

益肝化湿饮对乙肝肝纤维化患者 T 淋巴细胞亚群的影响

高志远¹ 何新颖² 许迪¹ 祁月英¹ 徐湘江¹

[摘要] 目的:探讨益肝化湿饮联合恩替卡韦对乙肝肝纤维化患者 T 淋巴细胞亚群的影响。方法:将 118 例乙肝肝纤维化患者随机分为对照组(60 例)和治疗组(58 例)。对照组采用恩替卡韦等常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用益肝化湿饮治疗。24 周为 1 个治疗周期,观察两组患者的 T 淋巴细胞亚群、中医证候、肝功能、肝纤维化指标的变化。结果:经过 24 周治疗,治疗组的有效率为 87.93%,对照组为 71.67%,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均较治疗前升高,治疗组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 的升高优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的肝纤维化指标均较治疗前降低(均 $P < 0.05$),治疗组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:益肝化湿饮可延缓乙肝肝纤维化的进展,其作用机制可能与调控 T 淋巴细胞亚群有关。

[关键词] 慢性乙型肝炎;T 淋巴细胞亚群;肝纤维化;益肝化湿饮

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.15

[中图分类号] R512.62 [文献标志码] A

Influence of Yigan Huashi Decoction on T lymphocyte subsets in patients with hepatitis B liver fibrosis

GAO Zhiyuan¹ HE Xinying² XU Di¹ QI Yueying¹ XU Xiangjiang¹

(¹Department of Spleen, Stomach, and Liver Diseases, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Cangzhou, Hebei, 061000, China; ²Department of Radiochemotherapy, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine)

Corresponding author: GAO Zhiyuan, E-mail: gzycrystal@126.com

Abstract Objective: To explore the effect of Yigan Huashi Decoction combined with entecavir on T lymphocyte subsets in patients with hepatitis B liver fibrosis. **Methods:** One hundred and eighteen patients with hepatitis B liver fibrosis were randomly divided into control group(60 cases) and treatment group(58 cases). The control group was given routine treatment and the treatment group received Yigan Huashi Decoction on the basis of the control group. The course of treatment was 24 weeks. The T lymphocyte subsets, symptom scores, liver function and liver fibrosis indexes were compared for both groups, before and after treatment. **Results:** After 24 weeks' treatment, the total effective rate was 87.93% in the treatment group, which was better than that 71.67% in the control group. The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were obviously increased compared with treatment before and the $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ of the treatment group was higher than the control group($P < 0.05$). The liver fibrosis indexes were decreased compared with treatment before. The treatment group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). **Conclusion:** Yigan Huashi Decoction can delay the progression of hepatic fibrosis. The mechanism may be related to regulating the level of T lymphocyte subsets.

Key words chronic hepatitis B; T lymphocyte subsets; liver fibrosis; Yigan Huashi Decoction

乙肝病毒属于嗜肝双链 DNA 病毒,在我国流行广泛,目前我国的慢性乙肝患者为 2 000 万~3 000 万例^[1]。病毒感染者常逐渐进展为慢性乙肝-肝纤维化-肝硬化-肝癌,给患者及社会都造成严重影响。肝纤维化是整个疾病过程的中间环节,由肝纤维化进展为肝硬化需要较长时间,早期干预可逆转肝纤维化^[2]。

肝纤维化的产生有多种原因,其中免疫细胞及其产生的细胞因子在肝纤维化过程中扮演重要角色,通过调节免疫水平可能对肝纤维化有一定治疗作用^[3-4]。我们通过观察经验方益肝化湿饮治疗后乙肝肝纤维化患者的中医证候积分、T 淋巴细胞亚群、肝纤维化指标等的变化情况,验证其临床疗效,探讨其可能作用机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究纳入 2018 年 4 月—2021 年 8 月在沧州中西医结合医院脾胃肝病科门诊及病房就诊的患

¹ 沧州中西医结合医院脾胃肝病科(河北沧州,061000)

² 沧州中西医结合医院放疗一科

通信作者:高志远, E-mail: gzycrystal@126.com

者共124例,其中门诊患者81例,住院患者43例,根据入组先后顺序随机分为治疗组和对照组,每组各62例。对照组脱落2例,治疗组脱落4例,最终纳入118例患者。两组患者的年龄、性别、病程等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

本研究通过本院伦理委员会审查(No:2015-063),所有患者均签署知情同意书。

表1 两组患者的临床资料比较 例, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	性别		年龄/岁	病程/年
		男	女		
治疗组	58	27	31	43.01±9.72	9.32±4.77
对照组	60	26	34	42.05±10.73	10.53±5.81

1.2 诊断标准

根据《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[5]及《肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[6]制定:有慢性乙型病毒性肝炎病史;可有疲倦乏力、肝区不适或胀或痛、食欲不振、大便异常、舌质暗红或暗淡、脉弦细等表现;血清肝纤维化标志物以及天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)/丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)比值、GGT、APRI等异常升高;TE检测肝脏硬度值(liver stiffness measurement,LSM)达到肝纤维化硬度值;超声检查发现肝包膜粗糙,回声增密、增粗、增强且分布不均匀,血管走向不清等,或见门脉内径增宽、脾脏增厚等或病理学检查肝组织苏木精-伊红、Masson三色染色和(或)网状纤维染色,可见纤维组织不同程度的增生(S1~S4)。

1.3 治疗方法

两组患者均在临床常规保肝治疗基础上口服西药恩替卡韦分散片(0.5 mg/d);治疗组同时加用益肝化湿饮颗粒,日一剂,早晚各1次,水冲服。益肝化湿饮主方:太子参10g、黄芪15g、丹参15g、白芍15g、柴胡10g、鳖甲10g、白术15g、茯苓15g、虎杖10g、白花蛇舌草15g、垂盆草10g、绞股蓝10g。

两组的疗程均为24周,治疗期间嘱患者禁酒,饮食清淡易消化,生活作息规律。

1.4 观察指标

中医证候:根据《肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[6]及《中药新药临床研究指导原则》^[7]制定,包括倦怠乏力、食少纳呆、胁肋疼痛、脘腹胀满4项,按照无、轻度、中度、重度4个等级分别记0、2、4、6分。

肝功能:ALT、AST、总胆红素(total bilirubin, TBil)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptida-

se, γ -GT)。肝纤维化指标:透明质酸(hyaluronic acid,HA)、Ⅲ型前胶原肽(typeⅢ procollagen,PⅢP)、Ⅳ型胶原(typeⅣ collagen,Ⅳ-C)、层黏连蛋白(laminin,LN)。T淋巴细胞亚群:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺。

1.5 疗效评价

根据《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[8]制定。显效:经肝组织病理学检查肝纤维化分期下降 ≥ 2 期;肝纤维化血清学标志物(Ⅳ-C、HA、PⅢP及LN)两项以上测定值较治疗前下降 $\geq 50\%$ 或恢复正常;肝功能指标基本恢复正常,证候明显改善。有效:肝纤维化血清学标志物有任何两项测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$;血清肝功能指标改善和(或)肝组织病理学检查肝纤维化分期较治疗前下降1期,证候改善。无效:未达到有效标准者。

1.6 安全性评价

监测记录治疗期间不良事件发生情况;所有入组患者治疗前后进行血常规、粪便常规、尿常规、心电图、肝肾功能等检查。

1.7 统计学方法

统计分析采用SPSS 23.0软件,符合正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组内比较采用方差分析;组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效的比较

通过24周的治疗,治疗组有效率为87.93%,对照组有效率为71.67%,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗后临床疗效的比较 例

组别	例数	显效	有效	无效	有效率/%
治疗组	58	23	28	7	87.93 ¹⁾
对照组	60	19	24	17	71.67

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 两组患者中医证候积分变化情况

两组患者治疗前中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);通过24周治疗,组内比较中医证候积分均较治疗前降低($P<0.05$),组间比较,治疗组比对照组降低更加显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组患者肝功能变化情况

治疗前两组患者肝功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$);疗程结束后,组内比较各肝功能指标均较治疗前降低($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表 3 两组患者中医证候积分治疗前后的比较

组别	例数	分, $\bar{X} \pm S$	
		治疗前	治疗后
治疗组	58	11.39 ± 3.74	2.56 ± 1.28 ¹⁾²⁾
对照组	60	10.86 ± 3.18	4.01 ± 2.23 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者肝纤维化指标比较

治疗前两组患者肝纤维化指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 24 周后两组 PⅢP、IV-C、LN、HA 水平较治疗前均降低 ($P < 0.05$), 治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者治疗前后 LSM 的变化情况

治疗前, 治疗组、对照组患者的 LSM 分别为 (10.37 ± 2.76) kPa、(10.70 ± 2.81) kPa, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 通过 24 周治疗, 治疗组、

对照组患者的 LSM 分别为 (7.08 ± 1.22) kPa、(8.49 ± 2.03) kPa, 组内比较 LSM 均较治疗前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组间比较, 治疗组患者降低更加显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 两组患者的 T 淋巴细胞亚群变化

治疗前两组患者 T 淋巴细胞亚群含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); CD8⁺ T 淋巴细胞水平比治疗前降低明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组之间比较, 治疗组 CD4⁺ T 淋巴细胞水平升高优于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺ T 淋巴细胞水平比对照组明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 4 两组患者肝功能变化情况的比较

组别	例数	时间	$\bar{X} \pm S$			
			ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBil/(μ mol/L)	γ -GT/(U/L)
治疗组	58	治疗前	150.07 ± 31.48	98.13 ± 28.62	34.50 ± 10.11	132.94 ± 20.05
		治疗后	43.46 ± 15.07 ¹⁾	34.82 ± 14.77 ¹⁾	16.11 ± 7.52 ¹⁾	55.08 ± 13.29 ¹⁾
对照组	60	治疗前	147.26 ± 34.22	101.42 ± 30.15	32.61 ± 9.53	127.66 ± 18.08
		治疗后	45.01 ± 16.10 ¹⁾	32.74 ± 15.62 ¹⁾	15.83 ± 6.95 ¹⁾	56.30 ± 15.02 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者肝纤维化指标变化的比较

组别	例数	时间	ng/mL, $\bar{X} \pm S$			
			PⅢP	IV-C	LN	HA
治疗组	58	治疗前	199.02 ± 32.05	96.28 ± 21.63	145.02 ± 35.17	280.54 ± 45.37
		治疗后	83.07 ± 26.35 ¹⁾²⁾	51.11 ± 17.03 ¹⁾²⁾	59.26 ± 23.11 ¹⁾²⁾	97.06 ± 34.73 ¹⁾²⁾
对照组	60	治疗前	185.26 ± 28.94	100.47 ± 20.52	139.82 ± 34.96	292.33 ± 46.02
		治疗后	105.44 ± 25.37 ¹⁾	69.18 ± 18.53 ¹⁾	76.30 ± 26.61 ¹⁾	139.98 ± 37.08 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者 T 淋巴细胞亚群变化的比较

组别	例数	时间	$\bar{X} \pm S$			
			CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	58	治疗前	56.41 ± 5.82	30.55 ± 4.82	31.16 ± 4.05	1.06 ± 0.29
		治疗后	60.18 ± 6.03 ¹⁾	38.95 ± 5.61 ¹⁾²⁾	25.92 ± 4.11 ¹⁾²⁾	1.69 ± 0.42 ¹⁾²⁾
对照组	60	治疗前	55.29 ± 6.11	31.02 ± 4.63	32.36 ± 4.19	1.08 ± 0.35
		治疗后	61.06 ± 6.25 ¹⁾	36.18 ± 5.26 ¹⁾	28.57 ± 4.32 ¹⁾	1.27 ± 0.49 ¹⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

肝纤维化是人体对于慢性肝损伤的一种病理性修复反应, 是进展为肝硬化前的必经阶段^[9]。由于肝纤维化在组织学上是可逆的, 因此积极治疗肝纤维化是减少终末期肝病的重要手段。目前对于乙肝肝纤维化的治疗, 以病因治疗抗病毒为基础, 同时有保护肝细胞、抗炎、抗氧化、利胆等方法^[10],

但临床中部分患者虽然经过积极抗病毒等治疗后仍可出现疾病进展。考虑慢性乙肝属于免疫介导性疾病, 其发生、发展与宿主细胞免疫功能密切相关。机体在应对乙肝病毒时, 启动免疫系统, 引发复杂的免疫应答反应, 导致肝细胞损伤, 尤其是 T 淋巴细胞介导的细胞免疫及其产生的细胞因子在此过程中起重要作用^[11], 所以对于肝纤维化患者

的治疗不应仅局限于单纯抗病毒和控制病情层面,还应注重患者肝脏、机体免疫功能的改善^[12]。T淋巴细胞亚群水平的变化在一定程度上反映了机体的免疫水平^[13],CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺作为T淋巴细胞亚群的重要组成部分,其在免疫调节功能中起重要作用^[14]。CD4⁺细胞为辅助性T细胞,其分化为Th17与Treg,二者在一定的竞争关系中处于动态平衡状态,Th17可促进肝星状细胞活化,同时Treg起抑制作用,Th17/Treg失衡程度与肝脏炎症程度和纤维化程度呈正相关^[15-16]。CD8⁺为细胞毒性T细胞,由于肝脏内CD8⁺T淋巴细胞过度存在,不能清除抗原,致使炎症反应持续存在,活化的CD8⁺T淋巴细胞可导致造血干细胞的活化,引起肝脏纤维化^[17]。CD3⁺在T细胞信号转导中起重要作用^[18]。研究证实,肝脏损伤可引起免疫反应,改变肝脏微环境稳态,影响肝纤维化进展,通过恢复免疫细胞数量和功能可有效改善肝纤维化^[19-20]。中医药对乙肝肝纤维化患者的免疫调控具有独特优势,越来越多的研究证实,益气活血等中药制剂可通过调节T淋巴细胞亚群等作用而预防及治疗肝纤维化^[21-23]。

肝纤维化属祖国医学“胁痛”“肝著”“积聚”等病范畴,其基本病机为正虚邪盛,邪毒久稽,肝络受损,气滞血瘀^[24]。对于乙肝肝纤维化而言,乙肝病毒为疫毒之邪,侵及人体,日久损伤机体正气,正气不足则倦怠乏力;脾气亏虚则纳呆食少;正虚邪盛,气机运行不畅,则脘腹胀满;气滞血瘀,肝络受损,则胁肋疼痛;肝气郁久化热,则正虚邪恋,湿热久稽。我科在河北省名中医徐湘江教授带领下,长期致力于肝纤维化临床及实验研究,根据乙肝肝纤维化的临床特点,创立益肝化湿饮,在临床治疗乙肝肝纤维化过程中取得了良好效果。本方组方合理、配伍严谨,扶正不留邪,祛邪不伤正,方中黄芪为补中益气之要药,与太子参相合可益气补脾,扶正祛邪;白术苦温健脾燥湿,脾旺则能胜湿,土旺则清气善升,浊气善除,而精微上奉;丹参为调理血分之要药,一味丹参功同四物,配合补气之药,更能加强活血祛瘀之功效,与鳖甲合用可活血行气消积;绞股蓝甘苦,茯苓甘淡,二者均可入脾、肾经,起健脾补虚兼清湿热之效,二者合用既可加强黄芪、太子参补气之功,又能清除湿热之毒,补而不留邪;柴胡、白芍出自《伤寒论》四逆散,柴胡入肝、胆经,其性辛、苦,微寒,可疏肝理气,升清阳透外邪,白芍亦可入肝经,其味酸、甘,可养血敛阴柔肝,与柴胡合用可补血养肝,调达肝气,可使柴胡升散而无耗伤阴血之弊;虎杖利湿退黄、散瘀止痛,垂盆草利湿退黄、清热解毒,白花蛇舌草清热解毒,三者合用可祛除疫毒、湿热之邪;全方共奏益气健脾、活血化瘀、软坚散结、清热解毒之功效。现代研究发现,太子

参具有调节免疫、抗氧化等作用,其提取物多糖可提高免疫抑制小鼠脾脏T细胞亚群水平,提高NK细胞杀伤活性^[25-26]。黄芪多糖可通过改善T细胞亚群水平来改善细胞的免疫功能^[27]。丹参主要成分丹参酮ⅡA通过作用于树突状细胞进而驱动上调转化生长因子β1水平和直接作用于初始CD4⁺T细胞平行机制促进初始CD4⁺T细胞向Treg细胞极化,在自身免疫性脑脊髓炎治疗中起到免疫调节作用^[28]。柴胡中主要成分柴胡皂苷可通过抗氧化应激、抑制Caspase-1依赖性的细胞焦亡,控制上皮-间质转化过程、调节雌激素受体-β/NLRP3炎症小体通路、免疫调节等机制起到保肝、抗纤维化作用^[29-31]。

4 结论

本研究结果显示,治疗后两组患者的临床症状、肝功能指标、肝纤维化指标、T淋巴细胞亚群水平较治疗前明显好转,其中治疗组在改善患者临床症状方面优于对照组,说明本方组方合理,辨证针对乙肝肝纤维化的病机特点,疗效显著。在降低肝纤维化指标、提高CD4⁺T淋巴细胞水平、降低CD8⁺T淋巴细胞水平方面优于对照组。进一步验证了益肝化湿饮治疗乙肝肝纤维化的有效性,提示调控T淋巴细胞亚群、改善机体免疫状态,可能是益肝化湿饮抗肝纤维化的作用机制之一。但本研究样本量相对较少,还需进一步加大样本量以便临床中推广应用。

近年来如何干预肝纤维化发展已成为临床研究的热点,研究发现肝纤维化形成以肝星状细胞活化为中心环节,涉及信号通路激活、免疫调控、炎症因子、氧化应激、细胞自噬等多个方面。由于其发生机制复杂,涉及因素众多,故针对单一靶点研发的药物有较大局限性。中医药在抗肝纤维化过程中具有多成分、多靶点、多环节的优势,在临床中取得了较好疗效。但目前规范的大规模临床随机对照研究较少,中药方剂具体有效成分仍未完全明确,中药抗肝纤维化的机制仍处于探索阶段,这将是以后努力的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu J, Liang WN, Jing WZ, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.
- [2] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 37-55.
- [3] 彭月, 周喜汉, 于莹莹, 等. 免疫细胞在肝纤维化发生发展及治疗中的作用机制[J]. 山东医药, 2021, 61(4): 101-104.
- [4] 苏静, 胡以平. 肝纤维化发生及逆转途径的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2022, 34(3): 242-246.

- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 肝脏, 2015, 20(12):915-932.
- [6] 李军祥, 陈詒, 姚树坤. 肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12):895-900.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:147-148.
- [8] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4):54-59.
- [9] Ezhilarasan D, Sokal E, Najimi M. Hepatic fibrosis: it is time to go with hepatic stellate cell-specific therapeutic targets [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(3):192-197.
- [10] 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6):793-803.
- [11] Zou ZQ, Wang L, Wang K, et al. Innate immune targets of hepatitis B virus infection[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(17):716-725.
- [12] Bertolotti A, Le Bert N. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(5):497-507.
- [13] Park JJ, Wong DK, Wahed AS, et al. Hepatitis B virus-specific and global T-cell dysfunction in chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(3):684-695. e5.
- [14] Murphy PW, Verla-Tebit E. Acquired inhibitors to factor VIII and fibrinogen in the setting of T-cell large granular lymphocyte leukemia: a case report and review of the literature[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(2):211-213.
- [15] 刘怀鄂, 游晶, 洪敏, 等. 辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞平衡在乙型肝炎病毒感染相关肝纤维化进展过程中的作用研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(18):2126-2129.
- [16] Wang YH, Wang LR, Gao W, et al. Detection of Treg/Th17 cells and related cytokines in peripheral blood of chronic hepatitis B patients combined with thrombocytopenia and the clinical significance[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2):1328-1332.
- [17] Spahn J, Pierce RH, Crispe IN. Ineffective CD8⁺ T-cell immunity to adeno-associated virus can result in prolonged liver injury and fibrogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(5):2370-2381.
- [18] Aregay A, Dirks M, Schlaphoff V, et al. Systemic inflammation and immune cell phenotypes are associated with neuro-psychiatric symptoms in patients with chronic inflammatory liver diseases [J]. *Liver Int*, 2018, 38(12):2317-2328.
- [19] 孙鑫, 黄恺, 张满, 等. HBV-Tg 复合四氯化碳模型小鼠肝内淋巴细胞亚群变化特点及其与 HBV 病毒学和肝纤维化的相关性分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(7):580-585.
- [20] 平大冰, 孙鑫, 齐婧姝, 等. 四氯化碳及二甲基亚硝胺诱导肝纤维化小鼠肝脏淋巴细胞亚群变化特点及扶正化痰方调节作用[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(S1):161-166.
- [21] 柏文婕, 石清兰, 毛德文, 等. 柴芍六君汤对慢性乙型肝炎肝郁脾虚证患者肝纤维化相关指标改善作用以及血清 Treg/Th17 比率变化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8):1111-1114, 1122.
- [22] 张莉莉, 李月翠, 李成行, 等. 自拟活血软坚方辅治慢性乙型肝炎肝纤维化疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(10):808-811.
- [23] 黄辉, 徐列明, 平键, 等. 扶正化痰方通过改变急性肝损伤小鼠模型肝脏 CD8⁺ T 淋巴细胞表型功能预防肝纤维化的价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2):342-346.
- [24] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11):1286-1295.
- [25] 倪建成, 范永飞, 叶祖云. 太子参化学成分、药理作用和应用的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(6):1963-1977.
- [26] 乔石, 闵思明, 胡惠宇, 等. 太子参参须多糖对免疫抑制小鼠的保护作用[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2022, 51(5):697-704.
- [27] 申冬冬, 袁飞, 侯江红. 黄芪多糖对幼鼠肠缺血再灌注损伤肠组织 TNF- α 、ICAM-1、IL-6 及免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6):1528-1532.
- [28] Gong Y, Liu YC, Ding XL, et al. Tanshinone ameliorates CNS autoimmunity by promoting the differentiation of regulatory T cells [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2):690-703.
- [29] 张娜, 李勇. 柴胡皂苷 d 对人肝细胞损伤的保护作用研究及抗肝纤维化机制探讨[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12):21-27, 275.
- [30] 肖丽霞, 周辉年, 龙勃, 等. 柴胡皂苷 A 的药理活性和作用机制研究现状及进展[J]. 生物医学转化, 2021, 2(4):60-66.
- [31] Lin LB, Zhou MG, Que RY, et al. Saikosaponin-d protects against liver fibrosis by regulating the estrogen receptor- β /NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Biochimie Biol Cell*, 2021, 99(5):666-674.

(收稿日期:2023-02-02)