

· 临床论著 ·

温阳利湿化瘀方早期干预治疗 120 例 小儿胆道闭锁的临床观察

王子威 马 兰 刘晓红 张忠浩

摘要 目的 观察温阳利湿化瘀方早期干预小儿胆道闭锁的临床疗效。**方法** 将 120 例胆道闭锁患儿按随机数字表法分为中药组和对照组, 每组 60 例。中药组予温阳利湿化瘀方, 对照组予熊去氧胆酸, 疗程均为 4 周, 观察两组治疗前后肝脏功能[包括 ALT、TBIL、DBIL、ALP、胆碱酯酶(CHE)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)]、凝血功能[包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)]、肝纤维化四项[血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、纤维粘连蛋白(FN)]、肝移植例数、Kasai 手术与肝移植间隔时间。**结果** 两组最终纳入合格病例共 109 例, 中药组 56 例, 对照组 53 例。与本组治疗前比较, 治疗后中药组 GGT、ALP、CHE、TBIL、DBIL、APTT、HA、LN、PC-Ⅲ、FN 均明显下降($P < 0.05$), 且中药组低于对照组($P < 0.05$); 与对照组比较, 中药组治疗后总有效率明显升高($\chi^2 = 10.347$, $P < 0.05$), 肝移植例数明显减少($P < 0.05$), 中药组明显推迟肝移植时间($P < 0.05$)。**结论** 温阳利湿化瘀方通过降低 GGT、ALP、CHE、TBIL、DBIL、APTT、HA、LN、PC-Ⅲ、FN, 疏通梗阻的肝内外胆道, 延缓肝纤维化, 延长 Kasai 手术与肝移植间隔时间, 降低肝脏移植率。

关键词 胆道闭锁; 温阳利湿化瘀方; 肝纤维化; 早期干预

Clinical Observation on 120 Cases of Pediatric Biliary Atresia Treated by Early Treatment of Wenyang Lishi Huayu Recipe WANG Zi-wei, MA Lan, LIU Xiao-hong, and ZHANG Zhong-hao Department of Pediatrics, Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing (100050)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of early intervention of Wenyang Lishi Huayu Recipe (WLHR) on biliary atresia in children. **Methods** Totally 120 children with biliary atresia were divided into Chinese medicine group and control group, 60 in each group. Patients in Chinese medicine group took WLHR, those in the control group took Ursodeoxycholic Acid. The treatment course was 4 weeks for all. The liver function [ALT, TBIL, DBIL, ALP, cholinesterase (CHE), gamma glutamyl transpeptidase (GGT)], coagulation function [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT)], serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen Ⅲ (PC Ⅲ), fibronectin (FN), the number of cases of liver transplantation, the interval between Kasai operation and liver transplantation were observed before and after treatment in the two groups. **Results** There were 109 qualified cases in the two groups, 56 in the Chinese medicine group and 53 in the control group. After treatment, the GGT, ALP, CHE, TBIL, DBIL, APTT, HA, LN, PC Ⅲ, and FN in the Chinese medicine group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indicators were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate after treatment in the Chinese medicine group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 10.347$, $P < 0.05$). The number of liver transplantation cases in the Chinese medicine group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the time of liver transplantation in the Chinese medicine group was significantly delayed ($P < 0.05$). **Conclusion** WLHR could reduce GGT, ALP, Che, TBIL, DBIL, APTT, HA, LN, PC-Ⅲ, FN, dredge the obstructive intrahepatic and extrahepatic biliary

作者单位: 首都医科大学附属北京友谊医院儿科(北京 100050)

通讯作者: 王子威, Tel: 010-84026611, E-mail: wzw3368@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191223.397

tract, delay liver fibrosis, prolong the interval between Kasai operation and liver transplantation, and reduce the rate of liver transplantation.

KEYWORDS biliary atresia; Wenyang Lishi Huayu Recipe; liver fibrosis; early intervention

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种特发性发生于婴儿期胆管疾病,以进行性炎症导致肝内或肝外胆管结构消失为特征,本病好发于黄种人,在北美和欧洲发病率为 1:8 000 ~ 1:16 000,在亚洲 1:5 000 ~ 1:8 000^[1],我国是高发国家,每年大约 2 000 ~ 3 000 例新发病例,男女发病比例 1:1.2^[2],本病前期以严重皮肤巩膜黄疸,灰白大便,肝大,脾大,后期胆汁性肝纤维化、门静脉高压、肝衰竭为主要临床表现。未经治疗的婴儿常常在出生后 1 年或 2 年内死于肝硬化或肝功能衰竭^[1]。BA 根据临床病理特征可分为胚胎期和围产期,围产期型比较常见占 80%,是由于病毒与自身免疫之间相互作用,而胚胎类型与基因有关,与胆管树发育的突变有关^[3]。

Kasai 手术是目前治疗 BA 最广泛最成熟手段,目前 Kasai 术后 5 年自肝生存率在 30% ~ 60%,约 20% 患儿可自肝存活至成年^[4];但是成功行 Kasai 手术的人还是会因进行性不可逆肝纤维化,出现胆汁淤积性肝硬化和门脉高压及最终肝功能障碍, >75% 的患者在 20 岁之前需要进行肝移植^[5]。虽然胆道闭锁肝移植远期生存率均在 80% 以上^[5],但是肝移植存在肝源有限,终身需要服用抗排异药,经济花费高等缺点。本研究观察中药在保护肝脏、延缓肝纤维化方面有一定的作用,达到推迟肝移植手术时间或降低肝移植率的目的。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 BA 诊断参照 2013 年《中国大陆地区胆道闭锁诊断及治疗(专家共识)》^[6]:足月儿生后 2 周,早产儿生后 3 周仍有黄疸,便灰白,尿色加深,母乳喂养儿可延迟观察 1 周。(1)临床上出现皮肤巩膜黄染、大便颜色变淡(甚至呈陶土色),体检发现肝脏肿大;(2)血清胆红素进行性上升或持续不变,直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)占 60% 以上;(3)超声显示胆囊充盈不佳,肝门部的三角形纤维块具诊断特异性;(4)放射性核素显像胆管排泄受阻。

1.2 中医辨证标准 参照《中医儿科学》^[7],本病虚实夹杂,本虚标实,本虚是脾肾阳虚,标实是寒湿血瘀,故寒湿瘀阻证型诊断标准如下。主症:(1)面目皮肤黄,色泽晦暗;(2)肚腹膨胀,痞块坚硬;次症:(1)大便灰白;(2)精神萎靡,四肢欠温;(3)小便短少;

(4)舌像:舌质淡苔白腻。证型确定:具备主症 2 项(第 1、2 项必备)加次症 1 项,即可诊断。

2 纳入标准 (1)符合西医 BA 诊断标准及中医寒湿瘀阻证型;(2)年龄 < 2 个月;(3)初次确诊,未行 Kasai 手术或肝移植手术;(4)儿童家长签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并其他先天疾病如先天性心脏病;(2)合并其他遗传代谢病如半乳糖血症、甲基丙二酸血症、枫糖尿症、粘多糖病、糖原累积症、酪氨酸血症、脂质沉积症(戈谢病、尼曼匹克病), α 1-抗胰蛋白酶缺乏;(3)合并其他肝脏疾病如乙肝、先天性肝纤维化、自身性免疫性肝病、遗传性肝内胆汁淤积症、肝豆状核变性、Alagille 综合症、Citrin 缺陷病及胆红素代谢障碍。

4 一般资料 120 例均来自 2015 年 1 月—2016 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院肝胆移植外科门诊和病房确诊的 BA 患儿,采用随机数字表法分为中药组和对照组,每组 60 例。治疗组脱落 4 例,对照组脱落 7 例。最终中药组为 56 例,其中女性患儿 32 例,男性患儿 24 例,年龄分布:<0.5 个月 11 例(19.6%),0.5 ~ 1.0 个月 24 例(42.9%),1.0 个月 < 年龄 $\leq$ 1.5 个月 18 例(32.1%),1.5 个月 < 年龄 $\leq$ 2.0 个月 3 例(5.4%),平均年龄(27.85 ± 5.31)天。对照组为 53 例,其中女性患儿 30 例,男性患儿 23 例,年龄分布:<0.5 个月 12 例(22.6%),0.5 ~ 1.0 个月 22 例(41.5%),1.0 个月 < 年龄 $\leq$ 1.5 个月 17 例(32.1%),1.5 个月 < 年龄 $\leq$ 2.0 个月 2 例(3.8%),平均年龄(26.69 ± 4.75)天。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本临床试验经首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会批准(No. BFH-2015011603)。

5 治疗方法 中药治疗组给予温阳利湿化瘀方(由茵陈 20 g 苍术 5 g 熟附子 5 g 赤芍 5 g 白术 5 g 干姜 2 g 当归 3 g 茯苓 6 g 党参 6 g 陈皮 3 g 组成)。购自北京同仁堂药业有限公司,每日 1 剂,早、晚各 1 次,疗程 4 周。对照组给予口服熊去氧胆酸胶囊(20 mg/粒, LosanPharma GmbH, 批号: H20150365)10 mg/(kg · d),每天 1 次,利胆退黄治疗,疗程均为 4 周。

6 观察指标及检测方法

6.1 监测患儿黄疸消退情况 根据资料文献拟

订判定效标准^[8]。显效:黄疸明显消退,血清总胆红素(TBIL)和 DBIL 下降 2/3;有效:黄疸减轻,血清 TBIL 和 DBIL 下降 >1/3 ~2/3;无效:黄疸无消退,血清 TBIL 和 DBIL 素下降 <1/3。

6.2 实验室指标 所有研究对象在入组前和出组后均采集空腹静脉血 5 mL 后立即分离血清,检测如下观察指标。肝移植全套: ALT、TBIL、DBIL、ALP、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、 γ -谷氨酰转移酶(γ glutamyl transpeptidase, GGT);出凝血四项包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB);肝纤维四项包括血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen-Ⅲ, PC-Ⅲ)、纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)。所有研究对象采集清晨空腹静脉血 5 mL,以转速 3 000 r/min,离心 10 min,分离血清;检测相关生化指标:血清透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、LN 均采用酶法在 AU2720 全自动生化分析仪上测定;以上项目质控均在控,各项目及仪器均严格按照 SOP 文件进行操作。试剂由深圳茂生生物医疗股份有限公司提供,并按照试剂盒说明书进行操作。

6.3 Kasai 手术及肝移植 所有入组患儿出组后均门诊或电话随访 2 年,随访内容为 Kasai 手术年龄,是否行肝移植手术, Kasai 手术与肝移植间隔时间。

7 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,分类变量用数字和百分比来表示,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患儿临床疗效比较(表 1) 中药组治疗后总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.347, P < 0.05$)。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
中药	56	2(3.6)	35(62.5)*	19(33.9)	37(66.1)*
对照	53	1(1.9)	20(37.7)	32(60.4)	21(39.6)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 两组患儿治疗前后肝功能及血清胆红素比较(表 2) 治疗前两组肝功能及胆红素比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后中药组 GGT、ALP、CHE、TBIL、DBIL 均下降($P < 0.05$),且中药组较对照组下降明显($P < 0.05$)。

3 两组患儿治疗前后凝血功能及肝纤维化比较(表 3) 治疗前两组凝血功能及肝纤维化指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后中药组 PT、FIB、TT 有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);中药组 APTT、HA、LN、PC-Ⅲ、FN 明显下降($P < 0.05$),且中药组较对照组下降明显($P < 0.05$)。

表 2 两组患儿治疗前后肝功能及血清胆红素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	CHE(U/L)	TBIL(Umol/L)	DBIL(Umol/L)
中药	56	治疗前	135.2 $\pm$ 26.9	357.1 $\pm$ 49.8	684.2 $\pm$ 60.7	43 062.9 $\pm$ 731.8	467.2 $\pm$ 51.7	449.5 $\pm$ 42.7
		治疗后	106.8 $\pm$ 12.9	198.5 $\pm$ 32.6 * Δ	307.4 $\pm$ 49.2 * Δ	22 946.1 $\pm$ 385.7 * Δ	353.5 $\pm$ 49.1 * Δ	347.6 $\pm$ 39.2 * Δ
对照	53	治疗前	129.5 $\pm$ 23.1	342.6 $\pm$ 37.4	695.3 $\pm$ 72.4	44 728.1 $\pm$ 642.3	470.9 $\pm$ 46.2	461.7 $\pm$ 53.4
		治疗后	114.6 $\pm$ 15.7	307.5 $\pm$ 30.6	610.8 $\pm$ 68.2	40 695.4 $\pm$ 607.8	418.2 $\pm$ 37.3	409.3 $\pm$ 46.5

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组患儿治疗前后凝血功能及肝纤维化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)
中药	56	治疗前	38.1 $\pm$ 10.7	53.6 $\pm$ 12.5	8.4 $\pm$ 2.1	29.6 $\pm$ 7.3
		治疗后	30.5 $\pm$ 10.4	40.8 $\pm$ 11.3 * Δ	7.5 $\pm$ 1.9	24.8 $\pm$ 3.5
对照	53	治疗前	39.4 $\pm$ 12.3	50.7 $\pm$ 14.2	9.2 $\pm$ 1.7	27.5 $\pm$ 5.6
		治疗后	32.8 $\pm$ 11.5	45.2 $\pm$ 13.8	8.5 $\pm$ 1.4	25.4 $\pm$ 3.2

组别	例数	时间	HA(mg/L)	LN(μ g/L)	PC-Ⅲ(μ g/L)	FN(μ g/L)
中药	56	治疗前	426.8 $\pm$ 25.3	397.3 $\pm$ 38.2	420.5 $\pm$ 36.1	284.1 $\pm$ 30.7
		治疗后	214.2 $\pm$ 30.6 * Δ	246.1 $\pm$ 27.5 * Δ	237.4 $\pm$ 32.9 * Δ	197.6 $\pm$ 44.3 * Δ
对照	53	治疗前	432.6 $\pm$ 28.1	385.4 $\pm$ 31.7	404.9 $\pm$ 29.6	287.3 $\pm$ 32.0
		治疗后	415.3 $\pm$ 29.5	373.2 $\pm$ 25.6	397.6 $\pm$ 25.8	281.5 $\pm$ 33.6

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4 两组患儿肝移植例数比较 随访后中药组进行肝移植患儿 39 例(69.6%),未行肝移植 17 例(30.4%);对照组进行肝移植患儿 45 例(84.9%),未行肝移植 8 例(15.1%),中药组行肝移植例数较对照组例数明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 两组患儿 Kasai 手术与肝移植间隔时间比较(表 4) 随访后中药组 Kasai 手术与肝移植间隔时间较对照组明显推迟肝移植时间($P < 0.05$)。

表 4 两组患儿 Kasai 手术与肝移植
间隔时间比较 (月, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Kasai 手术与肝移植间隔时间
中药	39	16.4 ± 2.8 *
对照	45	8.5 ± 2.3

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

BA 因多种原因使肝内外胆管发育不良,出现胆汁淤积,排出不畅进而导致进行性肝纤维化,肝外和肝内胆管梗阻加重,反过来因胆汁堆积损害肝脏,进一步出现不可逆性肝硬化。研究发现 BA 患儿 1 个月后即开始出现肝纤维化,2 个月龄轻度肝纤维化,3 个月龄明显肝纤维化,患儿肝轻度纤维化、中度纤维化与重度纤维化 Kasai 手术成功率分别是 78.5%、34.4% 和 24.0%^[9],说明 BA 肝纤维化出现早,并且肝纤维化程度与手术时成功率高度相关,肝纤维化程度与原生肝脏存活呈负相关^[10]。故 BA 早期诊断和治疗,减缓患儿肝脏纤维化,对患儿预后极为重要。

本病属中医学“黄疸”“胎黄”“阴黄”范畴,本病虚实夹杂,本虚标实,本虚主要是脾肾阳虚,标实主要是寒湿血瘀,故寒湿瘀阻证型是本病最常见的证型。温阳利湿化痰方以茵陈术附汤为主方加减,本方出自清代陈钟龄《医学心悟》:“阴黄之证,乃太阴经中寒湿,身如熏黄,茵陈术附汤主之”^[11],《伤寒论》指出“伤寒发汗已,身目为黄,所以然者,以寒湿在理不解故而”,《类证治裁·黄疸》指出本病病机为“脾脏寒湿不运,与胆汁浸淫,外泽肌肤,则发而为黄,多为阴黄”^[12]。

茵陈味苦,性微寒,归肝、胆、脾、胃经,具有利湿退黄作用;附子入心、肾、脾经,温阳救逆;干姜入心、脾、肺经,温中散寒,回阳通脉;党参归脾、肺经、补脾气,苍术、白术健脾化湿、甘温补气,归脾、胃经,茯苓归心、脾、肾经,即所谓“治黄不利小便非其治也”,陈皮性温,归脾、胃、肺经,醒脾理气祛湿,降逆和胃,五药共奏益气健脾燥湿之功;赤芍归肝经,当归性温,归肝、心、脾经,两药配伍活血化瘀退黄;甘草调和诸药。全

方温阳化湿,活血化瘀,利胆退黄。

现代药理研究发现茵陈可以通过 TGF- β /Smad 信号通路发挥作用,从而抑制肝星状细胞的增殖活化,干预肝星状细胞激活,降低细胞外基质的产生,阻碍肝纤维化的发生发展^[13];附子具有改善微循环增加组织器官的血供,改善细胞功能作用^[14];白术可以预防肝组织损伤,减少肝细胞变性坏死^[15];茯苓中含有的茯苓醇能通过促进肝内胶原纤维降解与重吸收的方式起到保肝作用;赤芍可以抑制肝内细胞外基质的过度沉积从而达到抗肝纤维化的效果^[16];当归有改善胆道微循环作用;陈皮含有的橙皮苷能够有效抑制转化生长因子,延缓肝纤维化^[17]。

本研究表明在 BA 的治疗中,中药疗效明显优于西药,主要体现在:(1)利胆退黄,降低血胆红素。在使用中药治疗后,BA 患儿血清胆红素比治疗前和使用西药明显降低,同时代表肝内外胆管梗阻程度的酶如:ALP、GGT,与肝硬化病理分期有关的酶如 CHE 均比治疗前和使用西药显著降低,体现出中药利胆退黄的独特疗效。(2)降低肝酶,保护肝脏。在运用中药治疗后,BA 患儿 ALT 虽然较治疗前和使用西药,在统计学方面未达到显著差异程度,但是确实比治疗前和使用西药有下降。(3)延缓肝纤维化。在使用中药治疗后,BA 患儿反映肝纤维化指标如血清 HA、LN、PC-III、FN 均比治疗前和使用西药显著降低^[18]。(4)改善肝脏功能,主要体现在使用中药治疗后,BA 患儿凝血时间缩短,说明肝脏功能改善后,凝血因子生成增加。

同时在对 BA 患者的随访中发现,使用中药的 BA 患儿 Kasai 手术与肝移植间隔时间明显延长,进一步说明中药利胆退黄的效果明显,可以延缓自体肝生存期,推迟肝移植手术时间。同时还发现使用中药的 BA 患儿的肝移植率较使用西药降低,据国外资料显示 Kasai 手术后,75%~80% 的患儿最终还是需要进行肝移植^[5],本研究发现中药组的肝移植率 69.6%,低于西药组肝移植率 84.5%,达到降低患者医疗费用,合理运用移植肝源目的。

综上所述,BA 是威胁儿童生命健康重大疾病,目前主要的治疗方法还是 Kasai 手术及肝移植。但是由于中医药对肝纤维化有独特的疗效,所以在本病的早期加入中医药干预,通过中药利胆退黄,活血化瘀,降低血清胆红素,疏通梗阻的肝内外胆道,延缓肝纤维化作用,可以改善预后,延长自体肝脏生存期,推迟肝移植手术时间,降低肝脏移植率。本研究不足主要为:第一,样本例数不够多,后期可以增加样本例数;第二,缺少肝移植后随访数据。

利益冲突：无。

参 考 文 献

- [1] Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, et al. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33 (12): 1289 – 1295.
- [2] 郑珊. 如何进一步提高我国大陆地区胆道闭锁的生存率 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2014, 35(4): 243 – 244.
- [3] Fabris L, Spirli C, Cadamuro M, et al. Emerging concepts in biliary repair and fibrosis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313 (2): G102 – G116.
- [4] 向波, 谢小龙. 胆道闭锁的“Kasai 手术—肝移植”序贯治疗 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17(11): 805 – 808.
- [5] Obayashi J, Kawaguchi K, Manabe S, et al. Prognostic factors indicating survival with native liver after Kasai procedure for biliary atresia [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(10): 1047 – 1052.
- [6] 中华医学会小儿外科分会新生儿外科学组, 小儿肝胆外科学组. 中国大陆地区胆道闭锁诊断及治疗 (专家共识) [J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(9): 700 – 705.
- [7] 汪受传主编. *中医儿科学* [M]. 北京: 中国中医出版社, 2002: 50 – 54.
- [8] 马明第, 李昭铸, 韩沛林, 等. 胆道闭锁与上皮间质转化机制的研究进展 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2017, 38 (8): 631 – 635.
- [9] Harada K. Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(12): 1243 – 1248.
- [10] Shimada T, Imaizumi T, Shirai K, et al. CCL5 is induced by TLR 3 signaling in HuCCT1 human biliary epithelial cells: possible involvement in the pathogenesis of biliary atresia [J]. *Biomed Res*, 2017, 38(5): 269 – 276.
- [11] 清·陈钟龄. *医学心悟* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 163.
- [12] 清·林珮琴. *类证治裁* [M]. 北京: 中国中医出版社, 2008: 36 – 40.
- [13] 李洁, 邱建利, 许华. 加味茵陈四逆汤对肝纤维化小鼠 TGF- β_1 /Smads 通路的影响 [J]. *中药材*, 2016, 39 (10): 2339 – 2342.
- [14] 黎峰, 黄成, 李俊. 川芎嗪对肝星状细胞凋亡的影响及机制研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(12): 1773 – 1777.
- [15] 张利. 白术的药理作用及现代研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2014, 6(29): 25 – 26.
- [16] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(4): 595 – 602.
- [17] Shen Z, Zheng S, Dong R, et al. Saturation of stool color in HSV color model is a promising objective parameter for screening biliary atresia [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51 (12): 2091 – 2094.
- [18] 刘婷, 徐铭益. 肝纤维化的血清学诊断研究进展 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(1): 125 – 128.

(收稿: 2019-02-18 在线: 2020-01-07)

责任编辑: 白 霞