

消癥丸对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化治疗作用

王李俊, 李雄英, 万 军, 杨 琴

江西中医药高等专科学校, 江西 抚州 344000

摘 要: **目的** 研究消癥丸对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的治疗作用。**方法** C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组和消癥丸 (0.91 g/kg) 组, 每组 12 只。采用连续 6 周 ip 15% 四氯化碳橄榄油溶液 (2 mL/kg) 制备小鼠肝纤维化模型, 于造模第 3 周给予药物干预。给药结束后, 检测血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 活性及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平; 测定肝组织超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性及丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、羟脯氨酸 (hydroxyproline, Hyp) 含量; 采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察肝组织病理变化, 天狼猩红染色观察肝组织胶原沉积情况; 采用 Western blotting 检测肝组织 I 型胶原蛋白 (type I collagen, Col-I)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、TNF- α 、Smad、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠血清中 ALT、AST 活性及 TNF- α 、IL-6 水平明显升高 ($P < 0.05$); 肝组织 SOD 活性明显降低 ($P < 0.05$), MDA 和 Hyp 含量明显升高 ($P < 0.05$); 肝细胞排列紊乱, 可见炎性细胞浸润, 肝组织胶原沉积明显; 肝组织 Col-I、 α -SMA、TNF- α 、Smad、TGF- β 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。经消癥丸干预后, 以上指标均得到显著改善 ($P < 0.05$)。**结论** 消癥丸可有效改善四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化。

关键词: 消癥丸; 肝纤维化; 肝功能; 炎症反应; 胶原沉积; TGF- β /Smad 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7359-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.016

Therapeutic effect of Xiaozheng Pills on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice

WANG Lijun, LI Xiongying, WAN Jun, YANG Qin

Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of Xiaozheng Pills (消癥丸) on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. **Methods** C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, and Xiaozheng Pills (0.91 g/kg) group, with 12 mice in each group. A mouse liver fibrosis model was prepared using 15% carbon tetrachloride olive oil solution (2 mL/kg) for six consecutive weeks, and drug intervention was administered in 3rd week of modelling. After administration, activities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) in serum were measured; The activity of superoxide dismutase (SOD) and contents of malondialdehyde (MDA), hydroxyproline (Hyp) in liver tissue were measured; Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe pathological changes in liver tissue, and sirius red staining was used to observe collagen deposition in liver tissue; Western blotting was used to detect expressions of type I collagen (Col-I), α -smooth muscle actin (α -SMA), TNF- α , Smad and transforming growth factor- β (TGF- β) in liver tissue. **Results** Compared with control group, the activities of ALT, AST and levels of TNF- α , IL-6 in serum of mice in model group were significantly increased ($P < 0.05$), SOD activity in liver tissue was significantly reduced ($P < 0.05$), while the contents of MDA and Hyp were significantly increased ($P < 0.05$); The arrangement of liver cells was disordered, with visible infiltration of inflammatory cells, deposition of collagen in liver tissue was significant; The expression levels of Col-I, α -SMA, TNF- α , Smad and TGF- β proteins in liver tissue were significantly increased ($P < 0.05$). After intervention with Xiaozheng Pills, the above indicators were significantly improved ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaozheng Pills can effectively improve liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice.

Key words: Xiaozheng Pills; liver fibrosis; liver function; inflammatory response; collagen deposition; TGF- β /Smad signaling pathway

收稿日期: 2024-05-22

基金项目: 抚州市科技计划项目[抚科协字(2022)4-1]

作者简介: 王李俊(1981—), 男, 副教授, 副主任中药师, 研究方向为中药药理与药用植物学。E-mail: www736@163.com

消癥丸是临床上妇科常用中成药,可用于治疗乳腺增生^[1]、子宫肌瘤^[2]、卵巢囊肿^[3]等辨证为气滞血瘀型。肝硬化是由多种病因长期反复损伤导致的弥漫性肝损害,在病理学上主要表现为肝脏胶原的过度沉积^[4],因此,尽管中医理论中肝硬化可分为多种证型,但一般认为“血瘀”是贯穿肝硬化发生发展过程的基本病机^[5]。而肝硬化是肝纤维化持续增加的结果,临床上可以通过逆转肝纤维化以达到对肝硬化的治疗。鉴于消癥丸功能主治为疏肝行气、活血化瘀、软坚散结,基于中医理论的异病同治理论,本研究拟通过动物实验研究其对肝纤维化小鼠的作用以考察是否可用于肝硬化的治疗。

1 材料

1.1 动物

清洁级 C57BL/6J 小鼠 36 只,雌雄各半,体质量(20±4)g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(湘)2021-0002。动物饲养于江西中医药高等专科学校实验动物中心,以普通饲料喂养,自由饮水。动物实验经江西中医药高等专科学校实验动物管理和伦理委员会批准(批准号 JXTCMSLA2023K002)。

1.2 药品与试剂

消癥丸(批号 WB38003,国药准字 Z20100057,0.2 g/丸)由雷允上药业有限公司提供;四氯化碳(批号 CTC21-D04)购自江苏梅兰化工有限公司;橄榄油(批号 RH349091)、无水乙醇(批号 20100701)、二甲苯(批号 97-007)、甲醛(批号 CTC21-D04)购自国药集团化学试剂上海有限公司;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、羟脯氨酸(hydroxyproline, Hyp)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 检测试剂盒(批号 66210-1-Ig)购自武汉三鹰生物技术有限公司;白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) ELISA 检测试剂盒(批号 JM-02446M2)购自上海冠泰生物科技有限公司;I 型胶原蛋白(type I collagen, Col-I)抗体(批号 20548-1-AP)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)抗体(批号 2029-1-Ig)、 β -actin 抗体(批号 bs-1560R)购自英国 Abcam 公司;BCA 蛋白定量试剂盒(批号 JM-1201M2)、TNF- α 抗体(批号 SF7926-

25)、Smad 抗体(批号 16837-52-8)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)抗体(批号 TR-00615)购自碧云天生物技术有限公司。

1.3 仪器

RM2035 型轮转切片机、HI1220 型烤片机、ASP300 型自动脱水机、EG1160 型石蜡包埋机(德国 Leica 公司);Precellys 24 touch 型生物样品研磨器(法国 Bertin 公司);1658033 型垂直电泳和转印系统(美国 Bio-Rad 公司);ChemiScope 6100 型化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

小鼠适应性饲养 2 周后,用随机数字表的方法随机分为对照组、模型组和消癥丸(0.91 g/kg,相当于临床等效剂量)^[6]组,每组 12 只,雌雄各半。除对照组外,其余小鼠 ip 15%四氯化碳橄榄油溶液(2 mL/kg)^[7],隔天注射 1 次,3 次/周,连续注射 6 周,对照组 ip 等体积的橄榄油。造模 2 周后,给药组 ig 以 0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制的消癥丸药液,对照组和模型组 ig 等体积的 0.5%羧甲基纤维素钠溶液,1 次/d,连续给药 4 周。

2.2 血清中 ALT、AST、TNF- α 、IL-6 及肝组织 SOD、MDA、Hyp 水平检测

给药结束后,小鼠 ip 3%戊巴比妥钠麻醉(2 mL/kg),腹主动脉采血,4 ℃静置 2 h 后,3 000 r/min 离心 15 min,取上清,按照试剂盒说明书测定血清 ALT、AST 活性及 TNF- α 、IL-6 水平。取血后,小鼠颈椎脱臼处死,取肝脏,按照试剂盒说明书测定肝组织 SOD 活性及 MDA、Hyp 水平。

2.3 肝组织病理学观察

取各组小鼠肝组织,于 10%中性甲醛中固定 48 h 后,逐级脱水,石蜡包埋,制备 4 μ m 厚切片,采用苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织损伤情况,天狼猩红染色评估胶原沉积情况。于显微镜下选取 5 个视野,采用 Image-pro 6.1 软件分析胶原沉积面积,计算胶原沉积面积比。

2.4 Western blotting 测定肝组织 Col-I、 α -SMA、TNF- α 、Smad 和 TGF- β 蛋白表达

取各组小鼠肝组织 50 mg,加入 1 mL 组织裂解液,采用均质器分散组织,12 000 r/min 离心后提取组织总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF

膜，于 5%牛血清白蛋白中封闭后，加入一抗（1：1 000），4 ℃孵育过夜；洗涤加入二抗，室温孵育 2 h 后，加入 ECL 显色液孵育，采用化学发光系统扫描条带。

2.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用单因素方差分析，并用 LSD-*t* 检验进行两两比较。

3 结果

3.1 对降低肝纤维化小鼠血清中 ALT、AST 活性的影响

如表 1 所示，与对照组比较，模型组小鼠血清中 ALT 和 AST 活性显著升高（ $P<0.05$ ）；与模型组比较，消癥丸组小鼠血清中 ALT 和 AST 活性显著降低（ $P<0.05$ ）。

3.2 对减轻肝纤维化小鼠肝组织胶原沉积的影响

对照组小鼠肝脏颜色鲜红，质嫩软，表面光滑，边缘锐利；模型组小鼠肝脏质地较硬，色暗红，缘钝，表面粗糙；与模型组比较，消癥丸组小鼠肝脏大小、色泽和质地均有所改善。肝组织的 HE 染色结果见图 1，对照组小鼠肝小叶结构清晰，肝细胞

表 1 对小鼠血清中 ALT、AST 活性的影响
 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 ALT and AST activities in serum of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ALT/(IU·L ⁻¹)	AST/(IU·L ⁻¹)
对照	—	9.18±3.47	8.96±4.15
模型	—	274.54±45.77 [#]	74.14±14.16 [#]
消癥丸	0.91	187.49±53.41 [*]	53.47±11.31 [*]

与对照组比较：[#] $P<0.05$ ；与模型组比较：^{*} $P<0.05$ ，下同。
[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group, same as below.

沿肝索由中央静脉向四周呈放射状排列；模型组小鼠肝小叶正常结构被破坏，肝细胞排列紊乱，可见炎性改变，汇管区可见大量炎性细胞浸润，肝窦狭窄，汇管区增宽；消癥丸组小鼠的肝细胞变性、坏死等病理变化均有不同程度的改善。

肝组织的天狼猩红染色结果显示，对照组小鼠肝脏仅大血管周围有少量胶原染色；模型组小鼠肝组织胶原纤维沉积，纤维间隔明显形成，部分包绕形成假小叶；消癥丸组小鼠肝组织胶原沉积情况明显减轻（ $P<0.05$ ，表 2）。与对照组比较，模型组小鼠肝组织中 Hyp 水平显著升高（ $P<0.05$ ）；与模型组比较，消癥丸组小鼠肝组织中 Hyp 水平显著降低（ $P<0.05$ ）。

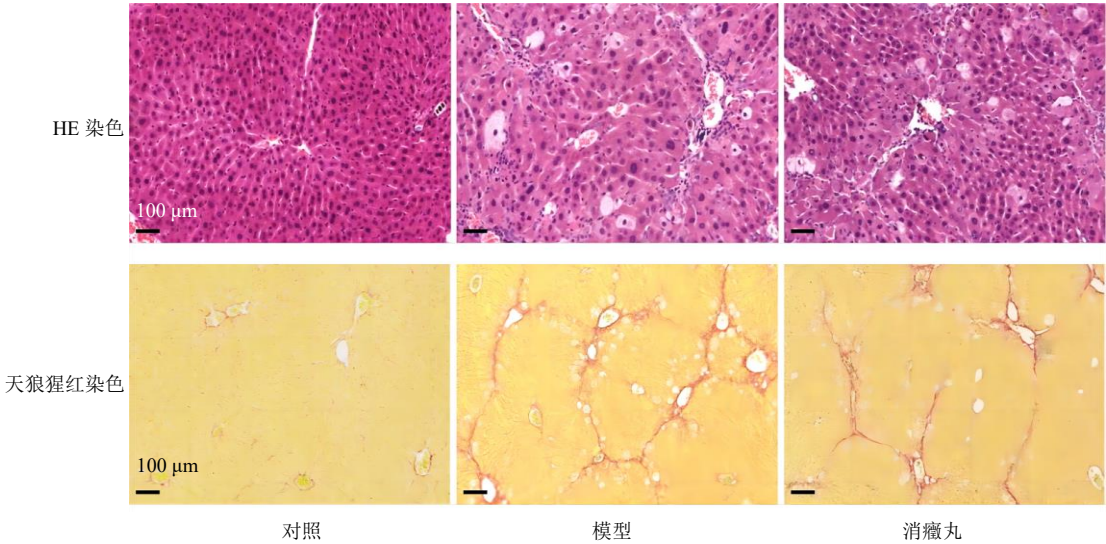


图 1 小鼠肝组织病理学变化 (×100)

Fig. 1 Pathological changes in liver tissue of mice (× 100)

表 2 各组小鼠肝脏胶原面积的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Comparison of liver collagen area of mice in each groups ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	胶原沉积面积比/%	Hyp/(μg·g ⁻¹)
对照	—	1.20±0.41	161.14±24.25
模型	—	7.43±2.31 [#]	517.64±74.57 [#]
消癥丸	0.91	4.32±1.04 [*]	379.51±59.24 [*]

3.3 对改善肝纤维化小鼠氧化应激和炎症反应的影响

如表 3 所示，与对照组比较，模型组小鼠肝组织中 SOD 活性明显降低（ $P<0.05$ ），肝组织 MDA 及血清中 TNF-α、IL-6 水平显著升高（ $P<0.05$ ）；与模型组比较，消癥丸组小鼠肝组织中 SOD 活性明显升高（ $P<0.05$ ），肝组织 MDA 及

表 3 对小鼠肝组织 SOD 活性、MDA 水平及血清中 TNF- α 、IL-6 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 SOD activity and MDA level in liver tissue, as well as TNF- α and IL-6 levels in serum of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	131.40 ± 10.17	1.27 ± 0.23	392.09 ± 87.48	138.32 ± 38.72
模型	—	71.13 ± 14.61 [#]	4.26 ± 1.09 [#]	792.27 ± 92.23 [#]	349.82 ± 54.91 [#]
消癥丸	0.91	92.47 ± 19.68 [*]	2.63 ± 1.37 [*]	535.53 ± 79.13 [*]	227.47 ± 47.15 [*]

血清中 TNF- α 、IL-6 水平显著降低 ($P < 0.05$), 表明消癥丸能够改善肝纤维化小鼠氧化应激和炎症反应。

3.4 对肝纤维化小鼠肝组织 Col-I、 α -SMA、TGF- β 、Smad 和 TNF- α 蛋白表达水平的影响

如图 2、3 和表 4 所示, 与对照组比较, 模型

组小鼠肝组织中 Col-I、 α -SMA、TNF- α 、Smad 和 TGF- β 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 消癥丸组 Col-I、 α -SMA、TNF- α 、Smad 和 TGF- β 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), 表明消癥丸能够抑制 TGF- β /Smad 信号通路, 从而改善肝纤维化。

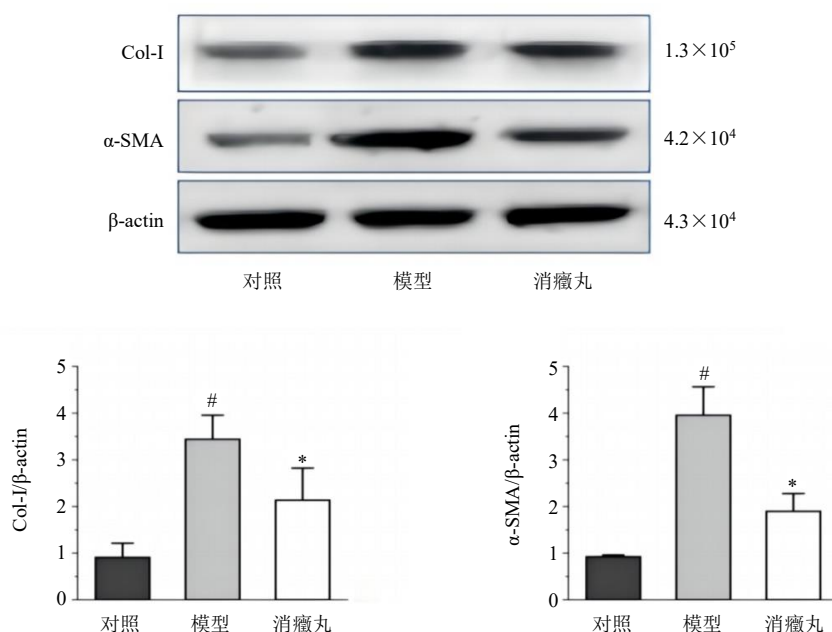


图 2 小鼠肝组织 Col-I 和 α -SMA 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 2 Col-I and α -SMA protein expressions in liver tissues of mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

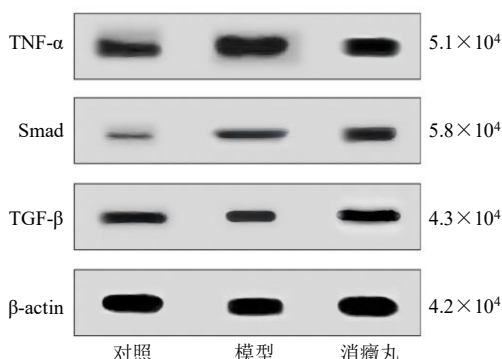


图 3 小鼠肝组织 TNF- α 、Smad 和 TGF- β 蛋白表达

Fig. 3 TNF- α , Smad and TGF- β protein expressions in liver tissues of mice

表 4 消癥丸对肝纤维化小鼠肝组织 TGF- β 、Smad 和 TNF- α 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 4 Effect of Xiaozheng Pills on TGF- β , Smad and TNF- α protein expressions in liver tissues of mice with liver fibrosis ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TNF- α /β-actin	Smad/β-actin	TGF- β /β-actin
对照	—	0.68 ± 0.25	0.25 ± 0.11	0.35 ± 0.19
模型	—	1.25 ± 0.27 [#]	1.43 ± 0.13 [#]	1.33 ± 0.20 [#]
消癥丸	0.91	0.62 ± 0.22 [*]	0.34 ± 0.28 [*]	0.38 ± 0.14 [*]

4 讨论

消癥丸是妇科常用中成药, 主治气滞血瘀、痰凝所致的乳腺增生病, 临床上除用于乳腺增生病外,

还可用于子宫肌瘤、卵巢囊肿的治疗^[1-3]，同时，也有学者将该方用于黄褐斑的治疗^[8]。消癥丸由柴胡、香附、青皮、川芎、莪术、土鳖虫、浙贝母、当归、白芍、王不留行、制大黄 11 味中药组成。方中柴胡、香附疏肝解郁，调畅气机；当归、白芍补血活血，养阴柔肝止痛；青皮疏肝破气、活血散结消痞；莪术破血行气消积；川芎行气开郁，活血止痛；王不留行活血通经消肿；制大黄、土鳖虫破血逐瘀，通经活络；浙贝母化痰散结，全方共奏疏肝行气、活血化痰、软坚散结的功效。

肝硬化多归属于中医的“胁痛”“积聚”“肝着”“癥积”“肝积”等疾病范畴。依据肝硬化的疾病特点，结合中医理论，现代中医医家对肝硬化的中医病机进行了梳理归纳。其常见病因病机为湿热瘀毒、正虚邪伏、肝失调达、肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、痰瘀作祟^[9]，但贯穿始终的基本病机为正虚邪盛，邪毒久稽，肝络受损，气滞血瘀^[9]。许多名老中医也做了类似的阐述，如著名中医肝病学家关幼波教授提出肝硬化是由于气虚血滞，以致瘀血滞流，着而不去，凝血与痰湿蕴结，阻滞血络则成痞块（肝脾肿大），进而凝缩坚硬，推之不移；若脉道受阻则络脉怒张，青筋暴露，认为气虚血滞是早期肝硬化之本^[10]。上海肝病名家姜春华也认为肝硬化以血瘀为先，治疗应以活血化瘀为主，使肝脏血行畅通，瘀血化除，瘀化则血行更畅，血行则瘀无所留，由此而肝气亦得畅通而无所窒碍^[11]。国医大师朱良春认为肝硬化的发病机制主要为肝失调达、气滞血瘀所致^[12]。由此可见，气滞血瘀在肝硬化发生发展过程中地位重要，在此基础上，确立了活血化瘀的肝硬化基本治疗原则，并以活血化瘀为主的中药复方在临床上广为应用。目前，治疗肝纤维化包括肝硬化的常用中成药扶正化瘀片、安络化纤丸、鳖甲软肝片、肝爽颗粒、大黄蛰虫丸等^[5]均含有行气活血化瘀中药。

异病同治是指不同的疾病在进展过程中，表现为相同的病机，从而可以采用相同或相似的方法治疗，是体现中医辨证论治理论的重要内容，是中医临证常用的治疗法则。近年来，基于异病同治的中成药扩大适应证应用同样受到中西医结合临床医师的重视，如宁泌泰胶囊不仅用于湿热蕴结所致淋证，还可以用于慢性前列腺炎、精囊炎、附睾炎、良性前列腺增生、膀胱过度活动症等泌尿生殖系统疾病辨证为湿热下注者^[13]。扶正化瘀方是治疗肝纤维化

的中成药，近年来发现其在心、肾纤维化方面同样具有很好的应用前景^[14-15]。因此，鉴于消癥丸的功能主治与肝硬化病因病机较为契合，本研究拟通过动物实验证实其是否可用于实验性肝硬化的治疗。

本研究结果显示，消癥丸可以改善四氯化碳诱导的小鼠血清肝功能，减轻肝细胞炎症反应和肝组织胶原沉积，降低肝组织 Hyp 含量。肝组织炎症反应是肝纤维化发生发展的重要促进因素，SOD 是肝内较强的抗氧化酶，MDA 是氧化损伤产物，TNF- α 和 IL-6 是炎症标志物^[16]。本研究发现，消癥丸可以提高模型小鼠肝组织 SOD 活性，降低 MDA 含量，降低血清中 TNF- α 和 IL-6 水平。TGF- β 被认为是一种有效且显著的纤维化细胞因子，在肝纤维化过程中以自分泌和旁分泌方式调节肝星形细胞的功能，而由 TGF- β 介导的 Smad 通路是肝纤维化的关键调节因子。本研究发现，与模型组比较，消癥丸组小鼠肝组织中 TNF- α 、Smad 和 TGF- β 蛋白表达水平显著降低，表明阻断 TGF- β /Smad 信号传导通路可能为肝纤维化的治疗策略。

综上，本研究通过动物实验证实消癥丸可有效改善四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化，其机制与抑制氧化应激反应有关。提示消癥丸在肝硬化治疗方面有一定的应用前景，可进一步开展相关研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘杨, 王文斌, 缪文青, 等. 消癥丸治疗乳腺增生病的临床研究 [J]. 中医药信息, 2016, 33(4): 93-96.
- [2] 李文英. 消癥丸治疗子宫肌瘤 400 例临床观察 [J]. 河北中医, 2011, 33(3): 342-343.
- [3] 陈冬梅. 消癥丸治疗卵巢囊肿 38 例临床观察 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(17): 176.
- [4] 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.
- [5] 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 (2019 年版) [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [6] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1698.
- [7] 周玉平, 吕雪幼, 璩辉, 等. 肝纤维化模型小鼠肝组织环状 RNA 表达谱分析 [J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(8): 563-566.
- [8] 吕高虹, 许惠琴, 沈培亮, 等. 消癥丸对小鼠黄褐斑模型的作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 157-160.

- [9] 王玲, 吴辉坤, 何堂清. 现代名老中医关于肝炎肝硬化证治规律的研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(4): 255-256.
- [10] 关幼波著, 赵伯智主编. 关幼波肝病、杂病论 [M]. 北京: 世界图书出版公司, 1994: 81-82.
- [11] 单书健, 陈子华. 古今名医临证金鉴-黄疸胁痛臌胀卷 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 265-266.
- [12] 高尚社. 国医大师朱良春教授辨治肝硬化腹水验案赏析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(23): 7-9.
- [13] 宁泌泰胶囊“异病同治”共识编写组. 宁泌泰胶囊治疗泌尿生殖疾病“异病同治”专家共识 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(3): 276-279.
- [14] Wang Q L, Tao Y Y, Xie H D, *et al.* Fuzheng Huayu Recipe, a traditional Chinese compound herbal medicine, attenuates renal interstitial fibrosis via targeting the miR-21/PTEN/AKT axis [J]. *J Integr Med*, 2020, 18(6): 505-513.
- [15] 国倩倩, 吴丹丹, 高毅洁, 等. 扶正化瘀胶囊调节特异性蛋白 1 相关通路抗心肌纤维化作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(12): 1714-1718.
- [16] Bashandy S A E, Alaamer A, Moussa S A A, *et al.* Role of zinc oxide nanoparticles in alleviating hepatic fibrosis and nephrotoxicity induced by thioacetamide in rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(4): 337-344.

[责任编辑 李亚楠]