

[12] 安红梅, 胡 兵, 史云峰, 等. 补肾阳中药对小鼠胚胎干细胞活动及相关基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9): 774-776.

[13] 宋殿荣, 王雅楠, 张 崑, 等. 小半夏加茯苓汤含药血清对小鼠胚胎干细胞体外增殖及分化的影响[J]. 天津中医药, 2011, 28(6): 486-488.

[14] 李秋怡, 干国平, 刘焱文. 川芎的化学成分及药理研究进展[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(7): 1298-1299.

[15] 靳春斌. 川芎的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国社区医师, 2017, 33(16): 8, 13.

肝清宁合剂对四氯化碳致肝硬化大鼠的影响

赵凯丽¹, 许立拔¹, 邓佳欣¹, 梁 飞¹, 黄增琼^{1*}, 曾凡艳^{2*}

(1. 广西医科大学药学院, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁 530021)

摘要: **目的** 研究肝清宁合剂对四氯化碳致大鼠肝硬化的影响。**方法** 造模大鼠灌胃给予肝清宁合剂(5.4、10.8、21.5 g/kg)或复方鳖甲软肝片(0.8 g/kg)连续4周后, HE、Masson 染色检查肝组织病理变化, 全自动生化分析仪检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)、总胆红素(TBIL)水平, ELISA法测定血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)水平, 酶标法和紫外分光光度法测定肝组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、羟脯氨酸(HYP)水平。**结果** 与模型组比较, 肝清宁合剂组 ALT、AST、TBIL、HA、LN、PⅢNP、CⅣ水平显著降低($P<0.05$, $P<0.01$), ALB、TP 水平显著升高($P<0.05$, $P<0.01$), HYP、MDA 水平显著降低($P<0.01$), SOD 水平显著升高($P<0.05$)。同时, 肝组织病理损伤减轻, 肝纤维化间隔变薄或减少。**结论** 肝清宁合剂对四氯化碳致肝硬化大鼠具有良好的治疗作用, 可能与改善肝脏功能和纤维化指标、促进肝组织自愈、增强机体抗氧化能力有关。

关键词: 肝清宁合剂; 肝硬化; 四氯化碳

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)09-1915-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.09.004

Effects of Ganqingning Mixture on rats with carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis

ZHAO Kai-li¹, XU Li-ba¹, DENG Jia-xin¹, LIANG Fei¹, HUANG Zeng-qiong^{1*}, ZENG Fan-yan^{2*}

(1. College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the effects of Ganqingning Mixture on rats with carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. **METHODS** Rat models intragastrically administered with four-week Ganqingning Mixture (5.4, 10.8, 21.5 g/kg) or four-week Compound Biejia Ruangan Tablets (0.8 g/kg) had their pathological changes of liver tissue checked by HE staining and Masson staining, their serum levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), albumin (ALB), total protein (TP) and total bilirubin (TBIL) determined by automatic biochemistry analyzer, their serum levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type Ⅲ procollagen (PⅢ

收稿日期: 2017-12-26

基金项目: 广西医科大学青年科学基金项目(GXMUYSF201626); 广西医科大学大学生创新创业训练计划项目(201610598028)

作者简介: 赵凯丽(1993—), 女, 硕士生, 从事中药民族药研究与开发工作。Tel: 13878137625, E-mail: 942242054@qq.com

* 通信作者: 黄增琼(1979—), 男(壮族), 博士, 副教授, 从事中药民族药研究与开发工作。Tel: 13617719503, E-mail: huang-zengqiong@163.com

曾凡艳(1986—), 女, 硕士, 主治医师, 从事肝癌、鼻咽癌的防治研究工作。Tel: 15878752197, E-mail: 362084581@qq.com

NP) and type IV collagen (CIV) detected by ELISA, their hepatic levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and hydroxyproline (HYP) measured by enzyme labeling method and UV spectrophotometry.

RESULTS Compared with the model group, Ganqingning Mixture groups were identified to be with markedly decreased levels of ALT, AST, TBIL, HA, LN, PⅢNP and CIV ($P < 0.05$, $P < 0.01$), notably increased levels of ALB and TP ($P < 0.05$, $P < 0.01$), obviously decreased levels of HYP and MDA ($P < 0.01$), significantly increased level of SOD ($P < 0.05$). Meanwhile, improvement in pathological injury of liver tissue, and thinner or less liver fibrotic septa were observed in rats intervened by Ganqingning Mixture.

CONCLUSION The therapeutic effects of Ganqingning Mixture on rats with carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis suggest its power in improving liver function, liver tissue self-healing and fibrosis management, and enhancing body antioxidant ability.

KEY WORDS: Ganqingning Mixture; liver cirrhosis; carbon tetrachloride

慢性肝炎肝硬化是导致肝癌发生发展的主要因素, 约有 25.85% 的患者会转变为肝癌, 近 10 年来呈上升趋势, 尤其在国内, 患者存活时间很低^[1]。根据肝硬化中西医结合诊疗共识, 它可分为 6 个证型, 即水湿内阻型、脾肾阳虚型、瘀血阻络型、肝气郁结型、湿热蕴结型、肝肾阴虚型^[2], 临床上常用活血化瘀、健脾益气、清热解毒、燥湿利水、温补脾肾等中药及相关制剂治疗, 其中土鳖虫^[3-4]、水蛭^[5]、半枝莲^[6]、白花蛇舌草^[7-8]等具有抗纤维化作用及抗氧化能力。肝清宁合剂是广西医科大学肿瘤医院临床防治肝硬化的验方, 由 I 号散剂和 II 号浓缩液组成, 前者组方土鳖虫、水蛭、甲珠等, 活血化瘀, 健脾益气; 后者组方半枝莲、白花蛇舌草、仙鹤草等, 清热解毒, 燥湿利水, 温补脾肾。本实验采用四氯化碳致大鼠肝硬化模型, 观察肝清宁对其影响, 为相关临床应用及深入研究提供理论依据。

- 1 材料
- 1.1 动物 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, SPF 级, 雄性, 体质量 180 ~ 220 g, 购自广西医科大学实验动物中心, 生产许可证号 SCXK (桂) 2014-0002; 动物室符合 SPF 等级要求, 使用许可证号 SCXK (桂) 2014-0003。
- 1.2 试药 肝清宁合剂由广西医科大学附属肿瘤医院提供, I 号散剂为原药材打粉分装, 10.8 g/袋 (土鳖虫、水蛭、甲珠、鸡内金、紫河车、党参、黄芪、茯苓、三七、郁金打粉后过 120 目筛, 混合, 袋装密封); II 号浓缩液 120 mL/袋 (白花蛇舌草、仙鹤草、半枝莲、牛膝、大腹皮、乌药、苍术、白术、山栀子、路路通、五爪龙水煎浓缩至 2.17 g/mL, 袋装密封); 四氯化碳购自天津市光复科技发展有限公司, 批号 20150116; 橄榄油为 Olivoilà 特级初榨 (产地西班牙), 批号 20160913;
- 复方鳖甲软肝片购自内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司, 批号 20160902; 大鼠 HA、LN、PⅢNP、CIV 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 批号 07/2017、07/2017、07/2017、07/2017; SOD、MDA、HYP、考马斯亮蓝蛋白定量试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 批号 20170916、20170712、20170810、20170712。
- 1.3 仪器 MD Spectra Max Plus384 型连续光谱扫描式酶标仪, 购自香港分子仪器公司; UW620H 型电子天平, 购自日本岛津制作所; MICRO17 型小型冷冻离心机, 购自赛默飞世尔科技公司; 722SP 型可见分光光度计, 购自上海棱光技术有限公司; 7100 型全自动血生化分析仪, 购自日本 Hitachi 公司; FJ-200 型高速分散均质机, 购自上海标本模型厂。
- 2 方法
- 2.1 药液配制 取 I 号散剂 4.28 g、II 号浓缩液 47.5 mL, 加纯净水至 100 mL, 充分混匀, 即得高剂量药液 (1.07 g/mL)。同法配制成低、中剂量药液 (0.27、0.54 g/mL)。
- 2.2 分组及给药 取大鼠 72 只, 其中 11 只作为正常组, 给予等体积纯净水; 其余按 2 mL/kg 剂量灌胃 50% 四氯化碳橄榄油液造模^[9], 每周 2 次, 间隔 3 ~ 4 d, 共 8 周, 然后取 5 只进行 HE、Masson 染色, 发现造模成功。剩余 55 只模型大鼠随机分为 5 组, 即模型组, 肝清宁低、中、高剂量组 (5.4、10.8、21.5 g/kg), 复方鳖甲软肝片组 (0.8 g/kg)^[10], 每组 11 只, 按 10 mL/kg 剂量灌胃给药, 正常组和模型组给予等体积纯净水, 每天上、下午各 1 次, 连续 4 周。每周称定体质量 1 次, 并根据其变化调整给药量。
- 2.3 采血 大鼠禁食不禁水 12 ~ 16 h, 末次给药后 1 h, 按 3 mL/kg 剂量腹腔注射 10% 水合氯醛麻

醉，腹主动脉采血，4 000 r/min 离心 10 min，取血清，分装冷冻。

2.4 解剖及取材 大鼠采血后肝脏取材，HE、Masson 染色检查。同一部位取肝组织 0.2 g，按质量：体积 1：9 比例加入冰氯化钠溶液，高速分散均质机迅速匀浆，4℃、10 000 r/min 离心 10 min，取上清液，分装冷冻。

2.5 血清肝功能指标检测 全自动生化分析仪检测血清 ALT、AST、ALB、TP、TBIL 水平。

2.6 血清肝纤维化指标检测 ELISA 法测定血清 HA、LN、PⅢNP、CⅣ水平，具体操作按试剂盒说明书进行。

2.7 肝组织 SOD、MDA、HYP 水平检测 考马斯亮蓝法测定蛋白量，酶标法测定 SOD 水平，紫外

分光光度法测定 MDA、HYP 水平。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，数据符合正态分布和方差齐性时，多组间比较采用 One-Way ANOVA 检验，如存在显著性，则采用 LSD-*t* 检验进行两组间比较；数据不符合正态分布或方差齐性，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 分析，如存在显著性，则采用 Mann-Whitney *U* 检验进行两组间比较。*P* < 0.05 表示具有显著性差异。

3 结果

3.1 对大鼠体质量的影响 表 1 显示，与正常组比较，模型组大鼠体质量及其增长程度均显著降低 (*P* < 0.01)；与模型组比较，肝清宁合剂高剂量组大鼠体质量增长程度显著升高 (*P* < 0.05)。

表 1 肝清宁合剂对大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Effect of Ganqingning Mixture on rat body weight ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物数/只	给药前/g	给药 4 周后/g	增加值/g
正常组	—	11	435.64 ± 11.88	496.45 ± 14.19	60.82 ± 6.60
模型组	—	9	330.78 ± 14.10**	361.44 ± 16.30**	30.67 ± 11.98**
复方鳖甲软肝片组	0.8	10	337.50 ± 23.14	383.10 ± 13.17	45.60 ± 14.10▲
肝清宁合剂低剂量组	5.4	11	334.36 ± 41.18	374.36 ± 34.72	40.00 ± 20.13
肝清宁合剂中剂量组	10.8	10	338.00 ± 38.98	373.60 ± 56.38	35.60 ± 22.55
肝清宁合剂高剂量组	21.5	11	316.00 ± 9.90	363.90 ± 17.84	47.90 ± 14.44▲

注：与正常组比较，** *P* < 0.01；与模型组比较，▲ *P* < 0.05

3.2 对大鼠肝功能的影响 表 2 显示，与正常组比较，模型组大鼠血清 AST、ALT、TBIL 水平显著升高 (*P* < 0.01)，ALB、TP 水平显著降低 (*P* < 0.01)；与模型组比较，肝清宁合剂组 AST、ALT

水平显著降低 (*P* < 0.01)，中、高剂量组 TBIL 水平显著降低 (*P* < 0.05)，低、中剂量组 ALB 水平显著升高 (*P* < 0.01)，低、高剂量组 TP 水平显著升高 (*P* < 0.05)。

表 2 肝清宁合剂对大鼠肝功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Effect of Ganqingning Mixture on rat liver function ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物数/只	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	TP/(g·L ⁻¹)
正常组	—	11	83.73 ± 15.72	77.91 ± 9.64	1.79 ± 0.46	36.51 ± 1.42	65.42 ± 2.56
模型组	—	9	260.44 ± 51.15**	176.11 ± 29.04**	3.72 ± 1.06**	31.59 ± 2.51**	60.08 ± 3.00**
复方鳖甲软肝片组	0.8	10	121.90 ± 17.74▲▲	110.00 ± 17.92▲▲	2.46 ± 0.31▲	34.67 ± 2.92▲	63.24 ± 3.97
肝清宁合剂低剂量组	5.4	11	143.18 ± 14.84▲▲	105.45 ± 34.62▲▲	3.04 ± 0.76	34.82 ± 1.17▲▲	63.36 ± 2.09▲
肝清宁合剂中剂量组	10.8	10	121.50 ± 16.66▲▲	124.40 ± 21.93▲▲	2.57 ± 0.80▲	35.41 ± 1.78▲▲	63.75 ± 3.87
肝清宁合剂高剂量组	21.5	11	110.64 ± 11.05▲▲	103.09 ± 21.25▲▲	2.15 ± 0.56▲	33.47 ± 3.13	64.60 ± 4.63▲

注：与正常组比较，** *P* < 0.01；与模型组比较，▲ *P* < 0.05，▲▲ *P* < 0.01

3.3 对大鼠肝纤维化的影响 表 3 显示，与正常组比较，模型组大鼠血清 HA、LN、PⅢNP、CⅣ水平均显著升高 (*P* < 0.01)；与模型组比较，肝清宁合剂组 HA 水平显著降低 (*P* < 0.05，*P* < 0.01)，中、高剂量组 LN、PⅢNP、CⅣ水平显著降低差异具有显著性 (*P* < 0.05，*P* < 0.01)。

3.4 对大鼠肝组织 SOD、MDA、HYP 水平的影响 表 4 显示，与正常组比较，模型组大鼠肝组织 HYP、SOD、MDA 水平显著升高 (*P* < 0.01)；与

模型组比较，肝清宁合剂组 HYP、MDA 水平显著降低 (*P* < 0.01)，高剂量组 SOD 水平显著升高 (*P* < 0.05)。

3.5 对大鼠肝组织病理形态的影响 图 1 (HE 染色) 显示，正常组大鼠肝细胞排列整齐规则，大小一致，肝细胞核位于细胞中央，肝小叶结构完整；模型组大鼠肝细胞排列紊乱，明显肿胀变性，细胞核被挤到一边甚至消失；与模型组比较，肝清宁合剂组肝细胞坏死情况明显改善。

表 3 肝清宁合剂对大鼠肝纤维化的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effect of Ganqingning Mixture on rat liver fibrosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	动物数/ 只	HA/ (ng·mL ⁻¹)	LN/ (ng·mL ⁻¹)	PⅢNP/ (ng·mL ⁻¹)	CⅣ/ (ng·mL ⁻¹)
正常组	—	11	300.21 ± 25.36	323.17 ± 110.32	13.59 ± 1.85	52.40 ± 5.31
模型组	—	9	466.20 ± 59.41 **	529.62 ± 71.81 **	23.72 ± 5.06 **	82.91 ± 17.86 **
复方鳖甲软肝片组	0.8	10	322.64 ± 28.17 ▲▲	405.78 ± 34.79 ▲▲	15.29 ± 2.50 ▲▲	60.50 ± 8.66 ▲▲
肝清宁合剂低剂量组	5.4	11	353.67 ± 80.25 ▲▲	494.74 ± 50.30	19.58 ± 3.80	73.98 ± 19.72
肝清宁合剂中剂量组	10.8	10	379.10 ± 80.40 ▲	449.75 ± 46.34 ▲▲	16.96 ± 3.56 ▲▲	64.46 ± 13.00 ▲
肝清宁合剂高剂量组	21.5	11	320.05 ± 38.90 ▲▲	394.95 ± 83.20 ▲▲	15.38 ± 1.81 ▲▲	57.47 ± 6.33 ▲▲

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

表 4 肝清宁合剂对大鼠肝组织 SOD、MDA、HYP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Effects of Ganqingning Mixture on levels of SOD, MDA, HYP in rat liver tissue ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物数/只	HYP/(μg·g ⁻¹)	SOD/(U·mg prot ⁻¹)	MDA/(nmol·mg prot ⁻¹)
正常组	—	11	50.16 ± 3.10	17.92 ± 2.61	0.57 ± 0.16
模型组	—	9	79.48 ± 5.63 **	30.10 ± 5.58 **	1.45 ± 0.28 **
复方鳖甲软肝片组	0.8	10	55.34 ± 3.32 ▲▲	36.80 ± 6.77 ▲	0.86 ± 0.17 ▲▲
肝清宁合剂低剂量组	5.4	11	63.63 ± 5.56 ▲▲	31.94 ± 4.30	0.94 ± 0.35 ▲▲
肝清宁合剂中剂量组	10.8	10	58.07 ± 7.14 ▲▲	33.38 ± 6.29	1.12 ± 0.30 ▲▲
肝清宁合剂高剂量组	21.5	11	58.13 ± 14.51 ▲▲	36.00 ± 2.53 ▲	0.84 ± 0.23 ▲▲

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

图 2 (Masson 染色) 显示, 正常组大鼠仅在汇管区周围有少量蓝色胶原纤维; 模型组大鼠汇管区大量纤维组织增生, 形成粗大完整的纤维间隔, 有明显假小叶结构; 经肝清宁合剂干预后, 纤维增生程度明显减轻, 假小叶结构减少。

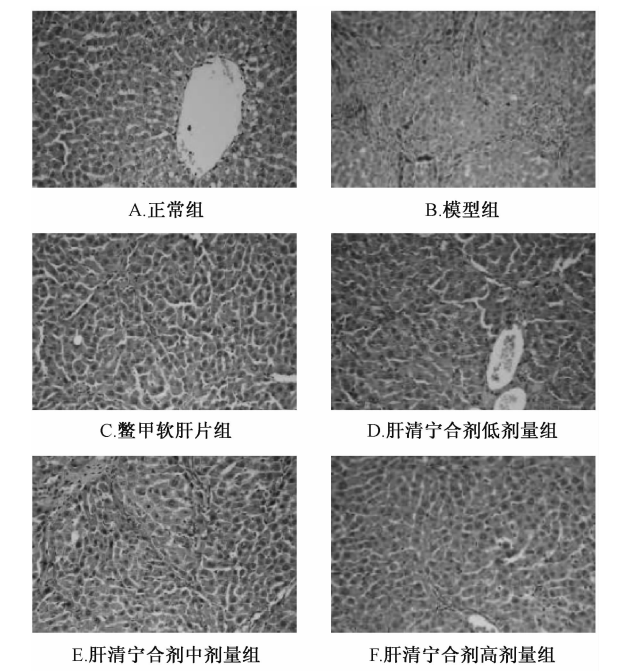


图 1 大鼠肝组织病理变化 (HE, ×400)

Fig. 1 Pathological changes of rat liver tissue (HE, ×400)

4 讨论

中医认为, 肝硬化属于“黄疸”“鼓胀”“血证”等范畴, 气滞则血瘀, 血不利而为水, 水阻

1918

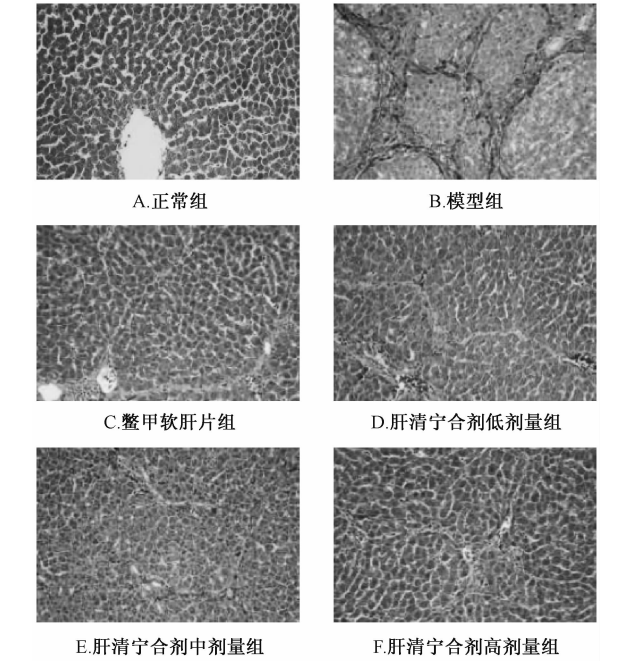


图 2 大鼠肝组织病理变化 (Masson, ×400)

Fig. 2 Pathological changes of rat liver tissue (Masson, ×400)

则气滞, 临床表现为“气鼓”“血鼓”“水鼓”, 张仲景《金匮要略·水气病脉证并治篇》指出, 它与肝脾肾三脏关系密切, 有心、肝、脾、肺、肾积水的描述^[11]。肝清宁 I 号散剂以土鳖虫、水蛭为君药, 破血逐瘀通络; 以甲珠、三七、苍术、郁金为臣药, 活血散瘀止痛; 佐以茯苓等健脾理气, 燥湿利水, 全方主活血化瘀、健脾理气。肝清宁 II 号

浓缩液中半枝莲、白花蛇舌草清热解毒、化瘀通淋；山栀子清热泻火，引火下行；牛膝补益脾肾；白术、苍术、乌药、路路通等健脾理气，除湿消肿，全方有清热解毒、除湿消肿之功效。肝肾为先天之本，而脾为后天之本，气血生化之源，可补益肝肾组分，方中健脾益气组分可减轻患者腹胀、厌食、乏力、胃肠功能紊乱、消化不良等不适症状；活血通络组分可升清泌浊，祛瘀消肿止痛，减轻患者肝区疼痛、青筋暴露、肝掌、静脉曲张等症状；清热解毒组分可抗炎消肿；补益肝肾组分可增强脏腑功能，驱邪外出；利水化浊组分可缓解患者尿少、水肿、积液等临床症状。本方诸药合功，补消结合，祛邪而不伤正。

肝脏负责机体物质代谢和解毒排毒，是化学物质损伤的主要靶器官。四氯化碳复制的肝硬化模型常用于研究药物对肝硬化的作用及机制，该成分有强烈的肝毒性，进入体内经肝代谢为三氯甲基自由基（ CCl_3 ），启动脂质过氧化反应，破坏肝细胞膜性结构，导致肝细胞损伤，形成与人类肝硬化相似的肝硬化动物模型。本实验结果表明，四氯化碳可导致大鼠体质量减轻，血清 AST、ALT、TBIL、HA、LN、PⅢNP、CⅣ水平升高，ALB、TP 水平降低，解剖后肉眼可见肝体呈多小叶坏死，广泛颗粒状脂肪囊肿；光镜下可见肝细胞核弥漫性片状坏死，纤维组织明显增生，表明四氯化碳诱导的慢性肝硬化模型建立成功。

肝硬化的病理基础是肝纤维化，而肝纤维化是细胞外基质病理性蓄积的结果。透明质酸（HA）、层粘连蛋白（LN）、Ⅲ型前胶原（PⅢNP）、Ⅳ型胶原（CⅣ）作为细胞外基质主要成分，是检测肝纤维化进程的重要指标^[12]。肝纤维化时肝内胶原纤维增加，而羟脯氨酸为胶原纤维所特有，能准确反映病变程度^[13]。有研究显示，阻止和反氧化应激途径可抑制肝星状细胞活化，干预肝纤维化形成^[14-16]，故可通过降低脂质过氧化水平、提高抗氧化能力来降低氧化应激水平。

SOD 是体内重要的抗氧化酶，为体内抗氧化物的代表；MDA 是脂质过氧化的代谢产物，可反映脂质过氧化水平^[17]。本实验发现，肝清宁合剂能降低肝硬化大鼠血清 AST、ALT、TBIL、HA、LN、PⅢNP、CⅣ水平，升高 ALB、TP 水平，降低肝组织 HYP、MDA 水平，升高 SOD 水平，明显改善肝脏病理性损伤，减轻肝细胞空泡、肿胀和变性，减少纤维化增生，其机制可能与改善肝脏功能

和纤维化指标、促进肝组织自愈、增强机体抗氧化能力有关。

参考文献：

[1] Zhao L, Xie C, Liu D Q, *et al.* Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatocirrhosis by soluble B7-H3 [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(5): 807-812.

[2] 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.

[3] 钟伟超, 周楚莹, 高 磊, 等. 大黄蛰虫丸对小鼠酒精性肝纤维化损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2017, 39(12): 2475-2480.

[4] 谷崇高, 白若雨, 官佳懿, 等. 地鳖提取物制备和体外抗氧化活性的研究 [J]. 中国农学通报, 2015, 31(2): 67-74.

[5] 李 亮, 白 净. 安络化纤丸对瘀热互结型晚期病毒性肝炎肝硬化的疗效分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(3): 153-154, 161.

[6] 郭振敏, 李景强, 刘 彬, 等. 复方半枝莲对肝纤维化大鼠血清学及其 MMP-2 影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(1): 47-49.

[7] 吴孟豪, 颜 勤, 隋艳华, 等. 徐氏化纤汤对抗 SD 大鼠肝纤维化模型中 TGF- β 1 的影响 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(22): 7-9.

[8] 张俊霞, 王应玲, 姜 宁, 等. 白花蛇舌草总黄酮提取工艺及其抗氧化活性研究 [J]. 湖北农业科学, 2017, 56(18): 3523-3527.

[9] 郭又嘉, 文 坎, 张士军, 等. 玉郎伞皂苷对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(4): 554-558.

[10] 赵松峰, 阚全程. 六味五灵片对四氯化碳所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.

[11] 杨勤龙. 樊庭林教授治疗肝硬化医案 3 则 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(31): 65-67.

[12] 高锦孝, 高 慧, 刘 燕, 等. 肝硬化患者血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平的研究及临床意义的探讨 [J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(4): 261-262.

[13] 李术钗, 杨宁线, 夏忠玉, 等. 当归补血汤总苷联合水蛭治疗大鼠肺纤维化 [J]. 中成药, 2017, 39(11): 2243-2248.

[14] 魏 娟, 孙 扬, 马建军. 异甘草酸镁对肝纤维化大鼠氧化应激反应的影响研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1276-1279.

[15] Su X S, Wang Y Q, Zhou G Y, *et al.* Probecol attenuates ethanol-induced liver fibrosis in rats by inhibiting oxidative stress, extracellular matrix protein accumulation and cytokine production [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(1): 73-80.

[16] 李丰衣, 张 琳, 聂为民. 氧化应激在肝纤维化发展过程中的作用 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(4): 720-722.

[17] 刘青青, 甘仲霖, 谢惠波, 等. 原花青素白藜芦醇浆对急性酒精性肝损伤大鼠 SOD 和 MDA 的影响 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(19): 183-186.