

# 黄芪汤治疗慢性肝病研究进展

刘畅<sup>1,2</sup> 刘平<sup>1,3</sup> 慕永平<sup>1</sup> 张华<sup>1</sup>

(1 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所, 肝病病证教育部重点实验室, 上海市中医临床重点实验室, 上海, 201203;

2 辽宁中医药大学, 沈阳, 110032; 3 上海中医药大学, 上海高校中医内科学 E-研究院, 上海, 201203)

**摘要** 黄芪汤, 又名黄芪六一汤, 始载于《太平惠民和剂局方》, 由黄芪和甘草组成。治诸虚不足, 肢体劳倦, 心中烦悸, 唇口干渴, 食少面黄。该方重用黄芪为君, 辅以甘草和大枣, 具有补气益虚损之功, 历来或被单独应用, 或取其药对组合应用于复方之中。课题组前期工作发现, 黄芪汤“益气生精、补益虚损”, 可显著改善乙肝后肝硬化的肝细胞坏死, 提高肝细胞功能, 促进早期肝硬化组织学的逆转。本文对黄芪汤治疗慢性肝病的研究情况做一综述。

**关键词** 黄芪汤; 慢性肝病; 研究进展

## Research Development on Treatment of HuangQi Decoction for Chronic Liver Disease

Liu Chang<sup>1,2</sup>, Liu Ping<sup>1,3</sup>, Mu Yongping<sup>1</sup>, Zhang Hua<sup>1</sup>

(1 Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Liver and Kidney Disease (Ministry of Education), Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical

Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

3 E-Institute of Traditional Chinese Internal Medicine, Shanghai Municipal Education Commission,

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**Abstract** HuangQi Decoction, also called HuangQiLiuYi Decoction, which is made by HuangQi and GanCao were first documented in the Taiping Huimin Heji Ju Fang. It is a prescription that can treat any kind of asthenic disease, whose symptoms include limb weakness, dysphoria and palpitation, dry lips, thirst, poor appetite and yellowish complexion. HuangQi, together with GanCao and DaZao, plays a major role in this decoction to tonifying Qi and deficiency, and it has been widely used in the form of unilateral or compound. With the functions of replenishing Qi, strengthening essence and reinforcing deficiency, HuangQi Decoction can improve hepatocytic apoptosis in liver cirrhosis caused by chronic hepatitis B, enhance hepatocyte function and promote the reverse of hepatic histology according to the previous work of our research group. This paper focuses on the research of chronic liver disease treated by HuangQi Decoction.

**Key Words** HuangQi Decoction; Chronic liver disease; Research progress

中图分类号: R289 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.003

黄芪汤,《太平惠民和剂局方》言其:“大治男子、妇人诸虚不足, 肢体劳倦, 胸中烦悸, 时常焦渴, 唇口干燥, 不能饮食。或先渴而欲发疮疖, 或病痼疽而后渴者, 尤宜服此。常服平补气血”。因原方黄芪与甘草剂量比例为 6:1, 故又名黄芪六一汤(《太平惠民和剂局方》)。传统中医认为其有补中益气, 缓中生津之功, 对于中焦虚损的诸多病症都有疗效。现就黄芪汤在治疗慢性肝病方面的研究进展综述如下。

### 1 方剂组成简析

黄芪汤(《普济本事方》), 由黄芪、甘草、大枣组成。黄芪,《神农本草经》云其“补虚”,《别录》谓“补

丈夫虚损, 五劳羸瘦”,《日华子本草》曰“助气壮筋骨, 长肉补血, 破癥癖”;甘草助黄芪补气之力,《医方集解》认为“黄芪配甘草, 大能生血”。黄芪是临床常用补气药, 通过整理古代文献发现, 具有健脾补中、升阳举陷、益卫固表、利尿、托毒生肌、补肾、补血、活血、祛风、止渴、止痛、除热、通便等特殊功效<sup>[1]</sup>, 现代药理研究发现其有效成分为黄芪皂苷、黄芪多糖、 $\gamma$ -氨基丁酸、微量元素(硒、锰、铁、钙等)等, 具有调节免疫功能, 促进机体代谢、抗菌等作用<sup>[2-3]</sup>。甘草味甘、性平, 归心肺脾胃经, 有补中益气、祛痰止咳、清热解毒、缓急止痛、调和诸药等作用。现代药理分析证实甘草酸是甘草中最重要的活

性成分<sup>[4]</sup>,具有抗病毒、抗炎、抗过敏、抗变态反应、抗肿瘤及免疫调节等作用<sup>[5]</sup>。大枣既是普通食品,也是常用的药品,久食或入药膳,有补气血、益脾胃、通九窍、润肤养颜、延年养生之保健功效<sup>[6]</sup>。现代药理学研究表明其具有较好的免疫兴奋、抗炎、抗氧化、保肝降脂、抗肿瘤等作用<sup>[7-9]</sup>。但中药复方的配伍不是药物数和量的简单相加,而是通过药物间配伍共同发挥效用<sup>[10]</sup>,因而,对黄芪汤单味药的成分及作用的研究只是初步探索,要清晰地了解其效用,还需结合临床对复方做进一步研究。

## 2 黄芪汤治疗慢性肝病的效用及机制

肝纤维化(Hepatic Fibrosis)是多种慢性肝病的共同病理过程,主要由于肝炎病毒、乙醇、药物与毒物、血吸虫、代谢和遗传、胆汁淤积、自身免疫性肝病等多种损伤因素长期慢性刺激肝脏,使肝窦内肝星状细胞(Hepatic Stellate Cells, HSC)活化,胶原等细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)成分代谢失衡,生成大于降解,促使肝脏ECM沉积与组织结构重构。肝纤维化是肝脏对各种慢性损伤的修复反应,见于大多数不同病因的慢性肝脏疾病中,进一步发展可形成肝硬化<sup>[11]</sup>。在各种病因所导致的肝纤维化中,HSC被激活为肌成纤维细胞,大量增殖并分泌大量ECM是其发生的最重要机制,但在不同病因或疾病的不同阶段可能有不同的细胞及分子生物学机制参与。而肝硬化的定义则是弥漫性肝纤维化伴有异常结节增生,故在治疗上,在针对病因和并发症的治疗之外,改善肝纤维化同样是其重点<sup>[12]</sup>。

2.1 抗肝纤维化是黄芪汤治疗慢性肝病的重要措施 课题组前期通过系统聚类、主成分分析、逐步判别、方差分析、相似度分析以及模式识别<sup>[13-16]</sup>等多元统计分析方法探讨了肝炎后肝硬化中医证候的分类特征及规律。发现“气虚血瘀”是肝炎后肝硬化“疾病”的共性病机,贯穿于疾病始终。故结合大量古代文献的整理归纳以及临床和实验研究,提出了“血瘀为积之标,虚损乃积之本”的肝硬化“虚损生积”中医病机理论<sup>[17]</sup>。并结合不同功效方剂对多种肝硬化动物模型干预治疗对照研究,予以证实。进一步研究发现,“虚损”主要体现在肝实质细胞数量的减少与功能的衰退以及肝窦壁的损伤;而“积(血瘀)”主要表现为肝脏ECM的过度沉积<sup>[18]</sup>。从而确立中医治疗肝硬化的基本方法:“扶正化瘀”。而黄芪汤正对其虚损之机,因而有良好的改善肝纤维化、治疗肝硬化的作用。

2.2 黄芪汤改善肝纤维化的重点机制 王骆冰

等<sup>[19]</sup>对比观察扶正化瘀方与黄芪汤合用对实验性肝硬化大鼠的治疗作用,发现黄芪汤可改善二甲基亚硝胺(DMN)模型大鼠肝纤维化。为进一步探讨该方作用途径,张贵彪等<sup>[20]</sup>通过观察黄芪汤对DMN诱导的肝纤维化大鼠的差异基因表达谱变化发现,黄芪汤能显著改善肝组织病理,降低肝组织羟脯氨酸(Hyp)含量。与模型组比较,差异表达基因数量为1011个( $P < 0.05$ , |Fold change| > 1.5,上调431个,下调580个);富集的GO功能共有116条,主要涉及ECM、细胞黏附、脂质蛋白复合物等;差异表达基因富集的信号通路共有70条,主要涉及ECM受体作用、细胞黏附分子、黏着斑、代谢途径等。实时定量PCR验证的基因表达与基因芯片检测结果趋势一致。表明黄芪汤通过多基因、多功能、多信号通路的调节,改善了DMN诱导的大鼠肝纤维化病变。

2.2.1 抗氧化作用 肝脏损伤过程中均不同程度地伴有氧化应激(Oxidative Stress, OS),氧自由基可引起生物膜脂质过氧化,脂质过氧化反应过程中的代谢物通过影响贮脂细胞等途径影响肝脏胶原代谢,导致肝纤维化。

黄芪可通过降低D-半乳糖胺诱导的肝损伤小鼠模型的血清丙二醛(MDA)、升高总超氧化物歧化酶(SOD)含量来保护急性损伤的肝细胞<sup>[21]</sup>。体外研究发现,黄芪提取物(TEA)可明显降低或恢复由四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )或过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )升高而损伤的肝细胞的MDA含量及肝细胞培养上清液中天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,还可使肝细胞谷胱甘肽(GSH)含量和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)活性升高或恢复。提示TEA对体外肝细胞损伤有直接保护作用,该作用可能与其抗氧化作用有关<sup>[22]</sup>。甘草酸同样具有抗生物氧化作用,能够明显减少活性氧的生成,阻断低密度脂蛋白胆固醇的氧化,减轻氧化低密度脂蛋白胆固醇对内皮细胞的损伤作用<sup>[23]</sup>。

黄芪汤能显著提高DMN肝纤维化大鼠肝组织SOD活性,继而提高机体内在的抗氧化能力<sup>[24]</sup>。王磊等<sup>[25]</sup>采用双向凝胶电泳(2-DE)分离肝组织总蛋白,用基质辅助激光解析离子化飞行时间质谱和肽质量指纹图谱分析鉴定部分差异表达蛋白质,蛋白质免疫印迹法及生化学方法对过氧化还原蛋白6(Prdx6)、热休克蛋白70(HSP 70)及过氧化氢酶(CAT)活性进行验证,发现氧化应激是DMN诱导大鼠肝硬化形成的重要病理环节。进一步分析黄芪汤对大鼠肝组织总SOD、GSH-Px、谷胱甘肽-S转移酶(GST)活性、MDA含量、血清肝功能及肝组织Hyp

含量的影响,证实抗氧化应激效应是黄芪汤逆转大鼠肝硬化的主要机制之一<sup>[26]</sup>。

**2.2.2 抑制肝星状细胞活化** 肝纤维化过程中 ECM 主要由激活的 HSC 合成,而黄芪为主的补虚中药可抑制 HSC 活化<sup>[19]</sup>。NF- $\kappa$ B 是参与调控众多炎症因子基因表达的转录因子,NF- $\kappa$ B 信号通路与 HSC 激活及其激活后 ECM 的异常表达密切相关。研究显示黄芪可抑制 HSC 等细胞内 NF- $\kappa$ B 的表达<sup>[27]</sup>。黄芪总提取物体外可抑制 Kupffer 细胞条件培养基激活的 HSC 的增殖,明显抑制其产生胶原,进一步证实黄芪的抗肝纤维化作用<sup>[28-30]</sup>。

甘草酸可以显著降低细胞骨架蛋白  $\alpha$ -SMA (反映 HSC 活性)的表达,抑制 HSC 活化,减少胶原形成<sup>[31]</sup>。甘草酸还可促进细胞因子 smad 7 的表达,而 smad 7 又可抑制 TGF $\beta$ -smad 的信号传导,抑制 HSC 胶原蛋白表达,从而起到抗肝纤维化的作用<sup>[32]</sup>。另有研究表明甘草酸作用于血小板源性生长因子 (Platelet-derived Growth Factor, PDGF) 抑制 PDGF-BB 介导的促 HSC 增殖作用及 HSC 中 PDGF 受体  $\beta$  (PDGFR $\beta$ ) 的表达 (CCl<sub>4</sub> 处理可以上调 PDGFR $\beta$  的转录水平),从而改善肝纤维化状况<sup>[33]</sup>。

**2.2.3 抑制肝细胞凋亡及转分化** 肝细胞凋亡主要是通过 Fas/FasL 途径介导所致。而肝细胞生长因子 (Hepatic Grow Factor, HGF) 除具有促进肝细胞再生、抑制肝细胞凋亡的作用外,还能促进活化的 HSC 凋亡以及 ECM 降解。黄芪汤可提高肝组织 HGF 蛋白表达,减轻肝窦内皮细胞损伤,促进活化的 HSC 凋亡<sup>[34]</sup>。此外,黄芪汤可降低肝纤维化模型的肝组织凋亡相关蛋白 Fas、caspase-3、caspase-8 蛋白表达量,同时降低基质金属蛋白酶 (Matrix Metalloproteinases, MMPs) 及其抑制因子 MMP-2,升高 MMP-9,提示黄芪汤抗肝纤维化作用机制与抑制肝细胞凋亡及 HSC 活化,调控 MMPs/TIMPs 系统,促进 ECM 降解有关<sup>[35]</sup>。

黄芪汤组分不但能显著抑制胆管结扎大鼠模型胆管上皮细胞增生,也可有效抑制胆管上皮细胞向肌成纤维细胞的转分化,起到抗胆汁淤积的作用<sup>[36]</sup>。胆总管结扎造成的继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型的胆管上皮细胞标志物 CK7 阳性细胞逐渐增多,肝细胞标志物 Hep Par 逐渐下降,提示胆汁淤积性肝纤维化过程中存在肝细胞向胆管上皮细胞转分化的病理变化,而黄芪汤组分干预治疗后,CK7 阳性细胞显著减少,肝细胞标志物 Hep Par 显著增高,提示黄芪汤通过抑制肝细胞向胆管上皮细

胞的转分化,从而改善胆汁淤积性肝纤维化<sup>[37]</sup>。

**2.2.4 抑制炎症调节免疫** 研究表明,肝纤维化过程中,内毒素通过促进 ECM 增多促进纤维化形成<sup>[38]</sup>。CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化模型,黄芪治疗组血浆内毒素、血清谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、肝组织 MDA 等水平下降明显,提示黄芪具有抗纤维化的作用,且与其降低肠源性内毒素血症相关<sup>[39]</sup>。

转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 通过活化 HSC 使 ECM 如胶原蛋白 (I、III、V 和 IV 型)、非胶原蛋白 (纤维连接素、层粘连蛋白等) 和蛋白聚糖 (透明质酸、硫酸类肝素、硫酸软骨素等) 等过度表达,并抑制这些蛋白的降解,从而导致肝纤维化。甘草酸苷通过抑制巨噬细胞、Kupffer 细胞等间质细胞的活性及 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 HSC 的增殖,降低或阻断 TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  分泌,抑制 HSC 转化为肌纤维母细胞,从而抑制 ECM 的合成,促进其分解,显著降低慢性乙型肝炎患者血清中透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、四型胶原的含量 (IV-C) 含量,从而起到抗肝纤维化的作用<sup>[40]</sup>。cDNA 微阵列发现,smurf 2、FGG、CYP2D6、PTAFR 等多种与炎症、代谢有关的基因在模型大鼠肝脏中表达上调,甘草酸可以影响这些基因的表达,尤其对影响 TGF- $\beta$  传导通路相关的 smurf 2 基因起到明显的调控作用<sup>[41]</sup>。TEA 可降低血清 HA、TNF- $\alpha$  的含量,明显减轻肝纤维化程度<sup>[42]</sup>,其抗纤维化机制可能与调节 TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  含量相关<sup>[43]</sup>。

**2.2.5 诱导肝脏卵圆细胞 (Hepatic Oval Cell, HOC) 向胆管上皮细胞分化** 研究发现,DMN 大鼠肝硬化造模过程中 HOC 数量随肝纤维化程度的增加而增加;停止造模 2 周后,随肝纤维化程度的消减,该细胞数量的增加更显著;停止造模 4 周后,其数量有所减少。表明 HOC 的数量变化与大鼠肝硬化的形成与消减相关<sup>[44-48]</sup>。

朱英等<sup>[49]</sup>研究发现在 DMN 大鼠肝纤维化逆转过程中,黄芪汤可显著增加 Thy1.1 标记的 HOC 的数量及 Thy1.1 与 CK19 共定位的细胞数量,可改变 HOC 的表型和功能,促使其向生理性成熟细胞 (尤其是胆管细胞) 定向分化,从而促进肝脏组织的重构和功能的恢复。黄芪汤可促进已成型的 DMN 大鼠肝硬化的逆转,其主要作用在于诱导 HOC 向胆管上皮细胞分化,同时抑制其向肝细胞分化。

### 3 黄芪汤药物配比及有效成分探究

黄芪汤原方,黄芪、甘草之比为 6:1。通过观察不同配比的黄芪汤 (6:1,3:1,9:1) 干预胆汁淤积性

肝硬化大鼠的药理作用,发现黄芪汤(6:1,3:1)干预治疗组肝纤维化程度显著减轻,血清 ALP、GGT 活性, TBiL 含量及肝组织 Hyp 含量显著降低,证实原方配伍比例合理<sup>[50]</sup>。

仝欣等<sup>[51]</sup>采用均匀设计方法对黄芪汤 4 种活性组分(黄芪总皂苷、黄芪总黄酮、甘草酸、甘草总黄酮)进行分析,发现最优组方为黄芪总皂苷配伍甘草酸,其比例为 164:48,该组分复方在降低 DMN 纤维化大鼠模型血清 ALT 活性方面均优于其他分别单用组,且优于黄芪汤原方,提示黄芪总皂苷与甘草酸是黄芪汤发挥抗肝纤维化配伍作用的有效组分。

#### 4 其他临床应用及研究

诸多研究均发现,黄芪汤中的三味药物,在清除自由基、抗氧化、提升免疫力方面均有作用<sup>[52-56]</sup>,进一步研究<sup>[57]</sup>发现以黄芪六一汤组方为基础制成的黄芪六一保健茶不同溶浓度的各组分对羟自由基均有较强的清除能力,清除羟自由基的能力依次为:黄芪六一保健茶组 > 黄芪甘草组 > 黄芪组 > 甘草组,说明复方的抗衰老作用优于单药。

另外,鉴于黄芪汤复方及组分对免疫系统的调节作用,该方加减或作为合方的组分在诸多疾病的治疗中应用广泛。如黄芪汤加味对 II 型糖尿病<sup>[58]</sup>及糖尿病周围神经病变<sup>[59]</sup>疗效确切。再如黄芪汤加金银花(黄芪六钱、金银花一钱、甘草一钱)对某些皮肤疾病亦有疗效<sup>[60]</sup>。

#### 5 展望

中药多成分、多途径的“复方”药理作用恰恰是中医的特色和优势所在。然而中药成分复杂,其作用机理的还原性研究比较困难。黄芪汤及其组分的大样本的临床研究尚少见,基础研究及临床观察,只是能够发现其疗效所在,对于发挥作用的有效成分及作用机理的研究尚未完全明了。这就需要我们在不断探索新的用药范围的同时,继续应利用分子生物学技术和植物化学、质谱等现代技术和手段进一步明确和阐释黄芪汤的治疗机理,明确起到治疗效果的单体成分。这对于指导临床实践和新药开发都大有裨益。

#### 参考文献

[1] 苏文文,陈仁寿. 浅析黄芪的几种特殊效用[J]. 安徽中医学院学报,2012,31(5):3-4.  
 [2] 刘梅. 黄芪的药理及临床研究进展[J]. 天津药学,2002,14(6):16-18.  
 [3] 刘平. 现代中医肝脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:86-87.  
 [4] 段丽萍. 甘草药对分析[J]. 疾病监测与控制杂志,2009,3(2):92

-93.  
 [5] 高雪岩,王文全,魏胜利,等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2009,34(21):2695-2700.  
 [6] 赵子青. 大枣中功效成分的分析与提取[D]. 太原:山西大学,2013.  
 [7] 郭盛,唐于平,段金廛. 大枣的化学成分及药理作用研究进展[C]. 全国第8届天然药物资源学术研讨会论文集,2008.  
 [8] KAMILOGLU O, ERCISLI S, SENGUL M, et al. Total Phenolics and Antioxidant Activity of Jujube (Zizyphus Jujube Mill.) Genotypes Selected From Turkey [J]. African Journal of Biotechnology, 2009, 8(2):303-307.  
 [9] 胡迎芬. 冬枣黄酮的提取分离及抗氧化-抑癌活性研究[D]. 青岛:青岛大学,2009.  
 [10] 牛楠,郝海涛. 中药复方化学成分的研究进展[J]. 中国药业,2011,20(7):77-79.  
 [11] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志,2010,2(4):54-59.  
 [12] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社,2011:317-322.  
 [13] 张琴,刘平,陈慧芬,等. 肝炎肝硬化中医证候特点的多元分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2003,13(2):69-72.  
 [14] 张琴,张文彤,魏建军,等. 公因子和聚类分析联合在肝炎后肝硬化证候分类研究中的应用[J]. 中西医结合学报,2005,3(1):14-18.  
 [15] 张琴,刘平,章浩伟,等. 900例肝炎后肝硬化中医证候判别模式的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(8):694-697.  
 [16] 苏越,王磊,张华,等. 肝炎后肝硬化中医证候与疾病信息相似度分析[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(5):398-402.  
 [17] 慕永平,刘成海,张华. 肝硬化“虚损生积”论—刘平教授学术思想浅析[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(2):1-4.  
 [18] 刘平. 肝硬化“虚损生积”病机理论的实践与发展[C]. 第二十次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编,2011:1-2.  
 [19] 王骆冰,闫秀川,曾贞,等. 扶正化痰方与黄芪汤合用对实验性肝硬化大鼠的治疗作用[J]. 中国中药杂志,2010,35(13):1740-1744.  
 [20] 张贵彪,孙明瑜,宋雅楠,等. 基于基因表达谱分析黄芪汤改善大鼠肝纤维化的分子机制研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5):1634-1639.  
 [21] 赵丽娟,李红,杨世杰. 黄芪注射液对 D-半乳糖胺所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2003,29(3):280-282.  
 [22] 杨雁,陈敏珠. 黄芪总提物对体外肝细胞损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2005,5(4):294-296.  
 [23] 范建高,曾民德,李继强,等. 肝内脂肪和脂质过氧化与肝纤维化关系实验研究[J]. 中华内科杂志,1997,45(12):23-24.  
 [24] 张晓岚,王占魁,姜慧卿. 氧化应激与肝纤维化[J]. 临床肝胆病杂志,2007,23(3):226-229.  
 [25] 仝欣,王高强,王磊,等. 基于肝组织差异蛋白质组解析黄芪汤治疗二甲氨基硝胺大鼠肝纤维化的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(11):111-116.  
 [26] 王磊,刘平,王春树,等. 不同功效古典方剂对肝硬化大鼠肝组织氧化应激反应的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(5):435-439.  
 [27] 冯学欣,冯腾,王莉,等. 黄芪对肝纤维化大鼠 NF-κB 的调节作用[J]. 廊坊医学院学报,2008,6:528-530.

- [28] 宋少刚, 杨雁, 陈敏珠. 黄芪总提取物对大鼠肝星状细胞增殖及产生胶原的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2001, 6(2): 111 - 113.
- [29] 马红, 王宝恩, 马雪梅. 黄芪抑制大鼠肝星状细胞增殖及胶原分泌的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(4): 35 - 36.
- [30] 马红, 王宝恩, 陈翌阳, 等. 黄芪对肝纤维化治疗作用的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1997, 5(1): 32 - 33.
- [31] 董玲, 孙剑勇, 朱新宇, 等. 甘草酸对肝星状细胞增殖、活化和细胞外基质合成的影响[J]. 中国临床医学, 2006, 13(1): 70 - 71.
- [32] 周朝晖, 蔡瑜, 沈锡中, 等. 甘草酸对 CCL<sub>4</sub> 肝纤维化大鼠肝组织 smad7 免疫组化表达的影响[J]. 中国临床医学, 2006, 13(1): 67 - 69.
- [33] 杨松海, 孙奋勇. 甘草酸抑制肝星状细胞增殖的分子机制初步研究[J]. 广东医学院学报, 2008, 3(26): 237 - 242.
- [34] 王磊, 刘平, 慕永平, 等. 清热利湿与益气古典方剂逆转二甲甲基亚硝胺大鼠肝硬化的细胞生物学基础研究[J]. 自然科学进展, 2007, 17(8): 1026 - 1035.
- [35] 闰晓凤, 刘平, 孙明瑜, 等. 黄芪汤对二甲甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化模型作用机制研究[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(23): 2410 - 2415.
- [36] 都金星, 邱冰峰, 刘平, 等. 黄芪汤组分抑制胆汁淤积性肝纤维化大鼠胆管上皮细胞增殖及其转分化的效应研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(1): 13 - 18.
- [37] Du J X, Sun M Y, Liu C, et al. Ingredients of Huangqi decoction slow biliary fibrosis progression by inhibiting the activation of transforming growth factor-beta signaling pathway[J]. BMC Complement Alternative Med, 2012, 12(1): 33.
- [38] Nomura F, Akashi S, Sakao Y, et al. Cutting edge: endotoxin tolerance in mouse peritoneal macrophages correlates with down-regulation of surface toll-like receptor 4 expression[J]. J Immunol, 2000, 164(7): 3476 - 3479.
- [39] 王登妮, 徐军全, 宋维芳, 等. 黄芪对肝纤维化的防治作用[J]. 中国医药导报, 2010, 7(9): 15 - 17.
- [40] 宋新文, 王宏伟, 申保生, 等. 复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标及细胞因子的影响[J]. 中国药房, 2006, 17(2): 128 - 129.
- [41] 蔡瑜, 沈锡中, 王吉耀. 甘草酸对大鼠肝纤维化过程中肝组织基因表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(13): 1122 - 1125.
- [42] 李成浩, 张红英. 黄芪提取物对四氯化碳致大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 217 - 220.
- [43] 程鹏, 刘素侠, 孙晋浩, 等. 黄芪抗肝纤维化的作用与转化生长因子  $\beta_1$  及干扰素  $\gamma$  的关系[J]. 临床军医杂志, 2000, 28(3): 22 - 23.
- [44] 朱英, 刘平. Thy1.1 阳性肝脏卵圆细胞在大鼠肝硬化形成与消减过程中的动态表达[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(11): 823 - 827.
- [45] 朱英, 刘平. 肝脏卵圆细胞在二甲甲基亚硝胺致大鼠肝硬化形成过程中表达的动态变化及其意义[J]. 国外医学·消化系疾病分册, 2005, 25(1): 60 - 63.
- [46] 朱英, 刘平, 龙爱华. 二甲甲基亚硝胺所致大鼠肝硬化形成与逆转过程中 Thy1.1 与 OV6 阳性染色细胞比较[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(8): 953 - 957.
- [47] 朱英, 刘平. 干细胞在肝脏损伤时的作用机制探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2005, 8(2): 111 - 113.
- [48] 朱英, 刘平. 肝脏卵圆细胞定向分化在二甲甲基亚硝胺大鼠肝硬化消减过程中的意义[J]. 大连医科大学学报, 2007, 29(2): 106 - 109.
- [49] 朱英, 刘平. 黄芪汤对肝硬化大鼠肝脏卵原细胞肝向分化的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(5): 293 - 295.
- [50] 龙爱华, 刘平, 李风华, 等. 不同配比黄芪汤干预大鼠胆汁淤积性肝硬化作用观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(7): 28 - 30.
- [51] 仝欣, 陈高峰, 陆燕, 等. 基于均匀设计分析黄芪汤活性组分抗二甲甲基亚硝胺大鼠肝纤维化的配伍作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1389 - 1393.
- [52] 武晓群, 周坤福. 黄芪延缓衰老的实验研究[J]. 河南中医, 2005, 25(5): 24.
- [53] 张海燕, 颜敏, 文学明. 黄芪抗脂质过氧化作用的研究[J]. 医药导报, 2002, 21(9): 542 - 543.
- [54] 王超, 包玉双, 曲凤玉, 等. 甘草对老年大鼠 CAT、GSH-Px、LPO 影响的实验研究[J]. 黑龙江医药科学, 2000, 23(2): 6.
- [55] 徐志南, 洪伟, 张建华. 黄精枸杞甘草对果蝇抗衰老作用的研究[J]. 中医研究, 1993, 6(4): 13 - 14.
- [56] 郭盛, 唐于平, 段金殿. 大枣的化学成分及药理作用研究进展[C]. 全国第8届天然药物资源学术研讨会论文集, 2008: 553 - 560.
- [57] 张博. 从黄芪六一保健茶对羟自由基清除作用的实验探讨其抗衰老作用[D]. 长春: 长春中医药大学, 2007.
- [58] 鲍宜桂. 黄芪六一汤加味治疗 II 型糖尿病 58 例[J]. 湖北中医杂志, 1997, 19(3): 17 - 18.
- [59] 刘斯尧. 加味黄芪六一汤治疗糖尿病周围神经病变[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(3): 193.
- [60] 陈万允, 吴玉如, 蔡和雍. 黄芪六一汤治疗皮肤病[J]. 福建中医药, 1959(9): 42.

(2014-12-26 收稿 责任编辑: 洪志强)

## (上接第 156 页)

- [5] Hasenour CM, Berglund ED, Wasserman DH. Emerging role of AMP-activated protein kinase in endocrine control of metabolism in the liver[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 366(2): 152 - 162.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[S]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163 - 166.
- [7] 慕永平, 都金星, 刘平. 刘平教授治疗非酒精性脂肪性肝炎遣方用药经验探析[J]. 中西医结合肝病, 2009, 19(3): 170 - 171.
- [8] Minokoshi Y, Kim Y B, Peroni O D, et al. Leptin stimulates fatty acid oxidation by activating AMP activated protein kinase[J]. Nature, 2002, 415(6869): 339 - 343.
- [9] 丁晓洁, 王佑民, 王丽萍. 高脂饮食对大鼠肝脏组织 AMPK 表达及其活性的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2009, 44(6): 680 - 683.
- [10] Xu X, So JS, Park JG, et al. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33(4): 301 - 311.
- [11] Jeffrey D. Browning and Jay D. Horton. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2004, 114(2): 147.

(2014-12-26 收稿 责任编辑: 洪志强)