

## 肝舒胶囊治疗二甲亚硝胺致大鼠肝纤维化的疗效研究

沈海容<sup>1</sup>, 吕志平<sup>1\*</sup>, 刘妮<sup>2</sup>, 冯劲立<sup>2</sup>, 张奉学<sup>2</sup>, 肖会泉<sup>3\*</sup> (1.南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2.广州中医药大学热带医学研究所, 广州 510405; 3.广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

**摘要:** 目的 研究肝舒胶囊(GSC)对二甲亚硝胺(DMN)致大鼠肝纤维化的治疗效果。方法 采用 DMN 大鼠肝纤维化模型, 研究 GSC 对大鼠肝脾指数、肝脏组织形态学、肝组织羟脯氨酸(Hyp)含量以及血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV 胶原(IV-C)和Ⅲ型前胶原(PCⅢ)的影响。结果 GSC 高、中剂量组均能显著降低大鼠肝、脾指数以及肝组织 Hyp 含量 ( $P<0.01$ ), 同时还可以降低大鼠血清 HA、LN、IV-C 和 PCⅢ 的水平 ( $P<0.01$ ); GSC 高剂量组降低肝指数的作用明显优于秋水仙碱组 ( $P<0.01$ ); GSC 还具有改善肝脏组织形态的作用。结论 GSC 具有良好的治疗肝纤维化效果。

**关键词:** 肝纤维化; 肝舒胶囊; 二甲亚硝胺; 疗效

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)11-1157-04

### Study on the Effect of Ganshu Capsule on Treating Liver Fibrosis in Rats Induced by Dimethylnitrosamine

SHEN Hairong<sup>1</sup>, LÜ Zhiping<sup>1\*</sup>, LIU Ni<sup>2</sup>, FENG Jingli<sup>2</sup>, ZHANG Fengxue<sup>2</sup>, XIAO Huiquan<sup>3\*</sup> (1.College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2.Tropical Medicine Institute, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangdong 510405, China; 3.Hepatitis Outpatient Service in First Affiliated Hospital of Guangzhou, University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the effect of Ganshu capsule(GSC) on treating the liver fibrosis of rats induced by dimethylnitrosamines(DMN). **METHODS** The animal model of liver fibrosis in rats was induced with DMN. The liver and spleen index, liver tissue morphology and hydroxyproline content were observed. And radioimmunoassay was used to detect serum hyaluronic acid(HA), laminin protein(LN), IV collagen(IV-C) and pre-collagen type Ⅲ(PCⅢ). **RESULTS** The high and middle dose group of GSC could not only reduce liver index, spleen index, liver hydroxyproline content significantly, but also reduce serum HA, LN, IV-C and PCⅢ level significantly in rats ( $P<0.01$ ). And the high dose group of GSC reduced the liver index significantly better than colchicine group ( $P<0.01$ ). GSC could also improve liver tissue morphology. **CONCLUSION** GSC has a good effect on the treatment of liver fibrosis.

**KEY WORDS:** liver fibrosis; Ganshu capsule; dimethylnitrosamines; treatment

肝纤维化是各种损害因素导致肝细胞发生炎症坏死, 肝内纤维结缔组织异常增生的病理过程。肝纤维化不仅是慢性肝病重要的病理特征, 而且是肝硬化发生的前奏和必经中间环节, 它是一个缓慢而动态的过程, 涉及到细胞、细胞因子、细胞外基质一系列复杂的变化<sup>[1-3]</sup>。随着对肝纤维化发生机制认识的不断深化, 现已证实肝纤维化是可逆性病变<sup>[4]</sup>。中药在治疗肝纤维化方面具有不可忽视的作用。大量临床及实验研究表明, 无论是中药单体还是复方在抗肝纤维化治疗中都具有明显的优势和较大的潜力。中药通过多途径、多层次、多靶点的作用, 能够延缓、遏制肝纤维化甚至肝硬化这一复杂进程<sup>[5]</sup>。肝舒胶囊(Gansu capsule, GSC)作为中药复方之一,

是邓铁涛教授基于多年实践, 提出在慢性肝病的发展过程中, 肝纤维化患者常表现为脾虚为本、血瘀为标<sup>[6]</sup>, 据此以健脾活血为原则而创立的临床经验方。方中云苓、太子参、白术等具有健脾益气的作用, 丹参、赤芍、红花、田七等具有活血祛瘀的作用, 珍珠草、楮实子等具有清肝解毒的作用。本实验采用二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamines, DMN)致大鼠肝纤维化模型, 探讨肝舒胶囊治疗肝纤维化的作用机制。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 动物** SPF 级 SD 大鼠, 51 只, ♂, 体重 120~150 g, 购于广东省实验动物中心, 实验动

基金项目: 广东省科技计划项目(2008B030301223)

作者简介: 沈海容, 女, 博士生 Tel: (020)61648641  
(020)36585461 E-mail: xiaohuiquan2002@yahoo.com.cn

E-mail: 415487460@qq.com  
吕志平, 男, 博士, 主任医师

\*通信作者: 肖会泉, 男, 博士, 主任医师 Tel:  
Tel: (020)61648246 E-mail: lzping@fimmu.com

物合格证号: 0055628。

**1.1.2 药物** GSC 所需药材购于广州中医药大学第一附属医院, 经广州中医药大学邓铁涛研究所鉴定为肝舒胶囊组方药材。肝舒胶囊灌胃液的制备: 加蒸馏水浸泡 30 min 后用强火加热煮沸, 煮沸后改为文火, 保持微沸 30~60 min, 搅拌, 趁热过滤, 药渣再加蒸馏水适量同法煎煮 30 min, 过滤。两次煎液合并, 再进行隔水蒸发浓缩, 冷藏备用。使用时按成人剂量( $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )20 倍, 10 倍, 5 倍用蒸馏水稀释成高、中、低剂量组进行大鼠灌胃给药。秋水仙碱购于广州东巨公司(批号: 20091107), 按  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体质量的剂量, 以蒸馏水稀释成  $0.011 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 冷藏备用。

**1.1.3 试剂** DMN(天津化学试剂厂); HE 染色液(广州秀威贸易有限公司); 水合氯醛(天津科密欧化学试剂公司); 羟脯氨酸(Hyp)试剂盒(南京建成生物工程公司, 批号: 20091228); 透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV 胶原(IV-C)和 III 型前胶原(PCIII)放免试剂盒(北京北方生物技术研究所, 批号: 20091214)。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 造模与分组给药** SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 对 45 只大鼠进行造模, 另外 6 只作为空白对照。DMN 以生理盐水配制成 1% 浓度, 按  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 每周连续 3 d 对大鼠进行腹腔注射染毒; 空白对照组同时腹腔注射生理盐水。DMN 或生理盐水共注射 4 周, 每周注射前记录大鼠体质量。第 4 周注射结束后, 随机分为模型对照组、秋水仙碱组、GSC 高剂量组、GSC 中剂量组、GSC 低剂量组。第 5 周开始给各组灌胃给药: 秋水仙碱组以秋水仙碱  $0.011 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $1 \text{ mL} \cdot \text{只}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ ,  $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ; GSC 高、中、低剂量组分别以成人剂量 20 倍, 10 倍, 5 倍; 模型对照组和空白对照组均以生理盐水灌胃  $2 \text{ mL} \cdot \text{只}^{-1}$ 。所有大鼠每天均称体质量并灌胃, 共灌胃 4 周。从造模开始到实验结束详细记录大鼠的死亡情况。

**1.2.2 标本采集** 末次给药 24 h 后, 大鼠称重, 用水合氯醛注射麻醉, 打开腹腔, 腹主动脉采血, 离心留血清备用。肉眼观察肝脏和脾脏形态、颜色, 摘取脾脏、肝脏, 称重后用生理盐水漂洗肝脏数次, 滤纸拭干后, 切取肝左叶  $0.2 \text{ g}$  置于冰浴中的组织匀浆器内, 加入冰生理盐水  $2 \text{ mL}$  制备成  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  肝组织匀浆,  $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$   $4^\circ \text{C}$  离心, 取上清液保存于  $-20^\circ \text{C}$ 。于肝左叶同一部位取约

$1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$  的 3 小块肝组织, 于 10% 中性福尔马林固定 6 h, 酒精逐级脱水, 石蜡包埋, 切片作苏木素-伊红(HE)染色。

**1.2.3 检测指标** 肝脏、脾脏称重后计算肝脾指数; HE 染色制作病理切片观察肝脏组织病理情况; 采用消化法检测肝组织羟脯氨酸(Hyp)含量; 采用放射免疫法检测肝纤四项: 血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV 胶原(IV-C)和 III 型前胶原(PCIII)。

**1.2.4 统计学方法** 采用 SPSS13.0 统计软件包分析数据。均值用  $\bar{x} \pm s$  表示, 进行单因素方差分析(one-way ANOVA), 用最小显著差(LSD)法作均数间的两两比较。

## 2 结果

### 2.1 大鼠一般情况

造模期间, 前 2 周大鼠死亡率较高, 后 2 周改为 1 周造模 2 d, 大鼠死亡率明显下降。肉眼观察大鼠肝、脾变化: 空白对照组大鼠肝脏表面光滑, 边缘锐利, 质地较软, 色暗红, 有光泽; 脾脏暗红, 质软。模型组大鼠肝脏表面较正常组欠光滑, 颜色均较正常组浅, 边缘钝, 质地硬, 部分标本表面凹凸不平, 呈小结节状, 黄褐色; 脾脏明显肿大, 呈暗红色。各药物组大鼠肝脏表面较光滑, 颜色较红, 无颗粒状结节; 脾脏与正常组大鼠相比较无明显差异。

### 2.2 大鼠肝、脾指数比较

与空白对照组比较, 模型组、秋水仙碱、GSC 高、中、低剂量组肝、脾指数均明显增加, 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ); 与模型组比较, 秋水仙碱、GSC 高、中剂量组均能显著降低大鼠肝、脾指数, 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ); 其中, GSC 高剂量组降低肝指数的作用明显优于秋水仙碱组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 结果见表 1。

表 1 各组大鼠肝、脾指数比较( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparisons of liver, spleen index within groups of rats( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 肝指数                      | 脾指数                    |
|----------|--------------------------|------------------------|
| 空白对照组    | $1.50 \pm 0.03$          | $0.22 \pm 0.01$        |
| 模型组      | $3.86 \pm 0.06^{1)}$     | $0.32 \pm 0.02^{1)}$   |
| GSC 高剂量组 | $2.66 \pm 0.06^{1)2)3)}$ | $0.27 \pm 0.01^{1)2)}$ |
| GSC 中剂量组 | $2.86 \pm 0.04^{1)2)}$   | $0.29 \pm 0.01^{1)2)}$ |
| GSC 低剂量组 | $3.86 \pm 0.04^{1)}$     | $0.31 \pm 0.00^{1)}$   |
| 秋水仙碱组    | $3.00 \pm 0.05^{1)2)}$   | $0.26 \pm 0.01^{1)2)}$ |

注: 与空白对照组比较,  $^1)P < 0.01$ ; 与模型组比较,  $^2)P < 0.01$ ; 与秋水仙碱组比较,  $^3)P < 0.01$

Note: Compared with the normal group,  $^1)P < 0.01$ ; compared with the model group,  $^2)P < 0.01$ ; compared with the colchicine group,  $^3)P < 0.01$

2.3 光镜下各组肝组织形态学变化

镜下观察各组大鼠肝脏的病理变化。与空白对照组比较,模型组可见肝小叶结构破坏,肝细胞普遍变性。镜下所有切片均可见程度不等、范围不一的肝组织坏死区,汇管区、肝窦及中央静脉周围可见炎性细胞浸润。与模型组相比,GSC高、中剂量组肝小叶结构破坏轻微,少量炎细胞浸润,肝细胞结构基本正常。低剂量组则出现有较多炎细胞浸润,肝细胞排列紊乱。秋水仙碱组可见肝小叶结构完整,无变性、坏死,极少量的炎细胞浸润。结果见图1。

2.4 肝脏组织的 Hyp 含量测定

造模后各组大鼠肝组织 Hyp 的含量明显升高,与空白对照组大鼠比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),显示造模成功。给药后,GSC高剂量组和中剂量组的 Hyp 明显下降,与模型组比差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),结果见表2。

2.5 对大鼠肝纤维化指标的影响

与空白对照组比较,肝纤四项中的 HA、LN 和 PCIII 指标结果显示,模型组、秋水仙碱、GSC

高、中、低剂量组均增高,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),而 IV-C 指标显示各剂量组差异均具有统计学意义:高剂量组与正常组比较( $P<0.05$ ),其他剂量组( $P<0.01$ )。与模型组比较,肝纤四项指标除了 GSC 低剂量组差异不具有统计学意义外,其他各组差异均具有统计学意义( $P<0.01$ )。与秋水仙碱组比较,肝纤四项指标中,除了 GSC 高剂量组差异不具有统计学意义,其他各组与其比较差异均具有统计学意义( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),结果见表3。

表2 对肝纤维化大鼠 Hyp 含量的影响( $n=6$ )

Tab 2 The effects of the contents of Hyp in rats liver( $n=6$ )

| 组别       | Hyp/ $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ |
|----------|---------------------------------------|
| 空白对照组    | 0.16 $\pm$ 0.01                       |
| 模型组      | 0.58 $\pm$ 0.02 <sup>1)</sup>         |
| GSC 高剂量组 | 0.36 $\pm$ 0.02 <sup>1)2)</sup>       |
| GSC 中剂量组 | 0.40 $\pm$ 0.02 <sup>1)2)</sup>       |
| GSC 低剂量组 | 0.57 $\pm$ 0.01 <sup>1)</sup>         |
| 秋水仙碱组    | 0.37 $\pm$ 0.01 <sup>1)2)</sup>       |

注:与空白对照组比较,<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>2)</sup> $P<0.01$

Note: Compared with the normal group, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; compared with the model group, <sup>2)</sup> $P<0.01$

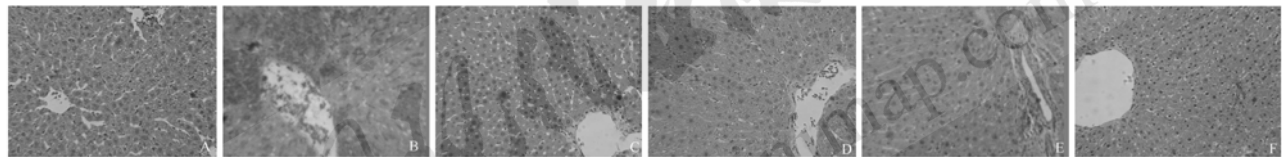


图1 肝组织形态学变化

A-空白对照组; B-模型组; C-GSC 高剂量组; D-GSC 中剂量组; E-GSC 低剂量组; F-秋水仙碱组

Fig 1 Change of liver pathology

A-control group; B-model group; C-GSC high-dose group; D-GSC middle-dose group; E-GSC low-dose group; F-colchicine group

表3 各组大鼠肝纤维化指标的影响( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

Tab 3 The effects of the index of liver fibrosis within groups of rats( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

| 组别       | HA/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$   | PCIII/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ | LN/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | IV-C/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ |
|----------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 空白对照组    | 106.03 $\pm$ 21.79                   | 27.75 $\pm$ 3.16                        | 44.32 $\pm$ 2.65                   | 14.52 $\pm$ 1.40                     |
| 模型对照组    | 278.03 $\pm$ 26.85 <sup>1)4)</sup>   | 44.82 $\pm$ 2.82 <sup>1)4)</sup>        | 68.39 $\pm$ 3.33 <sup>1)4)</sup>   | 23.40 $\pm$ 2.28 <sup>1)4)</sup>     |
| GSC 高剂量组 | 148.46 $\pm$ 15.65 <sup>1)3)</sup>   | 33.40 $\pm$ 1.97 <sup>1)3)</sup>        | 55.19 $\pm$ 2.27 <sup>1)3)</sup>   | 16.46 $\pm$ 0.83 <sup>2)3)</sup>     |
| GSC 中剂量组 | 192.20 $\pm$ 15.75 <sup>1)3)4)</sup> | 38.39 $\pm$ 2.72 <sup>1)3)5)</sup>      | 62.09 $\pm$ 2.50 <sup>1)3)5)</sup> | 19.20 $\pm$ 1.33 <sup>1)3)5)</sup>   |
| GSC 低剂量组 | 271.55 $\pm$ 26.85 <sup>1)4)</sup>   | 44.13 $\pm$ 2.64 <sup>1)4)</sup>        | 67.06 $\pm$ 2.38 <sup>1)4)</sup>   | 22.59 $\pm$ 1.90 <sup>1)4)</sup>     |
| 秋水仙碱组    | 151.03 $\pm$ 14.55 <sup>1)3)</sup>   | 34.40 $\pm$ 3.24 <sup>1)3)</sup>        | 54.24 $\pm$ 1.99 <sup>1)3)</sup>   | 17.11 $\pm$ 0.94 <sup>1)3)</sup>     |

注:与空白对照组比较,<sup>1)</sup> $P<0.01$ ,<sup>2)</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>3)</sup> $P<0.01$ ;与秋水仙碱组比较,<sup>4)</sup> $P<0.01$ ,<sup>5)</sup> $P<0.05$

Note: Compared with the normal group, <sup>1)</sup> $P<0.01$ , <sup>2)</sup> $P<0.05$ ; compared with the model group, <sup>3)</sup> $P<0.01$ ; compared with the colchicine group, <sup>4)</sup> $P<0.01$ , <sup>5)</sup> $P<0.05$

3 讨论

肝纤维化是由于纤维增生和纤维分解不平衡,导致肝脏纤维结缔组织的过度沉积,是各种慢性肝病后产生的一种共同结果。在这一病理过程中,细胞-细胞因子-基质之间相互作用,使肝脏细胞外

基质代谢紊乱,在窦周间隙过度沉积,继之肝窦毛细血管纤维化,造成纤维在肝脏内沉积过多,最后导致肝纤维化<sup>[5]</sup>。肝纤维化实质是细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM)合成与代谢失衡,导致 ECM 异常沉积。ECM 包括胶原、非胶原糖蛋

白及蛋白多糖。Hyp 为肝脏胶原特有的氨基酸，其对于胶原三螺旋结构的稳定有重要意义，并可特异反映胶原增生程度。肝纤 4 项即肝纤维化 4 项：HA，LN，IV-C，PCIII，均为 ECM 的成分。III 型、IV 型胶原均为肝脏胶原，而 PCIII 反映肝内 III 型胶原合成，血清含量与肝纤程度一致，并与肝纤维化形成的活动程度密切相关；IV-C 为构成基底膜主要成份，反映基底膜胶原更新率，含量增高可较灵敏反映出肝纤过程，是肝纤的早期标志之一。LN 是非胶原性糖蛋白的一种，可以反映肝纤维化的进展与严重程度。HA 是一种蛋白多糖(PG)，可较准确灵敏地反映肝内已生成的纤维量及肝细胞受损状况，是肝纤维化和肝硬变的敏感指标。总之，以上 4 项水平可以反映肝纤维化的程度，并与病变程度呈正相关<sup>[7]</sup>。临床上用肝纤 4 项检查来诊断慢性肝病患者病情发展状况和治疗效果，并作为衡量炎症活动度、纤维化程度的重要依据。为了更准确判断肝纤维化的程度，笔者检测了大鼠肝脏 Hyp 含量以及血清肝纤 4 项。

DMN 所致肝纤维化模型病变特点与人肝纤维化类似<sup>[8]</sup>，并且该模型具有肝纤维化形成率高、死亡率低、造模周期短、肝纤维化病变相对稳定的特点<sup>[9]</sup>，特别适用于肝纤维化发生机制的实验研究。本实验通过检测肝舒胶囊对 DMN 所致大鼠肝纤维化模型的肝脾指数、肝脏组织病理、肝脏 Hyp 含量以及肝纤 4 项的影响，研究肝舒胶囊对肝组织和 ECM 的作用，从而探讨肝舒胶囊治疗肝纤维化的作用机制。

前期研究表明，肝舒胶囊对大鼠复合因素肝纤维化具有较好的防治作用<sup>[10]</sup>，同时肝舒胶囊含药血清能抑制肝星状细胞 TGF- $\beta$ 1 产生并活化及降低 I 型胶原含量可能是与其具有抗肝纤维化的作用有关<sup>[11]</sup>。本实验采用 DMN 所致大鼠肝纤维化模型，探讨肝舒胶囊对 DMN 大鼠肝纤维化的治疗效果。研究结果显示，肝舒胶囊高、中剂量组可显著改善肝脾充血、肿大，减轻肝脾损伤；具有减轻肝细胞的变性、坏死，促进肝细胞再生的作用，使肝细胞坏死较少，汇管区结缔组织增生不明显，从而改善肝纤维化的组织形态；另一方面，GSC 高、中剂量组不仅可以降低肝脏 Hyp 含量，

还可显著降低 DMN 肝纤维化大鼠血清 HA、PCIII、IV-C、LN 的水平( $P<0.01$ )。由实验结果结合肝舒胶囊组方的功效(云苓、太子参等健脾益气，赤芍、田七等活血祛瘀，珍珠草、楮实子等清肝解毒)，提示该方治疗大鼠肝纤维化的作用机制可能是该方能实脾益气而调肝体，活血解毒以疏肝理气，使肝脾气血流畅，肝组织获得充分的营养，损伤的肝细胞得以修复，从而达到治疗肝纤维化的作用。

综上所述，肝舒胶囊通过健脾活血，改善脾虚、气滞、血瘀，增加肝脏血流，使肝组织获得充分的营养，减轻肝脏炎症，降低肝纤维化诱发因素；同时抑制 HSC 的增殖活化，干预胶原纤维合成，减少 ECM 的沉积，从而达到治疗肝纤维化的作用。至于其作用机理还有待进一步探讨研究。

## REFERENCES

- [1] FRIEDMAN S L. Liver fibrosis-from bench to bedside [J]. J Hepatol, 2003, 38(Suppl 1): 38.
- [2] WANG B E. HSC&liver fibrosis [J]. Chin J Hepatol(中华肝脏病杂志), 2000, 8(4): 197-199.
- [3] SHEN D M. The pathogenetic mechanism of hepatic fibrosis [J]. Chin J Hepatol(中华肝脏病杂志), 2000, 8(4): 241.
- [4] TAUB R. Liver regeneration: from myth to mechanism [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(10): 836-847.
- [5] ZHANG Y H, LIU J T. The research progress of the anti-hepatic-fibrosis mechanism of Chinese herb [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2006, 12(6): 66-70.
- [6] XIAO H Q, LUO R Y. Deng Tietao's experience on treating the chronic hepatitis B [J]. J Pract Tradit Chin Med(实用中医药杂志), 2000, 16(12): 35.
- [7] LI C H, PIAO D M, XU W X, et al. Morphological and serum hyaluronic acid, laminin and type IV collagen changes in dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis of rat[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(48): 7620-7624.
- [8] GEORGE J, CHANDRAKASAN G. Lactate dehydrogenase isoenzymes in dimethylnitrosamine induced hepatic fibrosis in rats [J]. J Clin Biochem Nutr, 1997(22): 51-52.
- [9] SHIBA M, SHIMIZU I, YAAUDA M, et al. Expression of type I and type IV collagens during the course of dimethylnitrosamine induced hepatic fibrosis in rats [J]. Liver, 1998, 18(3): 196-200.
- [10] SHEN H R, LIU N, XU P P. Experimental study of blood serum containing Ganshujaonang compound against hepatic fibrosis *in vitro* [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2010, 19(22): 2748-2750.
- [11] FAN H M, XIAO H Q, MO X Q. Experimental study of Ganshu capsule on the prevention and treatment of hepatic fibrosis induced by composite factors in rats [J]. Hunan J Tradit Chin Med(湖南中医杂志), 2007, 23(1): 80-82.

收稿日期：2013-07-30