

玉郎伞黄酮对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的影响

郭又嘉, 蒙明瑜, 焦杨, 陈红霞, 黄仁彬*
(广西医科大学药理学教研室, 南宁 530021)

[摘要] **目的:**研究玉郎伞黄酮(YLSF)对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)所致大鼠肝纤维化的治疗作用,并探讨其作用机制。**方法:**将SD大鼠随机分成模型组及空白对照组(NC),模型组以50% CCl₄食用油溶液为诱导剂 ig 造模,NC组以生理盐水 ig。将病理检查确认形成肝纤维化的SD大鼠,随机分成模型对照组(MC)和药物干预组。药物干预组分别以YLSF(20, 40, 80 mg·kg⁻¹)及秋水仙碱片(0.20 mg·kg⁻¹) ig;MC组以等剂量生理盐水 ig。末次给药24 h后处死大鼠,采集血清及肝组织,检测大鼠血清中天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)活性,测定肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),并观察肝组织病理学改变。**结果:**YLSF(20, 40, 80 mg·kg⁻¹)各剂量组大鼠血清中AST和ALT分别为(207.85 ± 101.72), (131.55 ± 35.09), (129.98 ± 37.21) U·L⁻¹和(90.51 ± 44.24), (47.79 ± 16.11), (44.56 ± 16.31) U·L⁻¹;YLSF各剂量组大鼠肝组织中SOD, MDA, GSH-Px, GSH含量分别为(143.14 ± 42.82), (146.53 ± 31.98), (147.41 ± 32.82) U·mg⁻¹, (2.57 ± 0.54), (2.19 ± 0.57), (2.11 ± 0.59) nmol·mg⁻¹, (463.55 ± 271.07), (659.14 ± 162.23), (752.08 ± 200.70) nmol·mg⁻¹, (5.06 ± 1.09), (6.10 ± 0.97), (6.89 ± 0.98) nmol·mg⁻¹。各剂量YLSF和阳性药能显著降低大鼠血清中AST(*P* < 0.01)及肝组织MDA含量(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),并显著提高肝组织中SOD含量(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01);中、高剂量YLSF和阳性药可降低大鼠血清中ALT水平(*P* < 0.01),显著升高大鼠肝组织GSH含量(*P* < 0.01);中、高剂量YLSF能显著升高大鼠肝组织GSH-Px(*P* < 0.01)。各剂量YLSF及阳性药均能够减轻肝细胞损伤程度(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。**结论:**玉郎伞黄酮对CCl₄诱导的大鼠具有一定治疗作用,其机制可能与其清除自由基、抑制脂质过氧化有关系。

[关键词] 玉郎伞; 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(2012)18-0198-05

Effect of Yulangsan Flavonoids on Liver Fibrosis Induced by Carbon Tetrachloride in Rats

GUO You-jia, MENG Ming-yu, JIAO Yang, CHENG Hong-xia, HUANG Ren-bin*
(Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[收稿日期] 20111121(013)

[基金项目] 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻0630002-2A)

[第一作者] 郭又嘉, 硕士研究生, 从事生化药理学研究, Tel:0771-5339805, E-mail:lbhygyj@126.com

[通讯作者] * 黄仁彬, 博士生导师, 从事生化药理学研究, Tel:0771-5339805, E-mail:huangrenbin518@163.com

- [7] 毕红征, 杜春燕, 黄国钧. HG 颗粒对肝纤维化大鼠肝脏胶原纤维及羟脯氨酸含量的影响[J]. 郑州大学学报:医学版, 2007, 42(3):526.
- [8] 青献春, 刘丙辰, 裴香萍, 等. 软干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(16):149.
- [9] Luwor R B, Kaye A H, Zhu H J. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) and brain tumours[J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(8):845.
- [10] March S, Graupera M, Rosa Sarrias M, et al. Identification and functional characterization of the hepatic stellate cell CD38 cell surface molecule[J]. Am J Pathol, 2007, 170:176.
- [11] 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.

[责任编辑 聂淑琴]

[Abstract] Objective: The aim of our study is to investigate the effect of Yulangsane flavonoids (YLSF) against CCl_4 -induced liver fibrosis in rats and study its mechanism. **Method:** The SD rats were divided into two groups randomly: hepatic fibrosis group and normal control group (NC). The rats of hepatic fibrosis group were induced by intragastric administration (ig) of 50% CCl_4 , and rats in NC group were given normal saline (NS). The rats of hepatic fibrosis group confirmed by the pathological inspection were divided into 2 groups randomly: Drug intervention group and the model group which were treated with NS. The drug intervention group was divided randomly into 3 different doses YLSF groups (20, 40, 80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and a positive control group (colchicine tablets 0.20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). All rats were treated with drugs or NS for four consecutive weeks ig, one time a day. Twenty-four hours after the last administration of drugs, all rats were sacrificed, and the blood serum and hepatic tissue were taken quickly. The activities of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) in the serum and the levels of superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde (MDA), glutathione (GSH), and glutathione synthesis (GSH-Px) in hepatic tissue were analyzed, and the degree of hepatic injury was examined. **Result:** The content of AST, ALT in serum of each YLSF groups' rats were (207.85 ± 101.72), (131.55 ± 35.09), (129.98 ± 37.21) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, (90.51 ± 44.24), (47.79 ± 16.11), (44.56 ± 16.31) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$; and the content of SOD, MDA, GSH-Px, GSH in the tissue of each YLSF groups' rats were (143.14 ± 42.82), (146.53 ± 31.98), (147.41 ± 32.82) $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$, (2.57 ± 0.54), (2.19 ± 0.57), (2.11 ± 0.59) $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$, (463.55 ± 271.07), (659.14 ± 162.23), (752.08 ± 200.70) $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$, (5.06 ± 1.09), (6.10 ± 0.97), (6.89 ± 0.98) $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$. Compared with the model control group, the increased activity of AST in serum and the increased content of MDA in liver induced by CCl_4 were decreased significantly, and the decreased levels of SOD in liver was increased significantly in all dose of YLSF groups and positive control group. The activity of ALT in serum was decreased significantly ($P < 0.01$) and the content of GSH ($P < 0.01$) in liver was increased in the high dose and the middle dose of YLSF groups and positive control group. Meanwhile the activity of GSH-Px in the liver was increased significantly in the high dose and the middle dose of YLSF groups ($P < 0.01$). The degree of hepatic injury in all dose of YLSF groups and positive control group could be lessened ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Our findings demonstrate that YLSF has a certain curative effect on CCl_4 -induced liver fibrosis in rats, and its mechanism maybe involve in attenuating free radical and inhibiting the lipid peroxidation.

[Key words] Yulangsane; flavonoids; liver fibrosis

玉郎伞(YLS)为豆科植物疏叶崖豆 [*Millettia pulchra* (Benth.) Kurz var. *Laxior* (Dunn) Z. Wei] 的干燥根,始见于《广西中药志》,为广西壮、瑶医常用药材^[1]。相关的药理、药效研究初步表明:玉郎伞黄酮(YLSF)具有降血压^[2]、抗自由基^[3]、减轻心肌缺血再灌注损伤^[4]等作用。基于YLSF大量的前期研究,本文以YLSF为研究对象,探讨其对肝纤维化的保护作用及机制。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠,体重150~180g,雌雄各55只,由广西医科大学实验动物中心提供。试验动物使用许可证号SCXK(桂)2009-0002。

1.2 药物及试剂 CCl_4 (AR,成都市科龙化工试剂厂,批号20100925);YLSF(由本实验室自行提取、鉴定;秋水仙碱片(西双版纳药业有限责任公司,批号110403);丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶

(AST),考马斯亮蓝,超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒,均为南京建成生物工程研究所生产(批号20110816)。

1.3 仪器 TU-1901双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

2 方法

2.1 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化模型的建立 将雌雄SD大鼠分笼饲养,适应环境5d后分别随机分成两组:肝纤维化模型组及正常对照组。肝纤维化模型组雌雄大鼠分别为雄性44只、雌性49只,均以50% CCl_4 食用油溶液1 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig,每周称重并ig 2次,按实际体重调整给药剂量^[5];正常对照组雌雄大鼠均为10只,给予NS,剂量及给药方法同肝纤维化模型组。造模第7,8周,将雄性大鼠麻醉,固定,于腋前线第8肋间进针,刺入肝脏0.5~0.8cm,拔

出穿刺针,取出肝组织条置 10% 甲醛固定^[6];第 9, 10 周对雌性大鼠进行肝脏穿刺,操作同上。

2.2 分组及用药^[7] 将确认形成肝纤维化的大鼠随机分为 5 组:给药组共 4 组,每组雌雄各 8 只;模型对照组 1 组,雌雄各 10 只;加上空白对照组雌雄各 10 只,共 9 组。阳性组给予秋水仙碱 0.2 mg·kg⁻¹;YLSF 高、中、低剂量组分别给予 YLSF 80, 40, 20 mg·kg⁻¹;空白对照组和模型对照组给予生理盐水 10 mL·kg⁻¹。各组动物在相同条件下饲养,均以每日 1 次、空腹 ig,连续给药 4 周。除空白对照组外,其余各组均继续给予 50% CCl₄ 油溶液(同造模法)。

2.3 样本制备 末次给药禁食不禁水 24 h 后麻醉,腹主动脉取血,4 ℃ 离心分离血清,取血清于 -20 ℃ 保存,用于 ALT,AST 的测定。取肝组织做相应浓度匀浆后于 -80 ℃ 冰箱保存,用于 SOD, MDA, GSH, GSH-Px 及考马斯亮蓝的测定;于肝左叶同一部位取肝组织约 (1 × 1 × 1) cm³ 大小,固定于 10% 甲醛溶液,做光镜观察。

2.4 指标测定 血清中 ALT(赖氏法^[8-9]),AST(赖氏法^[8-9]) 和肝组织总蛋白含量, GSH, GSH-Px, SOD,MDA 的检测均严格按照试剂盒说明书进行。

2.5 肝组织病理学检查 各组大鼠肝脏标本以 10% 甲醛溶液固定,常规脱水,经石蜡包埋后切片,HE 染色,光镜下观察肝组织纤维化程度。

2.6 数据处理 数据的计算采用 Excel 表格法。而标准曲线的拟合及数据的统计分析,则以 α = 0.05 为检验水准,应用 SPSS 13.0 软件分析:计量资料数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析法处理;计数资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 有统计学

意义。

3 结果

3.1 对肝纤维化大鼠血清 ALT,AST 的影响 与空白对照组比较,模型对照组大鼠血清 AST 与 ALT 含量、YLSF 低剂量组 ALT 含量显著升高($P < 0.01$)。而与模型组比较,YLSF 各剂量组和阳性组大鼠血清 AST 含量均较低($P < 0.01$);YLSF 中、高剂量组和阳性组大鼠血清 ALT 含量也均低于模型组($P < 0.01$),但低剂量组血清 ALT 含量与模型组比较差别无统计学意义。见表 1。

表 1 YLSF 对大鼠血清中 AST, ALT 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	AST/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹
YLSF	20	13	207.85 ± 101.72 ²⁾	90.51 ± 44.24
	40	14	131.55 ± 35.09 ²⁾	47.79 ± 16.11 ²⁾
	80	15	129.98 ± 37.21 ²⁾	44.56 ± 16.31 ²⁾
秋水仙碱	0.2	15	139.62 ± 34.18 ²⁾	53.14 ± 15.07 ²⁾
模型对照	-	16	361.95 ± 61.57	105.78 ± 59.18
正常对照	-	20	109.86 ± 9.69 ²⁾	38.96 ± 5.95 ²⁾

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 对肝纤维化大鼠肝组织 SOD, MDA, GSH-Px 及 GSH 的影响 与空白对照组比较,模型对照组大鼠肝组织中 SOD, GSH-Px 及 GSH 显著降低($P < 0.01$),MDA 含量明显升高($P < 0.01$);与模型对照组比较,YLSF 各剂量组与阳性组 SOD 活力均显著升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),MDA 含量显著降低($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),同时,YLSF 中、高剂量组及阳性对照组大鼠肝组织 GSH 活力显著升高($P < 0.01$),YLSF 中、高剂量组大鼠肝组织中 GSH-Px 活力亦显著升高($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 YLSF 对大鼠肝组织中 SOD, MDA, GSH-Px 和 GSH 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	SOD/U·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹	GSH-Px/nmol·mg ⁻¹	GSH/nmol·mg ⁻¹
YLSF	20	13	143.14 ± 42.82 ¹⁾	2.57 ± 0.54 ¹⁾	463.55 ± 271.07	5.06 ± 1.09
	40	14	146.53 ± 31.98 ²⁾	2.19 ± 0.57 ²⁾	659.14 ± 162.23 ²⁾	6.10 ± 0.97 ²⁾
	80	15	147.41 ± 32.82 ²⁾	2.11 ± 0.59 ²⁾	752.08 ± 200.70 ²⁾	6.89 ± 0.98 ²⁾
秋水仙碱	0.2	15	126.64 ± 18.88 ²⁾	2.00 ± 0.41 ²⁾	515.65 ± 312.03	5.71 ± 0.89 ²⁾
模型对照	-	16	92.70 ± 16.07	3.65 ± 0.89	374.12 ± 291.96	4.32 ± 0.53
正常对照	-	20	167.55 ± 51.82 ²⁾	2.04 ± 0.78 ²⁾	683.37 ± 196.29 ²⁾	6.58 ± 0.44 ²⁾

3.3 YLSF 对肝纤维化大鼠肝组织病理组织学观察 正常对照组:大鼠肝小叶结构完整,为类圆形,肝细胞排列整齐,表现为肝细胞以中央静脉为中心,呈放射状排列,未见变性和坏死;中央静脉及肝窦未见充血、出血和水肿;汇管区亦未见纤维组织增生。模

型对照组:肝小叶结构被破坏,汇管区纤维组织明显增生并伸入小叶将肝小叶分割,形成假小叶,结节周围纤维组织增生,少量炎细胞浸润,雄性组伴显著脂肪变性。YLSF 高剂量组:肝细胞排列紊乱,肝小叶结构完整,肝组织汇管区及小叶内散在点状、星芒状

纤维组织增生,纤维间隔形成,但小叶结构大部分保存,并伴有浊肿变性、脂肪变性。YLSF 中剂量及阳性对照组:纤维组织增生,纤维间隔形成,局部可见分隔并破坏肝小叶,大部分区肝小叶结构保留,但排列紊乱,而无肝硬化改变。YLSF 低剂量组:大量纤维间隔,分隔并破坏肝小叶,致小叶结构紊乱但尚未形成假小叶。

根据《病毒性肝炎防治方案》中肝纤维化分级标准^[10-11]将各组病理结果分级并进行统计,统计结果为:与空白对照组比较,模型组、YLSF 各剂量组及阳性组均呈现明显肝纤维化;与模型对照组比较,阳性组及 YLSF 各剂量组均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3,图 1。

表 3 各组大鼠肝纤维化程度病理分级

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	各级病变动物数/只				
			S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
YLSF	20	13	0	0	0	5	8 ¹⁾
YLSF	40	14	0	0	3	9	2 ²⁾
YLSF	80	15	0	0	12	3	0 ²⁾
秋水仙碱	0.2	15	0	0	1	11	3 ²⁾
模型对照	-	16	0	0	0	4	12
正常对照	-	20	20	0	0	0	0 ²⁾

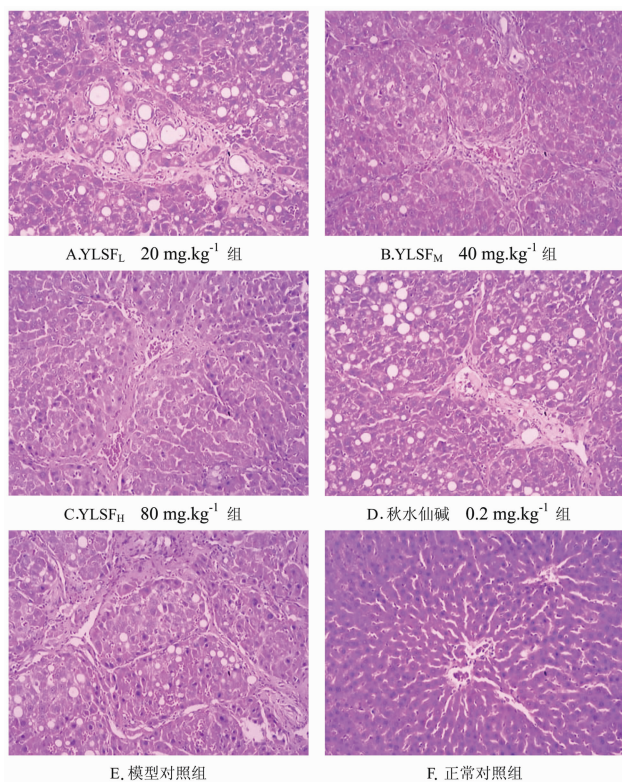


图 1 YLSF 对肝纤维化大鼠肝组织病理组织学的影响(HE 染色, ×200)

4 讨论

肝纤维化(HF)是慢性非自限性肝损伤的后果,存在于几乎所有类型的慢性肝损伤疾病中,严重危害人类的健康^[12]。现已公认,肝纤维化是可逆性的病变之一^[13-15],若进一步发展成肝硬化则难以逆转。因此,抗肝纤维化具有十分重要的临床意义。

目前,肝纤维化诊断有赖于临床评估、血清学指标、影像学检查和组织病理学诊断等。长期以来,肝脏组织活检(LB)一直被认为是诊断肝纤维化的“金标准”。尽管形成了不少以血清学指标或影像学为基础的诊断模型,但迄今仍无一种检查能完全替代 LB 用于动态监测病情发展和评估药物疗效^[16-17]。LB 的类型有经皮肝活检、经静脉(经颈静脉)肝活检、经腹腔镜肝活检,亦有在开腹手术时获取肝脏标本。目前临床最常用的方法为经皮肝活检。其优点是微创、直观、死亡率低、操作简便等,缺点是取样具有一定局限性。其并发症主要为疼痛,少数为肝内小血肿、黄疸、皮下气肿等^[18]。本实验预实验采用经皮肝穿刺,观察并无异常;正式实验,亦无因穿刺引起的死亡及其他异常反应。

在对大鼠日常观察中,除空白组外,各组大鼠均表现为毛色渐晦暗、食欲不振、精神不佳,雄性大鼠尤为明显。并且在肝纤维程度的监测中,也表现为雄性大鼠病情发展较为迅猛。而随着肝纤维的发展,肝脏血管增生,考虑到穿刺可能造成肝脏大量出血,便不予活检监测。

CCl₄ 为目前最为常用的诱导肝损伤的药物,采取反复多次给药的方法可制备慢性肝损伤模型。其在体内通过自由基反应扩展程序产生的一系列自由基可攻击膜磷脂中的多不饱和脂肪酸(PUFA),引发膜脂质过氧化反应^[19],最终导致 MDA 形成增多,肝细胞膜通透性增加,ALT 与 AST 大量释放入血。链式反映过程中产生的过氧化物质可引起炎症反应、刺激 kuffer 细胞活化;而有的(如 MDA)则直接刺激肝星状细胞活化,促进纤维化;另外,而产生的某些自由基还可抑制钙泵^[20],使 Ca²⁺ 大量滞留于细胞内,以致肝细胞损伤。

SOD 为 O₂⁻ 清除剂;GSH 为 H₂O₂ 还原剂;而 GSH-Px 不仅可催化 GSH 还原 H₂O₂,还能催化氧化型谷胱甘肽(GSSH)转化为还原型谷胱甘肽(GSH),加速体内自由基的清除。体内 O₂⁻·, H₂O₂ 的增多,使 SOD, GSH 等抗氧化物大量消耗而水平下降,清除自由基功能也下降,损伤进一步加重。而肝细胞损伤是肝纤维化发生的启动步骤,故清除自

由基为抗肝纤维化极其重要途径之一。因而,理论上,检测血清中 ALT, AST 和肝组织中 MDA 水平可反映肝细胞损伤情况,测定 SOD, GSH 和 GSH-Px 活性可进一步阐述作用机制。

本实验结果表现为, YLSF 给药组可显著降低肝纤维化大鼠血清 ALT, AST 水平和肝组织中 MDA 含量,提高肝组织中 SOD, GSH-Px 和 GSH 活性,并且随着药物浓度的增加,其作用呈逐渐增强趋势。该结果提示了 YLSF 作用机制可能为通过提高 SOD, GSH-Px 和 GSH 含量,增强清除氧自由基能力,抑制肝脏脂质过氧化反应,从而稳定肝细胞膜、减轻细胞损伤;而 GSH 的含量的增高,可能与其提高 GSH-Px 有关。可见, YLSF 可有效地缓解 CCl₄ 所致的大鼠肝细胞损伤,并对大鼠肝纤维化具有较好的逆转作用。

同时,本实验中某些指标组内差异比较大,如 GSH-Px 的组内差异,可能与同一组内各大鼠肝纤维化进程不一致、雌、雄大鼠之间激素水平不同有关^[21-22]。而 YLSF 是否还通过改变大鼠体内性激素分泌或改变细胞膜上性激素受体敏感性来达到对 HF 的治疗,有待进一步研究。

综上所述, YLSF 对 CCl₄ 所致的大鼠肝纤维化具有较好的治疗作用,机制可能与其抗氧化作用有关。

[参考文献]

[1] 丘翠嫦,戴斌,杨东爱,等. 玉郎伞的化学成分分析[J]. 中国民族民间医药杂志, 2009, 18(20):9.

[2] 黄仁彬,林兴,蒋伟哲,等. 玉郎伞化学成分对自发性高血压大鼠血压的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(2):130.

[3] 简洁,李勇文,蒋伟哲,等. 玉郎伞黄酮单体对自由基清除作用的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(18):2353.

[4] 张绪东,蒋伟哲,焦杨,等. 玉郎伞黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(6):412.

[5] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理学实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:1350.

[6] 黄新立,张峰,王学浩,等. 建立大鼠部分肝移植动脉

化模型的实验研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2004, 11(3):224.

[7] 陈兆霓,张士军,唐爱存. 六月青皂苷对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8):1911.

[8] 叶应妩. 全国临床检验操作规程[S]. 2版. 南京:东南大学出版社, 1997:206.

[9] 杨昌国. 转氨酶测定标准化的意见[J]. 临床检验杂志, 1992, 10(4):170.

[10] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1):56.

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

[12] Williams R. Global challenges in liver disease [J]. Hepatology, 2006, 44(3):521.

[13] Benyon R C, Iredale J P. Is liver fibrosis reversible [J]. Gut, 2000(46):443.

[14] Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets [J]. Dig Liver Dis, 2004, 36(4):231.

[15] Lamireau T, Desmouliere A, Bioulac-Sage P, et al. Mechanisms of hepatic fibrogenesis [J]. Arch Pediatr, 2002, 9(4):392.

[16] 谢青,桂红莲. 肝纤维化诊断标准的现今认识[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(2):133.

[17] Manning D S, Afdhal N H. Diagnosis and quantitation of fibrosis [J]. Gastroenterology, 2008, 134(6):1670.

[18] 李成忠,万漠彬. 肝活检临床应用的研究进展[J]. 肝脏, 2001, 6(3):176.

[19] 段小群. 玉郎伞多糖(YLS)抗肝纤维化作用及机制的研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2006.

[20] 符立梧,周炯亮,汤丽芬,等. 四氯化碳引起大鼠肝微粒体钙泵抑制途径的初步探讨[J]. 卫生毒理学杂志, 1995, 9(2):96.

[21] 张强. 雌激素与肝纤维化研究进展[J]. 外科理论与实践, 2009, 14(2):235.

[22] 刘菲,谢建萍,刘双虎,等. 肝纤维化大鼠性激素的变化及己烯雌酚对大鼠肝纤维化影响的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(5):36.

[责任编辑 聂淑琴]