

# 柔肝宝颗粒对肝纤维化模型大鼠相关指标的改善作用研究<sup>Δ</sup>

高洪燕<sup>1\*</sup>, 白殊同<sup>1</sup>, 刘金坤<sup>1</sup>, 喻晓雯<sup>1</sup>, 冯婧<sup>1</sup>, 黄祎<sup>2#</sup> (1. 重庆市中医院中医药基础研究室, 重庆 400021; 2. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610075)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1625-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.10

**摘要** 目的: 研究柔肝宝颗粒对肝纤维化模型大鼠相关指标的改善作用, 为该制剂的进一步研发提供实验依据。方法: 取雄性SD大鼠45只, 按随机数字表法分为正常组、模型组、阳性对照组(扶正化瘀胶囊, 给药剂量为0.4 g/kg)与柔肝宝颗粒高、低剂量组(给药剂量按生药计分别为16.8、8.4 g/kg), 每组9只。除正常组外, 其余各组大鼠皮下注射四氧化碳并予高脂饲料和15%乙醇溶液喂养12周, 以建立肝纤维化模型。造模完成后, 给药组大鼠分别灌胃给予相应药物, 每天1次, 连续给药12周; 正常组、模型组大鼠灌胃给予相应体积的水。采用倒置显微镜观察大鼠肝组织病理学变化; 采用酶联免疫吸附测定法检测大鼠血清中肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)]和肝纤维化指标[透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)、III型胶原前体(III-PC)]的水平。结果: 与模型组比较, 柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠肝组织细胞空泡变性现象和纤维化程度均明显改善, 中央静脉清晰可见, 均未见扩张与萎缩, 以高剂量组效果更为显著; 血清ALT、AST水平均显著降低, ALB水平均显著升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 其保肝作用与阳性对照药物相当, 但在升高ALB方面效果较阳性对照药物更显著( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 血清HA、IV-C、LN、III-PC水平均有不同程度的下降, 以高剂量组效果更为显著( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 其延缓肝纤维化进展的作用与阳性对照药物相当。结论: 柔肝宝颗粒具有改善模型大鼠肝功能、延缓肝纤维化进展的作用。

**关键词** 柔肝宝颗粒; 肝功能; 肝纤维化; 大鼠

## Study on Improvement Effects of Rouganbao Granules on Related Index of Liver Fibrosis Model Rats

GAO Hongyan<sup>1</sup>, BAI Shutong<sup>1</sup>, LIU Jinkun<sup>1</sup>, YU Xiaowen<sup>1</sup>, FENG Jing<sup>1</sup>, HUANG Yi<sup>2</sup> (1. Basic Research Laboratory, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China; 2. College of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the improvement effects of Rouganbao granules on liver fibrosis of model rats, and to provide experimental evidence for further development of this preparation. METHODS: Totally 45 male SD rats were divided into normal group, model group, positive control group (Fuzheng huayu capsules, 0.4 g/kg) and Rouganbao granules high-dose and low-dose groups (16.8, 8.4 g/kg by crude drug) according to random number table, with 9 rats in each group. Except for normal group, other groups were given CCl<sub>4</sub> subcutaneously and high lipid diet+15% ethanol solution for 12 weeks to establish liver fibrosis model. After modeling, medication groups were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 12 weeks. Normal group and model group were given corresponding volume of water intragastrically. The pathology change of liver tissues of rats was observed by inverted microscope. The levels of liver function indexes (ALT, AST, ALB) and liver fibrosis indexes (HA, IV-C, LN, III-PC) were determined by ELISA. RESULTS: Compared with model group, liver cell vacuolation and liver fibrosis of rats were improved significantly in Rouganbao granule high-dose and low-dose groups; central vein was clearly visible, and no dilation and atrophy were found, especially in high-dose group; the serum levels of ALT and AST were decreased significantly, while the level of ALB was increased significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), of which the protective effect for liver was similar to positive control drug but better in increasing ALB ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); the serum levels of HA, IV-C, LN and III-PC were all decreased in varying degree, especially in high-dose group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), of which the effect of relieving liver fibrosis was similar to positive control drug. CONCLUSIONS: Rouganbao granules can improve liver function and delay the progression of liver fibrosis in model rats.

**KEYWORDS** Rouganbao granules; Liver function; Liver fibrosis; Rat

肝纤维化是由于各种慢性肝病引起的持续或反复

Δ 基金项目: 重庆市基本科研业务费计划项目 (No.cstc2015jbyk-ky330025006)

\* 技师, 硕士。研究方向: 中药药理学。电话: 023-67633702。  
E-mail: ghy\_happy@126.com

# 通信作者: 副主任中医师, 博士。研究方向: 肝纤维化的治疗。  
E-mail: 417094299@qq.com

的肝实质炎症坏死破坏了肝脏纤维增生和分解的平衡, 从而导致肝内纤维结缔组织过度沉积而形成的<sup>[1]</sup>。肝纤维化在临床表现为肝脏内纤维结缔组织异常增生, 是一个动态过程, 如不及时阻断或逆转, 最终会导致肝硬化甚至肝癌, 是我国人群的主要死亡原因之一<sup>[1-2]</sup>。因此, 抗肝纤维化治疗具有重要的临床意义。

祖国医学认为,“肝藏血,主疏泄”,肝有主导全身气血升降、脾胃消化的功能。肝纤维化属肝癖、鼓胀、黄疸、肝积等范畴,邪毒蕴结肝络是其病机要点,致病因素包括六淫疫毒、虫兽外伤、饮食劳倦等外因,以及正气亏虚、先天不足、内伤七情等内因<sup>[3]</sup>。肝受邪必将导致血运异常、血滞经脉,而气为血之帅,气旺有助于血液运行,因此中医治疗肝纤维化以祛除邪实、行气活血为主,扶正补虚为辅<sup>[4-7]</sup>。

柔肝宝颗粒是由重庆市中医院自主研发的中药制剂,其处方来源于该院肝病科刘华宝主任中医师的经验方“肝硬化1号方”。临床实践发现,“肝硬化1号方”可改善气虚血瘀型肝硬化患者的临床症状体征、肝功能指标、肝纤维化程度等,但由于该方以汤剂形式使用,运输、携带不便且稳定性不佳,故本课题组将其开发成方便携带、运输、贮存和服用的中药复方颗粒剂——柔肝宝颗粒。为考察该方改变剂型后的治疗效果,本课题组采用皮下注射四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)联合高脂+酒精饮食建立大鼠肝纤维化模型,以初步研究柔肝宝颗粒对模型大鼠肝功能和肝纤维化的改善作用,旨在为该制剂的进一步研发提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

EVOS-FL型倒置显微镜[赛默飞世尔科技(中国)有限公司];Fresco 17型离心机(美国Bio-Rad Laboratories公司);Synergy HTX型酶标仪(香港Gene Company Limited公司)。

### 1.2 药物与试剂

柔肝宝颗粒(重庆市中医院药剂科自制);扶正化瘀胶囊(阳性对照药,上海黄海制药有限公司,批准文号:国药准字Z20020073,批号:150618,规格:0.3 g/粒);丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)、III型胶原前体(III-PC)试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供;其余试剂均为分析纯,水为高压灭菌水。

### 1.3 动物

SPF级雄性SD大鼠,体质量(200±20)g,购于重庆市中药研究所动物实验中心,生产许可证号:SCXK(渝)2007-0001。

## 2 方法

### 2.1 大鼠分组、造模与给药

取大鼠45只,适应性饲养1周后,按随机数字表法分成正常组、模型组、阳性对照组(扶正化瘀胶囊组)与柔肝宝颗粒高、低剂量组,每组9只。正常组大鼠给予标准饲料和水喂养;其余各组大鼠均皮下注射CCl<sub>4</sub>(临用时配制成体积分数为40%的橄榄油溶液;首次注射5 mL/kg,之后每3天注射3 mL/kg),同时给予80%的玉米

面、19.5%的动物油、0.5%的胆固醇组成的饲料以及15%乙醇溶液喂养,连续造模12周。

造模结束后立即给药。阳性对照组大鼠给予扶正化瘀胶囊内容物(以水制成质量浓度为0.08 g/mL的药液)0.4 g/kg(按药品说明书剂量计算);柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠分别给予柔肝宝颗粒(以水制成质量浓度为0.85 g/mL的药液)16.8、8.4 g/kg(按生药计算),每天灌胃给药1次,连续给药12周。正常组和模型组大鼠灌胃给予相应体积的水。

### 2.2 大鼠肝组织病理学观察

给药结束后,全部大鼠禁食不禁水24 h,然后以10%水合氯醛麻醉大鼠,经腹主动脉采血,并取肝左叶相同部位组织。肝组织采用中性福尔马林液固定、脱水、石蜡包埋,然后进行切片(厚度5 μm)、苏木精-伊红(HE)染色。在倒置显微镜下观察肝细胞、中央静脉和纤维组织等情况。

### 2.3 大鼠血清相关指标检测

采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)进行指标检测。取“2.2”项下血样,静置凝固后取上层血清,按照试剂盒说明书操作,以酶标仪检测肝功能指标(ALT、AST、ALB)与肝纤维化指标(HA、IV-C、LN、III-PC)。

### 2.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析,方差齐性时采用LSD检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 大鼠一般状况

正常组大鼠毛色光亮,活动灵敏,饮食饮水正常,体质量增加较快;模型组及给药组大鼠均出现毛色暗淡、喜蜷懒动、饮食减少及体质量增加减慢的现象。其中模型组和阳性对照组各死亡大鼠1只。

### 3.2 柔肝宝颗粒对大鼠肝组织病理学的影响

在倒置显微镜下可见,正常组大鼠肝细胞排列整齐,未见组织学异常;中央静脉清晰可见,未见扩张与萎缩。与正常组比较,模型组大鼠肝组织汇管区、中央静脉周围可见大量弥漫性肝细胞空泡变性(占70%~80%)、较多纤维组织增生(占30%~40%),中央静脉萎缩或消失。阳性对照组大鼠肝组织汇管区、中央静脉周围可见少量肝细胞水肿(占10%~20%)、部分肝细胞空泡变性(占20%~30%)、部分纤维组织增生(占20%~30%),中央静脉清晰可见,未见扩张与萎缩。柔肝宝颗粒高剂量组大鼠肝组织汇管区、中央静脉周围可见少量肝细胞水肿(占10%~20%)、部分肝细胞空泡变性(占20%~30%)、少量纤维组织增生(占5%~10%),中央静脉清晰可见,未见扩张与萎缩。柔肝宝颗粒低剂量组大鼠肝组织汇管区、中央静脉周围可见部分肝细胞水肿(占20%~30%)、部分肝细胞空泡变性(占20%~

30%)、部分纤维组织增生(占20%~30%),中央静脉清晰可见,未见扩张与萎缩。肝组织病理观察结果显示,柔肝宝颗粒能减少弥漫性肝细胞空泡变性的产生和纤维组织增生,延缓肝纤维化的进程,以高剂量组作用更为显著。各组大鼠肝组织病理切片观察结果见图1(注:病变部位见箭头所示之处)。

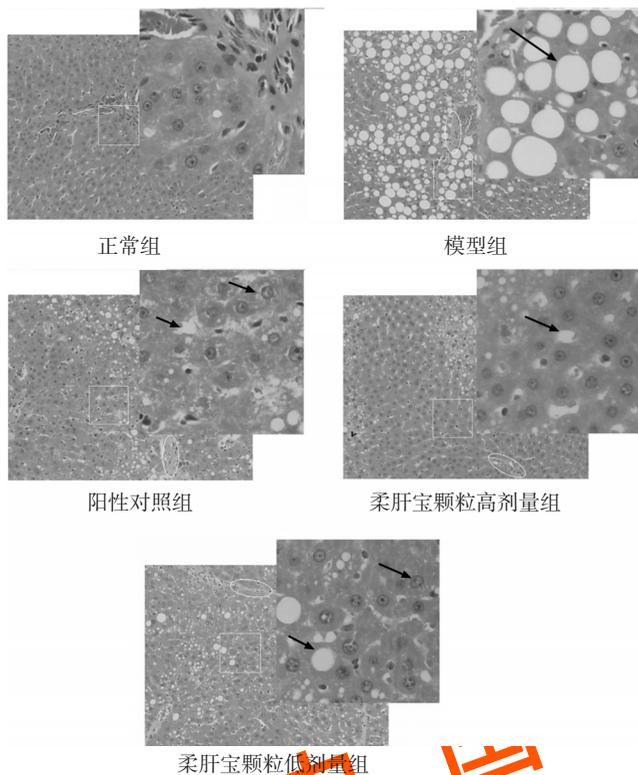


图1 各组大鼠肝组织病理切片的显微镜图(HE染色,×100)

Fig 1 Pathological section microscope photographs of liver tissue of rats in each group (HE staining, ×100)

### 3.3 柔肝宝颗粒对大鼠血清肝功能指标的影响

与正常组比较,模型组大鼠血清中ALT、AST水平均显著升高,ALB水平显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与模型组比较,阳性对照组大鼠血清中AST水平显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而ALT、ALB水平差异均无统计学意义;柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠血清中ALT、AST水平均显著降低,ALB水平均显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。与阳性对照组比较,柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠血清中ALB水平均显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),而ALT、AST水平差异均无统计学意义。各组大鼠血清中ALT、AST、ALB水平测定结果见表1。

### 3.4 柔肝宝颗粒对大鼠血清肝纤维化指标的影响

与正常组比较,模型组大鼠血清中HA、IV-C、LN、III-PC水平均显著升高,差异均有统计学意义( $P<$

表1 各组大鼠血清中ALT、AST、ALB水平测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Determination results of ALT, AST and ALB levels in serum of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT, ng/L	AST, U/L	ALB, $\mu$ g/L
正常组	9	46.82 ± 9.48	21.36 ± 3.54	6 605.56 ± 1 162.07
模型组	8	64.21 ± 13.16 <sup>a</sup>	34.57 ± 11.65 <sup>a</sup>	3 751.85 ± 1 315.06 <sup>a</sup>
阳性对照组	8	54.06 ± 13.19	24.40 ± 12.46 <sup>a</sup>	4 345.67 ± 1 227.58
柔肝宝颗粒高剂量组	9	45.15 ± 13.20 <sup>**</sup>	22.65 ± 6.34 <sup>*</sup>	6 299.38 ± 2 060.78 <sup>**<sup>Δ</sup></sup>
柔肝宝颗粒低剂量组	9	46.80 ± 16.78 <sup>*</sup>	22.46 ± 4.38 <sup>*</sup>	6 009.25 ± 2 298.96 <sup>Δ</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与阳性对照组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$ ,<sup>ΔΔ</sup> $P<0.01$

Note: vs. normal group, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; vs. model group, <sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ; vs. positive control group, <sup>Δ</sup> $P<0.05$ , <sup>ΔΔ</sup> $P<0.01$

0.05)。与模型组比较,阳性对照组大鼠血清中HA、IV-C、LN、III-PC水平均显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );柔肝宝颗粒高剂量组大鼠血清中HA、IV-C、LN、III-PC水平均显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );柔肝宝颗粒低剂量组大鼠血清中LN、III-PC水平均显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),而HA、IV-C水平虽有下降但差异无统计学意义。与阳性对照组比较,柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠血清中4个指标水平差异均无统计学意义。各组大鼠血清中HA、IV-C、LN、III-PC水平测定结果见表2。

表2 各组大鼠血清中HA、IV-C、LN、III-PC水平测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Determination results of HA, IV-C, LN and III-PC levels in serum of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HA, ng/L	IV-C, $\mu$ g/L	LN, $\mu$ g/L	III-PC, $\mu$ g/L
正常组	9	4 466.67 ± 1 581.74	52.30 ± 8.35	285.00 ± 90.17	42.68 ± 10.09
模型组	8	7 083.33 ± 2 090.10 <sup>*</sup>	76.18 ± 5.83 <sup>*</sup>	567.78 ± 214.62 <sup>*</sup>	60.11 ± 2.70 <sup>*</sup>
阳性对照组	8	4 722.22 ± 1 867.64 <sup>*</sup>	58.18 ± 16.94 <sup>*</sup>	365.08 ± 159.83 <sup>**</sup>	44.51 ± 10.59 <sup>**</sup>
柔肝宝颗粒高剂量组	9	3 420.83 ± 1 657.20 <sup>**</sup>	59.37 ± 10.01 <sup>*</sup>	347.30 ± 122.41 <sup>**</sup>	44.63 ± 14.89 <sup>**</sup>
柔肝宝颗粒低剂量组	9	5 421.30 ± 2 178.77	62.69 ± 16.75	343.19 ± 131.81 <sup>**</sup>	46.91 ± 13.95 <sup>*</sup>

注:与正常组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

Note: vs. normal group, <sup>\*</sup> $P<0.05$ ; vs. model group, <sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.01$

## 4 讨论

CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化大鼠模型在形态学和病理学上与人体肝纤维化较为相似,两者均出现肝组织汇管区、中央静脉周围肝细胞坏死及纤维组织增生,最后形成小结性肝硬化<sup>[8]</sup>。有研究报道,CCl<sub>4</sub>进入肝脏后经氧化酶作用生成的三氯甲基自由基具有细胞毒性,可使细胞膜发生脂质过氧化反应,严重损伤细胞;多次注射CCl<sub>4</sub>可造成肝纤维化<sup>[9]</sup>。乙醇长时间作用也会引起肝纤维化,这是由于促纤维化因子的增多和/或胶原蛋白酶等抑纤维化因子相对不足而导致的酒精性肝纤维化,而高脂饮食亦可加重肝损伤<sup>[10]</sup>。因此,本课题组采用CCl<sub>4</sub>皮

下注射联合高脂+酒精饮食对大鼠进行多因素造模,以考察柔肝宝颗粒对其肝功能和肝纤维化的改善作用。

近年来,治疗肝纤维化和肝硬化的中药类以扶正化瘀胶囊研究较多,自2002年批准上市以来,该药已广泛用于临床治疗肝纤维化和肝硬化,疗效明确,受到了医患认可<sup>[1]</sup>。因此,本实验选用扶正化瘀胶囊作为阳性对照药进行对比研究。

柔肝宝颗粒源于刘华宝主任中药师的经验方“肝硬化1号方”,他认为,治疗肝病应遵循“土疏泄,苍气达,阳和布化,阴气乃随,生气淳化,万物以荣……”和“木德周行,阳舒阴布,五化宣平,其气端,其性随,其用曲直,其化生荣……”之理<sup>[12]</sup>。柔肝宝颗粒主要由黄芪、柴胡、黄芩、白蒺藜、防风、丹参、郁金、桃仁、仙灵脾、鳖甲、茯苓、白术、当归、白芍、佛手、知母等18味中药组方制备而成。该方以黄芪为君药,具有补肝气、助肝升之功。柴胡、黄芩、防风、白蒺藜共为臣药,既可助肝之升,又有监肝升太过、升已而降之意;其中柴胡与黄芩相伍,能升清阳、降浊阴,调转厥阴少阳、燮理阴阳升降之枢机;防风、白蒺藜一升一降,燮理气机。丹参、郁金、桃仁等化瘀轻剂为佐药,能强化和络逐瘀之功效。还有仙灵脾温肝助肝,鳖甲软坚散结,茯苓、白术健脾和胃,当归、白芍补肝养肝,佛手疏肝理气,知母苦寒以监制黄芪之温,共为佐使之用<sup>[13]</sup>。

本研究病理学观察结果显示,与模型组比较,柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠肝细胞空泡变性现象和肝组织纤维化程度明显改善,中央静脉清晰可见,未见扩张与萎缩,以高剂量组效果更为明显。

当肝脏受到损伤时,肝细胞膜通透性会增强,大量的ALT、AST从细胞内渗出,导致血液中ALT、AST急剧增加,所以ALT和AST的水平能反映肝组织损伤及修复程度;肝细胞是合成蛋白的主要场所,而ALB由肝脏合成,是血清总蛋白的主要蛋白质成分,在维持血液胶体渗透压、体内代谢物质运输和营养等方面均起着很重要的作用,当肝细胞受损时其合成蛋白的功能降低,故也常将ALB的水平作为反映肝功能的灵敏指标,并用于协助诊断肝脏疾病<sup>[14]</sup>。本实验结果显示,与模型组比较,柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠血清中ALT、AST水平均显著降低,ALB水平均显著升高,表明柔肝宝颗粒能改善肝功能;与阳性对照药物(扶正化瘀胶囊)比较,柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠血清中ALB水平均显著升高,但ALT、AST水平差异均无统计学意义,说明柔肝宝颗粒的保肝作用与扶正化瘀胶囊相当,但在升高ALB方面效果更为显著。

肝纤维化4项检查指标包括HA、IV-C、LN、III-PC,其与细胞外基质堆积、胶原交联成纤维的过程密切相关,可反映细胞外基质的累积程度,因此临床常通过检测血清中这4项指标水平以判断肝纤维化进展及评价治疗效果<sup>[15]</sup>。本实验结果显示,与正常组比较,模型组大

鼠这4项指标水平均显著升高,说明造模成功;与模型组比较,柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠这4项指标水平均有不同程度的下降,其中以高剂量组效果更为显著;与阳性对照组比较,柔肝宝颗粒高、低剂量组大鼠这4项指标水平差异均无统计学意义,表明柔肝宝颗粒延缓肝纤维化进展的作用与扶正化瘀胶囊相当。

柔肝宝颗粒由临床上已获得确切疗效的“肝硬化1号方”改进剂型而制成,经本研究初步证实,其对肝纤维化模型大鼠具有改善肝功能、延缓肝纤维化进程的作用。这提示该制剂在治疗肝纤维化领域具有一定的市场潜力,有待本课题组进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 黄小丽,郭晓云,姜海行,等. Th17及Th1细胞在四氯化碳致肝纤维化小鼠模型中的表达及关系[J]. 世界华人消化杂志, 2014(13):1826-1833.
- [2] 钟剑峰,童照威,张龙琪. 恩替卡韦对乙肝肝硬化失代偿期肝功能、肝纤维化指标的影响[J]. 健康研究, 2016, 36(1):51-53.
- [3] 李生财. 论肝纤维化中医病机的演变规律[J]. 新中医, 2008, 40(3):1-2.
- [4] 薛博瑜,顾学兰. 肝纤维化的病机认识和辨证论治[J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(2):76-78.
- [5] 崔宁,谢春娥,陈润花,等. 肝纤维化的中医诊疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(2):169-172.
- [6] 刘林,严红梅,高建蓉,等. 肝纤维化从络病辨治探讨[J]. 中华中医药学刊, 2006, 24(11):2041-2043.
- [7] 黄长东,赵文霞. 中医药治疗肝纤维化进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(2):146-147.
- [8] 吕鹏. 四氯化碳腹腔注射制备肝纤维化模型的实验研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2003, 12(4):339-340.
- [9] 魏伟,吴希美,李元建. 药理实验方法学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2010:1134-1135.
- [10] 何培元,侯志平,高淑梅. 酒精性肝纤维化大鼠模型的建立及Smad7/TGF- $\beta$ 表达变化[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(19):2692-2702.
- [11] 赵长青,徐列明. 扶正化瘀胶囊/片治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究进展[J]. 世界中医药, 2014(5):561-567.
- [12] 田代华. 黄帝内经:素问[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:145-146.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:18-352.
- [14] CHEN MS, ZHANG JH, WANG JL, et al. Anti-fibrotic effects of neferine on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in mice[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(2):231-40.
- [15] 钱宏波,钱媛,赵汉东. HA、PC-III、LN、IV-C在原发性肝癌诊断及判断手术预后中的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(11):1286-1288.

(收稿日期:2017-12-14 修回日期:2018-05-08)

(编辑:段思怡)