

doi: 10.3969/j.issn.1005-0264.2013.03.008

当飞利肝宁胶囊预防非酒精性脂肪性肝病大鼠肝纤维化*

宋海燕¹ 刘洋¹ 毛志敏¹ 徐汉辰¹ 杨丽丽¹ 柳涛¹ 季光^{1,2Δ}

1. 上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 (上海, 200032)

2. 上海高校中医内科学 E-研究院

摘要 目的: 研究当飞利肝宁胶囊对大鼠非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 肝纤维化的预防作用。**方法:** 雄性 Wistar 大鼠 30 只, 随机分为正常组、模型组和治疗组。正常组大鼠喂食普通饲料, 模型与治疗组大鼠给予高脂饲料, 治疗组同时予当飞利肝宁胶囊灌胃。8 周后, 对模型与治疗组大鼠腹腔注射小剂量四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄), 48 小时后处死各组动物并取肝组织固定或冻存。观察各组大鼠肝组织天狼猩红染色结果, 应用荧光定量 RT-PCR 和 Western blot 检测肝脏纤溶酶原激活物抑制因子-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、转化生长因子-β1 (transforming growth factor beta 1, TGF-β1)、α-平滑肌肌动蛋白 (alpha smooth muscle actin, α-SMA) 及 I 型胶原 α1 (collagen type I alpha 1, COL1A1) 表达水平。**结果:** 模型组大鼠肝组织出现广泛肝细胞脂肪变性, 在肝小叶 3 区可见轻度窦周纤维化, 而治疗组大鼠肝细胞周围无明显胶原沉积。模型组大鼠肝组织 PAI-1、α-SMA、TGF-β1、COL1A1 表达水平较正常组升高 ($P < 0.05$), 在治疗组大鼠肝脏中上述促纤维化基因的表达被显著下调 ($P < 0.05$)。**结论:** 当飞利肝宁胶囊对高脂饮食联合 CCl₄ 诱导的大鼠 NAFLD 肝纤维化具有预防作用, 其机制可能与调控 NAFLD 进展中 TGF-β1 和 PAI-1 的表达从而抑制肝星状细胞活化、胶原增生及促进细胞外基质降解相关。

关键词 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化; 当飞利肝宁胶囊/药理作用; 大鼠

Dangfei Liganning capsules prevent liver fibrosis in experimental rat of non-alcoholic fatty liver disease

SONG HAI-YAN¹, LIU YANG¹, MAO ZHI-MIN¹, JI GUANG^{1,2}; et al. 1. Institute of Digestive Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (Shanghai, 200032) China 2. E-institute of Shanghai Municipal Education Commission, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

Abstract Objective: To study the effect of Dangfei Liganning capsules on liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rats. **Methods:** Thirty male Wistar rats were randomly divided into normal group, model group and treatment group. The rats of normal group were fed with a standard diet, while those of model and treatment groups with high-fat diet, and the rats for treatment were gastrically perfused with Dangfei Liganning capsules. After 8 weeks, the rats of model and treatment groups were intraperitoneally injected with low dose of CCl₄. Forty-eight hours later, the experimental rats were sacrificed and their livers were frozen or fixed for future use. The liver tissue slides were stained with Sirius red and observed through microscope. Hepatic levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), alpha smooth muscle actin (α-SMA), collagen type I, alpha1 (COL1A1) and β-actin were measured by quantitative RT-PCR and Western blot. **Results:** Compared with normal group, the liver tissues of model rat showed extensive lobular hepatic steatosis, accompanied with mild peri-sinusoidal fibrosis in zone 3 area. No obvious collagen deposition was observed in the liver of treating rats. Dramatically increased mRNA level of PAI-

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81202667), 上海市教育委员会科研创新项目 (No. 12ZZ119), 高等学校博士学科点专项科研基金新教师类资助课题 (No. 20113107120002), 上海市教委重点学科建设计划资助项目 (No. J50305、E03008、2012JW35); Δ 通讯作者, E-mail: jiliver@vip.sina.com

1, TGF-β1, α-SMA and COL1A1, as well as the protein expressing level of PAI-1, were determined in the liver tissues of model rats ($P < 0.05$), while in the treatment group, the expression of these pro-fibrogenesis genes were down-regulated obviously ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dangfei Liganning capsules could prevent liver fibrosis of NAFLD rats. The underlying mechanism might partially lie in inhibiting the activation of hepatic stellate cells and collagen production, as well as promoting the degradation of extracellular matrix, through regulating the expression of TGF-β1 and PAI-1 in NAFLD pathophysiology.

Key Words NAFLD; liver fibrosis; Dangfei Liganning capsules/pharmacological effect; rat

持续性肝损伤往往引起肝纤维化, 进一步发展可形成肝硬化。当飞利肝宁胶囊是包含当药和水飞蓟醇提取物的中成药, 临床作为保肝药应用, 可有效改善慢性病毒性肝炎患者肝功能、减轻肝纤维化程度。在 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化中当飞利肝宁的干预可下调其血清肝纤维化指标, 但既往研究均未涉及其中的分子机制^[1-3]。本课题组前期试验表明, 当飞利肝宁胶囊可减轻 NAFLD 大鼠的肝损伤, 包括肝细胞脂肪变性、凋亡和炎性浸润等^[4,5]。本研究旨在进一步探讨当飞利肝宁胶囊是否具有减轻 NAFLD 中肝纤维化作用及其相关因素, 为临床用药提供指导和依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 6 周龄雄性 Wistar 大鼠 30 只, SPF 级, 购自上海斯莱克实验动物有限公司, 动物许可证号为 SCXK (沪) 2007-0005。普通饲料及高脂饲料 (88% 普通饲料 + 10% 猪油 + 2% 胆固醇) 亦购于斯莱克公司。

1.2 药物与试剂 当飞利肝宁胶囊为四川美大康药业有限公司产品。CCl₄、甲醛、氯仿等有机化学试剂购于国药集团化学试剂有限公司; 饱和苦味酸天狼猩红染色液为上海亿欣生物科技有限公司产品; 蛋白酶抑制剂为 Roche 产品; PAI-1 兔多克隆抗体, 购于 Santa Cruz 公司; β-肌动蛋白 (β-actin) 兔多克隆抗体, 杭州华安生物技术有限公司产品; 抗兔 IgG 为 Cell Signaling Technology 公司产品; PVDF 膜、化学发光试剂为 Millipore 公司产品; PCR 引物由上海闪晶分子生物科技有限公司合成; GoScript™ 逆转录试剂盒为 Promega 公司产品; TRIzol 和定量 PCR 试剂 Power SYBR®Green PCR Master Mix 为 Life Technologies 公司产品。

1.3 方 法

1.3.1 动物模型制备及药物干预 大鼠随机分为正常组、模型组及治疗组, 每组 10 只。正常组大鼠喂食普通饲料, 模型组和治疗组均予以高脂饲料, 治疗组大鼠同时给予当飞利肝宁胶囊内容物灌胃, 0.225g/kg, 1 次/d, 其余大鼠予等体积生理盐水灌胃。持续 8 周后, 模型组与治疗组大鼠按照 0.5mL/kg 腹腔注射 33% CCl₄ (CCl₄: 玉米油 = 1:2), 48 小时后戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉取血处死大鼠, 取肝组织于 -80℃ 冻存或甲醛固定。

1.3.2 肝脏组织胶原染色 10% 中性甲醛溶液固定大鼠肝组织过夜, 置于包埋盒常规脱水石蜡包埋, 6μm 切片脱蜡复水后, 用饱和苦味酸天狼猩红染色液室温下孵育 1 小时, 并用稀盐酸孵育 2 分钟, 脱水透明后用中性树胶封片, 光学显微

镜下观察并拍照。

1.3.3 定量 RT-PCR 检测肝组织基因表达 每组取 3 个肝脏组织 100mg, 分别加液氮研磨, 用 TRIzol 提取总 RNA, 用 Oligo dT 为引物, 20μl 体系中包含 RNA 4μg, 应用 GoScript™ 试剂逆转录获得 cDNA (互补 DNA)。应用 Power SYBR®Green PCR Master Mix 及 AB StepOne™ Plus Realtime PCR 仪进行扩增反应, 以 β-actin 为内参基因, 每个样本做 3 个复孔, 用相对标准曲线法检测各基因 mRNA 相对表达值 (relative quantity, RQ)。引物序列详见表 1。反应条件: 95℃ 变性 10 分钟; 95℃ 15 秒, 60℃ 1 分钟, 重复 40 个循环; 95℃ 15 秒, 60℃ 1 分钟, 收集信号获得溶解曲线。

表 1 大鼠基因 PCR 引物序列

基因名称	上游引物	下游引物	产物长度 (bp)
PAI-1	GCCTCCTCATCCTGCCTAAG	CACTGTGCCGCTCTCGTTC	191
TGF-β1	GACCGCAACAACGCAATCTA	CAATGGGGTCTCTGGCAC	105
α-SMA	TCACCATCGGGAATGAACG	CTGTGACGAATGCCTGGGTA	193
COL1A1	GACCTGTGTGTTCCCACTCA	TGGATAGGCACATCGGCAG	162
β-actin	CCCATCTATCAGGCTTACGC	TTTAATCTCAGCCACGATTTC	150

1.3.4 Western blot 检测大鼠肝组织 PAI-1 蛋白水平 每组取 3 个肝脏组织 100mg, 分别加液氮研磨, 加入含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取总蛋白, 用 Bradford 法检测浓度, 用 10% 聚丙烯酰胺凝胶分离蛋白, 转移至聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜, 封闭后加一抗 PAI-1 (1:100) 或 β-actin (1:2000) 于 4℃ 孵育过夜, 二抗 (1:1000) 室温下孵育 1 小时, 加入化学发光试剂反应 5 分钟后, 用 TANON 凝胶成像分析系统采集图片并分析条带灰度值, 计算 PAI-1 相对于 β-actin 的表达值。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 16.0 和 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计学分析及作图, 实验数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 用 Newman-Keuls 法进行组间两两比较, 以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结 果

2.1 肝组织胶原染色 见插图图 1。图 1 肝组织天狼猩红染色显示: 正常组大鼠肝组织仅中央静脉和汇管区少量着色; 模型组大鼠肝小叶内有广泛的肝细胞脂肪变性, 中央静脉周

围的肝小叶 3 区有气球样变性，局部可见轻度窦周胶原纤维着色；治疗组大鼠肝脏无明显气球样变及小叶窦周胶原着色。

2.2 肝组织 PAI-1、TGF-β1、α-SMA 和 COL1A1 表达水平
荧光定量 PCR 结果见表 2，模型组大鼠肝组织 PAI-1、α-SMA、TGF-β1 和 COL1A1 的 mRNA 的 RQ 值均比正常组显著升高 ($P < 0.05$)，治疗组的干预明显下调了这些促纤维化指标 ($P < 0.05$)。Western blot 检测获得的蛋白条带见图 2，经软件采集分析获得相应灰度值，以 β-actin 为内参对照，并设 C 组相对表达平均水平为 1，计算获得 PAI-1 蛋白表达相对值：正常组为 1.0 ± 0.26 ，模型组为 2.7 ± 0.44 ，治疗组为 1.7 ± 0.14 ，统计表明肝组织 PAI-1 蛋白表达水平在模型组升高 ($P < 0.05$)，而在治疗组有所下降 ($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠肝组织促纤维化基因 mRNA RQ 值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	大鼠肝组织促纤维化各检测指标的 mRNA RQ			
	PAI-1	TGF-β1	α-SMA	COL1A1
正常组	1.0 ± 0.08	1.0 ± 0.16	1.0 ± 0.22	1.0 ± 0.08
模型组	3.5 ± 0.55*	1.9 ± 0.09*	2.2 ± 0.22*	7.7 ± 1.71*
治疗组	1.3 ± 0.47#	0.95 ± 0.13#	1.0 ± 0.25#	2.7 ± 1.53#

与正常组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$

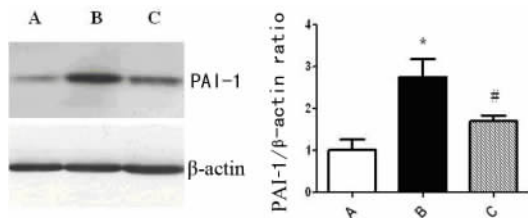


图 2 蛋白印迹检测大鼠肝组织 PAI-1 蛋白表达水平

A: 正常组; B: 模型组; C: 治疗组;

右侧为 PAI-1 相对灰度值比较柱形图: 与正常组比较,

* $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$

3 讨论

NAFLD 已成为常见的慢性肝病，其中 10% ~ 20% 发展为非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) [6]。NASH 患者肝组织病理变化除肝细胞脂肪变性外，还出现炎性细胞浸润、肝细胞气球样变性及肝纤维化，而持续纤维化导致 15% ~ 25% 的 NASH 患者在 10 ~ 15 年内进展成为难以逆转的肝硬化 [6-8]。虽然源于 NASH 的肝纤维化与在其他慢性肝病中观察到的促纤维化机制存在一定共性，但 NASH 中脂肪性细胞因子表达异常、氧化应激增强及与代谢综合征相关的胰岛素抵抗等因素在纤维化诱导中发挥独特作用 [9]，致其病理过程有所不同，因此有必要研究选择针对相应机制的药物以达到有效防治的目的。

NAFLD 对药物、毒物等肝损伤敏感性增加，受到肝毒性刺激后可迅速发展为 NASH。本研究对高脂饮食 8 周大鼠给予对正常饮食大鼠无明显毒性的低剂量 CCl₄ 腹腔注射，剂量虽

小，但 48 小时后肝组织病理变化除脂肪变性、肝细胞气球样变性和炎性细胞浸润外 [5]，在肝小叶 3 区还出现了轻度窦周纤维化，表明 NASH 模型的形成，可用于研究药物对 NASH 肝纤维化的作用。当飞利肝宁胶囊，为当药和水飞蓟的提取物，具有化湿利胆、清热解酒的功效。我们前期试验显示当飞利肝宁可缓解 NASH 模型大鼠肝脂肪变性、气球样变、炎性浸润及升高的血清转氨酶，在本研究中模型大鼠肝组织中出现窦周纤维化，治疗组则未观察到此变化，表明当飞利肝宁可减轻 NASH 肝功能损伤，有效防治肝纤维化的发生。

窦周纤维化是 NASH 早期的主要形式，而紧贴肝窦内皮细胞与肝细胞的肝星状细胞 (HSC) 的活化是其主要环节 [8]。HSC 被激活并转化为肌成纤维细胞，表达 α-SMA，该分子被广泛作为 HSC 活化标志，有研究报道 NAFLD 患者活检肝组织 α-SMA 的表达水平可作为预测疾病进展的依据。活化的 HSC 大量合成以 I 型胶原为主的细胞外基质 (ECM)，沉积在肝窦和肝细胞周围形成纤维化，I 型胶原的上调也因此被认为是肝纤维化的病理标记物 [10]。在本研究中检测模型组大鼠肝组织 α-SMA 和 COL1A1 表达水平升高，而在治疗组中这两个标记性基因的表达下调，表明当飞利肝宁胶囊可抑制 NASH 中 HSC 的活化。

TGF-β 是 HSC 活化的关键分子，通过对 HSC、肝细胞、内皮细胞等直接或间接作用，从而促进 ECM 合成并抑制其降解，在肝纤维化的启动和进展中发挥关键作用 [11]。除了 ECM 生成，ECM 降解是肝纤维化的另一决定因素。PAI-1，是纤溶酶原激活剂的主要抑制剂，因而在纤维溶解中发挥重要作用。在胆管结扎及 CCl₄ 诱导肝纤维化模型中，PAI-1 水平上调，而敲除 PAI-1 基因的小鼠相对于野生型更易于发生肝纤维化。临床研究显示代谢综合征患者中血浆 PAI-1 水平与肝脂含量、转氨酶活性有相关性，另外研究也表明血浆中 PAI-1 浓度在 NAFLD 中不仅与包括脂肪变性和炎症在内的早期病变有关，还与肝纤维化相关。PAI-1 一般在脂肪细胞与内皮细胞表达，但在损伤炎症等情况下也会在其他细胞被诱导表达增强 [12]。近来研究显示在伴有胰岛素抵抗的遗传性肥胖小鼠和酒精性脂肪肝小鼠中，血浆中 PAI-1 与肝脏中的 PAI-1 水平与肝脂积聚程度密切相关，说明肝脏 PAI-1 在脂肪肝的病理进程中发挥作用 [13]。我们在 NASH 模型中检测到肝脏 TGF-β1、PAI-1 表达升高，与报道的其他 NAFLD 模型中检测结果一致 [13, 14]，而当飞利肝宁的干预明显下调了这两个分子的表达，表明当飞利肝宁胶囊可能通过调节 TGF-β1、PAI-1 相关途径防治肝纤维化。

在 NAFLD 病理机制中，胰岛素抵抗 (IR)、氧化应激、脂肪性细胞因子、炎性细胞因子及细胞凋亡等贯穿于其病程进展中，并相互作用和影响，肝纤维化也是其网络性共同作用的结果。在肝细胞损伤时释放的炎性细胞因子，趋化各种炎性细胞，活化的 Kupffer 细胞、聚集的血小板及受损肝细胞产生包括 TGF-β 的细胞因子 [11]。氧化应激产生的大量活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 或脂质 (下转第 187 页)

为主的评价。而本文均缺乏肝组织学的评价。因此, 本文通过文献综述分析, 初步提示了抗肝纤维化中药联合抗病毒药物“双抗联合”对于 CHB 肝纤维化的优效作用, 但其确切疗效尚需以组织学为最终疗效评价标准的严格的 RCT 证据加以证实。

参考文献

[1] 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]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16 (5): 316-320.
 [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准 (2010 年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21 (2): 121-122.
 [3] 张孝盈, 李菲. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎临床研究 [J]. 山东医药, 2010, 50 (44): 79-81.
 [4] 龚亚华, 陈建杰, 薛建华, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 28 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20 (2): 119-120.
 [5] 裴建红. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗乙型肝炎肝硬化临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46 (1): 41-43.
 [6] 刘天保, 刘晨, 于向林, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 46 例 [J]. 中西医结合肝病杂志,

2011, 21 (3): 175-176.
 [7] 向冬梅, 郑晓航, 王秋颖. 阿德福韦酯胶囊单用及其与扶正化瘀胶囊联合治疗慢乙肝的临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26 (11): 810-812.
 [8] 潘教治, 胡中华, 黄友全. 阿德福韦酯联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化 48 例 [J]. 江西中医药, 2009, 40 (12): 22-24.
 [9] 杨凡, 王鲁文, 樊骋, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14 (1): 23-25.
 [10] 徐廷栋. 拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗肝纤维化的临床观察 [J]. 中国社区医师医学专业, 2011, 21 (13): 198-199.
 [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]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14 (11): 866-870.
 [12] 刘成海. 肝纤维化的治疗 [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20 (8): 573-575.
 [13] 刘平, 胡义扬, 刘成海, 等. 扶正化瘀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): 89-102.

(修回日期: 2013-03-13 编辑: 胡肃平)

(上接第 156 页)

过氧化物也可促进 TGF- β 表达^[14]。IR 致循环中胰岛素水平升高, 而体外观察 HepG2 细胞和分离的人原代肝细胞有 PAI-1 生成, 并在胰岛素刺激下其表达上调。在肥胖小鼠模型中, PAI-1 含量与肿瘤坏死因子 (TNF) 和肿瘤坏死因子受体 II (TNFRII) 表达水平也密切相关, 推测 TNF 通路诱导 PAI-1 的表达是血浆 PAI-1 水平升高的原因之一^[13]。另外, 肝细胞凋亡小体被单核细胞、巨噬细胞或星状细胞吞噬后, 诱导促炎症和促纤维化细胞因子释放, 刺激 HSC 活化。而脂肪性细胞因子脂联素具有直接对抗肝脏炎症和阻滞肝纤维化的作用, 并可逆转活化 HSC 的一些生物学特性^[10]。我们前期研究结果显示, 高脂饮食模型组大鼠氧化应激水平、IR 指数、肝组织匀浆 TNF- α 含量增高, 脂联素表达分泌下调, 而治疗组大鼠中上述指标得到显著改善^[5], 说明当飞利肝宁胶囊抗肝纤维化的作用可能通过对包括 IR、氧化应激、细胞因子、细胞凋亡等在内的 NAFLD 进展因素综合调控实现。

参考文献

[1] 马欢杰. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者 50 例 [J]. 中医杂志, 2009, 50 (9): 841.
 [2] 蔡晓明, 李正秋. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 36 例 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14 (6): 408-409.
 [3] 施军平, 过建春. 当飞利肝宁胶囊对实验性大鼠肝纤维化的影响 [J]. 中医杂志, 2004, 45 (11): 872.
 [4] SONG HY, MAO ZM, YANG LL, *et al.* Dangfei liganning capsules attenuate the susceptibility of rat nonalcoholic fatty liver to carbon tetrachloride toxicity [J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31 (4): 327-333.
 [5] 宋海燕, 毛志敏, 杨丽丽, 等. 当飞利肝宁胶囊改善高脂饮食联

合四氯化碳诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28 (3): 196-200.
 [6] 中华医学会肝脏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 [J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2010, (4): 43-48.
 [7] YEH MM, BRUNT EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128 (5): 837-847.
 [8] BRUNT EM, TINIAKOS DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 (42): 5286-5296.
 [9] De MINICIS S, SVEGLIATI - BARONI G. Fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5 (2): 179-187.
 [10] ROMBOUTS K, MARRA F. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis [J]. Dig Dis, 2010, 28 (1): 229-235.
 [11] 过建春, 陈群伟, 包剑锋, 等. 转化生长因子 β 1 在肝纤维化发病中的作用 [J]. 国际消化病杂志, 2009 (2): 86-88.
 [12] ARTEEL GE. New role of plasminogen activator inhibitor-1 in alcohol-induced liver injury [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23 (Suppl 1): S54-S59.
 [13] ALESSI MC, BASTELICA D, MAVRI A, *et al.* Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (7): 1262-1268.
 [14] BASARANOGU M, BASARANOGU G, SENTURK H. From fatty liver to fibrosis: A tale of “second hit” [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (8): 1158-1165.

(收稿日期: 2013-04-12 编辑: 胡肃平)

肝原性黄疸患者阴黄与阳黄证面色色差比较研究

(正文见 139 页)

邬艳波等 (深圳市龙华新区观澜医院感染科, 深圳 518000)

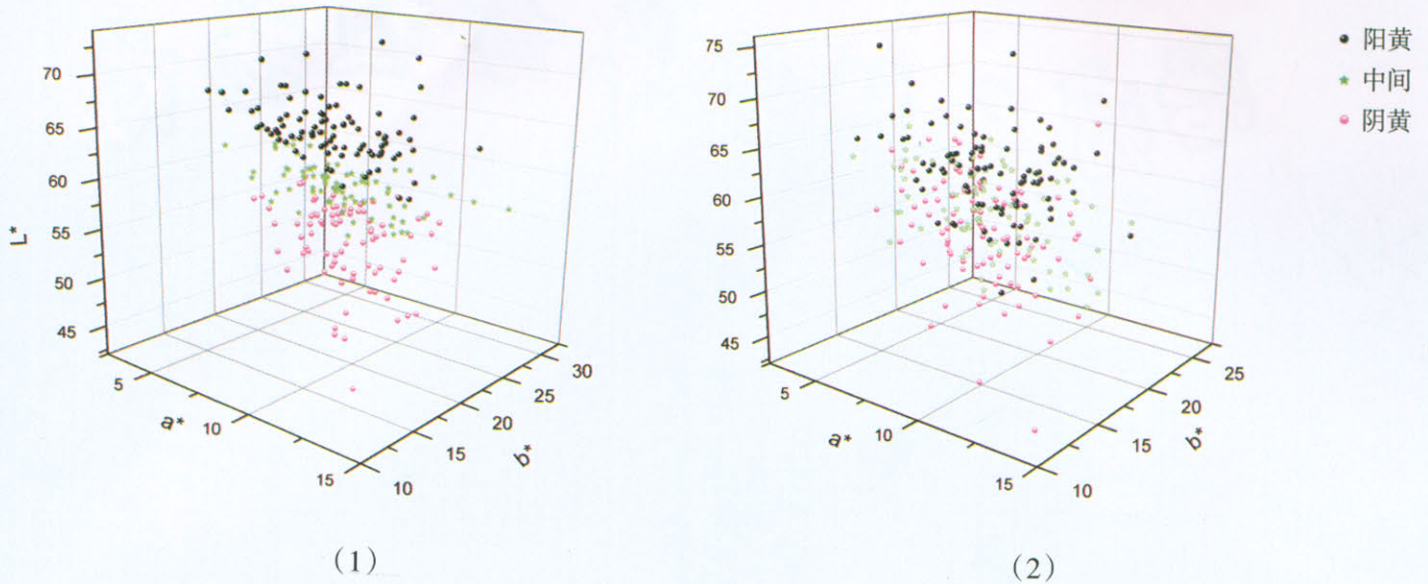


图 1 肝原性黄疸患者阴黄与阳黄证鼻尖(1)与额头(2)部位的 CIE LAB 色空间散点分布

当飞利肝宁胶囊预防非酒精性脂肪性肝病大鼠肝纤维化

(正文见 154 页)

宋海燕等 (上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学附属
龙华医院消化内科, 上海 200032)

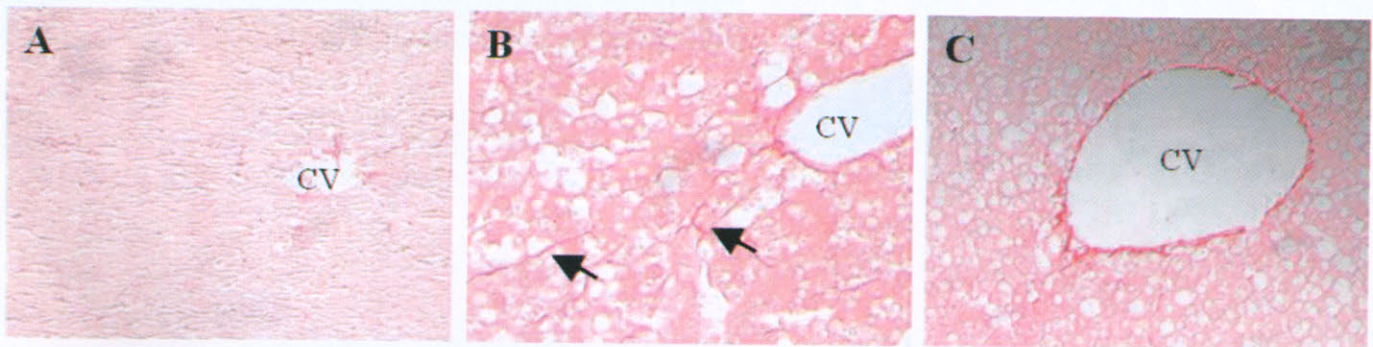


图 1 大鼠肝脏组织胶原染色图(天狼猩红染色, 光学显微镜, $\times 200$)

A: 正常组; B: 模型组; C: 治疗组; CV 为肝小叶中央静脉, 箭头示窦周胶原纤维