

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260534

中药调控氧化应激治疗胆汁淤积性肝损伤的机制及临床应用

唐银佩¹, 余琳静¹, 朱正望², 王 兵³, 朱平生¹

1 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046

2 河南中医药大学第三附属医院消化科, 郑州 450008

3 上海交通大学医学院附属第六人民医院中医科, 上海 200240

通信作者: 朱平生, zps@hactcm.edu.cn (ORCID: 0009-0002-1678-392X)

摘要: 胆汁淤积性肝损伤(CLI)是由多种原因导致胆汁酸在体内异常蓄积引起的肝脏病变,若不及时干预,可逐步进展为肝纤维化、肝硬化、肝衰竭,甚至死亡。研究表明,通过调控氧化应激可减轻脂质过氧化和细胞损伤,进而抑制炎症与细胞凋亡。近年来,中药活性成分及复方在调控氧化应激治疗CLI方面取得积极进展。本文系统总结了中药基于氧化应激调控治疗CLI的作用机制及临床应用研究现状。

关键词: 胆汁淤积; 氧化性应激; 中药

基金项目: 国家自然科学基金(82074340); 河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-1-19); 上海市“科学与创新行动计划”自然科学基金面上项目(23ZR1448400)

Mechanism and clinical application of traditional Chinese medicine in treatment of cholestatic liver injury by regulating oxidative stress

TANG Yinpei¹, SHE Linjing¹, ZHU Zhengwang², WANG Bing³, ZHU Pingsheng¹

1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200240, China

Corresponding author: ZHU Pingsheng, zps@hactcm.edu.cn (ORCID: 0009-0002-1678-392X)

Abstract: Cholestatic liver injury (CLI) is a hepatic disorder characterized by the abnormal accumulation of bile acids in the body due to various etiologies, and without timely intervention, it can progress to liver fibrosis, liver cirrhosis, and liver failure and even lead to death. Studies have shown that modulating oxidative stress can alleviate lipid peroxidation and cellular damage, thereby suppressing inflammation and cell apoptosis. In recent years, remarkable progress has been made regarding the active components and compound prescriptions of traditional Chinese medicine in the treatment of CLI by regulating oxidative stress. This article systematically reviews the current status of research on the mechanism of action and clinical application of traditional Chinese medicine in the treatment of CLI by regulating oxidative stress.

Key words: Cholestasis; Oxidative Stress; Traditional Chinese Drugs

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82074340); Special Project for Scientific Research of Henan Province's "Double First-Class" Creation Discipline of Traditional Chinese Medicine (HSRP-DFCTCM-2023-1-19); Shanghai Science and Innovation Action Plan Natural Science Foundation General Project (23ZR1448400)

胆汁淤积性肝损伤(cholestatic liver injury, CLI)因胆汁酸在肝内与体循环中蓄积所致。疾病早期患者仅表现为血清生化指标异常,缺乏特异性症状;随着病程进展,可引发全身多系统损害^[1]。遗传、药物、病毒及免疫等多种因素均可引发CLI,该病发病人群广,涉及病种多,若诊治不当,可进一步导致胆汁性肝纤维化、肝硬化甚至终末期肝病^[2]。CLI在慢性肝病中的发生率约为10.26%,CLI占肝移植病因的比例约为14.2%,严重影响患者身心健康并带来沉重的医疗经济负担^[3]。CLI按发病部位可分为肝内与肝外2种类型。前者发生于肝小叶内或小叶外,后者则因肝外胆管机械性梗阻导致胆汁流动受阻^[4]。部分CLI的病因治疗在临床已奏效,如病毒性肝炎的抗病毒治疗^[5]与胆道梗阻的手术解除^[6]。但代谢性以及遗传免疫性CLI的发病机制尚未完全阐明。目前,熊去氧胆酸、奥贝胆酸等药物虽可缓解部分CLI患者的临床症状,但仍无法满足临床治疗需求^[7-8]。肝移植可改善部分终末期患者的预后,但由于肝源的限制及异体排斥等因素影响,仍达不到理想的治疗目标^[9]。CLI可归属于中医学“黄疸”“虚劳”等范畴。基于整体观与辨证论治理念,中医药在CLI治疗中展现出潜力^[10],但其作用机制尚不明确。近年来,大量研究揭示中药活性成分及复方可通过调控氧化应激(oxidative stress, OS)治疗CLI。基于此,本文系统综述了中药通过调控OS防治CLI的作用机制与临床应用,旨在为相关基础研究与临床实践提供参考。

1 OS概述

OS是体内氧化与抗氧化作用失衡的状态,其主要介质为活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮^[11]。当有害刺激导致氧化活性物质生成超过机体清除能力时,可破坏氧化稳态,造成脂质过氧化、蛋白质氧化损伤,进而诱导细胞死亡,加速组织损伤^[12]。核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)是调节OS的重要转录因子,生理状态下,Nrf2与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch like ECH-associated protein 1, Keap1)结合而被定位于细胞质中,在OS状态下Keap1构象改变,与Nrf2分离,Nrf2转入细胞核启动抗氧化反应^[13]。机体抗氧化系统主要由谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等组成^[14]。GSH是细胞抗氧化的重要物质,可清除各种形式的活性

氧,有助于维持细胞还原状态;GSH-Px可催化还原型GSH为氧化型GSH,保护细胞免受过氧化物损伤;SOD和CAT可促进过氧化氢分解,使其不进一步产生氢氧自由基损伤细胞^[15]。OS导致组织氧化损伤主要表现为氧化系统ROS、活性氮水平异常升高,抗氧化系统GSH、GSH-Px、SOD、Nrf2和CAT的水平降低。

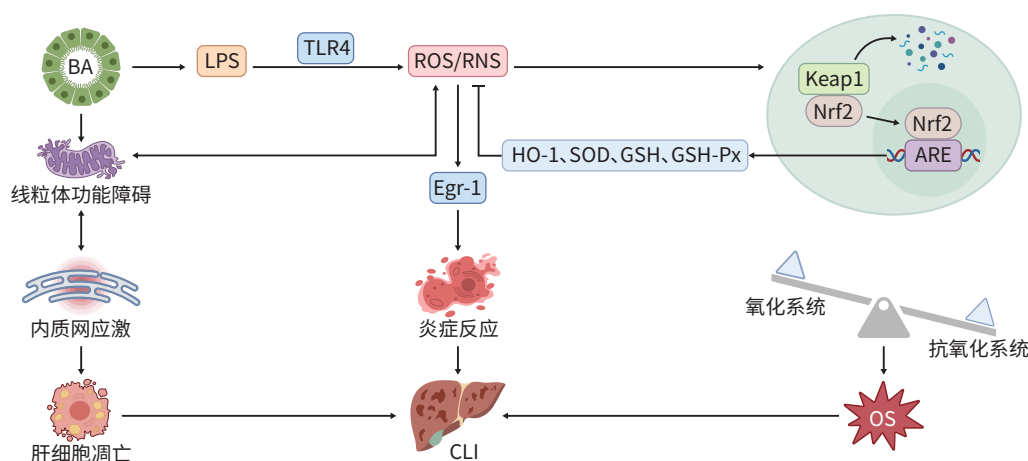
2 OS与CLI关系

CLI的发生与OS密切相关,当胆汁淤积发生时,肝细胞内OS水平升高,产生大量氧化活性物质,引起细胞器功能障碍,继而触发肝细胞凋亡与炎症反应,共同推动CLI的发生与发展^[16](图1)。

肝脏作为代谢中枢易受ROS攻击。胆汁淤积时,毒性胆汁酸通过破坏线粒体功能导致ROS过量生成,促进肝脏氧化损伤;而损伤加重的肝组织其呼吸链亚基编码异常,又可进一步放大OS,形成恶性循环,最终推动细胞坏死与凋亡^[17]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)通过增加蛋白质折叠和刺激线粒体活性可加剧OS反应^[18]。ROS可直接损害细胞膜的通透性,促使脂质过氧化终产物丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)的生成,MDA与蛋白质、DNA等相互作用导致细胞氧化损伤。胆汁淤积时胆汁酸不能正常流入肠道,导致肠道内有害细菌过量生长,从而损害肠道屏障功能,脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)间接上调氧化酶的表达,产生大量ROS导致肝脏OS损伤^[19]。胆汁酸可诱发肝细胞、中性粒细胞及巨噬细胞炎症反应,这些炎症反应的核心是促进此类吞噬细胞形成ROS,ROS是炎症细胞杀死其靶标的主要毒性介质^[20]。早期生长反应蛋白1(early growth response protein 1, Egr-1)在调节包括炎症细胞因子在内的许多基因表达中具有重要作用,ROS可诱导Egr-1基因和蛋白的表达,通过诱发炎症反应导致肝细胞损伤^[21]。综上所述,胆汁淤积状态下,毒性胆汁酸蓄积可通过破坏线粒体功能,诱发ERS,激活肠道LPS-TLR4通路以及促进炎症细胞释放ROS等多种机制,共同加剧肝脏OS损伤;其中,ROS不仅直接诱导线粒体功能障碍、脂质过氧化产物MDA生成及细胞膜完整性丧失,还可通过上调Egr-1等转录因子介导炎症反应,形成正反馈循环,最终导致肝细胞凋亡、坏死及肝损伤进展。

3 中药调节OS治疗CLI机制

在现代中医临床实践中,CLI常被纳入“黄疸”“虚劳”



注:BA,胆汁酸;LPS,脂多糖;TLR4,Toll样受体4;ROS/RNS,活性氧/活性氮;Keap1,Kelch样环氧丙烷相关蛋白1;Nrf2,核转录因子红系2相关因子2;ARE,抗氧化反应元件;HO-1,血红素氧合酶-1;SOD,超氧化物歧化酶;GSH,还原型谷胱甘肽;GSH-Px,谷胱甘肽过氧化物酶;Egr-1,早期生长反应蛋白1;CLI,胆汁淤积性肝损伤;OS,氧化应激。

图1 OS机制及其与CLI关系

Figure 1 OS mechanisms and their relationship with CLI

等范畴进行辨治。OS是治疗CLI颇有前景的药物靶点,同样,调控OS也是治疗CLI颇具前景的干预策略,诸多研究探讨了中药活性成分及复方防治CLI的作用机制。

3.1 中药单体及其活性成分 胡黄连苷Ⅱ从中药胡黄连中提取,在胆管结扎诱导的肝外CLI大鼠模型中,胡黄连苷Ⅱ干预后可改善大鼠肝细胞和胆管细胞损伤,SOD、GSH-Px指标升高,髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)表达降低,表明胡黄连苷Ⅱ通过提高机体抗OS能力缓解CLI^[22]。在胆管结扎诱导的CLI大鼠模型中,研究者发现姜黄素^[23]、芦丁^[24]亦可通过改善OS发挥治疗CLI作用。黄芩苷是黄芩的主要药效成分,在雌激素诱导的肝内CLI大鼠模型中,不同剂量黄芩苷均可改善肝脏生化指标,肝组织SOD升高,MDA、MPO活性下降,表明黄芩苷治疗CLI的作用机制与其抗OS相关^[25]。西红花苷从西红花中提取,在 α -萘基异硫氰酸酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)诱导的肝内CLI大鼠模型中,高剂量西红花苷可改善大鼠肝脏生化指标及其病理损伤,且可升高SOD、GSH表达,降低MDA表达^[26]。在ANIT诱导的肝内CLI大鼠模型中,研究者观察到体外培育牛黄^[27]、水飞蓟素^[28]、芍药苷^[29]、穿心莲内酯^[30]亦可通过抗OS达到治疗CLI作用。综上所述,多种中药活性成分在不同CLI模型中均表现出显著的保护作用。其共同机制主要通过上调SOD、GSH-Px、GSH等抗氧化酶活性,降低MDA、MPO、一氧化氮等氧化应激标志物表达,从而增强机体抗氧化能力,减轻肝组织氧化损伤,改善肝功能及病理状态,体现了中药多成分、多靶点调控OS以治疗

CLI的显著优势。

3.2 中药多靶点调控OS网络的整合机制 OS的发生发展涉及多条信号通路的复杂交互,其中Nrf2与核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路作为核心调控轴,二者存在交叉对话^[31]。一方面,磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)等上游信号可通过激活Nrf2,促进SOD等抗氧化酶的表达,直接增强细胞的抗OS能力^[32]。研究表明,在ANIT诱导的肝内CLI小鼠模型中,白芷乙素正是通过激活PI3K/Nrf2通路,显著提升SOD水平并降低MDA表达,从而缓解CLI^[33]。另一方面,NF- κ B作为炎症反应的关键转录因子,其过度激活可加剧OS损伤。在胆管结扎诱导的肝外CLI大鼠模型中研究发现,白藜芦醇通过抑制NF- κ B的表达,升高GSH和SOD表达,降低MDA表达,改善CLI^[34]。大黄素^[35]及大黄免煎颗粒^[36]在ANIT诱导的肝内CLI大鼠模型中被证实能够有效抑制NF- κ B通路,不仅降低下游炎症因子释放,还同步升高GSH、SOD水平并降低MDA、MPO等氧化损伤标志物水平,显示出抗炎与抗氧化效应的协同。尤为重要的是,Nrf2与NF- κ B通路并非孤立运作。生理状态下,Nrf2的激活可抑制NF- κ B的活性,从而减轻炎症反应;反之,NF- κ B的持续活化则可拮抗Nrf2信号,形成氧化-炎症恶性循环^[37]。中药通过多成分、多靶点的协同作用,实现对Nrf2与NF- κ B等关键信号通路的整合调控,突显了中药调控OS网络的机制优势。

3.3 中药复方

3.3.1 中药复方调节OS治疗CLI的基础研究 在ANIT

诱导的CLI大鼠模型中,予栀子柏皮汤干预后,研究者发现大鼠肝脏生化指标明显改善,MDA表达下降,SOD、GSH-Px水平升高,表明该方通过抗OS发挥治疗作用^[38]。在湿热造模箱中饲养大鼠,并采用高脂高糖饮食联合ANIT建立湿热证CLI模型,药效学研究表明茵陈蒿汤可改善CLI大鼠肝功能指标及肝组织病理变化,机制探索发现茵陈蒿汤可促进Nrf2与Keap1解离,升高Nrf2表达,进而激活SOD,通过增强机体抗OS能力达到治疗作用^[39]。茵栀黄注射液是在茵陈蒿汤的基础上,采用现代提取工艺精制而成,研究证实其亦可通过抗OS防治CLI^[40]。茵陈五苓散可增加ANIT模型大鼠的胆汁流量,改善肝功能指标及肝组织病理损伤,降低Keap1蛋白和MDA表达,并上调Nrf2及其下游抗氧化基因HO-1、SOD和GSH表达,从而改善CLI^[41]。四逆散亦被证实可通过增强ANIT模型大鼠抗OS能力治疗CLI^[42]。三黄柴术方通过激活Nrf2,诱导SOD、GSH-Px的表达,降低MDA水平,提高机体抗OS能力以防治CLI^[43]。柴胡疏肝散干预后可增加大鼠胆汁流量,改善肝脏生化指标及组织病理,并升高法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、Nrf2、SOD、GSH-Px、血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)表达,抑制FXR后,大鼠GSH-Px、SOD表达下降,MDA水平升高,肝功能恶化,肝组织病理损伤加重,提示该方通过激活FXR调控Nrf2及其下游抗OS因子发挥治疗作用^[44]。护肝布祖热方则通过激活FXR调控胆汁酸代谢,减轻NF- κ B导的肝脏炎症反应,并增强抗OS能力从而治疗CLI^[45]。

上述研究结果一致表明,中药复方可通过多成分、多靶点协同调控OS,在治疗CLI中展现出显著疗效。其作用机制主要涉及:激活FXR/Nrf2信号轴,促进Keap1-Nrf2解离,进而上调HO-1、SOD、GSH-Px等抗氧化酶的表达;同时降低MDA等脂质过氧化物水平,共同减轻肝细胞氧化损伤,改善肝组织病理变化。这些复方体现了中医药整体调节的治疗优势,为临床推广应用提供了实验依据。

3.3.2 中药复方调节OS治疗CLI的临床研究 在临床研究中,多项随机对照试验围绕中药复方调控OS治疗肝内CLI开展了深入验证,并与西医常规治疗方案进行了疗效对比。痘清颗粒是在茵陈五苓散的基础上加大黄、桃仁、赤芍而成,具有清热利湿、活血祛瘀的功效。在一项随机对照研究中,观察组在口服熊去氧胆酸基础上联合痘清颗粒治疗,结果显示,与单用熊去氧胆酸的对照组相比,观察组患者临床症状、肝脏生化指标及炎

症标志物改善程度更为显著,同时SOD活性明显上升,MDA含量显著下降,提示该方在熊去氧胆酸保肝作用基础上,进一步增强了机体的抗OS能力并抑制炎症反应,体现出协同增效的治疗优势^[46]。利胆化瘀运脾方具有清热利胆、运脾化湿、活血化瘀的功效,一项纳入106例慢性乙型肝炎合并CLI患者的随机对照研究表明,在常规保肝治疗基础上加用该方干预后,患者肝功能指标改善程度优于单纯西医治疗组,OS相关指标同步好转,提示其疗效机制与调控OS密切相关^[47]。复方丹黄方由丹参、大黄、垂盆草等药物组成,具有清热利湿、活血解毒的作用。一项针对64例肝胆湿热证肝内CLI患者的随机对照试验显示,在西医对症治疗基础上加服该方后,可更有效地改善患者临床结局,其作用不仅源于OS抑制,还可能涉及对胆汁酸代谢稳态的整体调节,展现了中药多途径、多靶点干预OS的整合调节特点^[48]。

综上所述,痘清颗粒、利胆化瘀运脾方、复方丹黄方等中药复方在联合西医常规治疗方案治疗肝内CLI时,均显示出在抗OS方面的明确增效作用。与单纯针对胆汁淤积或肝细胞保护的西药相比,中药复方通过清热利湿、活血解毒等多途径调控OS信号通路,同步改善氧化损伤和炎症状态,凸显了其在OS调控方面的整体调节优势。

4 总结与展望

CLI以胆汁淤积为主要特征,临床主要表现为黄疸、疲劳和瘙痒等,若诊治不当,可进展至肝纤维化、肝硬化甚至终末期肝病。CLI病因多样、机制复杂,尽管现代医学在其治疗方面取得一定进展,但仍存在明显局限。OS在CLI的发病中具有重要作用,胆汁淤积状态下毒性胆汁酸蓄积可通过破坏线粒体功能、诱发ERS、激活肠道LPS-TLR4通路及促进炎症细胞释放ROS等多种机制,导致机体氧化/抗氧化系统失衡,进而促进肝细胞损伤、凋亡及炎症级联反应,形成恶性循环,开发以抗OS为靶点的药物对CLI的治疗具有重要临床价值。

祖国医学强调整体观念与辨证论治,近年来,大量研究聚焦于中药活性成分及复方通过调控OS防治CLI的效应与机制,取得显著进展。在中药单体方面,如姜黄素、黄芩苷、大黄素等,可通过提升SOD、GSH、GSH-Px等抗氧化酶活性,降低MDA、MPO等氧化损伤标志物水平,激活Nrf2、PI3K等抗氧化信号通路,从而减轻肝组织氧化损伤与炎症反应,发挥肝保护作用。在中药复方层面,以茵陈蒿汤、栀子柏皮汤、柴胡疏肝散等为代表的经

典方剂,通过多成分、多靶点协同作用,既可激活 FXR/Nrf2 信号通路促进抗氧化酶表达,又可抑制 NF- κ B 通路减少脂质过氧化产物,同时兼顾调节胆汁酸代谢与炎症微环境,显著改善 CLI 模型动物的肝功能、病理损伤及氧化/抗氧化失衡状态;临床研究亦表明,痘清颗粒、利胆化瘀运脾方、复方丹黄方等中药复方可改善 CLI 患者的临床症状及生化指标,其机制同样与抑制 OS、调节胆汁酸稳态密切相关。

尽管现有研究为 CLI 的 OS 机制及中药干预策略提供了重要理论支撑与实践依据,但仍存在诸多亟待解决的问题:其一,CLI 的发病机制具有病因多样性与个体差异性,当前 OS 相关研究多集中于特定模型或单一病因,尚需结合遗传背景、药物诱导、病毒感染等不同 CLI 亚型,系统解析 OS 在不同病理场景中的动态变化特征及核心驱动环节;其二,中药调控 OS 的机制研究虽已涉及 Nrf2、NF- κ B、FXR 等关键通路,但中药成分及中药复方在多通路间的网络调控关系仍需深入阐明;其三,现有中药复方的临床研究样本量普遍较小,多局限于短期疗效观察,缺乏大样本、多中心、随机双盲的长期随访数据支持;其四,中药活性成分的药代动力学特性及复方配伍的协同增效/减毒机制尚不明确,限制了其临床转化效率。

未来研究应聚焦于以下方向:一是开展基于多组学整合分析的 OS 分子分型研究,明确不同 CLI 亚型的 OS 特征性标志物与关键调控节点,为精准干预提供靶点;二是深化中药活性成分与复方的“多靶点-多通路”网络药理学研究,结合类器官、器官芯片等新型模型,揭示其调控 OS 的动态时空机制;三是推进高质量临床研究设计,通过大样本随机对照试验及真实世界研究,系统评估中药联合方案对 CLI 患者长期预后的影响,建立疗效评价与安全性监测体系;四是加强中药制剂现代化研究,优化活性成分的递送系统,提升其生物利用度与组织特异性,推动中药从经验用药向循证医学证据的跨越。通过基础与临床研究的深度融合,有望进一步挖掘中药调控 OS 防治 CLI 的科学内涵,为 CLI 的综合治疗提供更具创新性与实用性的策略,最终改善患者预后并减轻社会医疗负担。

利益冲突声明: 本研究不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 唐银佩负责归纳文献、撰写论文;余琳静和朱正望参与查阅整理文献资料;王兵负责拟定写作思路;朱平生指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] HILSCHER MB, KAMATH PS, EATON JE. Cholestatic liver diseases: A primer for generalists and subspecialists[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(10): 2263-2279. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.015.
- [2] WU HH, CHEN CB, ZIANI S, et al. Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease[J]. Cells, 2021, 10(5): 1107. DOI: 10.3390/cells10051107.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline on the management of cholestasis liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 62-69. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00795.
中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62-69. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00795.
- [4] RINI SS, WIBAWA IDN. Evaluation and management of chronic cholestatic liver diseases[J]. Middle East J Dig Dis, 2023, 15(3): 148-155. DOI: 10.34172/mejdd.2023.336.
- [5] ODENWALD MA, PAUL S. Viral hepatitis: Past, present, and future[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(14): 1405-1429. DOI: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.
- [6] FUJITA N, YASUDA I, ENDO I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021[J]. J Gastroenterol, 2023, 58(9): 801-833. DOI: 10.1007/s00535-023-02014-6.
- [7] POLYZOS SA, KOUNTOURAS J, MANTZOROS CS. Obeticholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Expectations and concerns[J]. Metabolism, 2020, 104: 154144. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154144.
- [8] RUDIC JS, POROPAT G, KRSTIC MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 2012(12): CD000551. DOI: 10.1002/14651858.cd000551.pub3.
- [9] TERRAULT NA, FRANCOZ C, BERENGUER M, et al. Liver transplantation 2023: Status report, current and future challenges[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 2150-2166. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.005.
- [10] XU FP, ZHANG H, CHEN JM, et al. Recent progress on the application of compound formulas of traditional Chinese medicine in clinical trials and basic research *in vivo* for chronic liver disease[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117514. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117514.
- [11] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging[J]. Arch Toxicol, 2023, 97(10): 2499-2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
- [12] ZHENG DD, LIU J, PIAO HL, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1039241. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039241.
- [13] ABRESCIA P, TREPPICCIONE L, ROSSI M, et al. Modulatory role of dietary polyunsaturated fatty acids in Nrf2-mediated redox homeostasis[J]. Prog Lipid Res, 2020, 80: 101066. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101066.
- [14] LI KX, DENG Z, LEI CR, et al. The role of oxidative stress in tumorigenesis and progression[J]. Cells, 2024, 13(5): 441. DOI: 10.3390/cells13050441.
- [15] FLOHÉ L, TOPPO S, ORIAN L. The glutathione peroxidase family: Discoveries and mechanism[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 187: 113-122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.003.
- [16] BASIGLIO CL, CROCENZI FA, SÁNCHEZ POZZI EJ, et al. Oxidative stress and localization status of hepatocellular transporters: Impact on bile secretion and role of signaling pathways[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(10): 808-831. DOI: 10.1089/ars.2021.0021.
- [17] VENDITTI P, DI MEO S. The role of reactive oxygen species in the life cycle of the mitochondrion[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2173. DOI: 10.3390/ijms21062173.
- [18] ONG G, LOGUE SE. Unfolding the interactions between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress[J]. Antioxidants, 2023, 12

- (5): 981. DOI: 10.3390/antiox12050981.
- [19] HU WD, HE ZK, DU L, et al. Biomarkers of oxidative stress in broiler chickens attacked by lipopolysaccharide: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 266: 115606. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115606.
- [20] CHEN J, ZHANG SJ. The role of inflammation in cholestatic liver injury[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4527-4540. DOI: 10.2147/jir.s430730.
- [21] PAGEL JI, DEINDL E. Disease progression mediated by egr-1 associated signaling in response to oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 13104-13117. DOI: 10.3390/ijms131013104.
- [22] ZHUANG HC, XU R, WANG T, et al. Effects of picoside II on cholestatic liver injury in rats induced by bile duct ligation[J]. *Drug Eval Res*, 2018, 41(10): 1786-1790. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.007. 庄辉传, 许锐, 王涛, 等. 胡黄连苷 II 对大鼠胆管结扎胆汁淤积的改善作用[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(10): 1786-1790. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.007.
- [23] TOKAÇ M, TANER G, AYDIN S, et al. Protective effects of curcumin against oxidative stress parameters and DNA damage in the livers and kidneys of rats with biliary obstruction[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 61: 28-35. DOI: 10.1016/j.fct.2013.01.015.
- [24] PAN PH, LIN SY, WANG YY, et al. Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 73: 106-116. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.001.
- [25] ZHANG CL. Protective mechanism and pharmacokinetics of bicalin in rats with estrogen-induced intrahepatic cholestasis[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2018. 张程亮. 黄芩苷在雌激素诱导肝内胆汁淤积大鼠中的干预机制和药动学研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [26] SONG DD. Study on the mechanism of action of crocin I against intrahepatic cholestatic liver injury[D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2022. 宋丹丹. 西红花苷 I 抗 IC 型肝损伤的作用机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [27] WU T, CHANG MJ, XU YJ, et al. Protective effect of *Calculus bovis sativus* on intrahepatic cholestasis in rats induced by α -naphthylisothiocyanate[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1393-1405. DOI: 10.1142/s0192415x13500936.
- [28] ONALAN AK, TUNCAL S, KILICOGLU S, et al. Effect of silymarin on oxidative stress and liver histopathology in experimental obstructive jaundice model[J]. *Acta Cir Bras*, 2016, 31(12): 801-806. DOI: 10.1590/s0102-865020160120000004.
- [29] ZHAO YL, ZHOU GD, WANG JB, et al. Paeoniflorin protects against ANIT-induced cholestasis by ameliorating oxidative stress in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 242-248. DOI: 10.1016/j.fct.2013.04.030.
- [30] WANG L, CAO F, ZHU LL, et al. Andrographolide impairs α -naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury *in vivo*[J]. *J Nat Med*, 2019, 73(2): 388-396. DOI: 10.1007/s11418-018-01275-3.
- [31] SIES H, BERNDT C, JONES DP. Oxidative stress[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 715-748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
- [32] MOROVICZ AP, MAZLOUMI GAVGANI F, JACOBSEN RG, et al. Phosphoinositide 3-kinase signalling in the nucleolus[J]. *Adv Biol Regul*, 2022, 83: 100843. DOI: 10.1016/j.jbior.2021.100843.
- [33] HU XZ, HUANG YF, ZHANG W. Effect of ammidin on cholestatic hepatitis mice based on PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2021, 37(6): 57-62. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2021072405. 胡旭中, 黄宜峰, 张伟. 基于 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路探讨白芷乙素对胆汁淤积性肝炎小鼠的作用[J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(6): 57-62. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2021072405.
- [34] MIAO ZZ, WU SM, CHEN C, et al. Protective mechanism of resveratrol on kidney injury of obstructive jaundice in rat[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2015, 22(2): 172-176. DOI: 10.7507/1007-9424.20150047. 苗志钊, 郭善敏, 陈辰, 等. 白藜芦醇对梗阻性黄疸大鼠肾损害的保护机制[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(2): 172-176. DOI: 10.7507/1007-9424.20150047.
- [35] WANG WC, MA YP, WANG M, et al. Therapeutic effect of emodin on cholestatic liver injury in mice based on CYP7A1/FXR/SHP pathway[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2026, 31(2): 204-212. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.02.008. 王玮辰, 马雅萍, 王萌, 等. 基于 CYP7A1/FXR/SHP 途径探究大黄素对胆汁淤积性肝损伤小鼠的治疗作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2026, 31(2): 204-212. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.02.008.
- [36] ZHANG Y, HOU WN, SUN Q, et al. Repair of oxidative stress injury and regulation of nuclear factor κ B pathway in rats with α -naphthalene isothiocyanate-induced intrahepatic cholestasis by Dahuang Granule prescription[J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2022, 22(6): 680-683. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.011. 张英, 侯伟娜, 孙琦, 等. 大黄免煎颗粒对 α -萘异硫氰酸酯诱导的肝内胆汁淤积大鼠氧化应激损伤的修复及核因子 κ B 通路的调节作用研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(6): 680-683. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.011.
- [37] MICHALAK KP, MICHALAK AZ. Understanding chronic inflammation: Couplings between cytokines, ROS, NO, Ca²⁺, HIF-1 α , Nrf2 and autophagy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1558263. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1558263.
- [38] CAO L, LI J, HUANG C, et al. Protective effect of Zhizi Bopi decoction on α -naphthylisothiocyanate induced intrahepatic cholestasis in rats[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2013, 48(3): 257-262. 曹璐, 李俊, 黄成, 等. 栀子柏皮汤对 α -萘异硫氰酸酯诱导的肝内胆汁淤积大鼠的保护作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(3): 257-262.
- [39] YUAN S. Mechanism of Yinchenhao decoction regulating Keap1/Nrf2 pathway to prevent liver injury in rats with dampness heat syndrome of cholestatic liver disease[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022. 袁顺. 茵陈蒿汤调控 Keap1/Nrf2 通路防治胆汁淤积性肝病湿热证大鼠肝损伤的作用机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [40] TAN MA, KANG JH, SHE SF, et al. Effects of Yinzhihuang injection on oxidative stress and FXR gene expression in cholestatic hepatitis rats[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2018, 35(3): 466-470. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.03.019. 谭梅傲, 康锦花, 余世锋, 等. 茵陈黄注射液对胆汁淤积性肝炎大鼠氧化应激反应及 FXR 基因表达的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(3): 466-470. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.03.019.
- [41] WANG XF, HU CM, ZHAO Z, et al. Effect and mechanism of Yinchen Wuling Powder on liver function in young rats with cholestasis[J]. *Chin J Public Health*, 2021, 37(10): 1521-1526. DOI: 10.11847/zgggws1132576. 王新芳, 胡晨雯, 赵真, 等. 茵陈五苓散对胆汁淤积幼龄大鼠肝功能保护作用[J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(10): 1521-1526. DOI: 10.11847/zgggws1132576.
- [42] CAO D, CHEN Q, CHEN XL, et al. Effect of sinisan on oxidative stress in cholestatic hepatitis rats based on Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2024, 30(12): 1-7. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240602. 曹丹, 陈祺, 陈小檐, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨四逆散对胆汁淤积性肝炎大鼠氧化应激反应的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 1-7. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240602.
- [43] LIU BB, YAO JM, YANG QR, et al. The regulation of Nrf2 antioxidant stress response by San-Huang-Chai-Zhu formula for the prevention and treatment of acute intrahepatic cholestasis-induced liver injury[J]. *Zhejiang Clin Med J*, 2024, 26(5): 637-639. 刘彬彬, 姚嘉明, 杨晴柔, 等. 三黄柴术方调控 Nrf2 抗氧化应激防治急性肝内胆汁淤积性肝损伤[J]. *浙江临床医学*, 2024, 26(5): 637-639.
- [44] LOU J, ZHAO L, ZHU YJ, et al. Study on protective effect of Chaihu Shugan Powder against liver injury in rats with intrahepatic cholestasis by regulating FXR/Nrf2/ARE pathway[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(20): 5610-5616. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220519.401.

- 娄静, 赵雷, 朱岩洁, 等. 柴胡疏肝散调控 FXR/Nrf2/ARE 通路对肝内胆
汁淤积大鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(20):
5610-5616. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220519.401.
- [45] AYIZIBA TEH, YANG JH, WANG XM, et al. Effects and mechanism
of Huguang buzure formula on intrahepatic cholestatic liver injury in
rats[J]. China Pharm, 2023, 34(16): 1943-1948. DOI: 10.6039/j.
issn.1001-0408.2023.16.05.
- 阿依孜巴·图尔洪, 杨建华, 王晓梅, 等. 护肝布祖热方对大鼠肝内胆
汁淤积性肝损伤的影响及机制[J]. 中国药房, 2023, 34(16): 1943-
1948. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.05.
- [46] XUN L, LU BJ. Clinical efficacy of dangqing granules in acute intrahe-
patic cholestasis with liver-gallbladder dampness-heat syndrome
[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2016, 22(15): 190-193. DOI:
10.13422/j.cnki.syfjx.2016150190.
- 荀蕾, 卢秉久. 痘清颗粒治疗肝胆湿热型急性肝内胆胆汁淤积症[J]. 中国
实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 190-193. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.
2016150190.
- [47] MA Y. Effect of Lidan Huayu Yunpi Recipe on intrahepatic cholesta-
sis induced by chronic hepatitis B[J]. Mod J Integr Tradit Chin
West Med, 2016, 25(27): 2992-2994. DOI: 10.3969/j.issn.1008-
8849.2016.27.009.
- 马瑛. 利胆化瘀运脾方治疗慢性乙型肝炎肝内胆胆汁淤积疗效观察[J].
现代中西医结合杂志, 2016, 25(27): 2992-2994. DOI: 10.3969/j.issn.
1008-8849.2016.27.009.
- [48] ZHU XD, SU CZ, MENG XX, et al. Potential mechanism of com-
pound Danhuang formula in the treatment of cholestatic liver dis-
ease of liver-gallbladder dampness-heat pattern[J]. Eval Anal Drug
Use Hosp China, 2023, 23(10): 1195-1199, 1205. DOI: 10.14009/j.
issn.1672-2124.2023.10.009.
- 朱晓迪, 苏春芝, 孟宪鑫, 等. 探讨复方丹黄方治疗肝胆湿热型胆汁淤积
性肝病的潜在作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(10):
1195-1199, 1205. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.009.

收稿日期: 2025-08-21; 录用日期: 2025-10-13

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: TANG YP, SHE LJ, ZHU ZW, et al. Mechanism and
clinical application of traditional Chinese medicine in
treatment of cholestatic liver injury by regulating oxidative
stress[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(5): 1229-1235.
唐银佩, 余琳静, 朱正望, 等. 中药调控氧化应激治疗胆汁淤积性
肝损伤的机制及临床应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5):
1229-1235.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Hepatology International | 医院内乙型肝炎病毒感染防控管理模式的 可行性和成本效益分析——热浪计划

2016年,世界卫生组织制定了“到2030年消除病毒性肝炎威胁”的全球性战略目标。然而,目前中国距此仍有较大差距。提高诊断率、加强诊疗连续性以及扩大治疗范围是实现消除目标所面临的重大挑战。

2026年4月,中山大学彭亮、刘子锋及澳门大学李菁华(原中山大学公共卫生学院)共同通信在 *Hepatology International* 发表了一项中国的医院内乙型肝炎病毒(HBV)感染防控管理模式“热浪计划”的成果。该项目自2022年起实施,通过医院内多部门协作,加强全院HBV感染者“筛查-转诊-诊断-治疗-随访”的综合管理。结果显示,从2021年(干预前)到2024年(干预后),全院乙型肝炎表面抗原筛查率从11.75%上升至15.25%,非肝病科乙型肝炎表面抗原阳性患者的转诊率从9.26%上升至17.87%($P<0.0001$),全院抗病毒治疗率从71.00%提高到80.25%,规律随访率从59.96%轻微上升至61.5%。研究还采用决策分析马尔可夫模型,预测以2024年的干预水平将使每10万人年减少17.4例HBV相关死亡,增量成本效益比(ICER)为每质量调整生命年(QALY)5688美元,具有良好的成本效益。

总之,“热浪计划”是一种经济高效且可推广的医院内HBV感染防控管理模式,通过加强多部门协作,显著改善了乙型肝炎患者的诊疗连续性,有助于朝着消除病毒性肝炎威胁的目标迈进。

摘译自 LUO Q, CHEN J, LIU H, et al. Feasibility and cost-effectiveness of a hospital-based hepatitis B management model in China: The ‘Hot Wave Project’ experience[J]. *Hepatol Int*, 2026. DOI: 10.1007/s12072-026-11083-7. [Epub ahead of print]

(中山大学附属第三医院感染性疾病科 罗秋敏 陈佳 彭亮 报道)