

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.03.037

五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片对慢性乙型肝炎患者氧化应激、CD4⁺CD25⁺调节性T细胞和血清MMP-1、MMP-2、TIMP-1的影响*

李洪波¹ 李明¹ 刘义安¹ 李小红¹ 俞嵩^{2Δ}

(1 苏州大学附属传染病医院(苏州市第五人民医院)肝病科 江苏 苏州 215505;

2 南京中医药大学苏州附属医院(苏州市中医医院)消化科 江苏 苏州 215007)

摘要 目的:探讨五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片对慢性乙型肝炎(CHB)患者氧化应激、CD4⁺CD25⁺调节性T细胞和血清基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)的影响。**方法:**纳入苏州大学附属传染病医院2021年6月~2022年12月期间收治的CHB患者122例,采用随机数字表法分为对照组(n=61,富马酸丙酚替诺福韦片)和研究组(n=61,五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片)。对比两组疗效、氧化应激指标、CD4⁺CD25⁺调节性T细胞、肝功能指标[总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)]、血清MMP-1、MMP-2、TIMP-1水平和不良反应发生情况。**结果:**研究组的临床总有效率高于对照组(P<0.05)。两组治疗后丙二醛(MDA)下降,且研究组低于对照组同时间点;超氧化物歧化酶(SOD)升高,且研究组高于对照组同时间点(P<0.05)。两组治疗后CD4⁺CD25⁺调节性T细胞下降,且研究组低于对照组同时间点(P<0.05)。两组治疗后MMP-1、MMP-2、TIMP-1下降,且研究组低于对照组同时间点(P<0.05)。两组治疗后TBIL、ALT、GGT下降,且研究组低于对照组同时间点(P<0.05)。两组不良反应总发生率组间对比未见差异(P>0.05)。**结论:**五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗CHB患者,可有效减轻机体氧化应激,调节CD4⁺CD25⁺调节性T细胞和血清MMP-1、MMP-2、TIMP-1水平。**关键词:**五灵胶囊;富马酸丙酚替诺福韦片;慢性乙型肝炎;氧化应激;CD4⁺CD25⁺调节性T细胞;MMP-1;MMP-2;TIMP-1
中图分类号:R512.62 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)03-591-05

Effects of Wuling Capsule Combined with Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets on Oxidative Stress, CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells and Serum MMP-1, MMP-2 and TIMP-1 in Patients with Chronic Hepatitis B*

Li Hong-bo¹, Li Ming¹, Liu Yi-an¹, Li Xiao-hong¹, Yu Song^{2Δ}

(1 Department of Liver Disease, Infectious Diseases Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou Fifth People's Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215505, China; 2 Department of Gastroenterology, Suzhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine(Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine), Suzhou, Jiangsu, 215007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of wuling capsules combine with tenofovir disoproxil fumarate tablets on oxidative stress, CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, serum matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods:** 122 CHB patients who were admitted to the Infectious Diseases Hospital Affiliated to Soochow University from June 2021 to December 2022 were enrolled, patients were divided into control group (n=61, tenofovir disoproxil fumarate tablets) and study group (n=61, wuling capsules combined with tenofovir disoproxil fumarate tablets) by random number table method. The efficacy, oxidative stress indexes, CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, liver function indexes [total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), glutamyl transpeptidase (GGT)], serum MMP-1, MMP-2, TIMP-1 levels and adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The total clinical effective rate in study group was higher than that in control group (P<0.05). The malondialdehyde (MDA) decreased in two groups after treatment, and study group was lower than that of control group at the same time point. Superoxide dismutase (SOD) increased, and study group was higher than that of control group at the same time point (P<0.05). CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells decreased in two groups after treatment, and study group was lower than that of control group at the same time point (P<0.05). MMP-1, MMP-2 and TIMP-1 decreased in two groups after treatment, and study group was lower than that of control group at the same time point (P<0.05). TBIL, ALT and GGT decreased in two groups after treatment, and study group was lower than that of control group at the same time point (P<0.05). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between two groups (P>0.05). **Conclusion:** Wuling capsule combine with tenofovir disoproxil fumarate tablets in the treatment of CHB patients, which can effectively reduce the body's oxidative stress, regulate CD4⁺CD25⁺ regulatory

* 基金项目:江苏省卫生健康委基金项目(ZD2022041)

作者简介:李洪波(1980-),男,硕士,副主任中医师,研究方向:中西医结合治疗肝病,E-mail: lhb20230101@163.com

Δ 通讯作者:俞嵩(1984-),男,硕士,副主任中医师,研究方向:肝胆脾胃病诊治,E-mail: yes133@sina.com

(收稿日期:2023-06-20 接受日期:2023-07-16)

T cells and serum MMP-1, MMP-2, TIMP-1 levels.

Key words: Wuling capsule; Tenofovir disoproxil fumarate tablets; Chronic hepatitis B; Oxidative stress; CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells; MMP-1; MMP-2; TIMP-1

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)03-591-05

前言

慢性乙型肝炎(CHB)是指乙型肝炎病毒(HBV)检测为阳性,发病日期不明确或病程超过半年而临床有慢性肝炎表现者,如未及时治疗,会导致HBV长期复制,可诱发肝硬化、肝功能衰竭甚至肝脏癌变^[1,2]。目前临床治疗CHB以药物控制为主,富马酸丙酚替诺福韦片是指南推荐临床治疗CHB的一线药物,其具有较强的抗乙肝活性,能与HBV聚合酶结合,抑制HBV复制,且耐药性较低^[3],但富马酸丙酚替诺福韦片长期服用存在肾功能损伤、骨密度降低等副作用发生风险^[4]。五灵胶囊由柴胡、灵芝、丹参、五味子四味中药组成,具有疏肝健脾活血的功效,既往常用于CHB肝郁脾虚挟瘀症的治疗^[5]。本研究对CHB患者予以五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗,取得了不错的疗效,整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入苏州大学附属传染病医院于2021年6月~2022年12月期间收治的122例CHB患者。纳入标准:(1)CHB的诊断标准参考《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[6],乙肝病毒e抗原(HbeAg)、乙肝病毒表面抗原(HbsAg)、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)检测阳性,均经肝组织活检确诊;(2)年龄范围18~60岁,男女不限;(3)具备抗病毒治疗指征,对本次研究用药无过敏症或禁忌证者;(4)本研究征得患者或家属同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他肝病(如肝癌、肝硬化等)者;(2)处于妊娠、哺乳期的女性;(3)近6个月内使用与本病治疗相关的药物者;(4)合并其他脏器严重疾病者;(5)合并血液系统疾病、风湿系统疾病及其他系统疾病等;(6)合并精神疾病者。采用随机数字表法将患者分为对照组(n=61,富马酸丙酚替诺福韦片)和研究组(n=61,五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片)。对照组病程范围1~12年,平均(6.37±1.25)年;男39例,女22例;年龄范围19~58岁,平均(34.29±6.17)岁;体质指数范围19~31 kg/m²,平均(24.37±1.84)kg/m²。研究组病程范围1~13年,平均(6.41±1.16)年;男40例,女21例;年龄范围20~58岁,平均(34.51±5.94)岁;体质指数范围20~31 kg/m²,平均(24.54±1.79)kg/m²。两组一般资料对比未见差异(P>0.05),均衡可比。本研究方案已通过苏州大学附属传染病医院伦理学委员会批准。

1.2 方法

对照组口服吉利德公司生产的富马酸丙酚替诺福韦片(注册证号:H20180060,规格25 mg/粒),25 mg/次,1次/d。研究组在对照组基础上口服清华德人西安幸福制药有限公司生产的五灵胶囊(国药准字Z20090068,规格:每粒装0.35 g),5粒/次,3次/d。两组连续治疗6个月。

1.3 疗效判定依据^[7]

显效:HbeAg、HbsAg、HBV-DNA转阴,症状消退,肝脾正常,肝功能正常,无压痛;有效:HbsAg、HbeAg、HBV-DNA至少1项转阴,肝功能正常或将治疗前降低>50%,症状显著好转或消失,肝脾肿大稳定,无明显压痛;无效:未达到有效、显效标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数。

1.4 观察指标

(1)治疗前后,采集患者清晨空腹时静脉血8 mL,平均分为2份,将1份血液标本使用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的BriCyte E6流式细胞仪检测CD4⁺CD25⁺调节性T细胞。另1份血液标本经离心处理,2800 r/min离心12 min,离心半径6 cm,分离出上清液,保存待检测。采用上海科华实验系统有限公司生产的卓越400全自动生化分析仪检测两组肝功能指标:总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)。采用酶联免疫吸附法检测血清基质金属蛋白酶-1(MMP-1,上海酶研生物科技有限公司)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1,上海雅吉生物科技有限公司)。采用酶联免疫吸附法检测氧化应激指标:丙二醛(MDA,上海酶联生物科技有限公司)、超氧化物歧化酶(SOD,上海酶研生物科技有限公司)。(2)观察两组不良反应(疲劳、头痛、恶心等)发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS24.0进行统计数据分析。疗效、不良反应发生情况等计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;CD4⁺CD25⁺调节性T细胞、肝功能指标等计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组疗效对比

研究组的临床总有效率(90.16%)高于对照组(75.41%)(P<0.05),见表1。

2.2 两组氧化应激指标对比

两组治疗前SOD、MDA组间对比未见统计学差异(P>0.05)。两组治疗后MDA下降,且研究组低于对照组同时间点;SOD升高,且研究组高于对照组同时间点(P<0.05),见表2。

2.3 两组CD4⁺CD25⁺调节性T细胞相关指标对比

两组治疗前CD4⁺CD25⁺调节性T细胞组间对比未见统计学差异(P>0.05)。两组治疗后CD4⁺CD25⁺调节性T细胞下降,且研究组低于对照组同时间点(P<0.05),见表3。

2.4 两组血清MMP-1、MMP-2、TIMP-1对比

两组治疗前MMP-1、MMP-2、TIMP-1组间对比未见统计学差异(P>0.05)。两组治疗后MMP-1、MMP-2、TIMP-1下降,且研究组低于对照组同时间点(P<0.05),见表4。

表 1 两组疗效对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy between two groups [n(%)]

Groups	Excellence	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group(n=61)	15(24.59)	31(50.82)	15(24.59)	46(75.41)
Study group(n=61)	22(36.07)	33(54.09)	6(9.84)	55(90.16)
χ^2				4.659
P				0.031

表 2 两组氧化应激指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of oxidative stress indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	SOD(mg/L)		MDA(nmol/ml)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=61)	17.88 \pm 3.37	27.81 \pm 4.34%	17.69 \pm 2.31	11.81 \pm 2.34%
Study group(n=61)	17.74 \pm 2.56	40.13 \pm 3.22%	18.03 \pm 2.76	7.13 \pm 1.92%
t	0.258	-17.806	-0.738	12.076
P	0.797	<0.001	0.462	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, % P <0.05.

表 3 两组 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞相关指标对比(% , $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells related indicators between two groups(% , $\bar{x} \pm s$)

Groups	CD4 ⁺ CD25 ⁺ regulatory T cells	
	Before treatment	After treatment
Control group(n=61)	5.68 \pm 0.57	4.29 \pm 0.44%
Study group(n=61)	5.65 \pm 0.49	3.16 \pm 0.38%
t	0.312	15.180
P	0.756	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, % P <0.05.

表 4 两组血清 MMP-1、MMP-2、TIMP-1 对比(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum MMP-1, MMP-2 and TIMP-1 between two groups(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

Groups	MMP-1		MMP-2		TIMP-1	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=61)	161.08 \pm 26.87	123.96 \pm 23.43%	227.36 \pm 31.92	176.54 \pm 25.62%	142.25 \pm 19.49	93.69 \pm 20.56%
Study group(n=61)	160.98 \pm 25.95	95.82 \pm 19.42%	226.09 \pm 30.86	124.79 \pm 22.71%	141.87 \pm 22.42	72.81 \pm 18.52%
t	0.021	7.222	0.223	11.806	0.100	5.893
P	0.983	<0.001	0.824	<0.001	0.921	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, % P <0.05.

2.5 两组肝功能指标对比

两组治疗前 TBIL、ALT、GGT 组间对比未见统计学差异 ($P>0.05$)。两组治疗后 TBIL、ALT、GGT 下降,且研究组低于对照组同时时间点 ($P<0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应发生率对比

两组不良反应总发生率组间对比未见差异 ($P>0.05$),见表6。

3 讨论

CHB 作为一种慢性疾病,相关数据显示^[7],我国每年约有

50 万人死于 CHB 所致的肝损害及肝癌。富马酸丙酚替诺福韦片是治疗 CHB 患者的一线治疗药物,其化学结构是在替诺福韦基础上增加酰胺键,可通过靶向作用于肝细胞,在肝细胞内水解成替诺福韦,发挥抗 HBV 作用^[8]。但常规的西医治疗一直存在长期用药不良反应风险大,且停药后易复发等不足。因此,临床尝试在此基础上辅助使用安全性较好的中成药进行联合治疗。五灵胶囊具有通经活络、行气止痛功效,既往基础实验证实其在 CHB 小鼠中具有较好的抗病毒作用^[9]。

本次研究结果显示,五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片

表 5 两组肝功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of liver function indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	TBIL($\mu\text{mol/L}$)		ALT(IU/L)		GGT(IU/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=61)	73.89 \pm 6.74	61.76 \pm 6.11 [%]	151.33 \pm 17.35	124.35 \pm 23.31 [%]	82.32 \pm 7.65	62.53 \pm 7.25 [%]
Study group(n=61)	73.91 \pm 7.67	48.54 \pm 5.78 [%]	152.01 \pm 18.26	89.34 \pm 22.96 [%]	82.84 \pm 8.49	52.71 \pm 5.36 [%]
t	-0.015	12.276	-0.211	8.357	-0.355	8.507
P	0.988	<0.001	0.883	<0.001	0.723	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, [%]P<0.05.

表 6 两组不良反应发生率对比 [例(%)]

Table 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups [n(%)]

Groups	Headache	Fatigue	Nausea	Total incidence
Control group(n=61)	1(1.64)	2(3.28)	2(3.28)	5(8.20)
Study group(n=61)	2(3.28)	1(1.64)	3(4.92)	6(9.84)
χ^2				0.100
P				0.752

治疗 CHB 患者,可有效改善机体肝功能,提高疗效。五灵胶囊的主要成分灵芝、柴胡、丹参、五味子均是抗肝脏损伤的有效成分,其中柴胡通过抑制肝脏库普弗细胞释放过量炎症因子^[10];丹参能有效抑制III型肝纤维蛋白的增生,发挥抗纤维化作用^[11];灵芝促进肝细胞内蛋白合成,修复肝细胞损伤^[12];五味子通过改善脂质过氧化,增加肝细胞膜稳定性^[13]。因此,五灵胶囊可有效改善肝功能的中成药,通过改善肝功能加强富马酸丙酚替诺福韦片的抗病毒效果,进一步提高疗效。相关报道发现^[14],氧化应激是肝脏发生损伤及促进肝纤维化进程的机制之一,氧化与抗氧化动态失衡,则会导致肝细胞损伤。MDA、SOD 均是临床常见的反映机体氧化应激程度的因子^[15,16],本次研究结果显示,五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片可有效控制 CHB 患者的氧化应激。可能是因为五灵胶囊可抗肝脏损伤,抑制肝脏细胞释放过量炎症因子,而炎症可以引起氧化应激,炎症反应程度的下降有助于控制患者体内的氧化应激反应^[17]。此外,CHB 的发病机制十分复杂,除了常见的 HBV 持续感染导致肝细胞广泛病变外,目前普遍认为与免疫病理损伤导致的微循环障碍有关^[18]。T 细胞免疫参与着 HBV 感染中对病毒的清除、控制肝组织病变损伤过程。CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞是从幼稚 T 细胞前体分化而来,一方面能够保护自身组织免受过度免疫炎症损伤,导致 HBV 感染慢性化,另一方面可以抑制 HBV 特异性 CD4⁺T 细胞的活化、增殖^[19,20]。本次研究结果显示,联合治疗可有效调节 CHB 患者的 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞。基础实验证实^[21],五灵胶囊对体液免疫具有促进作用。但具体的作用机制目前尚不十分清晰,有待进一步细胞实验论证。肝纤维化是慢性肝损伤、肝炎的共有病理改变,CHB 的患者临床病理症状还包括肝纤维化,其中肝纤维化的主要病理变化为细胞外基质在肝脏中过多沉积,而 MMP-1、MMP-2、TIMP-1 在降解纤维化肝脏细胞外基质的过程中起重要作用^[22-24]。本次研究结果显示,五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗 CHB 患者,可有效调

节血清 MMP-1、MMP-2、TIMP-1 水平。相关研究表明^[25],五灵胶囊可有效抑制肝脏器官中枯否细胞释放细胞因子,阻止肝星状细胞的持续活化,从而改善肝细胞损伤,抑制肝纤维化的进展。另观察两组不良反应总发生率对比未见差异,提示五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗不会增加不良反应发生率。

综上所述,五灵胶囊联合富马酸丙酚替诺福韦片治疗 CHB 患者,可有效改善机体氧化应激,调节 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞和血清 MMP-1、MMP-2、TIMP-1 水平,有效控制疾病进展。

参考文献(References)

- [1] Zhang YY, Hu KQ. Rethinking the pathogenesis of hepatitis B virus (HBV) infection[J]. J Med Virol, 2015, 87(12): 1989-1999.
- [2] 田群,左维泽,曹玉文.慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J].现代生物医学进展,2011,11(21): 4187-4190.
- [3] 杨梅,刘兴超,郑波.乙肝扶正胶囊联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2023,38(7): 1707-1711.
- [4] 雷君,张少军,王黎黎,等.富马酸丙酚替诺福韦对阿德福韦酯经治肾功能损伤慢乙肝患者疗效及肾功能影响观察[J].药物流行病学杂志,2022,31(10): 666-668, 699.
- [5] 周晓元,罗润齐,万蕾,等.五灵胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效[J].实用医学杂志,2021,37(22): 2939-2945.
- [6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12): 2648-2669.
- [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: 143-150.
- [8] 李延玲,闪海霞,李金妞,等.舒肝宁注射液联合丙酚替诺福韦治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(4): 722-726.
- [9] 惠玉晶,于金高,唐志书,等.不同制备工艺条件下五灵胶囊对肝郁脾虚挟瘀证大鼠的治疗作用比较研究[J].中国中药杂志,2022,47(23): 6380-6390.
- [10] 李力恒,陈丽萍,胡晓阳,等.柴胡的化学成分及药理作用研究进

- 展[J]. 中医药学报, 2023, 51(2): 109-112.
- [11] 林稼樱, 曹云, 黄佳钦, 等. 基于网络药理学探讨丹参治疗肝纤维化的作用机制[J]. 北京中医药, 2021, 40(5): 542-545.
- [12] 张瑞婷, 周涛, 宋潇潇, 等. 灵芝活性成分及其药理作用的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2018, 46(3): 18-19, 22.
- [13] 姜海慧, 唐凯, 张化为, 等. 基于网络药理学研究南五味子对肝损伤的保护作用机制分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(5): 759-768.
- [14] Rezzani R, Franco C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 301.
- [15] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 17(3): 360438.
- [16] Wang Y, Branicky R, Noë A, et al. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(6): 1915-1928.
- [17] 张秀春, 冯建英. 五灵胶囊治疗肝硬化心肌缺血临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(10): 1897-1899.
- [18] 王博, 吴俊英, 徐超. CD137 表达与慢性乙型肝炎患者肝脏免疫病理损伤程度的相关性研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(9): 1125-1128.
- [19] 王彩, 魏素菊. CD4⁺CD25⁺Treg 细胞与肿瘤免疫研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(9): 1196-1199.
- [20] 李彩东, 陈锡莲, 田鹏飞, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血中 T 淋巴细胞亚群和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 淋巴细胞的表达水平与 HBV DNA 定量的相关分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 541-545.
- [21] 王胜春, 胡咏武, 李剑锋, 等. 复方中药五灵胶囊对小鼠免疫功能的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(16): 1518-1521.
- [22] Sánchez-Lorencio MI, Saenz L, Ramirez P, et al. Matrix Metalloproteinase 1 as a Novel Biomarker for Monitoring Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Patients[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(2): 623-627.
- [23] 张意钊, 罗胜强, 岑美婷. IL-33、TIMP-1、MMP-2 联合乙肝五项指标诊断慢性 HBV 肝纤维化的应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(13): 1387-1390.
- [24] Ikebuchi Y, Ishida C, Okamoto K, et al. Association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with progression of liver fibrosis in patients with type C chronic liver disease [J]. *Biochem Genet*, 2013, 51(7-8): 564-574.
- [25] 谢志宏, 陈燕. 五灵胶囊联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型病毒性肝炎疗效及对细胞因子和氧化应激的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(14): 3388-3391.

(上接第 577 页)

- [25] Jagarlamudi KK, L S, M Z, et al. Analytical and clinical characterization of an optimized dual monoclonal sandwich ELISA for the quantification of thymidine kinase 1 (TK1) protein in human blood samples[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0275444.
- [26] Chen IM, Johansen AZ, Dehlendorff C, et al. Prognostic Value of Combined Detection of Serum IL6, YKL-40, and C-reactive Protein in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(1): 176-184.
- [27] Krečak I, Gverić-Krečak V, Lapić I, et al. Circulating YKL-40 in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms [J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76(1): 32-39.