

## 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

率红莉<sup>1,2\*</sup>, 方步武<sup>1</sup>, 邢伟<sup>1</sup>, 刘洁莹<sup>1</sup>

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津市安宁医院, 天津 300202)

**[摘要]** 目的:探讨蒿鳖养阴软坚方对 CCl<sub>4</sub> 复合因素所致大鼠肝纤维化的预防作用及可能的作用机制。方法:将大鼠随机分为正常对照组,模型组,蒿鳖养阴软坚方高、中、低剂量组(8.20, 2.59, 0.82 g·kg<sup>-1</sup>),复方鳖甲软肝片组(0.54 g·kg<sup>-1</sup>),秋水仙碱组(1×10<sup>-4</sup> g·kg<sup>-1</sup>)。第 1 次 sc CCl<sub>4</sub> 5 mL·kg<sup>-1</sup>,从第 2 次开始每隔 3 d sc 40% CCl<sub>4</sub> 花生油 3 mL·kg<sup>-1</sup>至第 12 次;模型组和治疗组隔日 ig 30% 乙醇(1 mL/只),各治疗组每日给药 1 次,正常组和模型组均给予相应体积的蒸馏水,每周 6 d(停药 1 d),共 6 周。观测肝组织形态和胶原蛋白,测定血清肝功能丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST);放免法测定血清透明质酸(HA)、IV 型胶原(IV-C)、III 型前胶原(PCIII),层黏连蛋白(LN)水平;紫外-可见分光光度法测定血清丙二醛(MDA)水平;检测肝组织中羟脯氨酸,胶原蛋白及白蛋白含量。结果:模型组大鼠肝组织内肝细胞广泛变性坏死,大量炎性细胞浸润,类假小叶形成,大量胶原纤维形成;蒿鳖养阴软坚方高剂量组的肝脏病理变化程度较模型组明显减轻且无类假小叶形成;模型组的 ALT,AST,HA 及 PCIII 含量均高于正常对照组(P<0.01, P<0.05);各蒿鳖养阴软坚方给药组 ALT,AST,HA 及 PCIII 高剂量组显著低于模型组(P<0.05);MDA 及胶原蛋白的含量均低于模型组(P<0.01),各蒿鳖养阴软坚方给药组白蛋白均高于模型组(P<0.01)。结论:蒿鳖养阴软坚方对四氯化碳复合因素诱导的大鼠肝纤维化有预防作用;其作用机制可能与抗脂质过氧化损伤,抗炎,抑制胶原蛋白的合成等有关。

**[关键词]** 蒿鳖养阴软坚方; CCl<sub>4</sub>; 肝纤维化; 预防作用; 复方鳖甲软肝片; 秋水仙碱

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)16-0197-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013160197

## Preventive Effect of Haobie Yangyin Ruajian Prescription on Hepatic Fibrosis Induced by CCl<sub>4</sub>

SHUAI Hong-li<sup>1,2\*</sup>, FANG Bu-wu<sup>1</sup>, XING Wei<sup>1</sup>, LIU Jie-ying<sup>1</sup>

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Anning Hospital, Tianjin 300202, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the preventive effects of Haobie Yangyin Ruajian prescription (HBYJRJ) on rat hepatic fibrosis induced in rats by CCl<sub>4</sub> and explore the effective mechanisms. **Method:** Rats were randomly divided into 7 groups: normal control group, model group, high, middle and low dose of HBYJRJ groups (8.20, 2.59, 0.82 g·kg<sup>-1</sup>), compound Biejia Ruangan table group (0.54 g·kg<sup>-1</sup>), colchicine group (1×10<sup>-4</sup> g·kg<sup>-1</sup>). First CCl<sub>4</sub> 5 mL·kg<sup>-1</sup> was given by sc, 40% CCl<sub>4</sub>-peanut oil 3 mL·kg<sup>-1</sup> was given by sc every three days from the second time to the twelfth time; 30% alcohol (1 mL) was ig given to model group and therapeutic groups every other day, drugs were given to the rats in therapeutic groups for six consecutive weeks, distilled water was given to the rats of normal and model groups. Histological observation of the liver tissue and collagen content were carried out. Blood serum was used for measuring the contents of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen (PCIII), type IV collagen (IVC), albumin (ALB). The content of malondialdehyde (MDA) was detected by

**[收稿日期]** 20121113(021)

**[基金项目]** 天津市应用基础研究计划重点项目(06YFJZJC 02900)

**[通讯作者]** \* 率红莉, 硕士, 副主任药师, 从事临床药学研究, E-mail: shuaihongli100@sina.com

ultraviolet visible spectrophotometry. The content of hydroxyproline, collagen and albumin were detected in liver tissue. **Result:** The degeneration and necrosis, inflammatory cell infiltration, false lobular formation, and a large number of collagen fiber depositions were observed in liver tissue of the model group. The level of chronic hepatic damage was improved greatly and none of the false lobular was formed in the high dose of HBYJRJ. The contents of ALT, AST, HA and PCIII of the model group were significantly higher than that in normal group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The content of ALT, AST, HA and PCIII of HBYJRJ groups was significantly lower than that in model group ( $P < 0.05$ ). The content of MDA and collagen in liver tissue of HBYJRJ groups was lower than that in model group ( $P < 0.01$ ). The content of ALB of the high dose of HBYJRJ was significantly higher than that in model group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** HBYJRJ has preventive effects on hepatic fibrosis in rats induced by  $\text{CCl}_4$ . The mechanism might be associated with anti-lipid peroxidation, antiinflammation and restraining the compose of collagen protein.

[**Key words**] Haobie Yangyin Ruajian prescription; carbon tetrachloride; hepatic fibrosis; preventive effect; compound Biejia Ruangan tables; colchicin

肝纤维化是多种慢性肝病向肝硬化发展的中间病理阶段,是威胁人类健康的常见疾病,也是原发性肝癌发病的危险因素之一<sup>[1]</sup>。慢性肝病大多数都有肝纤维化,其中 25% ~ 40% 最终发展成肝硬化乃至肝癌<sup>[2]</sup>。著名学者 Popper 教授曾强调指出:只要能阻止或延缓肝纤维化的发生,那么大多数的慢性肝病就可能得到治愈。慢性肝病活动期(如慢性活动型肝炎、活动期肝硬化、慢性重症肝炎)通常出现阴虚血瘀证型,且病情较重、治疗较难。临床流行病学调查结果显示,阴虚血瘀是肝炎后肝硬化最常见的证型之一,有阴虚兼证的占 47.04% (135/287)。而目前上市的抗肝纤维化药物几乎均以益气活血法为主组方,不宜用于阴虚血瘀证型。蒿鳖养阴软坚方以养阴活血软坚、凉血清热解毒法组方,由青蒿、鳖甲、知母、生地黄、丹参、虎杖、白花蛇舌草等 9 味药组成,用于治疗阴虚血瘀、血热毒蕴的肝纤维化。复方鳖甲软肝片已应用于临床,用于抗肝纤维化<sup>[3]</sup>。秋水仙碱已被证实可以增加肝硬化患者的生存率,对慢性肝炎、重型肝炎、肝炎后肝硬化、胆汁性肝硬化及酒精性肝硬化都有显著的疗效<sup>[4]</sup>。本研究通过与复方鳖甲软肝片及秋水仙碱的对照试验来探讨该方(水煎醇提)粗提物对  $\text{CCl}_4$  复合因素所致肝纤维化的预防作用,为其防治慢性肝病提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 蒿鳖养阴软坚方由青蒿、鳖甲、生地黄、丹参、虎杖等组成,中试规模制备的原料药粉,以复方药物成分青蒿素(HPLC ~ ELSD 测定)、丹酚酸 B 和虎杖苷(HPLC 测定)作为质控指标。先将鳖甲煎煮 2 h,加入其他 8 味药材,6 倍量水提取 1

次,1 h/次;将药渣晾干,用 60% 乙醇 6 倍量提取 2 次,0.5 h/次。合并滤液,回收乙醇,浓缩样品液,定容至所需浓度。在中新药业天津乐仁堂制药厂和天津隆顺荣制药厂提取。复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞中蒙药科技股份有限公司),秋水仙碱(Sigma 公司)。L-羟脯氨酸,对二甲氨基苯甲醛(AR,天津基准化学试剂有限公司,批号 20081228),高氯酸( GR,批号 20080039),氯胺 T( AR,批号 20080708),均为天津市化学试剂一厂产品;丽春红 S(生物染色剂,上海三爱思试剂有限公司,批号 20060114);维多利亚蓝 B(生物染色剂,华东师范大学化工厂,批号 20060430)。丙氨酸转氨酶(ALT)试剂盒(批号 20081105),天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒(批号 20081105);透明质酸(HA)检测试剂盒(批号 20080806)层粘连蛋白(LN)检测试剂盒(批号 20080905),Ⅲ型前胶原(PCⅢ)检测试剂盒(批号 20080905),Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)检测试剂盒(批号 20080905),丙二醛(MDA)检测试剂盒(批号 20081105),白蛋白(ALB)检测试剂盒(批号 20081105),均为南京建成生物工程研究所产品。

**1.2 动物** SPF 级 Wistar 大鼠 80 只,雌雄各半,体重 115 ~ 140 g,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)2007-004。动物室温 20 ~ 22 °C,24 h 昼夜节律。实验前大鼠适应环境 1 周,自由进食水。

**1.3 仪器** 光学显微镜,VIS-7220 紫外-可见分光光度计,自动放免仪。

## 2 方法

**2.1 模型的建立** 按体重随机区组法分为 7 组:正常对照组(正常组,6 只)、模型对照组(模型组,14

只)、蒿鳖养阴软坚方高、中剂量组( $n = 12$ )、低剂量组(12只)、复方鳖甲软肝片组(鳖甲软肝片组,12只)、秋水仙碱组(12只)。各治疗组于造模开始即同时预防性ig相应药物,参照韩德五<sup>[5]</sup>的方法并加以改进:第1次sc CCl<sub>4</sub> 5 mL·kg<sup>-1</sup>,从第2次开始sc 40% CCl<sub>4</sub>花生油溶液3 mL·kg<sup>-1</sup>至第12次,每周2次;隔日灌胃30%乙醇每鼠1 mL;实验期第1~2周喂以自制高脂饲料(79.5%玉米面,20%猪油,0.5%胆固醇),第3~6周喂以玉米面饲料(99.5%玉米面,0.5%胆固醇)。造模时间6周,蒿鳖养阴软坚方高、中、低剂量组分别用蒿鳖养阴软坚方8.20,2.59,0.82 g·kg<sup>-1</sup>;复方鳖甲软肝片组及秋水仙碱组分别用相应药物0.54 g·kg<sup>-1</sup>、0.1 mg·kg<sup>-1</sup>,用药体积10 mL·kg<sup>-1</sup>,每日1次,每周6 d(停药1天)。正常组和模型组均给予相应体积的蒸馏水。其余时间自由进食水。造模结束后再饲养1周处死全部大鼠。

**2.2 标本留取** 最后1次用药后24 h,大鼠用水合氯醛麻醉,腹腔静脉采血;取肝右叶组织(1.0 cm × 1.0 cm)2块,以10%福尔马林中性缓冲液固定;另一部分肝组织入15 ml 氯仿-甲醇脱水脱脂液(2:1),每天换液1~2次,连续6次。

**2.3 指标检测**

**2.3.1 肝组织形态学观测** 常规石蜡切片,HE染色和胶原染色,光镜观察。肝纤维化程度分期标准参照文献<sup>[6]</sup>。分为0,1,2,3,4期。0期:无纤维化;1期:纤维结缔组织仅局限于汇管区或有汇管区扩大,有向小叶发展的倾向;2期:纤维结缔组织增生进入肝小叶2/3并有I级同样的改变;3期:纤维结

缔组织增生进入肝小叶达中央静脉周围;4期:纤维结缔组织在全小叶多处弥漫增生假小叶形成,并有3级同样改变。

**2.3.2 胶原蛋白含量**按Jamall法<sup>[7]</sup>测定肝组织羟脯氨酸(Hyp)含量,将Hyp(μg·mg<sup>-1</sup>)乘以系数22.38(6 000/50 × 7.46/40)(μg·mg<sup>-1</sup> = mg·g<sup>-1</sup>,胶原蛋白/肝干粉)。血清肝纤维化指标:III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)采用放射免疫分析法,见试剂盒说明;MDA,ALT,AST,Alb,各项血清指标检测均按试剂盒说明。

**2.4 统计分析** 统计学处理应用SPSS 17.0统计软件对实验资料进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异的比较采用单因素方差分析,病理组织学检查结果采用Ridit分析方法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

**3 结果**

**3.1 肝组织形态变化** 光镜下,正常大鼠肝脏表面光滑,色暗红,质软;肝组织可见索状的肝板自中央静脉向四周放射状整齐排列,肝小叶结构完整,无纤维组织增生和炎性细胞浸润;模型对照组大鼠脏表面凹凸不平,见细小沙粒状颗粒,假小叶形成,肝细胞变性坏死,肝纤维化程度分期及计分显著增高( $P < 0.01$ );各治疗组大鼠胶原纤维增生及纤维化程度明显减轻、肝细胞变性坏死及肝小叶结构破坏程度减低。模型对照组肝组织胶原蛋白含量显著升高( $P < 0.01$ ),蒿鳖养阴软坚方各剂量组及阳性药物组的肝胶原蛋白含量皆明显低于模型对照组( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见表1,图1~2。

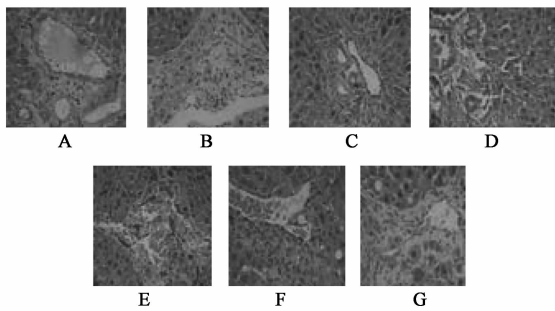
表1 蒿鳖养阴软坚方对CCl<sub>4</sub>复合因素致大鼠肝纤维化程度分期及计分与肝胶原蛋白的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	分期 /例	计分/例				肝纤维化程度 /分	肝胶原蛋白 /mg·g <sup>-1</sup>	
			0期	1期	2期	3期			4期
正常对照	-	6	6				0.00 ± 0.00	10.96 ± 0.99	
模型对照	-	13				2	11	26.08 ± 5.85 <sup>2)</sup>	30.05 ± 4.82 <sup>2)</sup>
蒿鳖养阴软坚方	8.20	12	1	3	5	3		5.31 ± 2.46 <sup>4,6)</sup>	18.59 ± 5.35 <sup>4)</sup>
	2.59	11		1	3	5	2	12.77 ± 6.21 <sup>4,5)</sup>	20.92 ± 2.99 <sup>4)</sup>
	0.82	9				4	5	16.72 ± 6.05 <sup>4)</sup>	22.62 ± 6.64 <sup>3)</sup>
复方鳖甲软肝片	0.54	9				3	6	20.33 ± 6.12 <sup>4)</sup>	22.70 ± 5.43 <sup>3)</sup>
秋水仙碱	1 × 10 <sup>-4</sup>	9				3	6	19.00 ± 6.38 <sup>4)</sup>	22.44 ± 6.24 <sup>3)</sup>

注:与正常对照组比较<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>  $P < 0.01$ ;与复方鳖甲软肝片组及秋水仙碱组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>6)</sup>  $P < 0.01$ (表2~3同)。

**3.2 血清中肝纤维化指标的变化** 模型对照组HA和PCIII均显著高于正常组( $P < 0.05$ ),蒿鳖养

阴软坚方高剂量组HA和PCIII均明显低于模型对照组( $P < 0.05$ ),蒿鳖养阴软坚方中剂量组PCIII亦



A. 正常对照组; B. 模型对照组;  
C. 蒿鳖养阴软坚方 8.2 g·kg<sup>-1</sup>组;  
D. 蒿鳖养阴软坚方 2.59 g·kg<sup>-1</sup>组;  
E. 蒿鳖养阴软坚方 0.82 g·kg<sup>-1</sup>组;  
F. 复方鳖甲软肝片 0.54 g·kg<sup>-1</sup>组;  
G. 秋水仙碱 0.1 mg·kg<sup>-1</sup>组(图 2 同)

图 1 各组大鼠肝脏病理组织切片(HE, ×200)

明显低于模型对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**3.3 肝功能的变化** 模型对照组 ALT, AST 均显著高于正常组 ( $P < 0.01$ ), 蒿鳖养阴软坚方各剂量组

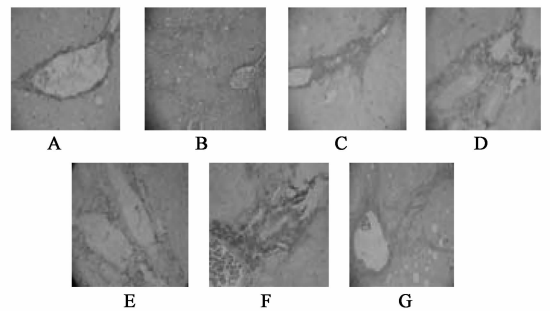


图 2 各组大鼠肝脏病理组织切片(胶原纤维染色, ×200)

ALT, AST 均明显低于模型对照组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 且蒿鳖养阴软坚方高剂量组 AST 明显低于其中、低剂量组 ( $P < 0.05$ )。模型对照组 Alb 显著低于正常组 ( $P < 0.01$ ), 蒿鳖养阴软坚方各剂量组 Alb 明显高于模型对照组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。模型对照组血清 MDA 水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), 蒿鳖养阴软坚方各剂量组 MDA 水平均明显低于模型对照组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 蒿鳖养阴软坚方对 CCl<sub>4</sub> 复合因素致肝纤维化鼠血清肝纤维化指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )

μg·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	n	HA	IV-C	PCIII	LN
正常对照	-	8	205.30 ± 48.92	21.71 ± 1.76	15.16 ± 15.12	82.02 ± 8.86
模型对照	-	13	563.82 ± 335.54 <sup>1)</sup>	29.20 ± 6.17	35.69 ± 17.88 <sup>1)</sup>	89.57 ± 7.59
蒿鳖养阴软坚方	8.20	12	162.13 ± 46.09 <sup>3)</sup>	24.04 ± 10.72	19.47 ± 11.95 <sup>3)</sup>	83.60 ± 12.64
	2.59	11	396.24 ± 472.47	24.41 ± 4.46	24.72 ± 10.87 <sup>3)</sup>	86.34 ± 8.30
	0.82	9	464.19 ± 283.41	26.38 ± 8.61	27.87 ± 10.12	79.86 ± 9.52
复方鳖甲软肝片	0.54	9	456.18 ± 410.83	28.02 ± 9.45	30.18 ± 9.41	85.46 ± 7.51
秋水仙碱	1 × 10 <sup>-4</sup>	9	313.17 ± 230.06	29.22 ± 7.94	34.08 ± 9.19	88.61 ± 8.96

表 3 蒿鳖养阴软坚方对 CCl<sub>4</sub> 复合因素致肝纤维化大鼠血清肝功能指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	n	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	Alb/g·L <sup>-1</sup>	MDA/μmol·L <sup>-1</sup>
正常对照	-	8	26.35 ± 14.50	29.01 ± 12.92	36.29 ± 5.22	6.77 ± 1.14
模型对照	-	13	68.16 ± 26.53 <sup>2)</sup>	92.62 ± 38.25 <sup>2)</sup>	24.32 ± 5.33 <sup>2)</sup>	22.52 ± 8.60 <sup>2)</sup>
蒿鳖养阴软坚方	8.20	12	36.39 ± 11.07 <sup>4)</sup>	51.66 ± 16.28 <sup>4)</sup>	32.99 ± 5.56 <sup>4)</sup>	13.43 ± 5.36 <sup>4)</sup>
	2.59	11	47.53 ± 19.07 <sup>4)</sup>	67.08 ± 17.55 <sup>4)</sup>	30.59 ± 7.45 <sup>4)</sup>	17.50 ± 5.47 <sup>3)</sup>
	0.82	9	50.82 ± 17.89 <sup>4)</sup>	69.93 ± 25.79 <sup>3)</sup>	28.03 ± 7.38 <sup>3)</sup>	18.98 ± 5.85 <sup>3)</sup>
复方鳖甲软肝片	0.54	9	57.02 ± 19.19 <sup>3)</sup>	78.22 ± 44.40 <sup>3)</sup>	32.69 ± 7.41 <sup>4)</sup>	19.90 ± 3.27 <sup>3)</sup>
秋水仙碱	1 × 10 <sup>-4</sup>	9	47.35 ± 15.08 <sup>4)</sup>	60.43 ± 22.73 <sup>4)</sup>	31.94 ± 8.30 <sup>4)</sup>	20.09 ± 5.78

#### 4 讨论

肝硬化是各种慢性肝病长期发展的终末期, 严重威胁患者的生命<sup>[8]</sup>。肝硬化动物模型(liverrcirrhosis model, LCM)的制作是肝病研究中重要环节, 对人肝硬化的防治具有重要意义<sup>[9]</sup>。肝硬化动物模型方法很多, CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤模型是评价肝损伤药物疗效的标准模型<sup>[10-12]</sup>, 且最经典、最常用的方法, 常用的实验动物为大鼠<sup>[13]</sup>。

蒿鳖养阴软坚方能明显降低肝纤维化的分期和

计分, 减轻肝纤维化的程度, 降低肝组织胶原蛋白含量和血清中肝纤维化指标的水平, 表明该方剂具有预防 CCl<sub>4</sub> 复合因素所致肝纤维化的作用。胶原纤维主要由胶原蛋白构成, 而羟脯氨酸在胶原蛋白的含量约为 14%<sup>[14]</sup>, 非胶原蛋白中的含量很低, 甚至缺乏, 所以羟脯氨酸常被认为是胶原蛋白特有成分, 因此, 测定肝组织羟脯氨酸含量可间接反映肝纤维化的程度。本实验中, 高剂量蒿鳖养阴软坚方可显著抑制 CCl<sub>4</sub> 复合因素肝损伤大鼠肝组织羟脯氨酸

含量的升高,表明蒿鳖养阴软坚方可通过降低肝组织中羟脯氨酸含量,抑制胶原纤维合成,促进胶原纤维降解,发挥抗肝纤维化作用。其一是通过减轻肝细胞损伤,保护肝功能,因为肝细胞的损伤本身就是肝纤维化的重要病理基础;其二是通过减轻脂质过氧化损伤,脂质过氧化最终产物是MDA,其含量反映了组织过氧化的损伤程度<sup>[15]</sup>。肝脏炎症损伤时,肝内微循环障碍,超氧阴离子自由基产生增多,导致肝细胞膜脂质过氧化。CCl<sub>4</sub>进入机体后,经肝细胞色素P450激活,生成三氯甲基自由基( $\cdot\text{CCl}_3$ )和三氯甲基过氧自由基( $\cdot\text{OOCCL}_3$ ),这2种自由基引起肝细胞的各种变化导致肝损伤,导致肝细胞内SOD和GSH过度消耗,MDA大量产生,同时肝细胞破损后释放ALT,AST渗入血液而活性升高<sup>[16-17]</sup>。GSH可以保护含巯基的重要蛋白质或酶免受氧化剂尤其是过氧化物的损害,可以清除超氧阴离子O<sub>2</sub><sup>-</sup>过氧化氢H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>等自由基,也可作为谷胱甘肽过氧化酶和谷胱甘肽转化酶的底物,减少或抑制氧自由基的产生<sup>[18]</sup>。本实验结果显示蒿鳖养阴软坚方能明显地降低大鼠血清AST和ALT,说明蒿鳖养阴软坚方有促进实验性急性肝损伤大鼠血清ALT,AST恢复的作用,显示该方具有稳定肝细胞膜作用。

综上所述,蒿鳖养阴软坚方具有保肝和对抗慢性肝损伤的作用,其机制可能与蒿鳖养阴软坚方具有抗脂质过氧化和清除体内过多的氧自由基的作用有关。近年来中医药防治慢性肝病显示了光明的前景,部分中药具有较好的抗纤维化效果<sup>[19-21]</sup>。随着基因治疗、细胞因子生物学等研究的不断深入,中药肝纤维化的作用机制研究也会进入到一个新水平。

#### [参考文献]

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

[2] Pinzani M, Romanelli R G, Magli S. Progression of fibrosis in chronic liver disease: time to tally the score [J]. Hepatol, 2001, 34(2):764.

[3] Lv Feng Sun Ping Lu Shanrong. Observation of compound Biejia Ruangan Tablet on chronic hepatitis B fibrosis[J]. TCM Clinical Complex, 2010, 22(6):497.

[4] Kiraz S, Ertenli I, Arici M, et al. Effects of cohehicine on inflammatory cytokines and selectins in familial mediterranean fever[J]. Clin Exp Rheumatol, 1998, 16(6):721.

[5] 韩德五, 马学惠, 赵元昌, 等. 葫芦素 B 对实验性肝炎与肝硬变的防治作用[J]. 中华医学杂志, 1979, 59(4):206.

[6] Wang Tailing, Llu Xia, Gao Lin, et al. A Comprative study on the classification, grading and staging of chornic hepatitis[J]. Chin J Cardiol, 1995, 3(3):130.

[7] Jamall I S, Finelli V N, Que Hee S S. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues [J]. Analytical Biochemistry, 1981, 112(1):70.

[8] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis [J]. Semin Liver Dis, 2008, 28(1):110.

[9] Chuang Y H, Ridgway W M, Ueno Y, et al. Animal models of primary biliary cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(2):333.

[10] 许金鹏, 张慧慧, 李朝品. 原卟啉钠对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5):188.

[11] 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.

[12] 曾建国, 肖俐, 王宇红, 等. 博落回提取物对实验性肝纤维化的防治作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1):134.

[13] Hennenberg M, Trebicka J, Kohistani A Z, et al. Vascular hyporesponsiveness to angiotensin II in rats with CCl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(10):906.

[14] Thompson R H S, Wootton I D P. Biochemical disorders in human disease [M]. London: J&A Churchill 104, Gloucester Place, 2002:723.

[15] Nagoev B S. LPO and free-radical oxidation parameters inpatients with acute viral hepatitis[J]. Bull Exp Biol Med, 2002, 134(6):557.

[16] 王君明, 崔瑛, 王峥涛. 超氧化物歧化酶参与肝损伤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7):265.

[17] Ibrahim H O, Adile F D, Bilal U, et al. Dose instant coffee prevent acute liver injury induced by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) [J]. Hepatology Research, 2006, 35(3):163.

[18] 王君明, 崔瑛, 申玲玲. 中药致药源性肝损伤的氧化应激机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5):247.

[19] 欧贤红, 吕林艳, 郑作文. 藤茶提取物抗慢性肝纤维化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3):132.

[20] 邵志祥, 汤伟. 抗纤胶囊对实验性大鼠肝纤维化的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11):212.

[21] 何莘莘, 宋从从, 孟薇薇, 等. 保肝 I 号对急性慢性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2):195.

[责任编辑 聂淑琴]