

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.004

柴胡解毒汤对实验性酒精性肝纤维化复合模型大鼠 Col-IV, HA 的影响 *

王珏云¹ 赵公泽¹ 白鑫洁² 田聪阳¹ 侠晨辉¹ 李姝玉^{3Δ}

(1 北京中医药大学 第一临床医学院 北京 100029; 2 北京中医药大学 针灸推拿学院 北京 100029;

3 北京中医药大学 病理教研室 北京 100029)

摘要 目的:观察柴胡解毒汤对实验性酒精性肝纤维化复合模型大鼠 Col-IV、HA 血清含量的影响。**方法:**通过采用酒、猪油混合灌胃诱导大鼠实验性酒精性肝纤维化复合模型,并分为柴胡解毒汤干预 I 组(简称干预 I 组)、柴胡解毒汤兼酒精高脂饮食组(简称干预 II 组)、酒精兼高脂饮食组(简称模型组)及空白对照组予以灌胃,最终取大鼠血清进行检测。称量大鼠体重,并用 ELISA Kit 法检测透明质酸(HA)和 IV 型胶原(Col-IV)的含量。**结果:**12 周后,造模各组大鼠毛发灰暗,杂乱,消瘦,活动度减弱,大便溏稀。血清 Col-IV、HA 较空白对照组均有显著升高($P < 0.01$),与模型组比较,干预 I 组和干预 II 组均下降明显($P < 0.01$)。干预 I 组、干预 II 组、模型组、空白对照组 HA 含量依次为 219.17 ± 41.64 , 184.89 ± 22.83 , 249.32 ± 34.60 , 123.48 ± 25.85 。Col-IV 含量依次为 9.59 ± 1.81 , 12.57 ± 1.41 , 19.71 ± 6.04 , 7.62 ± 5.36 。**结论:**柴胡解毒汤可能通过抑制 Col-IV、HA 的表达水平,对大鼠实验性酒精性肝纤维化复合模型具有一定的干预作用。

关键词:柴胡解毒汤;酒精性脂肪肝纤维化;透明质酸(HA);IV 型胶原(Col-IV)

中图分类号:Q95-33;R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)11-2016-04

Influence of Chaihu Jiedu Decoction on the Rat Model of Experimental Alcoholic Hepatic Fibrosis*

WANG Jue-yun¹, ZHAO Gong-ze¹, BAI Xin-jie², TIAN Cong-yang¹, XIA Chen-hui¹, LI Shu-yu^{3Δ}

(1 The First Clinical Medical School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

2 School of Acu-moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

3 School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: The paper aims to observe the effect of Chaihu Jiedu decoction on Col-IV, HA serum contents in rats with experimental alcoholic hepatic fibrosis. **Methods:** First, the model of experimental alcoholic liver fibrosis for this research was induced by intragastric administration of alcohol and lard, and it is divided into four groups: Group I with Chaihu Jiedu decoction intervention (intervention Group I), Group II with Chaihu Jiedu decoction and alcohol detoxification fat diet (intervention Group II), alcohol and high fat ingredients group (Model Group) and Blank Control Group. Researchers tested the serum from the four groups of rats which have been given lavage. At last, after weighing the weight of rats, researchers measured the contents of hyaluronic acid (HA) in type IV collagen (Col-IV) and type IV collagen (Col-IV) in hyaluronic acid (HA) by ELISA Kit. **Results:** After 12 weeks, the rats in each group were grayed, disorderly, thin and the stool was thin. Serum Col-IV, HA compared with the control group were significantly increased ($P < 0.01$), Compared with Model Group, Serum Col-IV, HA in intervention Group I and II were significantly decreased ($P < 0.01$). The contents of HA in intervention Group I and Group II, Model Group and Blank Control group were 219.17 ± 41.64 , 184.89 ± 22.83 , 249.32 ± 34.60 , 123.48 ± 25.85 , and Col-IV contents were 9.59 ± 1.81 , 12.57 ± 1.41 , 19.71 ± 6.04 , 7.62 ± 5.36 . **Conclusion:** The research finds out that Chaihu Jiedu decoction may inhibit the expression of Col-IV and HA, which may have a certain effect on rat model of experimental alcoholic liver fibrosis.

Key words: Chaihu Jiedu decoction; Alcoholic fatty alcoholic hepatic fibrosis; Hyaluronic Acid(HA); Collagen Type IV(Col-IV)

Chinese Library Classification(CLC): Q95-33; R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2016-04

前言

随着生活水平的大幅度提高,工作压力的日益增大,油腻饮食、过度饮酒、盲目滋补、无节制饮食等不良饮食习惯愈发严重,这些不良饮食习惯将会导致一系列的肝脏损害,从其组织病

理学改变可以看出其由酒精性脂肪肝逐步发展为酒精性肝炎,损害持续加重可以发展为酒精性肝纤维化甚至酒精性肝硬化并发肝癌等^[1]。

目前认为,肝纤维化发生的主要机制是肝内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积增加和成分的改变,尤其是

* 基金项目:北京市大学生科学研究与创业行动计划项目(BJGJ1515)

作者简介:王珏云(1996-),本科,主要研究方向:中医学,电话:18811786567, E-mail: wangjuey16@126.com

Δ 通讯作者:李姝玉,博士,副教授, E-mail: lishuyu0716@163.com

(收稿日期:2016-10-21 接受日期:2016-11-19)

ECM 内胶原纤维的大量沉积^[3]。这是机体损伤后的一种修复反应^[3-5],有研究表明肝纤维化是可以逆转的^[6-10]。柴胡解毒汤是北京中医药大学名老中医刘渡舟教授治疗肝病的常用自创方剂,对治疗湿热挟毒损伤肝脏以及继发的肝气郁滞和血络瘀阻病变具有很好的临床疗效^[11]。我们选取此方作为实验用药,以实验性酒精性肝纤维化复合模型 SD 大鼠作为实验动物,观察柴胡解毒汤对其血清中 HA 和 IV 型胶原的含量的影响,初步明确其对酒精性肝纤维化的作用,为其临床应用提供更丰富的实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 取 55 只雄性 SD 大鼠,SPF 级,5 周龄,用于实验性酒精性肝纤维化复合模型造模。体质量 220~270 g,平均(248.28±11.39)g;均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物合格证号:SCXK(京)2012-0001,品系代码:101。本实验遵循《实验动物保护条例》。

1.1.2 实验药物及试剂 IV 型胶原(Col-IV)检测试剂盒(酶联免疫吸附试验法)(96-well strip plate,USCNK 生产);大鼠透明质酸(HA)ELISA Kit(96T,EXPAND 生产);柴胡解毒汤(方由柴胡,黄芩,茵陈蒿,土茯苓,凤尾草,草河车等组成)由北京中医药大学附属东直门医院颗粒剂制成 0.25 g/mL 的灌胃液(根据临床体重 50 kg 病人用量的 10 倍剂量换算得到);牛栏山二锅头 56°(牛栏山酒厂);徽名山食用猪油(安徽名山有机农业开发有限公司);四氯化碳(500 mL,北京化工厂)。

1.2 动物造模及分组

将 55 只雄性 SD 大鼠按照 3:3:3:2 随机地分为柴胡解毒汤干预组(简称干预 I 组)、柴胡解毒汤兼酒精高脂饮食组(简称干预 II 组)、酒精兼高脂饮食组(简称模型组)及空白对照组,每组分别为 15、15、15、10 只大鼠。各组大鼠处理情况:除空白对照组外,其它各组以 2 mL/(kg·d)的剂量灌服猪油、5 mL/(kg·d)的剂量灌服酒,并皮下注射 CCl₄ 1.5 mL/(kg·2d),连续 8 周构建大鼠肝纤维化模型^[12]。8 周后,干预 I 组停止酒和油的摄入,并以 1.6 mL/(kg·d)的剂量灌服柴胡解毒汤(日两剂合为一次服用);干预 II 组继续以 2 mL/(kg·d)的剂量灌服猪油、5 mL/(kg·d)的剂量灌服酒,并以 1.6 mL/(kg·d)的剂量灌服柴胡解毒汤;模型组继续以 2 mL/(kg·d)的剂量灌服猪油、5 mL/(kg·d)的剂量灌服酒,不进行任何治疗;4 组大鼠均自由饮水以及标准饲料喂养 4 周^[13]。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况观察 每周称量 2 次大鼠体重,观察其毛色变化及精神活动状态,观察其小便色量及大便溏稀情况,并记录。死亡情况及时登记。

1.3.2 血清制备 末次给药后取血,取血前大鼠禁食 12 h,于空腹状态下进行。称重之后断颈处死,腹主动脉取血,静置 1 h 之后,于 3000 r/min 的转速调节下离心 20 min 后,分离血清,-20℃冻存。

1.3.3 大鼠透明质酸(HA)检测 采用 ELISA Kit 法进行检测,试剂盒购自 EXPAND,严格按照试剂盒说明书进行操作,应用双抗体夹心法测定标本中透明质酸(HA)水平^[14,15]。最终颜

色的深浅和样品中的 HA 呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值),通过标准曲线计算样品中大鼠 HA 浓度。

1.3.4 IV 型胶原(Col-IV)检测 采用酶联免疫吸附试验法进行检测,试剂盒购自 USCNK,严格按照试剂盒说明书进行操作,应用双抗体夹心 ELISA 法测定血清中 Col-IV 含量。最终颜色的深浅和样品中的 Col-IV 呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,计算得到大鼠 Col-IV 浓度。

1.4 统计学方法

数据均由统计学软件 SPSS20.0 软件进行处理,所有正态数据均以 " $\bar{x} \pm s$ " 的形式进行表示,组间比较采用 t 检验进行统计分析;P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠的一般情况

12 周实验期间干预 II 组大鼠死亡 7 只(死亡率 46.7%),模型组大鼠死亡 5 只(死亡率 33.3%),干预 I 组大鼠和空白对照组大鼠未发生死亡。除空白对照组外,其他各组均可见大鼠毛发灰暗,杂乱,消瘦,活动度减弱,大便溏稀。

从第 3 周开始,模型组大鼠的平均体重均比空白对照组低;至第 12 周末取材前,模型组大鼠体重较空白对照组均低,有明显统计学意义(P<0.05 或 P<0.01),提示酒精性脂肪肝造模成功;与模型组比较,干预 I 组和干预 II 组的大鼠体重下降明显(P<0.01);干预 I 组与干预 II 组之间的大鼠体重无显著差别(P<0.05)(表 1)。

表 1 12 周大鼠体重(kg, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Weight of each group after 12 weeks (kg, $\bar{x} \pm s$)

	n	Weight(kg)
IGI	15	398.80±20.60 ^{*△△}
IGII	8	401.75±7.25 ^{*△△}
WG	10	437.05±16.15 ^{**}
BG	10	479.16±12.31

注:IGI 干预 I 组 IGII 干预 II 组 WG 模型组 BG 空白对照组

与空白对照组比较 P<0.05*,P<0.01**;与模型组比较,P<0.05[△],P<0.01^{△△}。

Note: IGI: intervention group I; IGII: intervention group II; WG:the model group; BG:the blank group

Compared with the blank group P<0.05*, P<0.01**; Compared with the model group, P<0.05[△], P<0.01^{△△}。

2.2 柴胡解毒汤对酒精性脂肪肝纤维化大鼠透明质酸(HA)的影响

17 周龄,即造模 12 周后,模型组 SD 大鼠血清较同龄空白对照组显著升高(P<0.01),与模型组比较,干预 I 组和干预 II 组的 HA 含量下降明显,其中干预 II 组比干预 I 组更加明显(P<0.05)(表 2)。

2.3 柴胡解毒汤对酒精性脂肪肝纤维化大鼠四型胶原(Col-IV)的影响

与空白对照组比较,模型组、干预 I 组及干预 II 组大鼠的 Col-IV 显著增加(P<0.01);与模型组比较,干预 I 组和干预 II 组的大鼠 Col-IV 显著下降,干预 I 组与干预 II 组比较,干预 I 组降低更加明显(P<0.01)(表 3)。

表 2 各组大鼠 17 周龄血清 HA 检测结果($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Serum content of HA in mice of each group at 17 weeks old ($\bar{x} \pm s$)

	n	HA(ng/mL)
IGI	15	219.17 $\pm$ 41.64** Δ
IGII	8	184.89 $\pm$ 22.83** Δ
WG	10	249.32 $\pm$ 34.60**
BG	10	123.48 $\pm$ 25.85

注:IGI 干预 I 组 IGII 干预 II 组 WG 模型组 BG 空白对照组
与空白对照组比较 $P<0.05^*$, $P<0.01^{**}$; 与模型组比较, $P<0.05^{\Delta}$, $P<0.01^{\Delta\Delta}$ 。

Note: IGI: intervention group I IGII: intervention group II WG: the model group BG: the blank group

Compared with the blank group $P<0.05^*$, $P<0.01^{**}$; Compared with the model group $P<0.05^{\Delta}$, $P<0.01^{\Delta\Delta}$ 。

表 3 各组大鼠血清 IV 型胶原检测结果($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Serum content of Col-IV in mice of each group($\bar{x} \pm s$)

	n	Col-IV(ng/mL)
IGI	15	9.59 $\pm$ 1.81** Δ
IGII	8	12.57 $\pm$ 1.41** Δ
WG	10	19.71 $\pm$ 6.04**
BG	10	7.62 $\pm$ 5.36

注:IGI 干预 I 组 IGII 干预 II 组 WG 模型组 BG 空白对照组
与空白对照组比较 $P<0.05^*$, $P<0.01^{**}$; 与模型组比较, $P<0.05^{\Delta}$, $P<0.01^{\Delta\Delta}$ 。

Note: IGI: intervention group I IGII: intervention group II WG: the model group BG: the blank group

Compared with the blank group $P<0.05^*$, $P<0.01^{**}$; Compared with the model group $P<0.05^{\Delta}$, $P<0.01^{\Delta\Delta}$ 。

3 讨论

酒精性肝纤维化是基于酒精性脂肪肝后未进行合理有效的治疗而进一步发展,最终导致肝纤维化的出现。本实验依据酒精性肝纤维化的发展规律,使用酒和猪油灌胃造模方式^[12],模拟患者过食肥甘厚味饮酒过度导致的酒精性脂肪肝到酒精性肝纤维化的过渡时期,结合注射 CCl_4 ^[16]可以促进实验组大鼠更早的出现肝纤维化,有利于该动物模型能够尽早应用于实验性酒精性肝纤维化的有关实验研究。

酒精性肝纤维化,古称“酒癖”、“积证”,中医认为酒属湿热有毒之品,湿热蕴结体内,逆乱气血,使阴阳失调,诸证从生。本病初起,酒毒湿热蕴脾,连及肝木,肝失调达,则致湿热蕴结;日久湿热蕴而不化,炼液为痰,痰与湿热互结,结为痞块,停于胁下,则成积证^[17]。北京中医药大学名老中医刘渡舟教授总结临床经验在辨病与辨证的基础上自拟柴胡解毒汤(柴胡、黄芩、茵陈、土茯苓、炙甘草、蚤休、草河车、苍术)在治疗病毒性肝炎上有良好疗效。中医认为柴胡解毒汤具有清热解毒利湿、疏利肝胆气机的功效^[18],李松等^[19]的相关研究亦明确指出其为治疗病机为湿热与瘀血互结的乙肝肝纤维化的有效药物,作用机理与中药的调和阴阳、疏肝健脾有关。

中医对于酒精性肝纤维化没有很好的评价和诊断标准,而现代研究认为,肝纤维化发生的本质是肝内细胞外基质的沉积

增加和成分的改变,尤其是 ECM 内胶原纤维的大量沉积^[1]。因此,目前观察抗纤维化药物公认的血清学指标主要有血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV 型胶原(IV-procollagen, Col-IV)、血清结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血小板衍生生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)^[4,5,20-23]。其中,HA 是由间质细胞合成的蛋白聚糖,肝脏受损时,内皮细胞的降解能力下降。可导致 HA 在血液中蓄积,其含量随肝功能损害程度递增,可反映肝纤维化形成和肝纤维化程度^[24]。IV 型胶原主要在肝内合成及代谢,是基底膜的重要组成成分,是反映肝纤维化活动性和程度的指标。肖蕾^[20]等研究认为透明质酸的相关性较 IV 型胶原、层粘连蛋白更高。我们实验结果显示模型组 HA 和 Col-IV 均高于其他组,说明白酒及猪油灌胃对大鼠肝纤维化的形成具有积极意义;在柴胡解毒汤的干预下,停止酒精摄入及高脂饮食,二指标有明显下降(干预 I 组),而继续摄入酒精及猪油,Col-IV 较干预 I 组有所上升,说明柴胡解毒汤的治疗作用受到了抵消。

综上,我们的实验表明柴胡解毒汤对病机为湿热、肝胆气机不舒的酒精性脂肪肝发展到酒精性肝纤维化具有很好的干预作用,对高脂饮食、酒精及 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化进展有抑制作用,体现在降低血清 HA 和 IV 型胶原含量。这为柴胡解毒汤治疗肝纤维化提供了新的实验依据。

参考文献(References)

- [1] 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 03: 268-274
Shao Xiang-qiang, Xiao Hua-sheng. Liver fibrosis: pathogenesis and clinical diagnosis [J]. World Chinese Journal of Digestology. 2011, 03: 268-274
- [2] 陈珺明, 王磊, 邢练军, 等. 清肝活血方对酒精性肝纤维化大鼠基质金属蛋白酶的调控作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 11: 1538-1544
Chen Jun-ming, Wang Lei, Xing Lian-jun, et al. Regulatory effects of Qinggan Huoxue Recipe on matrix metalloproteinases of alcoholic liver fibrosis rats [J]. Chin J Integr Tradit West Med. 2011, 11: 1538-1544
- [3] Friedman SL. Molecular regulation of alcoholic hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury [J]. Biol Chem, 2000, 275: 2247-2250
- [4] 黎桂玉, 李树民, 陈永欣, 等. 强肝胶囊对慢性肝炎血清肝纤维化指标作用的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 05: 900-904
Li Gui-yu, Li Shu-min, Chen Yong-xin, et al. Meta-analysis of Qianggan Capsule for serum liver Fibrosis Markers of Chronic Hepatitis[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 05: 900-904
- [5] 林涛发, 王少扬, 吕美煌, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚型与湿热中阻型乙型肝炎肝纤维化疗效比较 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 07: 980-983
Lin Tao-fa, Wang Shao-yang, Lv Mei-huang, et al. Clinical Observation on Anluohuaxian Pill Combined with Entecavir in the Treatment of Damp heat syndrome and liver stagnation and spleen deficiency syndrome of Hepatitis B liver Fibrosis [J]. Clinical journal of traditional chinese medicine, 2016, 07: 980-983

- [6] Lee Y, Friedman S L. Fibrosis in the liver acute protection and chronic disease[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2010, 97: 151-200
- [7] 曲剑英, 王淑娥, 孙青, 等. 番茄红素对小鼠酒精性肝病的预防作用[J]. 中国公共卫生管理, 2016, 04: 447-449
Qu Jian-ying, Wang Shu-e, Sun Qing, et al. Prevention of Lycopen on alcohol liver disease in mice [J]. Chin J Public Health, 2016, 04: 447-449
- [8] 南月敏, 米红梅, 王荣琦, 等. 扶正化癥方对非酒精性脂肪性肝纤维化及 uPA/PAI-1 的作用及机制[J]. 肝脏, 2012, 11: 771-774
Nan Yue-min, Mi Hong-mei, Wang Rong-qi, et al. Effects of Fuzheng Huayu recipe on hepatic expression of uPA/PAI-1 in mice with non-alcoholic fibrosing steatohepatitis[J]. Chinese Hepatology, 2012, 11: 771-774
- [9] 谭普芳. 扶正化癥方抑制血管生成相关基因对非酒精性脂肪性肝纤维化防治作用的研究[D]. 河北医科大学, 2015
Tan Pu-fang. Fuzheng Huayu recipe ameliorates nonalcoholic steatoalcoholic hepatic fibrosis by regulating angiogenic growth related genes in mice[D]. Hebei Medical University, 2015
- [10] 代雪飞. 咖啡因对大鼠酒精性肝纤维化的防治作用及部分作用机制研究[D]. 安徽医科大学, 2011
Dai Xue-fei. Therapeutic and prevention effects of caffeine on alcohol-induced liver fibrosis in rats and its partial mechanisms[D]. Anhui medical university, 2011
- [11] 闫军堂, 孙良明, 刘晓倩, 等. 刘渡舟教授治疗肝炎胁痛十法[J]. 中华中医药学刊, 2013, 05: 1056-1059
Yan Jun-tang, Sun Liang-ming, Liu Xiao-qian, et al. Professor Liu Duzhou's treatment of hepatitis leading to flank pain by using ten TCM methods [J]. Chinese Archives of traditional chinese medicine, 2013, 05: 1056-1059
- [12] 张伟, 洪汝涛, 田图磊. 大鼠酒精性脂肪肝模型的建立 [J]. 安徽医药, 2012, 07: 885-887
Zhang Wei, Hong Ru-tao, Tian Tu-lei. Establishment of rat fatty liver model induced by alcohol [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2012, 07: 885-887
- [13] 王磊, 季光, 郑培永, 等. 大鼠酒精性肝纤维化复合模型的建立[J]. 中西医结合学报, 2006, 03: 281-284
Wang Lei, Ji Guang, Zhang Pei-yong, et al. Establishment of a rat model of alcoholic liver fibrosis induced by complex factors[J]. Journal of Chinese IntegratIve Medicine, 2006, 03: 281-284
- [14] Liu Qing-hua, Li Ding-guo, Zong Chun-hua, et al. Suppressive effects of 17 β -estradiol on hepaUc fibrosis in CCl₄-induced rat model[J]. World Journal of Gastroenterology, 2004, 09: 1315-1320
- [15] Li Chun-hua, Piao Dong-ming, Xu Wen-xie, et al. Morphological and serum hyaluronic acid, laminin and type IV collagen changes in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis of rats [J]. World Journal of Gastroenterology, 2005, 48: 7620-7624
- [16] 沈楠, 黄晓东, 李治伟, 等. 萱草花总黄酮改善 CCl₄ 致大鼠肝纤维化的作用[J]. 药科学报, 2015, 05: 547-551
Shen Nan, Huang Xiao-dong, Li Zhi-wei, et al. Effects of hemerocalis citrine baroni flavonoids on CCl₄-induced liver fibrosis of rats[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2015, 05: 547-551
- [17] 师宁, 苏泽琦, 李培彩, 等. 酒精性肝纤维化中医证候分类研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 07: 2119-2122
Shi Ning, Su Ze-qi, Li Pei-cai, et al. Study on TCM syndromes of alcoholic liver fibrosis [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2013, 07: 2119-2122
- [18] 闫军堂, 刘晓倩, 赵宇明, 等. 刘渡舟教授论治乙型肝炎 " 四期、八大关系 "[J]. 中华中医药学刊, 2013, 10: 2174-2177
Yan Jun-tang, Liu Xiao-qian, Zhao Yu-ming, et al. Professor Liu Du-zhou Syndrome Differentiation And Treatment of Hepatitis B by "four Phases and eight relationships"[J]. Chinese ArchIves of Traditional Chinese Medicine, 2013, 10: 2174-2177
- [19] 李松, 崔丽安, 施伯安, 等. 柴胡解毒汤治疗慢性乙型肝炎纤维化的临床研究[J]. 陕西中医, 2015, 09: 1136-1137
Li Song, Cui Li-an, Shi Bo-an, et al. The clinical research of chronic hepatitis B Hepatic Fibrosis treaded by Chaihu Jiedu powder [J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 09: 1136-1137
- [20] 肖蕾, 王云莲, 艾力江·吐尔逊, 等. 血清透明质酸、IV 型胶原、层粘连蛋白与小鼠放射性肝纤维化的相关性研究 [J]. 中华全科医学, 2015, 01: 18-20+79+167
Xiao Lei, Wang Yun-lian, Ai Li-jiang·tu-er-xun, et al. Correlation between radiation-induced alcoholic hepatic fibrosis and serum levels of hyaluronic acid, type IV collagen and laminin in rats[J]. Chinese Journal of General Practice, 2015, 01: 18-20+79+167
- [21] 潘洁, 万德芬, 吴小友, 等. β 胡萝卜素对酒精性肝纤维化的防治效果[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 08: 800-806
Pan Jie, Wang De-Fen, Wu Xiao-You, et al. PreventIve and therapeutic effects of oral ects of oral oral apeutic eliver fibrosis [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2011, 08: 800-806
- [22] 孟春萍, 王志伟, 沈华江. 益气养血化痰汤联合常规疗法治疗慢性肝病对肝纤维化及肝功能相关指标的影响 [J]. 新中医, 2016, 08: 87-89
Meng Chun-ping, Wang Zhi-wei, Shen Hua-jiang. Effect of Yiqi Yangxue Huayu Tang Combined with Compound Glycyrrhizin Tablets for Chronic liver Disease on liver Fibrosis and liver Functions [J]. Journal of New Chinese Medicine, 2016, 08: 87-89
- [23] 李洁, 邱建利, 许华. 加味茵陈四逆汤对肝纤维化小鼠 Smad7 及 I、III 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中药材, 2016, 06: 1384-1388
Li Jie, Qiu Jian-li, Xu Hua. Effect of Jiawei Yinchen Sini Decotion on the Production of Smad7 and Collagen I, III In Carbon Tetrachloride Induced Hepatic Fibrosis Model of Mice [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2016, 06: 1384-1388
- [24] Veillon P, Gallois Y, Moal V, et al. Assessement of new hyaluronic acid assays and their impact in FibroMeter scores[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(3-4): 347-352