

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240127

中医药调控程序性细胞死亡干预肝纤维化的研究进展

黄良江¹, 毛德文², 张荣臻², 黄国初², 王 涵¹, 秦伟彬², 姚 春¹

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530200

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 南宁 530023

通信作者: 姚春, yaochun111@163.com (ORCID: 0000-0003-2903-8814)

摘要: 肝纤维化(HF)是一种由于慢性肝损伤导致的肝组织结构异常修复的病理过程,其发病机制尚未完全阐明。相关研究表明,程序性细胞死亡可能与HF的发生有关,而中医药在调控程序性细胞死亡干预HF方面有着显著疗效。本文概述了程序性细胞死亡影响HF的主要机制,并从中医角度出发探讨中医药调控程序性细胞死亡改善HF的可能机制,为中医药防治肝纤维化提供新思路。

关键词: 肝纤维化; 中药; 程序性细胞死亡

基金项目: 广西重点研发计划项目(桂科AB22035076); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2022343); 广西学位与研究生教育改革课题“传承‘桂派名医名师’的中医硕士精英人才培养模式的探索与实践”(JGY2022182)

Research advances in traditional Chinese medicine regulation of programmed cell death in intervening against hepatic fibrosis

HUANG Liangjiang¹, MAO Dewen², ZHANG Rongzhen², HUANG Guochu², WANG Han¹, QIN Weibin², YAO Chun¹. (1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Corresponding author: YAO Chun, yaochun111@163.com (ORCID: 0000-0003-2903-8814)

Abstract: Hepatic fibrosis (HF) is a pathological process of abnormal repair of liver tissue structure caused by chronic liver injury, and its pathogenesis has not been fully clarified. Related studies have shown that programmed cell death may be associated with the onset of HF, and traditional Chinese medicine (TCM) has a significant effect in regulating programmed cell death to intervene against HF. This article reviews the main mechanism of the influence of programmed cell death on HF and discusses the possible mechanism of TCM regulation of programmed cell death in improving HF, which provides new ideas for TCM prevention and treatment of HF.

Key words: Hepatic Fibrosis; Traditional Chinese Drugs; Programmed Cell Death

Research funding: Guangxi Key Research and Development Plan Projects (GK AB22035076); Innovation Project of Guangxi Graduate Education (YCSW2022343); Guangxi Degree and Graduate Education Reform Project “Exploration and Practice of the Training Mode of TCM Master Elite Talents by Inheriting ‘Guangxi Famous Doctors and Famous Teachers’” (JGY2022182)

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)及其并发症是全球成年人最常见的死亡原因之一,每年导致约数百万人死亡^[1]。目前HF的分子发病机制尚未完全阐明^[2]。一般认为,正常肝细胞在各种理化刺激下被激活为肌成纤维

细胞,并分泌大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝脏中弥漫性和过度进行性沉积,从而导致肝实质细胞减少和纤维化。作为一个基本的生物学过程,程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)在整个肝

脏疾病演变过程中扮演着重要角色,其与HF的发生密切相关^[3]。PCD主要包括凋亡、程序性坏死、焦亡、自噬和铁死亡,上述均为受到高度调控的细胞死亡方式^[4]。中医药可通过调节机体内环境,改善肝脏微循环,抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化和增殖,促进ECM的降解和吸收,从而达到抗肝纤维化目的。目前越来越多的证据表明中医药能够通过调控PCD而起到显著改善HF的效果。基于上述背景,本文结合国内外最新研究进展探讨PCD与HF的关系,并概述中医药通过调控PCD干预HF的新探索,旨在提高对HF发病机制的认识,并为中医药靶向调控PCD作为HF潜在新型治疗靶点的策略提供新思路。

1 PCD与HF的关系

1.1 细胞凋亡与HF密切相关 凋亡是一种主动的、有序的、能量依赖性的细胞死亡类型,其特征是核溶解、染色质凝结和细胞收缩,可以通过内在线粒体或外在死亡受体介导的途径触发,细胞凋亡通常发生在细胞发育和衰老过程中,并作为一种维持组织中细胞群的稳态机制^[4]。细胞内途径特征是线粒体外膜孔的形成,也称为线粒体途径,在发育控制和遗传毒性剂介导的细胞凋亡中起作用,并受B淋巴细胞瘤-2家族成员的调控^[6]。细胞凋亡的外在途径由细胞外微环境的扰动启动,主要由跨膜受体如死亡受体或模式识别受体的刺激驱动^[5]。

在肝细胞中,死亡信号的放大和线粒体的结合对于肝细胞的生长至关重要^[6]。有研究^[7]表明,Kupffer细胞(肝脏中的特殊巨噬细胞)吞噬凋亡小体可上调小鼠胆肝损伤中的死亡配体和细胞因子。同时,在同一模型中,细胞死亡受体fas介导的肝细胞凋亡与HSC的激活有关,并将细胞凋亡与肝纤维化联系起来。也有研究^[8]表明,小鼠的混合谱系激酶样蛋白(mixed lineage kinase domain-like, MLKL)缺失能显著减少CCl₄和胆管结扎诱导的肝损伤和纤维化的临床症状,进一步研究表明,腺相关病毒8介导的肝细胞中MLKL特异性敲除在预防和治疗方面显著减轻CCl₄诱导的肝纤维化。因此,细胞凋亡与肝纤维化密切相关,如果能有效调控细胞凋亡,通过寻找抗凋亡药物,抑制细胞凋亡相关基因或者中断细胞凋亡传导通路,将为疾病的预防和治疗带来新的方向。

1.2 坏死性凋亡是HF的关键信号通路 坏死性凋亡是一种被动的、无序的、能量依赖性的细胞死亡形式,又称为程序性坏死^[9]。目前研究^[10]表明,坏死性凋亡主要

由受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(RIPK1)、RIPK3和MLKL介导。与细胞凋亡不同,坏死是一种不依赖胱天蛋白酶的PCD形式,其特征是细胞膜通透性增加、质膜破裂、细胞质和细胞器普遍肿胀,以及细胞成分溢出到微环境中^[11]。一般而言,坏死信号通路可以在多种刺激下激活,包括环境压力、各种化疗药物、机械损伤、炎症和感染等^[12]。

近年来,越来越多的研究关注了坏死性凋亡在HF中的作用,并探索了针对坏死性凋亡的潜在治疗策略。证据^[13]显示,在对乙酰氨基酚中毒、长期乙醇喂养、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和氧化应激等模型中,RIPK3缺陷或抑制可以降低肝损伤和纤维化。同时,在人类NASH和脂肪性肝炎小鼠模型^[14]中表明,RIPK3介导c-Jun氨基端蛋白激酶(JNK)的激活有助于释放促炎因子,如MCP-1,将巨噬细胞吸引到受损的肝脏,并进一步扩增RIPK3,介导信号通路、细胞死亡和肝纤维化。根据上述结果,有足够的理由相信RIPK3依赖性坏死在NASH诱导的肝纤维化中发挥重要作用。相反,在NASH中抑制胱天蛋白酶8(Caspase-8)反而增加了肝损伤和纤维化,表明其在防止坏死过度激活中起到保护作用^[15]。这些研究表明,除了细胞凋亡外,坏死也是HF的一个关键信号通路。靶向坏死可能为HF提供一种特殊的治疗方法。然而,还需要进一步的临床研究来评估该途径的哪些部分可以用作治疗慢性肝病的靶点。

1.3 细胞焦亡调控HF的效应机制 焦亡是一类新近提出的炎症细胞死亡类型,从形态学上看,细胞焦亡与坏死相似,有孔隙形成、脱氧核糖核酸断裂和细胞肿胀^[16]。对比凋亡,焦亡发生的速度更快,因为后者与IL-1 β 和其他细胞内物质向细胞外空间的释放有关^[17]。目前研究^[18]发现,焦亡信号通路主要包括依赖于Caspase-1激活的经典途径和Caspase-4/5/11激活的非经典途径。

细胞焦亡有助于对肝病学研究进一步深挖。正常情况下,中度焦亡有助于及时删除受感染的细胞,但焦亡的过度激活会导致大量细胞死亡、严重的组织损伤和器官衰竭^[19]。研究^[20]表明,HSC在肝损伤后被激活,分泌大量的纤维化相关蛋白,如结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、金属蛋白酶抑制剂1和胶原,焦亡可以激活HSC,增加结缔组织生长因子、金属蛋白酶抑制剂1和胶原的表达,使得肝组织结构发生改变。细胞焦亡可以通过多种途径诱导HSC的激活,包括肝细胞凋亡产物、嗜酸性粒细胞分泌的炎症因子和NLRP3炎症小体^[21]。此外,细胞焦亡还可以诱导IL-1 β 和IL-18的分

泌,这两种促炎因子可以通过与IL-1受体1(IL-1R1)结合,激活JNK和活化蛋白-1(AP-1)信号通路,从而促进HSC的增殖和纤维化。同时,IL-1 β 还可以增强胶原和转化生长因子 β 的表达,进一步加剧HF^[22]。

综上,细胞焦亡这种促炎性的细胞死亡方式,与HF密切相关,如果能有效调控细胞焦亡,通过寻找抗焦亡的药物,抑制细胞焦亡相关基因或者中断细胞焦亡传导通路,即可减轻HF。

1.4 自噬与HF的作用关系 自噬是一种细胞内的降解过程,可以清除异常蛋白、细胞器和感染因子,在既往30年中被认为是一种高度调节的降解途径,用于去除不需要的胞质成分和受损或多余的细胞器,以保持细胞内部平衡和功能^[4]。目前主要发现有3种类型的自噬:微自噬、分子伴侣介导的自噬和巨自噬。巨自噬是最常见的自噬形式,也是肝细胞中选择性地将脂滴运输到溶酶体的主要方式,其涉及到一个新生的吞噬原包裹细胞质物质,形成双层膜囊泡,称为自噬体,自噬体与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,降解和回收货物,以维持细胞稳态^[23]。

自噬失调与许多肝脏疾病有关,其调节也被认为是肝纤维化的一种潜在的新治疗策略^[3]。研究^[24]表明,自噬对HSC的能量代谢具有重要的调节作用,HSC激活的一个显著特征是释放含有视黄酯和甘油三酯的脂滴,并且表现出类似于肌成纤维细胞的特征,如平滑肌 α -actin的表达和对促纤维化、趋化性和有丝分裂因子受体的新生表达,自噬通过作用于脂滴释放,从而为HSC激活提供能量。另一方面,自噬可以通过抗炎作用抑制HF的出现,在体内和体外实验中,抑制HSC中的自噬显示出减轻纤维化的效果,与减毒的HSC激活一致,自噬抑制导致HSC中保留了脂滴,并降低了总ATP水平,从而抑制上皮-间质转分化(epithelial mesenchymal transition, EMT),进一步抑制肌成纤维细胞的产生,以预防HF^[25]。毫无疑问,自噬在生物体的生理和病理过程中都可见,其作用是积极的还是消极的至今尚未完全阐明,特别是对HF的研究值得进一步关注。

1.5 细胞铁死亡在HF中发挥关键作用 铁死亡是一种由铁依赖的脂质过氧化引起的细胞死亡方式,受铁代谢和氨基酸抗氧化系统等因素调控^[26]。铁死亡与其他细胞死亡方式如凋亡或坏死有明显区别,可影响细胞内多种细胞器的结构和功能,包括线粒体、内质网和高尔基体^[27]。研究^[28]发现,铁死亡是由铁死亡诱导剂和铁死亡防御系统之间的失衡所致,当促进铁死亡的因子如铁依

赖性脂质过氧化和活性氧(reactive oxygen species, ROS)超过抗氧化防御系统时,脂质过氧化物就会在细胞膜上积累,从而触发铁死亡。

近年来,越来越多的证据表明铁死亡参与了肝纤维化的发病机制。研究^[29]证明,诱导HSC发生铁死亡可以减少其活化程度,降低其分泌促纤维化因子,并增加其分泌抗纤维化因子,可抑制肝纤维化。铁死亡的特定调节因子包括ELAVL1、ZFP36、BRD7和TRIM26。ELAVL1是一种普遍存在的RNA结合蛋白,通过结合BECN1/Beclin1 mRNA促进自噬激活,从而增强铁死亡^[30]。ZFP36是一种RNA结合蛋白,可通过不稳定自噬相关16类似物1(ATG16L1)mRNA,从而抑制巨噬细胞自噬/自噬激活并介导铁死亡抵抗,在小鼠模型中,铁死亡诱导剂索拉非尼可通过泛素连接酶F-box和WD重复域含7(FBXW7/CDC4)降低ZFP36蛋白表达、激活铁蛋白自噬和HSC的铁死亡来改善肝纤维化^[31]。BRD7具有靶向HSC的铁死亡诱导剂的能力,与此同时,埃拉斯汀和索拉非尼可通过BRD7/P53/SLC25A28轴诱导HSC铁死亡,从而抑制小鼠肝纤维化^[29]。最近的一项研究^[30]表明,E3泛素连接酶TRIM26在纤维化的肝组织中下调,TRIM26过表达通过介导SLC7A11的泛素化和降解促进了HSC铁死亡,从而抑制了HSC增殖。综上所述,这些发现在调节HSC的铁死亡中发挥关键作用,是预防肝纤维化的有效靶点。

综上所述,目前程序性细胞死亡抑制肝纤维化发生发展的主要相关机制有:有效性的肝实质细胞凋亡减少、激活坏死体诱导HSC坏死性凋亡、抑制炎症小体激活焦亡延迟纤维化、细胞自噬促进HSC活化及抑制炎症、靶向诱导HSC铁死亡等。

2 中医药调控PCD治疗HF的研究进展

中医药是中国传统医学的重要组成部分,具有悠久的历史 and 独特的理论体系。从中医角度而言,HF的发生与气滞、血瘀、湿热、脾虚等因素有关,治疗HF当以调和肝脾、活血化瘀、清热利湿等,通过多种药物配伍,达到多成分、多靶点、多途径的综合调节作用。针对现有的国内外相关研究,笔者总结了上述多种中医药调控PCD治疗HF的主要机制的相关研究。

2.1 中医药调控细胞凋亡防治HF新思路 据文献^[32]报道,在CCl₄诱导的HF大鼠模型中,桂枝茯苓丸能够通过抑制TGF-1/Smad2/3-CUGBP1信号传导和激活IFN- γ /STAT1/Smad7信号传导,抑制HF。同时体外实验^[33]亦证实其可抑制乙醛刺激的LX-2细胞增殖并引发细胞凋

亡,以抑制HF。此外,Wang等^[34]发现,四逆散减少了CCl₄诱导的肝纤维化小鼠模型胶原和ECM的沉积,下调了血清中的纤维化相关因子(透明质酸和层粘连蛋白)含量,维持了肝组织的形态结构,改善了肝功能。在进一步的体内实验中,四逆散治疗抑制了HF小鼠肝组织中肝实质细胞的凋亡,并调节凋亡素的表达,同时在体外保护L02细胞免受TNF- α 和ActD诱导的凋亡,有效地阻止了肝纤维化的进展。乙酸乙酯馏分是现代中药制剂下瘀血汤的主要活性部位提取物,Zhang等^[35]发现,乙酸乙酯馏分可在CCl₄诱导的HF小鼠模型中诱导HSC凋亡,并抑制HSC凋亡途径相关蛋白(JNK和p38 MAPK)的表达。此外,研究^[36]报道,通过建立胆管结扎(BDL)诱导的HF小鼠模型发现,四物汤可通过Fas/FasL信号通路有效促进活化的HSC凋亡,这可能是由CD8⁺组织驻留记忆T淋巴细胞介导的。以上研究表明,中药复方及中药活性成分可通过减轻炎症、ECM积聚、肝实质细胞异常血管生成和凋亡,以及通过对多个靶点的作用抑制HSC的活化,有效地阻止了HF的进展,因此可能成为治疗这种情况的新方案。

2.2 中医药抑制细胞坏死性凋亡增强HF防治效果研究发现,通过建立CCl₄诱导的雄性ICR小鼠HF模型和HSC-LX2细胞体外实验表明,莪术醇可通过诱导RIP1/RIP3依赖的坏死性凋亡清除活化的HSC,并且促进Atg5与RIPs间的相互作用激活坏死体诱导HSC坏死性凋亡,来达到抗肝纤维化的作用^[37]。Sun等^[38]发现姜黄醇可通过降低Atg1的乙酰化水平来靶向Sirt5调节自噬,Sirt1的HSC特异性沉默加剧了CCl₄诱导的HF小鼠,Atg5的脱乙酰化不仅加速了自噬体的积累,而且增强了Atg5与RIP1/RIP3之间的相互作用,诱导坏死性凋亡。综上,姜黄醇可激活Sirt1促进Atg5脱乙酰,增强其蛋白-蛋白相互作用功能,从而诱导自噬,促进HSC坏死性凋亡,减少HF。研究^[39]还表明,在CCl₄诱导的雄性ICR小鼠HF模型和HSC-LX2细胞体外实验中发现,姜黄醇可诱导内质网应激通过Sirtuin-1(Sirt1)/Notch信号通路介导的HSC坏死性凋亡。此外,Jia等^[40]发现,姜黄醇改善了CCl₄诱导的小鼠HF并抑制了HSC增殖和激活,这与RIPK1/RIPK3的磷酸化来调节HSC坏死性凋亡有关。以上数据显示,一些中药复方及中药提取物治疗HF的作用是通过诱导HSC的坏死性凋亡来清除活化的HSC,并且各个细胞死亡方式之间可能存在一定关联,这些发现将为未来天然植物化合物治疗HF的临床应用提供科学依据。

2.3 中医药影响细胞焦亡防治HF新探索持续的炎症是HF的起始和维持因素,因此,抗细胞焦亡以抑制炎症可以有效改善HF。研究^[41]表明,用连翘苷A(FA)包裹的CD44特异性配体透明质酸(HA)修饰的乳源外泌体(mExo)的纳米载体(HA-mExo-FA),体内结果显示,HA-mExo-FA可以改善斑马鱼幼虫的肝脏形态和功能变化,其抗HF机制与NLRP3介导焦亡的抑制有关。此外,在CCl₄诱导的HF小鼠模型中,疏肝健脾方给药后可改善肝脏病理组织学损伤程度,抑制细胞焦亡,显著下调 α -SMA、Collagen I、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18以及TLR4、MyD88和NLRP3 mRNA与蛋白表达水平,表明疏肝健脾方可通过调控TLR4/MyD88/NLRP3信号轴,减少细胞焦亡,抑制肝星状细胞活化,最终达到抗HF目的^[42]。此外,研究^[43]发现,通过体外培养人正常肝细胞L02,采用H₂O₂诱导L02细胞损伤模型,干预组加入中药单体柴胡的主要化学指标和生物活性成分之一柴胡皂苷d(SSd)(低、中、高剂量组)孵育24 h后再经过H₂O₂处理细胞。结果表明,与对照组比较,氧化应激损伤的L02细胞焦亡相关指标Caspase-1、IL-1 β 、IL-18表达明显升高(P 值均 <0.05),EMT相关指标TGF- β 1、Vimentin、 α -SMA的表达升高,Ecadherin表达下(P 值均 <0.05);SSd干预后,Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、TGF- β 1、Vimentin、 α -SMA的表达明显下调,Ecadherin表达上调(P 值均 <0.05)。以上结果表明,氧化应激损伤的L02细胞活力下降可能与细胞焦亡相关,SSd有抑制损伤的L02细胞焦亡、控制EMT过程,发挥抗肝纤维化的作用^[44]。以上研究表明,中药复方及中药提取物在防治HF中显现出良好的应用前景。

2.4 中医药促进细胞自噬清除HF细胞损伤大量研究表明自噬失调在HF的进展中起着关键作用。据文献^[43]报道,在腹膜内注射CCl₄的HF大鼠模型中,白花香莲解毒颗粒可通过活化AMPK/mTOR通路抑制自噬,从而拮抗HSC活化,以预防HF化。在体外实验^[44]亦发现,白花香莲解毒颗粒可升高大鼠原代HSC中p-AMPK/AMPK、p-mTOR/mTOR、p-p70S6K/p70S6K表达和细胞活力,降低 α -SMA、Collagen I、Collagen III蛋白表达及LC3 II/LC3 I水平(P 值均 <0.05);各剂量白花香莲解毒颗粒可显著降低大鼠肝组织 α -SMA蛋白表达及LC3 II/LC3 I水平(P 值均 <0.05),减少受损肝细胞数量、炎细胞浸润及纤维间隔区域面积,减轻胶原纤维增生,降低 α -SMA表达。研究^[45]表明,小檗碱在小鼠体内具有抗HF的作用,在体外可抑制LX-2细胞的增殖、迁移及活化,这可能与小檗碱

抑制HSC自噬水平有关。此外,Zhang等^[46]发现,在CCl₄诱导的雄性SD大鼠模型中,给予片仔癀治疗8周,同时,在体外研究了片仔癀处理的HSC的细胞活力和主导自噬的关键分子的表达。结果显示,片仔癀可通过下调TGF- β 1和磷酸化Smad2来抑制HSC的激活。此外,片仔癀下调酵母Atg6(Beclin-1)和微管相关蛋白轻链3(LC3)抑制HSC自噬,减少细胞外胶原的产生,抑制HSC的活化,以减轻CCl₄诱导的肝纤维化。因此,基于这些研究,我们合理地指出了使用中医药通过调节自噬来治疗肝纤维化的可能性。

2.5 中医药调节细胞铁死亡缓解HF 最近,来自体外和体内模型的越来越多的证据表明,铁死亡的药理诱导可能会减轻肝纤维化的发展。研究^[47]报道,在腹膜内注射CCl₄的大鼠肝纤维化模型中,根皮苷处理组与模型组相比胶原沉积显著减少,血清AST、ALT、层粘连蛋白和透明质酸水平降低,其机制可能涉及铁死亡、碳代谢以及生物力学的相关变化。Liu等^[48]发现,在大鼠HSC细胞

体外实验中,黄芩苷通过激活SOCS1/P53/SLC7A11介导的HSC铁死亡,其干预的HSC铁死亡和ECM减少被铁生长抑制剂铁抑素-1明显消除,以缓解HF。此外,Kong等^[49]发现,青蒿琥酯治疗可以诱导纤维化肝脏中活化的HSC铁死亡。同时,青蒿琥酯治疗可显著诱导造血干细胞铁死亡,主要表现为细胞活力下降、细胞死亡率增加、铁积累、过氧化脂升高和抗氧化能力下降。值得一提的是,Huang等^[50]以斑马鱼、HSC-T6细胞和小鼠为研究对象,发现异甘草素通过抑制GPX4表达、增加TFR和DMT1的表达诱导HSC铁死亡产生大量的ROS,从而缓解肝纤维化,其次,研究还发现异甘草素可以通过干预Cav-1介导的HSC铁死亡发挥抗HF作用。以上研究表明,中药复方和中药活性成分可通过调控细胞铁死亡为治疗HF提供新的治疗策略。

此外,还有更多文献报道,其他中药复方和中药活性成分可以通过调控细胞程序性细胞死亡来降低HF的程度(表1)。

表1 近5年通过调控PCD抗肝纤维化的其他中药复方和中药活性成分总结

Table 1 Summary of other traditional Chinese medicine formulas and active ingredients for regulating PCD in the past five years to combat hepatic fibrosis

类型	中药复方/ 中药有效成分	药物组成/ 有效成分来源	实验模型	作用机制及药理效应
细胞凋亡	木脂素 ^[51]	中药五味子主要提取物	CCl ₄ 诱导的HF小鼠模型	下调 α -SMA/ETBR/PLC β /CHOP/Bax、Caspase12/9/3调亡因子表达,达到抗细胞凋亡和保肝作用
	桔梗皂苷D ^[52]	中药桔梗干燥根的提取物	体外HSC细胞模型	增加Bax、细胞色素C、cle-Caspase9/3调亡蛋白的表达水平,减缓肝纤维化和HSC的活化
	杨桃根提取物 ^[53]	杨桃根	CCl ₄ 诱导的HF大鼠模型	抑制 α -SMA、TIMP2、TGF- β 1、Smad2、3和4、BAX和Caspase3蛋白的表达,同时显著提高Smad7的mRNA表达以及Smad7和Bcl-2的蛋白表达,达到抗纤维化作用
	冬虫夏草菌丝体多糖、绞股蓝总皂苷和苦杏仁苷 ^[54]	扶正化瘀胶囊主要成分	CCl ₄ 诱导的HF大鼠模型	降低ALT、AST水平,下调 α -SMA、TGF- β 1、Col-I、Fas、TNF-R1、Caspase3/8/9/10、线粒体Bax、Bak和细胞色素C的蛋白表达
	黄芩素 ^[55]	黄芩的主要活性成分	CCl ₄ 诱导的HF小鼠模型	增强HSC-T6细胞中cle-Caspase9/3表达和Bax/Bcl-2比例。通过调节HSC的活化和调亡来减轻HF
自噬	丹酚酸b ^[56]	丹参的根提取物	CCl ₄ 诱导的HF小鼠模型	抑制HSC激活的生物标志物(α -SMA和I型胶原)表达,抑制HSC的活化和胶原沉积以减轻肝纤维化的发生
	益气柔肝汤 ^[57]	太子参、生地、枸杞子、首乌、白术、白芍、茵陈、虎杖、苡仁、黄芪等	CCl ₄ 诱导的HF大鼠模型	下调MAPK和PI3K/Akt信号通路,上调PPAR和AMP活化蛋白激酶,改善肝功能、降低HSC活性和减少ECM沉积,以达到抗肝纤维化效果
焦亡	合欢皮-白蒺藜药对 ^[58]	中草药合欢皮、白蒺藜药对	体外细胞实验	下调NLRP3、caspase-1、 α -SMA及GSDMD蛋白和基因表达,抑制细胞焦亡的经典通路,该机制可能参与其抗肝纤维化作用
铁死亡	紫花前胡素 ^[59]	白花前胡和紫花前胡根的提取物	CCl ₄ 诱导的HF小鼠模型	通过调节Gpx4和GSH水平下降,Fe ²⁺ 、ROS和Ptgs2水平增加,以促进体外活化造血干细胞的铁死亡,达到HF作用

3 小结与展望

HF是一个复杂的病理过程,涉及多种因素、靶点和途径,如今已成为一个严重后果的重大公共卫生问题^[60]。近年来,从中药中寻找和发现抗纤维化药物已成为一个热门研究领域^[61-62]。许多中药及其活性成分被发现可以调控多种细胞死亡方式来缓解肝纤维化,由于其结构多样、毒性低、来源广泛,在抗HF方面具有独特的优势和巨大的应用前景^[63-64]。这些既定证据表明,中药是一种可行、有效的防治HF补充剂,并可在日常生活中用于预防与肝病相关的疾病。然而,相关研究大多数仍处于体外和体内实验阶段,缺乏中药抗HF成分的临床研究,临床前安全性的评估很少记录,可能的副作用和毒性仍未被发现,将来应该在临床数据挖掘和实验研究方面投入更多的工作,同时还需要研究HF患者中多种细胞死亡形式各自占比是多少,明确各种形式的细胞死亡对HF的直接贡献程度。其次,目前没有足够的证据来解释这些抗纤维化成分的具体分子机制,这些来自中药的天然抗HF产品的药代动力学和药理学特性需要进一步研究。此外,中医药干预PCD改善HF的研究对象还不够广泛,未来需要扩大到更多类型和来源的中药或中药配方。最后,由于HF期间发生的细胞死亡是一个多因素和多环节的信号转导过程,因此还需要进一步了解各种不同因子介导的信号转导途径在多种细胞死亡形式中的激活条件及其关系。综上,中医药因其独特的理论体系和长期的临床实践,在HF的治疗中具有很大的潜力。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 毛德文、张荣臻负责研究思路的设计;黄良江、王涵负责查阅相关文献,资料归纳、分析,撰写论文;秦伟彬、黄国初负责修改论文;姚春负责指导、审阅论文及最后定稿。

参考文献:

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203-234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
- [2] GILGENKRANTZ H, MALLAT A, MOREAU R, et al. Targeting cell-intrinsic metabolism for antifibrotic therapy[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1442-1454. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.012.
- [3] HAO M, HAN X, YAO ZH, et al. The pathogenesis of organ fibrosis: Focus on necroptosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2022. DOI: 10.1111/bph.15952. [Online ahead of print].

- [4] KIM KM, CHO SS, KI SH. Emerging roles of ferroptosis in liver pathophysiology[J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(10): 985-996. DOI: 10.1007/s12272-020-01273-8.
- [5] KALE J, OSTERLUND EJ, ANDREWS DW. BCL-2 family proteins: Changing partners in the dance towards death[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 65-80. DOI: 10.1038/cdd.2017.186.
- [6] ASHKENAZI A, SALVESEN G. Regulated cell death: Signaling and mechanisms[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 337-356. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013226.
- [7] CANBAY A, FELDSTEIN AE, HIGUCHI H, et al. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression[J]. *Hepatology*, 2003, 38(5): 1188-1198. DOI: 10.1053/jhep.2003.50472.
- [8] GUO R, JIA XH, DING ZB, et al. Loss of MLKL ameliorates liver fibrosis by inhibiting hepatocyte necroptosis and hepatic stellate cell activation[J]. *Theranostics*, 2022, 12(11): 5220-5236. DOI: 10.7150/thno.71400.
- [9] GROOTJANS S, VANDEN BERGHE T, VANDENABEELE P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: An overview[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(7): 1184-1195. DOI: 10.1038/cdd.2017.65.
- [10] CHOI ME, PRICE DR, RYTER SW, et al. Necroptosis: A crucial pathogenic mediator of human disease[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(15): e128834. DOI: 10.1172/jci.insight.128834.
- [11] GALLUZZI L, KEPP O, CHAN FKM, et al. Necroptosis: Mechanisms and relevance to disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 103-130. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100247.
- [12] LALAOUI N, LINDQVIST LM, SANDOW JJ, et al. The molecular relationships between apoptosis, autophagy and necroptosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 39: 63-69. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.003.
- [13] MOHAMMED S, NICKLAS EH, THADATHIL N, et al. Role of necroptosis in chronic hepatic inflammation and fibrosis in a mouse model of increased oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 164: 315-328. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.449.
- [14] ROYCHOWDHURY S, MCMULLEN MR, PISANO SG, et al. Absence of receptor interacting protein kinase 3 prevents ethanol-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1773-1783. DOI: 10.1002/hep.26200.
- [15] GAUTHERON J, VUCUR M, REISINGER F, et al. A positive feedback loop between RIP3 and JNK controls non-alcoholic steatohepatitis[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(8): 1062-1074. DOI: 10.15252/emmm.201403856.
- [16] de VASCONCELOS NM, van OPDENBOSCH N, van GORP H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 146-161. DOI: 10.1038/s41418-018-0106-7.
- [17] ALEGRE F, PELEGRIN P, FELDSTEIN AE. Inflammasomes in liver fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(2): 119-127. DOI: 10.1055/s-0037-1601350.
- [18] ORNING P, WENG D, STARHEIM K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death[J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1064-1069. DOI: 10.1126/science.aau2818.
- [19] XU YJ, ZHENG L, HU YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 28-37. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.005.
- [20] WREE A, MEHAL WZ, FELDSTEIN AE. Targeting cell death and sterile inflammation loop for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(1): 27-36. DOI: 10.1055/s-0035-1571272.
- [21] ZHANG YP, WANG Y, DI LQ, et al. Mechanism of interleukin-1 β -induced proliferation in rat hepatic stellate cells from different levels of signal transduction[J]. *APMIS*, 2014, 122(5): 392-398. DOI: 10.1111/apm.12155.

- [22] PALACIOS-MACAPAGAL D, CONNOR J, MUSTELIN T, et al. Cutting edge: Eosinophils undergo caspase-1-mediated pyroptosis in response to necrotic liver cells[J]. *J Immunol*, 2017, 199(3): 847-853. DOI: 10.4049/jimmunol.1601162.
- [23] GATICA D, LAHIRI V, KLIONSKY DJ. Cargo recognition and degradation by selective autophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 233-242. DOI: 10.1038/s41556-018-0037-z.
- [24] SEKI E, BRENNER DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(7): 512-518. DOI: 10.1002/jhbp.245.
- [25] ALLAIRE M, RAUTOU PE, CODOGNO P, et al. Autophagy in liver diseases: Time for translation? [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 985-998. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.026.
- [26] TANG DL, KROEMER G. Ferroptosis[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(21): R1292-R1297. DOI: 10.1016/j.cub.2020.09.068.
- [27] YU Y, YAN Y, NIU FL, et al. Ferroptosis: A cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193. DOI: 10.1038/s41420-021-00579-w.
- [28] LEI G, ZHUANG L, GAN BY. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381-396. DOI: 10.1038/s41568-022-00459-0.
- [29] ZHANG ZL, GUO M, SHEN M, et al. The BRD7-P53-SLC25A28 axis regulates ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101619. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101619.
- [30] ZHU YM, ZHANG CH, HUANG MZ, et al. TRIM26 induces ferroptosis to inhibit hepatic stellate cell activation and mitigate liver fibrosis through mediating SLC7A11 ubiquitination[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 644901. DOI: 10.3389/fcell.2021.644901.
- [31] GAO MH, MONIAN P, PAN QH, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032. DOI: 10.1038/cr.2016.95.
- [32] CHEN TT. Based on the prevention and treatment mechanism of TGF- β 1/Smad 2 signaling pathway [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
陈甜甜. 基于TGF- β 1/Smad2信号通路探讨桂枝茯苓丸防治肝纤维化的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [33] LIU ZL, XU BG, DING YP, et al. Guizhi Fuling pill attenuates liver fibrosis *in vitro* and *in vivo* via inhibiting TGF- β 1/Smad2/3 and activating IFN- γ /Smad7 signaling pathways[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9357-9368. DOI: 10.1080/21655979.2022.2054224.
- [34] WANG SL, TANG C, ZHAO H, et al. Network pharmacological analysis and experimental validation of the mechanisms of action of Si-Ni-San against liver fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 656115. DOI: 10.3389/fphar.2021.656115.
- [35] ZHANG DQ, ZHANG LJ, CHEN GF, et al. Hepatoprotective effect of Xiayuxue Decoction ethyl acetate fraction against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice via inducing apoptosis and suppressing activation of hepatic stellate cells[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1229-1243. DOI: 10.1080/13880209.2020.1855212.
- [36] MA Z, XUE XY, BAI JZ, et al. Si-Wu-Tang ameliorates bile duct ligation-induced liver fibrosis via modulating immune environment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113834. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113834.
- [37] JIA Y. Studies on the role of curcumin-induced HSC necroptosis in anti-hepatic fibrosis and the underlying mechanism[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
贾岩. 姜黄素调控HSC程序性坏死在抗肝纤维化中的作用及其分子机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [38] SUN SM, HUAN S, LI ZH, et al. Curcumin alleviates liver fibrosis by inducing endoplasmic reticulum stress-mediated necroptosis of hepatic stellate cells through Sirt1/NICD pathway[J]. *Peer J*, 2022, 10: e13376. DOI: 10.7717/peerj.13376.
- [39] SUN , LI Z, HUAN S, et al. Modification of lysine deacetylation regulates curcumin-induced necroptosis through autophagy in hepatic stellate cells[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2660-2676. DOI: 10.1002/ptr.7483.
- [40] JIA Y, WANG FX, GUO Q, et al. Curcumin induces RIPK1/RIPK3 complex-dependent necroptosis via JNK1/2-ROS signaling in hepatic stellate cells[J]. *Redox Biol*, 2018, 19: 375-387. DOI: 10.1016/j.redox.2018.09.007.
- [41] GONG LH, ZHOU HL, ZHANG SL, et al. CD44-targeting drug delivery system of exosomes loading forsythiaside A combats liver fibrosis via regulating NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(11): e2202228. DOI: 10.1002/adhm.202202228.
- [42] CHEN S, FAN C, ZHANG JF, et al. The mechanism of Shugan Jianpi Formula regulating TLR4/MyD88/NLRP3 signaling axis to inhibit pyroptosis in mice with liver fibrosis[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2022, 27(10): 1081-1089. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2022.10.001.
陈森, 凡畅, 张家富, 等. 疏肝健脾方调控TLR4/MyD88/NLRP3信号轴抑制肝纤维化小鼠细胞焦亡的机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(10): 1081-1089. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2022.10.001.
- [43] ZHANG N, LI Y. Study on protective effect of bupleuridin on human hepatocyte injury and mechanism of anti-liver fibrosis[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(12): 21-27, 275. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.12.005.
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. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.12.005.
- [44] LI Y, ZHENG YD, LONG FL, et al. Study on the mechanism of Baihuaxianglian Jiedu Granule regulating AMPK/mTOR pathway and inhibiting autophagy and activation of hepatic stellate cells[J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(2): 469-473. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2023.02.034.
李媛, 郑亚东, 龙富立, 等. 白花香莲解毒颗粒调控AMPK/mTOR通路抑制肝星状细胞自噬和活化的作用机制研究[J]. 中药材, 2023, 46(2): 469-473. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2023.02.034.
- [45] TAN YH, LI C, DENG FM, et al. Berberine relieves liver fibrosis in mice by inhibiting autophagy of hepatic stellate cells[J]. *J Chengdu Med Coll*, 2023, 18(1): 33-38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2023.01.007.
谭悦浩, 李灿, 邓峰美, 等. 小檗碱通过抑制肝星状细胞自噬改善小鼠肝纤维化[J]. 成都医学院学报, 2023, 18(1): 33-38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2023.01.007.
- [46] ZHANG YQ, HUA LP, LIN CF, et al. Pien-Tze-Huang alleviates CCl₄-induced liver fibrosis through the inhibition of HSC autophagy and the TGF- β 1/Smad2 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 937484. DOI: 10.3389/fphar.2022.937484.
- [47] SHI YH, YAN T, LU X, et al. Phloridzin reveals new treatment strategies for liver fibrosis[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(7): 896. DOI: 10.3390/ph15070896.
- [48] LIU GF, WEI C, YUAN SY, et al. Wogonoside attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis through SOCS1/P53/SLC7A11 pathway[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(11): 4230-4243. DOI: 10.1002/ptr.7558.
- [49] KONG ZY, LIU R, CHENG YR. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2043-2053. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.030.
- [50] HUANG S, WANG YH, XIE SW, et al. Isoliquiritigenin alleviates liver fibrosis through caveolin-1-mediated hepatic stellate cells ferroptosis in zebrafish and mice[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154117. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154117.
- [51] XU JB, GAO GC, YUAN MJ, et al. Lignans from *Schisandra chinensis* ameliorate alcohol and CCl₄-induced long-term liver injury and reduce hepatocellular degeneration via blocking ETBR[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112813. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112813.

- [52] LIU YM, CONG S, CHENG Z, et al. Platycodin D alleviates liver fibrosis and activation of hepatic stellate cells by regulating JNK/c-JUN signal pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 876: 172946. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172946.
- [53] HUANG X, WANG LH, MENG MY, et al. Extract of Averrhoacarambola L. (Oxalidaceae) roots ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109516. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109516.
- [54] TIAN HJ, LIU L, LI ZX, et al. Chinese medicine CGA formula ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride involving inhibition of hepatic apoptosis in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 232: 227-235. DOI: 10.1016/j.jep.2018.11.027.
- [55] DU XS, LI HD, YANG XJ, et al. Wogonin attenuates liver fibrosis via regulating hepatic stellate cell activation and apoptosis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105671. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.056.
- [56] LI ZB, JIANG L, NI JD, et al. Salvianolic acid B suppresses hepatic fibrosis by inhibiting ceramide glucosyltransferase in hepatic stellate cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(6): 1191-1205. DOI: 10.1038/s41401-022-01044-9.
- [57] XIONG Y, HU JY, XUAN C, et al. Transcriptome analysis reveals the molecular mechanism of Yiqi Rougan Decoction in reducing CCl₄-induced liver fibrosis in rats[J]. Chin Med, 2021, 16(1): 142. DOI: 10.1186/s13020-021-00552-w.
- [58] XIE ZY, XU YX, ZHENG MY, et al. Anti-pyoptosis effect of Albiziae Cortex-Tribuli Fructus combination on hepatic stellate cell line LX2: Based on network pharmacology[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(2): 481-491. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20221011.401. 谢泽宇, 许一笑, 郑梦圆, 等. 基于网络药理学探究合欢皮-白蒺藜药对抑制肝星状细胞系 LX2 的抗焦亡作用[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 481-491. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20221011.401.
- [59] QUE RY, CAO MX, DAI YC, et al. Decursin ameliorates carbon-tetrachloride-induced liver fibrosis by facilitating ferroptosis of hepatic stellate cells[J]. Biochem Cell Biol, 2022, 100(5): 378-386. DOI: 10.1139/bcb-2022-0027.
- [60] BERUMEN J, BAGLIERI J, KISSELEVA T, et al. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications[J]. WIREs Mech Dis, 2021, 13(1): e1499. DOI: 10.1002/wsbm.1499.
- [61] FAN WY, HAO JY, CHEN HX, et al. Research progress on signal pathways in hepatic fibrosis and targeted regulation mechanisms of active ingredients from traditional Chinese medicine[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(11): 2599-2605. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.033. 范文艳, 郝君玉, 陈虹秀, 等. 肝纤维化相关信号通路及中药活性成分靶向调节作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2599-2605. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.033.
- [62] JIANG RZ, CHEN XC, HU P, et al. Mechanism of "Zedoary Turmeric-Rhizoma Sparganii" against liver fibrosis based on network pharmacology[J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2022, 14(3): 39-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.008. 蒋蕊竹, 陈鑫昌, 胡萍, 等. 基于网络药理学探讨“莪术-三棱”抗肝纤维化作用机制[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(3): 39-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.008.
- [63] HAMZA AA, LASHIN FM, GAMEL M, et al. Hawthorn herbal preparation from *Crataegus oxyacantha* attenuates *in vivo* carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis via modulating oxidative stress and inflammation[J]. Antioxidants, 2020, 9(12): 1173. DOI: 10.3390/antiox9121173.
- [64] PENG YH, LI Y, ZHANG K, et al. Research progress of autophagy and liver fibrosis and regulation of traditional Chinese medicine[J]. China Med Herald, 2023, 20(4): 52-55, 63. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.04.11. 彭云鹤, 李媛, 张衍, 等. 自噬与肝纤维化及中医药调控的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(4): 52-55, 63. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.04.11.

收稿日期: 2023-04-24; 录用日期: 2023-06-27

本文编辑: 林姣

引证本文: HUANG LJ, MAO DW, ZHANG RZ, et al. Research advances in traditional Chinese medicine regulation of programmed cell death in intervening against hepatic fibrosis [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(1): 161-168.
黄良江, 毛德文, 张荣臻, 等. 中医药调控程序性细胞死亡干预肝纤维化的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 161-168.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》在《科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告》“消化病及腹部疾病”学科入选的中文期刊中连续4年排名第一

2023年11月21日,由中国科协牵头,中国科学技术信息研究所、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司、清华大学图书馆、万方数据有限公司、中国高校科技期刊研究会和中国科学技术期刊编辑学会联合研发的《科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告》2023年版(第4版)正式发布。

《临床肝胆病杂志》连续4年被《WJCI报告》收录,所在“消化病及腹部疾病”学科(包含外科手术学、传染病学、儿科学、药理学、医学生理学、分子医学、微生物学、病毒学、实验医学、营养学、医学影像学、医学成像技术等交叉学科期刊)共有国内外143种期刊入选,其中《临床肝胆病杂志》WJCI为0.786,位列第97位,入选Q3区,在仅入选的8种中文期刊中连续4年排名第一。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2024年1月25日