

## 抗肝纤维化的中药有效成分及其作用机制研究进展

孙 蕾<sup>1,2</sup>, 邓华平<sup>1,2</sup>, 席忠新<sup>2</sup>, 李 霞<sup>2</sup>, 孙连娜<sup>2</sup> (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

**[摘要]** 肝纤维化是多数慢性肝病所共有的病理特征, 肝纤维化逐步发展形成肝硬化, 最终导致肝癌。本文将近年报道的具有抗 HF 作用的中药有效成分作简单综述, 归纳为黄酮类、生物碱类、萜类、酚类化合物, 并总结了各类有效成分抗 HF 的作用机制, 为深入开展中药抗 HF 的研究提供一定的参考。

**[关键词]** 抗肝纤维化; 中药有效成分; 作用机制

**[中图分类号]** R287

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2012)02-0092-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.02.004

## Advances in active ingredients and action mechanism of TCM in treatment of hepatic fibrosis

SUN Lei<sup>1,2</sup>, DENG Hua-ping<sup>1,2</sup>, XI Zhong-xin<sup>2</sup>, LI Xia<sup>2</sup>, SUN Lian-na<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Hepatic fibrosis was the common feature of pathology in almost all patients with chronic liver injury, which led to cirrhosis gradually and liver cancer ultimately. The anti-hepatic fibrosis active ingredients from TCM, including flavones, alkaloids, terpenes and phenols compounds were reviewed with the action mechanism in this paper, which could provide some references for the further study about the anti-hepatic fibrosis of TCM.

**[Key words]** hepatic fibrosis; active ingredients of TCM; action mechanism

肝病在我国发病率极高, 是严重危害人们健康的常见病之一。肝病以各种致病因子引起肝脏损伤和炎症为起点, 肝组织自身修复过程形成肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF), HF 继续恶化导致肝硬化甚至肝癌。“肝炎-肝纤维化-肝硬化-肝癌”, 这一链条已被认为是各种慢性肝病导致严重后果的共同途径。而研究报道 HF 是可以逆转的<sup>[1,2]</sup>, 只要能够减缓或阻止 HF 的发生, 就可以减轻或治愈肝脏损伤病理进程, 因此 HF 的治疗是切断这一链条的有效手段, 对肝病领域的研究具有深远意义。近年来, 国内外对 HF 的治疗重视程度越来越高, 利用中药有效成分治疗 HF 方面也取得了显著成绩, 本文就按中药化学成分的结构类别及其作用机制作一简单综述。

### 1 黄酮类

#### 1.1 黄酮

**1.1.1 黄芩苷** 黄芩苷 (baicalin) 是从唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 根中分离出来的一种黄酮类化合物。黄芩苷对 CCl<sub>4</sub> 导致的小鼠亚急性 HF 有保护作用, 可明显降低 CCl<sub>4</sub> 导致升高的肝脏系数, 如血清丙氨酸转氨酶 ALT、谷草转氨酶 AST 及肝脏羟脯氨酸 Hyp 的含量<sup>[3]</sup>, 其作用机制可能是通过抑制 TGF-β<sub>1</sub> 的表达而发挥抗 HF 作用<sup>[4]</sup>。另有研究报道黄芩苷对抗结核病药物引起的小鼠肝损伤也具有保护作用, 其作用机制可能与抑制 TNF-α 蛋白表达有关<sup>[5]</sup>。

**1.1.2 灯盏花素** 灯盏花素 (breviscapine) 是菊科植物灯盏细辛 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz. 中分离得到的黄酮类成分, 主要为灯盏乙素 (野黄芩苷), 还有少量的灯盏甲素<sup>[6]</sup>。灯盏花素体外对大鼠肝星状细胞 HSC 无直接细胞毒作用, 但能抑制 TGF-β<sub>1</sub> 诱导的 HSC 激活增殖、透明质酸 HA、层粘连蛋白 LN、I 型胶原分泌。体内能抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠血清 ALT 和 AST 升高, 超氧化物歧化酶 SOD 降低, 并降低肝脏 Hyp、胶原、丙二醛 MDA 及 TGF-β<sub>1</sub> 含量。说明灯盏花素抗 HF 机制可能是通过增加抗氧化防御系统和阻止 TGF-β<sub>1</sub> 表达实现的<sup>[7]</sup>。

**[基金项目]** 国家重大新药创制专项 (2009ZX09502-021)。

**[作者简介]** 孙 蕾 (1987-), 女, 硕士研究生。E-mail: redbacklei@163.com.

**[通讯作者]** 孙连娜。Tel: (021) 81871308, E-mail: sssnmr@yahoo.com.cn.

**1.2 二氢黄酮** 橙皮苷(hesperidin)主要存在与芸香科柑桔属植物的果皮中,属于二氢黄酮苷,具有抗炎、抗脂质过氧化等作用<sup>[8,9]</sup>,橙皮苷抗大鼠 HF 的体内实验研究显示,橙皮苷对 CCl<sub>4</sub> 所致的大鼠化学性肝损伤有一定的保护作用,降低血清 AST、ALT、HA、LN、III 型前胶原肽等水平,降低肝匀浆 MDA 水平,升高 SOD 水平,抑制肝组织中 TGF-β<sub>1</sub> mRNA 的表达,显示其作用机制可能与抗机体脂质过氧化、调节 TGF-β<sub>1</sub> 的产生有关<sup>[10]</sup>。

**1.3 其他黄酮类** 水飞蓟素(silymarin)是从菊科植物水飞蓟 *Silybum marianum* (Linn.) Gaertn. 果实中提取的一类黄酮木脂素类成分,由二氢黄酮醇与苯丙素衍生物缩合而成,包括 4 个同分异构体,其中起药理作用的主要是水飞蓟宾。水飞蓟素具有清除活性氧、抗脂质过氧化、维持细胞膜的流动性、保护肝细胞膜、促进肝细胞修复、再生等作用<sup>[11]</sup>。研究表明水飞蓟素可以减轻 CCl<sub>4</sub> 和酒精对小鼠肝脏的损伤,降低血清 AST、ALT 水平,降低肝组织 TGF-β<sub>1</sub>、平滑肌肌动蛋白 α-SMA 和 I 型胶原 mRNA 的表达,说明水飞蓟素可能是通过降低 TGF-β<sub>1</sub> 表达,抑制 HSC 的激活、ECM 的产生和蓄积来发挥抗 HF 作用的<sup>[12,13]</sup>。

## 2 生物碱类

**2.1 苦参碱和氧化苦参碱** 苦参碱(matrine)和氧化苦参碱(oxymatrine)是从豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根中提取得到的生物碱类成分,属于喹诺里西啶类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等生物活性。临床研究证实苦参具有抗 HF 的作用<sup>[14]</sup>,而苦参碱和氧化苦参碱作为苦参的生物碱成分,其抗 HF 功效也有研究报道。研究显示苦参碱体外能促进大鼠 HSC 凋亡,对单纯激活状态以及血小板衍生因子 PDGF 作用下的 HSC 迁移、增殖均有抑制作用,但不能促进 PDGF 作用下的 HSC 的凋亡<sup>[15]</sup>,其作用机制需要进一步探讨。氧化苦参碱对 CCl<sub>4</sub> 造成的大鼠 HF,其机制能明显降低金属蛋白酶抑制因子 TIMP-1 的表达,对 α-SMA 的表达没有明显抑制作用,表明氧化苦参碱是通过降低 TIMP-1 的表达、抑制胶原的合成来发挥抗 HF 作用的<sup>[16]</sup>。临床观察氧化苦参碱对慢性乙型肝炎引起的 HF 治疗,能明显降低肝纤维化 HA、LN 及胶原等指标,结果显示它是通过降低 TGF-β<sub>1</sub>、TNF-α,升高 IL-10 水平来发挥作用的<sup>[17]</sup>。

**2.2 汉防己甲素** 汉防己甲素(tetrandrine)属于双苄基异喹啉类化合物,从防己科植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 根中分离得到,临床上可用

于肝纤维化、肝门脉高压、心肌纤维化等<sup>[18]</sup>。汉防己甲素体外能降低大鼠 HSC 细胞 IκBα 磷酸化及细胞粘附分子-1 mRNA 的表达、α-SMA 诱导的 TGF-β<sub>1</sub> 表达、胶原沉积;降低 DMN 诱导的大鼠肝损伤模型中 AST、ALT 水平,其作用机制为抑制 TNF-α 介导的 NFκB 表达以及 α-SMA 的表达<sup>[19]</sup>。

**2.3 川芎嗪** 川芎嗪(tetramethylpyrazine)是由伞形科藁本属植物川芎 *Lingusticum chuanxiong* Hort. 根茎中提取而来,为吡嗪类生物碱,目前国内外对川芎嗪防治 HF 的研究取得了较大进展。临床应用川芎嗪,能降低肝纤维化的 ALT、AST、ECM 等指标,改善肝功能<sup>[20]</sup>。实验研究表明,对大鼠 HSC 的增殖和活化的细胞因子及细胞内多种信号转导通道均有抑制作用,如 TGF-β/Smads、PDGF/MAPK、整合素/FAK 等<sup>[21]</sup>,并且通过消除自由基、抗脂质过氧化及抑制成纤维细胞分裂增殖来对抗大鼠组织损伤<sup>[22]</sup>,说明川芎嗪抗 HF 的作用机制为抑制 HSC 的增殖和活化。

## 3 萜类

**3.1 倍半萜** 青蒿琥酯(artesanate)是青蒿素的水溶性衍生物,青蒿素是从菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* Linn. 中分离得到的倍半萜内酯,临床上主要用于抗疟治疗。近来研究表明,青蒿琥酯对化学性、免疫性 HF 均有一定的抑制作用。青蒿琥酯能抑制小鼠 HF 肝组织中细胞核抗原(PCNA)的表达,抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 CDKs 的作用,使细胞停留于 G1-s 间停止增殖,然后通过激活细胞凋亡途径,促使细胞凋亡的发生,从而恢复凋亡和增生的平衡态,起到抗 HF 的作用<sup>[23]</sup>。研究显示,青蒿琥酯能明显降低 CCl<sub>4</sub> 造成的小鼠肝损伤组织中 I、III 型胶原的表达<sup>[24]</sup>。此外,体内外考察青蒿琥酯对大鼠免疫性 HF 的作用,结果显示青蒿琥酯能降低大鼠肝组织中 Hyp 的含量和 α-SMA、TGF-β<sub>1</sub> mRNA 的表达,同时能抑制 HSC-T6 的 I 型胶原 mRNA 的表达<sup>[25]</sup>,由此说明青蒿琥酯是通过促进 ECM 降解、HSC 凋亡来发挥抗 HF 作用的。

**3.2 二萜** 蓝萼甲素(glaucocalyxin A)最早从唇形科香茶菜属蓝萼香茶菜 *Rabdosia japonica* (Burm. f.) Hara 中分离得到,属于二萜类成分。蓝萼甲素作为蓝萼香茶菜中的主要成分,具有抗肿瘤、促进白细胞凋亡等作用<sup>[26,27]</sup>。蓝萼甲素对 CCl<sub>4</sub> 造成的小鼠肝 HF 模型,能抑制 α-SMA、I 型胶原 mRNA 表达、HSC 增殖迁移,阻断 Akt/mTOR/p70S6K 通道,降低 Smad2/Smad3 磷酸化诱发的 TGF-β 表达<sup>[28]</sup>,其作用机制为抑制 HSC 的活化增殖及 ECM 沉积。

**3.3 四环三萜**

**3.3.1 葫芦素 B** 葫芦素 B (cucurbitacin B) 是一类高度氧化的四环三萜类化合物, 存在于葫芦科及其它科属多种植物中, 可保护肝损伤, 主要用于肝病治疗。对于日本血吸虫病引起的小鼠 HF, 葫芦素 B 能减轻 HF 程度, 显著提高肝组织中 SOD 活性、降低 MDA 含量及 I、III 型胶原的表达水平, 其作用机制为抑制 HF 组织中血管内皮生长因子 (VEGF) 表达, 降低肝组织氧化应激水平而发挥抗血吸虫 HF 作用<sup>[29]</sup>。

**3.3.2 三七总皂苷** 三七总皂苷 (total saponins of panax notoginseng, PNS) 是五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng* (Burkill) F. H. Chen ex C. H. Chow 的主要有效活性成分, 主要成分为人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1 以及三七皂苷 R1, 属于四环三萜类化合物。研究表明, 三七总皂苷能减轻 CCl<sub>4</sub> 造成的小鼠 HF 程度, 作用机理可能与降低血清中 TGF-β<sub>1</sub> 及 IL-1 的水平有关<sup>[30]</sup>。另外从 mRNA 水平观察, 三七总皂苷能抑制 HF 大鼠 I 型胶原的合成及 TGF-β 的表达, 显示作用机制也与 TGF-β 含量有关<sup>[31]</sup>。

#### 3.4 五环三萜

**3.4.1 熊果酸和齐墩果酸** 熊果酸 (ursolic Acid) 又名乌索酸、乌苏酸, 广泛分布于植物中, 并首次从杜鹃科杜鹃属植物熊果 *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. 中分离得到。通过 DMN 诱导的大鼠肝纤维化模型, 观察熊果酸对肝组织中 TGF-β<sub>1</sub> mRNA、TGF-β<sub>1</sub> 蛋白及 α-SMA 蛋白表达的影响, 结果显示熊果酸组肝细胞坏死和纤维组织增生明显减轻, TGF-β<sub>1</sub> 蛋白、TGF-β<sub>1</sub> mRNA 及 α-SMA 蛋白较表达明显降低, 说明其抗 HF 的机制可能与降低 TGF-β<sub>1</sub> 表达, 抑制 HSC 的激活有关<sup>[32]</sup>。同属于五环三萜类的化合物齐墩果酸 (oleanolic acid), 临床上对于急性黄疸型肝炎、慢性病毒性肝炎和 HF 也有较好的治疗作用。

**3.4.2 甘草皂苷** 甘草皂苷 (glycyrrhizin) 是甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的主要成分, 又称甘草酸、甘草甜素, 具有保肝、抗炎、抗氧化等作用<sup>[33]</sup>。通过 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠 HF 模型研究显示, 甘草皂苷不能直接抑制 TGF-β 和 Smad3 蛋白基因表达, 而是通过增强 Smad7 与 TGF-β 信号通路中的 Smad2/3 结合来阻止 TGF-β 传导, 同时抑制 I 型胶原 mRNA 来减少 I 型胶原生成, 抑制 HSC 激活而发挥抗 HF 作用<sup>[34]</sup>。

**3.4.3 柴胡皂苷 D** 柴胡皂苷 D (saikosaponin D) 为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 根中分离的到的三萜类化合物, 具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等药理作用。国内外对其抗 HF 作用研究比较多: 有学者分别从病理生理学及分子水平考察了柴胡皂苷 D 对大鼠 HF 的作用, 显示出较强的抗 HF 作用, 其

作用机制为下调 TNF-α、IL-6 及 NF-κB 基因的表达, 降低 I-κBα 的活性达到抗 HF 目的<sup>[35]</sup>; 柴胡皂苷 D 能减少 I 型胶原沉积, 降低血清 ALT 水平及 DMN 诱导的肝损伤中 TGF-β<sub>1</sub> 的表达, 同时还能减轻氧化应激造成的肝损伤<sup>[36]</sup>。由此可见, 柴胡皂苷 D 抗 HF 功效是通过保护肝细胞来实现的。

## 4 酚类

**4.1 丹酚酸** 丹酚酸 (salvianolic acid) 是唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的水溶性有效成分, 含有多个酚羟基, 所以具有较强的抗氧化活性。研究显示, 丹酚酸 B 无论是对体外大鼠 HSC 模型还是体内 HF 模型, 抗 HF 效果都非常明显, 其作用机制与抗脂质过氧化密切相关, 通过抑制 NADPH 氧化酶的活性来降低 HSC 中 PDGF 诱导的活性氧生成<sup>[37]</sup>。另外, 丹酚酸 B 还可以通过阻断 HSC 中 ERK 和 MAPK 通道来发挥抗 HF 作用, 可以抑制以上两个通道中酶的磷酸化, 无论是否由 TGF-β<sub>1</sub> 诱导的肌细胞增强因子 2, 都能抑制其表达<sup>[38]</sup>。

**4.2 表没食子儿茶素没食子酸酯** 表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 是绿茶提取物茶多酚中量最多的一种生物活性成分, 具有非常强的抗氧化作用, 近期研究发现 EGCG 具有抗炎和抗 HF 的作用<sup>[39]</sup>。EGCG 能降低 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化引起的血清 AST、ALT、Hyp 水平, 抑制 PDGF、IGF-1R、α-SMA 的表达, 显示 EGCG 是通过抑制细胞因子 PDGF、IGF-1R 的表达来发挥抗 HF 作用的<sup>[40]</sup>。

**4.3 白藜芦醇** 白藜芦醇 (resveratrol) 是植物次生代谢产物, 属于非黄酮类的多酚, 首次在毛叶藜芦 *Veratrum grandiflorum* (Maxim.) Loes. f. 根中分离得到, 并存在于葡萄科、百合科、豆科等 70 多种植物中, 是一种天然抗氧化物质。研究表明, 白藜芦醇对于 CCl<sub>4</sub> 造成的大鼠 HF, 能降低其血清 AST、ALT 含量以及胶原生成, 其作用机制为抑制 NF-κB 和 TGF-β 表达<sup>[41]</sup>。

**4.4 花青苷** 花青苷 (anthocyanins) 是一类以黄酮核为基础的类黄酮, 结构特点是 C 环无羰基, 属于多酚类化合物, 广泛存在于植物的细胞液中。研究表明花青苷具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤的药理活性。紫甘薯块根中的花青苷相对较稳定, 且有明显的保肝作用<sup>[42]</sup>, 对 DMN 造成的大鼠 HF 模型, 可抑制 TGF-β<sub>1</sub>、PDGF-β、TNF-α 基因的表达, 降低 α-SMA、胶原的合成<sup>[43]</sup>。

**4.5 姜黄素** 姜黄素 (curcumin) 是从姜科植物姜黄、莪术、郁金等根茎中提取而来, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等功效。目前, 国内外对姜黄素的抗 HF

研究比较多,其抗 HF 的作用机制也比较明确,CCl<sub>4</sub> 造成的大鼠 HF 体内外模型研究表明,姜黄素通过多种途径预防和治疗 HF<sup>[44]</sup>;影响肝 HSC 的活化、增殖及凋亡,作用机制是诱导 PPAR- $\gamma$  激活,抑制 TGF- $\beta_1$ 、PDGF-BB 及其受体  $\beta_1$ 、ERK<sub>1</sub> 的表达;抑制 ECM 的产生,促进其降解,作用机制除了与 TGF- $\beta_1$ 、PPAR- $\gamma$  有关,还可能通过抑制结缔组织生长因子(CTGF)来抑制 ECM 的合成;抗肝损伤作用,作用机制是通过抑制 HSC 氧化应激脂质过氧化来发挥作用<sup>[45, 46]</sup>。

## 5 小结

综上所述,中药活性成分用于 HF 的治疗中,保护肝细胞和消除肝纤维化诱因是前提。文中提到的酚类成分具有强抗氧化性,对于 HF 的治疗基本体现在抗氧化应激、保护肝细胞方面;而对于已经成形的 HF 而言,其作用靶标主要是 HSC,治疗原则是抑制其活化增殖、促进凋亡。HSC 的生长既是肝组织中细胞因子 TGF- $\beta_1$ 、PDGF 等作用的结果,又与 ECM、胶原堆积有关。黄酮类成分大多可抑制 TGF- $\beta_1$  合成,从而下调 HSC 活化,生物碱与萜类抑制细胞因子表达的同时,还可以调节细胞内一系列酶的表达,从而促进 ECM 降解。肝成纤维化是一个复杂的过程,对于 HF 的治疗要符合多环节、多靶点的原则,以中医药理论为指导的天然药物不仅来源广泛、种类丰富,而且具有多环节、多靶点作用的特点,在治疗 HF 方面具有独特优势,上述研究结果为中药用于肝纤维化的治疗提供了理论依据。

## 【参考文献】

[1] Lamireau T, Desmouliere A, Bioulac-Sage P, et al. Mechanisms of hepatic fibronogenesis[J]. Arch Pediatr, 2002, 9(4):392.  
[2] Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis from the bench to clinical targets[J]. Dig Liver Dis, 2004, 36(8):231.  
[3] 程君, 杨云霞. 黄芩苷对四氯化碳致亚急性肝纤维化小鼠的保护作用[J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(1):32.  
[4] 刘世杰, 姜宏齐, 马英杰. 黄芩苷通过抑制大鼠转化生长因子  $\beta_1$  的表达发挥抗肝纤维化作用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(2):128.  
[5] 王新华, 金东岭, 何红梅, 等. 黄芩苷对抗结核药物肝损伤保护作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7):1640.  
[6] 何蔚, 曾繁. 灯盏花素对异丙肾上腺素引起大鼠心肌梗厚和纤维化的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(12):1514.  
[7] 杜钢军, 王梅, 林海红, 等. 灯盏花的肝纤维化保护作用[J]. 河南大学学报, 2009, 28(3):170.  
[8] Wilmsen PK, Spada DS, Salvador M. Antioxidant activity of the flavonoid hesperidin in chemical and biological systems[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(12):4757.

[9] Yeh CC, Kao SJ, Lin CC, et al. The immunomodulation of endotoxin-induced acute lung injury by hesperidin *in vivo* and *in vitro* [J]. Life Sci, 2007, 80(20):1821.  
[10] 吴芙蓉, 李俊, 任丹阳. 橙皮苷抗大鼠肝纤维化作用的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(4):358.  
[11] 杨慧莹, 林克荣. 水飞蓟素治疗脂肪肝的作用机制[J]. 中华现代内科学杂志, 2006, 3(8):876.  
[12] 曹立波, 李兵, 李佐军, 等. 水飞蓟素对肝纤维化小鼠的保护作用及机制探讨[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(6):794.  
[13] Tsai JH, Liu JY, Wu TT, et al. Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats[J]. J Viral Hepat, 2008, 15(7):508.  
[14] 王建生, 张海, 牛瑞云. 苦参素注射液治疗肝纤维化临床探讨[J]. 实用中西医结合临床, 2003, 3(4):29.  
[15] 张晓芸, 崔晓栋, 郭军堂, 等. 苦参碱对血小板衍生生长因子介导的大鼠肝星状细胞迁移、增殖和凋亡的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2008, 16(4):334.  
[16] 梁建新, 屈杏芬, 曾文铤, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(11):1505.  
[17] Shi GF, Li Q. Effects of oxymatrine on experimental hepatic fibrosis and its mechanism *in vivo*[J]. J Nat Med, 2011, 9(6):0473.  
[18] Cai XH, Wang S, Chen BA. Research advances on the pharmacological effects of tetrandrin[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(2):268.  
[19] Hsu YC, Chiu YT, Cheng CC, et al. Antifibrotic effect of tetrandrine on hepatic stellate cells and rats with liver fibrosis[J]. J Gastroen Hepatol, 2007, 22(1):99.  
[20] 王拥泽, 杨宏志, 杨沛华. 川芎嗪抗肝纤维化作用机制研究[J]. 河北中医药学报, 2006, 21(3):8.  
[21] 马进, 郑仕中, 陆茵, 等. 川芎嗪抑制肝纤维化作用机制的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 126(5):395.  
[22] Sue YM, Cheng CF, Chang CC, et al. Antioxidation and anti-inflammation by haem oxygenase-1 contribute to protection by tetramethylpyrazine against gentamicin-induced apoptosis in murine renal tubular cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(3):769.  
[23] 杨冬娣, 刘金元. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝组织中 I 型、III 型胶原表达的影响[J]. 河南中医, 2009, 29(7):654.  
[24] 杨冬娣, 刘金元. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝脏星状细胞凋亡和增生的影响[J]. 河南中医, 2009, 29(5):447.  
[25] 来丽娜, 杨柳絮, 郭春花, 等. 青蒿琥酯抗大鼠免疫性肝纤维化的作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(1):125.  
[26] 沈晓丹, 曹莉, 顾艳, 等. 蓝萼甲素体外细胞毒活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6):1334.  
[27] Gao LW, Zhang J, Yang WH, et al. Glaucocalyxin A induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through mitochondria-mediated death pathway[J]. Toxicol in Vitro, 2011, 25(1):51.  
[28] Liu Q, Wang X, Zhang Y, et al. Leukamenin F suppresses liver fibrogenesis by inhibiting both hepatic stellate cell proliferation and extracellular matrix production[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(7):839.

的肝脾及淋巴结缩小均快于对照组,且不良反应发生率低。证实穿琥宁联合更昔洛韦配伍治疗儿童传染性单核细胞增多症具有协同作用,对于解除发热、异型淋巴细胞恢复、咽峡炎改善及加快肿大的肝脾及淋巴结缩小有明显的疗效,且用药安全、不良反应少,疗效更好,协同作用效果佳。

本研究治疗组临床总有效率为 97.36%,与对照组总有效率 78.94% 相比具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ),治疗组在热退时间、异型淋巴细胞恢复正常、咽峡炎改善、肝脾及淋巴结缩小等方面均较对照组有统计学差异 ( $P < 0.01$ ),说明穿琥宁联合更昔洛韦治疗传染性单核细胞增多症具有疗程短、见效快、无副作用等优点,比单用更昔洛韦治疗疗效更好,因此穿琥宁比较合适选为联合用药药物。可提高病人的治愈率、缩短住院时间,且穿琥宁价廉费用较低,值得医院临床应用推广。

## 【参考文献】

- [1] 于庆坤,刘金西,杨建春,等. 更昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增多症临床观察[J]. 临床荟萃,2008,23(3):208.
- [2] 闫红敏. 更昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症 35 例[J]. 新乡医学院学报,2007,24(2):175.
- [3] 布月青,杨巧芝. 更昔洛韦治疗儿童传染性单核细胞增多症 67 例疗效观察[J]. 山东医药,2008,48(44):53.
- [4] 胡亚美,江载芳,诸福棠. 实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:824.
- [5] 涂建军,彭茂兰. 穿琥宁注射液治疗小儿支气管炎疗效观察[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(22):5383
- [6] 陈丹. 穿琥宁注射液治疗儿童急性呼吸道感染疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2004,13(7):881.
- [7] 安呈华. 阿奇霉素联合穿琥宁治疗小儿支原体肺炎 44 例疗效观察[J]. 山东医药,2009,49(47):52.

[收稿日期]2011-07-26

[修回日期]2011-12-29

(上接第 95 页)

- [29] 徐标,童巧霞. 葫芦素 B 对小鼠日本血吸虫肝纤维化组织 VEGF 及氧化应激的影响[J]. 中药药理与临床,2009,25(6):33.
- [30] 余万贵,张恒文,贺尚荣,等. 三七总皂苷对肝纤维化小鼠血清中转化生长因子  $\beta_1$  及白介素-1 的影响[J]. 时珍国医国药,2006,17(1):54.
- [31] 曾文勇,石小枫,刘杞,等. 三七总皂苷对肝纤维化大鼠胶原及 TGF- $\beta_1$  mRNA 表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2010,19(9):795.
- [32] 欧阳灿辉,朱宣,张焜和,等. 熊果酸对肝纤维化大鼠肝组织 TGF- $\beta_1$  和  $\alpha$ -SMA 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(22):2237.
- [33] Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds[J]. Phytother Res, 2008,22(6):709.
- [34] Moro T, Shimoyama Y, Kushida M, et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis[J]. Life Sci, 2008,83(15-16):531.
- [35] Dang SS, Wang BF, Cheng YA, et al. Inhibitory effects of saikosaponin-d on CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrogenesis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2007,13(4):557.
- [36] Fan J, Li X, Li P, et al. Saikosaponin-d attenuates the development of liver fibrosis by preventing hepatocyte injury[J]. Biochem cell biol, 2007,85(2):189.
- [37] Tsai MK, Lin YL, Huang YT. Effects of salvianolic acids on oxidative stress and hepatic fibrosis in rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010,242(2):155.
- [38] Lv Z, Song Y, Xue D, et al. Effect of salvianolic-acid B on inhibiting MAPK signaling induced by transforming growth factor- $\beta_1$  in activated rat hepatic stellate cells[J]. J Ethnopharmacol, 2010,132(2):384.
- [39] Yu MF, Zhou Y, Zheng S, et al. The antifibrogenic effect of (-)-epigallocatechin gallate results from the induction of de novo synthesis of glutathione in passaged rat hepatic stellate cells[J]. Lab Invest, 2006,86(7):697.
- [40] Yasuda Y, Shimizu M, Sakai H, et al. (-)-Epigallocatechin gallate prevents carbon tetrachloride-induced rat hepatic fibrosis by inhibiting the expression of the PDGFRbeta and IGF-1R[J]. Chem Biol Interact, 2009,182(2-3):59.
- [41] Chávez E, Reyes-Gordillo K, Segovia J, et al. Resveratrol prevents fibrosis, NF- $\kappa$ B activation and TGF- $\beta$  increases induced by chronic CCl<sub>4</sub> treatment in rats[J]. J Appl Toxicol, 2008,28(1):35.
- [42] Choi JH, Choi CY, Lee KJ, et al. Hepatoprotective effects of an anthocyanin fraction from purple-fleshed sweet potato against acetaminophen-induced liver damage in mice[J]. J Med Food, 2009,12(2):320.
- [43] Choi JH, Hwang YP, Choi CY, et al. Anti-fibrotic effects of the anthocyanins isolated from the purple-fleshed sweet potato on hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine administration in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2010,48(11):3137.
- [44] 徐波,陆茵,吴佳明,等. 姜黄素抗肝纤维化分子机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(3):9.
- [45] Shu JC, He YJ, Lv X, et al. Curcumin prevents liver fibrosis by including apoptosis and suppressing action of hepatic stellate cells[J]. J Nat Med, 2009,63(4):415.
- [46] Fu Y, Zheng S, Lin J, et al. Curcumin protects the liver from CCl<sub>4</sub>-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation[J]. Mol Pharmacol, 2008,73(2):399.

[收稿日期] 2011-09-02

[修回日期] 2011-12-21