

# 消胀方对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的防治作用

孙学华, 张鑫, 周振华, 李曼, 金树根, 何林蔓, 高亚婷, 高月求\*

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203)

**[摘要]** **目的:**观察消胀方对四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )诱导的大鼠肝纤维化的防治作用。**方法:**Wistar 雄性大鼠 66 只随机分为 6 组,分别为正常组、 $\text{CCl}_4$ 模型组、秋水仙碱组、消胀方低、中、高剂量组,除正常组外,均采用  $\text{CCl}_4$  诱导大鼠成肝纤维化模型,造模开始时分别给予秋水仙碱  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,消胀方 200,400,800  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig 7 周。观察大鼠体重和脾脏指数的变化;采用 HE 染色和天狼猩染色观察肝组织病理及胶原沉积情况;检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT),门冬氨酸氨基转移酶(AST),血清透明质酸(HA),层黏蛋白(LN),Ⅲ型前胶原(PCⅢ);检测肝组织羟脯氨酸(Hyp),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),丙二醛(MDA)含量。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠的体重明显下降( $P < 0.05$ ),大鼠肝脏指数和脾脏指数均明显增高( $P < 0.01$ ),大鼠血清 ALT,AST,HA,LN,PCⅢ水平明显升高( $P < 0.01$ ),大鼠肝组织 Hyp,MDA 含量明显升高( $P < 0.01$ ),SOD 和 GSH-Px 活性明显降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,秋水仙碱和消胀方组 ALT,AST,HA,LN,PCⅢ均明显下降( $P < 0.01, P < 0.05$ ),Hyp,MDA 含量明显下降( $P < 0.01, P < 0.05$ ),SOD 和 GSH-Px 活性明显升高( $P < 0.01, P < 0.05$ );肝组织 HE 染色显示模型组大鼠肝脏肝细胞明显变性坏死,肝小叶结构破坏,假小叶形成,肝间质大量炎性细胞浸润;秋水仙碱和消胀方组肝组织假小叶数目减少,炎性细胞浸润减少;天狼猩红染色显示模型组大鼠肝窦周围胶原沉积明显;秋水仙碱和消胀方组胶原纤维明显减少。**结论:**消胀方对  $\text{CCl}_4$  诱导的大鼠肝纤维化有一定的防治作用,其机制可能与保护肝细胞、减轻肝脏炎症和抗脂质过氧化损伤有关。

**[关键词]** 肝纤维化; 四氯化碳; 消胀方; 羟脯氨酸; 脂质过氧化

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0102-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090102

**Effect of Xiaozhang Recipe on Liver Fibrosis Induced by Carbon Tetrachloride in Rats** SUN Xue-hua, ZHANG Xin, ZHOU Zhen-hua, LI Man, JIN Shu-gen, HE Lin-man, GAO Ya-ting, GAO Yue-qiu\* (Shuguang Hospital Affiliated Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of Xiaozhang recipe (XR) on liver fibrosis (LF) induced by carbon tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ ) in rats. **Method:** LF model was induced by injecting  $\text{CCl}_4$  subcutaneously twice weekly for seven weeks and the rats were divided into the normal group, the model group, the colchicine group ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), the low-, middle-and high-dose XR groups (200, 400, 800  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). All rats were intragastrically administrated with the corresponding medicines for seven weeks. The change of body weight and the index of liver and spleen were observed. Histological changes and collagen deposition were observed by HE and Sirius red staining sections. Serum samples were collected and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), hyaluronidase (HA), laminin (LN), Type Ⅲ procollagen (PCⅢ) were assayed. Liver tissues were harvested and hydroxyproline (Hyp), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and maleic dialdehyde (MDA) were detected. **Result:** Compared with the normal group, the body weight decreased, the index of liver and spleen increased, serum levels of ALT, AST, HA, LN, PCⅢ and hepatic Hyp, MDA increased, hepatic SOD and GSH-Px decreased in the model group ( $P < 0.01, P < 0.05$ ). Compared with

**[收稿日期]** 20140820(010)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX10005004-002,2012ZX-10005010-002-003);国家自然科学基金项目(81102570)

**[第一作者]** 孙学华,博士,主任医师,从事慢乙肝免疫机制及中药调控研究,Tel:021-20256490,E-mail:susan\_sxh@sina.com

**[通讯作者]** \*高月求,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事慢乙肝免疫机制及中药调控研究,Tel:021-20256188,E-mail:gaoyueqiu@hotmail.com

the model group, serum levels of ALT, AST, HA, LN, PC III and hepatic Hyp, MDA decreased, hepatic SOD and GSH-Px increased in the colchicine and XR groups ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Histological detection showed serious necrosis, false lobule, inflammatory cell infiltration and collagen deposition in the liver of model group and these pathological changes could be alleviated by colchicine and XR. **Conclusion:** XR has preventive and therapeutic effects on liver fibrosis induced by  $\text{CCl}_4$  by inhibiting hepatic lipid peroxidation and alleviating the inflammation.

[**Key words**] liver fibrosis; carbon tetrachloride; Xiaozhang recipe; hydroxyproline; lipid peroxidation

肝纤维化是多种慢性肝病的共同病理状态,主要是由于细胞外基质(ECM)合成、降解失衡导致 ECM 在肝脏内过量沉积,若病因持续存在,会向肝硬化、肝癌发展。肝星状细胞(HSC)的活化、ECM 过度合成和基质降解能力下降是肝纤维化发生的中心环节<sup>[1]</sup>,而氧化应激能促使 HSC 的活化。近年研究发现,肝纤维化甚至早期肝硬化可被逆转<sup>[2-3]</sup>,抗肝纤维化成为治疗慢性肝病的重要环节,从而促进抗纤维化药物的研究。目前临床缺乏高效、无明显毒副作用的抗纤维化的西药,而大量临床实践和实验研究表明中药治疗肝纤维化确有疗效,能从多方面、多靶点、多环节不同程度的发挥抗肝纤维化作用,能够延缓、遏制肝纤维进程<sup>[4-6]</sup>。消胀方长期临床研究证实能有效改善患者肝功能,降低中医证候积分及慢性肝病疾病特异性量表(CLDQ),运用于治疗乙型肝炎后肝硬化<sup>[7-8]</sup>。为探讨消胀方抗肝纤维化的作用疗效和机制,本研究通过四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )诱发肝纤维化大鼠模型,观察消胀方对肝纤维化大鼠的肝功能、肝纤维化的血清学指标、病理形态改变、脂质过氧化指标的影响,探讨消胀方对肝纤维化的防治作用和机制。

## 1 材料

**1.1 动物** Wistar 雄性大鼠 66 只,体重 130 ~ 150 g,清洁级,购自中国科学院上海实验动物中心,动物合格证号 SCXK(沪)2002-0010,上海中医药大学实验动物中心清洁级动物房饲养,自由饮水,室温 22 ~ 26 °C。

**1.2 药物及试剂** 消胀方由太子参 30 g、炒白术 30 g、牡蛎 30 g、鳖甲 10 g、鸡内金 10 g、陈皮 10 g、泽泻 30 g、泽兰 30 g、大腹皮 30 g、白茅根 30 g 组成(江阴天江药业有限公司,批号 1310346),按人临床剂量的体表面积法换算成大鼠用量。常规煎煮过滤后,水浴蒸发至每毫升含生药分为 22 g 的流浸膏。秋水仙碱(云南植物药业有限公司,批号 01420249708), $\text{CCl}_4$ (北京化学厂,批号 W20021218);丙氨酸转移酶(ALT),天冬氨酸转移酶(AST),羟脯氨酸(Hyp)试剂盒,超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),丙二醛

(MDA),苏木素染料(批号分别为 2010121H, 2010112H, 20130906, 20120424, 20120618, 20120425, 82-04-08),均购于南京建成有限公司。

## 2 方法

**2.1 动物分组及造模** 66 只大鼠实验适应性饲养 1 周。按照体重梯度随机分为 6 组,分别为正常组、模型组、秋水仙碱组、消胀方低、中、高剂量组,各 11 只。模型组首次  $ih$  5  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  100%  $\text{CCl}_4$  溶液,3 d 后  $ih$  3  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  60%  $\text{CCl}_4$  花生油,每周 2 次,同时每天 1 次生理盐水  $ig$ ,连续 7 周。秋水仙碱组、消胀方低、中、高剂量组按模型组造模,同时每天 1 次 1  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  秋水仙碱,200,400,800  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  消胀方  $ig$ 。正常组首次注射等体积的生理盐水,3 d 后  $ih$  3  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  花生油,每周 2 次,同时每天 1 次生理盐水  $ig$ 。

### 2.2 检测指标和方法

**2.2.1 体重、肝脾指数** 记录大鼠体重、肝脏和脾脏的重量,肝脏指数等于肝重/体重,脾脏指数等于脾重/体重。

**2.2.2 肝功能** 自动生化分析仪按照相应试剂盒的说明书检测血清 ALT,AST 水平。

**2.2.3 肝组织病理检查** 取每只大鼠相同部位的肝脏用 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,常规切片,HE 染色和天狼猩红胶原染色观察肝脏组织炎症及胶原纤维增生程度。

**2.2.4 肝组织 Hyp 含量和肝纤维化指标** 血清透明质酸(HA),层黏蛋白(LN),III 型前胶原(PC III),按相应试剂盒的说明书进行检测。

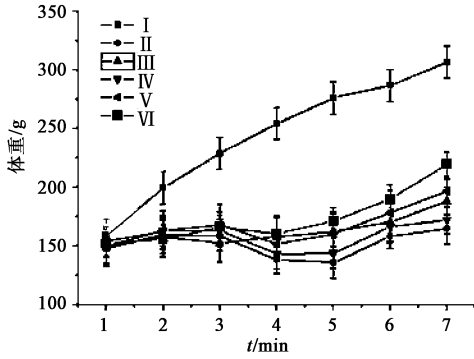
**2.2.5 肝组织脂质过氧化指标** 按相应试剂盒的说明书进行检测。

**2.3 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计分析,计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,多组的组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对各组大鼠体重和肝脾指数的影响** 与正常组比较,模型组大鼠的体重下降明显( $P < 0.05$ )。消胀方和秋水仙碱组干预后从第 5 周大鼠体重有所

回升,仍低于正常组,消胀方高、中、低剂量组间无明显差异。见图 1。与正常组比较,模型组大鼠肝脏指数和脾脏指数均明显增高( $P < 0.01$ )。与模型组比较,秋水仙碱组肝脏指数明显降低( $P < 0.05$ );消胀方中剂量组肝脏指数明显降低( $P < 0.05$ );消胀方高剂量组肝脏指数和脾脏指数明显降低,在改善肝脾指数方面优于其他用药组( $P < 0.05$ )。见表 1。



与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与消胀方 200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;  
I. 正常组; II. 模型组; III. 秋水仙碱 1  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; IV. 消胀方 200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;  
V. 消胀方 400  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; VI. 消胀方 800  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组  
图 1 消胀方对肝纤维化大鼠体重的影响( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

Fig. 1 Effects of Xiaozhang recipe on weight of hepatic fibrosis in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

表 1 消胀方对肝纤维化大鼠肝脾指数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )  
Table 1 Effects of Xiaozhang recipe on liver and spleen index of hepatic fibrosis in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	肝脏指数/%	脾脏指数/%
正常	-	2.24 $\pm$ 0.23	0.18 $\pm$ 0.06
模型	-	3.82 $\pm$ 0.32 <sup>2)</sup>	0.26 $\pm$ 0.04 <sup>2)</sup>
秋水仙碱	1	2.61 $\pm$ 0.45 <sup>3)</sup>	0.25 $\pm$ 0.06
消胀方	200	3.56 $\pm$ 0.57	0.21 $\pm$ 0.03
	400	2.91 $\pm$ 0.20 <sup>3)</sup>	0.20 $\pm$ 0.04
	800	2.37 $\pm$ 0.41 <sup>3)</sup>	0.18 $\pm$ 0.07 <sup>4)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

**3.2 对肝纤维化大鼠肝组织病变的影响** HE 染色和天狼猩红染色显示,正常组大鼠肝组织的肝小叶结构完整,肝细胞未见明显变性坏死,无红黄色的胶原纤维和炎性细胞浸润。模型组可见肝小叶结构已破坏,肝细胞有明显的变性坏死,大量胶原纤维增生,分割包绕肝小叶形成假小叶的形成,肝间质可见大量炎性细胞浸润。与模型组比较,秋水仙碱和消胀方中、高剂量组肝细胞变性坏死明显减少,胶原纤维明显减少,无明显假小叶形成,炎性细胞浸润程度降低;消胀方低剂量组肝细胞变性坏死明显,胶原纤

维明显减少,炎性细胞浸润减少。见图 2,3。  
**3.3 对肝纤维化大鼠肝功能的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清 ALT,AST 水平明显升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,秋水仙碱组和消胀方低、中、高剂量组 ALT,AST 水平明显降低( $P < 0.05$ ),且消胀方中、高剂量组优于秋水仙碱组,但无统计学意义。见表 2。

表 2 消胀方对肝纤维化大鼠肝功能的影响( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )  
Table 2 Effects of Xiaozhang recipe on ALT and AST of hepatic fibrosis in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	45.62 $\pm$ 9.18	45.59 $\pm$ 3.68
模型	-	118.24 $\pm$ 26.35 <sup>2)</sup>	123.23 $\pm$ 25.07 <sup>2)</sup>
秋水仙碱	1	74.81 $\pm$ 24.93 <sup>3)</sup>	72.72 $\pm$ 23.25 <sup>4)</sup>
消胀方	200	78.95 $\pm$ 15.32 <sup>3)</sup>	86.25 $\pm$ 21.82 <sup>3)</sup>
	400	63.26 $\pm$ 16.41 <sup>4)</sup>	67.94 $\pm$ 18.57 <sup>4)</sup>
	800	54.97 $\pm$ 15.37 <sup>4)</sup>	56.94 $\pm$ 19.02 <sup>4)</sup>

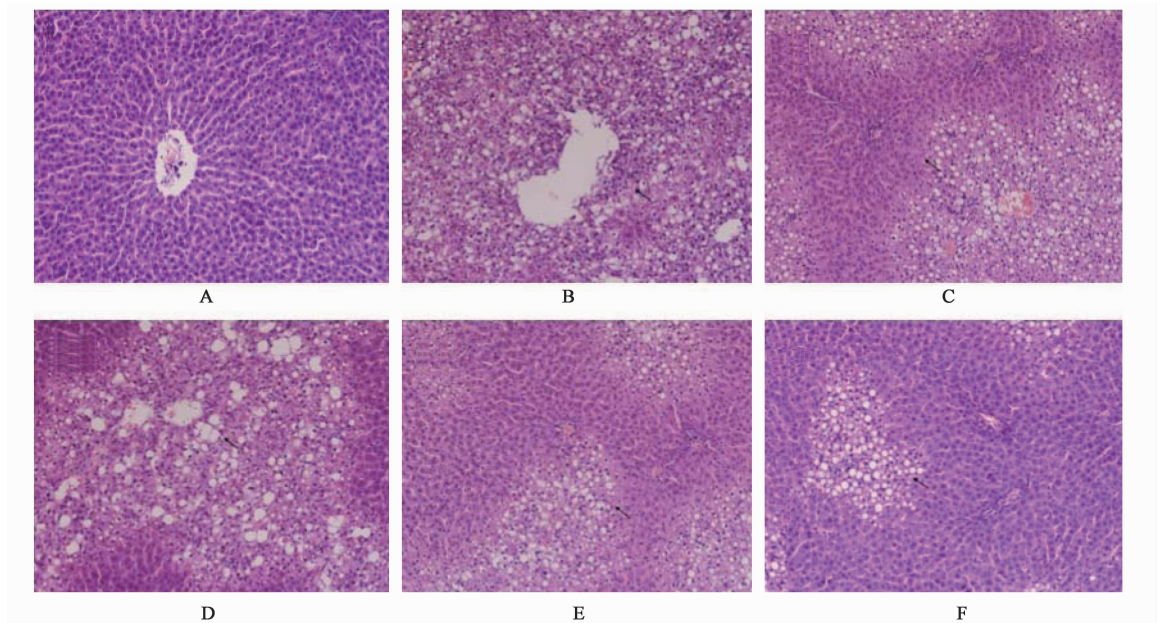
**3.4 对肝纤维化大鼠 Hyp, HA, LN, PC III 水平的影响** 与正常组比较,模型组大鼠肝组织 Hyp 水平明显升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,秋水仙碱组和消胀方低、中、高剂量组大鼠肝组织 Hyp 水平明显降低( $P < 0.05$ )。与正常组比较,模型组大鼠血清 HA, LN, PC III 明显升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,秋水仙碱和消胀方低、中、高剂量组 HA, LN, PC III 水平明显降低( $P < 0.05$ )。见表 3。

**3.5 对大鼠肝脏 MDA, SOD 和 GSH-Px 的影响** 与正常组比较,模型组大鼠肝脏 MDA, GSH-Px 明显升高, SOD 活性明显降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,秋水仙碱和消胀方低、中、高剂量组肝脏 MDA, GSH-Px 明显降低( $P < 0.05$ ), SOD 活性增强( $P < 0.05$ )。见表 4。

#### 4 讨论

肝纤维化是由于各种因素导致肝内结缔组织异常增生,ECM 过度沉淀,是多种慢性肝病的共同病理阶段,可进展为肝硬化、甚至于肝癌,严重影响人类的身体健康和生活质量。肝纤维化过程在一定程度上可发生逆转,迫切需要探索安全有效的药物治疗肝纤维化。肝纤维化的实质是 ECM 合成和降解失衡,因此对此阶段的干预是逆转肝纤维化的关键。

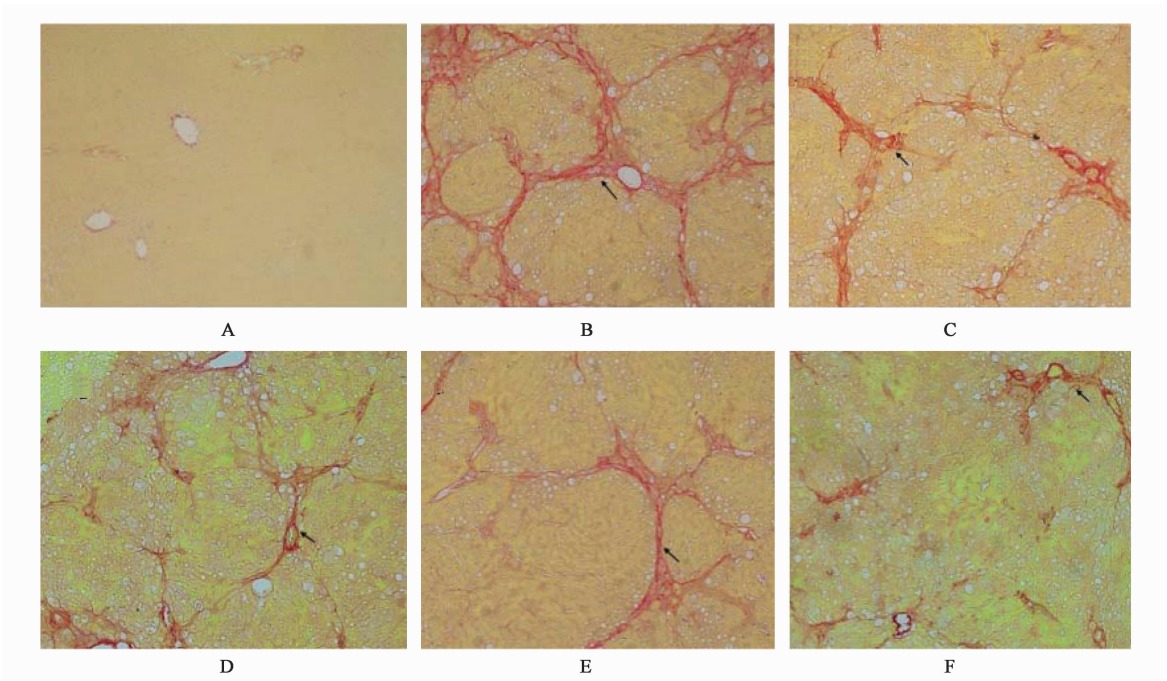
消胀方以益气健脾、清热利湿、活血散结为原则组方,君药为太子参、炒白术,补气健脾,扶助正气以抗邪气;臣药佐以牡蛎、鳖甲软坚散结,祛瘀消癥;鸡内金、陈皮健脾利湿,泽兰、泽泻活血利水,白茅根、大腹皮清热利湿、理气消痞。全方可达到益气健



图中箭头指示肝细胞坏死;A. 正常组;B. 模型组;C. 秋水仙碱  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;D. 消胀方  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;E. 消胀方  $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;F. 消胀方  $800 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组(图 3 同)

图 2 消胀方对肝纤维化大鼠肝组织病变的影响(HE,  $\times 200$ )

Fig. 2 Effects of Xiaozhang recipe on pathological changes of hepatic tissue in rats (HE,  $\times 200$ )



图中箭头指示胶原纤维沉积

图 3 消胀方对肝纤维化大鼠肝组织病变的影响(天狼猩红,  $\times 100$ )

Fig. 3 Effects of Xiaozhang recipe on pathological changes of hepatic tissue in rats (sirius red,  $\times 100$ )

脾、清热利湿、活血散结之功效。前期临床研究发现消胀方联合拉米夫定可改善乙型肝炎肝硬化代偿期患者的肝功能、降低 HBV DNA 水平、降低患者中医证候积分和 CLDQ 积分,在一定程度上改善患者肝

功能 Child-Pugh 分级,具有较好的临床疗效<sup>[7-8]</sup>。

肝脏病理组织学改变从形态学上反映肝脏纤维化的程度。本研究发现模型组大鼠肝细胞大量坏死,大量胶原纤维沉积,肝小叶结构破坏,纤维组织

表 3 消胀方对肝纤维化大鼠 Hyp, HA, LN, PCⅢ水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

Table 3 Effects of Xiaozhang recipe on Hyp, HA, LN and PCⅢ of hepatic fibrosis in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	Hyp/mg·g <sup>-1</sup>	HA/μg·L <sup>-1</sup>	LN/μg·L <sup>-1</sup>	PC Ⅲ/μg·L <sup>-1</sup>
正常	-	0.96 ± 0.21	97.72 ± 31.86	109.82 ± 32.18	92.13 ± 37.25
模型	-	3.12 ± 0.83 <sup>1)</sup>	291.42 ± 59.58 <sup>2)</sup>	243.27 ± 48.13 <sup>2)</sup>	229.17 ± 76.21 <sup>2)</sup>
秋水仙碱	1	1.74 ± 0.75 <sup>4)</sup>	177.76 ± 53.14 <sup>4)</sup>	149.23 ± 57.22 <sup>4)</sup>	153.79 ± 78.18 <sup>4)</sup>
消胀方	200	2.17 ± 0.93 <sup>3)</sup>	198.62 ± 40.03 <sup>3)</sup>	171.52 ± 53.68 <sup>3)</sup>	157.42 ± 62.19 <sup>3)</sup>
	400	1.87 ± 0.82 <sup>3)</sup>	186.03 ± 44.52 <sup>3)</sup>	160.96 ± 46.19 <sup>3)</sup>	146.24 ± 65.34 <sup>3)</sup>
	800	1.65 ± 0.59 <sup>4)</sup>	168.72 ± 55.76 <sup>4)</sup>	147.12 ± 55.73 <sup>4)</sup>	135.86 ± 46.27 <sup>4)</sup>

表 4 消胀方对大鼠肝脏 MDA, SOD, GSH-Px 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

Table 4 Effects of Xiaozhang recipe on MDA, SOD and GSH-Px of hepatic fibrosis in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 11$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	MDA/mmol·g <sup>-1</sup>	SOD/U·mg <sup>-1</sup>	GSH-Px/U·mg <sup>-1</sup>
正常	-	26.32 ± 8.27	299.12 ± 70.16	437.45 ± 59.16
模型	-	46.87 ± 11.98 <sup>2)</sup>	136.52 ± 34.81 <sup>2)</sup>	234.96 ± 53.25 <sup>2)</sup>
秋水仙碱	1	37.12 ± 8.01 <sup>3)</sup>	189.42 ± 38.17 <sup>4)</sup>	326.56 ± 59.18 <sup>3)</sup>
消胀方	200	39.23 ± 9.03 <sup>3)</sup>	162.38 ± 42.52 <sup>3)</sup>	261.87 ± 55.12
	400	36.01 ± 9.52 <sup>3)</sup>	178.86 ± 41.19 <sup>4)</sup>	332.76 ± 60.20 <sup>3)</sup>
	800	30.58 ± 8.62 <sup>4)</sup>	236.42 ± 45.03 <sup>4)</sup>	380.14 ± 53.49 <sup>4)</sup>

包裹形成假小叶,表明本次造模成功。消胀方低、中、高剂量组大鼠肝细胞变性坏死减轻,胶原纤维沉积减少,提示消胀方具有抑制肝纤维化,改善肝组织的作用。血清 ALT 和 AST 水平反映肝细胞坏死、炎症活动。本研究发现模型组大鼠血清 ALT 和 AST 水平明显高于正常组,也间接反映本次造模成功。与模型组比较,消胀方低、中、高剂量组大鼠血清 ALT 和 AST 水平均明显降低,提示消胀方可以明显改善肝功能。Hyp 在肝脏胶原纤维含量最高,反映肝纤维化的程度,对肝纤维化的诊断具有重要意义;血清 HA 反映肝纤维化的程度和活动状态,对肝纤维化诊断及预后预测具有重要的临床意义;LN 反映肝窦毛细血管化、汇管区 ECM 增生;PCⅢ与肝纤维化形成的活动程度密切相关,联合检测血清 HA, LN 和 PCⅢ有利于判断肝内纤维增生的程度和活动度。本研究中,模型组大鼠肝脏 Hyp 和血清 HA, LN 和 PCⅢ明显高于正常组,也证实本次造模成功。消胀方低、中、高剂量组大鼠肝脏 Hyp 和血清 HA, LN 和 PCⅢ明显低于模型组,提示消胀方具有良好的防治肝纤维化作用。

肝纤维化关键环节是 HSC 活化,大量 ECM 合成和沉积但降解减少。抑制胶原沉积可能有助于抵抗肝纤维化进展<sup>[9]</sup>。氧化应激是 HSC 活化的一个重要因素,炎症细胞、激活的 Kupffer 细胞和坏死肝

细胞产生的活性氧通过破坏细胞膜致细胞内环境不稳定而导致细胞死亡<sup>[5]</sup>。许多保肝药物已证实具有抗氧化活性<sup>[6,10-12]</sup>。MDA 是脂质过氧化的最终产物,严重破坏细胞膜结构导致细胞坏死,反映组织过氧化损伤的程度。SOD 是超氧阴离子自由基的清除剂,具有抗氧化的作用。GSH-Px 是 GSH 的催化酶,GSH 通过氧化还原反应降低氧化性毒物的过氧化损伤。CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化模型的机制之一是脂质过氧化损伤机制<sup>[13]</sup>。本研究发现模型组大鼠肝组织 MDA 和 GSH-Px 明显高于正常组,SOD 活性明显低于正常组。消胀方低、中、高剂量组肝脏 MDA 和 GSH-Px 明显低于模型组,SOD 活性明显高于模型组,表明消胀方具有一定抗氧化损伤的作用。

本研究通过消胀方干预 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化模型,发现消胀方可能通过保护肝细胞、降低肝功能、抑制胶原合成和抗脂质过氧化反应而发挥抗纤维化的作用,为开发有效的抗肝纤维化药物提供了理论基础,其具体的作用机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Han Y P, Zhou L, Wang J, et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen[J]. J Biol Chem, 2004, 279(6):4820-4828.

- [ 2 ] 王永宏,赵晨曦,陈本美,等.茵陈蒿汤对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝脏纤维化的逆转作用[J].中国中药杂志,2014,39(8):1473-1478.
- [ 3 ] Friedman S L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury[J]. J Biol Chem, 2000, 275(4):2247-2250.
- [ 4 ] 王付,尚立芝,苗小玲,等.四逆散加味对肝纤维化大鼠肝功能、肝纤维化指标及病理变化的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):177-180.
- [ 5 ] 青献春,刘炳辰,裴香萍,等.软肝散结胶囊抗大鼠肝纤维化实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(15):149-151.
- [ 6 ] 闫冰,周晓辉,潘士勇,等.软肝宁抗四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):205-208.
- [ 7 ] 周振华,李曼,许小丽,等.消胀方联合拉米夫定治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化的临床疗效观察[J].上海中医药大学学报,2011,25(1):32-35.
- [ 8 ] 孙跃安.消胀方治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者的临床疗效[J].求医问药,2012,10(11):976-979.
- [ 9 ] An P, Tian Y, Chen M, et al.  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II mediates transforming growth factor-beta-induced hepatic stellate cells proliferation but not in collagen alpha1(I) production [J]. Hepatol Res, 2012, 42(8):806-818.
- [ 10 ] Tipoe G L, Leung T M, Liang E C, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces liver inflammation, oxidative stress and fibrosis in carbon tetrachloride ( $CCl_4$ )-induced liver injury in mice[J]. Toxicology, 2010, 273(1/3):45-52.
- [ 11 ] Domitrovic R, Jakovac H. Effects of standardized bilberry fruit extract [Mirtoselect(R)] on resolution of  $CCl_4$ -induced liver fibrosis in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(4):848-854.
- [ 12 ] Foo N P, Lin S H, Lee Y H, et al. Alpha-lipoic acid inhibits liver fibrosis through the attenuation of ROS-triggered signaling in hepatic stellate cells activated by PDGF and TGF-beta [J]. Toxicology, 2011, 282(1/2):39-46.
- [ 13 ] Bedossa P, Houglum K, Trautwein C, et al. Stimulation of collagen alpha 1(I) gene expression is associated with lipid peroxidation in hepatocellular injury: a link to tissue fibrosis [J]. Hepatology, 1994, 19(5):1262-1271.

[责任编辑 周冰冰]

## 《中国实验方剂学杂志》入选 2015—2016 年度 CSCD(E)

经过中国科学院“中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database,简称 CSCD)”定量遴选、专家定性评估,《中国实验方剂学杂志》入选 2015—2016 年度 CSCD(E)。

2015—2016 年度 CSCD 收录来源期刊 1200 种,其中中国出版的英文期刊 194 种,中文期刊 1006 种。CSCD 来源期刊分为核心库和扩展库两部分,其中核心库 872 种(以备注栏中 C 为标记);扩展库 328 种(以备注栏中 E 为标记)。

CSCD 具有建库历史最为悠久、专业性强、数据准确规范、检索方式多样、完整、方便等特点,自提供使用以来,深受用户好评,被誉为“中国的 SCI”。CSCD 是我国第一个引文数据库,曾获中国科学院科技进步二等奖。该数据库已在我国科研院所、高等学校的课题查新、基金资助、项目评估、成果申报、人才选拔以及文献计量与评价研究等多方面作为权威文献检索工具获得广泛应用。