

基于代谢组学的扶正化癥方抗肝纤维化差异疗效机制研究探讨

杨 涛^{1,2} 刘成海^{1,3}

(1 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所, 上海, 201203; 2 上海中医药大学附属曙光医院传染病研究所, 上海, 201203; 3 上海高校中医内科学 E-研究院, 上海, 201203)

摘要 同一疾病相同治疗却出现不同疗效,这是临床常见现象与中医学强调“同病异治”的原因所在。既往研究证实,中药新药扶正化癥方抗乙型肝炎纤维化的有效率为 52%,为何另约一半患者未出现肝组织纤维化逆转?从这一问题出发,结合中医据病分证、疾病遗传背景差异等认识发展,基于代谢组学整体反应的特点,提出“对扶正化癥方有效与无效的乙肝肝纤维化患者群存在内源性生物与外源性药物代谢组学的差异特征,且相互影响,构成该药物对乙型肝炎纤维化同病同治而差异疗效的内在基础”的科学假说。首先动物实验,了解扶正化癥方对肝纤维化模型生物代谢组的影响与药物代谢变化特点,继之以扶正化癥方治疗乙型肝炎纤维化患者,以组织纤维化病理评价疗效,将患者分为显效与无效 2 组,进行给药前后的生物与药物代谢组学检测、代谢网络分析,验证以上科学假说,阐明扶正化癥方抗乙型肝炎纤维化差异疗效的内在机制,明确该药物作用原理与最佳适应证,促进中医学“同病异治”的科学诠释。

关键词 代谢组学;中药复方;同病异治;肝纤维化;扶正化癥方

Exploration on Mechanism of Different Therapeutic Effects of Fuzheng Huayu Formula on Different Patients with Liver Fibrosis from the Aspect of Metabonomics

Yang Tao^{1,2}, Liu Chenghai^{1,3}

(1 Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Hepatopathy Research Institute of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Infectious Disease Research Institutes of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3 Traditional Chinese Internal Medicine Academy of Shanghai High Education Institutes, Shanghai 201203, China)

Abstract It is clinically common to see different therapeutic effects of the same kind of therapy on different individuals with the same disease, and that is why traditional Chinese medicine emphasizes that the different therapies shall be given to different patients with the same diseases. Studies in the past showed that the therapeutic effect of Fuzheng Huayu formula treating liver fibrosis was 52%, and why did nearly half of the patients have no positive fibrosis improvement? In order to answer the question, a hypothesis of “liver fibrosis patients responding differently to Fuzheng Huayu formula may have differences on endogenous biology and exogenous drug metabonomics” was established and might be the theoretical foundation to treat differently on the patients with the same disease. First an animal test was conducted to learn the effect of Fuzheng Huayu formula on metalolome of the model annimals as well as the metabolism changes of the drug. Then it was used to treat liver fibrosis patients to evaluate the effect through pathological tissue fibrosis observation. Patients who showed therapeutic effect and no therapeutic effect were given tests on biological and drug metabolism as well as metabolism network analysis to prove the hypothesis. It verifies the mechanism of different therapeutic effects of Fuzheng Huayu formula on different individuals with liver fibrosis, and identifies the drug action principles and best indications which promotes the scientific explanation of Chinese theory of “different therapies shall be given to different patients with the same diseases”.

Key Words Motabonomics; Chinese compound medicine; Treating the same disease with different therapies; Liver fibrosis; Fuzheng Huayu formula

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.05.003

慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、脂肪性肝病与自身免疫性肝病等慢性肝病发病广、危害重,是严重威胁我

国人民群众健康的重大疾病。肝纤维化是以上多种慢性肝病的共同病理特征,其存在与发展导致慢性肝病

基金项目:国家科技重大专项(编号:2014ZX1005001);上海市医学领军人才计划(编号:LJ10005);中国博士后科学基金(编号:2012M520921);上海博士后基金(编号:12R21415400)

作者简介:杨涛(1979—),男,助理研究员(博士);研究方向:中药复方活性成分与作用机制研究;E-mail:yangtao8579@163.com

通信作者:刘成海,教授;Tel:(021)20256521,E-mail:chenghailiu@hotmail.com)

患者进展为肝硬化与肝癌。因此,抗肝纤维化治疗在慢性肝病的治疗中具有重要意义。然而,肝纤维化病理机制复杂,美国 FDA 尚无批准的生物或化学药物,中医药在该领域具有优势特点,经过几代人的努力,形成了具有我国原创特征的中西医结合抗肝纤维化诊疗指南,出现了扶正化瘀胶囊(片)、鳖甲软肝胶囊等抗肝纤维化临床药物。而且,扶正化瘀胶囊(片)在美国经过多临床中心 II 期临床试验,以治疗前后 2 次肝活检病理组织学为主评价指标,结果发现该药对美国慢性丙型肝炎纤维化患者也有较好疗效,引起国际肝病学术领域广泛关注。

然而,回顾研究我们发现:虽然扶正化瘀制剂(胶囊/片剂)在国内临床应用已 12 年,作用机制^[1]与效应物质^[2]也已基本了解,但是该药物对慢性肝病患者群体的肝纤维化组织学逆转不尽相同。例如,以肝组织活检为主要疗效评价指标的国内多中心临床试验证实:扶正化瘀胶囊对慢性乙型肝炎肝纤维化的肝组织纤维化逆转率为 52%,尽管远远优于对照组的 23.3%,但是,仍然有 48% 的患者未出现明显的组织学逆转^[3]。针对同一种疾病病理——慢性乙型肝炎肝纤维化,采用同一种中药复方制剂——扶正化瘀方,为何结果有明显的疗效差异?针对这一问题的探究,不仅可以进一步阐明该中药复方的作用原理,明晰该复方制剂的最佳适应证,提高中医药抗肝纤维化的临床应用水平与疗效,而且有助于促进进一步了解肝纤维化的特征分类,促进中医学“同病异治”科学内涵的阐明及其中医药现代化发展。

1 “同病异治”是中医学的重要治疗原则,取决于证候差异,如同病异证时同治则会导致疗效差异

所谓同病异治,是指同一病证,可因人、因时、因地的不同,或由于病情的发展、病型的各异、病机的变化等差异,治疗上应根据不同情况,采取不同的治法。同病异治这一治疗原则,最早见于《黄帝内经》。如《素问·异法方宜论》中说:“医之治病也,一病而治各不同,皆愈何也?……故圣人杂合以治,各得其所宜,故治所以异而病皆愈者,得病之情,得治之大体也”。至汉代,医圣张仲景进一步对不同的病进行同中求异的辨证及归纳整理,总结和发展了“同病异治”的治疗原则,例如他针对同一“太阳风温病”,根据病情的不同,分别施以“桂枝汤”“麻黄汤”等不同的治疗方法。可见“同病异治”是中医学治疗学的特色与精髓,在临床实践早已存在,并普遍运用。“同病异治”与“异病同治”均是中医学辨证论治原则的具体体现,同一疾病采用相同或不同治疗,取决于“证候”,即表现相同证候,

可采取相同治法。如同一疾病不同患者或不同发展阶段的证候不同,则应采用不同治法——“异治”,反之如仍然采用相同治法则会差异疗效,得不到预期效果。同病同治而出现疗效差异,也提示同一疾病的群体有证候差异。因此,“病证结合、以病统证”已逐渐成为当今中医临床实践的共识^[4],问题是如何科学全面的认识“证候”本质,客观有效的表征“证候”特征。

2 疾病的发展与遗传背景等机体内在因素有关,遗传背景差异可影响药物的治疗效果

越来越多的现代医学证据表明,不同的基因型、基因多态性等遗传背景影响到疾病的转归发展,也影响到对药物的应答反应与疗效。例如,同样的慢性丙型肝炎患者,发展为肝纤维化的时间可相差 5 倍^[5]。丙型肝炎病毒(HCV)有 11 个基因型,干扰素 α (IFN- α)对基因 1 型 HCV 的疗效不理想^[6],长效干扰素(派罗欣)联合利巴韦林对基因 1 型 HCV 的病毒清除达 52%,而对非基因 1 型的 HCV 则高达 78%^[7]。不仅如此,宿主 IL-28B 的基因多态性与扰素联合利巴韦林方案抗 HCV 的应答有关,该基因的变异决定慢性丙型肝炎患者的治疗效果^[8]。与丙肝类似,乙型肝炎病毒(HBV)的根据基因序列异质性超过 8%,分为 8 种类型^[9]。不同基因类型的乙肝的临床和病毒学表现也不一样,对药物应答率也不一样。比如 C 型 HBV 比 B 型临床上更容易引起严重的肝损害,进而引发严重的肝病^[10],并且它对抗病毒药物——IFN- α 的应答率比 B 型要低^[11]。同样的现象在肿瘤治疗过程也有呈现,不同基因型的肿瘤对药物的敏感也是不一样,典型的抗体药物如赫赛汀(Herceptin),它以人类表皮生长因子受体 2(HER2)为靶向,对 HER2 阳性的乳腺癌^[12]和胃癌^[13]患者有显著疗效,而对非 HER2 阳性癌症患者治疗效果并不理想。不仅如此,人体内的药物代谢酶也具有遗传多态性,这导致不同个体对药物的体内代谢产生差异性,这也是引起同一药物对同一疾病在不同人体上治疗失败的主要原因之一^[14]。他莫昔芬是用于乳腺癌治疗的药物,体内 90% 的他莫昔芬由 CYP3A4 代谢为无活性的产物,而另外 10% 可由 CYP2D6 代谢为活性产物 4-OH-他莫昔芬和去甲基他莫昔芬(Endoxifen),Goetz 等^[15]报研究发现,与 CYP2D6 *4 杂合子和野生型患者相比,CYP2D6 *4 纯合子变异的乳腺癌患者使用他莫昔芬治疗效果较差。紫杉醇由于受 CYP3A5 基因多态性的影响,使它在 CYP3A5 *3 变异基因型携带者血药浓度明显高于野生型基因者^[16]。由此可见,现代医学既对同一疾病进行细分类别也会对根据人群的代谢酶基因的分型不同

而采取不同治疗方案,犹如中医证候分类。这种从基因遗传等水平的分类,是对疾病的由表及里、由浅入深不断深入,最终是透过宏观的表象相同,窥见微观的特征差异,继而指导治疗,与中医学的“辨证论治、同病异治”的思想有异曲同工之妙。

3 代谢组学具有终端综合的特点,生物代谢组学差异可反映疾病的证候特征,而且代谢组学差异特征则可能是同病同治异效的内在原因

同病同治而治疗效应不一样,这是中医和西医临床治疗过程中普遍存在,这由于基因、环境、生活习惯等多种因素均可影响机体对于药物的处置导致了个体间药物反应的差异^[17]。如前所述的 HER2 基因决定了乳腺癌患者对赫赛汀的应答反应,可以说 HER2 基因就是乳腺癌“同病异治”的物质基础之一。不仅基因可以用于表征机体状态和预测药物的应答效果,而且代谢组学也是一种非常有效的技术。例如, Tan 等^[18]采用液质联用的代谢组学技术,成功区分出大小肝癌,也将肝癌与慢性肝病加以区分,并进一步发现牛磺胆酸,溶血磷脂酰乙醇胺和溶血卵磷脂是潜在肝癌早期诊断标志物。同样, Chen 等^[19]也是液质联用的代谢组学技术,在上皮性卵巢癌患者血清的小分子 27-nor-5beta-cholestane-3,7,12,24,25-pentol glucuronide 代谢物明显高于良性肿瘤,而且在早期上癌症患者也呈高表达。由此可见,代谢特征性标示物可以反映疾病“扰动”后所发生的特异性偏离状态,也就是说疾病有代谢组背景差异。随着代谢组学的分支——药物代谢组学的发展,它通过比较分析给药前后个体的代谢表型和反应表型来进行药物疗效或毒性评价、预测^[17]。人们意识到,药物在个体上可能引起的反应能够被给药前的代谢物表型所预测,而给药前代谢物的表型能够反应药物代谢和药物效应相关的多种因素,即药物代谢组学对个体反应具备预测性^[20]。2006 年, Clayton^[21]以对乙酰氨基酚(Paracetamol, 600 mg/kg, ig)所致的肝脏毒性模型为研究对象,采用基于 1H-NMR 的代谢组学技术,揭示出大鼠给药前机体内源性代谢物与外源性药物对乙酰氨基酚相关代谢差异与给药后肝脏损伤程度之间存在关联性。Li 等^[22]发现,给药前代谢表型明显异常的大鼠,施以链脲佐菌素(55 mg/kg) 96 h 后,大鼠空腹血糖值明显与其余大鼠的血糖有差异。同样, Al Zweiri 等^[23]采用 NMR 和 MS 技术治疗前后的血液样本,结果表明,药物代谢组学能够很好地预测机体对不同药物的反应,并找到生物预测物。以上研究都表明,给药前生物样品中代谢物的水平可以用于预测机体未来的药物反应表型,这也提示了是

药物代谢组学可以用于同病同治而疗效差异的内在基础的研究。

不仅如此,代谢组学的研究方法已广泛运用于中医的证候、中药作用机制等领域。目前认为中医“证候”可能是蛋白质网络和基因调节网络被疾病“扰动”后所发生的一种特异性偏离状态,并通过其分泌到血液、尿液的内源性成分的改变,以组、群、谱的特征客观地反映出来,而代谢组学正是具备解决这些组、群、谱集成问题的功能^[24]。其中生物代谢组学是研究生物体受到刺激或扰动后,所有低分子量的代谢产物随时空变化的一种组学方法^[25]。它研究的是生物体在一定条件下的代谢产物,反映了基因、蛋白表达异动的结果,是各因素综合作用下的终端效应的综合体现。这是解决中医药的现代问题是一种有效的方法。如 Gou 等^[27]以 CCl₄ 成功诱导大鼠肝纤维化模型,采用 GC/MS 从尿液中发现 10 种明显的与能量代谢、氨基酸、脂肪酸等相关的代谢标记物与肝纤维化有关,并且进一步发现中药复议“下瘀血汤”能通过调节其中的 8 种代谢起到抗纤维化作用。Wang 等^[28]采用 UHPLC/MS 技术探讨了心气虚的代谢特征,以及中药复方“温心方”疗效有机制,发现了心气虚的 17 种代谢标记物经及与“心气虚”的机体扰动有关的有不饱和脂肪酸合成代谢、嘌呤代谢的网络等,并且还阐明了“温心方”作用机制是能通过调控多个代谢网络扰动,使它们回归到正常状态。这些研究都说明了代谢组学差异可以反映中医的证候特征,而且中药复方治疗效应也可通过代谢组的特征变化来反应。

4 科学假说的提出与主要工作思路

基于扶正化癥方抗乙型肝炎纤维化临床差异疗效现象、疾病证候分类与基因分类及其治疗应答特点、代谢组学机体状态与药物作用机制,我们提出如下假说:

对抗肝纤维化中药复方有效与无效的慢乙型肝炎纤维化患者群存在内源性生物代谢组学与外源性药物代谢组学的差异特征,且两种代谢组学相互影响;这种内源性与外源性代谢组的特征差异是扶正化癥方治疗乙型肝炎纤维化出现“同病同治”差异疗效的内在基础。

本研究拟先采用动物实验,明确扶正化癥方的自身药物代谢及其对肝纤维化动物内源性生物代谢的调节特征;继之以扶正化癥方临床慢乙型肝炎纤维化患者,根据肝组织病理疗效评价结果,将肝纤维化患者按显效与无效两组进行分层分析,分析两组治疗前/后的生物代谢组差异、两组扶正化癥方的药物代谢物质组差异、同组治疗前后的生物代谢组差异,从而验证以上科学假说,发现扶正化癥方显效群体的代谢标记物,以及

扶正化痰方的代谢物质组的特征性成分,阐明扶正化痰方治疗慢乙肝肝纤维化同一疾病而出现疗效差异的内在机制,进一步了解该中药复方的作用原理与最佳适应证,促进中医学“同病异治”内涵的科学诠释。

主要研究思路见图 1。

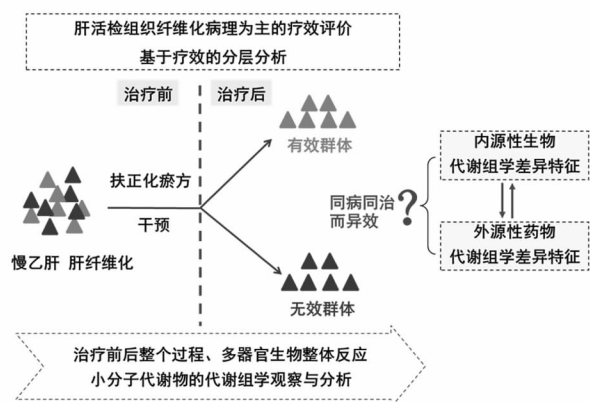


图 1 主要研究思路

参考文献

- [1] P. Liu, Fuzheng huayu capsule in the treatment of liver fibrosis: clinical evidence and mechanism of action [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2012, 18(5): 398-400.
- [2] T. Yang, D. P. Shen, Q. L. Wang, Y. Y. Tao, C. H. Liu, Investigation of the absorbed and metabolized components of Danshen from Fuzheng Huayu recipe and study on the anti-hepatic fibrosis effects of these components [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 148(2): 691-700.
- [3] 刘平, 胡义扬, 刘成, 等. 扶正化痰胶囊干预慢性乙型肝炎肝纤维化作用的多中心临床研究 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(2): 89-98, 102.
- [4] 陈可冀, 蒋跃绒, 谢元华. 病证结合治疗观的过去与现在 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 437-443.
- [5] H. Huang, M. L. Shiffman, S. Friedman, R. Venkatesh, N. Bzowej, O. T. Abar, C. M. Rowland, J. J. Catanese, D. U. Leong, J. J. Sninsky, T. J. Layden, T. L. Wright, T. White, R. C. Cheung, A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [J]. Hepatology, 2007, 46(2): 297-306.
- [6] C. Abad-Molina, J. R. Garcia-Lozano, M. A. Montes-Cano, A. Torres-Cornejo, F. Torrecillas, J. Aguilar-Reina, M. Romero-Gomez, L. F. Lopez-Cortes, A. Nunez-Roldan, M. F. Gonzalez-Escribano, HAVCR1 gene haplotypes and infection by different viral hepatitis C virus genotypes [J]. Clinical and Vaccine Immunology, 2012, 19(2): 223-227.
- [7] M. Rodriguez-Torres, S. Govindarajan, M. Diago, T. Morgan, B. Anand, K. Barange, F. Suter, A. Lin, G. Hooper, M. Shiffman, Hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 does not affect viral response in patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) for 16 or 24 weeks [J]. liver international, 2009, 29(2): 237-241.
- [8] 杨浦娟, 韦嘉. IL-28B 基因多态性与丙型肝炎抗病毒治疗的应答相关性 [J]. 医学综述, 2011, 17(6): 1143-1146.

- [9] Y. Miyakawa, M. Mizokami, Classifying hepatitis B virus genotypes [J]. Intervirology, 2003, 46(6): 329-338.
- [10] R. Kuwahara, R. Kumashiro, S. Murashima, K. Ogata, K. Tanaka, A. Hisamochi, T. Hino, T. Ide, E. Tanaka, Y. Koga, M. Sata, Genetic heterogeneity of the precore and the core promoter region of genotype C hepatitis B virus during lamivudine therapy [J]. Journal of Medical Virology, 2004, 72(1): 26-34.
- [11] J. H. Kao, Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 17(6): 643-650.
- [12] P. K. Shetty, S. I. Thakur, S. Biswas, S. L. Johansson, J. K. Vishwanatha, Reciprocal regulation of annexin A2 and EGFR with Her-2 in Her-2 negative and herceptin-resistant breast cancer [J]. PloS One, 2012, 7(9): e44299.
- [13] J. Jiang, Y. Zhang, S. Chuai, Z. Wang, D. Zheng, F. Xu, Y. Zhang, C. Li, Y. Liang, Z. Chen, Trastuzumab (herceptin) targets gastric cancer stem cells characterized by CD90 phenotype [J]. Oncogene, 2012, 31(6): 671-682.
- [14] 金剑, 肖忠革, 陈慧瑾. 细胞色素氧化酶 CYP1A2 基因多态性及其对代谢的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 14(1): 60-62.
- [15] M. P. Goetz, J. M. Rae, V. J. Suman, S. L. Safgren, M. M. Ames, D. W. Visscher, C. Reynolds, F. J. Couch, W. L. Lingle, D. A. Flockhart, Z. Desta, E. A. Perez, J. N. Ingle, Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes [J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(36): 9312-9318.
- [16] 顾海娟, 郭小红, 朱冬梅, 等. 卵巢癌患者代谢酶基因多态性与紫杉醇血药浓度及不良反应的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(12): 1185-1187.
- [17] 黄寅, 许风国, 张伟, 等. 药物代谢组学研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(2): 105-112.
- [18] Y. Tan, P. Yin, L. Tang, W. Xing, Q. Huang, D. Cao, X. Zhao, W. Wang, X. Lu, Z. Xu, H. Wang, G. Xu, Metabolomics study of stepwise hepatocarcinogenesis from the model rats to patients: potential biomarkers effective for small hepatocellular carcinoma diagnosis [J]. Molecular and Cellular Proteomics, 2012, 11(2): M111 010694.
- [19] J. Chen, X. Zhang, R. Cao, X. Lu, S. Zhao, A. Fekete, Q. Huang, P. Schmitt-Kopplin, Y. Wang, Z. Xu, X. Wan, X. Wu, N. Zhao, C. Xu, G. Xu, Serum 27-nor-5beta-cholestane-3,7,12,24,25-pentol glucuronide discovered by metabolomics as potential diagnostic biomarker for epithelium ovarian cancer [J]. Journal of Proteome Research, 2011, 10(5): 2625-2632.
- [20] 李后开, 王一煌, 贾伟, 等. 药物基因组学、药物代谢组学与辨证施治 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(2): 120-126.
- [21] T. A. Clayton, J. C. Lindon, O. Cloarec, H. Antti, C. Charuel, G. Hanton, J. P. Provost, J. L. Le Net, D. Baker, R. J. Walley, J. R. Everett, J. K. Nicholson, Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment [J]. Nature, 2006, 440(7087): 1073-1077.

(下接第 556 页)

通过疏肝健脾化痰法对早期肝硬化患者肝组织病理变化发现,经过治疗后,患者肝组织的炎症评分及肝纤维化等级均有显著下降,说明健脾疏肝化痰的中药复方对于肝纤维化具有改善炎性反应,降低肝纤维化程度的作用。

脾气虚证是肝纤维化的常见证型,脾气虚又影响着疾病的转归。在疾病的不同阶段,或为主导,或为加重因素,与发病与传变密切相关。因此,肝纤维化的治疗离不开健脾,针对慢性肝病肝纤维化患者进行健脾益气的辨证论治,应根据不同发展阶段、邪实与正虚的情况,合理配伍疏肝、补肾、活血、调气、清热利湿等药物,促进患者疾病的向愈。

参考文献

- [1] 王伯祥. 慢性乙型肝炎中医证治研究进展[J]. 世界中医药, 2007, 1(2): 61-63.
- [2] 邓铁涛. 邓铁涛医学文集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [3] 周滔, 张声生, 陈喆. 120 例非酒精性脂肪肝单元证特点分析与健脾清肝方临床疗效[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(4): 209-210.
- [4] 高晶, 彭海燕, 章永红. 药物性肝损伤的中医药研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(5): 741-743.
- [5] 邢宇锋, 张晓晖, 陈英杰, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者中医证候分布规律调查及病机探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(4): 196-199.
- [6] 王立新, 宓余强, 徐亮. 酒精性肝炎中医证型临床分析[J]. 中国民族民间医药, 2009, 4(5): 125.
- [7] 张秋云, 汪晓军, 刘增利, 等. 慢乙肝、肝硬化、乙型慢重肝黄疸病的证候规律研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(12): 976-978.
- [8] 张秋云, 李秀慧, 王融冰, 等. 慢性病毒性乙型肝炎中医证候分

布及组合规律研[J]. 北京中医药, 2008, 27(2): 87-90.

- [9] 杨宏志, 肖阁敏, 戴敏, 等. 慢性乙型重型肝炎中医证候的动态观察[J]. 中药材, 2010, 33(9): 1519-1521.
- [10] 尹珊珊, 王宝恩, 王泰龄, 等. 复方 861 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化与早期肝硬化的临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(8): 467-470.
- [11] 高月球, 王灵台, 陈建杰. 补肾冲剂治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15(1): 34.
- [12] 周光德, 李文淑, 赵景民, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的临床病理研究[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(7): 563-564.
- [13] Du JX, Sun MY, Du GL, Li, et al. Ingredients of Huangqi decoction slow biliary fibrosis progression by inhibiting the activation of the transforming growth factor - beta signaling pathway[J]. BMC, 2012(12): 33.
- [14] 赵刚. 从“灵甲胶囊”的研制思路及过程, 论王灵台教授对肝纤维化病机学说及治疗的发展[J]. 实用肝病杂志, 2010, 13(1): 58-60.
- [15] 施伯安, 崔丽安, 邵凤珍. 健脾益肾法治疗慢性乙型肝炎病毒携带者 100 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1): 45-46.
- [16] 王灵台, 陈建杰, 高月求, 等. 补肾法为主治疗慢性肝炎的临床研究[J]. 中医药通报, 2005, 4(2): 26-31.
- [17] 王者令, 刘中景, 宋霆, 等. 扶正活血不同组方对肝纤维化大鼠相关血清指标及肝组织羟脯氨酸的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 21(6): 611-613.
- [18] 李粉萍, 薛敬东. 名老中医张瑞霞疏肝健脾法治疗慢性肝炎经验介绍[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(6): 366.
- [19] 刘中景, 宋霆, 罗玮敏, 等. 疏肝健脾化痰法对早期肝硬化患者肝组织病理变化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1113-1114.

(2014-03-17 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 552 页)

- [22] H. Li, Y. Ni, M. Su, Y. Qiu, M. Zhou, M. Qiu, A. Zhao, L. Zhao, W. Jia, Pharmacometabonomic phenotyping reveals different responses to xenobiotic intervention in rats[J]. Journal of Proteome Research, 2007, 6(4): 1364-1370.
- [23] M. Al Zweiri, G. J. Sills, J. P. Leach, M. J. Brodie, C. Robertson, D. G. Watson, J. A. Parkinson, Response to drug treatment in newly diagnosed epilepsy: a pilot study of (1)H NMR - and MS - based metabonomic analysis[J]. Epilepsy Research, 2010, 88(2-3): 189-195.
- [24] 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(8): 621-624.
- [25] J. K. Nicholson, J. C. Lindon, E. Holmes, 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [26] 王喜军. 基于药物代谢组学的中药及方剂中组分间协同增效作用

[J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 90-94.

- [27] X. Gou, Q. Tao, Q. Feng, J. Peng, S. Sun, H. Cao, N. Zheng, Y. Zhang, Y. Hu, P. Liu, Urinary metabonomics characterization of liver fibrosis induced by CCl₄ in rats and intervention effects of Xia Yu Xue Decoction[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, 74: 62-65.
- [28] X. Wang, Q. Wang, A. Zhang, F. Zhang, H. Zhang, H. Sun, H. Cao, H. Zhang, Metabolomics study of intervention effects of Wen - Xin - Formula using ultra high - performance liquid chromatography/mass spectrometry coupled with pattern recognition approach[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2013, 74(23): 22-30.
- [29] L. Xue, Y. Wang, L. Liu, L. Zhao, T. Han, Q. Zhang, L. Qin, A HNMR - Based Metabonomics Study of Postmenopausal Osteoporosis and Intervention Effects of Er - Xian Decoction in Ovariectomized Rats[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(11): 7635-7651.

(2014-03-17 收稿 责任编辑: 洪志强)