

鳖甲及其复方制剂防治脏器纤维化研究进展

何伟豪¹, 田艳明^{2*}

¹石河子大学, 新疆 石河子

²新疆军区总医院北京路医疗区, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年12月12日; 录用日期: 2023年1月5日; 发布日期: 2023年1月13日

摘要

鳖甲, 初次记载于《神农本草经》中, 作为我国传统中药, 被认为具备“滋阴潜阳, 软坚散结”的功能, 可与多种传统药物配伍, 形成方剂, 治疗不同疾病。起初并不是治疗脏器纤维化的专方, 但随着药学及现代分子生物学的发展, 学者们逐渐发现鳖甲及其复方制剂中的一些有效成分对于抗脏器纤维化具有积极作用, 并开展了一系列研究, 证实其传统功效并揭示了其包含的现代药理学基础, 为临床抗脏器纤维化提供新的思路及为药物开发提供科学依据。

关键词

鳖甲, 抗纤维化, 研究进展

Progress in Prevention and Treatment of Organ Fibrosis by Turtle Shell and Its Compound Preparation

Weihaoh He¹, Yanming Tian^{2*}

¹Shihezi University, Shihezi Xinjiang

²Beijing Road Medical District, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 12th, 2022; accepted: Jan. 5th, 2023; published: Jan. 13th, 2023

Abstract

Turtle shell, first recorded in Shennong Ben Cao Jing, as a traditional Chinese medicine, is considered to have the function of “nourishing yin and subsiding yang, softening and hardening” and

*通讯作者。

can be combined with a variety of traditional drugs to form formulas and treat different diseases. At first, it is not a special prescription for the treatment of organ fibrosis, but with the development of pharmacy and modern molecular biology, scholars have gradually found that some active ingredients in turtle shell and its compound preparations have a positive effect on anti-organ fibrosis, and carried out a series of studies to confirm its traditional efficacy and reveal the modern pharmacological basis it contains, providing new ideas for clinical anti-organ fibrosis and providing a scientific basis for drug development.

Keywords

Turtle Shell, Anti-Fibrosis, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

纤维化是一种病理变化, 各种急慢性疾病均可引起, 可导致多种实体或空腔脏器实体细胞减少, 间质细胞增多, 长期发展会严重威胁人类健康, 致使组织器官的功能减低最终走向器官衰竭。其发病机制主要是器官内细胞外基质的过度积累致组织结构破坏及器官损伤[1]。鳖甲, 初次记载于《神农本草经》中, 作为我国传统中药, 被认为具有“滋阴潜阳, 软坚散结”功效, 目前已广泛应用于临床抗脏器纤维化治疗。但其防治脏器纤维化的机制尚不明确, 本文将根据现有研究对鳖甲及其提取物抗纤维化作用做一个系统的回顾。

2. 鳖甲及其复方制剂防治脏器纤维化的研究

2.1. 抗肝纤维化

肝纤维化是各类慢性肝疾病发展成肝硬化所共有的病理改变, 其形成原因是在多种有害因子作用下, 肝细胞活化、增殖及细胞外基质异常增生、过度沉积。中医认为湿热、疫毒未清、瘀血阻络是肝纤维化形成的主要原因, 其基本病机包括湿、热、毒、瘀、虚, 故需标本同治、攻补兼施[2]。若不引起重视, 纤维化会随时间发展逐渐加重, 导致肝脏组织结构紊乱, 功能逐渐下降, 逐渐发展为肝细胞癌。肝癌目前已成为世界第6大癌症, 致死率也位居全球第4[3], 我国肝癌发病率为46.6%, 致死率更是高达47.1%[4], 5年生存率仅为12.1%[5]。所以对肝纤维化的早期控制及治疗是阻止其发展为肝癌的关键, 而根据现有研究表明, 鳖甲可通过多个途径及靶点对肝纤维化起到抑制甚至逆转作用。

对于鳖甲的抗肝纤维化的研究已开展多年, 孙海涛[6]等研究发现, 鳖甲 I-C-F-6 寡肽是鳖甲中抗纤维化活性组分, 其可对大鼠肝星状细胞的增殖和凋亡产生抑制作用, 抑制作用强度具有时间及浓度依赖性。并且大量的细胞随着药物浓度升高而停止在 G1/G0 期, 使得 G2/M 期细胞比例降低, 通过影响细胞周期来抑制肝细胞增殖, 减少细胞外基质的蓄积, 抑制纤维化的发生。研究还发现, 当肝纤维化发生时, 大鼠肝组织内 NF- κ B p65 及 β -catenin 表达增强, 而鳖甲寡肽 I-C-F-6 可以降低 NF- κ B p65 及 Wnt/ β -catenin 信号通路中 β -catenin、GSK-3 β 、AKT、P-GSK-3 β 、P-AKT 等一系列信号分子的表达, 还可通过降低 Wnt/ β -catenin 信号通路下游的转化生长因子- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白、结缔组织生长因子、血管内皮生长因子来抑制肝细胞增殖, 从而减轻肝纤维化。同时组织病理显示, 鳖甲寡肽 I-C-F-6 使肝纤维化模型大鼠

肝组织的纤维化大量减少, 纤维间隔变薄, 效果优于秋水仙碱, 血清肝功能指标丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶降低, 也证明其具有保护肝功能的作用。值得注意的是, 陈冠新[7]等研究发现, 通过慢病毒转染的方式可沉默 NF- κ B p65 及 Wnt/ β -catenin 信号通路, 当沉默 NF- κ B p65 时, Wnt/ β -catenin 通路表达增强, 而当沉默 Wnt/ β -catenin 时, NF- κ B p65 通路表达增强, 进一步发现 p65 和 β -catenin 是两条通路的串话的关键信号分子, 而鳖甲寡肽 I-C-F-6 可同时抑制两种信号分子, 从而起到抗肝纤维化的作用。

鳖甲的复方制剂——鳖甲煎丸, 源于张仲景所著传统中医学典籍《金匱要略》, 虽流传多年, 但其方剂变化不大, 古时专用于治疗“疟母”, 随着中医学不断发展并与现代医学相结合, 目前该方剂已广泛用于临床治疗肝纤维化、肝硬化及肝癌等疾病。近期, 丁茂鹏[8]等学者将鳖甲煎丸中有效成分进行筛选, 并将其成分中对应的靶点与肝纤维化疾病靶点、相关中药成分构建成网络, 通过网络药理学分析发现其抗纤维化关键靶点达 80 个, 涉及到 107 个信号通路, 其抗纤维化关键成分 78 种, 且与目前已知的研究相一致, 表明鳖甲煎丸是多个成分共同发挥作用, 不同成分针对不同靶点共同发挥抗纤维化作用。最新研究显示, 单核细胞可以通过各种途径活化肝星状细胞[9], 周翔[2]等研究发现肝纤维化小鼠模型肝组织中 F4/80⁺巨噬细胞较对照组增多, 而被鳖甲煎丸治疗后, F4/80⁺细胞明显减少, 进一步发现, 鳖甲煎丸可抑制组织中单核细胞趋化因子-1 mRNA 的表达, 从而减少单核细胞的浸润, 同时减少由单核细胞分泌的白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 1、血小板源性生长因子抑制肝纤维化的发展。另有研究发现[10][11], 鳖甲煎丸通过降低血清丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶水平改善肝功能, 较秋水仙碱拥有更小的毒副作用, 同时提高血清中超氧化物歧化酶抑制氧化应激, 进一步减少丙二醛及羟脯氨酸的生成, 改善血清中血清总蛋白、血清白蛋白的水平, 提高抗炎因子白细胞介素-10 的表达, 同时降低组织中 β -catenin、P-GSK-3 β 、P-AKT 信号分子, 影响 Wnt/ β -catenin 信号通路及其下游一系列靶基因包括转化生长因子- β 1、肿瘤坏死因子- α 、结缔组织生长因子、血管内皮生长因子的表达, 从而抑制肝细胞的增殖, 减少细胞外基质沉积, 减轻肝纤维化。梁亚梅[12]研究显示, 鳖甲煎丸对于乙型肝炎病毒所致的肝硬化也有疗效, 联合常规抗病毒药物不仅使患者 HBV-DNA 转阴率显著提高, 且患者血清中层黏连蛋白、透明质酸、IV 型胶原蛋白、III 型前胶原纤维化指标均有所下降, 表明相较于常规用药, 联合鳖甲煎丸除具有抗病毒作用外, 还可改善患者肝纤维化症状。影像学检查显示对比于治疗前患者门静脉直径及脾脏肿大指数水平显著下降, 进一步证实了鳖甲煎丸联合常规用药可有效促进乙肝患者肝功能恢复[13]。对于血吸虫引起的肝硬化, 鳖甲煎丸亦有显著疗效[14]。值得注意的是, 一项研究显示[15], 用蒸馏水和 50%乙醇分别提取鳖甲煎丸, 其药物中的有效成分存在差异, 实验表明, 水提物与醇提物对大鼠肝星状细胞的增殖在不同浓度范围有着不同的量效关系, 二者之间存在明显差别, 水提物在 0.016~0.125 mg/ml 的浓度范围内其作用随浓度增加而增强, 但在 0.125~2.000 mg/ml 范围内其浓度与作用强度呈负相关, 相关系数 0.8768, 而醇提物在 0.016~2.000 mg/ml 范围内不存在明显的量效关系; 醇提物对肝细胞的抑制作用具有时间依赖性, 并可使 III 型胶原 mRNA 表达降低, 而水提物对肝细胞的抑制则表现为先增强后减弱, 且可使血小板源性生长因子 mRNA 表达降低, 虽然二者抗纤维化作用机制不同, 但均可使细胞外基质沉积减少, 抑制肝细胞的增殖活化, 起到缓解肝纤维化的作用, 这也为临床药物提取研究奠定了基础。

复方鳖甲软肝片作为中国 SFDA 批准的首个抗肝纤维化中成药[16], 已广泛应用于临床。杨宇[17]等研究发现, 复方鳖甲软肝片可通过下调内毒素信号传导分子 CD14 的表达, 抑制 kupffer 细胞活化, 减少转化生长因子- β 1 及其 mRNA 的表达, 使肝组织中层黏连蛋白、透明质酸、IV 型胶原蛋白、III 型前胶原均减少, 缓解肝组织纤维化。抑制肝组织中环氧合酶-2、 α -平滑肌肌动蛋白的表达[18]。在临床治疗中, 复方鳖甲软肝片常用于治疗由乙肝病毒引起的肝纤维化, 研究表明, 接受复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗后, 患者血清中层黏连蛋白、透明质酸、IV 型胶原蛋白、III 型前胶原水平及 HBV-DNA 定量[19]-[26],

肝功能指标丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素(TBIL) [20] [21] [23] [26] [27], 与病毒载量成正比的 Th17 细胞表面的 CCR4、CCR6、CXCR3 的表达量[23] [24], 血清转化生长因子- β 1、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎性细胞因子水平[27]均较常规单独抗病毒治疗有所下降。同时, 杨琴[24]等研究发现联合用药还可使患者外周血具有抑制病毒基因表达的 Th1 细胞亚群含量升高, 具有负面作用的 Th2、Treg、Th17 的含量降低。通过刘志雄[20]等长期观察, 联合用药 3 年以上的患者血清中白蛋白含量明显回升, 门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素对比与治疗前也有显著降低, 门静脉直径及血流量下降, 而血流速度提升, 说明联合用药长期治疗有助于改善由肝硬化引起的门静脉高压, 值得一提的是, 联合用药后, 复方鳖甲软肝片并不影响恩替卡韦的抗病毒作用, 两者联合能有效保护肝细胞, 控制纤维化进展。除恩替卡韦外, 复方鳖甲软肝片还可同时与替诺福韦酯[28]联合治疗乙肝肝硬化, 通过降低患者血清中炎性因子水平来保护患者肝脏功能。另一项研究表明[29], 对于肝癌患者, 经动脉栓塞化疗进行姑息治疗后, 加用复方鳖甲软肝片不仅可使肿瘤体积缩小, 还可抑制由经动脉栓塞化疗引发的致肝纤维化作用, 患者用药后 6 个月生存率较对照组提高 3.6%, 1 年生存率提高 14.3%, 表明复方鳖甲软肝片有延长肝癌患者预期寿命的趋势。

2.2. 抗肾纤维化

肾脏纤维化是许多慢性肾病的终末期表现之一, 表现为肾脏内大量实质细胞丢失, 代之以大量成纤维细胞及细胞外基质, 本质上是细胞外基质的合成增多而降解减少, 形成以肾小球硬化或肾间质纤维化为特点的病理状态。随着肾单位的不断减少, 肾脏功能逐渐失代偿, 最终只能通过透析或肾移植维持生命, 对患者的生活产生了极大的负担。

熊英[30]等通过动物实验研究就发现, 复方鳖甲软肝片作用于肾纤维化大鼠模型, 可降低其血清中尿素氮及肌酐水平, 有助肾功能恢复, 并降低血清中透明质酸、层黏连蛋白、III 型前胶原、IV 型胶原蛋白的含量, 从功能和结构上共同作用, 抑制肾纤维化的发展。推测机制可能与抑制转化生长因子- β 1、肿瘤坏死因子- α 、 α -平滑肌肌动蛋白以及白细胞介素-1 相关, 减轻肾脏炎性损伤, 同时抑制成纤维细胞活化增殖。为复方鳖甲软肝片治疗范围的拓宽提供了理论依据。

2.3. 抗肺纤维化

肺纤维化, 是由成纤维细胞过度增生、细胞外基质大量沉积, 同时炎性介质导致肺组织结构大量被破坏为特点的疾病, 是多种肺部疾病发展到终末期的共同病理表现, 预后不佳。

鳖甲煎丸及复方鳖甲软肝片治疗肺纤维化的研究近年来已鲜有报道, 李珍武[31]等通过自拟鳖甲化纤方治疗由尘肺引起的肺纤维化并与常规治疗相对比发现, 自拟鳖甲化纤方治疗后, 患者治疗的总有效率显著高于常规治疗组, 证明自拟鳖甲化纤方联合常规治疗能抑制肺纤维化的进展, 林朝柱[32]等在其基础上进一步研究发现, 加用自拟鳖甲化纤方的患者的肺功能指标 Fvc、FEV₁ 对比于常规治疗有明显改善, 且患者的生存质量评分高于常规治疗组, 表明联合用自拟鳖甲化纤方可有效抑制纤维化, 明显改善患者肺功能, 提高患者生存质量, 可向临床推广。但其抗纤维化机制有待进一步研究。

2.4. 抗腹膜纤维化

腹膜是腹腔中的一层浆膜, 能包裹大部分腹腔脏器, 具有保护腹腔内脏器、减少脏器间摩擦、维持腹腔内脏器与外界物质交换的作用, 极少自主发生纤维化。当慢性肾脏病患者疾病到达终末期, 只能通过透析维持生命, 腹膜透析是一种简单实用的透析方式, 大部分患者在家中可自行操作。当腹膜长期受到含高糖的透析液冲洗、由于各种原因反复发生腹膜炎, 腹膜间皮细胞发生上皮-间皮细胞转分化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT), 逐渐引起腹膜纤维化。

郑登勇[33]等研究发现, 腹膜透析小鼠腹膜组织中上皮标志物 ZO-1 蛋白表达下降, 间质标志物 N-cadherin 蛋白表达增加, 且 PI3K/Akt 信号通路下游分子 Akt 的磷酸化水平 pAkt 表达增强, 证明腹膜间皮细胞 EMT 在腹膜纤维化过程中发挥重要作用, 并且与 PI3K/Akt 信号通路的调控有关。鳖甲煎丸可使 ZO-1 蛋白表达上调, N-cadherin 蛋白表达下降, 阻止 EMT 的发生, 恢复腹膜超滤功能, 同时降低 pAkt 的表达, 通过影响 PI3K/Akt 信号通路的传导, 抑制腹膜纤维化的发生。

2.5. 抗骨髓纤维化

骨髓纤维化(myelofibrosis)是骨髓造血组织被纤维组织替代而导致患者造血功能出现障碍的一种疾病, 原发性骨髓纤维化常表现为肝脾肿大、贫血、骨髓外造血异常活跃, 同时伴有骨硬化等症状。而继发性骨髓纤维化, 常常继发于血液疾病如白血病等, 在原发病的基础上常伴有骨髓纤维组织增生。该疾病预后很差, 预期寿命从几个月到几年不等。

刘清池[34]等通过研究发现, 鳖甲生血丸治疗不同程度骨髓纤维化患者总有效率可达 71.7%, 治疗 3 个月后, 部分三系减低患者的白细胞、血红蛋白、血小板均有明显回升, 而对于白细胞、血小板高的患者, 治疗后指标有明显下降。将近一半的肝肿大患者治疗后肝脏回缩, 超过半数的脾肿大患者治疗后脾脏缩小, 其中一半患者脾脏缩小近 1/2, 骨髓活检显示, 所有患者的骨髓纤维化程度有不同程度的减轻, 而鳖甲生血丸引起的不良反应率仅为 15%, 且都无需治疗, 减量或停药后不良反应既可恢复。吴维海[35]等研究发现, 骨髓纤维化与肝纤维化发病机制具有相似性, 因此利用肝纤维化大鼠来探索鳖甲生血丸抗骨髓纤维化发病机制, 实验表明, 鳖甲生血丸可降低大鼠肝脏组织中羟脯氨酸的含量, 减轻肝纤维化损伤, 并且可降低与骨髓纤维化发病相关的血管内皮生长因子、血小板源性生长因子及转化生长因子- β 1 的表达, 这表明鳖甲生血丸可能通过下调血管内皮生长因子、血小板源性生长因子及转化生长因子- β 1 的表达来发挥抗纤维化的作用, 这也可能是其抗骨髓纤维化的机制。

2.6. 抗泪腺纤维化

泪腺, 是产生泪液的器官, 位于眼眶外上方, 当受到某些炎性刺激时, 泪腺组织内淋巴细胞增多并浸润组织, 成纤维细胞增殖, 逐渐形成纤维化, 外观肿大, 丧失原有功能。对于发生纤维化的泪腺, 目前尚无确切疗效的药物, 通常采用手术方式摘除, 但会因此带来诸如干眼等一系列眼部并发症, 给患者的生活带来极大的不便。

IgG4 相关性疾病(Immunoglobulin G4-Related Disease, IgG4-RD)是近几年发现的全身系统性免疫性疾病, 各个器官均可发病。当患者出现眼部症状时, 被称为 IgG4 相关性眼病(Immunoglobulin G4-Related Ophthalmic Disease, IgG4-ROD)。典型症状时慢性无痛性的泪腺炎, 随着病程进展, 泪腺会逐渐纤维化。目前研究表明, 在 IgG4-RD 患者中存在由淋巴细胞活性分子 F7 介导的 CD4⁺CTL 的扩增, 这些细胞可能通过表达颗粒酶 B、穿孔素、白细胞介素-1 β 、转化生长因子- β 及干扰素- γ 来造成组织损伤, 且在 IgG4-RD 中存在 Th1/Th2 的平衡差异[36]。其纤维化的形成可能与转化生长因子- β 1 及相关炎性分子有关。而鳖甲及其复方制剂对于转化生长因子- β 1、Th2 等相关致纤维化的炎性分子均具有抑制性。推测鳖甲及其复方制剂可能具有抗泪腺纤维化的作用, 笔者仅在此提供一个思路, 其抗纤维化作用还需进一步研究。

3. 小结

由于纤维化病理的特殊性, 导致器官功能及结构严重受损, 对患者的生活带来极大的不便, 严重时甚至威胁患者生命, 所以不论西医还是中医, 对防治脏器纤维化的研究都是热点, 通过研究发现, 鳖甲及其复方制剂抗脏器纤维化主要通过抑制转化生长因子- β 1、肿瘤坏死因子- α 、NF- κ B p65 蛋白及其下游

介质来减少成纤维细胞增殖, 抑制细胞外基质的沉积来减轻纤维化。且大部分脏器纤维化几乎都有这些信号通路的表达, 这也与中医上“异病同治”理论不谋而合。相比于西药, 中药及其复方制剂有许多优势, 中药讲究“君臣佐使”互相配伍, 一个方剂中可存在数十位中药, 例如《金匱要略》记载, 鳖甲煎丸方一共有二十三味药, 鳖甲在其中所占比例最多。科学的药物配伍, 虽成分复杂, 但可多种途径治疗同一疾病, 产生药物协同作用, 不同的药物作用于疾病的靶点也不尽相同, 同一方剂中的不同药物通过不同靶点治疗疾病, 理论上可产生更好的疗效。针对中药的特点, 网络药理学通过将疾病、靶点、药物互相构建网络, 详细的阐明药物的作用机制及作用靶点, 鳖甲及其复方制剂对各个脏器纤维化均有治疗效果, 尤其对肝纤维化效果显著, 相信通过网络药理学探索, 对其抗纤维化的作用还有很广阔的研究空间。

4. 展望

目前, 鳖甲及其复方制剂对脏器纤维化的研究虽然繁多, 但大多局限于心、肝、肺、肾这些大的脏器, 由其以肝脏纤维化研究居多, 且心、肺、肾的研究已多年没有进展。笔者认为, 纤维化作为一种病理变化, 并不是只存在于大型脏器中, 对于其他器官产生的纤维化, 也可进行探索。致器官纤维化的疾病众多, 对于鳖甲抗纤维化的作用的研究可将范围拓宽, 探索其在不同器官中抗纤维化作用应是今后的一个研究方向。

参考文献

- [1] Henderson, N.C., Rieder, F. and Wynn, T.A. (2020) Fibrosis: From Mechanisms to Medicines. *Nature*, **587**, 555-566. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>
- [2] 周翔, 顾达, 童聪, 等. 鳖甲煎丸对 CCl₄ 诱导小鼠肝纤维化的治疗作用机制研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(2): 151-156.
- [3] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016) Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, **388**, 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
- [4] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [5] Zeng, H., Chen, W., Zheng, R., et al. (2018) Changing Cancer Survival in China during 2003-15: A Pooled Analysis of 17 Population-Based Cancer Registries. *The Lancet Global Health*, **6**, e555-e567. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30127-X)
- [6] 孙海涛. NF- κ B P65 通过 Wnt 信号通路调控 HSCs 活化的分子机制及鳖甲寡肽 I-C-F-6 的干预作用[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [7] 陈冠新. Wnt/ β -catenin 与 NF- κ B 信号通路交互串话调控 HSC 活化的分子机制研究及鳖甲寡肽 I-C-F-6 的干预作用[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [8] 丁茂鹏, 韦凌霞, 王志旺, 等. 基于网络药理学研究鳖甲煎丸抗肝纤维化的作用机制[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2874-2878.
- [9] Brempelis, K.J. and Crispe, I.N. (2016) Infiltrating Monocytes in Liver Injury and Repair. *Clinical & Translational Immunology*, **5**, e113. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.62>
- [10] 孙海涛, 文彬, 陈冠新, 等. 鳖甲煎丸对肝纤维化模型大鼠肝组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白及其靶基因表达的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(10): 876-881. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2018.10.015>
- [11] 唐承璐, 吕小红, 韩菊平, 等. 鳖甲煎丸对慢性乙肝合并肝硬化患者炎症因子及肝纤维化指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(15): 1410-1413. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20180702.008>
- [12] 梁亚梅. 鳖甲煎丸联合抗病毒药物治疗对乙型肝炎肝硬化患者 HBV-DNA 及肝纤维化、炎症因子的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(24): 4278-4280. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2021.24.022>
- [13] 张冬. 鳖甲煎丸辅助治疗乙肝肝纤维化的疗效及对肝功能和脾脏指数及肝纤维化指标的影响[J]. 当代医学,

- 2021, 27(20): 73-75.
- [14] 李琦, 余章科, 毛远华, 等. 鳖甲煎丸治疗血吸虫病肝纤维化临床观察[J]. 当代医学, 2020, 26(17): 27-29.
- [15] 付珍珠, 屠珏, 凌云, 等. 鳖甲煎丸不同提取物对 TGF- β 1 诱导的 HSC-T6 细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4295-4299.
- [16] 王慧, 毕绮丽. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机理及应用分析[J]. 广州医药, 2014, 45(4): 56-57.
- [17] 杨宇, 赵月涵, 庄海, 等. 复方鳖甲软肝片防治大鼠肝纤维化作用及机制[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(12): 1380-1385. <https://doi.org/10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.12.004>
- [18] 孙振亮, 吴哲, 贵襄平, 等. 复方鳖甲软肝片对肝纤维化大鼠的保护作用及其机制[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(1): 30-32+58. <https://doi.org/10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.01.006>
- [19] 谢立民. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎肝纤维化及血清 HBV-DNA 水平的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(18): 3382-3383.
- [20] 刘志雄, 田玥, 朱方, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎纤维化的长期疗效探究[J]. 今日药学, 2019, 29(6): 427-430.
- [21] 朱建凤. 恩替卡韦和复方鳖甲软肝片联合治疗乙型肝炎肝硬化疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(11): 1084-1088.
- [22] 张健荣, 王忠成, 顾尔莉, 等. 复方鳖甲软肝片联合抗病毒药物治疗肝纤维化疗效观察[J]. 山西中医, 2018, 34(10): 24-25+29.
- [23] 高乾峰. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦片对慢性乙肝肝纤维化患者外周血 Th17 细胞表面 CCR4、CCR6、CXCR3 表达影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(12): 1286-1289.
- [24] 杨琴, 马臻. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗对慢性乙肝患者肝纤维化进程及免疫应答状态的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(5): 593-596. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20180227.002>
- [25] 冯志刚, 李涛, 赵冰清, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期患者疗效、肝功能、免疫功能影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 184-187. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2022.01.044>
- [26] 陈梅梅, 范建高, 陈源文. 复方鳖甲软肝片对乙肝肝硬化患者代偿期肝纤维化及炎性因子的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1429-1432. <https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.201512007>
- [27] 张海涛, 张雨晴. 复方鳖甲软肝片对乙肝肝纤维化患者疗效及血清 TGF- β 1、TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(34): 36-38.
- [28] 郑晓永, 白艳, 张娟. 复方鳖甲软肝片联合替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(4): 786-790.
- [29] 朱强, 蔡柳新, 王银萍, 等. 复方鳖甲软肝片辅助治疗肝癌化疗栓塞术后肝纤维化[J]. 中国药师, 2013, 16(8): 1200-1202.
- [30] 熊英, 刘宗泽, 李佑敬, 等. 复方鳖甲软肝片对小鼠肾纤维化的防治作用[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(2): 163-168. <https://doi.org/10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.02.008>
- [31] 李珍武, 杨天明, 林朝柱, 等. 自拟复方鳖甲化纤方治疗尘肺病疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(15): 91-92. <https://doi.org/10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2015.15.048>
- [32] 林朝柱, 吴国春, 李珍武, 等. 自拟复方鳖甲化纤方治疗尘肺病的临床分析[J]. 世界复合医学, 2020, 6(2): 150-152.
- [33] 郑登勇, 朱淑瑜, 吴强. 鳖甲煎丸对腹膜透析相关腹膜纤维化的影响及机制探讨[J]. 中国现代医生, 2020, 58(9): 32-35+193.
- [34] 刘清池, 马传宝, 李建英, 等. 鳖甲生血丸治疗原发性骨髓纤维化患者 120 例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(8): 677-680. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2014.08.014>
- [35] 吴维海, 袁炜, 李建英, 等. 鳖甲生血丸对骨髓纤维化大鼠作用机制的实验研究[J]. 河北中医, 2020, 42(1): 83-88+95+161.
- [36] Zen, Y. and Nakanuma, Y. (2011) Pathogenesis of IgG4-Related Disease. *Current Opinion in Rheumatology*, **23**, 114-118. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283412f4a>