

十二味穿甲片对大鼠免疫性肝纤维化模型的影响

李寅超¹, 邓莉¹, 徐平华², 唐凤蛟¹, 石金金¹, 孙曼¹, 周甜¹, 袁海龙², 韩晋^{2*}

(1. 郑州大学药学院, 郑州 450001; 2. 中国人民解放军第 302 医院, 北京 100039)

[摘要] **目的:**研究十二味穿甲片对大鼠免疫性肝纤维化模型的影响,并探讨其相关的作用机制。**方法:**将雄性 SD 大鼠随机分为正常组,模型组,阳性药组(秋水仙碱,0.1 mg·kg⁻¹),中药十二味穿甲片 2.8,1.4,0.7 g·kg⁻¹剂量组。除正常组外,其余各组采用猪血清制备大鼠免疫性肝纤维化模型,造模同时给药进行抗肝纤维化干预,共 6 周。通过计算体重、肝脏指数,检测肝功能丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST),总蛋白(TP),白蛋白(ALB),球蛋白(GLO)水平和白球比(A/G),酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清透明质酸(HA)含量。苏木素-伊红(HE)染色以观察肝组织病理变化及马松(Masson)三色染色观察胶原纤维增生情况,评价药物的抗纤维化作用。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠血清 ALT,HA 水平明显升高,肝指数明显升高($P < 0.01$),ALB,A/G 明显降低($P < 0.01$),模型组肝组织的病变较明显;与模型组比较,十二味穿甲片除对血清 AST,GLO 的变化无明显影响外,能够显著降低肝纤维化大鼠血清 ALT 和纤维化指标 HA 水平($P < 0.01$),不同程度地升高血清 TP,ALB 和 A/G,并能显著地减轻肝组织的病变,尤以十二味穿甲片 2.8 g·kg⁻¹剂量效果最显著。**结论:**十二味穿甲片可明显改善模型大鼠肝纤维化程度,显示出一定的抗肝纤维化作用。

[关键词] 十二味穿甲片;猪血清;免疫性肝纤维化;肝脏指数;肝功能;透明质酸

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0097-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170097

Effect of Shierwei Chuanjia Tablets on Model of Immunological Hepatic Fibrosis in Rats

LI Yin-chao¹, DENG Li¹, XU Ping-hua², TANG Feng-jiao¹, SHI Jin-jin¹, SUN Man¹,
ZHOU Tian¹, YUAN Hai-long², HAN Jin^{2*}

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China;

2. China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Shierwei Chuanjia tablets on immunological hepatic fibrosis in rat models. **Method:** The male SD rats were randomly divided into normal group, model group, positive drug group (colchicine tablets, 0.1 mg·kg⁻¹), and Shierwei Chuanjia tablets groups (2.8, 1.4, 0.7 g·kg⁻¹). In all the other groups except normal group, pig serum was used to prepare the rat models of immunological hepatic fibrosis. At the same time, the rats received corresponding anti hepatic fibrosis interventions for a total of 6 weeks. The effects of drugs were observed by calculating the body mass and liver index, detecting liver function alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total protein (TP), albumin (ALB), globulin (GLO), and albumin globulin ratio (A/G). hyaluronate (HA) levels in serum were measured by using ELISA. HE staining was used to observe the pathological changes of liver tissues and Masson staining was used to observe the proliferation of collagen fibers. **Result:** As compared with the normal group, ALT and HA levels in serum of model rats were significantly increased, and liver indexes were also significantly increased ($P < 0.01$); ALB and A/G were significantly decreased ($P < 0.01$); the pathological changes of liver tissues were more obvious in model group. As compared with the model

[收稿日期] 20151112(012)

[基金项目] 北京市科委“十病十药”研发项目(Z131100002513005);河南省重点科技攻关项目(152102310072);河南省中医药科学研究专项(2014ZY02017)

[第一作者] 李寅超,博士,副教授,从事中药药理与毒理工作,Tel:13526737908,E-mail:lych_hi@163.com

[通讯作者] *韩晋,硕士,主任药师,从事中药新制剂、新剂型、新技术研究,Tel:010-66933225,E-mail:hanjin302emba@163.com

group, The other groups of Shierwei Chuanjia tablets had no significant effect on the changes of serum AST and GLO levels, but could significantly decrease the serum ALT and HA levels in liver fibrosis rats ($P < 0.01$), increase the levels of serum TP, ALB and A/G, and can significantly reduce the pathological changes of liver tissues, with the most significant effect in $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Shierwei Chuanjia tablets group. **Conclusion:** Shierwei Chuanjia tablets can significantly improve the hepatic fibrosis in model rats, showing certain anti-hepatic fibrosis effect.

[Key words] Shierwei Chuanjia tablets; pig serum; immunological hepatic fibrosis; livex index; liver function; hyaluronate

肝纤维化不是一个独立的疾病,而是所有慢性肝病如慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病的共同的病理基础,是肝硬化、肝癌的前期阶段^[1],主要表现在肝功能上:①肝星形细胞(HSC)激活,以胶原纤维为主的细胞外间质(ECM)大量沉积,血清HA持续升高;②由于肝细胞受损或坏死,血清转氨酶明显升高;③损伤的肝细胞对蛋白质代谢障碍,因此白蛋白(ALB),凝血酶原合成减少,同时对外来抗原的清除能力障碍,导致抗原持续刺激脾中B淋巴细胞产生抗体,形成高球蛋白(GLO)血症,白球比(A/G)降低或倒置等。加之食欲减退、体重下降、黄疸等非特异性症状体征和病理检查(如肝组织汇管区大量淋巴细胞和浆细胞浸润,纤维间隔向小叶内伸展,假小叶形成,肝脏结构破坏)^[2-6]。上述指标联合检测,对确诊肝纤维化具有一定的参考价值,也是建立有效的动物模型进行抗肝纤维化药物药效筛选和评价的重要依据。研究发现,肝纤维化甚至早期肝硬化均可被逆转^[7-8],抗肝纤维化药物的研究则成为预防和治理慢性肝病的重要环节。

目前临床尚缺乏有效、安全、低毒的治疗药物,而中药复方以其多组分、多环节、多靶位作用的特点,与化药单一成分作用于单一环节或靶位相比有其独特优势。十二味穿甲片为中国人民解放军第302医院提供的纯中药制剂,由穿山甲、鳖甲、南五味子、赤芍等12味中药组成,以其活血软肝、疏肝益肾之功能,用于肝硬化气滞血瘀、气虚血亏、水湿毒邪未尽之证,具有较好的抗人体肝纤维化及早期肝硬化功效。为进一步证实和探讨其药理作用及作用机制,使该方在临床上得到进一步推广,本文采用猪血清制备大鼠免疫性肝纤维化模型,观察中药十二味穿甲片的抗肝纤维化作用。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠,体重(140 ± 20)g,雄性,SPF级,由河南省实验动物中心提供,合格证号SCXK(豫)2010-0002。于郑州大学药学院动物房中适应

性饲养3d,观察无异常后开始试验,使用许可证号SYXK(豫)2012-0006。

1.2 药物及试剂 十二味穿甲片是由穿山甲、鳖甲、赤芍等组成的中药复方制剂,本实验用其未加辅料的浸膏粉末,黑褐色,1g浸膏相当于生药1.9g,临床剂量按浸膏粉末计算为 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,批号20140801,由中国人民解放军第302医院提供;秋水仙碱片(西双版纳版纳药业有限责任公司,批号140509),实验时上述药物均以0.5%羧甲基纤维素钠(0.5%CMC-Na)配制至所需浓度。CMC-Na(分析纯,天津市科密欧化学试剂开发中心,批号20140828,临用前配制成0.5%CMC-Na溶液),丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST);总蛋白(TP)及ALB试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号20140301);透明质酸(HA)酶免疫分析试剂盒(南京建成生物科技有限公司,批号20140530),蒸馏水自制。

1.3 仪器 AR1140型电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),DJ-5000C型亚太电子天平(北京创新兴业天平仪器有限公司),SW-261-79型电热恒温水浴箱(上海医疗器械厂),AU5400型全自动生化分析仪(日本Olympus公司),TG16-W型微量高速离心机(湖南湘仪实验仪器开发有限公司),Power Waxe XS型酶标仪(美国基因公司)。

2 方法

2.1 猪血清制备 由郑州市肉联屠宰厂提供新鲜猪血,静置数小时,取其上清部分, $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心20min,取上清用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤除菌,测定蛋白质浓度 $79.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻保存,临用前置 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 融化,待恢复至 $20 \text{ }^\circ\text{C}$ 左右用于造模^[9]。

2.2 分组与设置 大鼠80只,随机分为6组,分别为正常(等容量0.5%CMC-Na溶液)组、模型(等容量0.5%CMC-Na溶液)组、阳性药(秋水仙碱, $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、十二味穿甲片 $2.8, 1.4, 0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (分别相当于生药 $5.32, 2.66, 1.33 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)剂量组。正常组10只,余各组均为14只。

2.3 造模与给药 除正常组 *ip* 等容量生理盐水外,其余每只大鼠 *ip* 未灭活猪血清进行造模,每周 2 次,连续造模 6 周。期间为防止纤维化的自动逆转,每次每只大鼠 *ip* 猪血清量随时间进度略作变动,第 1,2 周均为 0.5 mL,之后每周增加 0.1 mL 至造模结束。造模同时各组每日按 20 mL·kg⁻¹ *ig* 药物或 0.5% CMC-Na 溶液 1 次,连续 6 周。实验期间每 3 d 称 1 次体重,每日观察动物一般状况。末次给药后,禁食不禁水 12 h,腹主动脉采血,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,分取血清存放于低温冰箱 -80 °C 保存,用于检测 ALT,AST,TP,ALB,GLO,A/G,酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定血清 HA。取血后处死动物,取肝脏称重后用中性甲醛固定,石蜡包埋,常规切片,苏木素-伊红(HE)染色(结果判定细胞核呈

蓝黑色,细胞质呈淡红色,胶原纤维为均匀一致的红色)以观察肝组织病理变化及马松(Masson)三色染色(结果判定细胞核呈蓝黑色,胞浆呈红色,胶原纤维呈蓝色)观察胶原纤维增生情况。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 15.0 统计软件处理,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计方法为多重方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对免疫性肝纤维化大鼠一般状况的影响 造模 2 周后,多数大鼠精神欠佳,趴卧,活动减少,至实验结束时有多例动物死亡,与正常组比较,十二味穿甲片 2.8 g·kg⁻¹ 组体重下降但无显著性意义,其余各给药组造模大鼠体重均明显降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 十二味穿甲片对免疫性肝纤维化大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of Shierwei Chuanjia tablets on weight of immunological hepatic fibrosis in rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n		体重/g	
		给药前	给药后	给药前	给药后
正常	-	10	10	131.54 ± 22.58	324.75 ± 68.88
模型	-	14	9	133.42 ± 8.80	307.90 ± 34.94
秋水仙碱	1 × 10 ⁻⁴	14	10	135.14 ± 6.70	262.00 ± 59.84 ¹⁾
十二味穿甲片	0.7	14	10	131.57 ± 6.57	275.20 ± 50.39 ¹⁾
	1.4	14	9	133.28 ± 6.80	264.72 ± 38.50 ¹⁾
	2.8	14	9	135.78 ± 8.54	280.27 ± 45.64

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

3.2 对免疫性肝纤维化大鼠肝指数的影响 多次 *ip* 猪血清在促进大鼠肝纤维化发生可伴随肝脏炎症性肿大,表现在各组造模大鼠肝指数均显著高于正常组($P < 0.01$)。各用药组大鼠肝指数与模型组比较,均无显著性差异。见表 2。

表 2 十二味穿甲片对免疫性肝纤维化大鼠肝指数的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of Shierwei Chuanjia tablets on liver index of immunological hepatic fibrosis in rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	肝指数/%
正常	-	10	2.69 ± 0.14
模型	-	9	3.37 ± 0.59 ²⁾
秋水仙碱	1 × 10 ⁻⁴	10	3.05 ± 0.44
十二味穿甲片	0.7	10	3.26 ± 0.52
	1.4	9	3.04 ± 0.45
	2.8	9	3.07 ± 0.33

3.3 对免疫性肝纤维化大鼠血清 ALT,AST 的影响 肝细胞受损时,与正常组比较,模型组 ALT 水平显著升高($P < 0.01$),提示在猪血清持续刺激下,模型组大鼠已有肝实质细胞的损伤;与模型组比较,十二味穿甲片 3 个剂量均能显著降低 ALT 水平($P <$

0.01),但对 AST 影响不明显。见表 3。

表 3 十二味穿甲片对免疫性肝纤维化大鼠血清 ALT 和 AST 的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of Shierwei Chuanjia tablets on ALT and AST of immunological hepatic fibrosis in rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	U·L ⁻¹	
			ALT	AST
正常	-	10	34.25 ± 14.85	98.88 ± 34.74
模型	-	9	150.00 ± 31.94 ²⁾	144.88 ± 69.90
秋水仙碱	1 × 10 ⁻⁴	10	51.40 ± 12.36 ⁴⁾	131.00 ± 45.48
十二味穿甲片	0.7	10	56.30 ± 26.54 ⁴⁾	154.30 ± 88.09
	1.4	9	47.40 ± 10.21 ⁴⁾	136.40 ± 67.32
	2.8	9	46.20 ± 14.96 ⁴⁾	125.60 ± 47.24

3.4 对免疫性肝纤维化大鼠血清蛋白的影响 多次 *ip* 猪血清在促进大鼠肝纤维化发生的同时肝脏蛋白质代谢能力严重下降,血清 ALB 量降低,GLO 增高,A/G 降低或倒置,与正常组比较,模型组大鼠血清 ALB,A/G 显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,十二味穿甲片 2.8 g·kg⁻¹ 剂量组大鼠血清 TP,ALB 和 A/G 均有不同程度的增高,但无统计学意义,对 GLO 的变化无明显影响。见表 4。

表 4 十二味穿甲片对免疫性肝纤维化大鼠血清蛋白的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of Shierwei Chuanjia tablets on serum protein of immunological hepatic fibrosis in rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	TP/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	ALB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	GLO/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	A/G
正常	-	10	72.40 ± 6.85	31.00 ± 5.18	43.54 ± 5.32	0.71 ± 0.12
模型	-	9	67.55 ± 8.26	22.88 ± 3.04 ²⁾	44.68 ± 8.22	0.52 ± 0.12 ²⁾
秋水仙碱	1×10^{-4}	10	73.91 ± 4.80	22.50 ± 1.95	51.41 ± 5.80	0.45 ± 0.09
十二味穿甲片	0.7	10	73.48 ± 5.60	22.70 ± 1.42	50.78 ± 5.70	0.46 ± 0.08
	1.4	9	74.55 ± 5.79	23.10 ± 1.85	51.45 ± 6.99	0.46 ± 0.09
	2.8	9	76.73 ± 11.02	25.90 ± 3.35	47.23 ± 7.04	0.56 ± 0.10

3.5 对免疫性肝纤维化大鼠肝纤维化血清学指标 HA 的影响 与正常组比较,肝纤维化大鼠血清 HA 含量显著升高($P < 0.01$),提示在猪血清持续刺激下,模型组大鼠肝纤维化已经形成;与模型组比较,十二味穿甲片 3 个剂量均能显著降低大鼠血清 HA 含量,且以 $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量效果最显著($P < 0.01$),显示出一定的抗肝纤维化作用。见表 5。

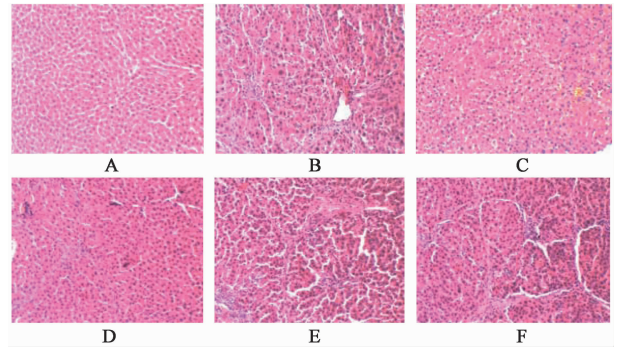
表 5 十二味穿甲片对免疫性肝纤维化大鼠血清 HA 的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Effects of Shierwei Chuanjia tablets on serum HA of immunological hepatic fibrosis in rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	HA/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	10	355.28 ± 54.44
模型	-	9	1 013.02 ± 168.78 ²⁾
秋水仙碱	1×10^{-4}	10	516.95 ± 139.96 ⁴⁾
十二味穿甲片	0.7	10	499.79 ± 107.98 ⁴⁾
	1.4	9	565.91 ± 82.75 ⁴⁾
	2.8	9	347.35 ± 89.44 ⁴⁾

3.6 对免疫性肝纤维化大鼠肝脏组织病理形态及肝脏组织胶原纤维增生的影响 HE 染色结果显示,正常组大鼠肝小叶结构清晰,细胞排列整齐,以中央静脉为中心向周围放射状排列,肝细胞无变性、坏死改变,间质纤维结缔组织无增生。模型组大鼠肝小叶结构紊乱,肝细胞变性坏死,汇管区炎性细胞浸润,纤维结缔组织大量增生,形成纤维间隔,将肝小叶分成大小不同的肝细胞团,形成假小叶。阳性药组大鼠肝细胞少见肿胀和坏死,未见完整假小叶形成。十二味穿甲片 $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组大鼠肝细胞变性明显改善,炎细胞浸润减少,与模型组比较恢复良好。十二味穿甲片 $1.4, 0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组大鼠肝脏结缔组织增生明显,纤维束分割肝组织,形成多个假小叶,纤维间隔内有炎性细胞浸润,与模型组比较有轻度改善。见图 1。

Masson 三色染色结果显示,正常组大鼠肝小叶结构清晰,细胞排列整齐,仅中央静脉及汇管区血管壁着蓝色,周围有少量胶原纤维。模型组大鼠肝组



A. 正常组;B. 模型组;C. 秋水仙碱组;D. 十二味穿甲片 $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;E. 十二味穿甲片 $1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;F. 十二味穿甲片 $0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(图 2 同)

图 1 十二味穿甲片对免疫性肝纤维化大鼠肝脏组织病理学的影响(HE, $\times 200$)

Fig.1 Effects of Shierwei Chuanjia tablets on liver tissue pathology of immunological hepatic fibrosis in rats(HE, $\times 200$)

织汇管区明显着色,胶原纤维大量增生,纤维间隔增多增宽,并向肝小叶内延伸,交联呈网状结构,形成完整的纤维间隔,将肝小叶分成大小不同的肝细胞团,形成假小叶,肝窦周围亦明显着色。秋水仙碱组大鼠肝汇管区增生纤维较模型组纤细菲薄,细胞少见肿胀和坏死,未见完整假小叶形成,肝窦周围少量着色。十二味穿甲片 $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组大鼠肝组织照片上仅见少量残留的胶原纤维痕迹,病变分布小灶性,与模型组比较明显恢复。十二味穿甲片 $1.4, 0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组大鼠肝脏汇管区结缔组织增生明显,纤维束向周围延伸,部分形成完全连接形成假小叶,部分未形成完全连接,较模型组有轻度改善。见图 2。

4 讨论

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展的必然病理过程,主要是由于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成大于降解,以胶原为主的 ECM 合成增多,降解相对不足,在肝内沉积而引起。

近年来,使用异体抗原建立肝纤维化动物模型的方法日趋成熟。猪血清诱导的免疫性肝纤维化与

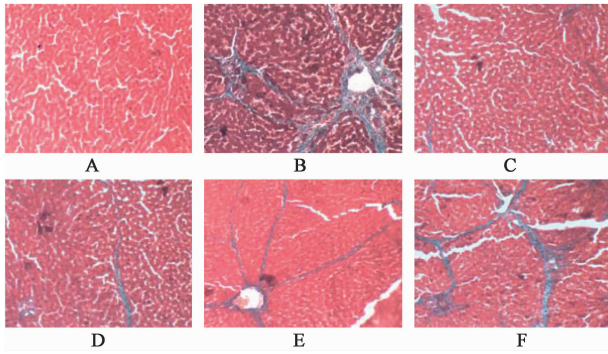


图 2 十二味穿甲片对免疫性肝硬化大鼠肝脏组织胶原纤维增生的影响 (Masson, $\times 200$)

Fig. 2 Effects of Shierwei Chuanjia tablets on liver tissue collagen fiber hyperplasia of immunological hepatic fibrosis in rats (Masson, $\times 200$)

人类肝纤维化的形成原因有一定相似之处,而且致纤维化的过程中对肝细胞损伤程度轻于化学中毒性损伤,动物死亡率较低($< 30\%$)^[10]。因此本实验采用猪血清制作慢性肝纤维化动物模型,观察中药十二味穿甲片的抗肝纤维作用。

本实验结果显示,猪血清诱导的肝纤维化大鼠模型稳定、可靠,各项血清学指标与病理改变数据都与正常对照组有显著性差异,且体重、肝指数、肝功能、血清蛋白、细胞外间质成分 HA 及肝组织病理改变典型。与模型组比较,十二味穿甲片各剂量除对血清 AST, GLO 的变化无明显影响外,能够显著降低肝纤维化大鼠血清 ALT 和纤维化指标 HA 水平,不同程度地升高血清 TP, ALB 和 A/G,并能显著地减轻肝组织的病变,尤以十二味穿甲片 $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量效果最显著。十二味穿甲片显示出一定的抗肝纤维化作用。后续研究将深入地探讨其作用机

制,为十二味穿甲片开发成逆转肝纤维化药物提供实验依据。

[参考文献]

[1] 王丽,吕纪华,饶伟源,等.保肝片对大鼠肝纤维化模型的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7):234-236.

[2] 陈嘉,顾丰华,刘翔,等.鳖甲煎丸对猪血清所致大鼠免疫性肝纤维化的治疗作用[J].上海中医药大学学报,2013,27(1):69-73.

[3] 都广礼,刘平,王磊,等.下瘀血汤抗猪血清免疫性肝纤维化方证相关的药效学研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(6):30-33.

[4] 周丽娟,蔡丽萍,陈小英,等.老鼠筋生物碱 C 及其衍生物对免疫性肝纤维化大鼠的保护作用[J].中国药理学杂志,2013,48(20):1744-1747.

[5] 陈少丽,陈德兴,都广礼.下瘀血汤组分配伍抗免疫性肝纤维化大鼠模型的实验研究[J].时珍国医国药,2013,24(6):1397-1399.

[6] 施旭光,黄兆胜,吕健,等.虎金颗粒对免疫性肝纤维化大鼠肝功能和肝纤指标的影响[J].浙江中医药大学学报,2010,34(1):62-63.

[7] 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.

[8] Friedman S L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury [J]. J Biol Chem, 2000, 275(4):2247-2250.

[9] 徐叔云,药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2006:1350-1352.

[10] 王金娥,姜慧杰.制备不同种类肝纤维化及肝硬化动物模型研究进展[J].实用肝脏病杂志,2011,14(1):68-71.

[责任编辑 周冰冰]