

复方苦参注射液联合 DCF 化疗方案对胃癌术后患者并发症及 Th17/Treg 平衡的影响^Δ

张浩*, 刘岗, 蒋海锋, 张熹玮[#] (上海中医药大学附属曙光医院普外科, 上海 200021)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0793-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.006



摘要 目的:探讨复方苦参注射液联合 DCF 化疗方案对胃癌术后患者并发症及 Th17/Treg 平衡的影响。方法:选取 2022 年 10 月至 2023 年 8 月于该院进行手术治疗的胃癌患者 96 例,根据治疗方案的不同分为复方苦参注射液组和对照组,每组 48 例。两组患者均接受根治性手术治疗,对照组患者采用 DCF 化疗方案(多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶)治疗,复方苦参注射液组患者在对照组的基础上加用复方苦参注射液治疗。比较两组患者并发症发生率, Th17、Treg 和 Th17/Treg 指标变化情况。结果:复方苦参注射液组患者的并发症发生率为 10.42%(5/48),低于对照组的 35.42%(17/48),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者 Th17、Th17/Treg 指标高于治疗前,且复方苦参注射液组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者 Treg 指标低于治疗前,且复方苦参注射液组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:复方苦参注射液能够调节胃癌术后患者体内 T 细胞亚群失衡,改善机体免疫功能,减轻术后并发症发生率,更有利于患者预后。

关键词 复方苦参注射液; DCF 化疗; 胃癌; 并发症; Th17/Treg 平衡

Effects of Compound Kushen Injection Combined with DCF Chemotherapy Regimen on Postoperative Complications and Th17/Treg Balance in Patients with Gastric Cancer^Δ

ZHANG Hao, LIU Gang, JIANG Haifeng, ZHANG Xiwei (Dept. of General Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of compound Kushen injection combined with DCF chemotherapy regimen on postoperative complications and Th17/Treg balance in patients with gastric cancer. **METHODS:** Totally 96 patients with gastric cancer who underwent surgical treatment in the hospital from Oct. 2022 to Aug. 2023 were extracted to be divided into the compound Kushen injection group and control group according to different treatment regimens, with 48 cases in each group. Both groups received radical surgery. The control group was treated with DCF chemotherapy regimen (docetaxel+cisplatin+5-fluorouracil), while the compound Kushen injection group received compound Kushen injection on the basis of the control group. The incidence of postoperative complications and changes in Th17, Treg, and Th17/Treg indicators were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment, the incidence of complications in compound Kushen injection group was 10.42% (5/48), lower than 35.42% (17/48) in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, Th17 and Th17/Treg indicators in both groups were higher than those before treatment, and the compound Kushen injection group was significantly higher than the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, Treg indicators in both groups were lower than those before treatment, and the compound Kushen injection group was significantly lower than the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Compound Kushen injection can regulate the imbalance of T cell subsets in patients with gastric cancer after surgery, improve immune function, reduce the incidence of postoperative complications, and is more conducive to the prognosis of patients.

KEYWORDS Compound Kushen injection; DCF chemotherapy; Gastric cancer; Complications; Th17/Treg balance

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大最常见的恶性肿瘤,也是全球第三大癌症相关死亡原因^[1]。对于可切除的胃

癌,手术切除联合全身淋巴结切除术仍是标准治疗方法^[2]。尽管手术技术、术后管理和治疗策略有所改进,但仍有部分胃切除术后患者会出现并发症^[3]。胃切除术后并发症被确定为胃癌患者预后不良的因素之一,原因可能是术后全身炎症反应或宿主免疫抑制^[4]。有研究表明,在小鼠模型中,细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞介导的免疫系统可保护宿主免受侵害并消除恶性肿瘤细胞,从而有益于改善患者的预后^[5]。

复方苦参注射液是具有清热利湿、散结止痛功效的中成

Δ 基金项目:上海市中医药三年行动计划(2021-2023)项目[No. ZY(2021-2023)-0201-02]

* 副主任医师。研究方向:胃肠道肿瘤。E-mail: yikai_2006@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:胃肠道肿瘤。E-mail: deepcrystalak@hotmail.com

药,可抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤转移,提高肿瘤患者体内免疫水平,改善患者的身体状况,降低癌症引起的疼痛及其他不良反应^[6-7]。复方苦参注射液在临床上已应用于各种类型实体肿瘤的治疗,包括肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌和结直肠癌等癌症类型^[8]。然而,复方苦参注射液提高免疫功能的机制目前尚不清楚。本研究旨在进一步分析复方苦参注射液对胃癌患者术后并发症及 Th17/Treg 平衡的影响,评估其对胃癌术后的治疗效果,为其临床应用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选择 2022 年 10 月至 2023 年 8 月于我院进行手术治疗的胃癌患者 96 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《胃癌根治术标本规范淋巴结送检及操作中国专家共识(2019 版)》中关于胃癌诊断标准,均行根治性手术且经术后病理学检查确诊^[9];(2)原发性胃癌;(3)术后予以辅助治疗。排除标准:(1)术前接受新辅助治疗;(2)合并凝血功能障碍等血液系统疾病者;(3)合并其他部位肿瘤者;(4)合并心、肝、肺、肾等脏器功能障碍者;(5)复方苦参注射液过敏者。

将 96 例研究对象按照治疗方案的不同分为对照组和复方苦参注射液组。收集患者的基线资料包括年龄、性别、病程、体重指数(BMI)、吸烟史(定义为吸烟≥5 支/d,连续 1 年以上)、饮酒史(定义为饮酒≥40 g/d,连续 1 年以上)、合并疾病[糖尿病;既往诊断糖尿病和(或)入院后多次测量空腹血糖≥7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L;高血压:收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mm Hg]及胃癌家族史。肿瘤情况包括肿瘤直径、肿瘤部位、肿瘤分化程度、肿瘤类型和肿瘤分期。两组患者基线资料具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核同意(批准文号:2022-1211-148-01),患者及家属均知情同意。

1.2 方法

参考《胃癌根治术标本规范淋巴结送检及操作中国专家共识(2019 版)》予以胃癌根治术治疗^[9],术后所有患者采用 DCF 化疗方案,即第 1 日给予多西他赛注射液 75 mg/m²,1 h 内完成给药;第 1~5 日给予顺铂 20 mg/m²,5-氟尿嘧啶 500 mg/m²,静脉滴注。复方苦参注射液组患者在 DCF 化疗的基础上给予复方苦参注射液(规格:5 mL)静脉滴注 20 mL,1 日 1 次,连续给药 14 d,间隔 7 d。两组患者的治疗周期均为 21 d,连续治疗 2 个周期。

1.3 观察指标

(1)评价两组患者术后吻合口瘘、术后肠梗阻、胃肠功能障碍、肺部感染、切口感染及疼痛的并发症发生率。(2)比较两组患者外周血 Th17、Treg 细胞比例。每位受试者于治疗前后采集空腹静脉血 5 mL,放入抗凝管,加入溶血素。将混合物离心后加入淋巴细胞分离液,离心 20 min 后提取淋巴细胞层。在磷酸盐缓冲液中调节细胞浓度至 1×10⁵ 个/mL。采用 FACSCalibur 流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司),使用 FITC-CD4、APC-CD25、PE-Foxp3 和 APC-IL-17 荧光抗体(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),将 Th17 细胞免疫表型为 CD4⁺IL-17⁺,Treg 细胞免疫表型为 CD4⁺APC-CD25⁺PE-Foxp3⁺。使

表 1 两组患者基线资料比较				
基线资料	复方苦参注射液组(<i>n</i> =48)	对照组(<i>n</i> =48)	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	61.05±7.91	60.77±8.89	0.163	0.871
性别/例			0.383	0.536
男性	29	26		
女性	19	22		
BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.65±2.02	22.01±2.04	1.544	0.126
病程/($\bar{x}\pm s$,年)	4.02±1.06	3.88±1.09	0.638	0.525
胃癌家族史/例(%)			0.729	0.393
否	19(39.58)	15(31.25)		
是	29(60.42)	33(68.75)		
吸烟史/例(%)			0.668	0.414
否	25(52.08)	21(43.75)		
是	23(47.92)	27(56.25)		
饮酒史/例(%)			0.042	0.838
否	22(45.83)	23(47.92)		
是	26(54.17)	25(53.08)		
合并疾病/例(%)				
糖尿病	6(12.50)	7(14.58)	0.089	0.765
高血压	9(18.75)	8(16.67)	0.071	0.789
肿瘤直径/($\bar{x}\pm s$,cm)	5.26±1.65	5.19±1.49	0.218	0.828
肿瘤类型/例(%)			0.178	0.915
溃疡型	15(31.25)	14(29.17)		
隆起型	16(33.33)	15(31.25)		
浸润型	17(35.42)	19(39.58)		
肿瘤分化类型/例(%)			0.178	0.673
中、高分化	31(64.58)	29(60.42)		
低分化	17(35.42)	19(39.58)		
病理分期/例(%)			4.517	0.372
ⅡA	5(10.42)	1(2.08)		
ⅡB	8(16.67)	10(20.83)		
ⅢA	16(33.33)	14(29.17)		
ⅢB	11(22.92)	10(20.83)		
ⅢC	8(16.67)	13(27.08)		
手术方式/例(%)			1.235	0.745
Billroth Ⅰ式胃大部切除术	21(43.75)	20(41.67)		
Billroth Ⅱ式胃大部切除术	10(20.83)	14(29.17)		
Roux-en-Y 胆总管空肠吻合术	12(25.00)	11(22.92)		
Uncut Roux-en-Y 吻合术	5(10.42)	3(6.25)		
淋巴结清扫/例(%)			0.697	0.404
D1	31(64.58)	27(56.25)		
D2	17(35.42)	21(43.75)		

用 CelQuestv 3.2 分析软件进行流式细胞分析。

1.4 统计学方法

采用 Epidata 软件进行数据录入,采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料如并发症发生率用例(%)或构成比表示,采用 χ^2 检验;*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者并发症发生率比较

复方苦参注射液组患者的并发症发生率为 10.42%(5/48),低于对照组的 35.42%(17/48),差异有统计学意义($\chi^2=8.491,P=0.004$),见表 2。

2.2 两组患者 Th17、Treg 及 Th17/Treg 细胞比例比较

两组患者治疗后 Th17、Th17/Treg 高于治疗前,且复方苦参注射液组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);两组患者治疗后 Treg 低于治疗前,且复方苦参注射液组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3、图 1。

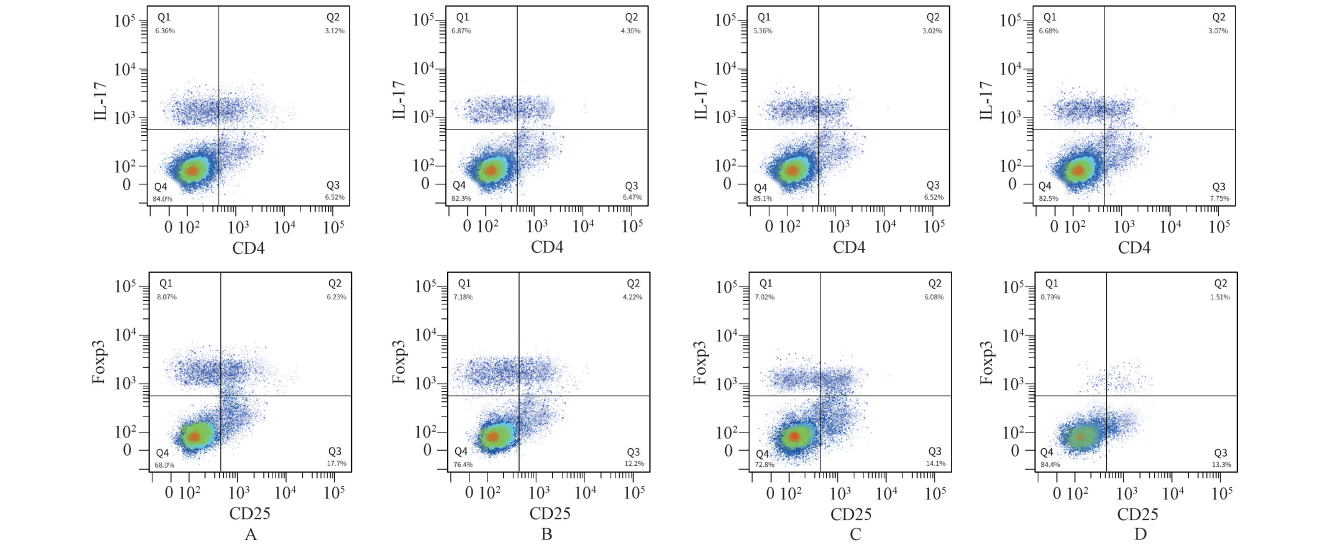
表 2 两组患者术后疼痛评分、并发症发生率比较[例(%)]

组别	疼痛	吻合口瘘	术后肠梗阻	胃肠功能障碍	肺部感染	切口感染	合计
复方苦参注射液组(n=48)	2 (4.17)	1 (2.08)	0 (0)	1 (2.08)	0 (0)	1 (2.08)	5 (10.42)
对照组(n=48)	5 (10.42)	3 (6.25)	3 (6.25)	3 (6.25)	1 (2.08)	2 (4.17)	17 (35.42)

表 3 两组患者 Th17、Treg 及 Th17/Treg 细胞比例比较

组别	时间	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
复方苦参注射液组(n=48)	治疗前	0.23±0.02	0.71±0.03	0.31±0.05
	治疗后	0.58±0.06 [#] *	0.16±0.02 [#] *	4.31±0.04 [#] *
对照组(n=48)	治疗前	0.22±0.03	0.72±0.04	0.29±0.06
	治疗后	0.26±0.03 [#]	0.51±0.05 [#]	0.54±0.07 [#]

注:与治疗前比较,[#]P<0.05;与对照组比较,^{*}P<0.05。



A. 对照组治疗前;B. 对照组治疗后;C. 复方苦参注射液组治疗前;D. 复方苦参注射液组治疗后。

图 1 两组患者 Th17、Treg 细胞比例

容易复发^[11]。术后联合化疗方案是目前治疗胃癌的首选方案,该方案可以巩固治疗效果,对降低癌症复发、肿瘤转移起着关键作用。DCF 化疗方案是目前进展期胃癌最常用的一线治疗方案,主要是由多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶构成,其中多西他赛主要是通过促进小管聚合成稳定的微管并抑制其解聚,进而抑制肿瘤细胞蛋白质合成来发挥抑瘤作用,顺铂和氟尿嘧啶通过干扰 DNA 的复制来抑制肿瘤增殖^[12-13]。但化疗药的不良反应多,在杀灭肿瘤细胞的同时也伤害了正常细胞,损伤机体免疫功能,使患者预后变差。

复方苦参注射液作为中药制剂,临床用于治疗癌肿疼痛、出血,该药是从苦参和白土苓的根中提取制得,含有多种生物碱成分,包括氧化苦参碱、苦参碱和槐果碱等^[14]。研究表明,复方苦参注射液对胃癌、肺癌、原发性肝癌、结肠癌、乳腺癌、头颈部肿瘤和恶性肿瘤相关骨痛具有抗肿瘤功能,但该药对胃癌的辅助治疗说服力不高,且疗效和潜在机制也有待阐明^[15]。因此,本研究通过分析复方苦参注射液对胃癌患者术后并发症及 Th17/Treg 平衡的影响,旨在为胃癌术后患者制定个性化治疗方案提供理论依据。

进行根治术后,进展期胃癌患者发生疼痛的数量较多。恶性肿瘤相关疼痛的发生程度反映了治疗效果、疾病状态及服务质量,甚至会影响患者的生存。越来越多的强效镇痛药(包括阿片类药物和非阿片类药物)被用于缓解癌性疼痛,但部分患

3 讨论

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,具有起病隐匿、恶性程度高、发展迅速的特点,多数患者确诊时已局部进展或转移^[10]。手术切除是非转移性胃癌的主要治疗方法,但在局部进展期的患者中,手术治疗的效果很差,且术后 2 年内超过 60% 的患者

者出现难以忍受的不良反应,因此限制了这些镇痛药的使用^[16]。本研究结果表明,复方苦参注射液组患者的疼痛发生率低于对照组,总并发症发生率也低于对照组,提示复方苦参注射液具有降低疼痛等并发症的作用。对疼痛瞬间受体电位离子通道缺陷小鼠的研究表明,该受体在传递与周围炎症和神经病变相关的热、化学和机械刺激中起着至关重要的作用^[17],该受体的缺失可抑制实验性炎性痛觉过敏和神经源性炎症。相关研究发现,复方苦参注射液通过阻断辣椒素受体信号直接或间接减少肿瘤生长来抑制癌性疼痛,并减少肿瘤诱导的促炎细胞因子的产生^[18],从而减少胃癌术后患者的并发症。

机体对肿瘤的免疫以 T 淋巴细胞介导的细胞免疫为主,细胞免疫可通过参与调节蛋白质抗原引起的免疫应答过程使细胞表面抗原清除,以确保细胞内微环境得到改善。既往研究报道,各种肿瘤中高比例淋巴细胞浸润,特别是具有适应性免疫功能的细胞(如 Th17 细胞)与预后相关^[19]。而免疫抑制细胞如 FOXP3+调节性 T 细胞,通常与不良预后相关^[20]。最近的证据强调了 Th17 和 Treg 细胞平衡紊乱在胃癌患者中的重要性,且晚期胃癌患者中 Th17/Treg 明显低于健康对照组^[21]。本研究结果显示,复方苦参注射液组患者 Th17 细胞水平高于对照组,而 Treg 细胞水平低于对照组,提示复方苦参注射液可通过调节 Th17/Treg 之间的平衡介导机体的免疫反应,抑制肿瘤的形成、生长和转移。由于胃癌的发生与慢性炎症密切相

关,Th17 和 Treg 的不同调控模式可能与胃癌微环境中的炎症反应有关。现代药理学研究表明,苦参可通过核因子 κB 信号通路降低乙醇诱导的急性胃溃疡大鼠模型和脂多糖诱导的斑马鱼炎症中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素(IL) 1β 的水平,抑制机体的炎症反应,从而诱导 Th17 细胞生成^[22-23]。Yang 等^[24]研究发现,复方苦参注射液可通过调节转化生长因子(TGF) β 水平抑制 r-Smad3 和活化 T 细胞的核因子结合到 T 细胞中的 Foxp3 增强子区域,从而抑制 Treg 细胞生成。此外,有研究证实,在 TGF- β 低浓度下,TGF- β 与 IL-6 和 IL-21 协同作用,通过促进 IL-23R 表达来促进 Th17 分化^[25]。

综上所述,复方苦参注射液能够调节胃癌术后患者体内 T 细胞亚群失衡,改善机体免疫功能,降低疼痛等术后并发症发生率,更有利于患者预后。但本研究还存在一定的不足:(1) 研究样本量相对较少,统计学易犯 II 型错误,可能会导致结果出现偏差;(2) 由于时间和经费的限制,复方苦参注射液对胃癌术后治疗效果的作用机制未进行深入研究;(3) 未进行纵向研究,未对复方苦参注射液治疗胃癌术后患者的远期疗效进行评估。因此,未来需要大样本、多中心的深入研究进一步验证。

参考文献

[1] GULLO I, GRILLO F, MASTRACCI L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. *Pathologica*, 2020, 112(3): 166-185.

[2] 汤宽妮, 陈小龙, 张维汉, 等. 远端胃癌根治术 Billroth- I 式与 Billroth- II 式消化道重建术后中长期生活质量比较: 基于病例登记数据库的队列研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(5): 401-411.

[3] JIN KIM S, KIM T U, WOONG CHOI C, et al. Extragastric recurrence in patients who underwent surgical resection of stage I gastric cancer: incidence, risk factors, and value of abdominal computed tomography as a postoperative surveillance method[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(37): e30335.

[4] LORDICK F, CARNEIRO F, CASCINU S, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1005-1020.

[5] YANG Y, SUN M Y, YAO W B, et al. Compound Kushen Injection relieves tumor-associated macrophage-mediated immunosuppression through TNFR1 and sensitizes hepatocellular carcinoma to sorafenib[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000317.

[6] LI L, WANG K S, LIU Z G, et al. Compound Kushen Injection inhibits EMT of gastric cancer cells via the PI3K/AKT pathway[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 161.

[7] HARATA-LEE Y, QU Z P, BATEMAN E, et al. Compound Kushen Injection reduces severity of radiation-induced gastrointestinal mucositis in rats[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 929735.

[8] ZHANG W G, GONG W Q, HE X S, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of Compound Kushen Injection in 3 kinds of digestive tract tumor[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(6): 2919-2929.

[9] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会胃肠学组, 中国医师协会外科医师分会肿瘤外科医师委员会. 胃癌根治术标本规范淋巴结送检及操作中国专家共识(2019 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(9): 881-889.

[10] PARK W, BANG J H, NAM A R, et al. Prognostic Value of Serum Soluble Programmed Death-Ligand 1 and Dynamics During

Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer Patients[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(1): 199-206.

[11] YANG Y Q, MA Y F, XIANG X Y, et al. The prognostic value of the lymph node ratio for local advanced gastric cancer patients with intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy after radical gastrectomy in China[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 237.

[12] 梁红, 魏可新, 范晶晶. 不同化疗方案治疗晚期胃癌的效果及对患者血清肿瘤标志物水平的影响[J]. *癌症进展*, 2020, 18(20): 2110-2113.

[13] 周杉京, 王芳芳, 郭亮亮, 等. 健脾解毒汤辅助 DCF 方案化疗治疗进展期胃癌临床观察[J]. *山东医药*, 2023, 63(4): 56-59.

[14] LIANG S X, LI Y, ZHANG X G, et al. Molecular evidence of Compound Kushen Injection against lung cancer: a network pharmacology-based investigation from western medicine to traditional medicine[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(15): 2012-2022.

[15] LI C, NIU D, ZHU R, et al. Adjunctive effect of compound Kushen injection for cancer: An overview of systematic reviews[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116778.

[16] TANG P C T, CHUNG J Y F, LIAO J Y, et al. Single-cell RNA sequencing uncovers a neuron-like macrophage subset associated with cancer pain[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(40): eabn5535.

[17] DE LOGU F, DE PRÁ S D T, DE DAVID ANTONIAZZI C T, et al. Macrophages and Schwann cell TRPA1 mediate chronic allodynia in a mouse model of complex regional pain syndrome type I [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 535-546.

[18] LIU J, YU Q X, WANG X S, et al. Compound Kushen Injection reduces severe toxicity and symptom burden associated with curative radiotherapy in patients with lung cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(8): 821-830. e3.

[19] RADEJ S, SZEWC M, MACIEJEWSKI R. Prostate infiltration by Treg and Th17 cells as an immune response to *Propionibacterium acnes* infection in the course of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8849.

[20] YAN Y H, HUANG L, LIU Y M, et al. Metabolic profiles of regulatory T cells and their adaptations to the tumor microenvironment: implications for antitumor immunity[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 104.

[21] HAJIMORADI M, REZALOTFI A, ESMAEILNEJAD-AHRANJANI P, et al. STAT3 inactivation suppresses stemness properties in gastric cancer stem cells and promotes Th17 in Treg/Th17 balance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109048.

[22] HAN L W, ZHANG W X, LI X B, et al. Investigating the anti-angiogenic effects of Fufang Kushen Injection in combination with cisplatin using a zebrafish model[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(5): 1955-1960.

[23] LIU M H, LIN Y, XU H B, et al. Combination of *Sophora flavescens* alkaloids and panax quinquefolium saponins modulates different stages of experimental autoimmune myocarditis via the NF- κB and TGF- $\beta 1$ pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 570.

[24] YANG Y, SUN M Y, LI W D, et al. Rebalancing TGF- β /Smad7 signaling via Compound Kushen Injection in hepatic stellate cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e410.

[25] WANG J Y, ZHAO X Q, WAN Y Y. Intricacies of TGF- β signaling in Treg and Th17 cell biology[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(9): 1002-1022.

(收稿日期:2024-02-01 修回日期:2024-03-28)