

# 消癥荣木散治疗大鼠肝硬化的实验研究

慕永平 陈晓蓉 陆云飞 汤伯宗 彭秀华 杨华 童海涛

**摘要** 目的 探讨消癥荣木散对进展性 CCl<sub>4</sub> 大鼠肝硬化的治疗作用。方法 采用 50% CCl<sub>4</sub> 2 mL/kg 皮下注射(首次 CCl<sub>4</sub> 橄榄油溶液 3 mL/kg),每周 2 次,共 8 周(W),制备大鼠肝硬化模型;第 9W 开始模型大鼠随机分为模型对照组、消癥荣木散组及小柴胡汤组;用药的同时继续 CCl<sub>4</sub> 皮下注射至 12W 末。观察死亡率、腹水质量、肝功能、肝组织病理学、肝细胞增殖及肝纤维化相关指标 mRNA 表达变化。结果 8W 模型大鼠血清 ALT、AST、TBil 显著升高( $P < 0.01$ ), Alb 显著下降( $P < 0.01$ ), 全部形成肝硬化并伴有腹水, 肝组织  $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1、ColI A2、TNF- $\alpha$ 、TIMP-1 mRNA 表达显著增加( $P < 0.01$ ), MMP-13 mRNA 表达显著降低( $P < 0.01$ ), 并有少量肝细胞增殖; 12W 模型大鼠腹水质量、ALT、AST、TBil、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1、ColI A2、TNF- $\alpha$ 、TIMP-1 进一步升高, 且腹水质量和 TNF- $\alpha$  显著高于 8W 模型组, Alb 及 MMP-13 进一步降低, 肝细胞增殖明显受抑。与 8W 及 12W 模型组比较, 消癥荣木散治疗后肝硬化程度明显减轻, ALT、AST、TBil、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1、ColI A2、TNF- $\alpha$ 、TIMP-1 均显著降低( $P < 0.01$ ), Alb 含量和 MMP-13 mRNA 表达显著升高( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ), 肝细胞增殖活跃。结论 具有消痰祛瘀补气功效的消癥荣木散能够逆转 CCl<sub>4</sub> 诱导的进展性肝硬化, 该治疗方法可能为中医药逆转肝硬化带来新的希望。

**关键词** 消癥荣木散; 肝硬化; 肝星状细胞; kupffer 细胞; 肝细胞再生

**Effect of Xiaozheng Rongmu Powder for the Treatment of Liver Cirrhosis in Rats** MU Yong-ping, CHEN Xiao-rong, LU Yun-fei, et al *Clinical Center of Shanghai Public Health, Shanghai (201508)*

**ABSTRACT** **Objective** To observe the therapeutic effect of Xiaozheng Rongmu Powder (XRP) for the treatment of progressive CCl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis in rats. **Methods** Rat liver cirrhosis model was established by subcutaneous injection of 50% CCl<sub>4</sub>-olive oil 2 mL/kg twice a week for 12 weeks. Experimental rats were divided into the control group treated by saline and the two treatment groups, treated with XRP and Xiaochaihu Decoction, respectively, with the treatment starting from the 9th week of modeling. Rats were sacrificed at the terminal of experiment, the death rate, character of ascites, liver histological changes, liver function, mRNA expression of hepatocyte mitosis and the liver fibrosis associated markers in rats were observed. **Results** At the end of the 8th week of modeling, serum levels of ALT, AST and TBil were increased, and Alb decreased significantly in rats ( $P < 0.01$ ), cirrhosis formation with ascites could be seen in all rats. Meantime, levels of vascular smooth muscle  $\alpha$ -actin, transforming growth factor- $\beta$ 1, collagen I A2, tumor necrosis factor- $\alpha$ , tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mRNA increased, while matrix metalloproteinase-13 mRNA were decreased significantly ( $P < 0.01$ ), with visible liver proliferation to some extents. Further changes of above-mentioned abnormalities and clear suppression of hepatocytes mitosis were found in the modeled rats at the end of the 12th week. As compared to those occurred in the control group, changes in the XRP treated group were significantly milder at the corresponding duration, and clearly active hepatocytes mitosis was shown. **Conclusion** XRP, a Chinese drug with the effect of dissolving phlegm, removing stasis and supplementing qi, could reverse the progress of cirrhosis formation induced by CCl<sub>4</sub>, and it brings potential new hope for the treatment of advanced cirrhosis by Chinese medicine.

**KEYWORDS** Xiaozheng Rongmu Powder; liver cirrhosis; liver stellate cell; Kupffer cell; hepatocyte regeneration

基金项目:上海市科委医学引导类项目(No. 10411963000)

作者单位:上海市公共卫生临床中心(上海 201508)

通讯作者:慕永平, Tel: 021-37990333 转 3266, E-mail: ypmu8888@126.com

肝硬化属于中医的“胁痛”、“癥积”、“臌胀”等范畴。有研究认为“痰瘀凝结、肝气虚损”病机在很大程度上影响着肝硬化的形成、发展与转归,治疗应重视“消痰软坚”、“活血祛瘀”及“补气养肝”。因此本研究将体现活血祛瘀的下瘀血汤(载于《金匱要略》,实验研究表明该方能显著抑制四氯化碳和猪血清免疫损伤大鼠肝硬化的形成<sup>(1,2)</sup>)、益气的黄芪汤(载于《和剂局方》,有研究表明该方对二甲基亚硝胺和胆管结扎大鼠肝硬化作用显著<sup>(3,4)</sup>)、消痰软坚的海藻昆布浸酒(载于《普济方》)3 个方剂适当增减,命名为“消癥荣木散”,以消癥荣木散治疗 CCl<sub>4</sub> 诱导大鼠肝硬化,结果显示,该方具有良好的逆转肝硬化作用,现报告于下。

材料与方

1 药物与试剂 消癥荣木散(XZRM)由海藻、血竭、制大黄、黄芪、甘草等药物组成,根据不同的药物溶出特点分组提取,真空干燥,冷藏保存,每克干燥粉剂含生药 6.2 g;药物由上海中医药大学附属曙光医院制剂中心(国家中医药管理局中药制剂中心)一次性制备,所有饮片均留样备查。小柴胡汤(TJ-9 颗粒剂,成人每日用量 7.5 g);购自日本ツムラ株式会社,为阳性对照药物。四氯化碳(CCl<sub>4</sub>,分析纯)和橄榄油(化学纯)购自中国医药集团上海化学试剂公司。

2 动物与模型制备 Wistar 雄性大鼠 69 只,清洁级,体重 180~220 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,生产许可证号:SCXK(沪)2007-0006。上海市公共卫生临床中心实验动物中心恒温饲养,自由饮食。大鼠以 50% 的 CCl<sub>4</sub> 橄榄油溶液,2 mL/kg 皮下注射(首次 3 mL/kg 皮下注射),每周 2 次,共 12 周。所有大鼠 12 周(W)乙醚麻醉下处死,测量腹水质量,下腔静脉采血,分离血清用于肝功能检测,肝脏采用磷酸盐缓冲液(PPS)液灌流后摘取,用于组织病理、mRNA 检测。

3 分组与给药 造模第 8W 后,随机处死正常及模型大鼠各 3 只,作药物治疗前对照。其余模型大鼠随机分为模型对照组(10 只)、消癥荣木散组(9 只)、小柴胡汤组(9 只)。第 9 周开始,于继续造模的同时,药物干预组按 60 kg 成人临床用量等体重的 8 倍量,即消癥荣木散 2.76 g/kg(相当于生药 17.11 g/kg)、小柴胡汤颗粒 1 g/kg,分别用蒸馏水 10 mL 稀释灌胃,每天 1 次,共计 4 周,正常组(6 只)与模型对照组以同体积生理盐水灌胃。

4 肝组织病理变化观察 大鼠麻醉后,18G 静脉留置针插入门静脉并固定,100 mL PBS 灌流肝脏,4%

多聚甲醛固定,石蜡包埋。组织切片厚 5 μm,采用苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)及天狼星红(Sirius Red)染色。

5 血清肝功能检测 下腔静脉采血,3 000 r/min,4 ℃,离心 10 min,检测血清肝功能。丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性采用赖氏法;总胆红素(TBil)含量测定采用重氮法;总蛋白(TP)及白蛋白(Alb)采用溴甲酚绿法检测。

6 肝纤维化相关细胞因子 mRNA 表达水平检测 肝组织 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、转化生长因子 β1(TGF-β1)、I 型胶原 A2(ColIA2)、组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13) mRNA 表达,采用 Real-time PCR 方法检测;总 RNA 抽提采用 Isogen 试剂盒(日本基因公司, Tokyo, Japan),mRNA 表达检测参考 Mu YP 等<sup>(5)</sup>的方法,采用 TaqMan 一步法 RT-PCR 试剂盒(Applied Biosystems, Foster City, CA),或一步法 SYBR RT-PCR 试剂盒(Takara Bio Inc., Ohtsu, Japan),以及应用生物系统 PRISM 7700 进行检测,引物及寡核苷酸探针(表 1)由 Sigma 公司设计合成。

表 1 Real-time PCR 反应引物序列

引物	上游序列	下游序列	探针	标记
TNF-α	5'-CT CCC TCT 5'-AC GGG CT- CAT CAG TTC TgTC ACT CGA CATg-3' GTT TTG-3'	5'-CC AGA CCC TGA CAC TCA CAT CAT CTT C-3' Taq- Man		
TGF-β1	5'-GC TTC CGC 5'-AG TAG ATC ACC GT-3' ACC ATG GGC ACTgCC-3'	5'-TG CGTgCC GCA GCC TTT- gG-3'		TaqMan
Col IA2	5'-AG GGT CCT 5'-CG AGA TCTgGA GAA GCC AGG GAG CC-3' ACC CA-3'	5'-AG GGT CTT CTTgGT- gCT CGC GGT AT-3'		TaqMan
α-SMA	5'-AG CAC 5'-TT CTC CCG CAT CCG ACC GTTgCC CTTA- TTGC-3' 3' GGC	5'-AC GGA GCC GCTgAA CC-3'		TaqMan
MMP-13	5'-GA CCTgCG 5'-CT TCC CCC ATT TCC AAA TGT CCT CAA AGA G-3' A-3'	-		SYBR Green
TIMP-1	5'-CA GCC ATC 5'-AG CCC ATG CCT TGC AAA- AGG ATC TGA 3' TCT-3'	-		SYBR Green
3-磷酸甘油醛 脱氢酶	5'-AAG ATG 5'-AA GGC GTG AAG GTC AGC CCTgCT GCTgTG-3' AACCC-3'	5'-CGG ATT TGG CCG TAT CGG ACGC-3'		TaqMan
3-磷酸甘油醛 脱氢酶	5'-AATGCA 5' GA GGC TCC TGC ACC CATgTA GGC ACC AAC TGC- CATG AGG TC- 3' 3'			SYBR Green

7 统计学方法 采用统计 SPSS 11.5 分析软件进行单因素方差分析(q 检验),并用 LSD 进行两两比较。

结 果

1 各组大鼠死亡率、腹水发生率及腹水质量比较(表 2) 造模 1~8W 内模型大鼠共死亡 42.6% (29/

68)。分组治疗后模型大鼠死亡 50.0% (5/10); 消癥荣木散组死亡 33.3% (3/9); 小柴胡汤组死亡 55.6% (5/9); 8W 末模型大鼠均出现腹水, 随着造模时间的延长, 腹水质量逐渐增加, 消癥荣木散组腹水发生率为 50.0% (3/6), 平均腹水质量显著低于 8W 及 12W 模型对照组 ( $P < 0.01$ ); 小柴胡汤组无明显改善。

表 2 各组大鼠死亡率、腹水发生率及腹水质量比较

组别	死亡情况		腹水情况	
	死亡数	死亡率 (%)	发生率 (%)	腹水质量 (g, $\bar{x} \pm s$ )
正常	0	0.0	0.0	0.0
8W 模型	29	42.6	100.0	12.53 ± 2.02
12W 模型	5	50.0	100.0	37.42 ± 20.18
消癥荣木散	3	33.3	50.0	6.52 ± 6.12 <sup>△</sup>
小柴胡汤	5	55.6	100.0	35.42 ± 14.18

注: 与 8W 模型组比较, \* $P < 0.01$ ; 与 12W 模型组比较, <sup>△</sup> $P < 0.01$

2 各组大鼠 ALT、AST、TBil、TP 及 Alb 比较 (表 3) 8、12W 模型组大鼠血清 ALT、AST、TBil 水平均显著高于正常组 ( $P < 0.01$ ), 随着造模时间的延长逐渐增加; 血清 TP、Alb 含量显著低于正常组 ( $P < 0.01$ ), 且随着造模时间的延长逐渐降低。消癥荣木散治疗组 ALT、AST、TBil 水平均显著低于 8、12W 模型对照组 ( $P < 0.01$ ); 血清 TP、Alb 含量显著高于 8、12W 模型对照组 ( $P < 0.05$ )。

3 各组大鼠肝组织  $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、CoIIA2、TIMP-1 及 MMP-13 mRNA 比较 (表 4) 与正常大鼠比较, 模型大鼠 8W 末肝组织  $\alpha$ -SMA (肝星状细胞活化标记物)、TNF- $\alpha$  (活化的肝脏 Kupffer 细胞分泌)、TGF $\beta$ 1 (促肝星状细胞活化的关键细胞因子)、CoIIA2 (活化肝星状细胞分泌)、及 TIMP-1 (活化的肝星状细胞分泌, 抑制 MMP-13 的活性) mRNA 表达水平均显著升高 ( $P < 0.01$ ); MMP-13 (促进细胞外基质降解)

表 3 各组大鼠 ALT、AST、TBil、TP 及 Alb 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu$ mol/L)	TP (g/L)	Alb (g/L)
正常	6	31.83 ± 4.49	106.50 ± 13.31	3.10 ± 0.48	63.07 ± 2.97	37.20 ± 1.66
8W 模型	3	351.00 ± 23.58*	686.67 ± 181.24*	6.80 ± 1.47*	48.63 ± 6.93*	29.47 ± 4.89*
12W 模型	5	372.67 ± 53.52*	701.33 ± 217.33*	9.87 ± 3.87*	47.10 ± 5.68*	26.13 ± 4.76*
消癥荣木散	6	166.20 ± 69.52 <sup>△△△</sup>	393.00 ± 116.32 <sup>△△△</sup>	4.68 ± 1.01 <sup>△△△</sup>	59.04 ± 1.92 <sup>△△</sup>	32.42 ± 1.82 <sup>△△</sup>
小柴胡汤	4	348.80 ± 33.52	690.58 ± 160.24	8.87 ± 2.87	53.10 ± 5.38	28.50 ± 4.76

注: 与正常组比较, \* $P < 0.01$ ; 与 8W 模型组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.01$ ; 与 12W 模型组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.01$

表 4 各组肝  $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、CoIIA2、TIMP-1 及 MMP-13 mRNA 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	$\alpha$ -SMA	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$ 1	CoIIA2	TIMP-1	MMP-13
正常	6	1.65 ± 0.24	1.18 ± 0.87	1.50 ± 0.04	0.77 ± 0.18	1.29 ± 0.32	3.39 ± 1.24
8W 模型	3	3.12 ± 1.05*	2.91 ± 0.44*	3.08 ± 0.45*	4.43 ± 1.20*	4.07 ± 0.90*	0.98 ± 0.30*
12W 模型	5	3.26 ± 1.16*	4.61 ± 0.61 <sup>△</sup>	3.45 ± 0.61*	5.01 ± 1.40*	4.30 ± 1.16*	0.88 ± 0.22*
消癥荣木散	6	1.82 ± 0.26 <sup>△△</sup>	0.87 ± 0.34 <sup>△△</sup>	1.62 ± 0.06 <sup>△△</sup>	2.16 ± 0.40 <sup>△△</sup>	1.44 ± 0.44 <sup>△△</sup>	3.30 ± 0.87 <sup>△△</sup>
小柴胡汤	5	3.18 ± 1.01	4.43 ± 0.72	3.37 ± 0.80	4.87 ± 1.16	4.09 ± 0.98	1.14 ± 0.35

注: 与正常组比较, \* $P < 0.01$ ; 与 8W 模型组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ; 与 12W 模型对照组比较, <sup>△</sup> $P < 0.01$

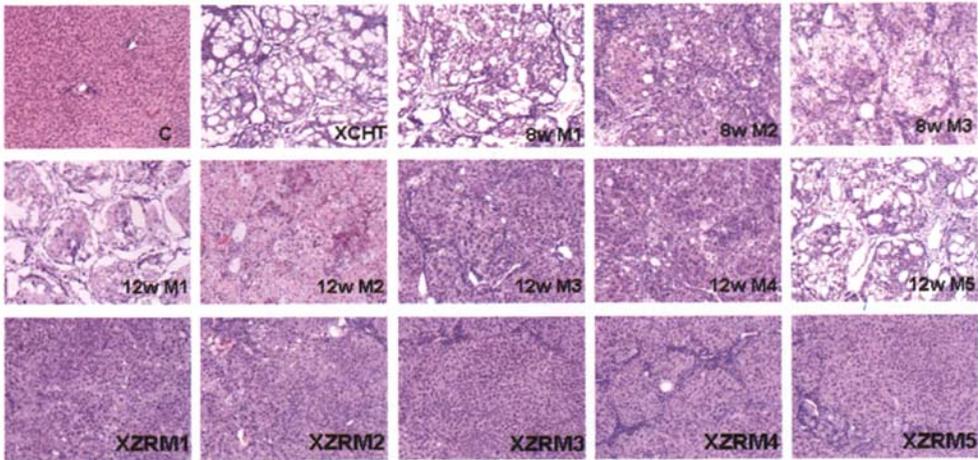
mRNA 水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。12W 末模型大鼠  $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、CoIIA2 及 TIMP-1 mRNA 水平进一步增高, 且 TNF- $\alpha$  显著高于 8W 模型对照组 ( $P < 0.05$ ); MMP-13 mRNA 水平进一步下降。与 8W、12W 模型对照组比较, 消癥荣木散组  $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、CoIIA2 及 TIMP-1 mRNA 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ), MMP-13 mRNA 水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), 小柴胡汤组各项指标均无显著改善。

4 各组大鼠肝脏病理变化比较

4.1 HE 染色 (图 1) 模型大鼠 8W 时表现为肝细胞广泛脂肪变性、桥接样坏死及点片状坏死, 伴有大量炎性细胞浸润; 12W 时肝细胞损害进一步加剧, 大量肝细胞坏死; 消癥荣木散组肝细胞坏死及炎性细胞浸润明显减轻, 小柴胡汤组改善不明显。

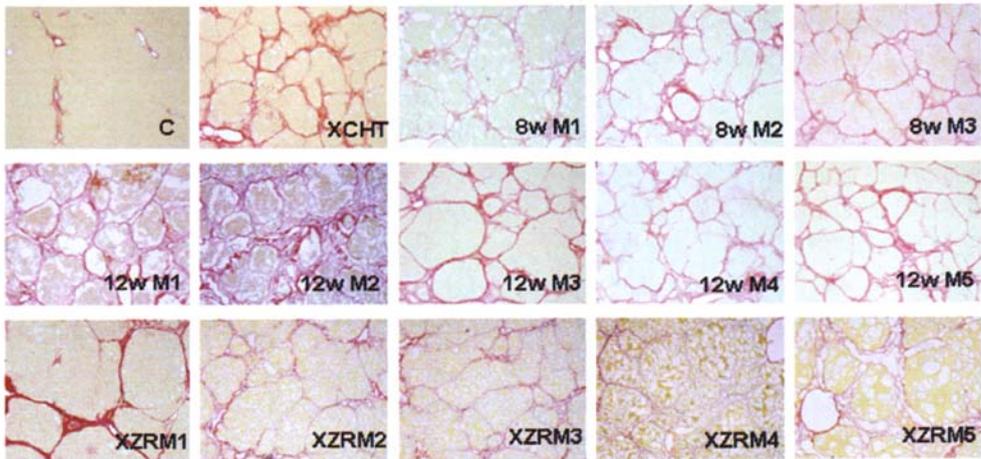
4.2 天狼星红胶原染色 (图 2) 正常大鼠仅见汇管区及门脉周围有少量的胶原沉积, 模型大鼠 8W 及 12W 时均为典型的肝硬化改变, 消癥荣木散组除 1 号大鼠仍然呈现较典型的肝硬化结节外, 其余大鼠纤维间隔明显消退, 小柴胡汤组改善不明显。

4.3 消癥荣木散可明显促进肝细胞再生 (图 3) 将 HE 染色切片放大至 600 倍观察, 可见正常大鼠肝细胞几乎无明显肝细胞增殖, 8W 模型组可见少量肝细胞增殖, 12W 模型组纤维间隔周围可见卵圆细胞样细胞 (核呈卵圆形, 深染, 核质比明显增加) 沿胶原纤维整齐排列, 但少见肝细胞增殖; 消癥荣木散组则可见大量肝细胞增殖, 同时肝实质内可见成簇或散在的肝细胞样小细胞分布, 小柴胡汤组与 12W 模型对照组相似 (图略)。



注: C 为正常组; 8W M 为 8W 模型组; 12W M 为 12W 模型组; XZRM 为消癥荣木散组; XCHT 为小柴胡汤组, 下同; C 大鼠肝小叶结构清晰, 模型大鼠 8W 时肝细胞广泛脂肪变性、桥接样坏死、点片状坏死, 伴有大量炎性细胞浸润; 模型大鼠 12W 时肝细胞损害进一步加剧, 大量肝细胞坏死; XZRM 组肝细胞坏死及炎性细胞浸润明显减轻; XCHT 改善不明显

图 1 肝组织病理变化比较 (HE×200)



注: C 大鼠肝脏胶原沉积见于大的血管周围; 8W、12W 模型组均已形成典型的肝硬化; XZRM 组除 XZRM1 仍呈现较典型的肝硬化结节外, 其余 (XZRM2-XZRM5) 大鼠肝细胞纤维间隔明显消退; XCHT 改善不明显

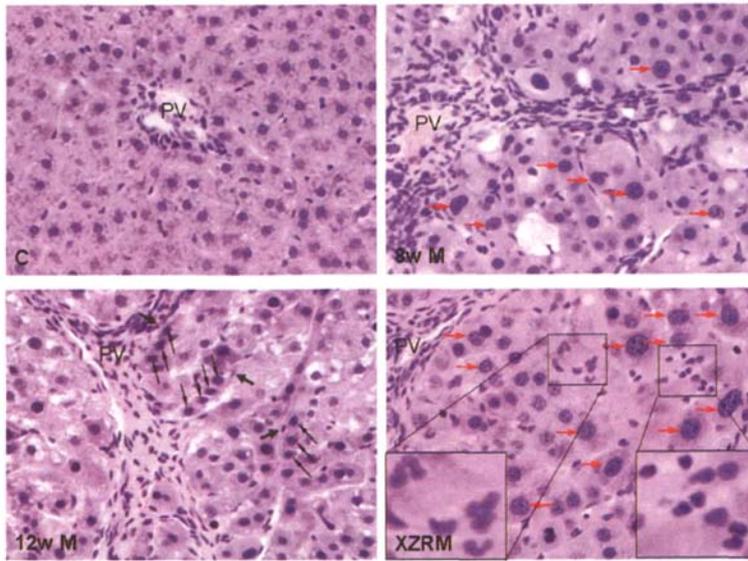
图 2 肝组织病理变化比较(天狼星红胶原染色, ×100)

## 讨 论

近年来,肝硬化痰瘀凝结病机逐渐受到重视,本研究以下瘀血汤、黄芪汤以及海藻昆布浸酒分别体现活血祛瘀、补气养肝和消痰软坚三大治法,探讨三首经典复方加减组合而成的消癥荣木散治疗实验性肝硬化的作用。结果显示,8W 模型大鼠病理学特征为桥接样坏死、典型的假小叶形成,并全部伴有腹水,死亡率达到 43% (29/68),ALT、AST、TBil 分别为正常大鼠的 11 倍、6.5 倍和 2.2 倍,Alb 下降 21%,表明这个时期模型大鼠已经形成典型的失代偿期肝硬化;12W 时模型大鼠肝功能损害进一步加重,白蛋白水平较正常大鼠下

降 30%,腹水量为 8 周末的 3 倍,提示该阶段肝硬化仍在不断进展。在肝硬化形成后于 CCl<sub>4</sub> 继续刺激的同时,即在肝硬化进展阶段,予以消癥荣木散灌胃干预治疗 4 周,结果显示肝细胞坏死程度明显减轻,纤维间隔明显变细,肝功能显著改善,且 ALT、AST 活性及 TBil 含量分别较 8W 模型对照组下降 53%、43% 和 31%,Alb 较 8W 模型对照组增加 24%,且肝细胞增殖旺盛,提示该方可在病理刺激因素持续存在的条件下减轻肝损伤、促进肝细胞再生,逆转进展性肝硬化。

实时荧光定量 PCR 分析显示,消癥荣木散全方能够显著抑制肝脏 Kupffer 细胞和星状细胞活化(显著降低 TNF- $\alpha$ 、 $\alpha$ -SMA、TGF $\beta$ 1 的 mRNA 表达)、抑制胶原



注：C 大鼠肝细胞无明显增殖，8W 组大鼠可见少量增殖期肝细胞，12W 组大鼠纤维间隔周围可见卵圆细胞样细胞（核呈卵圆形，深染，核质比明显增加）沿胶原纤维整齐排列，无明显肝细胞；XZRM 组大鼠可见大量增殖期肝细胞。上图中红色箭头示增殖的肝细胞，黑色箭头所示细胞酷似卵圆细胞，绿色箭头示成纤维细胞及其分泌的胶原，放大部分示肝窦内成簇肝细胞样小细胞

图 3 肝细胞增殖图 (HE, ×600)

的合成(显著促进纤维间隔消退和降低 Col1A2 mRNA 表达),调节胶原合成与降解的平衡(显著降低 TIMP-1 的 mRNA 表达与提高 MMP-13 的 mRNA 表达)。此外,已有研究证实促进肝脏再生同样可以使细胞外基质(ECM)合成/降解恢复平衡,促进过度沉积的 ECM 降解乃至纤维化完全消退<sup>[6]</sup>。本研究初步显示消癥荣木散可明显促进硬化肝脏肝细胞增殖,并在肝实质内可见成簇或散在小肝细胞样细胞(有学者认为其来源于肝卵圆细胞)分布,且消癥荣木散组血清 Alb 含量显著高于治疗前的 8W 模型组;而模型大鼠 12W 时纤维间隔周围可见卵圆细胞样细胞沿胶原纤维整齐排列,少见成熟肝细胞增殖。提示该方逆转肝硬化的作用机制不仅与抑制肝脏的炎症反应、kupffer 细胞活化、肝星状细胞活化,以及提高胶原酶活性有关,可能还与促进成熟肝细胞的再生和调控肝脏干细胞分化方向、促进硬化肝脏的重建有关。近期 Sobrevalls 等<sup>[7]</sup>在 Hepatology 上撰文将胰岛素样生长因子-1 转入硬化肝脏可促进纤维降解、减少纤维合成,进而逆转肝硬化,一方面证实了肝硬化的可逆性,另一方面也为中医药逆转肝硬化研究树立了信心。

小柴胡汤具有抗肝损伤、预防和治疗肝纤维化作用<sup>[8]</sup>。而我们的研究表明,对于进展性 CCl<sub>4</sub> 大鼠

肝硬化,小柴胡汤无论在保护肝细胞还是促进胶原降解方面均未显示出明显的药理学作用,可能与给药时间段不同有关,本实验是在肝硬化形成后的肝硬化进展期给药,而不是在造模前干预<sup>[9]</sup>。提示结合临床实际,设计合理的干预用药时间点对于判断中医方剂的疗效具有实际价值。

参 考 文 献

[1] 慕永平, 刘平, 龙爱华, 等. CCl<sub>4</sub> 大鼠肝硬化成型阶段中医方证病机的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26, (4): 344-347.  
 Mu YP, Liu P, Long AH, et al. Study on pathogenesis of CCl<sub>4</sub> induced cirrhosis formation in rats based on the recipe used[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2006, 26, (4): 344-347.  
 [2] 都广礼, 刘平, 王磊, 等. 下瘀血汤抗猪血清免疫性肝纤维化方证相关的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, (6): 30-33.  
 Du GL, Liu P, Wang L, et al. Relationship between traditional medical formulae and syndrome based pharmacological study of Xiayuxue Decoction against porcine serum induced liver fibrosis in rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2007, (6): 30-33.

- [3] 王磊, 刘平, 慕永平, 等. 二甲亚硝胺大鼠肝纤维化中医方证研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(12):929-932. Wang L, Liu P, Mu YP, et al. Study on TCM recipe and syndrome of dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats[J]. J Tradit Chin Med, 2006, 47(12):929-932.
- [4] 龙爱华, 刘平, 李风华, 等. 不同配比黄芪汤干预大鼠胆汁淤积性肝硬化作用观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(7):28-30. Long AH, Liu P, Li FH, et al. Effect of different ratio of Huangqi Decoction on cholestatic cirrhosis in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2006, 12(7):28-30.
- [5] Mu YP, Ogawa T, Kawada N. Reversibility of fibrosis, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in the liver of rats fed a methionine-choline-deficient diet[J]. Lab Invest, 2010, 90(2):245-256.
- [6] Suárez-Cuenca JA, Chagoya de Sánchez V, Aranda-Fraustro A, et al. Partial hepatectomy-induced regeneration accelerates reversion of liver fibrosis involving participation of hepatic stellate cells[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233(7):827-839.
- [7] Sobrevals L, Rodriguez C, Romero-Trejejo JL, et al. Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats[J]. Hepatology, 2010, 51(3):912-921.
- [8] Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, et al. Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats[J]. Hepatology, 1999, 29(1):149-160.
- [9] Eybl V, Caisova D, Koutensky J, et al. Protective effect of sho-saiko-to (TJ 9) in experimental liver injury[J]. Cesk Farm, 1992, 41(7-8):243-245.

(收稿:2010-03-22 修回:2010-07-18)

### 《中国骨伤》2011 年征订启事

《中国骨伤》杂志是中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的国家级专业性学术期刊 (ISSN 1003-0034, CN 11-2483, 邮发代号 82-393, 国外代号 M587)。《中国骨伤》杂志是中国期刊方阵双奖期刊, 是美国《医学索引》(IM/MEDLINE) 等国内外著名数据库收录期刊。

《中国骨伤》杂志的办刊宗旨是坚持中西医并重原则, 突出中西医结合特色, 执行理论与实践、普及与提高相结合的方针。主要报道中医、西医和中西医结合在骨伤科领域的科研成果、理论探讨和临床诊疗经验, 反映我国骨伤科在医疗、科研工作中的新进展, 以促进国内外骨伤科的学术交流。

《中国骨伤》杂志设有专家述评、临床研究、基础研究、骨伤论坛、经验交流、影像分析、诊治失误、手法介绍、临床病例报告、文献综述、继续教育园地、科研思路与方法、国内外骨伤科医学动态以及医学书刊评价等栏目。

《中国骨伤》杂志为月刊, 每月 25 日出版, 期刊内页采用 80 g 亚光铜版纸, 国际通用 16 开大版本, 88 页, 单价 20.00 元, 全年价 240.00 元。国内外公开发售, 全国各地邮局订阅, 邮发代号: 82-393。如错过征订机会, 杂志社亦可代办补订 (请直接汇款至杂志社), 国内订户我们将负责免费邮寄。凡订阅《中国骨伤》杂志并参加继续教育园地试题答题者可获继续教育 I 类学分。

地址: 北京市东城区东直门内南小街甲 16 号《中国骨伤》杂志社, 邮政编码: 100700; 电话: 010-84020925, 64014411-2693; 传真: 010-84036581; E-mail: zggszz@sina.com; 网址: http://www.zggszz.com