

# 昔泰胶囊对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的治疗作用

李光全<sup>1,2</sup>, 刘慧敏<sup>2</sup>, 崔鹤蓉<sup>2</sup>, 张振芳<sup>2</sup>, 桑秀秀<sup>2</sup>, 王家葵<sup>1\*</sup>, 柏兆方<sup>2\*</sup>

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 中国人民解放军第三〇二医院, 北京 100039)

**[摘要]** 目的:研究昔泰胶囊对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的大鼠肝纤维化的治疗作用,并探讨其相应的作用机制。方法:SD大鼠将连续8周ip CCl<sub>4</sub>成功诱导的肝纤维化大鼠随机分为模型组,阳性药组秋水仙碱(2 mg·kg<sup>-1</sup>),昔泰胶囊低、高剂量组(230,460 mg·kg<sup>-1</sup>),每组12只,另设同批次正常大鼠12只为正常组。除正常组和模型组给予等体积生理盐水外,各组均按给定剂量ig给药,每日1次,连续4周。给药结束后处死大鼠,取血取肝。采用比色法测定血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的活性水平;采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定透明质酸(HA),层粘蛋白(LN),IV型胶原(CIV)和III型前胶原(procollagen III,PCIII)的含量;采用碱水解法处理肝组织后测定其羟脯氨酸(HyP)的含量;同时采用苏木素-伊红(HE)和马松(Masson)染色法对肝组织染色,并于光学显微镜下观察比较肝脏病理学变化。结果:与正常组比较,模型组大鼠血清中ALT,AST,HA, LN, CIV和PCIII的水平明显升高,肝组织中HyP的含量明显升高( $P < 0.01$ ),病理学结果显示模型组肝脏病理损伤程度较为明显,肝脏中胶原沉积较多;与CCl<sub>4</sub>模型组比较,昔泰胶囊能显著降低血清中ALT,AST,HA, LN, CIV和PCIII的水平( $P < 0.05, P < 0.01$ ),同时可使肝组织中HyP的含量明显下降( $P < 0.05, P < 0.01$ )。病理学结果显示昔泰胶囊能明显改善肝脏病理损伤程度,减少肝脏中胶原沉积。结论:昔泰胶囊能够有效地减轻CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化程度。

**[关键词]** 昔泰胶囊; 四氯化碳; 肝纤维化; 透明质酸; 层粘蛋白; IV型胶原; III型前胶原; 羟脯氨酸

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)18-0127-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016180127

## Therapeutic Effect of Gantai Capsules on CCl<sub>4</sub>-induced Liver Fibrosis in Rats

LI Guang-quan<sup>1,2</sup>, LIU Hui-min<sup>2</sup>, CUI He-rong<sup>2</sup>, ZHANG Zhen-fang<sup>2\*</sup>,  
SANG Xiu-xiu<sup>2</sup>, WANG Jia-kui<sup>1\*</sup>, BAI Zhao-fang<sup>2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the therapeutic effects of Gantai capsules (GTC) on carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) induced liver fibrosis in rats, and investigate its action mechanism. **Method:** Liver fibrosis in rats was induced by intraperitoneal injection of CCl<sub>4</sub> for 8 weeks. The SD rats were randomly divided to model group, the positive colchicine group (2 mg·kg<sup>-1</sup>), and GTC low dose and high dose groups (230, 460 mg·kg<sup>-1</sup>),  $n = 12$  in each group. In addition, another 12 rats were selected from the same batch as normal group. The rats in normal and model groups were administrated with an equal volume of normal saline, while the rats in other groups were treated with corresponding substances at a given dose by ig administration, 1 time/day for 4 weeks. At the end of this experiment, all rats were sacrificed, and their blood and liver tissues were obtained for research. The activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum were detected by colorimetry; the levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen III (PC-III) and collagen IV

**[收稿日期]** 20150908(027)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81330090)

**[第一作者]** 李光全, 硕士, 从事中药理论与应用研究, E-mail: liguangquan@163.com

**[通讯作者]** \*王家葵, 教授, 硕士生导师, 从事中药理论与应用研究, Tel: 028-87750523, E-mail: wjkms@163.com;

\*柏兆方, 助理研究员, 从事中药药理研究, E-mail: baizf2008@hotmail.com

(CIV) in serum were detected by ELISA; the contents of hydroxyproline (HyP) in liver tissues were detected after alkali-hydrolysis; the liver tissues were stained by using HE and Masson staining; histopathological changes were observed under optical microscope. **Result:** As compared with the normal group, the levels of ALT, AST, HA, LN, CⅣ and PCⅢ in serum were significantly increased in model group; content of HyP in liver tissues was significantly increased ( $P < 0.01$ ); the liver pathological injury was obvious with more collagen deposition in the liver tissues. As compared with the model group, the levels of ALT, AST, HA, LN, CⅣ and PCⅢ in serum were significantly decreased in GTC groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); the contents of HyP in liver tissues was decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Pathological results showed that GTC could obviously improve the liver pathological injury and reduce collagen deposition in the liver tissues. **Conclusion:** GTC could effectively attenuate the  $CCl_4$ -induced liver fibrosis in rats.

**[Key words]** Gantai capsules; carbon tetrachloride; liver fibrosis; hyaluronic acid; laminin; collagen Ⅳ; procollagen Ⅲ; hydroxyproline

肝纤维化是由不同病因所致的慢性肝损伤引起的以细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积为特征的创伤愈合反应<sup>[1]</sup>。慢性肝病大多数都伴有肝纤维化,其中 25% ~ 40% 最终恶化为肝硬化甚至肝癌<sup>[2]</sup>,严重影响患者健康与生命。抗肝纤维化治疗旨在减轻肝纤维化程度,延缓乃至逆转其病理过程,减少肝硬化及其失代偿期的发生<sup>[3]</sup>。由于肝纤维化形成过程靶点非常多,单一靶点药物很难奏效,因此目前尚无一种能够经过大规模临床研究验证并进入到临床治疗中的有效西药<sup>[4-5]</sup>。相反,由于中药复方具有多成分、多靶点等特征,其通过多途径、多环节、多层次发挥治疗作用,已在抗肝纤维化方面取得了较好的实验和临床证据,表现出良好应用前景<sup>[6-8]</sup>。

苷泰胶囊是继复方鳖甲软肝片和六味五灵片之后,中国人民解放军第三〇二医院根据多年的肝病临床数据和用药经验总结并研制的用于治疗慢性病毒感染性肝炎伴有肝郁脾虚及湿热互结证的中药复方,临床运用多年,疗效确切,由叶下珠、苦参、甘草、人参茎叶总皂苷组成,奏清肝解毒、益气健脾之效<sup>[9]</sup>。慢性肝病在病程发展中往往都伴随肝纤维化的发生<sup>[10]</sup>,且苷泰胶囊处方中主要药物或成分均有抗肝纤维报道<sup>[11-15]</sup>,推测苷泰胶囊在抗肝炎的同时尚有抗肝纤维化作用。故本研究采用四氯化碳 ( $CCl_4$ ) 诱导的大鼠肝纤维化模型来评价苷泰胶囊抗肝纤维化效果,以期为苷泰胶囊的临床新用途起到指导性作用。

## 1 材料

**1.1 动物** SD 大鼠,雄性,SPF 级,体重 ( $220 \pm 20$ ) g,由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供,动物合格证号 SCXK (军) 2012-0004。在光照

周期 12 h:12 h 循环,恒温 ( $20 \sim 22$ )  $^{\circ}C$ ,相对湿度 45% ~ 50% 的环境中适应性饲养 1 周后进行实验。

**1.2 药物及试剂**  $CCl_4$  及橄榄油 (国药集团化学试剂有限公司,批号分别为 20140924,20140422),苷泰胶囊 (北京长城制药厂,批号 140301),秋水仙碱 (西双版纳版纳药业有限责任公司,批号 150125),实验时用蒸馏水配制成混悬液;丙氨酸氨基转移酶 (ALT),天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及羟脯氨酸 (HyP) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号分别为 20150522,20150523,20150520);透明质酸 (HA),层粘连蛋白 (LN),Ⅳ型胶原 (CⅣ) 及Ⅲ型前胶原 (PCⅢ) 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒 (武汉云克隆科技股份有限公司,批号分别为 L150603127,L150603141,L150603120,L150603121)。

**1.3 仪器** Sunrise 型全自动酶标仪 (瑞士 Tecan 公司),Himac CR21 型低温高速离心机 (日本 Hitachi 公司),IX50 型倒置显微镜 (日本 Olympus 公司)。

## 2 方法

**2.1 建立大鼠肝纤维化模型** 取 SD 大鼠 75 只,随机选取 15 只作为正常组,其余大鼠均参考文献方法<sup>[16]</sup>复制  $CCl_4$  诱导的肝纤维化模型,即  $ip$  2 mL  $\cdot$   $kg^{-1}$  的 50% 的  $CCl_4$  橄榄油溶液,每周 2 次,持续 8 周。造模第 8 周末,随机选取正常组 3 只,造模组 5 只,依法取血后并处死,然后比较 2 组之间的生化指标及肝形态学差异,结果证明造模成功。造模成功后,除去造模死亡以及模型评价处死大鼠数量,最后获得肝纤维化模型大鼠 48 只,正常组 12 只。

**2.2 动物分组及处理** 将的肝纤维化模型大鼠随机分为模型组,秋水仙碱组 ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),苷泰胶囊高、低剂量组 ( $460, 230 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),每组 12 只。各给

药组持续 *ig* 给药 4 周,每天 1 次;正常组和模型组则 *ig* 给予等体积生理盐水。末次给药后禁食 12 h,用戊巴比妥钠麻醉大鼠,剖腹后经腹主动脉取血,血液静置后以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 的转速离心 15 min,分离出血清,置 -80 °C 冰箱待测。取血后,随即取下肝左叶置于 4% 多聚甲醛中用于病理学检查和免疫组化分析,再取次大叶置液氮用于 HyP 检测。

**2.3 肝脏功能和肝纤维化标志物的测定** 血清与试剂盒中相关试剂反应后显色,然后采用比色法测定 ALT,AST 的活性;同时以 ELISA 法检测血清中 HA, LN, C IV 和 PC III 等肝纤维化标志物的含量。具体操作均按试剂盒说明书进行。

**2.4 肝组织 HyP 含量的测定** 取肝组织 80 ~ 100 mg 放入试管中,准确加入水解液 1 mL,经 95 °C 水解后调节 pH 值并加入活性炭离心。随即小心吸取上清液 1 mL 与二甲氨基苯甲醛作用呈现紫红色。在 550 nm, 1 cm 光径下测定各管吸光度 *A*,采用比色法测定肝组织 HyP 得含量的。具体操作按试剂盒说明书进行。

**2.5 肝组织病理学检查** 取出多聚甲醛固定的肝组织,采用常规石蜡包埋,5 μm 厚连续切片,常规脱蜡,分别作苏木素-伊红 (HE), 胶原纤维的马松 (Masson) 染色,制备成病理切片后,光镜下观察肝组织病理学变化情况并拍照。

**2.6 统计学分析** 采用统计学软件 SPSS 22.0 进行数据处理,计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用单因素方差分析组间比较采用 LSD 法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 甘泰胶囊对大鼠血清中 AST,ALT 的影响** CCl<sub>4</sub> 诱导的模型组大鼠血清中 AST,ALT 的水平显著高于正常组 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,各给药组均能不同程度的降低肝损伤大鼠血清中 ALT,AST 的水平 ( $P < 0.01$ ),并呈现一定的剂量依赖性。见表 1。

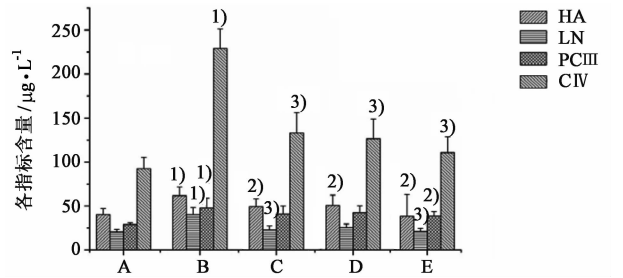
**3.2 对大鼠血清中 HA, LN, C IV 和 PC III 的影响** 模型组大鼠血清中 HA, LN, C IV 和 PC III 的含量均较正常组明显升高 ( $P < 0.01$ ),说明 CCl<sub>4</sub> 致大鼠肝纤维化实验造模成功;与模型组比较,甘泰胶囊高剂量均能明显降低 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠血清中 HA, LN, C IV 和 PC III 的含量 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),甘泰胶囊低剂量能明显降低 HA, C IV 含量 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见图 1。

**3.3 对肝纤维化大鼠肝脏 HyP 含量的影响** 与正

表 1 甘泰胶囊对肝纤维化大鼠血清中 AST,ALT 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Effects of Gantai capsules on serum ALT and AST in rats of liver fibrosis ( $\bar{x} \pm s$ ) U·L<sup>-1</sup>

组别	<i>n</i>	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	AST	ALT
正常	9	-	66.82 ± 6.89	34.89 ± 3.78
模型	8	-	147.98 ± 24.27 <sup>1)</sup>	43.38 ± 6.33 <sup>1)</sup>
秋水仙碱	7	2	62.81 ± 17.43 <sup>3)</sup>	35.18 ± 5.60 <sup>3)</sup>
甘泰胶囊	7	230	44.17 ± 10.92 <sup>3)</sup>	35.14 ± 3.45 <sup>3)</sup>
	8	460	54.62 ± 10.11 <sup>3)</sup>	33.09 ± 5.68 <sup>3)</sup>

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



A. 正常组;B. 模型组;C. 秋水仙碱组;D. 甘泰胶囊 230 mg·kg<sup>-1</sup> 组; E. 甘泰胶囊 460 mg·kg<sup>-1</sup> 组

图 1 甘泰胶囊对肝纤维化大鼠血清中 HA, LN, C IV 和 PC III 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 1 Effects of Gantai capsules on serum HA, LN, PCIII and CIV in rats of liver fibrosis ( $\bar{x} \pm s$ )

常组比较,模型组肝组织中的 HyP 含量显著升高 ( $P < 0.01$ ),说明本实验造模成功;与模型组比较,甘泰胶囊高剂量组和秋水仙碱组明显降低肝组织中 HyP 的含量 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。甘泰胶囊的高剂量组呈现明显的抑制作用,优于秋水仙碱的效果。见表 2。

表 2 甘泰胶囊对肝纤维化大鼠肝脏 HyP 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Effects of Gantai capsules on levels of hydroxyproline in liver tissues of rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	HyP/μg·g <sup>-1</sup>
正常	9	-	136.50 ± 28.84
模型	8	-	344.54 ± 84.03 <sup>1)</sup>
秋水仙碱	7	2.00	272.43 ± 35.18 <sup>2)</sup>
甘泰胶囊	7	230.00	305.02 ± 55.86
	8	460.00	245.79 ± 70.09 <sup>3)</sup>

**3.4 对肝纤维化大鼠肝脏病理学改变的影响**

**3.4.1 HE 染色结果** 正常组肝组织结构清晰完整,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状向四周整齐

排列,结构及形态正常,大小均匀,核膜清晰,未见肝细胞变性、坏死、炎性细胞浸润等病理变化。而  $\text{CCl}_4$  诱导的模型组大鼠肝细胞可见脂肪变性、气球样变性和点状坏死,慢性炎细胞浸润,肝索排列紊乱,纤维结缔组织增生,肝小叶结构异常。与模型组比较,各给药组的大鼠肝组织的气球样变性、脂肪变性、炎细胞浸润及纤维组织增生等病理变化均得到明显的改善,且苷泰胶囊的高剂量组明显优于低剂量组,呈现一定的量效关系。见图 2。

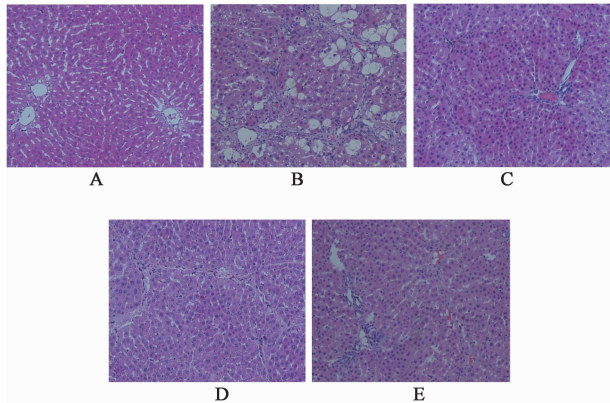


图 2 苷泰胶囊对对肝纤维化大鼠肝脏组织病理学的影响 (HE,  $\times 100$ )

Fig. 2 Effects of Gantai capsules on liver histopathology in rats of liver fibrosis( HE,  $\times 100$ )

**3.4.2 Masson 染色结果** 正常组肝组织小叶间和汇管区基本无胶原纤维分布,仅于中央静脉及肝窦内有少量蓝色胶原纤维形成。模型组汇管区和小叶间胶原纤维明显增多,分布广泛,相互连接形成较粗大的纤维间隔,分割包绕肝实质,形成大小不一的假小叶,同时可见细胞变性坏死明显。与模型组比较,各给药组的肝组织胶原纤维均明显减少,肝小叶结构也有所恢复,仍有部分点状细胞坏死,且苷泰胶囊高剂量组效果优于秋水仙碱,表现出一定的剂量依赖。见图 3。

#### 4 讨论

肝纤维化是继发于各种慢性肝损伤之后组织修复过程中的代偿反应,是威胁人类健康的常见病、多发病<sup>[17]</sup>。各种原因所致慢性肝病在病程中常常伴随着肝纤维化的发生,而进展性肝纤维化得不到有效控制最终发展为肝硬化,甚至肝癌<sup>[18]</sup>。因此,肝纤维化是各种慢性肝病导致严重后果的共同途径,逆转肝纤维化是阻止慢性肝病恶性发展的重要治疗策略。

$\text{CCl}_4$  ip 大鼠诱导的肝纤维化模型是国内外广

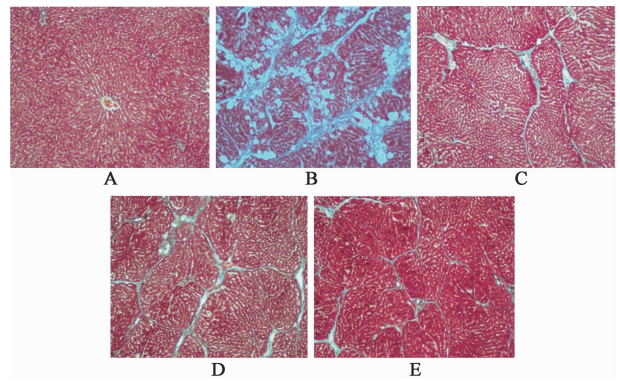


图 3 苷泰胶囊对对肝纤维化大鼠肝脏组织病理学的影响 (Masson,  $\times 100$ )

Fig. 3 Effects of Gantai capsules on liver histopathology in rats of liver fibrosis( Masson,  $\times 100$ )

泛应用的实验模型,该模型能很好的表征人类因毒性损伤而产生的肝纤维化<sup>[19]</sup>。本研究首次在  $\text{CCl}_4$  诱导的肝纤维化大鼠模型上探究苷泰胶囊的抗肝纤维化效果。首先,为了评价苷泰胶囊对肝纤维化大鼠肝损伤的影响,笔者检测了大鼠血清 ALT 和 AST 的活性。结果发现苷泰胶囊能显著降低 ALT 和 AST 的水平,证明该药能修复肝损伤,起到保肝的作用。此外,肝纤维化主要病理特点是胶原蛋白、蛋白多糖及粘连蛋白等多种 ECM 在肝内的过度沉积,而 HA, LN, C IV 和 PC III 分别是上述 3 类细胞外基质的代表,被认为是大鼠血清的肝纤维化标志物<sup>[20]</sup>,因此笔者又用 ELISA 法检测了以上指标。检测结果显示苷泰胶囊可明显降低  $\text{CCl}_4$  诱导的肝纤维化大鼠血清中的 HA, LN, C IV, PC III 的含量,表明该药能减少肝纤维化大鼠血清中 ECM 的水平。HyP 是胶原蛋白特有的氨基酸,其数值可反映出胶原蛋白含量,可用于评价肝纤维化的程度。因此,本研究检测了各组大鼠肝组织 HyP 的水平。和血清中肝纤维标志物检测结果一致,各给药组能不同程度降低肝组织中 HyP 的含量,表明苷泰胶囊能减轻肝组织中 ECM 沉积。为了直观的观察苷泰胶囊对大鼠肝纤维化的影响,笔者又对各组大鼠肝组织进行了 HE 染色和 Masson 染色,在电镜下观察了其病理变化。HE 染色和 Masson 染色结果均证实苷泰胶囊可显著降低肝纤维化大鼠肝损伤和胶原纤维含量。

综上所述,苷泰胶囊对  $\text{CCl}_4$  诱导的大鼠肝纤维化具有较好的治疗效果,且存在一定的剂量依赖。其抗肝纤维化效果可能与抗炎保肝、降解胶原含量有关,至于其具体抗肝纤维化的作用机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [ 1 ] Hernandez-Gea V, Friedman S L. Pathogenesis of liver fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 6(6): 425-456.
- [ 2 ] 赵松峰, 阚全程. 六味五灵片对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(6): 872-875.
- [ 3 ] 王宪波, 孙乐. 肝纤维化的中西医结合诊治[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(1): 38-41.
- [ 4 ] Schuppan D, Pinzani M. Anti-fibrotic therapy: Lost in translation? [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): S66-S74.
- [ 5 ] 李季, 叶军, 薛冬英. 中药复方抗肝纤维化作用机制研究概况[J]. *中医杂志*, 2011, 52(3): 253-256.
- [ 6 ] Hu Y Y. Pay attention to the study on active antiliver fibrosis components of Chinese herbal medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(8): 563-564.
- [ 7 ] 高鹏飞, 李凤贤, 李辉, 等. 近期国内外应用天然药物防治肝纤维化的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(2): 158-164.
- [ 8 ] 安瑛, 范红, 彭伟. 肝纤维化的药物治疗研究进展[J]. *中国现代医生*, 2009, 47(9): 35-36.
- [ 9 ] 杨坤, 贾雷, 魏思思, 等. 甘泰胶囊抗乙肝病毒的实验研究[J]. *中成药*, 2011, 33(11): 1969-1972.
- [ 10 ] 陈刚, 李宏波, 邱少敏. CCl<sub>4</sub> 皮下注射制备大鼠肝纤维化模型的研究[J]. *现代医学*, 2010, 38(3): 225-229.
- [ 11 ] 黄远媛. 叶下珠汤治疗乙肝肝纤维化 50 例临床观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10(9): 55-56.
- [ 12 ] 黄亮, 陈志良, 李亦蕾, 等. 甘草甜素联合苦参碱对 TAA 引致大鼠肝纤维化的抑制作用[J]. *中药材*, 2012, 35(11): 1836-1839.
- [ 13 ] 马岚青, 段丽平, 张林, 等. 人参皂苷 Rb1 对肝纤维化血清学指标及病理学改变的相关性分析[J]. *云南中医学院学报*, 2007, 30(2): 28-32.
- [ 14 ] 段丽平, 马岚青, 李树安, 等. 人参皂苷 Rb1 抗肝纤维化的实验研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2007, 17(3): 156-158, 195.
- [ 15 ] 马岚青, 梁兵, 柳波, 等. 人参皂苷 Rg1 抗肝纤维化的实验研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2007, 15(3): 165-168.
- [ 16 ] Iredale J P, Benyon R C, Arthur M J, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced relative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis [J]. *Hepatology*, 1996, 24(1): 176-184.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] 高润平, 齐晓艳. 肝纤维化的发生机制与治疗进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(23): 2263-2269.
- [ 19 ] Constandinou C, Henderson N, Iredale J P. Modeling liver fibrosis in rodents[J]. *Methods Mol Med*, 2005, 117: 237-50.
- [ 20 ] 郝瑞春. 雄芍汤防治肝纤维化作用及机理研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.

[责任编辑 周冰冰]