

柴胡疏肝散对免疫损伤性肝纤维化的防治作用

王琦, 季书, 尚立芝*, 潘晓丽

(河南中医学院 基础医学院, 郑州 450046)

[摘要] 目的:探讨柴胡疏肝散对肝纤维化的防治作用。方法:70只Wistar大鼠随机分为7组:正常组、病理模型组、秋水仙碱治疗组、柴胡疏肝散低、中、高剂量组、柴胡疏肝散预防组。除正常组外,其余各组均采用猪血清腹腔注射诱发肝纤维化,0.5 mL/只,2次/周,连续10周,5周后即可形成肝纤维化。预防组于造模同时给药(以柴胡疏肝散 $6.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),各治疗组于造模第6周给药,持续至第10周。秋水仙碱治疗组剂量 $0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,柴胡疏肝散低、中、高剂量组($3.5, 6.3, 12.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。用全自动分析法测定各组血清肝功能、放射免疫法测定肝纤维化指标,采用酸性水解法检测肝组织羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)含量,并观察病理变化。**结果:**与模型组比较,柴胡疏肝散中剂量组血清丙氨酸转氨酶(ALT), (156.5 ± 3.2) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ VS (78.4 ± 4.6) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$);天冬氨酸转氨酶(AST), (387.4 ± 12.7) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ VS (232.5 ± 13.5) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$); γ -谷氨酰转肽酶(GGT), (128.2 ± 4.0) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ VS (78.5 ± 4.2) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$);碱性磷酸酶(ALP), (152.75 ± 5.01) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ VS (42.51 ± 4.67) $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$);透明质酸(HA), (337.2 ± 22.1) VS (140.6 ± 21.2) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$);PC III (145.31 ± 17.14) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ VS (85.5 ± 19.7) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$);IV型胶原(135.1 ± 22.4) VS (88.37 ± 21.09) ($P < 0.05$);层粘连蛋白(LN), (317.5 ± 21.3) VS (148.4 ± 18.4), ($P < 0.05$)含量均显著下降,肝组织(HYP) (527.2 ± 34.2) VS (346.2 ± 43.1) ($P < 0.01$)含量显著降低。**结论:**柴胡疏肝散有明显的抗肝纤维化作用。

[关键词] 柴胡疏肝散; 肝功能; 肝纤维化; 羟脯氨酸

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)24-0159-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240159

Inhibitory Effects of Chaihu Shugan San on Hepatic Fibrosis in Rats

WANG Qi, JI Shu, SHANG Li-zhi*, PAN Xiao-li

(School of Basic Medicine, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[收稿日期] 20140304(006)

[基金项目] 河南省教育厅科学技术研究重点项目(12B360010);河南中医学院(MP-2008-03)

[第一作者] 王琦, 硕士, 副教授, 从事中医学新方法 and 新技术研究, E-mail: Wangqihnzxy@163.com

[通讯作者] * 尚立芝, 硕士, 副教授, 从事经方配伍基础与临床研究, E-mail: 1357865736@qq.com

- [9] Matter K, Balda M S. Occludin and the functions of tight junctions[J]. Int Rev Cytol 1999,186(2):117.
- [10] Fanning A S, Mitic L L, Anderson J M. Transmembrane proteins in the tight junction barrier[J]. J Am Soc Nephrol, 1999,10(6):1337.
- [11] 孙公平, 朱新旺, 王亚杰. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化性血管病[J]. 中国心血管医学杂志, 2006, 101(1):68.
- [12] Chasiotis H, Kelly S P. Effects of elevated circulating cortisol levels on hydromineral status and gill tight junction protein abundance in the stenohaline goldfish [J]. Gen Comp Endocrinol, 2012, 175(2):277.
- [13] Forster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease [J]. Histochem Cell Biol, 2008, 130(1):55.
- [14] Tash B R, Bewley M C, Russo M, et al. The occludin and ZO-1 complex, defined by small angle X-ray scattering and NMR, has implications for modulating tight junction permeability [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(27):10855.
- [15] 刘玉晖, 邱顺辉. 补阳还五汤抗 Hcy 致动脉硬化作用与调控核因子- κ B 活性相关性的研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(2):10.

[责任编辑 聂淑琴]

[Abstract] Objective: To investigate the protective effects and its mechanism of Chaihu Shugan San (CHSGS) on hepatic fibrosis in rats. **Method:** The immunohepatic fibrosis model was induced by intraperitoneal injection of porcine serum to rats. Seventy Wistar rats were divided into seven groups: blank group, model group, CHSGS high-dose group, mediate-dose group and low-dose group, prevention group, colchicin contrast group. Except the blank groups, the other groups were injected with pig's serum without inactivation into abdominal cavity, twice per week and 0.5 mL each time, for 10 weeks. The prevention group was injected the stomach with the medicines (CHSGS $6.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 10 weeks), the other treatment groups were treated as the prevention groups 6 weeks after modeling for 4 weeks. Then rats were randomly taken for decollation in six groups at the end of the 10th week: colchicin contrast group $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, CHSGS low-dose, mediate-dose and high-dose groups ($3.5, 6.3, 12.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). The changes of the serum biochemical indicator of the hepatic function and hepatic fibrosis were detected respectively. **Result:** Compared with model group, the serum content of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl endopeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) and type I, III, IV collage, hyaluronic acid (HA), laminin (LN) were depressed obviously in treatment groups, the content of hydroxyproline (HYP) in liver tissue was significantly lower in CHSGS mediate-dose group. **Conclusion:** Chaihu Shugan San has an effect on hepatic fibrosis model rats.

[Key words] Chaihu Shugan San; hepatic function; liver fibrosis; hydrocarbon proline

肝纤维化是细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 在肝内过量沉积。中医学认为,肝纤维化是由于肝气不畅,经脉郁滞,正气不足所致。柴胡疏肝散载于明代张景岳《景岳全书》,是疏肝理气法的代表方,主治肝气郁滞证。该方在临床上广泛用于消化系统、内分泌系统、心血管系统、神经系统等多种疾病的治疗,疗效较好^[1]。现代研究表明,柴胡疏肝散能有效改善肝功能^[2-4],对大鼠免疫性肝损伤有一定的防治作用^[5-7]。本研究制备大鼠猪血清免疫损伤性肝纤维化模型,用柴胡疏肝散处理,观察反映疗效的肝功能、肝纤维化的血清学指标及病理学形态改变,探讨柴胡疏肝散对肝纤维化的防治作用。

1 材料

1.1 药物 柴胡疏肝散由伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* 的干燥根 6 g,芸香科植物橘的成熟果皮 *Citrus* 6 g,伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* 的根茎 4.5 g,醋炒莎草科植物香附 *Cyperus rotundus* 的干燥块茎 4.5 g,芸香科植物酸橙枳壳 *Citrus aurantium* 的干燥未成熟果实 4.5 g,毛茛科植物芍药白芍的根 4.5 g,用蜜烘制的豆科植物的根炙甘草 1.5 g,生药购于河南中医学院第三附属医院,并经河南中医学院董诚明教授鉴定。药材经冷水浸泡 2 h,常规两煎,头煎 1.5 h,二煎 1 h,2 次水煎液混合并过滤,经水浴蒸发浓缩成含生药 $1.26 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的浓缩药液,高压灭菌后冷藏备用^[4]。秋水仙碱 (上海生科生物科技有限公司,批号 20100824),临用时配成 $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的水溶液。

1.2 试剂与仪器 血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST) 试剂盒 (批号 20101220),白蛋白 (albumin, ALB)、球蛋白 (globulin, GLB)、总蛋白 (TP) 试剂盒 (批号 20101220), γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 试剂盒 (批号 20101214) 和羟脯氨酸试剂盒 (批号 20101214) 均购自南京建成生物工程研究所。透明质酸 (HA)、III 型前胶原肽 (PCIII)、IV 型胶原 (CIV) 和层黏连蛋白 (LN) 放免分析试剂盒 (批号 20090607),北京北方生物技术研究所产品。750 型自动生化分析仪 (日本日立),SN-695 型智能放射免疫测量仪 (上海光辐射仪器有限公司);VIS-7220 型分光光度仪 (北京第二光学仪器厂),U-CMAD3 型显微镜 (日本 Olympus 公司) 等。

1.3 动物 6 月龄雄性 Wistar 大鼠,河南中医学院实验动物中心提供动物,合格证号 SYXK (豫)2010-0001,SPF 级,体重 (300 ± 20) g。

2 方法

2.1 动物分组 将雄性 Wistar 大鼠随机分为 7 组:正常组,模型组,秋水仙碱治疗组,柴胡疏肝散高、中、低剂量组,柴胡疏肝散预防组,每组 10 只。

2.2 模型制备与给药 参考文献方法^[8,9] 制备模型。除正常组外,其余各组均用猪血清复制免疫损伤性肝纤维化模型。用未灭活猪血清腹腔注射,每次 0.5 mL/只,2 次/周,连续 10 周,5 周后即可形成肝纤维化。预防组于造模同时给药,每天下午 6:00 ig 1 次,以柴胡疏肝散 $6.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 10 周。

各治疗组于第6周给药,每天下午6:00 *ig* 1次,秋水仙碱组 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[10]。柴胡疏肝散高、中、低剂量组分别按生药(12.6,6.3,3.15) $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃^[4],模型组给予等量的生理盐水 *ig*,至第10周结束。

2.3 取材、标本制作与检测 腹主动脉取血,离心分离血清。自动分析法检测血清肝功能指标 ALT, AST, GGT, ALP, ALB, GLB, A/G(白/球比值)。放射免疫法测定血清肝纤维化标志物 HA, CI, PCIII, CIV, LN, FN,另取肝组织1g,采用酸性水解法检测肝组织 HYP 含量。并取新鲜左叶肝组织 $2.5 \text{ cm} \times 2.0 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$,常规切片,HE染色。参照文献^[11]采用 Masson 三色染色,辅助 HE 增加判断的准确度。

2.4 统计学处理 计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析。数据处理在 SPSS 11.5 中进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般情况 正常和预防组大鼠一般状况好,体重增加明显,无死亡。模型组精神萎靡,体重较造模前下降或略有增加,死亡2只。秋水仙碱组,体重增加,死亡1只。柴胡疏肝散高、中、低治疗组大鼠体重增加,高、低剂量组各死亡1只。

3.2 柴胡疏肝散对大鼠肝功能的影响 ALT, AST, GGT, ALP 含量,与正常组比较,模型组均显著升高($P < 0.05$),提示造模成功;与模型组比较,柴胡疏肝散中剂量组、预防组和秋水仙碱组均显著下降。见表1。

表1 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠血清 ALT,AST,ALP,GGT 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	GGT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	10	-	$44.6 \pm 7.5^{1,3)}$	$183.2 \pm 10.5^{1,3)}$	$39.7 \pm 2.4^{1,3)}$	$43.6 \pm 3.6^{1,3)}$
模型	8	-	$156.5 \pm 3.2^{3)}$	$387.4 \pm 12.7^{3)}$	$152.8 \pm 5.0^{3)}$	$128.2 \pm 4.0^{3)}$
秋水仙碱	9	5×10^{-4}	$73.4 \pm 4.5^{1)}$	$251.3 \pm 14.3^{1)}$	$53.5 \pm 4.4^{1)}$	$73.3 \pm 3.4^{1)}$
柴胡疏肝散	9	12.6	$82.6 \pm 5.4^{1)}$	$269.4 \pm 14.2^{1)}$	$84.6 \pm 4.2^{1,3)}$	$81.4 \pm 3.0^{1,3)}$
	10	6.3	$78.4 \pm 4.6^{1)}$	$232.5 \pm 13.5^{1,3)}$	$42.5 \pm 4.7^{1)}$	$78.5 \pm 4.2^{1)}$
	9	3.15	$112.1 \pm 2.5^{1,3)}$	$287.2 \pm 15.5^{1,3)}$	$92.3 \pm 5.0^{1,3)}$	$98.4 \pm 3.2^{1,3)}$
柴胡疏肝散预防	10	6.3	$69.5 \pm 5.4^{1,3)}$	$212.3 \pm 10.2^{1,3)}$	$45.3 \pm 4.0^{1,3)}$	$62.5 \pm 3.5^{1,3)}$

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与秋水仙碱组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表2~3同)。

与正常组比较,模型组 ALB 显著降低,GLB 明显升高,A/G 明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,秋水仙碱组、柴胡疏肝散中剂量组、预防组 GLB 明

显降低,ALB 显著升高,A/G 接近正常,与模型组比较,柴胡疏肝散高、中、低剂量组 ALB 均有显著提高。见表2。

表2 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠血清 ALB,GLB,TP,A/G 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	ALB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	GLB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TP/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	A/G
正常	10	-	$48.7 \pm 0.7^{1)}$	$41.2 \pm 1.0^{1)}$	$89.9 \pm 1.6^{1)}$	$1.0 \pm 0.1^{1)}$
模型	8	-	23.5 ± 2.5	45.2 ± 1.8	68.7 ± 4.3	0.5 ± 0.1
秋水仙碱	9	5×10^{-4}	$32.3 \pm 3.5^{1)}$	$43.5 \pm 1.8^{1)}$	$75.7 \pm 5.2^{2)}$	$0.7 \pm 0.1^{1)}$
柴胡疏肝散	9	12.6	$29.5 \pm 1.2^{3)}$	$44.3 \pm 1.3^{1)}$	$73.8 \pm 2.5^{3)}$	$0.7 \pm 0.0^{1,3)}$
	10	6.3	$31.5 \pm 3.2^{1)}$	$43.4 \pm 2.3^{1)}$	$74.9 \pm 5.5^{1)}$	$0.8 \pm 0.0^{1)}$
	9	3.15	$27.4 \pm 3.6^{3)}$	45.3 ± 1.3	$72.6 \pm 4.9^{3)}$	$0.6 \pm 0.0^{3)}$
柴胡疏肝散预防	10	6.3	$33.1 \pm 2.4^{1)}$	$42.5 \pm 1.0^{1)}$	$75.6 \pm 3.4^{1)}$	$0.8 \pm 0.0^{1)}$

3.3 柴胡疏肝散对肝纤维化指标的影响 与正常组比较,模型组 HA, III, CIV 和 LN 含量显著增高($P < 0.01$)。与模型组比较,秋水仙碱、柴胡疏肝散中剂量、预防组中 HA, III, CIV, LN 和 HYP 均显著降低($P < 0.01$)。见表3。

3.4 病理学改变

3.4.1 肉眼观 正常肝脏深红色,表面光滑,无斑点,边缘钝圆,肝脏在肋骨窝之内;模型组肝脏暗红,表面隆起,边缘钝圆,体积较大;各治疗组肝脏色泽深红,体积增大,小部分肝脏边缘钝圆及表面不光滑

表 3 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠血清 HA,PCIII,CIV 和 LN 含量比较($\bar{x} \pm s$)

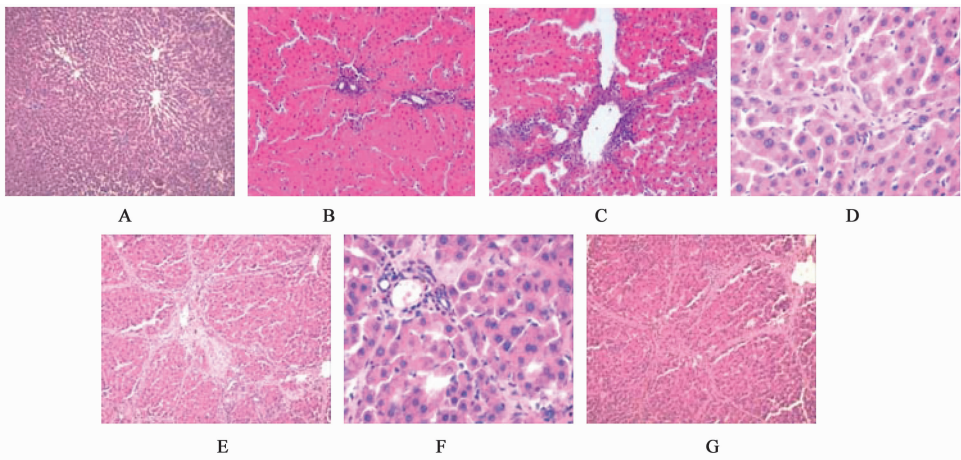
组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	HA/μg·L ⁻¹	PCIII/μg·L ⁻¹	CIV/μg·L ⁻¹	LN/μg·L ⁻¹	HYP/μg·L ⁻¹
正常	10	-	111.4 ± 17.5 ²⁾	69.2 ± 10.5 ²⁾	67.4 ± 23.2 ²⁾	131.2 ± 16.2 ²⁾	245.4 ± 32.5 ²⁾
模型	8	-	337.2 ± 22.1	145.3 ± 17.1	135.1 ± 22.4	317.5 ± 21.3	527.2 ± 34.2
秋水仙碱	9	5 × 10 ⁻⁴	137.3 ± 41.7 ²⁾	83.8 ± 24.7 ²⁾	87.6 ± 15.1 ²⁾	145.3 ± 34.1 ²⁾	313.3 ± 18.1 ²⁾
柴胡疏肝散	9	12.6	159.5 ± 41.2 ²⁾	98.5 ± 23.5	95.2 ± 12.3 ²⁾	155.3 ± 31.3 ²⁾	353.3 ± 33.0 ¹⁾
	10	6.3	140.6 ± 21.2 ²⁾	85.5 ± 19.7 ²⁾	88.4 ± 21.1 ²⁾	148.4 ± 18.4 ²⁾	346.2 ± 43.1 ²⁾
	9	3.15	188.3 ± 23.2 ²⁾	109.3 ± 25.0	99.4 ± 17.4 ¹⁾	160.5 ± 18.4 ²⁾	361.2 ± 23.3 ¹⁾
柴胡疏肝散预防	10	6.3	124.3 ± 14.4 ²⁾	101.2 ± 13.4 ²⁾	82.4 ± 10.3 ²⁾	133.7 ± 28.1 ²⁾	298.5 ± 37.3 ²⁾

呈点状隆起,但没有模型组表现明显。

3.4.2 对肝脏病理的影响 光镜下(HE 染色),正常组肝小叶结构完整,肝索以中央静脉为中心呈放射状排列,肝细胞无变性、坏死,无炎细胞浸润和纤维组织增生;模型组肝细胞变性、坏死,有大量纤维组织增生;柴胡疏肝散预防组肝细胞有少量坏死,肝内未见瘀血,汇管区有少量的纤维增生,肝小叶界板破坏不明显;柴胡疏肝散中剂量组肝细胞空泡变性,肝小叶结构破坏轻微,可见正常肝小叶,汇管区纤维增生明显,但未向肝小叶延伸;柴胡疏肝散高、低剂量组肝细胞破坏、纤维组织增生均较明显,与模型组

比无显著差异,见图 1。

3.4.3 对纤维组织增生的影响 光镜下 Masson 染色,正常组仅见汇管区有少量的纤维组织;模型组大量纤维组织增生,纤维延伸入肝小叶或相互连接的纤维隔,假小叶形成;柴胡疏肝散预防组、秋水仙碱组和柴胡疏肝散中剂量组肝小叶结构破坏轻微,偶见正常肝小叶,汇管区纤维增生明显,有较少纤维组织增生;柴胡疏肝散高剂量组纤维组织增生较模型组为轻;低剂量组纤维组织增生,但也较模型组为轻,见图 2。



A. 正常组;B. 预防组;C. 模型组;D. 秋水仙碱 5 × 10⁻⁴ g·kg⁻¹组;E. CHSGS 12.65 × 10⁻⁴ g·kg⁻¹组;
F. CHSGS 6.3 g·kg⁻¹组;G. CHSGS 3.15 g·kg⁻¹组(图 2 同)

图 1 柴胡疏肝散给药至第 10 周对肝脏病理的影响(HE, ×100)

4 讨论

柴胡疏肝散方由柴胡、陈皮、枳壳、香附、川芎、芍药、炙甘草组成。方中柴胡疏肝解郁为君药,香附理气疏肝,助柴胡疏肝解郁,川芎行气活血止痛,助柴胡疏肝经之郁滞,二药相合,增其行气止痛之功,共为臣药;枳壳、陈皮理气行滞,白芍、甘草养血柔肝

均为佐药,甘草兼调诸药,亦为使药,该方是治疗肝损伤的中药复方。

血清中 ALT,AST,GGT,A/G 是反映肝细胞坏死及炎症活动的指标。本研究结果显示:模型组较正常组大鼠血清中 ALT,AST,GGT,ALP 含量均显著升高,说明造模成功。与模型组比较,柴胡疏肝散

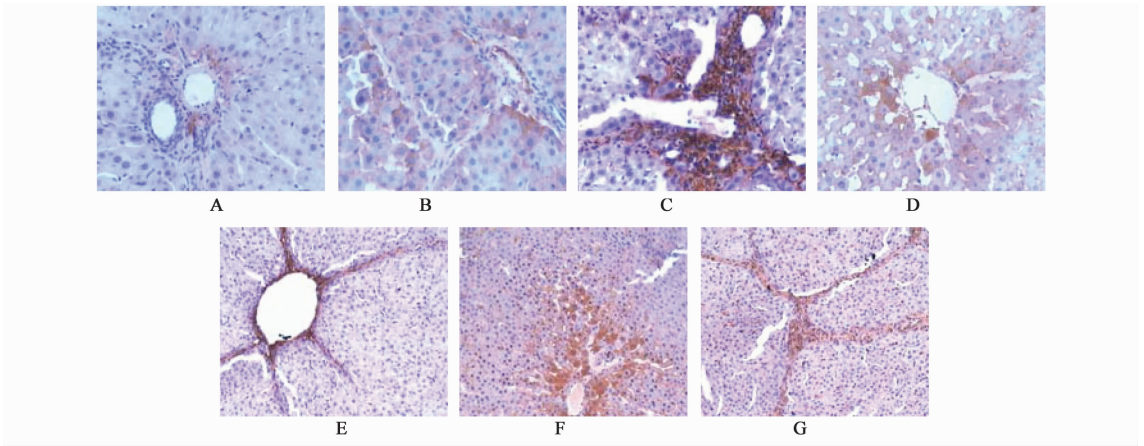


图2 柴胡疏肝散给药至第10周对肝脏病理的影响(Masson, ×100)

中剂量组、预防组 ALT, AST, GGT, ALP 含量均显著下降, A/G 接近正常, 提示柴胡疏肝散中剂量组可明显保护肝细胞, 减轻肝细胞损伤, 改善肝功能。

肝纤维化的实质是细胞外基质过度沉积。HA 是细胞外基质的主要成分, 检测血清 HA 可反映肝纤维化的程度、活动性。肝纤维化时, LN 与 C IV 结合沉积于基底膜, 可作为反映基底膜变化的指标。血清 HA, PC III, C IV 和 LN 水平与肝纤维化的病变程度呈正相关, 联合检测 HA, III, IV 型胶原和 LN, 有助于判断肝内纤维增生程度及活动度^[12]。HYP 是机体内构成胶原的非必需氨基酸, 测定肝组织中 HYP 的含量可反映肝损伤和肝纤维化的程度^[13]。本研究联合检测 HA, III, IV 型胶原, LN 和 HYP, 结果显示: 与模型组比较, 柴胡疏肝散中剂量、预防组中 HA, III, IV 型胶原, LN 和 HYP 含量均显著降低 ($P < 0.01$), 提示柴胡疏肝散对大鼠肝纤维化有显著的预防和作用。病理结果显示, 与模型组相比, 中剂量组中肝小叶结构破坏轻微, 汇管区纤维增生明显, 但未向肝小叶延伸, 其组织改变较病理模型组轻, 证实柴胡疏肝散中剂量可减轻肝细胞的变性、坏死, 具有保护肝细胞的结构, 抑制肝纤维化, 改善肝组织病理形态学的作用。

[参考文献]

[1] 张宏武, 邹忠梅. 柴胡疏肝散的临床应用及现代研究进展[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1234.
 [2] 严亨秀, 顾键. 柴胡疏肝散对实验性肝郁证大鼠的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 5.
 [3] 范建高, 施军平. 2011 年非酒精性脂肪性肝病流行病学与无创诊断研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(2): 81.

[4] 李丹, 江涛, 范华倩, 等. 柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及肝功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 8.
 [5] 孙丽霞, 周玲玲, 袁冬平, 等. 柴胡疏肝散对大鼠免疫性肝损伤的防治作用[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(5): 629.
 [6] 陈梁, 朱锦善, 任建平. 柴胡疏肝散对四氯化碳所致大鼠急性肝损伤的预防作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(1): 42.
 [7] 朱肖鸿, 付淑艳, 叶蕾. 柴胡疏肝散抗纤维化治疗的疗效观察[J]. 中医药学报, 2003, 31(2): 38.
 [8] 都广礼, 刘平, 王磊, 等. 猪血清肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶-9/13 和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1/2 表达的动态变化及下瘀血汤对其影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 48.
 [9] 尚立芝, 王付, 苗小玲, 等. 四逆散加味抗肝纤维化的作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 207.
 [10] He S X, Luo J Y, Wang Y P, et al. Effects of extract from Ginkgo biloba on carbon tetrachloride induced liver injury in rats[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(24): 3924.
 [11] 顾怡瑾, 陆新元, 付华辉, 等. Masson 染色在辅助诊断肝纤维化中应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(1): 101.
 [12] Li C H, Piao D M, Xu W X, et al. Morphological and serum hyaluronic acid laminin and type IV collagen changes in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis of rats[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(48): 7620.
 [13] 任建琳, 王健, 胡晔, 等. 柴胡皂苷 d 对免疫性肝纤维化大鼠 TGF- β 1、HYP、SOD、MDA 的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(12): 3044.

[责任编辑 聂淑琴]