

双虎清肝颗粒对四氯化碳诱发大鼠肝纤维化的防治作用

赵建学, 郭海燕, 陆玮婷, 邵 铭

赵建学, 郭海燕, 陆玮婷, 邵铭, 江苏省中医院感染性疾病科
江苏省南京市 210029

作者贡献分布: 此课题由赵建学设计; 研究过程由赵建学, 郭海燕, 陆玮婷及邵铭操作完成; 数据分析由赵建学与陆玮婷完成; 本论文写作由赵建学与郭海燕完成。

通讯作者: 赵建学, 210029, 江苏省南京市汉中中路155号, 江苏省中医院感染性疾病科. zhaojx080@sina.com

电话: 025-86617147-40107 传真: 025-86618472

收稿日期: 2008-07-13 修回日期: 2008-08-20

接受日期: 2008-09-01 在线出版日期: 2008-10-08

Efficacy of Shuanghu liver-clearing granule in prevention and treatment of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats

Jian-Xue Zhao, Hai-Yan Guo, Wei-Ting Lu, Ming Shao

Jian-Xue Zhao, Hai-Yan Guo, Wei-Ting Lu, Ming Shao,
Department of Infectious Diseases, Jiangsu Provincial
Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029,
Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Xue Zhao, Department of Infectious Diseases, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. zhaojx080@sina.com

Received: 2008-07-13 Revised: 2008-08-20

Accepted: 2008-09-01 Published online: 2008-10-08

Abstract

AIM: To investigate the effects of Shuanghu liver-clearing granule on prevention and treatment of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats.

METHODS: Sixty Sprague-Dawley rats were divided into 6 groups, namely normal control group (group A), model group (group B), Shuanghu liver-clearing granule small-, middle-, large-dose groups (group C1, C2, C3) and silymarin control group (group D). The rats in group B, group C1, C2, C3 and group D were subcutaneously administrated with carbon tetrachloride for 8 wk. Then the rats in group C1, C2, C3 were administered with Shuanghu liver-clearing granule at different doses for 8 wk. The rats in group D were then administered with silymarin. The levels of serum HA, IVC, PⅢP of all rats were measured respectively under

the same condition and at the same time. The pathological changes of hepatic fibrosis and the density of collagen in liver specimens of all rats were assessed using HE and Masson staining.

RESULTS: Compared with group B, lipid vacuoles and liver necrosis were significantly reduced, and false lobular formation of collagen deposition was significantly decreased in group C3 and D. There was fibrosis difference between group C1, C2, C3 and group D (12.6 ± 4.6 , 10.7 ± 3.9 , 6.4 ± 3.4 , 6.5 ± 3.3 vs 16.1 ± 5.5 , all $P < 0.05$). Serum HA and PⅢP levels were lower in group C3, D than in group B (161.50 ± 37.38 , 185.30 ± 9.76 vs 292.25 ± 72.99 ; 18.55 ± 2.27 , 17.60 ± 2.54 vs 33.42 ± 6.49 ; 19.49 ± 3.26 , 25.84 ± 4.69 vs 36.58 ± 8.13 , $P < 0.001$ or 0.05).

CONCLUSION: Shuanghu liver-clearing granule has obvious therapeutic and preventive effects on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis with a dose-effect relationship in rats.

Key Words: Rats; Hepatic Fibrosis; Shuanghu liver-clearing granule; Pharmacodynamics; Carbon Tetrachloride; Model

Zhao JX, Guo HY, Lu WT, Shao M. Efficacy of Shuanghu liver-clearing granule in prevention and treatment of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3215-3220

摘要

目的: 探讨双虎清肝颗粒对四氯化碳诱发大鼠肝纤维化的防治作用。

方法: 清洁级SD大鼠60只, 随机分成6组: A组(正常对照组)、B组(空白模型组)、C1组(双虎清肝颗粒小剂量组)、C2组(双虎清肝颗粒中剂量组)、C3组(双虎清肝颗粒大剂量组)、D组(水飞蓟素对照组)。除空白对照组外, 其余各组大鼠均经皮下注射400 mL/L四氯化碳8 wk, 各治疗组再给予不同剂量双虎清肝颗粒干预8 wk, 阳性对照组给予水飞蓟素干预8 wk, 化学发光法检测6组大鼠血清肝纤维化指标, 取大鼠肝脏作组织病理学检查。

■背景资料

肝纤维化是肝硬化前期阶段, 有效地阻止和缓解肝纤维化的进展将能有效地阻止肝硬化的发生。中药复方通过活血化瘀、消肿散结治疗肝纤维化已经得到广泛的认可。中医的精髓是天人合一、辨证论治, 对于那些以湿热为主的肝纤维化患者, 如能采用清热解湿之法缓解肝纤维化, 则将为肝纤维化的治疗增加另一有效举措。

■同行评议者

陈治水, 主任医师, 中国人民解放军第二一医院中医科

■研究前沿

伴随着新的抗病毒药物的不断问世, 业界逐渐将注意力转移到抗病毒药物的使用和各种病毒指标的血清学转换上, 忽视了肝纤维化的具体治疗措施以至错过了最佳的治疗时机. 肝纤维化分子机制研究的不断深入, 使最终治愈肝纤维化成为可能.

结果: C3、D组同B组相比, 脂质空泡明显减少, 肝细胞坏死程度明显减轻, 假小叶形成、胶原纤维沉积明显减少. C1、C2、C3和D组大鼠纤维化程度与B组比较, 有差异(12.6 ± 4.6 , 10.7 ± 3.9 , 6.4 ± 3.4 , 6.5 ± 3.3 vs 16.1 ± 5.5 , 均 $P < 0.05$). C3、D组大鼠血清透明质酸酶(HA)、血清IV型胶原(IVC)及血清III型前胶原(PⅢP)水平较B组降低(161.50 ± 37.38 , 185.30 ± 9.76 vs 292.25 ± 72.99 ; 18.55 ± 2.27 , 17.60 ± 2.54 vs 33.42 ± 6.49 ; 19.49 ± 3.26 , 25.84 ± 4.69 vs 36.58 ± 8.13 , $P < 0.001$ 或 0.05).

结论: 双虎清肝颗粒能够显著改善四氯化碳所诱发的大鼠肝纤维化, 并且量效关系明显.

关键词: 大鼠; 肝损伤; 双虎清肝颗粒; 药效学; 四氯化碳; 模型

赵建学, 郭海燕, 陆玮婷, 邵铭. 双虎清肝颗粒对四氯化碳诱发大鼠肝纤维化的防治作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(28): 3215-3220

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3215.asp>

0 引言

我国属HBV感染高流行区, 一般人群的HBsAg阳性率为9.09%^[1]. 慢性乙型肝炎患者中, 肝硬化失代偿的年发生率约3%, 5年累计发生率约16%^[2]. 慢性乙型肝炎、代偿期和失代偿期肝硬化的5年病死率分别为0%-2%、14%-20%和70%-86%. 鉴于以上事实, 近年国内外所有慢性乙型肝炎防治指南均强调抗病毒治疗的重要性. 但在临床工作中, 由于抗病毒药物的局限性(高额费用问题、变异问题、难以停药问题、致肿瘤作用问题), 部分患者往往难以接受和坚持疗程. 近年来广泛开展了中药治疗慢性乙型肝炎的实验与临床研究^[3-4], 验证了多途径、多层次、多靶点的药理学作用是中药治疗慢性乙型肝炎的综合优势. 研究发现双虎清肝颗粒^[5-11]不仅具有显著改善慢性乙肝患者临床症状的作用而且具有较高的抗病毒活性, 但对其抗肝纤维化作用的研究较少. 本文拟从双虎清肝颗粒对CCl₄诱发大鼠肝纤维化模型的防治作用作一探讨.

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠: 清洁级, 东南大学实验医学动物中心提供; CCl₄: 上海新中化学厂分装; 水飞蓟素: 德国马博士大药厂生产, 批号: B0702341, 进口药品注册证号: H20060042; 双虎清肝颗粒: 中国中医科学院北京华神制药有限公司生产, 批

号: 050616; 血清纤维化指标放射免疫分析试剂盒: 上海海研医学生物技术有限公司生产, 批号 20071201.

1.2 方法

1.2.1 动物分组: SD大鼠60只, 体质量为180-200 g. 随机分6组, 每组10只: A组(正常对照组)、B组(空白模型组)、C1组(双虎清肝颗粒小剂量组)、C2组(双虎清肝颗粒中剂量组)、C3组(双虎清肝颗粒大剂量组)、D组(水飞蓟素对照组).

1.2.2 造模及给药方法: 除正常对照组(A组)sc花生油溶液外(2次/wk, 每次3 mL/kg体质量), 其余5组同期造模, 在无菌条件下sc 400 mL/L CCl₄花生油溶液, 2次/wk, 每次3 mL/kg体质量, 持续8 wk. 8 wk后A、B组大鼠仅给予正常饮食, 其余各组在正常饮食同时, C1、C2、C3组每日给予双虎清肝颗粒, 三组所用含生药量分别为1.2 g/kg体质量、2.5 g/kg体质量和5 g/kg体质量, 稀释成不同浓度溶液5 mL后ig, 1次/d; D组给予水飞蓟素生理盐水5 mL ig, 1次/d, 剂量为50 mg/kg体质量. 连续给药8 wk后完成.

1.2.3 标本检测: 采用化学发光法按照试剂盒说明检测肝纤维化指标, 包括血清透明质酸酶(HA)、血清IV型胶原(IVC)、血清III型前胶原(PⅢP); 取大鼠肝脏作常规HE染色及Masson染色并进行图像分析, 观察肝组织纤维化程度及胶原纤维百分比.

统计学处理 数据用mean±SD表示, 所有数据采用SPSS12.0软件进行分析, 不同治疗组与模型组之间比较, 定性资料采用卡方检验, 定量资料采用t检验进行统计分析, 以 $P < 0.05$ 为显著性差异, $P < 0.01$ 为极显著差异.

2 结果

2.1 各组大鼠肝脏病理表现 A组肝细胞排列整齐, 未见脂质空泡形成, 汇管区未见炎症. 肝小叶结构清晰可见, 未见肝纤维化及假小叶形成; B组可见大量脂质空泡形成, 汇管区可见大量炎性细胞浸润, 成纤维细胞大量增生, 肝细胞广泛变性呈片状坏死. 汇管区可见大量假小叶形成, 肝小叶间隔明显增宽和大量胶原纤维沉积; C1、C2、C3、D组: C1组同B组相比, 未见明显差异, 可见大量脂质空泡形成, 汇管区见大量炎性细胞浸润、成纤维细胞增生, 肝细胞广泛变性及点状、片状坏死及较多假小叶形成. C2组同模型组相比, 脂质空泡有所减少, 肝细胞坏死程度有所减轻, 假小叶形成较少, 仍明显可见、

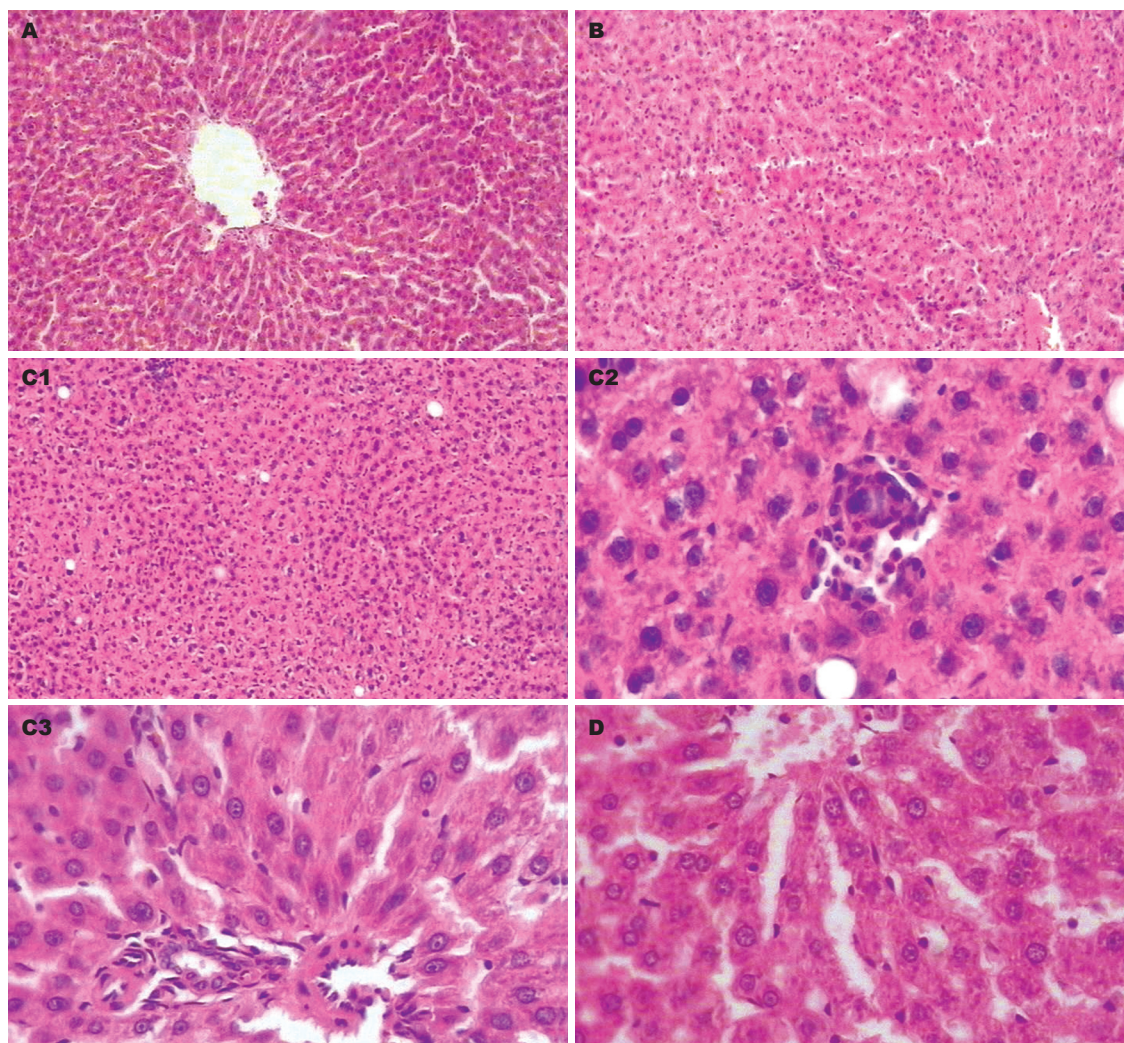


图 1 各组大鼠病理表现. A: A组; B: B组; C1-3: C1-3组; D: D组.

■ 相关报道

叶放认为肝纤维化的病因病机主要是湿热疫毒入侵, 而热毒瘀结是肝纤维化的中心证型, 治疗应高度重视清化瘀毒法的运用. 临床上许多慢性肝炎肝纤维化的患者, 尤其是炎症活动阶段, 即可归属于湿热瘀毒证.

较多胶原纤维沉积. C3、D组同B组相比, 脂质空泡明显减少, 肝细胞坏死程度明显减轻, 假小叶形成、胶原纤维沉积明显减少(图1).

2.2 各组大鼠肝纤维化病变半定量结果 半定量判断标准^[12]见表1. A组大鼠纤维化程度为0, C1、C2、C3和D组大鼠纤维化程度与B组比较, 有差异(12.6 ± 4.6 , 10.7 ± 3.9 , 6.4 ± 3.4 , 6.5 ± 3.3 vs 16.1 ± 5.5 , 均 $P < 0.05$). 以上数据为半定量计数结果, 计算公式: $P+L+2 \times (PN+BN)$.

2.3 各组大鼠肝纤维化指标定量检测结果 C3、D组大鼠血清透明质酸酶(HA)、血清IV型胶原(IVC)及血清III型前胶原(PHVP)水平较B组降低(161.50 ± 37.38 , 185.30 ± 9.76 vs 292.25 ± 72.99 ; 18.55 ± 2.27 , 17.60 ± 2.54 vs 33.42 ± 6.49 ; 19.49 ± 3.26 , 25.84 ± 4.69 vs 36.58 ± 8.13 , $P < 0.001$ 或 0.05 , 表2).

3 讨论

本实验A组大鼠肝组织结构正常, 肝细胞未见变

性、坏死及脂肪变性, 病理切片肝纤维化半定量计分为0; B组大鼠肝组织结构被严重破坏, 肝实质少量的纤维组织增生, 汇管区炎性细胞浸润, 肝细胞发生明显的脂肪变性, 周边区可见多量的坏死细胞, 肝静脉明显淤血, 证实炎症表现及早期肝纤维化形成, 病理切片肝纤维化半定量计分为 16.1 ± 5.5 . 按照中华肝脏病学会肝纤维化学组制定的诊断标准, 两组肝组织活检肝纤维化半定量计分系统评分相差 ≥ 2 分为有效, 证实造模是成功的.

余泽明 *et al* 研究发现, CCl_4 对肝脏的损害呈时效关系^[13]. 以 $160 \text{ mg/kg BW } CCl_4$ 给大鼠一次性经口染毒, 在不同的时间处死的动物所造成肝脏损害的程度也不相同. 基于以上时效关系的考虑, 在本实验的设计时, CCl_4 sc 8 wk后, 经自行修复8 wk, 再与空白对照组进行大鼠的一般情况、肝脏的外观、肝纤维化指标、肝脏病理检查等方面的比较, 仍然具有可比性, 故而证明本

■应用要点

双虎清肝颗粒能够显著改善四氯化碳所诱发的大鼠肝纤维化,并且量效关系明显。

表 1 肝纤维化半定量计分系统

计分	小叶(门)静脉周/窦周	汇管区(P)	纤维间隔	
			数量(N)	宽度(W)
0	无	无	无	—
1	局限, 少数	扩大无隔	≤6/10 mm	细
2	弥漫, 多数	扩大有隔	>6/10 mm	疏松, 宽
3	—	肝硬化	肝硬化	致密, 宽
4	—	—	—	≥2/3活检面积

计分: $L + P + 2 \times (N \times W)$; 标本内仅一细纤维隔, W计分0.5; 间隔宽居二者之间者, 计分取平均值。

表 2 各组大鼠肝纤维化结果 (mean ± SD, μg/L)

	<i>n</i>	HA	CIV	P III P
A组	10	167.90 ± 21.67 ^b	16.09 ± 4.26 ^b	10.55 ± 1.37 ^b
B组	8	292.25 ± 72.99	33.42 ± 6.49	36.58 ± 8.13
C1组	10	282.40 ± 41.40	27.00 ± 3.65 ^a	31.78 ± 3.44
C2组	10	228.00 ± 52.24	20.95 ± 4.52	25.16 ± 3.32 ^a
C3组	10	161.50 ± 37.38 ^b	18.55 ± 2.27 ^b	19.49 ± 3.26 ^b
D组	10	185.30 ± 9.76 ^b	17.60 ± 2.54 ^b	25.84 ± 4.69 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.001$ vs B组。

次实验大鼠肝炎、肝纤维化模型建立的可靠性。

本实验中, C1、C2、C3组大鼠双虎清肝颗粒干预后大鼠的肝纤维化指标、病理检查结果与B组大鼠对应指标比较, 均具有显著性差异, 证实了双虎清肝颗粒具有能够改善肝脏纤维化的作用。双虎清肝颗粒干预的三组大鼠的肝纤维化指标与水飞蓟素阳性对照组比较, 无统计学差异, 提示双虎清肝颗粒对CCl₄引起的肝纤维化的治疗作用与公认有效的水飞蓟素的治疗作用相当。

研究资料显示, CCl₄是最早、最广泛应用、最能诱导肝损害动物模型的化学毒物。其所致肝纤维化改变与人类肝纤维化的形态特征相似, 比较适合于肝炎、肝纤维化特别是有活动性病变的慢性肝病所致肝纤维化的防治作用及其作用机制的研究。所以国内外多采用CCl₄这一经典化学物建立肝炎、肝纤维化模型。CCl₄经肝微粒体细胞色素P450激活生成三氯化碳(CCl₃)攻击肝细胞膜的磷脂, 引起脂质过氧化, 破坏膜性结构; CCl₃还与蛋白质形成共价键, 损害线粒体还原性辅酶A(NADH)与三磷酸腺苷(ATP)在肝内生成减少, 脂肪酸氧化受到限制, 影响三羧酸循环致肝细胞“窒息”死亡; 内质网受损则脂蛋白合成障碍, 甘油三酯和脂肪酸在肝细胞内蓄

积。CCl₃还可以抑制细胞膜和微粒体膜上钙泵的活性, 使Ca²⁺内流增加, 致使肝细胞变性、坏死。低浓度的CCl₄反复应用损害肝肾, 肝脏损害-修复-损害最终形成肝硬化。

双虎清肝颗粒由银花、虎杖、黄连、白花蛇舌草、丹参、紫花地丁、枳实、半夏、瓜蒌、蒲公英、黄芩、甘草等十二味。本方以金银花、虎杖清热解毒、利湿活血为君, 配以白花蛇舌草、黄连、蒲公英等助其清热解毒利湿, 以枳实、半夏、瓜蒌等理气化痰, 以丹参活血化瘀, 改善微循环的作用, 同时又有激活纤溶系统, 促进纤维蛋白溶解, 降低纤维蛋白原, 抑制纤维细胞增殖和分泌, 减少胶原纤维形成和纤维组织增生, 抗纤维化的药理作用, 故重用丹参以增强活血化瘀抗纤维化为方中辅药。诸药共奏清热解毒, 利湿化痰, 理气活血之功。其以辛开苦降、燥湿化痰的功能为特点, 具有“专开心下苦闷”的作用, 可明显改善胃脘痞闷, 对舌苔厚腻或黄腻等痰湿中阻之证也有显著改善作用, 且其清热解毒之力较强, 善祛身目发黄。

最新研究成果表明, 该药具有以下作用: (1) 抗病毒作用: 显著抑制血清中乙肝病毒DNA的复制、抑制乙肝病毒感染的原代培养肝细胞中DHBV DNA的复制、完全抑制流感病毒

甲、乙型、单纯疱疹病毒 I、II 型。(2)对 CCl₄ 所致中毒性肝损伤者有保护作用。(3)具有调节体液免疫、细胞免疫及非特异性免疫功能的作用。其作用的主要特点: (1)促使乙肝病毒指标 HBeAg、抗-HBcIgM、HBV DNA 等转阴, 对 HBeAg 的阴转率能达 55.81%-63%。(2)有显著恢复 ALT、AST、GGT、BIL 等肝功能主要指标的作用。(3)可明显改善乙肝患者胸脘痞闷、口干不欲饮、恶心厌油、食少纳差、胁肋隐痛、腹部胀满、大便黏滞不爽或臭秽、身目发黄等症及肝脾肿大、肝区叩痛、蜘蛛痣、肝掌、舌苔黄厚等症或黄腻等体征。(4)见效快, 2 mo 内获效者占 66.28%, 3 mo 能达 86% 以上。(5)严格遵循中药汤剂的理论, 进行工艺和质量的设计与控制, 是一种与汤剂作用和服法最为接近而很方便的无糖浓缩颗粒剂。(6)对人体无毒副作用, 使用安全, 获效后不易复发。

中医理论认为, 慢性肝病的病因病机及临床表现, 可将肝纤维化归属于中医学的“癥瘕”、“积聚”、“胁痛”等病证范畴, 其病机特点可归纳为“瘀、郁、虚、湿”。从病因上看, 湿热、疫毒及多种因素造成脏腑功能失调是中医病因学的基本认识。其治疗则可选用软坚散结、解毒、祛湿、清热、理气、益气、活血、滋肾、疏肝、柔肝、养肝等不同法则概言之, 应肝脾肾同调, 湿痰瘀同祛。

CCl₄ 诱导的肝纤维化动物模型在形态学、病理生理学的某些方面与人肝纤维化相似, 实验动物表现的体征及肝功能异常与人慢性肝病的临床表现接近。造模大鼠出现饮食减少、尿黄、皮毛杂乱不洁、乏力疲软、纳差、便溏、舌质紫暗。解剖发现肝脏呈灰白色, 肝脏质地较硬, 表面见结节样颗粒、脾脏肿大。对 CCl₄ 诱导的中期肝纤维化大鼠模型应辨证为血瘀脾虚证。本方法复制的肝纤维化模型与人类肝纤维化比较从中医“证”的本质角度来看是一致的。

肝纤维化是肝硬化形成的早期阶段和必经阶段, 也是唯一在一定情况下可被逆转的阶段。如若病因持续存在, 肝纤维化逐渐加重, 肝小叶及血管等逐渐被改建, 肝脏的正常结构遭到破坏, 中心静脉区和汇管区出现间隔、假小叶形成, 即发展为不可逆转的肝硬化。2006 年中国中西医结合学会肝病专业委员会制定的《肝纤维化中西医结合诊疗指南》指出^[14]: 肝纤维化的基本证候病机为正虚血瘀, 但在肝纤维化病变

不同阶段、不同患者, 可表现为不同的证候类型, 常见有肝胆湿热、肝郁脾虚、肝肾阴虚等主要证型。在辨证治疗时, 应病证结合, 基本治法与辨证论治结合灵活运用。国内学者围绕活血化瘀、消肿散结做了很多的研究, 但以清热解毒为主方治疗肝纤维化的研究较少^[15-17]。陈俊荣 *et al*^[18] 归纳了国内少数学者采用清热利湿、清化瘀毒治疗肝纤维化的研究成果, 其理论基础与处方用药和双虎清肝颗粒治疗肝纤维化比较, 也有不同之处。茆新明 *et al* 认为^[19], 目前对肝纤维化的防治存在以下误区: (1)抗病毒治疗可替代抗纤维化治疗: 抗病毒治疗可在一定程度上抑制病毒复制; (2)保肝治疗可替代抗肝纤维化治疗; (3)有肝硬化指征时再抗肝纤维化治疗; (4)动态观察, 不需治疗。肝纤维化错综复杂的发病机制决定了抗肝纤维化治疗要立足于早用药、长程用药。特别是对那些无抗病毒适应征或根本治疗无望的慢性病毒性肝炎患者, 要在积极保肝治疗的同时, 早期长程使用防治肝纤维化药物。而中药多途径、多层次、多靶点的药理学作用特点恰是防治肝纤维化的优势。双虎清肝颗粒治疗肝纤维化临床和作用的分子机制有待于进一步的研究。

4 参考文献

- 1 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 贺雄, 陈丽娟, 王骏, 林长缨, 白呼群, 严俊, 崔钢, 于竞进. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究. 中华流行病学杂志 2005; 26: 655-658
- 2 EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003; 38: 533-540
- 3 韩文德. 双虎清肝颗粒治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 中国现代医药杂志 2006; 8: 44-45
- 4 王兵, 朱平生. 舒肝活血化痰方干预大鼠脂肪性肝炎的实验研究. 河南中医学院学报 2005; 20: 17-19
- 5 舒小清. 双虎清肝颗粒合用拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 白求恩医学院学报 2006; 4: 100-101
- 6 张继红, 祝开荣. 双虎清肝颗粒治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察. 湖北中医杂志 2005; 27: 38-39
- 7 马次欣. 双虎清肝颗粒配合乙肝疫苗治疗慢性乙型肝炎 42 例. 云南中医中药杂志 2006; 27: 12
- 8 侯宪聚, 唐先平. 双虎清肝颗粒治疗慢性乙型肝炎 206 例临床观察. 中国全科医学 2007; 10: 1190-1192
- 9 李美英, 周丽霞, 周簪. 干扰素联合双虎清肝颗粒治疗高血压并发慢性乙型肝炎. 中西医结合心脑血管病杂志 2006; 4: 804-805
- 10 高丽华, 丁广谦. 双虎清肝颗粒治疗乙型肝炎 60 例临床观察. 光明中医 2006; 21: 80-81
- 11 曹宁芬, 刘娅, 焦运. 双虎清肝颗粒治疗慢性乙型肝炎观察. 实用中医药杂志 2006; 22: 360
- 12 中华肝脏病学肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 327-328
- 13 余明泽, 刘以农, 葛宇杰, 敬明武, 郭明. 四氯化碳对大鼠肝损伤时效关系的探讨. 现代预防医学 2005; 32:

■同行评价

本文选题新颖, 设计合理, 数据可信, 结果可靠, 结论正确, 文笔流畅, 研究内容有一定指导意义。

- 1456-1457
- 14 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. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 866-870
- 15 王磊, 柳涛, 郑培永, 邢练军, 季光. 清肝活血方对乙醇性肝纤维化大鼠肝星形细胞和肝细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2590-2595
- 16 熊章鄂, 但自力, 唐望先, 严红梅. 中药肝炎平对CCl₄诱导的肝纤维化大鼠TGFβ1/Smad信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 152-157
- 17 徐光福, 褚月虎, 王晓阳, 田德禄, 王新月, 李澎涛, 杨晋翔, 姜良铎. 中药调肝理脾方对大鼠乙醇性肝病肝纤维化的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2386-2394
- 18 陈俊荣, 陈俊红, 侯振江. 抗肝纤维化中医治则的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 289-291
- 19 苒新明, 贾皑. 注重对肝纤维化的防治. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1833-1836

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录. (常务副总编辑: 张海宁 2008-10-08)