

· 学术探讨 ·

肝小叶内生物流体力学 ——中医药调治“气血津液”防治肝纤维化研究的一个重要切入点

武庆娟 吕文良 李娟梅 周文慧

摘要 中医药的肝纤维化防治立足于整体观,强调辨证论治,具有良好的临床疗效。结合现代前沿学科深入探索肝纤维化的中医药防治机制,有利于促进肝纤维化临床诊疗水平的提高和学术发展。基于“生物力药理学”理论,从肝小叶内生物流体力学与中医药调治“气血津液”防治肝纤维化的关系角度出发,立足于生物-化学-力学-功能耦合机制探索中医药防治肝纤维化的药理机制,是中医学理论与现代前沿科学的有机结合,是将来具有潜力的研究方向。

关键词 生物力药理学;生物流体力学;中医药;气血津液;肝纤维化

Biofluid Mechanics in Hepatic Lobules—a New Research Perspective of Liver Fibrosis Treatment by "Qi, Xue, Jin, and Ye" Theory in Traditional Chinese Medicine WU Qing-juan, LU Wen-liang, LI Juan-mei, and ZHOU Wen-hui Department of Infection, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053)

ABSTRACT The prevention and treatment of liver fibrosis (LF) by traditional Chinese medicine (TCM) shows favorable clinical efficacy based on the holistic view theory and syndrome differentiated treatment. The mechanism of TCM for preventing and treating LF by combining modern frontline principles is beneficial to promoting the elevation and academic development of LF clinical diagnosis and treatment levels. Based on biomechanopharmacology theory, exploring pharmacological mechanism of TCM in treatment of LF from the relationship between biofluid mechanics in hepatic lobules and "qi, xue, jin, and ye", rooted in based on biological-chemical-mechanical-functional coupling mechanism is an organic combination of TCM theories and modern frontier sciences, which will be a potential research direction in the future.

KEYWORDS biomechanopharmacology; biofluid mechanics; traditional Chinese medicine; "qi, xue, jin, and ye" theory; liver fibrosis

生命体内不同性质的流体(包括液体与气体)存在多级次空间的有序流动,决定着生命活动的本身^[1]。在肝脏组织间隙,密布着纵横交错的各种动静脉血管、淋巴管、胆管等,形成一个复杂的管路系统。各管路系统内的液体流动要依托于一定的生物界面,以此生物界面为媒介会发生包括物理、化学、生物在内的复杂生命行为,它们之间的特异性相互作用是桥联微观分子事件与宏观大体功能的关键环节和机制^[2],

与医学、环境、农业、生物技术等领域密切相关。中医学观点认为,气血津液的生成与运行有赖于脏腑功能的协调运转,尤其与肝的疏泄、气机调畅等功能密切相关,这离不开肝脏本身的流体运动调节。因此从肝小叶内流体生物力与中医药调治“气血津液”的关系角度出发,是中医学理论与现代前沿科学结合的有益探索,是中医药防治肝纤维化机制研究的一个重要切入点。

1 气血津液与肝

气血津液是构成人体和维持人体生命活动的基本物质,其运动变化规律体现了生命活动的基本规律,气血津液的生成与运行有赖于脏腑功能的协调运转,尤其与肝的疏泄、气机调畅等功能密切相关。肝主疏泄,调畅气机,可使气血和调,经脉通利,精气津液得以正常输布。肝失疏泄,或郁或逆,首先影响气

基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(No. 2018YFC1705700)

作者单位:中国中医科学院广安门医院感染疾病科(北京 100053)

通讯作者:吕文良, Tel: 010-88002638, E-mail: wenlianglv@

126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 2021910.334

的运行,进而影响血的流通。若肝气郁结,气机壅塞,从而导致血行不畅,留滞为瘀,则为气滞血瘀;若肝气上逆,血随气逆,郁闭清窍,“使人薄厥”。此外,肝失疏泄,还会影响三焦气机,使气化功能失常,导致气滞水停,酿生痰浊。如《诸病源候论·痰饮病诸候》认为:“痰饮者,由气脉闭塞,津液不通,水饮气停在胸膈,结而成痰”^[3]。可见,肝失疏泄、气机失常可影响精气血津液的输布,并导致痰浊瘀血的形成。肝之为病,多与气血津液的失调紊乱有关。肝纤维化的病因病机复杂,在肝纤维化发展的不同时期,辨证不同,但多处于湿热疫毒、气机郁滞、气虚血瘀等虚实夹杂的病变状态,总与气血津液的运行失常或生成不足有关,因此中医调治肝病防治肝纤维化,实则体现为对气血津液的调节治理。

2 生命流体与医学功能生物界面

生命体内的多级次多介质结构包括了各个级次的生物界面,是健康生理、疾病病理、药效药理发生的重要载体,同时也是疾病诊疗的媒介和靶点,因此被定义为医学功能生物界面^[4]。以内皮细胞为例,以其为载体所形成的“血液/血流/血管”界面即可视为一个典型的医学功能生物界面。在病理上,血流紊乱引起的剪切应力改变会损害内皮功能导致疾病进展。研究证明,动静脉血管和微血管内皮细胞中的剪切应力降低会损害内皮完整性并推动血管炎性病变的发展^[5];在药理研究中,流动的血液不仅仅是药物转运体,还应考虑其机械冲击力,内皮细胞功能的体外药理剂量反应模式可以通过体内剪切应力显著改变。研究发现,血液流动产生的物理流体力(血流剪切应力)与内皮细胞产生的相互调节作用对血管功能具有影响^[6];一些药物的使用可以通过对剪切应力和血管生长因子等生物因素产生联合作用,从而调节细胞间的信号传导^[7,8],这些研究突出了血流剪应力与细胞信息传递的复杂关系(图1)。韩东教授团队基于以上现象,提出功能生物界面的“微尺度构建—功能—力学耦合”机制,突出“结构—行为—功能”耦联,重视在微尺度下形貌特异性构建所产生的微区力学效应,并作为结构功能基元形成特殊功能。将此概念引入生物体,特别是人体中重要的医学功能生物界面的研究中,从微尺度范围内的结构及微区力学特点出发,在生物力学与药理学之间的边届开辟新的研究领域,提出“生物力药理学”理论,为解决生命科学关键问题提供相关机制研究^[9]。

3 肝小叶内的管路系统及其生物流体力

在肝脏组织间隙,密布着纵横交错的各种动静脉

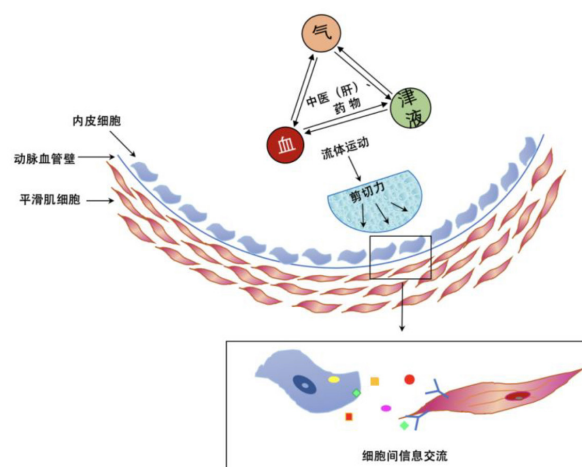


图1 气血津液调节与剪切应力在医学生物功能界面的作用示意图

血管、淋巴管、胆管等,形成一个复杂的管路系统,其可视为一个分级多孔介质的空隙结构。管路内通行的生物液体主要包括血液、淋巴液和胆汁等,它们具有不同的生物化学成分,表现出不同的物理性质。肝小叶为肝脏的基本结构和功能单位,呈六面多角棱柱状,约 $2\text{mm} \times 1\text{mm}$ 大小,小叶的长轴中央贯穿一条中央静脉,肝细胞以中央静脉为中心,向四周成放射状排列形成肝细胞索/肝板,构成连续的三维结构。肝血窦/肝窦、窦周间隙/Disse腔和毛细胆管/胆小管为肝小叶单位结构内同一级别的微细管路系统,为肝小叶内流体的主要流通道。

3.1 肝血窦内的血液生物流体力

肝血窦是位于相邻肝板之间的不规则管腔,由肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)构成的肝窦壁是全身毛细血管壁中唯一缺乏基膜的毛细血管窗孔,因此肝窦可看作是特化的毛细血管网。肝窦起自肝小叶周边部,有门静脉和肝动脉的末梢分支(小叶间静脉70%和小叶间动脉30%)流注其中^[10],肝窦内血液流向由小叶周边汇集到肝小叶的中心,返入中央静脉,最后汇合成肝静脉。肝血窦是肝血流和肝实质细胞(肝细胞)间多种代谢物质交换的场所,肝血窦内的血液由血浆和悬浮于其中的有形成分(如红细胞、巨噬细胞等)组成,因此,肝窦内的血液流体变化不仅会在以肝窦内皮细胞为载体的生物界面上产生耦合作用,同时还会对肝窦内其他有形成分产生影响,体现出“药物—物理/化学/生物”的复杂耦合关系,即生物力药理学理论机制。

LSECs是构成肝窦壁的主要边界成分,其上有窗孔,内皮下没有基底膜,这种结构有利于调控肝细胞与肝窦血液的物质交换。LSECs的失窗孔化会导致细胞功能障碍,而LSECs的功能障碍可导致肝

窦血流减少,影响肝脏微循环的调节。LSECs 一方面通过改变窗孔的直径及数量调节肝窦内微循环;另一方面通过分泌内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)对肝脏微循环进行调节^[11]。在生理条件下,剪切应力诱导 LSECs 的机械信号传递,并刺激 LSECs 释放旁分泌因子以助于肝脏的发育和生长以及维持肝脏功能^[12];在疾病条件下,肝脏中的机械力通过机械转导影响 LSECs 的表型,而 LSECs 通过血管分泌或依赖力的机制进而促进疾病的发生和进展^[13]。Kruppel 样因子 2(Kruppel-like factor 2, KLF2)是对流动敏感型转录因子,作为重要的血流剪应力传感器,在内皮细胞中可特异性感受血流剪切力,当 LSECs 受到剪切应力后可诱导内皮特异性转录因子 KLF2 增多^[14]。另外,血管扩张剂一氧化碳(carbon monoxide, CO)和环氧合酶(cyclooxygenase, COX)途径的代谢产物(血栓烷 A₂、前列环素)等也与 LSECs 的血流调节密切相关,这些分子可以以旁分泌的方式作用于分布在 Disse 腔中的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)^[15]。最新的研究表明,肝脏血液动力学改变引起的机械力是门脉高压和肝纤维化形成的重要介质,其机制即在于:当肝窦内皮细胞受到机械牵拉,可通过释放机械敏感性血管分泌信号 Notch1 和钙信号通路从而促进中性粒细胞趋化因子(C-X-C 基序)配体 1[chemokine (C-X-C motif) ligand 1 protein, CXCL1]表达,使肝窦中性粒细胞募集增加和中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)及微血栓形成。这项研究的发现,可为将来在肝硬化和门静脉高压的背景下研究 CXCL1 相关的治疗提供潜在靶点目标^[16-17]。

3.2 窦周间隙内的血浆生物流体力 在肝窦与肝板之间具有一狭窄间隙,叫做窦周间隙,又称 Disse 腔,是肝细胞与血液之间进行物质交换的场所。肝血窦中的血液除血细胞外,均可以经由肝窦内皮细胞窗孔进入窦周间隙内,故窦周间隙内液体的成分类似于血浆。肝小叶内窦周间隙是互相连通的,肝的淋巴主要来自于窦周间隙的血浆。在窦周间隙中存在着一种与肝纤维化病理过程密切相关的细胞类型,即肝星状细胞。正常情况下 HSC 处于静止状态,当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, HSC 被激活,其表型由静止型转变为激活型。激活的 HSC 一方面通过增生和分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建,另一方面通过细胞收缩使肝窦内压升高,这两类变化最终奠定了

肝纤维化、门静脉高压症发病的病理学基础。研究表明, HSC 的活化迁移不仅会受到肝窦内血液流动的剪切应力影响,还会受到 Disse 腔中血浆流动的影响^[18]。

3.3 毛细胆管/胆小管内的胆汁生物流体力 毛细胆管由相邻肝细胞的细胞膜各自向胞质内陷而成,管壁由胞膜形成,相邻细胞膜形成连接复合体,封闭毛细胆管周围的细胞间隙,防止胆汁外溢。肝细胞将胆汁分泌入毛细胆管内,再逐渐汇合成大的肝内胆管,出肝收集入胆囊。胆汁的主要成分为胆汁酸盐、胆汁酸、胆色素、脂质、磷脂和胆固醇等。继发性胆汁性肝纤维化/肝硬化的病因通常是与毛细胆管淤阻、胆石形成阻塞胆道有关。研究表明,胆管狭窄或胆囊排空不良,胆汁淤滞,胆汁黏度增高,是胆色素结晶颗粒和胆固醇结晶形成、并以高分子物质如糖蛋白或糖蛋白色素复合物等为核心沉积,形成结石而堆积于胆管狭窄的上端形成胆囊结石的原因^[19]。而胆汁流体黏度的改变,是与切应力的作用有关的,在一定切应力或切应变的外场作用下,高分子构象发生变化,长链分子偏离平衡构象而沿流动方向取向,分子热运动趋于有序化,则表现为流体黏度的变化^[20]。

4 肝纤维化的中医病机与流体生物力

中国中西医结合学会肝病专业委员会 2019 年发布的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》指出^[21]:根据肝纤维化(包括肝硬化)的病理变化和临床表现,用中医病名概括,多将其归集在“积聚”“胁痛”等。这种认识数十年来在临床得到普遍认同。肝纤维化的原发病因各异,临床表现虽有不同,但是基本病机为正虚邪盛,邪毒久稽,肝络受损,气滞血瘀,可归纳为“虚损生积”。依患者病情不同还可有肝气郁结、湿热内蕴、脾运失调、寒凝积滞等不同病机的临床表现。根据以上病机,肝纤维化的中医临床治疗包括疏肝解郁、益气健脾、清热利湿、解毒通络、消痰化癥等几个方面,总与“气血津液”的调治密切相关。在这些治疗原则中,无一不体现着中医气血运行理论与生命复杂流体管理的关系。

4.1 虚损致淤理论与流体生物力 肝纤维化本质上是肝脏形质损伤、阴精亏损、无以化气为用,以致气血不行,凝血蕴里不散而成积^[22]。其中“虚损”主要表现在脾气虚、肝气虚和肝肾阴精虚损等方面,气虚反映了机体功能的损伤与降低,而肝肾阴精虚损则指肝脏形质损伤,是虚损更深层次的病机变化。以气虚为例,古人认为,血属阴而主静,气属阳而主动,血不能自行,必须靠气的推动^[23]。《血证论》^[24]曰:“运

血者即是气”，王冰注《素问》^[25]亦曰：“气行血乃流”，《仁斋直指方》^[26]也指出：“人以气为主，…血脉之所以流者，亦气也”。《医林改错》^[27]中曰：“元气即虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”。从血液流变学的角度认识这个问题，气虚与血液流变学相关指标关系密切，血流剪应力低下与血液流速降低、血液黏度增加和血管内径减小有关，是血瘀证的关键表现特性^[28]。以清代名医王清任的补气活血名方补阳还五汤为例，临床应用治疗脑卒中病症疗效显著，研究表明，其重要的治疗机制就与提升血流剪应力，保护血管内皮功能，抗血栓形成有关^[29]，实际上，这体现了“气帅血行”的中医基础理论在医学功能生物界面力学方面的典型作用，显示出血管内皮细胞与血流剪应力之间的关系在血液循环中的重要地位。

4.2 肝胆湿热理论与流体生物力 肝胆湿热证为湿热内蕴肝胆功能失常所致的病证。常因感受湿热之邪或脾虚水湿内生，日久化热，或长期过食甘肥厚味生湿助热，影响肝胆功能所致。因湿性黏滞，重浊黏腻，往往导致水液等流体物质流动变差；湿再与热搏结，阻碍气机，使气机升降失常，不能正常推动运化水液，更加延缓水液等物质的流动代谢^[30]。肝胆湿热属实证，脏腑同病，病位在肝、胆，往往涉及脾胃。肝胆湿热从理论探究的角度似乎没有肝胆产生湿热的基础，但因为肝主疏泄，调畅一身气机，故而也间接的影响到了脾胃的水湿运化，从而也参与了湿热的产生。如《脉因证治·三十三·肿胀》^[31]指出：“脾土转输失职，胃虽受谷，不能运化精微，聚而不散，隧道壅塞，清浊相混，湿郁于热，热又生湿”，《四圣心源·黄疸根源》^[32]指出黄疸“其病起于湿土而成于风木”，《辨证奇闻·肝疸》^[33]也指出黄疸之湿热是由于“肝气之郁”。这为后世提出肝胆湿热理论提供了基础。临床观察中发现，肝郁气滞型胆结石患者中，其胆汁黏度指数较正常组明显增高，根据肝胆湿热理论，这是因为肝气郁结使气机不畅，湿热内生蕴结肝胆，湿性黏腻致使胆汁流泄不畅。从流变学意义上，胆汁属于非牛顿流体，即流体切变率减速而黏度指数下降，因此基于中医肝胆湿热理论，在临床采用清热利湿、行气解郁的方法或可有效降低胆汁黏度指数，防治胆汁性肝纤维化发展^[34]。

4.3 络脉淤阻理论与流体生物力 络脉系统既是气血津液贯通的枢纽，也是机体内外沟通的桥梁，具有联络全身，沟通表里，运行气血，营养代谢，调节机能活动等作用^[35,36]。“络”的概念，始于《黄帝内经》，包括浮络、孙络、别络和脾之大络等几部分，

就其层次而言，逐级分为“横络”“丝络”“孙络”等，它在人体上下内外无处不至，从大到小，呈网状分布，广泛存在于脏腑组织之间，是既与经脉息息相关而又独立的系统，直至络脉系统的最小单位孙络^[37]。肝络系统基于肝络巨大的数量和容量，实现其“藏血”功能，而肝络之“玄府”的开阖有度，则是发挥其“疏泄”功能的保障。以肝窦为基本单位的肝脏微血管，其细微的分支、动态开放的窗孔、巨大的数量与肝络的结构非常类似，其屏障功能、免疫功能、血液及其他物质交换等功能，无论与肝络及其“玄府”的“通营卫”“溢奇邪”功能，还是肝脏的“疏泄”“藏血”功能，均非常近似，两者之间有广泛的相通性^[38]。因此基于中医肝络理论的通络法防治肝纤维化，具体可体现为对肝窦内血流流体的调节，反映了中医的宏观整体表象逻辑思维对微观辨证论治的科学指导。

5 研究现状与展望

穿过毛细血管壁的流体运动、组织间质的流体运动、淋巴流动、组织分泌液的流动等生理流动都是在组织层面进行的，因此，关于肝小叶内生物流体力的研究属于生理流动的组织层次研究，包括体内实验与体外实验。首先，对于肝内血液流体的研究主要集中在血流剪切力对血液流变学方面，研究方法包括实验室检测血液黏度、多普勒超声技术检测肝脏表面血流速度、双光子荧光显微镜检测肝窦内血流速率及管腔直径^[39]、体外血管应力加载模型使用^[18,40]、平行流室技术利用、原子力显微镜等等方法；另有部分研究，采取体外建立肝小叶三维模型的方式，模拟计算小叶内各层级流体生物力^[41]。至于肝小叶内胆汁流体的研究，通常采用多学科交叉、结合荧光素标记镜下观察的方式，例如最新研究报道，研究者通过结合活体双光子显微镜、组织学、临床化学以及原代小鼠肝细胞和肝窦内皮细胞开展体外实验^[42]，通过活体双光子成像对肝胆汁盐转运进行分析，结果显示荧光胆汁盐类似物从肝窦吸收至肝细胞的延迟和清除的延迟^[43]。至于肝小叶内其他组织液体等的流变研究的报道较少，笔者认为其研究方法可从荧光标记活体观察等方面入手。另外，由于生物流变现象与表面物理、化学过程有着密切关系，生物流体力的研究已经深入到分子生物学领域，因而，多学科交叉、多手段融合是生物力流体研究的有效手段。

综上所述，肝小叶为分级多孔介质的空隙结构，为肝小叶内的体液流通提供了复杂的管路系统和医学生物功能界面，这些不同的体液流体具有的不同生物化学功能及表现出的不同物理性质是突破从分子机制

到宏观功能的衔接瓶颈的关键,是在中医药整体观指导下调治气血津液以防治肝纤维化的重要生物力学机制所在。因此,从肝小叶内流体生物力与中医基于气血津液理论防治肝纤维化的关系角度出发,是中医学理论与现代前沿科学的有机结合,利用多学科技术交叉,从生物—化学—力学—功能耦合角度探索中医药防治肝纤维化的药理机制是将来具有潜力的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Feng J, Wang F, Han X, et al. A "green pathway" different from simple diffusion in soft matter: fast molecular transport within micro/nanoscale multiphase porous systems[J]. *Nano Res*, 2014, 7 (3): 434–442.
- [2] 韩东. 生命复杂流体与管理[J]. *生理科学进展*, 2018, 49 (5): 79–83.
- [3] 隋·巢元方. 诸病源候论[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 102.
- [4] 孙全梅, 冯建涛, 韩东. 纳米生物医学成像表征与医学功能生物界面[J]. *科学通报*, 2013, 58 (24): 2449–2465.
- [5] Babendreyer A, Molls L, Simons I, M et al. The metalloproteinase ADAM15 is up-regulated by shear stress and promotes survival of endothelial cells[J]. *J Molec Cellul Cardiol*, 2019, 134: 51–61.
- [6] Wang Y. Shear stress and VEGF activate IKK via the Flk-1/Cbl/Akt signaling pathway[J]. *Heart Circ Physiol*, 2004, 286 (2): 685–692.
- [7] Wang Y, Chang J, Chen KD, et al. Selective adapter recruitment and differential signaling networks by VEGF vs. shear stress[J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2007, 104 (21): 8875–8879.
- [8] Li Y, Shi XL, Tian L, et al. AuNP-collagen matrix with localized stiffness for cardiac-tissue engineering: enhancing the assembly of intercalated discs by β_1 -integrin-mediated signaling[J]. *Adv Mater*, 2016, 28 (46): 10230–10235.
- [9] Liao F, Li M, Han D, et al. Biomechanopharmacology: a new borderline discipline[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27 (6): 287–289.
- [10] Wong F. Vascular liver disease: mechanisms and management[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (5): 1397–1398.
- [11] Gracia-Sancho J, Russo L, Garcia-Caldero H, et al. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver[J]. *Gut*, 2011, 60 (4): 517–524.
- [12] Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2[J]. *J Clin Investig*, 2006, 116 (1): 49–58.
- [13] Shah V, Haddad FG, Garciacardenas G, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids[J]. *J Clin Investig*, 1997, 100 (11): 2923–2930.
- [14] Mercedes F. Molecular pathophysiology of portal hypertension[J]. *Hepatology*, 2015, 61 (4): 1406–1415.
- [15] Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, et al. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances: possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus[J]. *Eur J Biochemistry*, 1993, 213 (2): 815–823.
- [16] Hugh T. LSEC stretch promotes fibrosis during hepatic vascular congestion[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (5): 262–263.
- [17] Hilscher Moira B, Tejasav S, Arab Juan P, et al. Mechanical stretch increases expression of CXCL1 in liver sinusoidal endothelial cells to recruit neutrophils, generate sinusoidal microthrombi, and promote portal hypertension[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (1): 193–209.
- [18] Toshihiro S, Tateki S, Ryosuke F, et al. Effect of shear stress on the migration of hepatic stellate cells[J]. *In Vitro Cellul Develop Biol Animal*, 2018, 54 (1): 11–22.
- [19] Minh Nguyen N, Obara H, Shimokasa K, et al. Tensile behavior and extensional viscosity of bile[J]. *Biorheology*, 2019, 56 (4): 237–252.
- [20] Kuchumov Alex G, Nyashin Yuriy I, Samarcov Vladimir, A et al. Modelling of the pathological bile flow in the duct with a calculus[J]. *Acta Bioeng Biomech*, 2013, 15 (4): 9–17.
- [21] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊

- 疗指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1444-1449.
- [22] 谭春雨, 刘平. 肝硬化“虚损生积”病机理论溯源及其临床意义[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(4): 25-28.
- [23] 娜仁格日勒, 张明雪, 杨舒, 等. 冠心病血瘀证辨治述要[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 03: 87-89.
- [24] 清·唐容川. 血证论[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 12.
- [25] 王冰. 林亿等新校正, 范登脉校注. 重广补注黄帝内经素问[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2011: 10-614.
- [26] 杨士瀛. 仁斋直指方论(附补遗)[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1989: 10.
- [27] 清·王清任. 医林改错[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 21.
- [28] 梁煜, 林代华, 王清. 气虚血瘀是冠心病的病机关键释义[J]. 中医药学刊, 2003, 21(4): 588-599.
- [29] Liao FY, Yu AM, Yu JY, et al. Identification of active ingredients mediating anti-platelet aggregation effects of Buyang Huanwu Decoction using a platelet binding assay, solid phase extraction, and HPLC-MS/MS[J]. J Chromatography B, 2018, 1092: 320-327.
- [30] 陈锦团, 骆云丰, 李灿东. 肝胆湿热源流探讨[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3436-3439.
- [31] 元·朱丹溪. 脉因证治[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 80.
- [32] 清·黄元御. 四圣心源[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 119.
- [33] 清·陈士铎. 辨证奇闻[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 1993: 264.
- [34] 侯淑英, 朱宏安, 宁丽. 肝郁气滞型胆结石患者胆汁粘度的观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(7): 401.
- [35] 周蓓. 络病学说与王清任的治疗名方[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(2): 325-326.
- [36] 杨付明. 刍议中医络病学说研究[J]. 湖北民族学院学报·医学版, 2009, 26(4): 49-50.
- [37] 王进. 论络脉及其应用研究[J]. 中医药信息, 2007, 24(5): 3-5.
- [38] 马继征, 王少丽, 白宇宁, 等. 肝络与肝窦的关系探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(1): 5-7.
- [39] Fan J, Chen CJ, Wang YC, et al. Hemodynamic changes in hepatic sinusoids of hepatic steatosis mice[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(11): 1355-1365.
- [40] Xavi I, Sergi V, Jose Y, et al. A novel modular bioreactor to *in vitro* study the hepatic sinusoid[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111864.
- [41] Thompson Wendy L, Takanori T. Human liver model systems in a dish[J]. Dev Growth Differ, 2021, 63(1): 47-58.
- [42] Stefanie HP, Albert B, Georgia G, et al. The pyrrolizidine alkaloid senecionine induces CYP-dependent destruction of sinusoidal endothelial cells and cholestasis in mice[J]. Arch Toxicol, 2019, 94(1): 219-229.
- [43] Tahany A, Walaa M, Abdel-Latif S. Highlight report: protection of cholestatic livers by shunting of bile from canaliculi to sinusoids[J]. Excli J, 2018, 17: 1152-1153.

(收稿: 2020-02-10 在线: 2021-12-17)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶