三味甘露对大鼠肝纤维化的改善作用及机制Δ

陈秀梅[1*]，王英杰[1]，赵成周[2]，李　真[1]，张文惠平[1]，罗唐君[1]，刘　鑫[1]，孙胜男[1#]（1.青海大学医学部药学系，西宁 810016；2.青海大学藏医学院，西宁　810016）

中图分类号　R965；R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）06-0707-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.12

摘　要　目的　探讨藏药三味甘露对大鼠肝纤维化的改善作用及机制。**方法**　实验大鼠分为正常组、模型组、水飞蓟宾组（阳性对照，50 mg/kg）和三味甘露低、中、高剂量组（80、250、800 mg/kg），除正常组外，其余组以四氯化碳（CCl_4）腹腔注射诱导大鼠肝纤维化模型。造模给药第6周开始，各组大鼠分别灌胃生理盐水或相应药物。第9周实验结束，计算大鼠肝脏指数和脾脏指数；以苏木素-伊红、Masson及Sirus Red染色观察肝组织病理结构和纤维化程度；检测血清中丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）、Ⅲ型前胶原（PC Ⅲ）、Ⅳ型胶原（COL-Ⅳ）、白细胞介素6（IL-6）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、IL-1β含量与肝组织中透明质酸（HA）、层粘连蛋白（LN）含量。**结果**　与模型组相比，三味甘露各剂量组和水飞蓟宾组大鼠肝损伤和胶原纤维沉积均有不同程度改善，血清中ALT、AST、PC Ⅲ、COL-Ⅳ、IL-6、TNF-α、IL-1β含量以及肝组织中HA、LN含量均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。**结论**　三味甘露能够通过抑制胶原纤维生成，降低转氨酶、HA、LN、PC Ⅲ和COL-Ⅳ含量，减轻炎症反应，从而缓解CCl_4诱导的大鼠肝纤维化进程。

关键词　三味甘露；肝纤维化；炎症；病理改变；胶原蛋白

Ameliorative effect and mechanism of Sanwei ganlu on hepatic fibrosis in rats

CHEN Xiumei[1], WANG Yingjie[1], ZHAO Chengzhou[2], LI Zhen[1], ZHANG Wenhuiping[1], LUO Tangjun[1], LIU Xin[1], SUN Shengnan[1] (1. Dept. of Pharmacy, Faculty of Medicine, Qinghai University, Xining 810016, China; 2. College of Tibetan Medicine, Qinghai University, Xining 810016, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the ameliorative effects and mechanism of Sanwei ganlu on hepatic fibrosis in rats. **METHODS** The rats were randomly divided into normal group, model group, silibinin group (positive control, 50 mg/kg), and Sanwei ganlu low-dose, medium-dose, and high-dose groups (80, 250, 800 mg/kg). Except for normal group, hepatic fibrosis rat models were established by intraperitoneal injection of CCl_4 in the other groups of rats. Starting from the 6th week of modeling administration, they were given normal saline or corresponding drugs intragastrically at the same time. At the end of the ninth-week experiment, liver and spleen indexes of rats were calculated; the pathological structure and fibrosis changes of liver tissue were observed by HE, Masson and Sirus Red staining. The contents of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), procollagen type Ⅲ (PC Ⅲ), collagen type Ⅳ (COL-Ⅳ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and IL-1β in serum, and hyaluronic acid (HA) and laminin (LN) in liver tissue were all detected. **RESULTS** Compared with the model group, the liver injury and collagen fiber deposition of rats were improved to different extents in Sanwei ganlu groups and silibinin group; the contents of ALT, AST, PC Ⅲ, COL-Ⅳ, IL-6, TNF-α and IL-1β in serum as well as the contents of HA and LN in liver tissue significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSIONS** Sanwei ganlu can alleviate the progression of hepatic fibrosis in rats, possibly by inhibiting the synthesis of collagen fiber, reducing transaminase content, down-regulating the levels of HA, LN, PC Ⅲ and COL-Ⅳ, and reducing the inflammatory response.

KEYWORDS　Sanwei ganlu; hepatic fibrosis; inflammation; pathological changes; collagen

肝纤维化是肝脏受到慢性或反复损伤后，在炎症的刺激下引起的可逆性病理改变，是发展为肝硬化及肝癌的早期阶段。肝纤维化主要由病毒性肝炎、自身免疫性疾病、脂肪肝和酒精肝等引起，主要表现为细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积与增生[1]。炎症是肝纤维化发展的主要因素，可大幅度加快纤维化进程[2]。因此，减少ECM的沉积，抑制炎症因子的释放，是抗肝纤维化研究的重点。

Δ **基金项目** 青海省中藏医药科研创新项目（No.J2020007）；青海大学青年科研基金（No.2021-QYY-7）；青海大学医学部中青年科技项目（No.2021-kyy-6）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中藏药药效与机制。E-mail：2062553782@qq.com

＃ **通信作者** 副教授，硕士生导师，博士。研究方向：中藏药药效与机制。E-mail：sunsn@qhu.edu.cn

三味甘露是藏医临床常用于治疗肝脏疾病的药物。该方最初来源于《集贤十万颂》，由土木香 *Inula helenium* Linn. 、寒水石（水煮）和异叶青兰 *Dracocephalum heterophyllum* Benth 组成。其中，土木香富含倍半萜内酯类，具有良好的抗炎活性，还有抗肿瘤、驱虫、镇痛、保肝及降糖等多重活性[3]。寒水石主要成分为碳酸钙，另含有少量镁、锰、铁和微量锌、铜等成分，在藏医药临床上主要用于治疗消化不良引起的胃病和肝胆疾病[4]。异叶青兰富含黄酮、生物碱、萜类、挥发油等活性成分，具有显著的抗炎、抗氧化、保护心血管、护肝等药理作用[5]。近年来，许多藏医药专家将三味甘露用于酒精性肝损伤、慢性肝炎、肝纤维化与肝硬化等肝病治疗之中，临床效果显著[6]，但是其作用机制尚不清楚。本研究以四氯化碳（CCl_4）诱导大鼠肝纤维化模型，考察三味甘露对肝纤维化大鼠的改善作用及机制，旨在为肝纤维化的治疗提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括 Infinite M200 Pro 型酶标仪（瑞士 Tecan 公司）；BE-9008 型微孔板孵育振荡器（江苏海门市其林贝尔仪器制造有限公司）；PA53 型荧光显微镜（麦克奥迪实业集团有限公司）等。

1.2 主要药品与试剂

三味甘露（青药制备字 Z20200689001，批号 20220415）购自青海省藏医院药房；水飞蓟宾胶囊（国药准字 H20040299，批号 16041601，规格 35 mg）购自天津天士力圣特制药有限公司；CCl_4（批号 20220422）购自天津市富宇精细化工有限公司；玉米胚芽油（批号 20220509）购自山东西王食品有限公司；氨基甲酸乙酯（批号 C15354509）购自上海麦克林生化科技股份有限公司；苏木素-伊红（HE）、Masson、Sirus Red 染色试剂盒（批号分别为 20220918、20220811、20220824）均购自北京索莱宝科技有限公司；丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒（批号分别为 ER02ZJDX2075、ER00VHH29083）均购自美国 Elabscience 公司；透明质酸（hyaluronic acid，HA）、层粘连蛋白（laminin，LN）、Ⅲ型前胶原（procollagen type Ⅲ，PCⅢ）和Ⅳ型胶原（collagen type Ⅳ，COL-Ⅳ）ELISA 试剂盒（批号分别为 20230309、20230309、20230721 和 20230721）均购自南京建成生物工程研究所；白细胞介素 6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和 IL-1β ELISA 试剂盒（批号均为 202307）均购自江苏酶标生物科技有限公司。

1.3 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠，体重（200±20）g，购自西安交通大学实验动物中心，实验动物生产许可证号为 SCXK（陕）2018-001。大鼠在青海大学药学系实验动物房喂养，每天给予标准饲料，自由进食与饮水。本研究动物实验经青海大学医学院医学科学研究伦理委员会审查批准（伦理号 2023-029）。

2 方法

2.1 分组、造模及给药

将 60 只 SD 大鼠随机选取 10 只作为正常组，余下大鼠按 2 mL/kg 腹腔注射 50%CCl_4-玉米油溶液诱导肝纤维化模型，每周 2 次。造模给药第 6 周开始，除去造模死亡的 5 只大鼠，将剩余大鼠随机分为模型组、水飞蓟宾组（阳性对照）和三味甘露低、中、高剂量组，每组 9 只，造模同时给予药物治疗。水飞蓟宾组大鼠灌胃水飞蓟宾 50 mg/kg（溶剂为生理盐水，给药剂量参考相关文献[7]设置），三味甘露低、中、高剂量组大鼠分别灌胃 80、250、800 mg/kg 三味甘露（溶剂为生理盐水，低剂量为临床等效剂量，参考《新药临床前研究的剂量设计要点》和《药理实验方法学》及 2022 年青海省实验动物从业人员培训的建议，以 3.16 倍递增并取整），正常组和模型组大鼠灌胃等体积生理盐水。所有大鼠每天给药 1 次，共 4 周。

2.2 样本采集

记录各组大鼠实验期间的日常情况。第 9 周实验结束时，每组随机选取 6 只大鼠（剩余大鼠用于后续组学测序，另文发表），取材前 1 d 大鼠禁食不禁水，实验中使用 20% 氨基甲酸乙酯溶液麻醉大鼠，称重后腹主动脉取血，并分离肝脏、脾脏。血液静置 1 h 后，离心取上清液，待测。肝脏和脾脏在 4 ℃预冷生理盐水中漂洗 2～3 遍，滤纸吸干后称重。然后取各组大鼠肝脏左叶同一部位，用 4% 多聚甲醛溶液固定，剩余组织以液氮速冻后置于－80 ℃冰箱保存，待测。

2.3 脏器指数计算

根据肝脏、脾脏质量与大鼠体重，计算脏器指数。脏器指数＝脏器质量/体重×100%。

2.4 肝组织病理形态学观察

取固定在 4% 多聚甲醛溶液中的肝组织，制成病理切片后，分别进行 HE 染色、Masson 染色和 Sirus Red 染色，荧光显微镜下观察大鼠肝组织病理形态学变化。

2.5 肝功能、肝纤维化及炎症因子指标测定

采用 ELISA 法检测。取“2.2”项下血清样品和速冻肝组织，按试剂盒说明书方法测定血清中 AST、ALT、PCⅢ、COL-Ⅳ、IL-6、IL-1β、TNF-α 含量和肝组织中 LN、HA 含量。

2.6 统计学方法

用SPSS 21.0软件对实验数据进行统计学处理。实验数据用$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，若方差齐性，组间比较采用LSD-t检验；若方差不齐，组间比较则采用Dunnett $T3$检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 大鼠日常情况

正常组大鼠日常状态良好，体重增长稳定，毛发光洁；模型组大鼠体重增长缓慢，食欲下降，粪便稀溏且毛发粗糙无光泽；与模型组相比，三味甘露各剂量组和水飞蓟宾组大鼠体重增长略快，毛发光泽有所改善。

3.2 三味甘露对大鼠脏器指数的影响

与正常组相比，模型组大鼠的肝、脾脏指数均显著增加（$P<0.01$）；与模型组相比，三味甘露各剂量组和水飞蓟宾组大鼠的肝、脾脏指数均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。结果见表1。

表1 各组大鼠脏器指数比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	肝脏指数	脾脏指数
正常组	3.13±0.15	0.16±0.02
模型组	4.25±0.23[a]	0.29±0.08[a]
三味甘露低剂量组	3.74±0.41[b]	0.23±0.04[b]
三味甘露中剂量组	3.70±0.05[b]	0.22±0.03[c]
三味甘露高剂量组	3.50±0.17[c]	0.24±0.04[b]
水飞蓟宾组	3.36±0.39[b]	0.20±0.03[c]

a：与正常组相比，$P<0.01$；b：与模型组相比，$P<0.05$；c：与模型组相比，$P<0.01$。

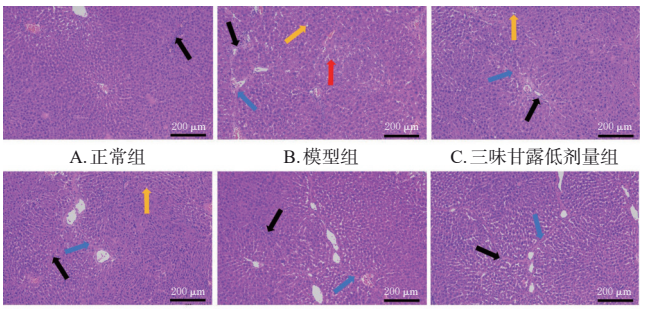
3.3 三味甘露对大鼠肝组织的病理学变化的影响

3.3.1 HE染色结果

正常组大鼠具有结构完整的肝小叶，肝细胞分布整齐有序，以中央静脉为中心，向周围散开呈放射状，未见有关坏死或炎症浸润，无纤维化表现。模型组大鼠肝细胞坏死，表现为大面积的炎症细胞浸润，汇管区及静脉周围可见大量纤维组织增生并形成纤维桥接。与模型组相比，三味甘露各剂量组大鼠中央静脉区附近炎症细胞均不同程度减少，肝索排列较为整齐、清晰，纤维组织增生也不同程度减轻；水飞蓟宾组大鼠炎症细胞浸润现象减轻，肝细胞排列有序，未见脂肪空泡，静脉周围及静脉间有少量纤维增生，纤维化缓解。结果见图1。

3.3.2 Masson染色结果

正常组大鼠肝脏未见纤维结缔增生，仅有少许蓝色胶原纤维。模型组大鼠肝脏汇管区有大量胶原纤维沉积，胶原纤维明显增多且增粗，形成明显纤维化间隔，大鼠肝组织纤维化严重。与模型组相比，三味甘露低剂量组大鼠肝组织可见少量脂肪空洞，胶原纤维表达量有所减少；三味甘露中、高剂量组和水飞蓟宾组大鼠肝组织中偶见脂肪空泡，胶原纤维表达量均明显减少，肝纤维化程度均减轻，且以三味甘露高剂量组改善最为明显。结果见图2。

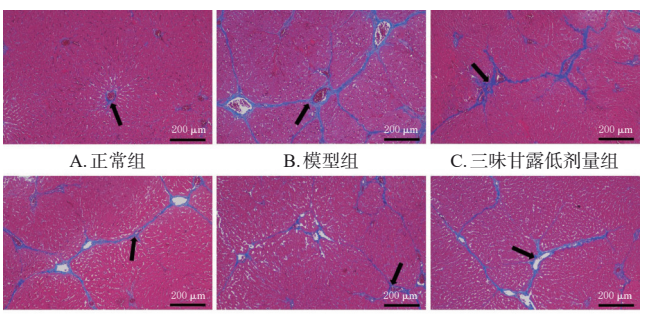


A. 正常组　B. 模型组　C. 三味甘露低剂量组

D. 三味甘露中剂量组　E. 三味甘露高剂量组　F. 水飞蓟宾组

黑色箭头：炎症细胞浸润；蓝色箭头：纤维桥接；黄色箭头：脂肪变性；红色箭头：肝细胞坏死，胞核碎裂。

图1 各组大鼠肝组织HE染色显微镜图



A. 正常组　B. 模型组　C. 三味甘露低剂量组

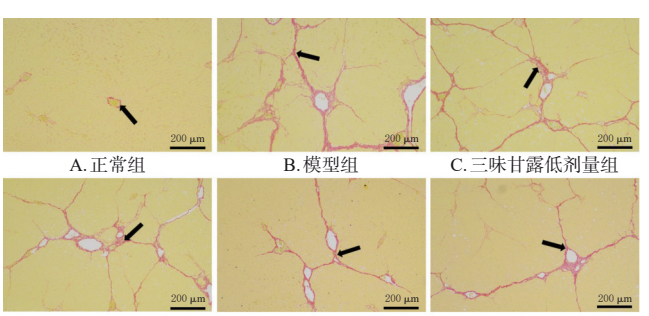
D. 三味甘露中剂量组　E. 三味甘露高剂量组　F. 水飞蓟宾组

箭头：胶原纤维沉积部位。

图2 各组大鼠肝组织Masson染色显微镜图

3.3.3 Sirus Red染色结果

正常组大鼠肝组织仅有少许散在的纤维。模型组大鼠肝组织可见大面积红色胶原纤维沉积，纵横交错。与模型组相比，三味甘露低剂量组大鼠肝组织可见红色胶原纤维沉积有所减少；三味甘露中、高剂量组和水飞蓟宾组大鼠肝组织红色胶原纤维沉积均明显减少，且三味甘露高剂量组改善效果与水飞蓟宾组相近。结果见图3。



A. 正常组　B. 模型组　C. 三味甘露低剂量组

D. 三味甘露中剂量组　E. 三味甘露高剂量组　F. 水飞蓟宾组

箭头：胶原沉积部位。

图3 各组大鼠肝组织Sirus Red染色显微镜图

3.4 三味甘露对大鼠血清中AST和ALT含量的影响

与正常组相比，模型组大鼠血清中AST和ALT含量均显著升高（$P<0.01$）；与模型组相比，三味甘露各剂量组和水飞蓟宾组大鼠血清中AST和ALT含量均显著降低（$P<0.01$）。结果见表2。

表2　各组大鼠血清中AST和ALT含量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$，U/L）

组别	ALT/（U/L）	AST/（U/L）
正常组	11.97±2.96	46.10±11.09
模型组	37.06±3.56[a]	103.70±32.04[a]
三味甘露低剂量组	28.20±1.75[b]	60.28±24.36[b]
三味甘露中剂量组	25.07±1.19[b]	59.23±17.47[b]
三味甘露高剂量组	23.00±2.92[b]	56.46±17.87[b]
水飞蓟宾组	24.76±3.83[b]	52.16±12.02[b]

a：与正常组相比，$P<0.01$；b：与模型组相比，$P<0.01$。

3.5　三味甘露对大鼠肝纤维化指标的影响

与正常组相比，模型组大鼠肝组织中LN和HA含量及血清中PC Ⅲ和COL-Ⅳ含量均显著升高（$P<0.01$）；与模型组相比，三味甘露各剂量组和水飞蓟宾组大鼠肝组织中LN和HA含量及血清中PC Ⅲ和COL-Ⅳ含量均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。结果见表3。

表3　各组大鼠肝纤维化指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$，ng/mL）

组别	肝组织		血清	
	LN	HA	PC Ⅲ	COL-Ⅳ
正常组	7.71±3.57	7.40±2.09	17.00±3.63	205.78±17.18
模型组	17.55±6.87[a]	10.89±2.43[a]	54.98±10.16[a]	402.94±49.35[a]
三味甘露低剂量组	11.31±2.82[b]	8.46±1.17[c]	37.59±7.29[b]	313.71±32.55[b]
三味甘露中剂量组	10.82±4.16[b]	8.31±1.77[c]	32.59±8.98[b]	257.35±68.49[b]
三味甘露高剂量组	9.83±3.56[b]	7.76±1.67[b]	19.67±5.21[b]	248.75±40.41[b]
水飞蓟宾组	8.33±2.46[b]	7.84±1.26[b]	18.13±5.29[b]	236.69±40.75[b]

a：与正常组相比，$P<0.01$；b：与模型组相比，$P<0.01$；c：与模型组相比，$P<0.05$。

3.6　三味甘露对大鼠血清炎症因子的影响

与正常组相比，模型组大鼠血清中IL-6、TNF-α和IL-1β的含量均显著升高（$P<0.01$）；与模型组相比，三味甘露各剂量组和水飞蓟宾组大鼠血清中IL-6、TNF-α和IL-1β含量均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。结果见表4。

表4　各组大鼠血清炎症因子含量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$，pg/mL）

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α
正常组	48.53±2.22	580.66±45.46	397.66±26.11
模型组	70.71±3.84[a]	806.91±4.16[a]	551.07±23.14[a]
三味甘露低剂量组	59.25±2.85[b]	700.83±25.29[b]	490.98±19.06[b]
三味甘露中剂量组	56.10±5.35[c]	687.76±41.80[b]	483.15±21.78[b]
三味甘露高剂量组	52.28±3.15[b]	671.45±26.90[b]	475.90±23.67[b]
水飞蓟宾组	54.16±1.60[b]	681.33±30.36[b]	471.79±25.70[b]

a：与正常组相比，$P<0.01$；b：与模型组相比，$P<0.01$；c：与模型组相比，$P<0.05$。

4　讨论

肝纤维化在藏医中属于“木布病”范畴，属于热性肝病，以肝、血热为主的消化系统疾病，可分为“培赤型”“隆赤型”和“培隆型”[8]，治疗原则主要是以清热为主，解毒为辅，清除肝胆及胃热症和肝血瘀阻等。藏药配方主要是通过疾病的病因和属性，将“六味”“八性”及“十七效”结合，藏医理论认为寒性药治疗热病，热性药治疗寒病。三味甘露是藏医临床常用方剂，其中，异叶青兰味甘、性寒，主治胃病及肝热病；寒水石味甘、性寒，主治培根及嚓瓦；藏木香味甘、苦、辛，性温，治疗隆病及培根热病[9]。三味甘露配伍特点是以“寒”性药为主，具有清泻肝热、活血化瘀等功效，在藏医临床上常用于治疗肝脏疾病，改善肝炎、肝纤维化和肝硬化的程度。

CCl_4腹腔注射是构建肝纤维化动物模型的经典方法，主要用于探索肝纤维化的发病机制及药物筛选，其机制可能是CCl_4进入机体内引起脂质过氧化，产生大量炎症因子，引起炎症反应和氧化应激反应，导致ECM堆积，通过反复刺激使肝细胞坏死，逐渐形成肝纤维化[10]。本研究使用CCl_4构建大鼠肝纤维化模型，经HE染色、Masson染色和Sirius red染色，对肝组织形态学观察发现典型纤维化症状。经三味甘露治疗后，大鼠肝细胞清晰度、细胞完整性有所改善，中央静脉区附近炎症细胞明显减少，纤维组织增生减轻，胶原纤维表达量明显减少，表明三味甘露对肝纤维化改善明显。

传统医学认为，人体内五脏一体，外部炎症导致内犯脾胃、脾失健运，脾胃虚则肝木乘之，病程久则脾胃受损、肝脾不和，从而导致消化不良、吸收不振、体重下降[11]。本研究中，造模后大鼠食欲降低、体重增长缓慢。经三味甘露治疗后，大鼠食欲增强，体重增长，毛发光泽有所改善，表明三味甘露有效缓解了肝脾损伤，改善大鼠消化吸收功能。肝纤维化会导致肝脏和脾脏体积变化，随着纤维化程度加重，肝脏和脾脏质量增加。中医上运用肝主疏泄、脾主运化的理论“调和肝脾”，治疗肝纤维化。本研究结果显示，给予三味甘露治疗后，大鼠肝脾指数明显下降，表明三味甘露对于肝脏和脾脏具有一定保护作用。

AST和ALT是评判肝功能的重要指标。当肝脏受到损伤时，肝细胞中的转氨酶进入到血液中，导致血清中AST和ALT含量升高[12]。本研究发现，给予三味甘露治疗后，肝纤维化大鼠血清中AST和ALT含量均显著降低，表明三味甘露能通过改变肝实质细胞膜通透性来改善肝功能，起到保肝、护肝作用。

HA、LN、PC Ⅲ和COL-Ⅳ是肝纤维化的4个标志物，是ECM的主要成分。在健康肝脏中，ECM的合成降解处于动态平衡；肝脏受到损伤时，HA、LN、PC Ⅲ和COL-Ⅳ含量升高，大量ECM沉积，纤维结缔组织增多，在长期慢性炎症刺激和成纤维效应细胞过度激活状态下，ECM大量增加，长此以往最终导致肝纤维化发生[13]。本研究结果显示，给予三味甘露治疗后，肝纤维化大鼠的LN、HA、PC Ⅲ和COL-Ⅳ含量均显著降低，说明三味甘露能够抑制ECM沉积，缓解肝纤维化进程。

炎症损伤是众多病因引起肝损伤向肝纤维化发展

的不可或缺的中间环节。其中，系统性炎症细胞因子TNF-α可以诱导促炎细胞因子IL-6和IL-1β产生，三者刺激肝星状细胞促纤维化效应，可加速肝纤维化发展[14]。本研究结果显示，给予三味甘露治疗后，肝纤维化大鼠血清中IL-6、TNF-α和IL-1β含量均显著降低，表明三味甘露可能通过抑制炎症因子释放、减轻炎症反应，进而缓解肝纤维化的发展。

综上所述，三味甘露能够通过抑制胶原纤维生成，降低转氨酶、HA、LN、PC Ⅲ和COL-Ⅳ含量，减轻炎症反应，从而缓解CCl_4诱导的大鼠肝纤维化进程。

（致谢：青海省藏医院万玛拉旦、兴海县藏医院彭毛东周、海南州藏医院尕藏等藏医药临床专家）

参考文献

[1] DEVARBHAVI H，ASRANI S K，ARAB J P，et al. Global burden of liver disease：2023 update[J]. J Hepatol，2023，79(2)：516-537.

[2] TANWAR S，RHODES F，SRIVASTAVA A，et al. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C[J]. World J Gastroenterol，2020，26(2)：109-133.

[3] ZHENG X Q，WU Z，XU J，et al. Bioactive sesquiterpenes from *Inula helenium*[J]. Bioorg Chem，2021，114：105066.

[4] 仁青罗布. 浅谈藏药寒水石的传统炮制方法[J]. 西藏科技，2017(10)：8-9.
Renqingluobu. Discussion on the traditional processing method of Tibetan medicine mirabilite[J]. Tibet Sci Technol，2017(10)：8-9.

[5] LV Y，LI C Z，WANG Z，et al. Preparative isolation of antioxidative furanocoumarins from *Dracocephalum heterophyllum* and their potential action target[J]. J Sep Sci，2022，45(24)：4375-4387.

[6] 索科. 三味甘露灵活组方原创性配伍思维及临床疗效研究[D]. 北京：北京中医药大学，2020.
SUO K. Study on original compatibility thinking and clinical efficacy of Sanwei Ganlu flexible formula[D].Beijing：Beijing University of Chinese Medicine，2020.

[7] OJEABURU S I，ORIAKHI K. Hepatoprotective，antioxidant and，anti-inflammatory potentials of gallic acid in carbon tetrachloride-induced hepatic damage in Wistar rats [J]. Toxicol Rep，2021，8：177-185.

[8] 龚普阳，尹可欢，李雪冬，等. 藏药防治肝纤维化的临床与药理研究进展[J]. 药学学报，2021，56(11)：2995-3003.
GONG P Y，YIN K H，LI X D，et al. Clinical and pharmacological research progress of Tibetan medicine in prevention and treatment for hepatic fibrosis[J]. Acta Pharm Sin，2021，56(11)：2995-3003.

[9] 嘎玛格勒，米玛，陈静，等. 藏药三味甘露散的方剂来源、炮制工艺及配伍特点综述[J]. 亚太传统医药，2022，18(12)：10-13.
Gamagele，MI M，CHEN J，et al. The source，processing technology and compatibility characteristics of Tibetan medicine Sanwei Ganlu Powder[J]. Asia Pac Tradit Med，2022，18(12)：10-13.

[10] 艾丁丁，罗伟生，蒋云霞. 动物肝纤维化模型建立研究进展[J]. 陕西医学杂志，2020，49(7)：907-909.
AI D D，LUO W S，JIANG Y X. Progress in the establishment of animal liver fibrosis model[J]. Shaanxi Med J，2020，49(7)：907-909.

[11] 沈悦，屈祥科，聂桐荷，等. 基于“治肝实脾”理论论治酒精性肝纤维化[J]. 中医药学报，2023，51(7)：11-14.
SHEN Y，QU X K，NIE T H，et al. Treatment of alcoholic liver fibrosis based on the theory of “treating liver and strengthening spleen” [J]. Acta Chin Med Pharmacol，2023，51(7)：11-14.

[12] 吴晓东，张峰，梁瑞峰. 大黄素与丹参素合用对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 天津中医药，2018，35(2)：143-146.
WU X D，ZHANG F，LIANG R F. Effects of combination of emodin and tanshinol in hepatic fibrosis rats induced by carbon tetrachloride[J]. Tianjin J Tradit Chin Med，2018，35(2)：143-146.

[13] 胡明政，秦春宏. 肝纤维化发病机制的研究进展[J]. 西南军医，2017，19(2)：155-157.
HU M Z，QIN C H. Research progress on pathogenesis of liver fibrosis[J]. J Mil Surg Southwest China，2017，19(2)：155-157.

[14] 张梦师，黄奕璇，李洁莲，等. 棒柄花叶提取物对肝纤维化大鼠的防治作用及其机制[J]. 广西医科大学学报，2022，39(8)：1217-1223.
ZHANG M S，HUANG Y X，LI J L，et al. Preventive effect of water extract of *Cleidion brevipetiolatum* leaves on hepatic fibrosis in rats and its mechanism[J]. J Guangxi Med Univ，2022，39(8)：1217-1223.

（收稿日期：2023-11-21　修回日期：2024-03-04）
（编辑：邹丽娟）