

粉防己碱防治肝纤维化的作用机制研究

倪瑶 吕文良 李娟梅 张婷婷

【摘要】 防己最早记载于《神农本草经》,并被列为下品。李时珍的《本草纲目》中记载,防己具有祛风止痛、利水消肿的作用。临床发现,中药饮片粉防己中的有效成分粉防己碱对肝纤维化的治疗有着良好的疗效,主要从抑制肝星状细胞的活性、抑制脂质细胞增殖、调节细胞周期、抑制细胞外基质的合成、抑制胶原合成及减少脂质过氧化损伤等方面达到治疗的目的。本文通过对粉防己碱及其配伍用药等治疗肝纤维化的机制进行综述,以期为进一步开发研究提供借鉴。

【关键词】 防己; 粉防己碱; 肝纤维化; 综述

【中图分类号】 R284 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.08.038

Research progress on the mechanism of tetrandrine in preventing and treating liver fibrosis NI Yao, LV Wenliang, LI Juanmei, et al. Department of Infection, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: LV Wenliang, E-mail: lvwenliang@sohu.com

【Abstract】 Stephaniae tetrandrae radix was first recorded in the “Shen Nong’s Materia Medica”, and it was classified as inferior. “Compendium of Materia Medica” wrote by Li Shizhen recorded that stephaniae tetrandrae radix had the function of expelling wind and alleviating pain, promoting diuresis and detumescence. The clinical findings, tetrandrine from stephaniae tetrandrae radix has a good effect on the treatment of hepatic fibrosis. Stephaniae tetrandrae radix achieves the purpose of treatment mainly from the inhibition of hepatic stellate cell activity, inhibition of the proliferation of fat-storing cells, regulation of cell cycle, inhibition of extracellular matrix synthesis, inhibition of collagen synthesis and reduction of lipid peroxidation injury. This article reviews the mechanism of tetrandrine and its compatibility in the treatment of hepatic fibrosis, so as to provide reference for further research and development.

【Key words】 Stephaniae tetrandrae radix; Tetrandrine; Liver fibrosis; Summarize

肝纤维化是指由各种致病因子导致肝内结缔组织异常增生,肝内弥漫性细胞外基质过度沉淀的病理过程。肝纤维化是慢性肝炎发展为肝硬化的必经环节,但通过有效地治疗可使肝纤维化的程度明显减轻甚至逆转肝纤维化。中医认为肝纤维化属于“胁痛”“黄疸”“积聚”等范畴,肝血瘀阻是其病理基础,正气不足和湿热疫毒侵袭是其两个主要病因。毒、瘀、痰、虚的病理因素相互影响滋生,形

成复杂的病理发展过程^[1]。研究表明,近年临床用药治疗肝纤维化中,使用最多的为补虚类药物,其次为活血类药物。所以在遵循中医辨证论治的基础上,在使用这两大类药物为基础的同时,加入一些已经被证实有抗肝纤维化作用的中药,则能更有效地防治肝纤维化这一病症。

肝纤维化多以湿热疫毒贯穿始终^[2],临床表现也多见湿热之象。中药防己,作为祛湿药的代表药之一,已被证实具有抗纤维化中重要的作用。防己在《本草纲目》中记载:“中风湿,不语拘挛,口目斜,泻血中湿热。”《本经》中记载:“风寒温虐,热气诸病,除邪,利大小便。”粉防己,又名汉防己,为防己科植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥根,味辛、苦,性寒,归膀胱、肺经,具有祛风止痛,利水消肿的功效^[3],主要用于风湿痹痛,水肿脚气,

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7172187)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院感染疾病科[倪瑶(硕士研究生)、吕文良、李娟梅],南区发热门诊(张婷婷)

作者简介:倪瑶(1993-),女,2016级在读硕士研究生。研究方向:中医内科,慢性肝病。E-mail:295947463@qq.com

通信作者:吕文良(1966-),博士,主任医师,博士生导师。研究方向:中医内科,慢性肝病。E-mail:lvwenliang@sohu.com

小便不利,湿疹疮毒。现代药理表明,粉防己具有抗菌、消炎、抗过敏、抗肝纤维化等作用^[4]。

粉防己中的化学成分比较复杂,主要含有生物碱、双黄酮类、糖类、挥发油等,现代药理学实验表明生物碱类成分为其主要药效成分。粉防己生物碱类成分为多种异喹啉生物碱,其中含量较高的有防己诺林碱、粉防己碱、二甲基粉防己碱、轮环藤酚碱以及小檗胺等,而防己诺林碱和粉防己碱为其主要活性成分^[5]。本文将粉防己碱(tetrandrine, Tes)(又称汉防己甲素分子式: $C_{38}H_{42}N_2O_6$)防治肝纤维化的既往研究综述如下。

1 Tet 单体抗肝纤维化研究

Tet 有着广泛的药理作用,其被证实具有抗风湿、降压、抗氧化、抗癌、抗菌、解热、镇痛、松弛肌肉等多种作用^[6-7],抗纤维化是其重要的药理作用^[8]。

1.1 对细胞的作用研究

1.1.1 对肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化作用的研究 HSC 的活化是导致肝纤维化的重要原因。Tet 抑制体外培养大鼠 HSC 活性可通过转化生长因子- β 信号来完成^[9]。观察低浓度 Tet 对培养的大鼠 HSC 活化和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)促活化作用的影响,并探讨该作用与 TGF- β 1 受体后信号通路的关系时,发现低浓度 Tet 不仅能抑制 HSC 的活化,还能同时抑制 TGF- β 1 的促活化作用,该作用与上调 Smad 7 的表达并抑制 TGF- β 1 的促活化作用有关^[10]。低浓度 Tet 显著抑制 TGF- β 1 对静止期的 HSC 的促活化作用,同时抑制活化 HSC 的维持作用,诱导培养活化的 HSC 活化逆转,其作用机制在不同活化状态的 HSC 中存在差异^[11]。吴晓宁^[12]报道 Tet 可通过阻断细胞膜电压依赖性钙通道,抑制钙离子内流,从而抑制 HSC 收缩,降低肝内阻力使门脉压力降低,从而达到抗肝纤维化的目的。

1.1.2 对储脂细胞影响的研究 Tet 可使纤维化肝脏中的储脂细胞减少,可抑制储脂细胞的增殖及转化。由于 Tet 可使纤维化肝脏中的胶原纤维、网状纤维的平均面积、储脂细胞、枯否氏细胞及其粗面内质网的平均面积减少,从而推测其抗肝纤维化作用可能与其对储脂细胞、枯否氏细胞的影响有关^[13]。王要军等^[14]探讨 Tet 防治肝纤维化的机理,用 CCl_4 诱导 SD 大鼠肝纤维化,观察不同实验组在不同阶段肝组织中结蛋白细胞及 IV 型胶原的变化,

用电镜观察储脂细胞的形态变化,发现 Tet 能有效地治疗肝纤维化,其机理在于抑制储脂细胞的增殖及转化,减少 IV 型胶原在肝组织中的沉积。

1.1.3 对细胞周期影响的研究 在静止期 HSC 中, Tet 通过抑制 CyclinD₁、上调 p21^{WAF1/Cip1} 和维持过氧化物酶体增生物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated peceptor, PPAR γ) 表达使 HSC 出现 G₀/G₁ 期停滞和 S 期向 G₂/M 期转换加速。赵宏贤等^[15]探讨 Tet 对 HSC 增殖的调控机制时,发现 Tet 通过抑制细胞周期素 CyclinD₁、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达,使细胞周期停滞于 G₀/G₁ 期,从而发挥抑制大鼠 HSC 增殖的作用。陈源文等^[16]观察 Tet 对大鼠静止期 HSC 细胞周期的影响及机制,发现 Tet 使 G₀/G₁ 期和 G₂/M 期细胞增多, S 期细胞数显著减少,抑制 TGF- β ₁ 介导的 G₀/G₁ 期细胞含量下调和 S 期细胞含量升高,上调 p21^{WAF1/Cip1} mRNA 表达,抑制 CyclinD₁, 从而维持 PPAR γ 蛋白在一定水平。

1.2 对细胞外基质、胶原蛋白、抗氧化作用的研究

1.2.1 对细胞外基质合成的抑制作用研究 Tet 可保护肝细胞,抑制细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成,具有防治实验性肝纤维化和肝硬化的作用^[17]。不同剂量的 Tet 对 CCl_4 肝纤维化大鼠治疗后证实,小剂量 Tet 通过降低单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)和 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -D-glucosidase, NAG)活性,从而抑制 ECM 的合成^[18]。用 Tet 治疗 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化,治疗组血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、MAO 均明显低于中毒组,ALT 在治疗 14 周后与正常组无差别,MAO 在实验各期与正常组无明显差异。而胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)治疗 8 周后明显高于中毒组,12 周后与正常组无明显差异。结果提示, Tet 对肝细胞有保护作用,可以抑制 ECM 的合成,这可能是防治肝纤维化的机理之一^[19]。

1.2.2 对胶原蛋白影响的研究 Tet 可使 I 型胶原、III 型胶原、肝脏总胶原合成减少,使 IV 型胶原沉积和结蛋白阳性细胞数减少。王志荣等^[20]探讨 Tet 对肝纤维化大鼠肝组织基因片段 c-fos 及 c-jun mRNA 表达的影响,发现 Tet 能有效地在转录及其上游水平抑制肝脏胶原合成,从而达到抗肝纤维化的效果。孙自勤等^[21]用 CCl_4 造成大鼠肝纤维化模型,用 Tet 进行抗肝纤维化治疗观察结果显示, Tet

对血清Ⅲ型前胶原与透明质酸、肝内炎症、肝胶原沉积、储脂细胞增殖与转化等有明显抑制作用,抗肝纤维化作用明显优于传统的药物秋水仙碱,比如 Tet 可抑制储脂细胞的增殖与转化,抑制肝胶原沉积,使胶原沉积和结蛋白阳性细胞数减少^[22]。临床研究显示^[23],肝硬化患者口服 Tet 150 mg/d,静脉色氨酸耐量试验在 3 个月后明显改善;血清Ⅲ型前胶原肽含量也在治疗 18 个月后明显下降,提示 Tet 对肝硬化患者具有改善肝功能和抗肝纤维化的作用。朱华斌等^[24]探讨 Tet 抗血吸虫病肝纤维化的作用,发现 Tet 可降低血吸虫病小鼠肝内Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白的含量,从而发挥抗肝纤维化的作用。何玉先等^[25]发现 Tet 能抑制 CCl₄所诱导的大鼠肝纤维化胶原蛋白合成的增加,并且可使肝脏总胶原、Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原均显著减少。Tet 可通过对钙离子的拮抗作用,抑制胶原酶的活性,减轻肝细胞内线粒体钙超载程度,阻断细胞膜电压依赖性钙通道,抑制钙离子内流,起到抗肝纤维化的作用。研究表明,胞浆内的 Ca²⁺可通过与其受体蛋白——钙调蛋白结合形成复合体,激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)二磷酸酶,降低细胞内 cAMP 的水平,从而抑制细胞内胶原基因的表达,同时抑制胶原酶的活性。

1.2.3 抗氧化作用研究 研究表明,氧自由基可以通过触发脂质过氧化反应导致肝细胞损伤,进而导致肝纤维化。而抗氧化剂则具有清除氧自由基的作用,从而保护肝细胞。所以,提高抗氧化剂含量、同时减轻氧自由基对肝细胞的破坏,是保护肝细胞、防治肝纤维化的重要途径。实验发现^[26],Tet 有降低肝组织、血清脂质过氧化物含量的作用,并且有减轻肝细胞变性、坏死和胶原纤维增生的作用。研究 Tet 对大鼠肝保护及抗氧化作用时,发现 Tet 对大鼠的肝损伤有明显的减轻作用,对过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、谷胱甘肽 S 移换酶(glutathione S-transferase, GST)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化指标有明显的改善作用,可有效清除超氧化物离子形成的自由基,可见, Tet 对大鼠肝保护和抗氧化作用显著,对肝纤维化也具有改善作用^[27]。研究探讨 Tet 对胆汁性肝纤维化的保护作用及其保护机理^[28],发现 Tet 对胆汁性肝纤维化有明显的保护作用,其保护机理可能与其钙拮抗和抗脂质过氧化

损伤作用有关,可明显减轻肝细胞内线粒体钙超载程度,同时能提高白蛋白(albumin, ALB)、SOD 水平,减少肝组织内丙二醛和血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)含量,对胆汁性肝纤维化有明显的肝细胞保护作用。

1.3 其他研究

进一步研究提示, Tet 除直接抑制细胞增殖、降低胶原合成外,还可通过抑制血小板衍生生长因子的促细胞增殖效应起到间接的抗纤维化作用^[29]。王晓峰等^[30]观察 Tet 对脂多糖刺激的大鼠 HSC 增殖及瘦素表达的影响,并观察Ⅰ型胶原表达的变化,发现 Tet 可能通过抑制 HSC 增殖和抑制瘦素的分泌发挥抗纤维化作用。朴东明^[31]观察 Tet 的抗肝纤维化作用,发现 Tet 有较好的抗肝细胞脂肪变性及抗肝纤维化的作用。吴国栋等^[32]发现 Tet 能减少胶原在肝脏内沉积,免疫荧光半定量分析提示 Tet 能使肝内Ⅰ型胶原含量显著减少,还在电镜观察下发现 Tet 组大鼠肝内有些纤维母细胞胞浆中出现髓鞘样结构及自噬体,说明 Tet 具有阻抑肝纤维化的作用,其作用机制可能与纤维母细胞的致细胞病变作用有关。边城等^[33]发现, Tet 可能通过钙拮抗作用升高血管内皮细胞的 Ca²⁺浓度,激活内皮型 NOS,保护肝细胞,促进抗肝纤维化的一氧化氮(nitric oxide, NO)合成和释放,提示增加一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性,促进 NO 合成和释放是 Tet 抗肝纤维化作用机制之一。张欣^[34]研究 Tet 对牛血清白蛋白致大鼠肝纤维化的治疗作用,结果显示,治疗后的 Tet 高剂量组大鼠血清学指标层黏连蛋白(laminin, LN)、血清 HA、Ⅲ型前胶原及Ⅳ型胶原水平均显著优于模型组;病理学结果显示, Tet 能显著减轻大鼠的肝细胞水肿、变性和坏死情况。金泉^[35]研究发现,高剂量 Tet 基于活化 NF- κ B 和磷酸化 TAK1/JNK/ERK 诱导 HSC 凋亡,从而逆转肝纤维化;低剂量 Tet 抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)刺激 HSC 的 NF- κ B 核转移和 TAK1/JNK 磷酸化,从而抑制 HSC 活化,可能经细胞凋亡非依赖途径。

2 Tet 与他药配伍抗肝纤维化研究

陈锡美等^[36]探讨联合应用 Tet 与甘草酸抗肝纤维化的分子生物学机制,研究发现联合应用 Tet 与甘草酸能够更有效地在转录及其上游水平抑制肝脏胶原合成,防治肝纤维化。

尤大钰等^[37]在研究维生素 E 和 Tet 联用防治大鼠肝纤维化的效应时发现 Tet 与维生素 E 联用可降低谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、HA、LN,减轻肝损伤和抑制肝纤维化形成,较维生素 E、Tet 单独应用为强。结论显示 Tet、维生素 E 两者联合应用能有效地保护肝组织细胞,防治肝纤维化的形成。

姬成伟^[38]用 CCl₄ 诱发大鼠肝纤维化,采用生物化学、放射免疫学、病理学、免疫组织化学技术检测相关指标,研究 Tet 及川芎嗪联用对大鼠肝纤维化的阻抑作用。结果发现 Tet 与川芎嗪联用后,对于实验研究中所涉及各项指标均优于单独用药组,实验说明 Tet 与川芎嗪联用时阻抑肝纤维化的作用明显优于单独用药。从结果来看,两药在联用时抗纤维化方面相互无影响,且各自独立发挥出作用。

3 汉防己复方制剂抗肝纤维化研究

复方汉防己是由汉防己、丹参、半枝莲、虎杖、黄芪等药物组成,具有活血化瘀、清热利湿、益气养血的功效,该药具有抗肝纤维化的作用,有抑制炎症、保护肝细胞、抗损伤等的作用。

研究复方汉防己抗肝纤维化的疗效并探讨其机制,观察它对 HA、肝组织纤维化及储脂细胞的影响,结果发现复方汉防己治疗组肝纤维化评分明显低于生理盐水对照组,血清 HA 及结蛋白阳性细胞数明显减少,抑制了储脂细胞的增殖,有良好的抗纤维化作用^[39]。冯玉佳等^[40]观察并比较复方汉防己和干扰素 γ 对肝星状细胞中转甲状腺素蛋白(transferrin, TTR)、间- α 胰蛋白酶抑制因子重链 H1(inter- α inhibitor H1, ITIH1)、 α -2 抗纤溶酶(serpin peptidase inhibitor clade F member 2, SERPINF2)的表达影响,发现复方汉防己可以抑制 HSC 增殖,上调 TTR、ITIH1、SERPINF2 蛋白及 mRNA 的表达,可能是该药抗肝纤维化的机制之一。

权源等^[41]观察中药复方汉防己冲剂对肝硬化门静脉血流量及食管静脉曲张(esophageal varices, EV)的影响,发现复方汉防己冲剂不仅有抗肝纤维化的作用,并有降低门静脉血流量、门脉高压及减轻 EV 的作用。权启镇等^[42]观察复方汉防己冲剂对 286 例患有急、慢性肝炎和肝硬化患者消炎、降酶及抗肝纤维化的疗效以及不良反应,发现治疗后患者临床症状 93.8% 消失,ALT(96.8%)、标准碳酸氢根(sodium bicarbonate, SB)(98.4%)降至正常,

ALB(66.8%)升高并接近正常,血清 HA 及Ⅲ型前胶原肽(procollagen-Ⅲ-peptide, PⅢP)含量明显降低,肝纤维程度明显减轻,证明复方汉防己冲剂对急、慢性肝炎早期肝硬化有很好消炎、降酶、抗肝纤维化及预防肝硬化发生、发展的作用。权源等^[41]观察研究 82 例肝硬化门脉高压并食管胃底静脉曲张出血或非出血者,并进行对照试验,实验组口服复方汉防己冲剂 6 个月,对照组口服肝太乐 6 个月后,患者外周血管(peripheral vessel, PV)血管直径、血流速度、血流量、EV 等均有显著改善,治疗效果优于西药。权华等^[43]应用复方汉防己冲剂治疗 58 例乙型肝炎肝硬化患者 3 个月,与对照组 28 例治疗后的肝、肾功能、血清 HA、PⅢP、HBV DNA 和肝组织病理学检查情况进行比较,发现复方汉防己冲剂治疗乙型肝炎肝硬化患者有很好的消炎降酶和抗肝纤维化作用。王要军等^[44]观察复方汉防己对培养的成纤维细胞表达细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素 6 受体 CD₁₂₆ 的影响,探讨其抗肝纤维化机制,结果提示复方汉防己能抑制人成纤维细胞 ICAM-1、CD₁₂₆ 的表达,可能因为抑制肝脏炎症从而防治肝纤维化。同时研究发现,复方汉防己能降低人胚肺成纤维细胞(human fetal lung fibroblast, HLF)层黏蛋白含量,增加死亡因子表达率,表明复方汉防己抗肝纤维化机制与抑制 HLF 的增殖、增加 HLF 凋亡、减少 ECM 的合成有关^[45]。

4 结语与展望

Tet 对肝纤维化的防治作用已为众多的实验和临床证实,有望被开发研制为不同制剂,而广泛应用于临床,成为抗肝纤维化的新药之一。无论是动物实验还是临床实验,都证实 Tet 对肝纤维化具有良好的疗效,主要从抑制 HSC 的活性、调节细胞周期、抑制储脂细胞增殖及抑制细胞外基质的合成、抑制胶原合成、减少脂质过氧化损伤等方面达到治疗的目的。对 Tet 的既往研究虽多,但近年来临床对 Tet 的关注度却越来越少,即使 Tet 对肝纤维化的防治作用效果良好,却没有发挥出其重要的临床价值。本文主要探讨 Tet 对肝纤维化的可能作用机制,可为新药的开发以及临床的用药提供新的指导,并为临床应用提供更为丰富坚实的理论基础。虽然临床上报道的 Tet 的联合用药及复方汉防己制剂的效果一般优于 Tet 的单独使用,但是其研究报

告明显不及 Tet 对肝纤维化的研究丰富,甚至缺乏粉防己抗肝纤维化的研究报道。所以今后可多探讨粉防己、复方汉防己制剂及 Tet 联合用药的抗肝纤维化机制,明确用药的合理剂量,明确在中医辨证论治指导下粉防己、复方制剂及 Tet 联合用药中的必要性和重要性。

总之,肝纤维化的发生机制十分复杂,深入对肝纤维化病因病机、治疗方法的研究对提高中医药抗肝纤维化的疗效是很有必要的。应进一步加强对中药有效成分的选择、分离和提取,结合中医基础理论与临床特点,从基因水平和细胞因子的变化来阐明中药的作用机制。相信从细胞和分子水平来开展前瞻性的临床和实验研究,并加强药理、药效的研究,必将开发出更多理想的、高效的、低毒的、能广泛用于临床的抗肝纤维化中药,取得中医药抗肝纤维化治疗的突破性进展。

参 考 文 献

- [1] 刘鸣吴,薛博瑜. 近 5 年来肝纤维化中医证治用药规律的文獻研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18): 279-282.
- [2] 雷黄伟,雷杰,张少红,等. 从“湿热疫毒”角度浅谈肝纤维化的病因病机[J]. 光明中医,2015,30(2): 256-258.
- [3] 高学敏. 中药学[M]. 7 版. 北京:中国中医药出版社,2005: 502.
- [4] 范列英,孔宪涛,高春芳. 汉防己甲素对大鼠肝细胞,贮脂细胞 DNA 及胶原合成的影响[J]. 中华消化杂志,1994,14(5): 281-283.
- [5] 康廷国. 中药鉴定学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003: 105-107.
- [6] 胡世林. 防己的本草考证[J]. 现代药物与临床,2009,24(5): 286-288.
- [7] Chen J, Liu J, Wang T, et al. The relaxation mechanisms of tetrandrine on the rabbit corpus cavernosum tissue in vitro[J]. Natural product research,2009,23(2): 112-121.
- [8] Li D G, Lu H M, Chen Y W. Progress in studies of tetrandrine against hepatofibrosis[J]. World journal of gastroenterology, 1998,4(5): 377-379.
- [9] Chen Y W, Wu J X, Li D G, et al. Tetrandrine inhibits activation of rat hepatic stellate cells in vitro via transforming growth factor-beta signaling[J]. World journal of gastroenterology, 2005,11(19): 2922-2926.
- [10] 陈源文,李定国,吴建新,等. 粉防己碱上调 Smad7 表达抑制大鼠肝星状细胞活化[J]. 中国药理学通报,2005,21(5): 563-567.
- [11] 陈源文,陈颖伟,吴建新,等. 粉防己碱对肝星状细胞转化生长因子- β 1 反应性影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2008,17(10): 794-797.
- [12] 吴晓宁. 汉防己甲素、心得安及二者联合应用降低大鼠门脉高压的作用[D]. 太原:山西医科大学,2006.
- [13] 王伯祥,张赤志,聂广. 肝胆病中西医结合诊疗学[M]. 北京:中国中医药出版社,2000:571-574.
- [14] 王要军,孙自勤,权启镇,等. 汉防己甲素对实验性大鼠肝纤维化Ⅳ型胶原及储脂细胞的影响[J]. 新消化病学杂志,1994,2(2): 78-79.
- [15] 赵宏贤,陈霞,郭勇,等. 粉防己碱对大鼠肝星状细胞增殖及细胞周期素 D1,增殖细胞核抗原表达的调控[J]. 时珍国医国药,2008,19(1): 108-110.
- [16] 陈源文,徐雷鸣,董国芳,等. 粉防己碱对大鼠静止期肝星状细胞细胞周期的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2009,18(9): 800-803.
- [17] 陈颖伟,卫新革,展玉涛,等. 大黄与粉防己碱抗实验性肝纤维化的对照研究[J]. 中华消化杂志,2003,23(8): 476-479.
- [18] 李定国,刘玉兰,陆汉明,等. 汉防己甲素对肝纤维化大鼠线粒体的影响[J]. 中华消化杂志,1994,14(6): 339-342.
- [19] 王要军,孙自勤,权启镇,等. 汉防己甲素对肝细胞的保护作用[J]. 实用医药杂志,1995,(4): 215-216.
- [20] 王志荣,陈锡美,李定国,等. 粉防己碱抑制肝纤维化大鼠肝组织 c-fos 和 c-jun mRNA 表达[J]. 上海医学,2003,26(5): 332-334.
- [21] 孙自勤,王要军,权启镇,等. 汉防己甲素与秋水仙碱抗肝纤维化作用的比较[J]. 中国药理学通报,1996,21(4): 345-347.
- [22] 王要军,权启镇,孙自勤,等. 复方汉防己治疗实验性肝纤维化的机制探讨[J]. 中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(3): 151-152.
- [23] 李定国,夏维新,陆汉明,等. 血清Ⅲ型前胶原肽在钙通道阻滞剂治疗肝纤维化中的意义[J]. 中华内科杂志,1990,29(8): 453-456.
- [24] 朱华斌,贺永文. 汉防己甲素抗血吸虫病小鼠肝纤维化实验研究[J]. 中国寄生虫病防治杂志,2005,18(2): 134-135.
- [25] 何玉先,徐克沂,张启云,等. 汉防己甲素对大鼠实验性肝纤维化胶原蛋白合成的抑制作用[J]. 中国中药杂志,1996,21(3): 177-179.
- [26] 王要军,孙自勤,权启镇,等. 汉防己甲素对脂质过氧化肝损伤的保护作用[J]. 中国冶金工业医学杂志,1996,13(5): 259-261.
- [27] 蔡常军. 汉防己甲素对大鼠肝保护和抗氧化作用的实验研究[J]. 抗感染药学,2014,11(4): 305-308.
- [28] 张永刚,迟彦邦,杨彤瀚. 粉防己碱对胆汁性肝纤维化保护作用的实验研究[J]. 中华肝胆外科杂志,1999,5(5): 317-320.
- [29] 田宇彬,刘思良,李定国,等. 汉防己甲素对血小板衍生生长因子促细胞增殖效应的阻断作用[J]. 中华医学杂志,1997,77(1): 50-53.
- [30] 王晓峰,董培红,陈威,等. 汉防己甲素对脂多糖刺激的大鼠肝星状细胞增殖的影响[J]. 现代实用医学,2006,18(7): 452-454.
- [31] 朴东明. 汉防己甲素抗肝纤维化的形态计量学研究[J]. 延边大学医学学报,2000,23(1): 27-29.
- [32] 吴国栋,罗端德. 汉防己甲素抑制大鼠肝纤维化的实验研究

- [J]. 中西医结合肝病杂志,2002,12(4): 228-230.
- [33] 边城,庞统英,戴素美,等. 汉防己甲素抗肝纤维化作用研究[J]. 山东医药,2004,44(34): 24-25.
- [34] 张欣. 汉防己碱对牛血清白蛋白致大鼠肝纤维化的治疗作用[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(2): 29-33.
- [35] 金泉. 基于 TAK1-MAPK 及 NF- κ B 信号通路粉防己碱干预肝纤维化及隐丹参酮改善暴发性肝衰竭作用机制研究[D]. 延吉:延边大学,2015.
- [36] 陈锡美,王志荣,李定国,等. 联合应用粉防己碱与甘草酸抗肝纤维化分子生物学机制研究[J]. 同济大学学报:医学版,2002,23(2): 82-85.
- [37] 尤大钰,姜藻,展玉涛. 维生素 E 和汉防己甲素防治肝纤维化的实验研究[J]. 南京铁道医学院学报,1997,16(4): 234-236.
- [38] 姬成伟. 汉防己甲素及川芎嗪联用抑制大鼠肝纤维化作用[D]. 太原:山西医科大学,2002.
- [39] 王要军,权启镇,孙自勤,等. 复方汉防己治疗实验性肝纤维化的机制探讨[J]. 中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(3): 151-152.
- [40] 冯玉佳,王要军,张福成,等. 复方汉防己对肝星状细胞的增殖和 TTR,ITIH1,SERPINF2 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(19): 3338-3342.
- [41] 权源,权启镇,江学良,等. 复方汉防己冲剂对肝硬化门静脉血流量的影响[J]. 实用医药杂志,2007,24(4): 396-397.
- [42] 权启镇,权华,权源,等. 复方汉防己冲剂对慢性肝病的疗效[J]. 实用医药杂志,2006,23(12): 1423-1425.
- [43] 权华,权启镇,权源,等. 复方汉防己冲剂治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2010,13(4): 284-285.
- [44] 王要军,孙自勤,权启镇,等. 复方汉防己对人成纤维细胞 ICAM-1 及 CD126 表达的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2000,3(2): 180-181.
- [45] 王要军,权启镇,孙自勤,等. 复方汉防己对人成纤维细胞增殖和凋亡及层粘蛋白合成的影响[J]. 德国医学,2000,17(1): 27-29.
- (收稿日期: 2016-12-05)
(本文编辑: 董历华)