

# 甲状腺疾病防治:重视甲状腺纤维化研究

魏军平 郑慧娟 魏 璠

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院内分泌科主任医师,教授,博士研究生导师。兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会候任主任委员、中华医学会内分泌分会中西医结合学组委员、北京中医药学会糖尿病专业委员会常务委员、北京中西医结合学会糖尿病专业委员会常务委员、中华医学会医疗鉴定专家库成员。首届中国中医科学院中青年名中医。长期从事中西医结合治疗糖尿病、甲状腺疾病临床研究。主持和参与世界卫生组织基金、国家自然科学基金等科研项目 23 项,获中国中西医结合学会科学技术奖、中华中医药学会科学技术奖、北京市科技进步奖等 9 项。发表科研学术论文 87 篇。培养博士、硕士研究生 23 名。

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.001

甲状腺纤维化是一个重要的病理生理过程,由于各种原因如持续性感染、自身免疫反应、化学刺激、辐射或机械损伤等刺激下,均可以出现纤维性改变。其特征是以组织的过度增生和肿大,滤泡间纤维性改变为特点,最终可导致结构破坏和功能减退<sup>[1]</sup>。在甲状腺的病理过程中,纤维化改变以甲状腺炎的某些类型表现相对突出,如桥本甲状腺炎纤维化亚型(fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis, FVHT)、Riedel's 甲状腺炎(Riedel's thyroiditis, RT)和亚急性肉芽肿性甲状腺炎,也可见于良性甲状腺肿(如非毒性甲状腺肿大)和恶性肿瘤。不少学者对甲状腺纤维化病理过程中参与的分子机制进行研究,可为进一步提出有效的干预靶点奠定基础。

## 一、microRNA 与甲状腺疾病

microRNA(miRNA)是一类长约 22~28 个核苷酸的非编码单链 RNA,可作用于靶基因促使降解或抑制转录,故对基因调控中发挥重要的负性调控作用,参与细胞的增殖与凋亡、细胞分化、免疫、应激反应、代谢和细胞信号通路等众多生物学过程<sup>[2]</sup>。现已明确,在实体瘤、免疫反应过程和纤维化疾病中鉴定出 miRNAs 有大量差异表达。miRNAs 通过多种信号通路对靶基因的调控,参与调节多种纤维化的形成。miRNA-26 可通过干扰 Lin28B/let-7d 轴抑制而上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transi-

tion, EMT),有望成为肺间质纤维化的潜在治疗靶标<sup>[3]</sup>。miR-144 可通过调节 TGF- $\beta$ 1 激活参与肝纤维化形成中肝星状细胞的,而肝星状细胞中 miRNA-126 的上调可通过 NF- $\kappa$ B 通路参与肝纤维化病理过程<sup>[4]</sup>。随着 miRNA 基因芯片技术的应用及临床应用领域的结合,将纤维化病变组织与正常组织对比,寻找特异性下调或上调 miRNA,找出差异性表达的 miRNA,可能成为早期诊断的检测指标和疾病诊断的生物学标志物<sup>[5]</sup>。

目前越来越多的研究显示,miRNAs 在甲状腺自身免疫性疾病的发生中起着关键作用<sup>[6]</sup>。有学者报道,在甲状腺组织及 Graves'病患者中有 miRNA 异常调控,一些外周血单核细胞表达的一些特定 miRNA 可能作为 GD 治疗的靶点<sup>[7]</sup>。现已有研究表明一些组织特异的 miRNA 可以在血清中检测,在特定的组织表达后通过血液循环至靶器官,发挥类似激素样作用,达到细胞间信息传递的作用<sup>[8]</sup>。冯绍华等<sup>[9]</sup>研究所示,miRNAs 在甲状腺自身免疫性疾病患者血清中表达异常,为了探讨甲状腺功能是否与 miRNA 相关,笔者分析比较了 4 个 miRNA 与血清 TSH 水平的相关性。结果提示 miR-155 可能最早反应于血液中,作为监测甲状腺功能改变的潜在性标志物。刘通等<sup>[10]</sup>通过高碘诱发 NOD.H-2h4 小鼠建立自发性自身免疫性甲状腺炎(SAT)动物模型,观察此模型中 Th1 及 Th2 细胞的动态变化及甲状腺、脾脏等 miR-155 的动态改变,结果显示 Th1 细胞可能从参与 AIT 发展,且脾脏及甲状腺 miR-155 水平与 TgAb 效价及 Th1 细胞比例呈正相关,也提示了 miR-155 可能通过影响 Th1 细胞而作用于 AIT 的进展,其特异

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573961);首都卫生发展科研专项自主创新项目(首发 2014-2-4152);中央保健科研基金资助项目(w2013BJ45)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:郑慧娟,电子信箱:345835708@qq.com

性高表达与甲状腺特异性炎症反应相关。Tong 等<sup>[11]</sup>研究证实 miRNA-21 在甲状腺相关眼病的纤维化过程中胶原蛋白的产生发挥了重要作用,该作用是通过 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路调节的。以上研究提示在甲状腺疾病中存在特异性表达的 miRNAs,由此可以作为一种可靠的标志物在甲状腺疾病的防治和预后评估中给予指导。如目前已有数据支持 miRNA 基因表达标记作为甲状腺结节细针穿刺活检术中(FNAB)的一种诊断工具,提高诊断的精确性,弥补了 FNAB 诊断的不足<sup>[12]</sup>。

## 二、细胞因子与甲状腺纤维化

甲状腺在急性感染或自身免疫反应或机械损伤等刺激下,甲状腺损伤的细胞可被取代,这对保持甲状腺的结构和功能至关重要。但当反复或者慢性损伤下,促使一些炎症免疫因子聚集发挥致炎或抗炎影响,并发挥协同作用,这在甲状腺纤维化形成和进展中起着重要作用,以细胞外基质大量的沉积和重构为特点,破坏正常的组织结构,导致甲状腺功能紊乱。

通常认为 CD8<sup>+</sup>T 细胞通过细胞毒性损伤靶细胞,可能是诱导自身免疫性炎症发生的重要效应细胞。研究表明,激活的 CD8<sup>+</sup>T 细胞诱导缺乏 CD4<sup>+</sup>T 细胞而患有 IFN- $\gamma$ (-/-) NOD.H-2h4 严重联合免疫缺陷(SCID)老鼠的甲状腺上皮细胞增生、增殖及纤维化<sup>[13]</sup>。与提纯后的 CD8<sup>+</sup>T 细胞诱导甲状腺细胞增殖的能力相比,CD4<sup>+</sup>T 细胞或 CD8<sup>+</sup>T 细胞去除脾细胞在 SCID 受体中只产生了轻微的甲状腺损害。因为脾脏和甲状腺中的 T 细胞大量产生肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),而 TNF- $\alpha$  可诱导体外培养的甲状腺细胞增殖,同时抗 TNF- $\alpha$  可抑制脾细胞 IFN- $\gamma$ (-/-) SCID 受体的甲状腺上皮细胞增生,且在用 DBA/1 小鼠诱导的肉芽肿性实验性自身免疫性甲状腺炎(G-EAT)模型中,在给予 TNF- $\alpha$  抗体治疗 19 天时明显降低如 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17 等促炎症纤维化形成分子,使炎症减轻和消散,降低纤维化发生<sup>[14,15]</sup>。提示靶向 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 TNF- $\alpha$  可能对治疗上皮细胞增生和纤维化改变有良好的效果。

CD40-CD40L 分子是 TNF 及其受体超家族中一对重要的共刺激分子。其表达可作用于自身免疫损伤介导的靶组织中。Kayes 等<sup>[16]</sup>采用 IFN- $\gamma$ -/- NOD.H-2h4 小鼠诱发实验性自身免疫性甲状腺炎(SAT)模型,可见 SAT 甲状腺上皮细胞表面 CD40 分子表达增加,表现为甲状腺广泛增生、血清 T<sub>4</sub> 水平下降,伴发纤维化改变。结果显示拮抗 CD40 分子后,

通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号引起自身反应性 T 细胞发生凋亡,抑制自身免疫反应的持续和迁延,从而改善甲状腺上皮细胞体外增殖。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是组成间质和上皮血管中基质的不溶性结构成分,主要有胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖和糖蛋白等。ECM 可影响细胞分化、增殖、黏附、形态发生和表型表达等生物学过程。EMT 是上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,在胚胎发育、慢性炎症、组织重建和多种纤维化疾病中发挥着重要作用,其主要的特征有细胞黏附分子(如 E-钙黏蛋白)表达的减少、细胞角蛋白表达下调而转化为波形蛋白(vimentin)为主的细胞骨架等<sup>[17]</sup>。甲状腺慢性炎症所致炎症细胞因子的聚集,当急性因素刺激下(如情绪、外伤等)甲状腺滤泡间质中有 ECM 大量沉积,促使炎症包围,有利于早期恢复。当甲状腺发生不可逆的纤维化之前因素得以消除,则纤维化组分降解,使甲状腺结构逐渐恢复正常。然当刺激因素持续存在时,滤泡细胞转化为上皮间充质细胞增生明显,ECM 合成堆积,尤其是 I 和 II 型胶原蛋白以及纤维黏连蛋白增多,则甲状腺会出现纤维化改变,提示 ECM 在早期自身免疫性甲状腺炎中即出现。但早期并不出现临床表现,甚则实验室指标不易见。除了有学者对 miRNA 通过调节 EMT 促使纤维化形成过程中参与的细胞学分子基础进行探究外,近年来研究比较多的是 TGF- $\beta$ 1 参与调节 EMT,增加 ECM 的合成,促进组织纤维化的形成,其中在肾、肺、肝等纤维化中均有报道<sup>[18]</sup>。

为了进一步探究甲状腺纤维化发生的早期变化以及 EMT 在甲状腺间质发生纤维化过程中的作用,汕头大学研究人员为探究 EMT 在甲状腺间质发生纤维化过程中的作用,收集了 101 例桥本甲状腺炎病变标本,利用免疫组化技术和胶原纤维染色技术,结果证实了 TGF- $\beta$ 1 调节 EMT 促使 HT 组滤泡间质纤维化的发生<sup>[19]</sup>。另有研究对受辐射所致纤维性病变的 FRTL-5 小鼠进行检测,发现随着照射次数的增加及电力的增强,逐渐出现 ECM 积聚,同时发现 pKC 亚型、整合素、纤维蛋白连接素、层粘连蛋白和胶原蛋白等表达也相应增加( $P < 0.05$ )。提示 pKC 信号转导通路在辐射所致甲状腺纤维化改变中起到促进作用<sup>[20]</sup>。

## 三、IgG4 相关性甲状腺疾病

近几年,随着对多脏器纤维化疾病的重视,不少

研究者开始将甲状腺纤维化改变与免疫球蛋白 G4 相关性疾病 (IgG4 - RD) 相结合加以研究。IgG4 - RD 是一类与 IgG4 淋巴细胞密切相关的慢性炎症性疾病,以组织内 IgG4<sup>+</sup> 浆细胞浸润、间质纤维化及血清 IgG4 升高等为特征,可累及全身各个系统<sup>[21]</sup>。Raess 等<sup>[22]</sup>认为 IgG4 HT 是 HT 的一种纤维化表型,患者甲状腺质地坚硬,增多迅速,有严重的压迫症状,甲状腺功能减退明显,病理学上可见甲状腺实质组织被纤维组织取代。因此,不少研究者指出,纤维化型可能是 HT 的晚期阶段。但 Takeshima 等<sup>[23]</sup>指出 HT 经过病情的进展逐渐会保持相对稳定,而且进展为纤维化的发生率并不高,因此认为纤维化型并不是 HT 的晚期表现。但也有研究人员认为重度纤维化型 HT 可能是 IgG4 浸润所致炎症反应的晚期表现,即 IgG4 相关性 HT 是一种早期纤维化表现,早期检测血清 IgG4 水平,能够早期发现这个阶段并及早开始糖皮质激素治疗,可有效延缓纤维化过程、改善甲状腺功能。提示纤维化型 HT 与 IgG4 相关性 HT 具有类似病理表现,但病理性质不同。

还有一类以侵袭性炎症纤维化过程为特征的自身免疫性慢性甲状腺炎,又称 RT。最初在 1960 年与多灶性系统性纤维化联系在一起,但直到 2009 年 RT 才与 IgG4 - RD 联系在一起。其临床多表现为单发硬质结节,常伴有局部压迫症状、炎症表现及低钙血症。病理学特征是甲状腺结构破坏,被大量纤维组织所取代,肉眼可见受累区域呈纤维化改变。针对甲状腺纤维化病变这一相似的形态学特征,有研究者对 RT 与 IgG4 - RSD 之间的相关性进行研究,对于伴有 IgG4<sup>+</sup> 浆细胞,伴或不伴有血清 IgG4 水平升高的 RT 患者,可能是 IgG4 - RSD 潜在的临床表现。然而,具体诊断仍需根据免疫组织化学检测等。同样一项来自意大利解剖病理学系的研究报道了 55 例临床中诊断不明确的甲状腺实体,通过收集从 1989 年 1 月 ~ 2009 年 12 月时间内符合多灶性纤维化甲状腺炎特征的病例进行观察,发现这些甲状腺标本有一个共同的变化是病灶区域的纤维化改变,病理发现有多种星状纤维化病灶与周围滤泡的反应性变异有关<sup>[24]</sup>。

不论是哪一类型,它们具有类似的病理表现,因此在诊断时,当紧密结合临床与病理给予综合诊断。对于糖皮质激素治疗主要判断受累脏器的病变时期,处于早期的炎症反应期对激素治疗较好,而已经形成纤维化患者,治疗效果不佳。有研究者提出应用环磷酰胺、利妥昔单抗、硼替佐米等针对病理阶段干预治

疗,取得了一定的效果。目前多脏器纤维化疾病的中医药防治,已经成为中西医结合延缓疾病进展的临床应用和研究领域之一,有报道称中医药干预肾纤维化 MAPK 相关信号通路的研究目前已经取得了一定的成果<sup>[25]</sup>。另有研究显示中药黄芪多糖可能通过调节 TGF -  $\beta$ 1/Smads 信号通路对实验性大鼠肝纤维化有显著的干预作用以及采用中医药异病同治甲状腺结节、乳腺增生、子宫肌瘤并发者<sup>[26,27]</sup>。可见,脏器纤维化的防治,应充分发挥中医药多途径、多层次、多靶点的治疗特点及优势。

#### 四、展 望

甲状腺纤维化是多种病因导致甲状腺功能低下的共同病理基础,故应当重视甲状腺纤维化的早期发现。但纤维化形成机制是一个受多种细胞因子和信号通路调控的复杂过程,尚需关注信号通路之间的相互调节作用。随着多脏器纤维化发生率的增加,重视细胞之间及细胞外基质和细胞之间交叉对话在纤维化中的作用,了解纤维化易感因素、膳食结构、代谢特征及其他环境因素的影响。随着体内外实验研究的不断深入,寻找甲状腺早期发生纤维化的特异性标志物,从新的切入点靶向寻找抗纤维化的干预分子,及早给予干预措施,同时充分发挥中医药、中西医结合在抗纤维化方面的作用,共同为甲状腺疾病的防治做出贡献。

#### 参考文献

- 1 Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: a review [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(1): FE01 - FE03
- 2 Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels [J]. Nature, 2010, 466(7308): 835 - 840
- 3 Liang H, Liu S, Yang C, et al. miR - 26a suppresses EMT by disrupting the Lin28B/let - 7d axis: potential cross - talks among miRNAs in IPF [J]. Mol Med, 2016, 3: 1 - 11
- 4 Liu Z, Yi J, Ye R, et al. miR - 144 regulates transforming growth factor -  $\beta$ 1 induced hepatic stellate cell activation in human fibrotic liver [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4): 3994 - 4000
- 5 Roderburg C, Luedde T. Circulating microRNAs as markers of liver inflammation, fibrosis and cancer [J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1434 - 1437
- 6 Pauley KM, Cha S, Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases [J]. J Autoimmun, 2009, 34(32): 189 - 194
- 7 Bernecker C, Lenz L, Ostapczuk MS, et al. MicroRNAs miR - 146a1, miR - 155 - 2, and miR - 200a1 are regulated in autoimmune thyroid diseases [J]. Thyroid, 2012, 22(12): 1294 - 1295

(下转第 39 页)

术中患者不需行胆总管切开探查,术后也不需放置 T 管引流,从而避免了患者放置 T 管而引起的胆瘘、瘘道愈合不良等并发症;④术后胆总管再发狭窄的可能性降低,减少患者术后再发率,即使再发,仍可行内镜下 ERCP 取石,避免再次行外科手术。总之,内镜联合腹腔镜微创手术治疗,具有创伤小、术后恢复较快、并发症少、术后结石残留率及复发率低等优点,值得进一步推广。

### 参考文献

- 李兆申. 高级消化内镜:ERCP[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2010:71
- 黄志强. 当今胆道外科的发展与方向[J]. 中华现代普通外科进展, 2007, 10(2): 93-95
- Elgeidie AA, Elebidy GK, Naeem YM. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones[J]. Surg Endosc, 2011, 25(4): 1230-1237
- Parra - Membrives P, Diaz - Gomez D, Vilegas - Portero R, et al. Appropriate management of common bile duct stones: A RAND corporation/UCLA appropriateness method statistical analysis[J]. Surg Endosc, 2010, 24(5): 1187-1194
- Zhang WJ, Xu GF, Huang Q, et al. Treatment of gallbladder stone with common bile duct stones in the laparoscopic era[J]. BMC Surgery, 2015, 15(7): 1471-1477
- 胡冰. ERCP 临床诊疗图解[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社, 2010:274
- 程利民, 张国志, 刘洋, 等. 腹腔镜手术治疗胆囊肿结石合并胆总管结石的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(5): 809-812
- Topal B, Vromman K, Aerts R, et al. Hospital cost categories of one - stage versus two - stage management of common bile duct stones[J]. Surg Endosc, 2010, 24(2): 413-416
- Kuo VC, Tarnasky PR. Endoscopic management of acute biliary pancreatitis[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2013, 23(4): 749-768
- 中华医学会消化内镜分会 ERCP 学组. ERCP 诊治指南(2010 版)[J]. 中华消化内镜杂志, 2010, 27(3): 113-118
- Bansal VK, Misra MC, Rajan K, et al. Single - stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two - stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial[J]. Surg Endosc, 2014, 28(3): 875-885
- Jorba Martin R, Ramirez Maldonado E, Fabregat Prous J, et al. Minimising hospital costs in the treatment of bile duct calculi: a comparison study[J]. Cir Esp, 2012, 90(5): 310-317
- 刘伟, 郑军, 赵延春. 腹腔镜联合胆道镜微创手术与开腹手术治疗胆囊肿结石合并胆总管结石的疗效比较[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(12): 2359-2361
- 张乐, 白月奎, 欧云崧. 腹腔镜胆囊肿切除胆道探查术治疗胆囊肿结石合并胆总管结石的临床观察[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(8): 1141-1143
- Koc B, Karahan S, Adas G, et al. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study[J]. Am J Surg, 2013, 20(6): 457-463
- 李友佳, 张瑛华, 王卫东, 等. ERCP/EST 联合择期腹腔镜胆囊肿切除术治疗老年胆囊肿多发结石合并胆总管结石急性发作的临床研究[J]. 中国老年学杂志, 2005, 7(25): 776-777
- (收稿日期: 2015-11-13)
- (修回日期: 2015-11-30)
- (上接第 3 页)
- Cortez MA, Bueso Ramos C, Ferdin J, et al. MicroRNAs in body fluids - the mix of hormones and biomarkers[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(8): 467-477
- 冯绍华, 邢双, 杨立顺. 血清 microRNA 在自身免疫性甲状腺疾病中的潜在诊断价值[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(8): 687-691
- 刘通, 于振乾, 邹红锦. MicroRNA - 155 在碘致 NOD. H - 2h4 小鼠自身免疫性甲状腺炎发病中的变化研究[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(7): 936-941
- Tong BD, Xiao MY, Zeng JX, et al. MiRNA - 21 promotes fibrosis in orbital fibroblasts from thyroid - associated ophthalmopathy[J]. Molecular Vision, 2015, 21: 324-334
- Mazeh H. MicroRNA as a diagnostic tool in fine - needle aspiration biopsy of thyroid nodules[J]. Oncologist, 2012, 17(8): 1032-1038
- Yu SG, Fang YJ, Sharav T, et al. CD8<sup>+</sup> T cells induce thyroid epithelial cell hyperplasia and fibrosis[J]. J Immunol, 2011, 186(4): 2655-2662
- Chen K, Wei YZ, Sharp GS, et al. Decreasing TNF $\alpha$  results in less fibrosis and earlier resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis[J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(1): 306-314
- Chen K, Wei YZ, Sharp GC, et al. Balance of proliferation and cell death between thyrocytes and myofibroblasts regulates thyroid fibrosis in granulomatous experimental autoimmune thyroiditis (G - EAT)[J]. J Leukoc Biol, 2005, 77(2): 166-172
- Kayes T, Fang YJ, Yu G, et al. Agonistic anti - CD40 induces thyrocyte proliferation and promotes thyroid autoimmunity by increasing CD40 expression on thyroid epithelial cells[J]. J Immunol, 2013, 190(8): 3928-3938
- Baiocchini A, Montaldo C, Conigliaro A, et al. Extracellular matrix molecular remodeling in human liver fibrosis evolution[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151736
- Abba ML, Patil N, Leupold JH, et al. MicroRNA regulation of epithelial to mesenchymal transition[J]. J Clin Med, 2016, 14, 5(1): E8
- 谢夏. 上皮间充质转化相关标记物在桥本甲状腺炎中的表达及意义[D]. 汕头: 汕头大学, 2012
- Pinal RP, Virginia S. pKC modulates integrin expression that contributes to fibrotic changes in irradiated thyroid tissue[J]. In Vivo, 2015, 29: 177-188
- Deshpande V, Zen Y, Chan J K, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4 - related disease[J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1181-1192
- Raess PW, Habashi A, El Rassi E, et al. Overlapping morphologic and immunohistochemical features of hashimoto thyroiditis and IgG4 - related thyroid disease[J]. Endocr Pathol, 2015, 26(2): 170-177
- Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H. Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels[J]. Endocr J, 2015, 62(8): 711-717
- Giovanni F, Juan R. Multifocal fibrosing thyroiditis report of 55 cases of a poorly recognized entity[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39: 416-424
- 姚兰, 李均. 肾纤维化 MAPK 相关信号通路及中医药干预的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2431-2433
- 黄进, 张晨, 詹菲, 等. 黄芪多糖对肝纤维化大鼠 TGF -  $\beta$ 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2184-2186
- 王秋虹, 王师蓓, 易永鑫. 林兰教授异病同治甲状腺结节、乳腺增生、子宫肌瘤[J]. 长春中医药大学, 2015, 31(1): 55-57
- (收稿日期: 2016-03-25)
- (修回日期: 2016-03-31)