃ 冰箱保存,后续测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)水平。解剖大鼠,取出新鲜肝脏,称量大鼠肝重量,计算肝脏指数(肝脏指数=肝脏重量/小鼠体重 $\times$ 100%)。取新鲜肝右叶组织,部分予 10% 甲醛保存,后续 HE 染色、Masson 染色。其余肝脏-80 ℃ 冰箱保存,用免疫组化法、荧光定量 PCR 分别检测 Col-I、 α -SMA 蛋白和 mRNA 表达水平。

1.3.4 肝脏病理组织检测

取适量肝组织经常规脱水、浸泡、包埋、固定、切片后,行 HE 及 Masson 染色,于显微镜下观察各种大鼠肝组织肝纤维化病理变化。按照 Scheuer 方法^[6]进行炎症分级(G)和纤维化分期(S)评估。

1.3.5 血清生化指标检测

采用全自动生化检测仪检测血清 ALT、AST、TBIL、ALB 水平。

1.3.6 Col-I、 α -SMA 检测

取出肝组织用流水反复冲洗干净,常规脱水、浸泡、包埋、切片,脱蜡脱水,抗原修复,滴加 Col-I、 α -SMA 一抗,加 PBS 4 ℃ 过夜,滴加二抗,滴加 DAB 染色液显色,自来水反复冲洗,苏木素染色,脱水透明、中性树胶封片。于显微镜下观察并采集图像,采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统测定各切片阳性细胞平均吸光度(A)。流水反复冲洗肝组织,采用 Trizol 提取总 RNA,以 RNA 为模板逆转录 cDNA,进行 Real-time PCR 扩增,结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行各组基因的表达量。引物序列见表 1。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 对实验数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多样本均数采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。等级资料用 Kruskal-Wallis 秩和检验,组间资料多重比较用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 引物序列

引物名称	序列	扩增片段大小 (bp)
Col- I	正向:GCT TGG TCC ACT TGA	80
Col- I	反向:CGT TGG GTC ATT TCC ACT	
α -SMA	正向:ACA AGG TAT TTG TCC GGA	100
α -SMA	反向:CCG ACC GAA TGC AGA GGA	
actin	正向:CGT TGA CAT CCG TAA AGA C	110
actin	反向:TAG GAG CCA GGG CAG TA	

2 结 果

2.1 大鼠生存情况

实验造模期间,除空白对照组外其余组均有大鼠死亡。其中模型组死亡 3 只,扶正化瘀组,消疤草高、中剂量组均死亡 1 只,消疤草低剂量组死亡 2 只,各组大鼠死亡情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗期间各组均无死亡。

2.2 大鼠体重、肝重量、肝脏指数情况

实验结束时,模型组大鼠体重低于空白对照组($P<0.05$),扶正化瘀组和消疤草各剂量组大鼠体重显著高于模型组($P<0.05$)。模型组大鼠肝脏重量、肝脏指数明显高于空白对照组($P<0.05$),扶正化瘀组和消疤草各剂量组肝脏重量、肝脏指数低于模型组($P<0.05$),见表 2。

2.3 大鼠血清 ALT、AST 和 TBIL 水平

与空白对照组比较,模型组血清 ALT、AST、TBIL 水平显著升高($P<0.05$),ALB 水平显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,扶正化瘀组,消疤草高、

中、低剂量组 ALT、AST 和 TBIL 水平显著下降($P<0.05$),ALB 水平显著上升($P<0.05$),见表 3。

2.4 大鼠肝组织病理观察 HE 及 Masson 染色

空白对照组大鼠肝组织结构完整,可见完整肝细胞、肝血窦,肝索排列整齐,肝小叶结构完整,未见明显纤维组织。模型组肝细胞结构紊乱,可见纤维组织增生,有典型假小叶形成,汇管区及周围可见明显炎症细胞浸润。扶正化瘀组和消疤草各剂量组肝组织损伤明显改善,汇管区炎症浸润较少,纤维组织增生较轻,见图 1、图 2。在炎症分级中,空白组无炎症。与模型组比较,扶正化瘀组和消疤草高、中、低剂量组炎症分级明显下降($P<0.05$),见表 4。在纤维化分期中,空白对照组无纤维增生。与模型组比较,扶正化瘀组和消疤草高、中、低剂量组纤维分期明显下降($P<0.05$),见表 5。

表 2 大鼠体重、肝脏重量、肝脏指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	体重 (g)	肝脏重量 (g)	肝脏指数 (%)
空白对照组	14	432.76±35.20	12.51±0.95	3.15±0.40
模型组	11	350.10±48.65*	15.88±1.51*	4.61±0.45*
扶正化瘀组	13	387.86±35.17*△	13.89±1.45*△	3.88±0.50*△
消疤草高剂量组	13	403.56±39.17*△	13.10±0.99*△	3.65±0.48*△
消疤草中剂量组	13	386.66±33.17*△	14.12±1.15*△	3.98±0.39*△
消疤草低剂量组	12	380.66±19.17*△	14.56±1.38*△	4.13±0.51*△

*: $P<0.01$,与空白对照组比较;△: $P<0.05$,与模型组比较。

2.5 免疫组化检测 Col- I、 α -SMA 蛋白表达

与空白对照组比较,模型组大鼠肝脏中 Col- I、 α -SMA 蛋白表达明显增加($P<0.05$)。与模型组比较,扶正化瘀组和消疤草各剂量组肝脏组织中 Col- I、 α -SMA 蛋白表达均有不同程度的下降($P<0.05$)。在消疤草各剂量组中,高剂量组 Col- I、 α -SMA 蛋白表达最低,见图 3~4、表 6。

表 3 血清肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

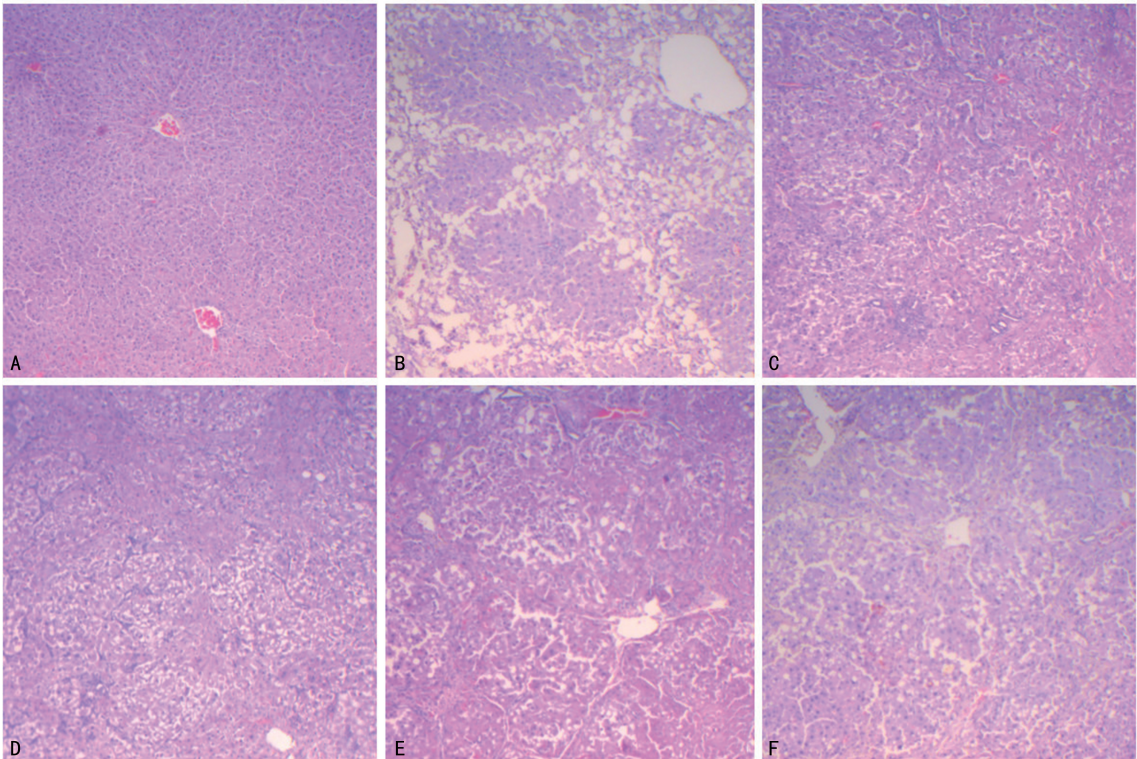
组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)
空白对照组	14	53.33±10.04	167.36±40.18	28.86±8.68	35.11±5.42
模型组	11	171.43±18.37*	280.82±73.08*	50.15±16.56*	22.88±5.66*
扶正化瘀组	13	73.45±9.63*△	208.06±30.78*△	33.15±10.56*△	32.06±4.89*△
消疤草高剂量组	13	64.67±9.32*△	221.52±35.83*△	33.85±12.98*△	31.99±4.56*△
消疤草中剂量组	13	55.74±8.92*△	233.25±40.35*△	34.99±12.56*△	28.88±4.33*△
消疤草低剂量组	12	53.28±10.67*△	159.47±44.67*△	36.85±13.98*△	27.13±4.25*△

*: $P<0.01$,与空白对照组比较;△: $P<0.05$,与模型组比较。

2.6 Real-Time PCR 检测 Col- I、 α -SMA 的 mRNA 表达量

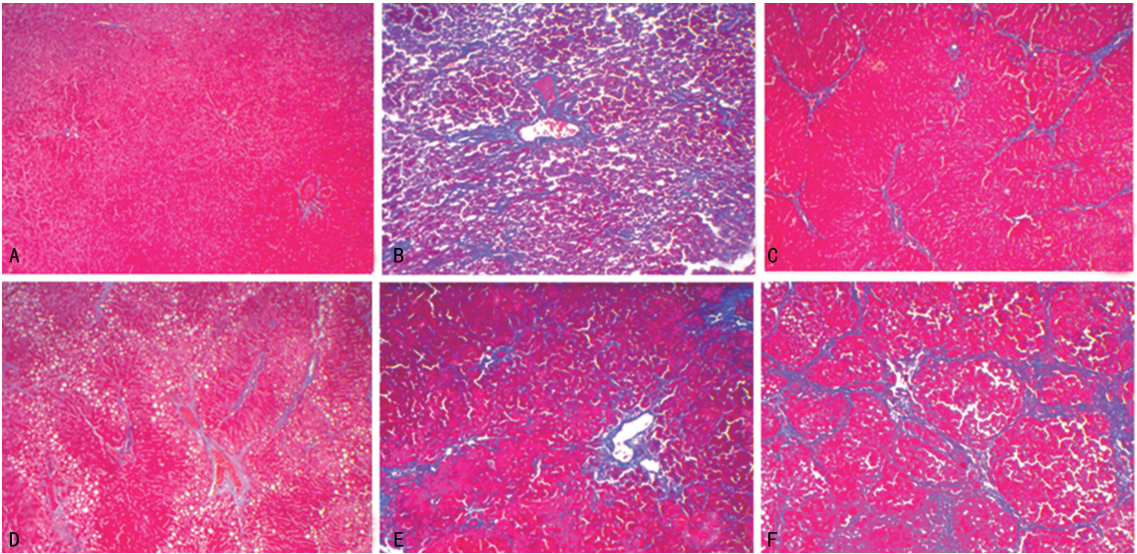
与空白对照组比较,模型组 Col-I、 α -SMA 的 mRNA 表达量明显减少($P<0.05$);与模型组比较,扶正化

瘀组和消疤草各剂量组 Col-I、 α -SMA 的 mRNA 表达量明显减少($P<0.05$);消疤草高剂量组的 Col-I 的 mRNA 表达量最低,但略高于扶正化瘀组,消疤草低剂量组 α -SMA 的 mRNA 表达量最低,见图 5。



A:空白对照组;B:模型组;C:扶正化瘀组;D:消疤草高剂量组;E:消疤草中剂量组;F:消疤草低剂量组。

图 1 大鼠肝组织 HE 染色病理切片(×200)



A:空白对照组;B:模型组;C:扶正化瘀组;D:消疤草高剂量组;E:消疤草中剂量组;F:消疤草低剂量组。

图 2 大鼠肝组织 Masson 染色病理切片(×200)

表 4 大鼠肝损伤活动度分级(n)

组别	n	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	Mean rank
空白对照组	14	14	0	0	0	0	7.50
模型组	11	0	0	2	5	4	59.23 *
扶正化瘀组	13	0	2	7	3	1	39.19 *△
消疤草高剂量组	13	0	1	8	4	0	39.27 *△

续表 4 大鼠肝损伤活动度分级(n)

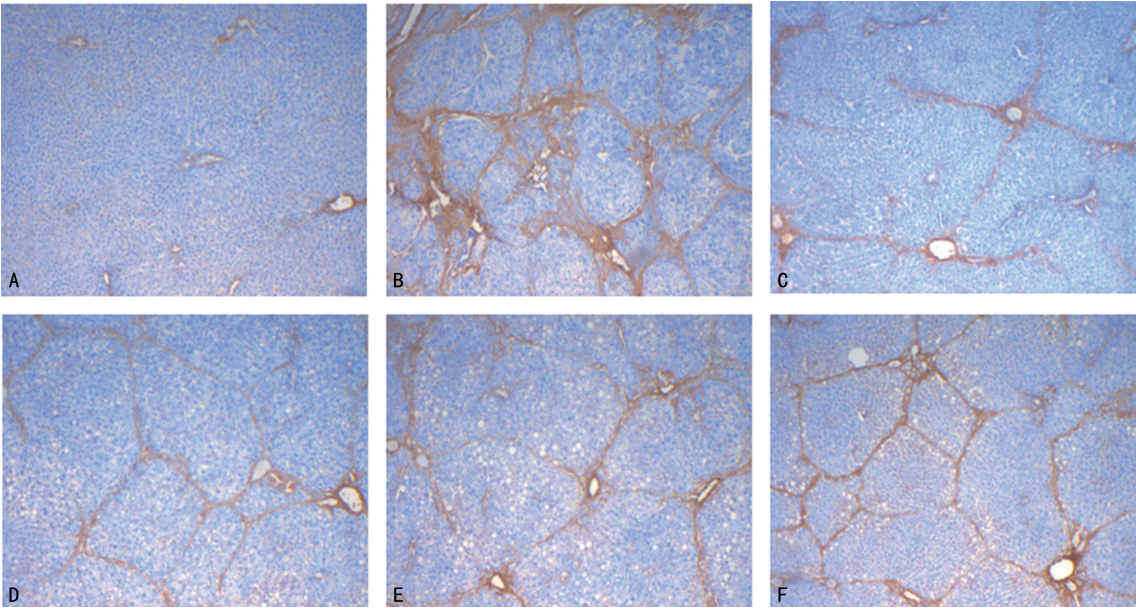
组别	n	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	Mean rank
消疤草中剂量组	13	0	1	6	5	1	44.42 *△
消疤草低剂量组	12	0	0	5	7	0	47.67 *△

*: $P<0.05$,与空白对照组比较;△: $P<0.05$,与模型组比较。

表 5 大鼠肝纤维化分期(n)

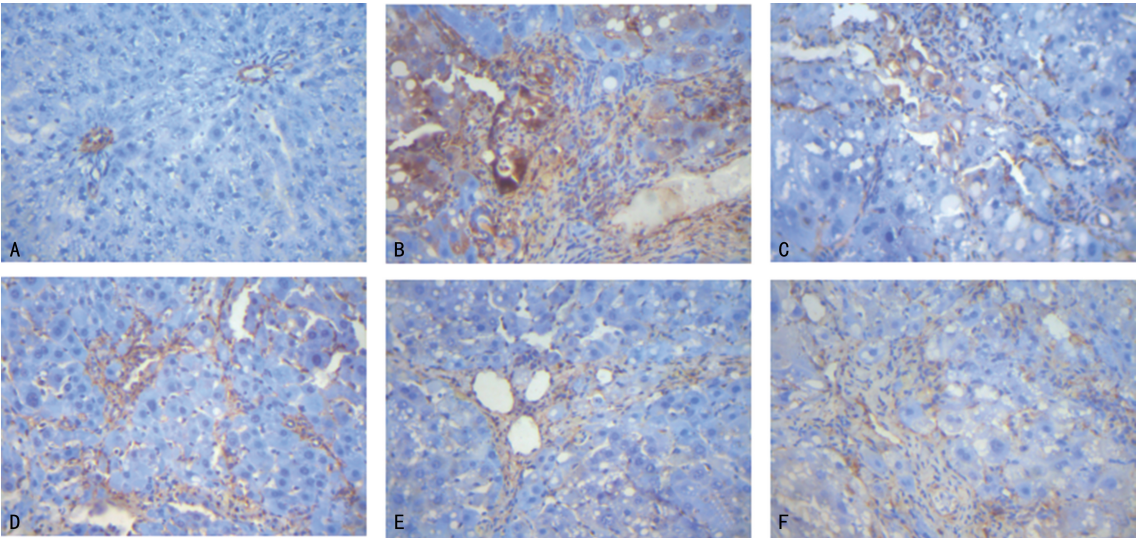
组别	n	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	Mean rank
空白对照组	14	14	0	0	0	0	7.50
模型组	11	0	0	0	6	5	66.41 *
扶正化瘀组	13	0	3	8	2	0	36.04 *△
消疤草高剂量组	13	0	3	7	3	0	37.88 *△
消疤草中剂量组	13	0	2	7	4	0	41.12 *△
消疤草低剂量组	12	0	0	6	5	1	49.58 *△

*: $P<0.05$,与空白对照组比较;△: $P<0.05$,与模型组比较。



A:空白对照组;B:模型组;C:扶正化瘀组;D:消疤草高剂量组;E:消疤草中剂量组;F:消疤草低剂量组。

图 3 大鼠肝组织 Col- I 免疫组化(×200)

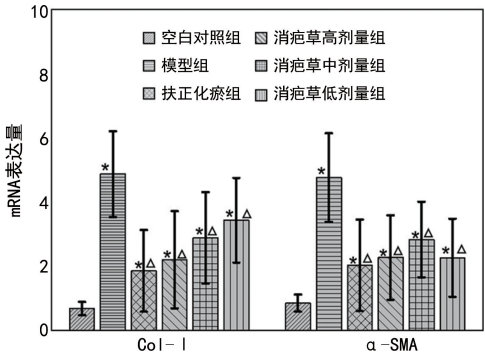


A:空白对照组;B:模型组;C:扶正化瘀组;D:消疤草高剂量组;E:消疤草中剂量组;F:消疤草低剂量组。

图 4 大鼠肝组织 α-SMA 免疫组化结果(×200)

表 6 各组大鼠免疫组化检测结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	Col-I	α -SMA
空白对照组	14	0.132 6 $\pm$ 0.006	0.130 0 $\pm$ 0.013
模型组	11	0.342 3 $\pm$ 0.011 *	0.356 7 $\pm$ 0.018 *
扶正化瘀组	13	0.180 3 $\pm$ 0.003 * Δ	0.187 0 $\pm$ 0.010 * Δ
消疤草高剂量组	13	0.213 8 $\pm$ 0.0163 * Δ	0.230 2 $\pm$ 0.034 * Δ
消疤草中剂量组	13	0.231 9 $\pm$ 0.090 * Δ	0.266 2 $\pm$ 0.011 * Δ
消疤草低剂量组	12	0.280 6 $\pm$ 0.011 * Δ	0.306 1 $\pm$ 0.008 * Δ

*: $P<0.05$,与空白对照组比较; Δ : $P<0.05$,与模型组比较。



*: $P<0.05$,与空白对照组比较; Δ : $P<0.05$,与模型组比较。

图 5 大鼠 Col-I、 α -SMA mRNA 表达量

3 讨 论

肝纤维化是由肝炎病毒、乙醇、药物、化学等因素所引起的慢性肝病,是向肝硬化发展的必经病理过程。肝纤维化是由肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)激活,再转化成肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB),最后产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)堆积^[1,7-8]。近年来,大多数学者认为,肝纤维化是可以被逆转的。通过去除诱因,控制肝脏炎症,清除炎症介质,重塑瘢痕组织等途径治疗肝纤维化甚至肝硬化已成为一种可能^[7-8]。

本实验中,经不同剂量消疤草煎液治疗后,可显著降低大鼠血清 ALT、AST、TBIL 水平,而消疤草各剂量组 ALB 水平处于空白对照组和模型组之间。在病理层面,空白对照组可见结构完整的肝小叶,肝窦、肝索排列整齐,模型组可见明显假小叶形成,肝索排列紊乱,汇管区沉淀大量胶原纤维,经消疤草煎液治疗后大鼠肝损伤程度较模型组明显改善。故推测消疤草具有保护肝细胞受损,增强肝脏代谢水平和抑制假小叶形成的作用。

在分子生物水平,消疤草组大鼠肝组织中 Col-I、 α -SMA 的表达均比模型组下调,其中以消疤草高剂量组治疗效果最佳。实验证明 α -SMA 和 Col-I 的表达和激活的 HSC 呈正相关^[9]。激活的 HSC 致大量纤维胶原蛋白沉积在 Disse 间隙,促进 ECM 积累^[10-11]。ECM 积累是肝纤维化发生、发展的关键^[12]。本研究结果表明,消疤草可下调 Col-I、 α -SMA 的表达,抑制 HSC 激活,减少纤维胶原蛋白沉积和 ECM

的积累。

本实验还存在很多不足,以后仍需改进。本实验采用造模时间短、建模成功率高、死亡率低、可重复性高的 CCl₄ 皮下注射造模方法^[13-15]。因 CCl₄ 有自愈作用,该造模方式对实验结果可靠性产生影响,后期需进一步探索更加接近人类肝纤维模型方法。在临床过程中,肝纤维化治疗是一个漫长的过程,本实验干预只有短短 12 周,对肝细胞修复远远不够。下一步本课题组将选用更长的时间节点动态监测大鼠肝脏情况,不断丰富实验数据,进一步探索消疤草抗纤维化的作用。

综上所述,本实验初步表明,苗药消疤草通过保护肝脏细胞受损、增强肝脏代谢能力、下调肝组织 Col-I、 α -SMA 的表达,对 CCl₄ 肝纤维化大鼠起到抗纤维化作用。

参考文献

[1] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 27-42.

[2] PAROLA M, PINZANI M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 37-55.

[3] ERICA N, STEFANIA C, ELISABETTA M. Hepatic myofibroblasts and fibrogenic progression of chronic liver diseases [J]. Histol Histopathol, 2015, 30(9): 1011-1032.

[4] CHEN J, HU Y, CHEN L, et al. The effect and mechanisms of Fuzheng Huayu formula against chronic liver diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108846.

[5] 刘俊英, 吴斌, 于彦章, 等. 谷胱甘肽复方注射液对免疫性肝纤维化大鼠肝组织钙调素表达的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 628-633.

[6] LI Y, HUANGY S, WANG Z Z, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(4): 458-469.

[7] LIANG S, KISSELEVA T, BRENNER D A. The role of NADPH Oxidases (NOXs) in liver fibrosis and the activation of myofibroblasts [J]. Front Physiol, 2016, 7: 17.

[8] WEISKIRCHENR, TACKE F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies [J]. Dig Dis, 2016, 34(4): 410-422. (下转第 4161 页)

- [15] BREUER J,ROSSBACH O. Production and purification of artificial circular RNA sponges for application in molecular biology and medicine[J]. Methods Protoc,2020,3(2):42.
- [16] FERRONE C K,BLYDT H M,Rauh M J,et al. Age-associated TET2 mutations: common drivers of myeloid dysfunction,cancer and cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci,2020,21(2):626.
- [17] ZHANG Q,CASANOVA J L. Human TET2 bridges cancer and immunity[J]. Blood,2020,136(9):1018-1019.
- [18] TCHAKARSKA G,SOLA B. The double dealing of cyclin D1 [J]. Cell Cycle,2020,19(2):163-178.
- [19] HANEKE K,SCHOTT J,LINDNER D,et al. CDK1 couples proliferation with protein synthesis [J]. J Cell Biol,2020,219(3):e201906147.
- [20] WU C X,WANG X Q,CHOK S H,et al. Blocking CDK1/PDK1/ β -Catenin signaling by CDK1 inhibitor RO3306 increased the efficacy of sorafenib treatment by targeting cancer stem cells in a preclinical model of hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics,2018,8(14):3737-3750.
- [21] QIAN J Y,GAO J,SUN X,et al. KIAA1429 acts as an oncogenic factor in breast cancer by regulating CDK1 in an N6-methyladenosine-independent manner [J]. Oncogene,2019,38(33):6123-6141.
- [22] BURY M,LE C B,LESSARD F,et al. NFE2L3 controls colon cancer cell growth through regulation of DUX4,a CDK1 inhibitor[J]. Cell Rep,2019,29(6):1469-1481.
- [23] LOIZZI V,RANIERI G,LAFORGIA M,et al. PARP inhibitors and epithelial ovarian cancer: Molecular mechanisms, clinical development and future prospective[J]. Oncol Lett,2020,20(4):90.
- [24] BOUSSIOS S,KATIHATA P,MOSCHETTA M,et al. Combined strategies with poly (adp-ribose) polymerase (parp) inhibitors for the treatment of ovarian cancer:a literature review [J]. Diagnostics (Basel),2019,9(3):87.
- [25] SACHDEV E,TABATABAI R,ROY V,et al. PARP inhibition in cancer:an update on clinical development[J]. Target Oncol,2019,14(6):657-679.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-08-22)

(上接第 4155 页)

- [9] NOVO E,CANNITO S,PATERATERNOSTRO C,et al. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis[J]. Arch Biochem Biophys,2014,548:20-37.
- [10] SHAH R,REYES-GORDILLO K,ROJKIND M. Thymosin β 4 inhibits PDGF-BB induced activation,proliferation,and migration of human hepatic stellate cells via its actin-binding domain[J]. Expert Opin Biol Ther,2018,18(1):177-184.
- [11] TANWAR S,RHODES F,SRIVASTAVA A,et al. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C[J]. World J Gastroenterol,2020,26(2):109-133.
- [12] 刘伟,符小红,黄思远,等. 藏药波棱瓜子总木脂素对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用及机制探讨[J]. 中国中药杂志,2017,42(3):567-571.
- [13] ZANG H,LV M,ZHAO Z,et al. Glucose-regulated protein 78 may play a crucial role in promoting the pulmonary microvascular remodeling in a rat model of hepatopulmonary syndrome[J]. Gene,2014,545(1):156-162.
- [14] 高爱梅,平洁,汪晖. 吡啶-3-原醇对复合因素所致肝纤维化大鼠的治疗作用及部分机制研究[J]. 中国药理学通报,2011,27(6):764-769.
- [15] TIAN X X,ZHANG H Y,WANG L M,et al. Dynamic changes of TGF- α and TGF- β 1 in rats with liver cirrhosis induced by multiple pathogenic factors[J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi,2016,32(1):65-68.

(收稿日期:2021-03-10 修回日期:2021-10-11)