

参芪扶正注射液联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝纤维化临床研究

高爱苹 王福川

摘要 **目的** 观察参芪扶正注射液联合还原型谷胱甘肽对酒精性肝纤维化患者肝功能、肝纤维化指标及金属蛋白酶组织抑制剂 1 (tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1)、转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1) 表达的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月~2017 年 1 月在笔者医院中医内科收治的 70 例酒精性肝纤维化患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组 35 例。对照组采用还原型谷胱甘肽治疗, 治疗组采用还原型谷胱甘肽联合参芪扶正注射液治疗, 两组均治疗 2 周。比较两组治疗前、治疗 2 周后肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)]、肝纤维化指标[透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原 (type III procollagen, PCⅢ)、Ⅳ型胶原 (type IV collagen, IV-C)、人层粘连蛋白 (human laminin, LN)]、TIMP-1、TGF- β 1 的变化情况, 并比较两组临床疗效。**结果** 治疗 2 周后, 治疗组 ALT、AST、TBIL、HA、PCⅢ、IV-C、LN、TIMP-1、TGF- β 1 水平及总有效率与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 参芪扶正注射液联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝纤维化, 能够抑制患者肝纤维化相关指标以及血清 TIMP-1 和 TGF- β 1 表达, 改善患者肝功能, 有助于抑制肝纤维化进展, 促进肝纤维逆转。

关键词 酒精性肝纤维化 参芪扶正注射液 还原型谷胱甘肽 肝功能 肝纤维化指标

中图分类号 R575.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.014

Clinical Study of Shenqi Fuzheng Injection Combined with Reduced Glutathione in Treatment with Alcoholic Liver Fibrosis. Gao Aiping, Wang Fuchuan. Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract **Objective** To observe the effects of Shenqi Fuzheng injection combined with reduced glutathione on seventy liver function, liver fibrosis indexes and expression of serum TIMP-1 and TGF- β 1 in patients with alcoholic liver fibrosis. **Methods** 70 patients with alcoholic liver fibrosis admitted in our hospital between January 2017 and January 2016 were randomly divided into the control group and the treatment group, with 35 cases in each group. The control group was treated with reduced glutathione, and the treatment group was treated with reduced glutathione combined with Shenqi Fuzheng injection. After treated for 2 weeks, the liver function index (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin), liver fibrosis index (hyaluronic acid, procollagen V collagen, Human laminin), the content of serum TIMP-1, TGF- β of the two groups were compared before and after treatment. **Results** After 2 weeks treatment, the levels of ALT, AST, TBIL, HA, PCⅢ, IV-C, LN, TIMP-1 and TGF- β 1 and total effective rates of the treatment group were significantly different from those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of Shenqi Fuzheng injection combined with reduced glutathione in treatment of alcoholic liver fibrosis can inhibit liver fibrosis related indicators and the expression of serum TIMP-1 and TGF- β 1, improve liver function, and inhibit liver fibrosis progression and promote hepatic fibrosis.

Key words Alcoholic liver fibrosis; Shenqi Fuzheng injection; Reduced glutathione; Liver function; Index of liver fibrosis

酒精性肝纤维化 (alcoholic hepatic fibrosis, AHF) 是指由于长期过度饮酒引起的肝脏炎症或肝脏组织损伤后修复过程中的代偿反应。AHF 是多种慢性肝病进展为肝硬化的重要环节, 临床以细胞外基质

(extracellular matrix, ECM) 过量沉积于肝脏内为主要病理特征^[1]。近年来, 由酒精导致的肝损害发生率在我国呈逐年增加的趋势, 酒精已经成为继病毒性肝炎引起肝损害的第二大病因^[2]。由于 AHF 是各种慢性肝病进展为肝硬化甚至肝癌的必要环节, 因此在此阶段加强对患者进行救治对阻断病情发展、促进疾病转归具有十分重要的意义。目前, 西医针对 AHF 尚无特效方法治疗, 多以戒酒、营养支持和抗肝纤维化药物治疗为主^[3]。中医认为, AHF 的发生, 内因责

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81202691)

作者单位: 100069 首都医科大学附属北京佑安医院 (高爱苹); 100039 北京, 中国人民解放军第 302 医院青少年肝病诊疗与研究中心 (王福川)

通讯作者: 王福川, 电子信箱: houjibofa1985@126.com

之禀赋不足,外因责之脾肺失调,患者长期过度饮酒,酒毒湿热之邪作用于机体,导致肝脾功能失调。参芪扶正注射液是以党参和黄芪为主要成分,经现代技术提取制成的中药注射剂,具有益气扶正之功,主治脾肺气虚引起的懒言少语、神疲乏力之症^[4]。本研究采用随机对照的临床试验原则,通过观察参芪扶正注射液联合还原型谷胱甘肽治疗后,AHF 患者肝功能、肝纤维化指标及血清金属蛋白酶组织抑制剂 1(tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1)、转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- β , TGF- $\beta 1$)水平的变化,旨在探讨参芪扶正注射液治疗 AHF 的具体作用机制,以期为中医药治疗本病提供更多的依据。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2016 年 1 月~2017 年 1 月在笔者医院中医内科收治的 70 例 AHF 患者为研究对象,使用数字表法随机分为对照组和治疗组,每组 35 例。对照组男性 27 例,女性 8 例;患者年龄 29~67 岁,平均年龄 47.43 ± 5.08 岁;饮酒时间 7~28 年,平均饮酒时间 15.35 ± 5.53 年;日饮酒量:152~588ml,平均日饮酒量 261.28 ± 11.92 ml。治疗组男性 28 例,女性 7 例;患者年龄 30~68 岁,平均年龄 47.51 ± 5.12 岁;饮酒时间 7~30 年,平均饮酒时间 15.22 ± 5.51 年;日饮酒量:155~580ml,平均日饮酒量 260.20 ± 11.58 ml。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2. 纳入及排除标准:(1)西医诊断参照《酒精性肝病诊疗指南》对 AHF 的规定^[5]:饮酒史 > 10 年,折合乙醇量男性 > 40 g/d,女性 > 20 g/d;实验室检查显示肝功能异常,肝纤维化指标中至少有两项出现异常;腹部超声显示肝脏表面不规则,肝实质回声不均匀,脾脏大;伴有恶心、乏力、腹胀、食欲不振等症状。(2)中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6],辨证为肝郁脾虚、血瘀痰阻证:主症:胁肋胀痛、腹胀、便溏;次症:肢体麻木、神疲乏力、健忘、纳呆;舌脉:舌质黯淡、舌苔黄腻、舌边有齿痕,脉沉滑或涩或弦细。(3)患者年龄 20~70 岁。对本项临床研究了解充分,并签署知情同意书。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准。

3. 排除标准:(1)合并病毒性肝炎、淤胆性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝损害、肝肿瘤等其他肝脏疾病。(2)合并急性胰腺炎、胆管炎、消化道出血及全身性细菌感染。(3)合并心脏、脑、肺、肾脏、内分泌及血液系统等严重原发性系统性疾病。(4)合并

精神性疾病患者。

4. 治疗方法:对照组采用注射用还原型谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司,国药准字 H20067129)治疗,每次取 1.8g 加入 100ml 0.9% 生理盐水中,静脉滴注,每日 1 次。治疗组在对照组治疗基础上给予参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂,国药准字 Z19990065)治疗,静脉滴注,每次 250ml,每日 1 次。2 组均连续治疗 2 周。

5. 观察指标及方法:于治疗前、治疗 2 周后取空腹外周静脉血 5ml,以 2000r/min 离心 10min,取上清液,采用全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平,并采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(Type Ⅲ procollagen, PCⅢ)、Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen, IV-C)、人层粘连蛋白(human laminin, LN)、TIMP-1 及 TGF- $\beta 1$ 水平,均严格按照实际和说明书操作。

6. 疗效标准:(1)显效:临床症状、体征消失或显著缓解,超过两项肝纤维化指标降低 50% 以上,肝功能指标以及肝脏超声检测结果提示无异常。(2)有效:临床症状、体征得到改善,超过两项血清肝纤维化指标降低 40%,肝功能指标及肝脏超声检测结果较治疗前得到改善。(3)无效:临床症状、体征及各项观察指标无变化,甚至出现加重^[5]。总有效 = 显效 + 有效。

7. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料率的比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组临床疗效比较:治疗后,治疗组总有效率为 85.7%,显著高于对照组的 60.0%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	35	6(17.1)	15(42.9)	14(40.0)	21(60.0)
治疗组	35	11(31.4)	19(54.3)	5(14.3)	30(85.7)*

与对照组比较,* $P < 0.05$

2. 两组治疗前后肝功能指标比较:两组 ALT、AST、TBIL 水平与治疗前比较,差异无统计学意义

($P>0.05$);与治疗前比较,两组 ALT、AST、TBIL 水平在治疗 2 周后均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 2 周后,治疗组 ALT、AST、TBIL 水平较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

表 2 两组组治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	35	219.06 $\pm$ 24.17	86.32 $\pm$ 8.73 [*]	231.44 $\pm$ 26.07	73.96 $\pm$ 8.40 [*]	87.03 $\pm$ 9.82	43.26 $\pm$ 5.49 [*]
观察组	35	217.35 $\pm$ 23.62	45.35 $\pm$ 5.64 ^{*#}	230.18 $\pm$ 25.72	42.26 $\pm$ 5.39 ^{*#}	86.29 $\pm$ 9.77	24.81 $\pm$ 3.52 ^{*#}

与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗 2 周后比较,[#] $P<0.05$

3. 两组治疗前后肝纤维化指标比较:两组 HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组 HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN 水平在治疗 2 周后均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 2 周后,治疗组 HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN 水平较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

表 3 两组治疗前后肝纤维化指标比较 (μ g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	HA		PCⅢ		Ⅳ-C		LN	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	35	331.46 $\pm$ 30.83	175.35 $\pm$ 18.77 [*]	198.73 $\pm$ 20.52	164.26 $\pm$ 17.16 [*]	195.06 $\pm$ 21.41	162.94 $\pm$ 16.98 [*]	155.02 $\pm$ 16.68	139.45 $\pm$ 15.03 [*]
观察组	35	327.52 $\pm$ 28.72	142.39 $\pm$ 15.63 ^{*#}	196.36 $\pm$ 22.81	134.51 $\pm$ 14.55 ^{*#}	193.72 $\pm$ 20.87	131.74 $\pm$ 14.29 ^{*#}	153.83 $\pm$ 16.23	112.41 $\pm$ 12.36 ^{*#}

与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗 2 周后比较,[#] $P<0.05$

4. 两组治疗前后血清 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平比较:两组 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平在治疗 2 周后均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 2 周后,治疗组 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$,表 4)。

表 4 两组治疗前后血清 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TIMP-1(pg/ml)		TGF- β 1(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	195.83 $\pm$ 21.32	163.25 $\pm$ 17.49 [*]	162.94 $\pm$ 17.18	156.81 $\pm$ 16.62 [*]
观察组	35	197.29 $\pm$ 20.85	131.08 $\pm$ 14.33 ^{*#}	163.53 $\pm$ 17.41	145.22 $\pm$ 15.18 ^{*#}

与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗 2 周后比较,[#] $P<0.05$

讨 论

AHF 是肝脏对乙醇及乙醇代谢物所引起的肝损伤的一种创伤修复愈合反应,主要病理特征表现为 ECM 过度沉积或异常分布于肝脏组织内。统计数据表明,90% 的嗜酒人群可发生脂肪肝,其中约 30%~35% 的患者会进展为 AHF 甚至肝硬化^[7]。肝纤维化是酒精性肝病、药物性肝病、病毒性肝病等多种慢性肝病共同的病理过程,其形成涉及细胞因子、细胞基质、蛋白酶类等多个方面^[8,9]。现代医学研究证实,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化与增殖是 AHF 发病过程中的中心环节,激活后的 HSC 在功

能和表型方面发生改变,转变成肌成纤维细胞样细胞,并通过自分泌和旁分泌机制合成大量 ECM,而 ECM 中 I、Ⅲ型胶原成分正是构成肝纤维化的主要成分^[10,11]。此外,乙醇的代谢物乙醛在 AHF 的发病过程中也起着关键性的作用,其能够直接刺激 HSC 加倍产生 I、Ⅲ型胶原以及纤维连接蛋白,并能通过激活 HSC 内蛋白激酶 C 来提高胶原基因的表达水平,从而进一步加重 AHF 病情^[12]。由于肝纤维化是引起肝硬化的主要危险因素,病程一旦发展至肝硬化失代偿期,则病理过程不易被逆转。因此,应在肝纤维化形成的过程中给予及早诊断和治疗,以降低疾病

对患者身体的损害,改善临床预后。

还原型谷胱甘肽是由人体正常细胞自然合成的三肽,能够有效促进脂肪、糖类和蛋白质代谢,并在体内细胞的代谢过程中发挥着重要的作用^[13]。还原型谷胱甘肽治疗 AHF 的作用机制主要是抑制乙醛和氧自由基结合,对抗肝脏组织内氧化物产生和甘油三酯大量堆积,并能有效预防酒精引起的肝脏细胞变性、坏死以及肝纤维化等功能性损伤^[14]。目前,西医在治疗 AHF 方面尚缺乏疗效十分确切的治疗方案,而中医依靠辨证论治和整体观念的治疗原则在本病的治疗中取得了确切的疗效。AHF 归属中医“酒癖”范畴,中医认为本病的主要原因为嗜酒无度,病理关键为正气虚弱、肝郁脾虚、血瘀成积,治疗应以扶正固本、益气补虚为主要原则。参芪扶正注射液是以党参和黄芪两种中药为主要原料,经现代技术提取、研制而成的中药注射剂,其中党参具有健脾益肺、补中益气之功;黄芪具有益气固表、脱毒生肌之功。二药相互配伍,共奏扶正固本、益气补虚之功。现代药理学研究表明,党参具有抗炎、抗缺氧、抗应激、增强机体免疫力以及修复机体部分损伤的作用^[15];黄芪能够通过增强谷胱甘肽过氧化物酶活性、激活解毒酶系来对肝细胞产生保护作用,黄芪黄酮具有诱导肝癌细胞线粒体死亡的重要作用^[16,17]。孙屹峰等^[18]研究表明,参芪扶正注射液能够通过对抗脂质过氧化、增强机体抗氧化能力、抑制 NF- κ B 活化以及下调结缔组织生长因子的表达水平来发挥抗肝纤维化的作用。

TGF- β 1 在促进肝纤维化形成的过程中具有重要的作用,是目前临床已知的致肝纤维化最重要的细胞因子之一,当 TGF- β 1 在局部损伤组织中的表达水平显著上升时,能够激活 HSC,促进 ECM 形成,诱导肝细胞凋亡,因此,TGF- β 1 水平能够有效反映肝纤维化病情的严重程度^[19]。ECM 的代谢过程由基质金属蛋白酶(MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)相互调节来完成,具体指 MMPs 能够促进 ECM 降解,TIMPs 则通过抑制 MMPs 来阻止 ECM 降解。研究发现,肝纤维化患者肝组织中的 MMPs 水平与正常人比较,差异无统计学意义,但 TIMP-1 表达水平在肝纤维化形成过程中会出现显著上升,是导致 ECM 大量沉积的重要原因。由此可见,TIMP-1 和 TGF- β 1 与肝纤维化的发生和发展具有十分密切的关系。本次研究中,两组治疗后 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平均较本组治疗前降低,且治疗组 TIMP-1 和 TGF- β 1 水平均低于对照组,提示参芪扶正注射液

联合还原型谷胱甘肽治疗能够有效抑制 AHF 患者 TIMP-1 和 TGF- β 1 细胞因子释放,有利于阻止肝纤维化病程进展,促进肝脏恢复。

HA 是基质的重要成分之一,其在肝脏内皮细胞中进行分解,能够有效反应肝纤维化进程;PCIII 能反应肝脏内 III 型胶原的合成情况,其表达水平随肝纤维化进程而表现出逐渐升高的趋势;IV-C 是血管基底膜的主要成分之一,当患者出现肝纤维倾向时,IV-C 表达水平会出现升高趋势;LN 是细胞外间质中非胶原性结构蛋白的一种,与 IV 型胶原结合后形成内皮基膜,诱导肝纤维化形成。因此,HA、PC III、IV-C、LN4 项指标均为临床观测肝纤维化程度的重要指标^[20]。本研究中,两组治疗后 HA、PC III、IV-C、LN 水平均较本组治疗前降低,且治疗组降低程度更明显,表明参芪扶正注射液联合还原型谷胱甘肽治疗能够显著降低 HA、PC III、IV-C、LN 水平,抑制肝纤维化病程进展。血清 ALT、AST、TBIL 是重要的肝功能指标,本次研究中,两组治疗后 ALT、AST、TBIL 水平均较本组治疗前降低,且治疗组降低程度更明显,且治疗组总有效率 85.7%,显著高于对照组的 60.0%,表明参芪扶正注射液联合还原型谷胱甘肽治疗能够显著提高临床疗效,改善患者肝功能。

综上所述,参芪扶正注射液联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝纤维化,能够抑制患者肝纤维相关指标以及血清 TIMP-1 和 TGF- β 1 表达,改善患者肝功能,有助于抑制肝纤维化进展,促进肝纤维化逆转。

参考文献

- 1 梁扩寰,李绍白. 肝脏病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:768
- 2 谢激扬. 四逆散加减对酒精性肝纤维化患者 TGF- β 、肝纤维化指标及肝功能指标的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(3): 748-751
- 3 叶霞,程瑞. 酒精性肝纤维化中西医研究及治疗进展[J]. 光明中医,2018,33(6):898-901
- 4 廖巧,邢蓉. 参芪扶正注射液的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国药房,2016,27(24):3455-3456
- 5 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(3): 167-170
- 6 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:172-174
- 7 Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease[J]. World J Gastroenterol,2015,21(39):11044-11052
- 8 张孝盈,余余强. 肝纤维化影响因素的研究进展[J]. 医学综述, 2018,24(6):1062-1066

(下转第 65 页)

参考文献

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projection of mortality and disability by cause 1990 – 2020; Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 1997, 349: 1498 – 1504
- 2 隋辉, 陈伟伟, 王文. 《中国心血管病报告 2015》而要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2016, 21: 259 – 261
- 3 Xu R, Greening DW, Simpson RJ, *et al.* Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application [J]. Clin Invest, 2016, 126(4): 1152 – 1162
- 4 Tsuyoshi Ni, Toshio I, Takashi A, *et al.* microRNAs and Cardiovascular Diseases [J]. Bio Med Res Int, 2015, 2015: 1 – 14
- 5 Nomura S, Shimizu M. Clinical significance of procoagulant microparticles [J]. Intensive Care, 2015, 3(1): 2
- 6 Barteneva NS, Fasler – Kan E, Bernimoulin M, *et al.* Circulating microparticles: square the circle [J]. BMC Cell Biol, 2013: 14 – 23
- 7 Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, *et al.* Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease [J]. Endocrinol, 2016, 228(2): R57 – 71
- 8 Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, Krämer – Albers EM. Extracellular vesicles as mediators of neuron – glia communication. Front Cell [J]. Neurosci, 2013, 30(7): 182
- 9 Basso M, Bonetto V. Extracellular vesicles and a novel form of communication in the brain [J]. Front Neurosci, 2016, 10: 127
- 10 Verma M, Lam TK, Hebert E, *et al.* Extracellular vesicles: potential applications in cancer diagnosis, prognosis, and epidemiology [J]. BMC Clin Pathol, 2015, 15: 6
- 11 袁玉娟, 穆叶赛, 尼加提. 急性冠脉综合征发生与外周血红细胞源微粒致血栓活性的关系研究 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(6): 55 – 58
- 12 Ni jiati · Mu yesai, Si mayi · A muti, Li GQ. Plasma levels of red blood cell microparticles in Xinjiang Uygur patients with Acute coronary syndrome [J]. Heart J, 2013, 303: 992 – 1004
- 13 Ni jiati · Mu yesai, Guo YH, Zulihumaer Abudurehman, *et al.* Relationship between the level of circulating endothelial micro – particles in the blood and blood lipid content in uyghur and Han patients with

- acute coronary syndrome [J]. Clin Lab, 2015, 60(8): 1071 – 1075
- 14 Ni Mu ye sai, Li GQ, Yang YJ, *et al.* Association between onset of acute coronary syndrome and thrombogenic activity induced by peripheral red blood cell – derived microparticles [J]. Accept Clin Lab, 2015, 23: 381 – 390
- 15 Muyesai N, Abulajiang S, Adeljiang T, *et al.* Clinical and experimental analysis of platelet micro particles [J]. Induc Thromb Coron Stent. Clin Lab, 2016, 62(9): 1619 – 1624
- 16 Wei R, Li G, Seymour AB. Multiplexed, quantitative, and targeted metabolite profiling by LC – MS/MS [J]. Methods Mol Biol, 2014, 1198: 171 – 199
- 17 Miso N, Youngae J, Do HR, *et al.* Metabolomics – driven approach reveals metabolic responses and mechanisms in the rat heart following myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 239 – 246
- 18 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2014, 129: e28 – 292
- 19 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, *et al.* Third universal definition of myocardial infarction [J]. Am Coll Cardiol, 2012, 60: 1581 – 1598
- 20 吴焕玲, 范刚. 微颗粒在调节血管功能中的作用及意义 [J]. 中国微循环杂志, 2006, 10(4): 301 – 303
- 21 Jansen F, Yang X, Hoelscher M, *et al.* Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA – 126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose – damaged endothelial microparticles [J]. Circulation, 2013, 128(18): 2026 – 2038
- 22 Lannan KL, Sahler J, Kim N, *et al.* Breaking the mold: transcription factors in the anucleate platelet and platelet – derived microparticles [J]. Fron Immunol, 2015, 6(48): 1 – 16
- 23 Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM *et al.* Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease [J]. J Endocrinol, 2016, 228(2): 57 – 71

(收稿日期: 2017 – 08 – 17)

(修回日期: 2017 – 09 – 29)

(上接第 58 页)

- 9 张艳芳, 黄晶. 酒精性肝纤维化的血清标志物研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(3): 623 – 626
- 10 Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches [J]. J Biol Interact, 2011, 193(3): 225 – 231
- 11 高强, 李旭光, 樊莉, 等. 肝纤维化发病机制的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2780 – 2785, 2677
- 12 王小莲, 吴江锋, 冯罡. 酒精性肝纤维化发生机制的研究进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 464 – 466
- 13 胡敏, 陈巍, 梅万甜. 还原型谷胱甘肽联合异甘草酸镁对酒精性肝炎患者肝功能指标的影响 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(21): 3193 – 3194
- 14 陶军跃. 还原型谷胱甘肽对酒精性肝纤维化的保护作用 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(27): 23 – 24

- 15 李晓峰. 党参的化学成分及药理作用研究概况 [J]. 中国乡村医药杂志, 2014, 21(21): 83 – 84
- 16 孙政华, 邵晶, 郭玫. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(25): 22 – 25
- 17 刘爽. 黄芪药理作用的研究进展 [J]. 北方药学, 2015, 12(12): 95 – 96
- 18 孙屹峰, 郭李柯, 秦咏梅, 等. 参芪扶正注射液对酒精性肝纤维化大鼠 ROS、SOD、LPO、NF – κ B 及 CTGF mRNA 表达的干预作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(16): 1463 – 1467
- 19 曾智江, 彭强. 转化生长因子 – β 1 在肝纤维化中的作用 [J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24(2): 155 – 158
- 20 熊钻, 梅玉峰, 王春阳, 等. 透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白对肝硬化的诊断价值分析 [J]. 中国处方药, 2018, 16(1): 137 – 138

(收稿日期: 2018 – 04 – 26)

(修回日期: 2018 – 05 – 22)