

# 牛磺酸、表没食子儿茶素没食子酸酯和三羟基异黄酮联合用药对肝纤维化大鼠的治疗作用及机制

曹雯<sup>1</sup>, 廖明<sup>2</sup>, 周燕<sup>1\*</sup>, 林兴<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学药学院, 南宁 530021;

2. 广西医科大学医学科学实验中心, 区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室, 南宁 530021)

**[摘要]** **目的:**以表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG),牛磺酸和三羟基异黄酮3种具有不同抗纤维化作用的药物组成联合用药,研究其对肝纤维化大鼠的治疗作用及机制。**方法:**将SD大鼠分为正常组( $n=10$ ),模型组( $n=12$ ),秋水仙碱组( $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ ),联合用药低剂量 $62.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组(牛磺酸 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ +EGCG $7.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ +三羟基异黄酮 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ ),中剂量 $125\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组(牛磺酸 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ +EGCG $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ +三羟基异黄酮 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ )、高剂量 $250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组(牛磺酸 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ +EGCG $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ +三羟基异黄酮 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ ),除正常组外,其余各组大鼠分别 $ig$  50%四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )溶液,正常组给予花生油,连续14周。于第9周开始各给药组分别 $ig$ 给予相应的药物,连续6周。末次 $ig$ 后处死动物,采集大鼠血清和肝组织标本,测定血清中丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST),转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),I型胶原(collagen I)的含量及肝组织中总抗氧化能力(T-AOC),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量,HE染色观察肝组织病理变化。**结果:**与正常组相比,模型组大鼠血清ALT,AST,TGF- $\beta_1$ 和collagen I含量升高( $P<0.05$ ),肝组织中T-AOC,SOD和GSH-Px含量降低( $P<0.05$ );与模型组相比,联合用药中、高剂量组能降低肝纤维化大鼠血清中ALT,AST,TGF- $\beta_1$ 和collagen I的生成( $P<0.05$ ),而联合用药高剂量组能升高肝组织中T-AOC,SOD和GSH-Px的含量( $P<0.05$ )。**结论:**联合用药能有效对抗 $\text{CCl}_4$ 诱导大鼠肝纤维化并对肝脏起保护作用,其机制可能与加快自由基清除,减轻脂质过氧化损伤,同时抑制TGF- $\beta_1$ 的表达,减少细胞外基质的合成有关。

**[关键词]** 联合用药; 表没食子儿茶素没食子酸酯; 牛磺酸; 三羟基异黄酮; 肝纤维化

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0107-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040107

**Therapeutic Effects and Mechanisms of Combined Therapy of Taurine, Epigallocatechin Gallate, and Genistein on Liver Fibrosis in Rats** CAO Wen<sup>1</sup>, LIAO Ming<sup>2</sup>, ZHOU Yan<sup>1\*</sup>, LIN Xing<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Medical Scientific Research Centre, Guangxi Medical University, Key Laboratory of High-incidence-tumor Prevention & Treatment, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of combined therapy of epigallocatechin gallate, taurine, and genistein on  $\text{CCl}_4$ -induced liver fibrosis in rats and its mechanism. **Method:** The SD rats were divided into six groups randomly: normal group ( $n=10$ ), model group ( $n=12$ ), colchicine group ( $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ ), combination therapy low [taurine  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  + epigallocatechin gallate (EGCG)  $7.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  + genistein  $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ ], middle (taurine  $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  + EGCG  $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  + genistein  $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ ) and high (taurine  $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  + EGCG  $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  + genistein  $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $n=12$ ) dose group. The rats except normal group were induced by intragastric administration ( $ig$ ) of 50%  $\text{CCl}_4$  for 14 weeks, and the normal group was given peanut oil. Treatment was started at the 9<sup>th</sup> week for 6 weeks. Rats were sacrificed after the last

**[收稿日期]** 20140715(012)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81160063);广西自然科学基金项目(2013GXNSFBA019167);广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室基金(GK2013-13-A-01-03)

**[第一作者]** 曹雯, 硕士, 从事药理学研究, E-mail: mosquito1106@foxmail.com

**[通讯作者]** \*周燕, 副教授, 博士, 从事药理学研究, E-mail: 15296542304@163.com

administration, and the serum and liver tissue were taken quickly. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) and collagen I in serum and total antioxidant capacity (T-AOC), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activities in liver were measured, and HE staining was performed to evaluate histopathologic changes. **Result:** Compared with normal group, levels of ALT, AST, TGF- $\beta_1$  and collagen I increased and liver T-AOC, SOD and GSH-Px activities decreased significantly in the model group ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, levels of ALT, AST, TGF- $\beta_1$  and collagen I decreased significantly in combined therapy of middle and high dose group, and liver T-AOC, SOD and GSH-Px activities increased significantly in combined therapy of high dose group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Combined therapy has certain curative effect on CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in rats. Its mechanism may involve scavenging free radical, alleviating the lipid peroxidation, inhibiting the expression of TGF- $\beta_1$  and reducing the synthesis of extracellular matrix.

[**Key words**] combination therapy; epigallocatechin gallate; taurine; genistein; liver fibrosis

肝纤维化是肝硬化、肝癌的共同病理基础和必经阶段,是影响慢性肝病的重要环节,已有研究明确提出肝纤维化是完全可逆转的病理过程<sup>[1-2]</sup>,同时也引发人们针对肝纤维化发生发展的关键环节设计干预性药物治疗的研究。但是,许多药物由于抗纤维化作用靶位单一、毒副作用较大,治疗效果并不理想。因此,联合应用作用于肝纤维化发生发展不同环节、靶点的抗纤维化药物,以阻断肝纤维化发展从而达到保护肝脏的目的,可能是探索防治肝纤维化研究的新方向。笔者根据肝纤维化发生发展的不同机制,基于以往的研究采用牛磺酸、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)和三羟基异黄酮 3 种药物组成联合用药治疗四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的大鼠肝纤维化,前期研究结果显示 3 种药物具有不同抗纤维化作用,且联合应用与单一用药相比可能具有更高的抗纤维化能力<sup>[3-5]</sup>,但牛磺酸、EGCG 和三羟基异黄酮联合用药的具体抗肝纤维化机制仍不明确。本实验通过四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导大鼠肝纤维化模型并给予联合用药进行抗肝纤维化治疗,探讨联合用药对大鼠肝纤维化的治疗作用及机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康 SD 雄性大鼠,体重(220~250) g,由广西医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(桂)2009-0004。

**1.2 药品与试剂** 牛磺酸(成都市科龙化工试剂厂,批号 Q/C5411196-9),EGCG(四川乐山禹伽茶业公司,批号 TP1110001P),三羟基异黄酮(上海迈瑞尔化学技术有限公司,批号 M11111601);秋水仙碱(美国 Sigma 公司,批号 C9754),CCl<sub>4</sub>(分析纯,广东光华科技股份公司,批号 20110413),丙氨酸转氨酶(ALT)试剂盒(批号 20120806),天冬氨酸转氨酶

(AST)试剂盒(批号 201200806),总抗氧化能力(T-AOC)试剂盒(批号 20120624),超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 20120624),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(批号 20120624),均为南京建成生物工程研究所产品,转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号 EK0514),I 型胶原(collagen I)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号 CSB-E12732r)。

**1.3 仪器** 5810R 型低温离心机(德国 Eppendorf 公司),722sp 型可见分光光度计(上海棱光技术有限公司),MK3 型酶联免疫检测仪(美国 Thermo 公司),DMR + Q550 型病理图像分析仪(德国 Leica 公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组与给药** 70 只 SD 健康大鼠随机分为正常组( $n = 10$ ),模型组( $n = 12$ ),秋水仙碱组( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $n = 12$ ),联合用药低剂量  $62.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(牛磺酸  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + EGCG  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 三羟基异黄酮  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $n = 12$ ),中剂量  $125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(牛磺酸  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + EGCG  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 三羟基异黄酮  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $n = 12$ ),高剂量  $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(牛磺酸  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + EGCG  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 三羟基异黄酮  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $n = 12$ )。除正常组外,其余各组大鼠分别灌胃 50% CCl<sub>4</sub> 溶液(CCl<sub>4</sub>-花生油 1:1,  $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),正常组给予等体积花生油,每周灌胃 2 次,连续 14 周。于第 9 周开始各给药组分别灌胃给予相应的药物,1 次/d,连续 6 周。末次灌胃后处死动物,经腹主动脉取血,高速低温离心机  $4 \text{ }^\circ\text{C}$   $4\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,分离血清备用,提取肝组织做病理学检查和指标检测。

## 2.2 观察指标

**2.2.1 联合用药对肝纤维化大鼠血清中 ALT, AST, TGF-β<sub>1</sub> 和 collagen I 含量的影响** 用比色法测定 ALT, AST 含量, 用酶联免疫法测定 TGF-β<sub>1</sub>, collagen I 含量, 具体步骤均按各试剂盒说明书操作。

**2.2.2 联合用药对肝纤维化大鼠肝组织 T-AOC, SOD 和 GSH-Px 含量的影响** 用黄嘌呤氧化酶法测定 T-AOC 和 SOD 活性, GSH-Px 的蛋白定量采用考马斯亮蓝法, 以牛血清白蛋白为标准, 具体步骤均按各试剂盒说明书操作。

**2.3 肝组织病理学观察** 肝右叶相同部位组织经 10% 甲醛固定, 蜡块包埋, HE 染色, 光学显微镜下应用 DMR + Q550 图像分析仪观察肝纤维化形成情况。根据 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学

分会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[6]</sup> 对实验结果进行纤维化程度分期(S0 ~ S4)。

**2.4 统计学分析** 采用统计软件 SPSS 16.0 处理, 计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示。计量资料组间比较采用单因素方差分析 LSD 检验, 等级资料采用秩和检验进行分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对肝纤维化大鼠血清中 ALT, AST, TGF-β<sub>1</sub> 和 collagen I 含量的影响** 与正常组相比, 模型组大鼠血清 ALT, AST, TGF-β<sub>1</sub> 和 collagen I 含量升高 ( $P < 0.05$ ); 给药 6 周后, 与模型组相比, 联合用药中、高剂量组和秋水仙碱组均能降低模型大鼠血清中 ALT, AST, TGF-β<sub>1</sub> 和 collagen I 的生成 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 联合用药对肝纤维化大鼠血清中 ALT, AST, TGF-β<sub>1</sub> 和 Collagen I 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	TGF-β <sub>1</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	collagen I/μg·L <sup>-1</sup>
正常	-	42.31 ± 6.53 <sup>1)</sup>	59.73 ± 7.37 <sup>1)</sup>	658.14 ± 77.32 <sup>1)</sup>	33.65 ± 5.71 <sup>1)</sup>
模型	-	146.44 ± 11.57	112.31 ± 13.94	875.21 ± 101.27	89.42 ± 10.08
秋水仙碱	1	104.52 ± 8.21 <sup>1)</sup>	88.16 ± 6.73 <sup>1)</sup>	726.74 ± 94.69 <sup>1)</sup>	67.32 ± 8.74 <sup>1)</sup>
联合用药	62.5	139.79 ± 9.54	107.62 ± 10.51	838.48 ± 89.21	82.68 ± 9.22
	125	118.41 ± 12.22 <sup>1)</sup>	94.77 ± 8.14 <sup>1)</sup>	751.24 ± 95.89 <sup>1)</sup>	70.76 ± 10.19 <sup>1)</sup>
	250	112.24 ± 10.76 <sup>1)</sup>	90.26 ± 8.32 <sup>1)</sup>	732.83 ± 110.42 <sup>1)</sup>	65.35 ± 8.43 <sup>1)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 同)。

**3.2 对肝纤维化大鼠肝组织中 T-AOC, SOD 和 GSH-Px 含量的影响** 与正常组相比, 模型组大鼠 T-AOC, SOD 和 GSH-Px 含量均较低 ( $P < 0.05$ ); 给药 6 周后, 与模型组相比, 联合用药高剂量组和秋

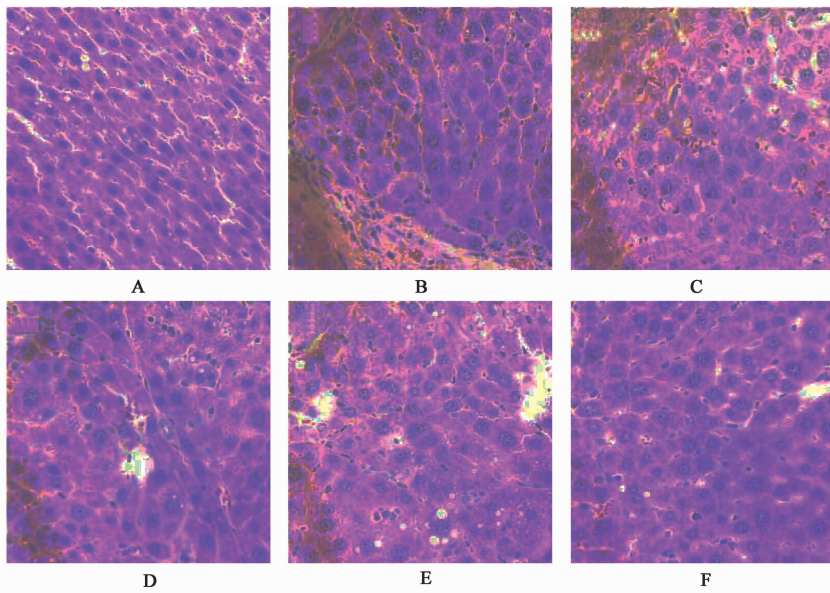
秋水仙碱组能升高肝纤维化模型大鼠肝组织中 T-AOC, SOD, GSH-Px ( $P < 0.05$ ), 而联合用药中剂量组能升高肝组织中 SOD 的活性 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 联合用药对肝纤维化大鼠肝组织中 T-AOC, SOD 和 GSH-Px 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	T-AOC/nU·mg <sup>-1</sup>	SOD/U·mg <sup>-1</sup>	GSH-Px/nmol·g <sup>-1</sup>
正常	-	1.31 ± 0.36 <sup>1)</sup>	290.52 ± 34.67 <sup>1)</sup>	537.48 ± 61.19 <sup>1)</sup>
模型	-	0.86 ± 0.23	199.40 ± 24.48	479.29 ± 32.80
秋水仙碱	1	1.28 ± 0.20 <sup>1)</sup>	288.75 ± 12.75 <sup>1)</sup>	523.59 ± 17.56 <sup>1)</sup>
联合用药	62.5	1.07 ± 0.25	223.86 ± 34.68	500.95 ± 53.95
	125	1.11 ± 0.31	258.41 ± 57.77 <sup>1)</sup>	516.54 ± 96.68
	250	1.30 ± 0.26 <sup>1)</sup>	272.54 ± 35.89 <sup>1)</sup>	531.87 ± 38.22 <sup>1)</sup>

**3.3 对肝纤维化大鼠肝组织病理变化的影响** HE 染色后光镜下观察肝组织病理变化, 见图 1。正常组大鼠肝组织可见正常的肝组织结构, 肝小叶结构完整, 肝细胞排列整齐规则; 模型组大鼠肝细胞高或中度浊肿变性, 形成大小不等椭圆形肝细胞缔结组

织构成假小叶, 结节周围纤维组织沉积增生; 秋水仙碱组和联合用药中、高剂量组大鼠肝组织病变有不同程度的减轻, 肝小叶结构基本完整, 有少量肝细胞轻度浊肿, 纤维间隔变窄, 炎脂肪空泡的形成明显降低各组大鼠肝纤维化程度分级评分见表 3。



A. 正常组; B. 模型组; C. 秋水仙碱  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; D. 联合用药  $62.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; E. 联合用药  $125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; F. 联合用药  $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组

图 1 联合用药对肝纤维化大鼠肝组织病理变化的影响(HE,  $\times 40$ )

Fig. 1 Histologic results of liver tissues in liver fibrosis rats(HE,  $\times 40$ )

表 3 各组大鼠肝纤维化分期评分

Table 3 Effect of combination therapy on  $\text{CCl}_4$ -induced liver fibrosis grade

组别	剂量 $/\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	S0	S1	S2	S3	S4
正常	-	8	0	0	0	0 <sup>2)</sup>
模型	-	0	0	2	6	0
秋水仙碱	1	0	5	3	0	0 <sup>2)</sup>
联合用药	62.5	0	0	3	5	0
	125	0	3	4	1	0 <sup>1)</sup>
	250	0	6	2	0	0 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

#### 4 讨论

实验性肝纤维化的研究目的在于探索肝纤维化的形成和发展的规律,进一步研究其防治问题。 $\text{CCl}_4$  是一种广泛使用于实验性动物诱导肝纤维化形成的肝毒物,其致毒机制为  $\text{CCl}_4$  经肝微粒体细胞色素 P450 代谢生成自由基,通过脂质过氧化作用于肝细胞,破坏肝细胞膜结构和功能的完整<sup>[7]</sup>。本实验研究采用  $\text{CCl}_4$  诱导大鼠肝纤维化模型,联合应用牛磺酸,EGCG 和三羟基异黄酮 3 种药物组成联合用药,探讨其抗肝纤维化的机制。牛磺酸最早由牛黄中分离出来,是一种动物来源的传统中药,是身体所需营养成分之一,对心脏、肝脏、胃肠及眼部有良好的保护作用;EGCG 是绿茶提取物茶多酚中最有效的活性成分,具有抗氧化、抗动脉硬化、抗血管

增生、抗炎以及抗肿瘤等多种药理作用;三羟基异黄酮为豆科植物金雀花中天然存在的异黄酮类物质,近年来有研究显示其具有抗肿瘤作用。笔者的前期研究结果显示:联合用药能明显抑制肝星状细胞(HSC),与单一用药相比,能更有效地降低 Col-I, TIMP-1 的 mRNA 表达( $P < 0.05$ )<sup>[3]</sup>,同时对肝纤维化大鼠的肝脏起保护作用,并能更有效地降低  $\text{TGF-}\beta_1$ , Col-I 及 Col-III 的表达( $P < 0.05$ )<sup>[4]</sup>,推测可能具有更高的抗肝纤维化能力。

ATL,AST 主要为细胞内酶,正常机体血清中此两种酶活力很低。当肝细胞被破坏,线粒体功能受损时,细胞内酶大量释放入血,血清中酶活力明显升高,故血清中 ATL,AST 活力可灵敏反映肝功能变化,常作为诊断实质性肝损害的敏感指标<sup>[8]</sup>。实验结果显示,联合用药能降低肝纤维化大鼠血清中 ALT 和 AST 水平,表明联合用药对肝细胞有保护作用。此外,SOD,GSH-Px 和 T-AOC 等也可用于肝脏脂质过氧化损伤程度的评价。SOD 和 GSH-Px 是动物体内重要的抗氧化酶系,能及时调节和清除自由基和细胞内有害的过氧化物,降低脂质过氧化物的生成并加速其清除,减少其对细胞和机体组织的损害,起到抗氧化的作用<sup>[9-10]</sup>。T-AOC 即机体抗氧化防御体系的整体状态,主要包括 SOD,GSH-Px,过氧化氢酶、谷胱甘肽转移酶、维生素 C 等,在生理状态下,机体产生的自由基水平很低,并可被机体的抗氧化防御系统清除,体内 T-AOC,SOD 和 GSH-Px 活性

越高, 自由基清除速度越快<sup>[11]</sup>, 因此抗氧化防御系统在维持体内氧化和抗氧化系统平衡中发挥着重要作用。

TGF- $\beta$  是一种多功能细胞生长调节蛋白。在哺乳动物中发现 3 种 TGF- $\beta$  亚型, 即 TGF- $\beta_{1-3}$ , 其中 TGF- $\beta_1$  致纤维化作用最强<sup>[12-13]</sup>。TGF- $\beta_1$  对细胞的增殖、分化起重要调节作用, 并与血管生成、损伤修复、免疫抑制、细胞外基质形成、纤维化和肿瘤的发生有密切关系。TGF- $\beta_1$  主要由 HSC、肝细胞、Kupffer 细胞、血小板等分泌, 在自分泌与旁分泌的 TGF- $\beta_1$  双重作用下, HSC 不断增殖、合成和分泌细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 抑制 ECM 降解, 并逐渐激活周围静息状态的 HSC, 促进肝纤维化进程<sup>[14]</sup>。越来越多的资料显示, 肝纤维化时 ECM 合成与降解主要由 TGF- $\beta_1$  调控, 而 I 型胶原是 ECM 的主要成分<sup>[15]</sup>。

本实验研究显示, 联合用药可增加肝组织中 T-AOC, SOD 和 GSH-Px 的活性, 抑制血清 TGF- $\beta_1$  的表达和 collagen I 的水平, 同时能明显改善肝脏组织结构的病理损害, 证实了联合用药具有确切的抗肝纤维化作用, 其机制可能是通过增加 T-AOC, SOD 和 GSH-Px 活性, 加快体内自由基清除, 保护细胞免受过氧化损伤, 同时抑制 TGF- $\beta_1$  表达, 减少 ECM 合成而发挥抗肝纤维化作用。

#### [参考文献]

[1] Bonis P A L, Friedman S L, Kaplan M M. Is liver fibrosis reversible? [J]. N Engl J Med, 2001, 344 (6):452-454.

[2] Geramizadeh B, Janfeshan K, Saberfirooz M. Serum hyaluronic acid as a noninvasive marker of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B [J]. Saudi J Gastroenterol, 2008, 14(4):174-179.

[3] 廖明, 李彦, 舒伟, 等. 鸡尾酒疗法对大鼠肝星状细胞的增殖及 I 型胶原、TIMP-1 mRNA 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(8):751-755.

[4] 廖明, 林兴, 陈兆霓, 等. 鸡尾酒疗法对肝纤维化大

鼠肝组织中 TGF- $\beta_1$ 、COLI 及 COLIII 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(18):1867-1872.

[5] Li Y, Luo Y, Zhang X R, et al. Combined taurine, epigallocatechin gallate and genistein therapy reduces HSC-T6 cell proliferation and modulates the expression of fibrogenic factors [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (10):20543-20554.

[6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8 (6):324-329.

[7] 陈飞虎, 袁丽萍, 钟明媚, 等. 鬼针草总黄酮抗大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(12):1369-1374.

[8] 何伟, 宋莎莎, 袁平凡, 等. 雷公藤红素对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的治疗作用及机制 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(4):519-524.

[9] 林兴, 黄权芳, 张士军, 等. 山芝麻对 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠肝损伤的脂质过氧化反应的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10):147-149.

[10] 冯琴, 李雪梅, 彭景华, 等. 绞股蓝总皂苷对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的防治作用 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(4):505-508.

[11] 率红莉, 方步武, 邢伟, 等. 蒿鳖养阴软坚方对四氯化碳复合因素所致肝纤维化的预防作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16):197-201.

[12] Gressner A M, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets [J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(1):76-99.

[13] 朱碧红, 张慧芳, 陈永平. 大鼠肝纤维化组织中 TGF- $\beta_1$  的研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(2):150-152.

[14] Gressner A M, Weiskirchen R, Breitkopf K, et al. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis [J]. Front Biosci, 2002, 4(7):d793-d807.

[15] Tsukada S, Parsons C J, Rippe R A. Mechanisms of liver fibrosis [J]. Clin Chim Acta, 2006, 364(1/2):33-60.

[责任编辑 聂淑琴]