

# 拆方益肝康的两种药物血清对 HSC 活化增殖的影响

房红梅, 姚希贤, 姚金峰, 王军民

房红梅, 姚希贤, 姚金峰, 王军民, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

房红梅, 女, 1972-12-12 生, 河北省石家庄市人, 主治医师, 2004 年获河北医科大学消化内科学博士学位, 主要从事慢性肝病方面的研究。

河北省中医管理局资助项目, No. 200335

通讯作者: 姚希贤, 050000, 河北省石家庄市和平西路 215 号, 河北医科大学第二医院消化内科. yaoxixian@163.com

电话: 0311-7814356

收稿日期: 2005-07-15 接受日期: 2005-07-30

## Seropharmacological effects of *Yigankang* and its separated recipe on activation and proliferation of hepatic stellate cells

Hong-Mei Fang, Xi-Xian Yao, Jin-Feng Yao, Jun-Min Wang

Hong-Mei Fang, Xi-Xian Yao, Jin-Feng Yao, Jun-Min Wang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by Hebei administration for traditional Chinese medicine, No. 200335

Correspondence to: Xi-Xian Yao, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. yaoxixian@163.com

Received: 2005-07-15 Accepted: 2005-07-30

### Abstract

**AIM:** To investigate the seropharmacological effects of *Yigankang* and its separated recipe (SR) on the activation and proliferation of hepatic stellate cells (HSCs), and to explore the antifibrotic mechanism of *Yigankang*.

**METHODS:** Normal rats and rats with CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis were given *Yigankang* and its separated recipe (containing radix salviae miltiorrhizae, astragalus and angelica sinensis) to prepare the medicated serums. After incubation with the serums, the proliferation of HSCs was measured by H<sup>3</sup>-TdR incorporation, and the expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) was detected by immunocytochemistry.

**RESULTS:** Both kinds of medicated serums from normal rats and rats with liver fibrosis had inhibitory effects on <sup>3</sup>H-TdR incorporation and  $\alpha$ -SMA expression. In group A (medicated serum from normal rats), 50 mL/L medicated serum had no significant inhibition on the proliferation of HSCs as compared with the control serum ( $P>0.05$ ), while 100 and 200 mL/L ones had (SR: 14.48%, 25.95% vs 0, *Yigankang*: 16.66%, 23.77% vs 0,  $P<0.01$ ). The expres-

sion of  $\alpha$ -SMA was markedly lower in SR and *Yigankang* group than that in the control group (optical density:  $0.048 \pm 0.001$ ,  $0.042 \pm 0.002$  vs  $0.061 \pm 0.004$ , both  $P<0.01$ ). In group B (medicated serum from rats with liver fibrosis), the serum at the concentrations of 50, 100 and 200 mL/L inhibited the proliferation of HSCs significantly (SR: 7.44%, 16.80%, 30.01% vs 0, *Yigankang*: 8.02%, 18.36%, 29.53% vs 0,  $P<0.01$ ). The level of  $\alpha$ -SMA expression was obviously lower in SR and *Yigankang* group than that in the control group (optical density:  $0.044 \pm 0.002$ ,  $0.038 \pm 0.001$  vs  $0.065 \pm 0.002$ , both  $P<0.01$ ). SR and *Yigankang* at the same concentration had the same inhibition on <sup>3</sup>H-TdR incorporation ( $P>0.05$ ), but for the expression of  $\alpha$ -SMA, *Yigankang* had a stronger inhibitory effect ( $P<0.05$ ). The inhibitions of <sup>3</sup>H-TdR incorporation and  $\alpha$ -SMA expression were more evident in group B than those in group A ( $P<0.05$ ).

**CONCLUSION:** *Yigankang* and its separated recipe can inhibit the proliferation and activation of HSCs. *Yigankang* is superior to its separated recipe and the medicated serum from rats with liver fibrosis is superior to that from normal rats.

**Key Words:** *Yigankang*; Hepatic fibrosis; Hepatic stellate cell;  $\alpha$ -smooth muscle actin

Fang HM, Yao XX, Yao JF, Wang JM. Seropharmacological effects of *Yigankang* and its separated recipe on activation and proliferation of hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(16):1970-1973

### 摘要

**目的:** 探讨中药复方益肝康抗肝纤维化的作用机制及药效学配伍意义。

**方法:** 分别给正常大鼠及 CCl<sub>4</sub> 造模肝纤维化大鼠灌服益肝康及其拆方—丹参小复方(丹参、黄芪、归尾), 提取药物血清, 温育体外培养的肝星状细胞。<sup>3</sup>H-TdR 掺入法测定细胞增殖, 免疫细胞化学法检测  $\alpha$ -SMA 表达。

**结果:** 两种方法制备的益肝康及丹参小复方药物血清对 HSC 的 <sup>3</sup>H-TdR 掺入及  $\alpha$ -SMA 表达均有抑制作用。A 组(正常大鼠药物血清)中, 益肝康及丹参小复方药物血清 50 mL/L 浓度组对 <sup>3</sup>H-TdR 掺入抑制作用与对照组相比无显著性差异( $P>0.05$ ), 而 100、200 mL/L 浓

度组均具有显著性差异(拆方:14.48%, 25.95% vs 0, 全方:16.66%, 23.77% vs 0,  $P<0.01$ );全方与拆方各浓度组对 $\alpha$ -SMA表达的抑制作用与对照组相比均有显著性差异(吸光度:0.042 $\pm$ 0.002, 0.048 $\pm$ 0.001 vs 0.061 $\pm$ 0.004,  $P<0.01$ ).B组(肝纤维化大鼠药物血清)中:50、100、200 mL/L 益肝康及丹参小复方药物血清组对 $^3\text{H}$ -TdR 掺入(全方:8.02%, 18.36%, 29.53% vs 0, 拆方:7.44%, 16.80%, 30.01% vs 0, 均  $P<0.01$ )及 $\alpha$ -SMA 表达抑制作用与对照组相比均具有显著性差异(吸光度:0.038 $\pm$ 0.001, 0.044 $\pm$ 0.002 vs 0.065 $\pm$ 0.002, 均  $P<0.01$ ).相应浓度的全方与拆方药物血清之间对 $^3\text{H}$ -TdR 掺入抑制率无显著性差异( $P>0.05$ ),对 $\alpha$ -SMA 表达的抑制作用全方优于拆方( $P<0.05$ ).肝纤维化大鼠药物血清对 $^3\text{H}$ -TdR 掺入及 $\alpha$ -SMA 表达抑制作用优于正常大鼠药物血清( $P<0.05$ ).

**结论:** 益肝康及丹参小复方可抑制肝星状细胞活化增殖,全方作用优于拆方,肝纤维化大鼠药物血清作用优于正常大鼠药物血清.

**关键词:** 益肝康; 肝纤维化; 肝星状细胞;  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白

房红梅,姚希贤,姚金峰,王军民.拆方益肝康的两种药物血清对HSC活化增殖的影响.世界华人消化杂志 2005;13(16):1970-1973  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1970.asp>

## 0 引言

以丹参等活血化瘀中药为主组方的益肝康临床与实验研究具有较好抗肝纤维化作用<sup>[1-12]</sup>.为了进一步了解该方的抗肝纤维化作用机制,并观察药物分别与生理、病理机体相互作用的不同,我们采用对比血清药理学方法,即分别提取正常大鼠和CCl<sub>4</sub>造模肝纤维化大鼠益肝康及其拆方—丹参小复方(丹参、黄芪、归尾)的药物血清,作用于体外培养的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC),探讨该方对HSC活化增殖的影响,并籍药物血清体外实验尽量准确再现在体药物分别与正常及病态机体相互作用的过程.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康雄性SD大鼠,清洁级,体质量300-400 g,购自河北医科大学实验动物中心.益肝康山丹参、黄芪、归尾、赤芍等组成,丹参小复方山丹参、黄芪、归尾三味药组成,拆方组中药物用量与全方组单味药用量一致,本室自行制备成浓缩水煎剂灌胃液,每毫升含生药0.72 g. HSC株CFSC由美国Greenwell教授建株并惠赠,表型为活化的HSC.兔抗鼠 $\alpha$ -SMA多克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司, $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶核苷酸( $^3\text{H}$ -TdR)购自中国原子能科学研究院,SP试剂盒、DAB试剂盒购自北京中山生物技术公司,RPMI 1640培养基购自美国Gibco公司,胎牛

血清购自杭州四季青生物制品公司,胰蛋白酶购自华美生物工程公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 药物血清制备** 雄性SD大鼠96只,随机分为甲组(正常大鼠药物血清组)和乙组(肝纤维化大鼠药物血清组),每组48只,乙组大鼠给予400 mL/L CCl<sub>4</sub>纯制花生油溶液 sc,首剂4 mL/kg,以后改为2 mL/kg,2次/wk,共9 wk;甲组大鼠给予纯制花生油 sc,剂量及时间同乙组.9 wk后各组随即抽取3只大鼠,取肝组织进行HE染色,鉴定造模成功后将两组大鼠各随机分为3小组,每组15只,甲<sub>1</sub>/乙<sub>1</sub>:对照组,甲<sub>2</sub>/乙<sub>2</sub>:丹参小复方组,甲<sub>3</sub>/乙<sub>3</sub>:益肝康组,药物组按成人每kg体质量10倍用量灌服益肝康/丹参小复方水煎剂(13.32 g/kg),分2次灌服,连续5 d,对照组灌以生理盐水.第6 d按常规量再灌胃一次,1 h后,下腔静脉取血,静置3 h,3 000 r/min低温离心20 min,分离血清,56℃灭活30 min,过滤除菌,加入RPMI-1640培养液,分别配制成50、100及200 mL/L药物/对照血清的培养基.

**1.2.2 体外实验** 实验分组 A组:正常大鼠药物血清组, B组:肝纤维化大鼠药物血清组, 每组各再分为3小组, A<sub>1</sub>/B<sub>1</sub>:对照组, A<sub>2</sub>/B<sub>2</sub>:丹参小复方组, A<sub>3</sub>/B<sub>3</sub>:益肝康组, 每小组6复孔或6张爬片. HSC增殖检测:采用 $^3\text{H}$ -TdR掺入法.将HSC以每孔 $6.0 \times 10^3$ 的密度接种于96孔培养板,培养箱中孵育长至亚单层,换无血清的RPMI-1640继续培养24 h,使细胞基本同步化于G<sub>0</sub>期;分别添加50、100及200 mL/L的正常及肝纤维化大鼠益肝康/拆方药物血清,每组6复孔,温育6 h后,每孔加入0.3  $\mu\text{Ci}$ 的 $^3\text{H}$ -TdR,继续温育18 h;2.5 g/L胰蛋白酶消化,将细胞抽滤到玻璃纤维纸上,蒸馏水洗涤抽滤数次,60℃烘干,置于闪烁杯中,加入5 mL闪烁液,于液体闪烁记数仪上测定样品放射性(cpm).  $\alpha$ -SMA表达检测:采用免疫细胞化学法.以 $2.0 \times 10^7$ /L的密度接种1.5 mL制备细胞爬片,长至亚单层,进行同步化处理,给予100 mL/L正常及肝纤维化大鼠益肝康/拆方药物血清,温育24 h;收集爬片,SP法检测 $\alpha$ -SMA表达;以PBS代替一抗作为阴性对照;棕黄色为阳性染色,经IMS-2000病理分析仪分析阳性细胞数及吸光度.上述实验均重复6次.

**统计学处理** 实验数据以均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示,组间比较采用单因素方差分析,应用最小显著差法(LSD)进行两两比较.所有资料均用计算机统计软件SPSS11.5进行统计分析,以 $P<0.05$ 为显著性差异.

## 2 结果

**2.1 对HSC增殖的影响** 两种方法制备的益肝康及丹

表1 益肝康及丹参小复方药物血清对 HSC 增殖的影响

组别	cpm	抑制率(%)	组别	cpm	抑制率(%)
A <sub>1</sub> (50 mL/L)	38 411.50 ± 1 024.39		B <sub>1</sub> (50 mL/L)	39 969.00 ± 965.73	
A <sub>2</sub> (50 mL/L)	38 024.74 ± 1 142.13	1.01	B <sub>2</sub> (50 mL/L)	36 993.97 ± 1 100.52 <sup>b</sup>	7.44
A <sub>3</sub> (50 mL/L)	37 485.07 ± 822.17	2.41	B <sub>3</sub> (50 mL/L)	36 764.59 ± 1 102.87 <sup>b</sup>	8.02
A <sub>1</sub> (100 mL/L)	40 823.00 ± 1 287.63		B <sub>1</sub> (100 mL/L)	41 580.18 ± 1 082.10	
A <sub>2</sub> (100 mL/L)	34 912.53 ± 1 097.50 <sup>b</sup>	14.48	B <sub>2</sub> (100 mL/L)	34 594.12 ± 990.27 <sup>b</sup>	16.80
A <sub>3</sub> (100 mL/L)	34 020.40 ± 1 523.11 <sup>b</sup>	16.66	B <sub>3</sub> (100 mL/L)	33 946.74 ± 1 248.06 <sup>b</sup>	18.36
A <sub>1</sub> (200 mL/L)	43 288.17 ± 1 203.25		B <sub>1</sub> (200 mL/L)	44 002.08 ± 1 218.46	
A <sub>2</sub> (200 mL/L)	32 053.36 ± 997.26 <sup>b</sup>	25.95	B <sub>2</sub> (200 mL/L)	30 796.29 ± 1 085.38 <sup>b</sup>	30.01
A <sub>3</sub> (200 mL/L)	32 996.75 ± 718.32 <sup>b</sup>	23.77	B <sub>3</sub> (200 mL/L)	31 008.83 ± 1 080.05 <sup>b</sup>	29.53

<sup>b</sup>P<0.01 vs对照组(A<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>).

参小复方药物血清对HSC的<sup>3</sup>H-TdR掺入均有抑制作用。A组(正常大鼠药物血清)中, 益肝康及丹参小复方药物血清50 mL/L浓度组对<sup>3</sup>H-TdR掺入抑制作用与对照组相比无显著性差异(P>0.05), 而100、200 mL/L浓度组均具有显著性差异(P<0.01); B组(肝纤维化大鼠药物血清)中: 各浓度益肝康及丹参小复方药物血清组与对照组相比均具有显著性差异(P<0.01). 相应浓度的全方与拆方药物血清之间对<sup>3</sup>H-TdR掺入抑制率无显著性差异(P>0.05). 肝纤维化大鼠药物血清对<sup>3</sup>H-TdR掺入抑制作用优于正常大鼠药物血清(P<0.05)(表1).

2.2 对 $\alpha$ -SMA表达的影响 经图像分析, 100 mL/L益肝康及丹参小复方两种大鼠药物血清干预后, 阳性细胞数及棕色吸光度均较对照组显著减少(P<0.01); 全方药物血清对 $\alpha$ -SMA表达的抑制作用强于拆方药物血清(P<0.05); 肝纤维化大鼠药物血清对HSC活化的抑制作用优于正常大鼠药物血清(P<0.05)(表2).

表2 益肝康及丹参小复方药物血清对 HSC $\alpha$ -SMA 表达的影响

组别	阳性细胞数(%)	吸光度
A <sub>1</sub> (100 mL/L)	68.39 ± 8.97	0.061 ± 0.004
A <sub>2</sub> (100 mL/L)	52.06 ± 5.69 <sup>a</sup>	0.048 ± 0.001 <sup>b</sup>
A <sub>3</sub> (100 mL/L)	45.83 ± 5.43 <sup>ab</sup>	0.042 ± 0.002 <sup>ab</sup>
B <sub>1</sub> (100 mL/L)	72.65 ± 8.01	0.065 ± 0.002
B <sub>2</sub> (100 mL/L)	48.67 ± 7.39 <sup>b</sup>	0.044 ± 0.002 <sup>b</sup>
B <sub>3</sub> (100 mL/L)	40.97 ± 6.25 <sup>ab</sup>	0.038 ± 0.001 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs丹参小复方组(A<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>); <sup>b</sup>P<0.01 vs对照组(A<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>).

### 3 讨论

肝纤维化是所有慢性肝炎(病)进展成肝硬化的共同病理基础与必经阶段, 是影响慢性肝炎(病)预后的重要环节<sup>[13-15]</sup>. 近年来国内外取得广泛共识, HSC是肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要来

源, 是肝纤维化形成的细胞学基础<sup>[16-18]</sup>. 肝脏受到肝炎等急、慢性损伤后, HSC在某些激动因子作用下, 形态与功能表型发生改变, 其中又以细胞增殖、 $\alpha$ -SMA表达及ECM合成增加为最显著的活化特征<sup>[19-22]</sup>. 因此抑制HSC活化、增殖, 促进胶原降解则成为阻止并逆转肝纤维化的主要途径.

随肝纤维化发生机制的逐渐阐明, 使本病的预防、治疗甚至逆转成为可能. 但迄今现代医学对之尚无良好治疗方法, 而以丹参等活血化瘀为主中药以其良好的防治效果及低毒性反应展现出广阔前景<sup>[23-30]</sup>. 肝纤维化属中医“胁痛”、“癥积”、“血瘀”范畴, 血液淤滞是本病主要病机特点, 治疗应以活血化瘀为主, 益气健脾为辅. 中药复方“益肝康”(前身为“益肝冲剂”, 于80年代投产并应用于临床, “益肝康”为研制者对该方进一步研究改进而成)系重用丹参, 辅以当归、赤芍等活血化瘀, 并用黄芪、白术等益气健脾而成. 为明确有效方剂“益肝康”抗肝纤维化的作用机制, 得到专一性更强、疗效更为显著的新药, 我们长期以来围绕肝纤维化的主要病理环节对该复方有关单味药、拆方小复方及全方进行了大量临床与实验研究, 结果表明, 该药具有消除症状, 改善肝功能, 减少胶原沉积作用. 可抑制HSC活化、增殖, 促进HSC凋亡, 并有抗脂质过氧化, 保护受损肝细胞及线粒体等细胞器功能, 且无明显毒副作用<sup>[1-12]</sup>.

中医中药抗肝纤维化研究业已取得可喜成果, 但中药作用机制及有效物质的研究一直是中药新药开发的热点和难点<sup>[31-34]</sup>. 1984年“血清药理学”的提出为科学阐明中药的作用机制提供了新的研究方法. 但目前多数文献报道含药血清均来自于正常动物, 而药理作用是药物与机体相互作用的结果, 因而不同生理病理状态机体对药物的代谢产物、诱生的有效成分以及血清中的药物浓度也会不同. 为此, 本研究分别提取正常和CCl<sub>4</sub>造模肝纤维化大鼠药物血清进行体外

HSC培养, 观察其对肝纤维化形成过程中两个重要靶点—HSC增殖及 $\alpha$ -SMA表达的影响, 结果表明益肝康及丹参小复方两种大鼠药物血清均对HSC增殖活化具有明显抑制作用, 其中肝纤维化大鼠药物血清作用优于正常大鼠药物血清. 分析原因, 是否与肝纤维化大鼠肝功能下降, 对药物的转化、代谢能力降低, 从而导致病态机体内药物有效成分浓度提高, 作用时间延长, 使抗肝纤维化作用增强有关? 亦或中医辨证论治的特点使得该方对肝纤维化病态机体更具针对性, 疗效更明显. 血清药理学的出现为科学阐明中药复方的有效成份及作用机制提供了一种有力的工具, 但作为一种新兴的实验方法, 在技术上还需要进一步探讨、规范和完善.

肝纤维化的形成与发展是极为复杂的过程, 益肝康及丹参小复方系从整体出发, 具有多成分与多层次、多靶点的药理学作用, 可能是其优势的重要特点之一. 本实验结果表明益肝康及其拆方药物血清具有显著的抗肝纤维化作用, 其中丹参小复方对HSC增殖的抑制作用与全方相比无显著差异, 可能系全方中抑制HSC增殖的主要成分. 而全方组对HSC活化具有更为显著的抑制作用, 可能与药物君臣佐使科学配伍后的相辅相成作用使抗肝纤维化有效成分增加有关, 充分体现了根据中医基础理论益肝康全方配伍组合的优势.

#### 4 参考文献

- 1 姚希贤, 唐有为, 姚冬梅, 修贺明. 益肝煎剂对实验性肝纤维化大鼠I, III型胶原蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2001;9:263-267
- 2 Yao XX, Tang YW, Yao DM, Xiu HM. Effects of Yigan Decoction on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:511-514
- 3 姚希贤, 姚欣, 修贺明, 孙泽明, 宋梅, 冯丽英. “益肝浓缩煎剂”等活血化痰药抗大鼠肝纤维化作用实验研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2001;10:217-222
- 4 Yao XX, Cui DL, Sun YF, Feng LY, Sun ZM, Song M. Study on the anti-liver fibrosis effect of benefit liver granule and its mechanism in rats. *Chine J Integ Traditional West Med* 2002;8:118-121
- 5 蒋树林, 姚希贤, 孙泽明, 宋梅, 杨林, 杨川杰, 姚冬梅, 吕涛. 活血化痰中药对大鼠纤维化肝间质胶原的抑制作用. 中华实用医学 2002;4:10-13
- 6 唐有为, 姚希贤, 姚洪森, 修贺明. 益肝煎剂对实验性肝纤维化大鼠I, IV型胶原蛋白表达的影响. 中国消化病学杂志 2002;3:16-19
- 7 崔东来, 姚希贤, 姚金锋, 郭显. 丹参抗大鼠肝纤维化作用与机制研究. 中华临床医药杂志 2002;3:5-7
- 8 姚欣, 姚希贤, 姚金锋, 冯丽英, 冯志杰. “益肝浓缩煎剂”对实验性大鼠肝纤维化防治作用的研究. 河北医科大学学报 2002;23:202-204
- 9 姚欣, 姚希贤, 修贺明, 高若萍, 张玉琢. 活血化痰中药益肝浓缩煎剂对大鼠肝纤维化的作用. 世界华人消化杂志 2002;10:544-548
- 10 唐有为, 姚希贤, 姚洪森. 益肝康对实验性肝纤维化大鼠肝细胞的保护作用及超微结构观察. 中国中西医结合消化杂志 2002;10:76-78

- 11 蒋树林, 李校夫, 姚希贤. 益肝康对大鼠肝纤维化的防治作用. 中国全科医学 2002;5:525-527
- 12 房红梅, 姚冬梅, 姚希贤, 王大铁. 益肝煎的药物血清对大鼠HSCs增殖及PDGF基因表达的影响. 第三军医大学学报 2004;26:611-613
- 13 Vincent KJ, Jones E, Arthur MJ, Vincent KJ, Jones E, Arthur MJ, Smart DE, Trim J, Wright MC, Mann DA. Regulation of  $\epsilon$ -box DNA binding during in vivo and in vitro activation of rat and human hepatic stellate cells. *Gut* 2001;49:713-719
- 14 Weiskirchen R, Kneifel J, Weiskirchen S, van de Leur E, Kunz D, Gressner AM. Comparative evaluation of gene delivery devices in primary culture of rat hepatic stellate cells and rat myofibroblasts. *BMC Cell Biol* 2000;1:4
- 15 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis: an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-2250
- 16 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001;48:548-557
- 17 Fisher R, Schmitt M, Bode JG, Haussinger D. Expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and apoptosis induction in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2001;120:1212-1226
- 18 Nagler A, Pines M, Abadi U, Pappo O, Zeira M, Rabbani E, Engelhardt D, Ohana M, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Ilan Y. Oral tolerization ameliorates liver disorders associated with chronic graft versus host disease in mice. *Hepatology* 2000;31:641-648
- 19 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384
- 20 Okuyama H, Shimahara Y, Kawada N. The hepatic stellate cell in the post-genomic era. *Histol Histopathol* 2002;17:487-495
- 21 Kinnman N, Gorla O, Wendum D, Gendron MC, Rey C, Poupon R, Housset C. Hepatic stellate cell proliferation is an early platelet-derived growth factor-mediated cellular event in rat cholestatic liver injury. *Lab Invest* 2001;81:1709-1716
- 22 王宝恩, 贾继东. 肝纤维化的发生机制. 见: 姚希贤. 临床消化病学. 第1版. 天津: 天津科学技术出版社, 1999:995-1000
- 23 申凤俊, 唐淑珍, 阴赫宏, 王平, 马雪梅, 李佳, 张岩, 马红, 贾继东, 王宝恩. 中药复方861对肝星状细胞增殖和胶原合成的影响. 临床和实验医学杂志 2003;2:145-148
- 24 杨玲, 张亦志, 朱清静, 明安萍. 抗肝纤维化颗粒对血小板源生长因子诱导的肝星状细胞增殖的影响. 中国中西医结合消化杂志 2004;12:80-82
- 25 赵稳兴, 梁崇礼, 庞荣清, 赵彬, 陈志龙. 蜂胶乙醇提取物降低肝星状细胞活化、增殖和胶原合成. 肝胆 2003;8:34-35
- 26 李延昌, 孙玉凤, 冯志杰, 宋梅, 孙泽明. 赤芍抗肝纤维化的实验研究. 中国中西医结合杂志 2003;23:767-768
- 27 林红, 傅宝玉, 王炳元, 傅佩斯, 李宇玲, 崔巍. 抗纤维化I号对乙酰氨基酚肝星状细胞增殖、胶原合成的干预. 中华肝胆病杂志 2003;11:693-694
- 28 潘志恒, 程木华, 李林, 凌莉, 武敬, 陈艺. 大黄虫丸抗肝纤维化作用的临床研究. 中国中西医结合消化杂志 2003;11:212-214
- 29 姜春萌, 刘成. 扶正化痰方对大鼠肝星状细胞旁分泌与自分泌活化途径的干预. 上海中医药大学学报 2002;16:51-53
- 30 王晓玲, 崔云华, 胡旭东, 刘平. 丹酚酸B对大鼠肝星状细胞增殖周期的抑制作用. 中华消化杂志 2004;24:59
- 31 罗焯敏. “血清药理学”与“血浆药理学”. 中国药理学通报 2003;19:1075-1076
- 32 叶永安, 朱陵群. 中药复方血清药理学在中医药研究中的应用的思考. 中国中医基础医学杂志 2001;7:3-4
- 33 杨奎, 周明启, 姜远平, 王涛, 陈柳柳, 吴立志. 中药血清药理学的方法学研究: 含药血清药理作用强度与体内给药的量效关系研究. 中药药理与临床 1999;15:48-49
- 34 马骏, 唐灿, 李增强, 周明启, 杨奎, 王涛. 中药血清药理学的方法学研究—在中药复方药物动力学研究中的应用. 中药药理与临床 1999;15:44-46