

论“补肾生髓成肝”治疗法则

李瀚旻

(湖北中医药大学附属医院肝病研究所 湖北 武汉 430061)

摘 要:系统地论述了“补肾生髓成肝”新的治疗法则的概念,继承“生机学说”、创新“肝主生发”的理论基础,“髓生肝”的生理机制、“髓失生肝”的病因病机及其治疗法则的理论体系和科学内涵。探讨了“补肾生髓成肝”早期干预、全程监控、动态个体化治疗的临床运用时机,以“形质毁坏”(组织损伤)、“形质衰败”(功能衰竭)、甚至整体“形体衰败”为基础的客观量化标准,“中间指标”结合“结局指标”的临床疗效考核标准。并简要介绍了“补肾生髓成肝”调控肝再生防治肝病的研究进展,推动中医药理论的突破与创新。

关键词:补肾生髓成肝;肝主生发;生机学说;肝再生;干细胞

中图分类号:R22

文献标识码:A

文章编号:1673-7717(2012)05-0937-04

Therapy Rule of “Nourishing Kidney to Produce Marrow and Form Liver”

LI Han-min

(Hubei University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital,
Liver Disease Research Institution, Wuhan 430061, Hubei, China)

Abstract: This paper systematically expounds the concept about therapy rule of "nourishing kidney to produce marrow and form liver", theoretical foundation of inheriting "vitality theory" and innovating "the liver governing growth" theory. This paper also expounds the theoretical system and scientific intention about physiological mechanism of "marrow producing liver", etiology and treatment law of "marrow producing liver abnormally". It discusses the clinical use time of that the therapy rule of "nourishing kidney to produce marrow and form liver" about early intervention, full monitoring and dynamic individual therapy. It also discusses the objective quantitative standard of which based on "form and substance destruction" (tissue damage), "form and substance decline" (function failure), or even overall "form and substance decline", and the clinical effect assessment index that combining "middle index" with "end index". It also briefly introduces research progress of that using the therapy rule of "nourishing kidney to produce marrow and form liver" regulates liver regeneration to prevent and cure liver diseases. The therapy rule of "nourishing kidney to produce marrow and form liver" promotes the breakthrough and innovation of traditional Chinese medicine theory.

Key words: nourishing kidney to produce marrow and form liver; the liver governing growth; vitality theory; liver regeneration; stem cell

“补肾生髓成肝”是我们继承中医“生机学说”,创新“肝主生发”肝藏象理论提出的新治疗法则,通过长期系统地研究,揭示其临床运用和疗效机制的生物学基础,实现中医治疗法则理论的突破与创新。

1 “补肾生髓成肝”的理论基础

1.1 继承“生机学说” 中医“生机学说”认为,防治疾病发生发展及病后康复必须依赖人体的生机。生机主要包括人体自身存在的发育和再生修复机制,对于维持人体的健康最为关键。维护生机是中医药学养生延寿、防治疾

病的根本理念,即中医药学承认、尊重、基于和利用人体的生机而养生延寿、防治疾病^[1]。中医药发挥防治疾病的作用体现在多个方面,其中防治“虚证”是中医的特色与优势。但中医虚证本质在我国已经研究了几十年,至今未能取得突破,使得一些学者对于中医的虚证是否会有本质产生了怀疑^[2]。我们通过研究“生机学说”认识到,虚证的共同本质就是各种病因导致的损伤与再生修复的平衡失调,即再生不及时、不有序和不足以修复损伤,以至于功能衰退、缺失是虚证的共同本质。“形质毁坏”是虚证临床诊断的“金标准”。人体组织结构(“形质”)在其生命进程中,在内外多种致病因素的影响下不可避免的会出现组织结构的损伤(“毁坏”)导致功能衰退、缺失(“衰败”),从而产生虚证。精虚是人体发生发育或再生修复能力不足的根本之所在,“形体衰败”是精虚的外在表现,补虚的根本在于恢复、促进、维持人体发生发育或再生修复能力,补肾生精是防治虚证的重要基本法则^[3]。因肾藏生殖之精、脑髓之精、骨髓之精、脏腑之精和生克之精,肾精能转化生成、修复衰败形体,形质得以恢复是精虚得以填补的“金指标”^[4]。实现

收稿日期:2012-01-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(90709041,30672590,30271562,30371787,81102531);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2002CCC00300);国家“十二五”重大专项资助项目(2012ZX10005005-001-015)

作者简介:李瀚旻(1956-),男(土家族),湖北利川人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药调控肝再生防治肝病的基础与临床应用研究。

“补肾生髓成肝”治疗法则的创新必须首先继承中医“生机学说”,以突显中医药调控肝脏组织的发生发育和再生修复,维持或重建肝脏功能,发挥顺其自然、因势利导、逆转病势、整体调节、动态个体的特色与优势。

1.2 创新“肝主生发” “肝主生发”是中医“生机学说”的重要体现和诠释,肝再生修复机制是“肝主生发”的重要内容^[5]。肝再生在所有脏器组织再生中最为奇特、惊人、复杂和精细。在慢性肝病病程进展中,肝再生是重要而关键的病理生理学基础,维持正常的肝再生是修复肝损伤的必然机制,肝再生失调与肝衰竭、肝硬化和肝癌的发生发展密不可分。中医药广泛用于慢性肝病的治疗,其作用机制可能是多途径、多层次、多系统、多靶点、多时限地调控肝再生过程^[6]。

“肝主生发”的理论创新填补了肝藏象理论体系中不可或缺的功能认识。现代中医藏象学说在论述肝藏功能特性时只论“肝主升发”,不言“肝主生发”。综观“肝主升发”的理论论述和现代研究,“肝主升发”的功能特性与现代医学肝脏本身的主要病理生理变化(肝再生)并无直接联系,其主要组织学定位是“脑”与“神经”,致使学术界一直存在“肝脏”不属于“肝藏”的哲学误区,陷入肝脏病证的辨证论治缺乏中医理论基础的尴尬境地,严重阻碍着中医药疗效的进一步提高和学科的发展^[7]。有鉴于此,我们明确提出“肝藏象肝脏中心说”,认为肝藏是以肝脏为中心联系相关结构和功能的网络系统(主体在肝脏而限于肝脏)。并率先论述了“肝主生发”这一肝藏象的新功能体系,通过一系列研究,初步揭示了“髓生肝”的生理机制,“髓失生肝”病因病机和“补肾生髓成肝”治疗法则的科学内涵^[7]。“肝主升发”的功能特性基本“脱离肝脏”,而“肝主生发”却包含了“肝再生”这一重要关键基于肝脏的生物学基础,研究“肝主生发”可使肝藏象本质研究回归于肝脏本体^[8]。谁能真正调控肝再生,谁就能有效治疗大多数慢性肝病。肝再生的机制研究进展很快,但西医尚缺乏调控肝再生的手段与方法。“补肾生髓成肝”调控肝再生防治肝病的发生发展可能是其特色优势,有可能将有害的肝脏微环境转变成有利于肝再生的微环境,从而有效地防止慢性肝病肝衰竭、肝硬化和肝癌的发生发展。“肝主生发”的理论创新奠定了“补肾生髓成肝”防治肝脏病证的理论基础。

1.3 构建理论体系 “补肾生髓成肝”是针对“肝失生发”、“髓失生肝”病因病机的治疗法则,即补肾生精髓、骨髓和脑髓而调控转化生成肝,以维持正常的肝脏发生发育和再生修复机制、防止肝再生紊乱机制,从而防治慢性肝病的发生发展。“补肾生髓成肝”治疗法则的理论体系及科学内涵至少包括:抓住“一个中心环节”、体现“两大核心思想”、坚持“三项基本原则”。①抓住“一个中心环节”:中医采用补肾治疗肝病虽有长期、大量、丰富的临床实践,但基础理论认识却比较匮乏和笼统模糊。虽有“肝肾同源”的理论认识,但“肝肾”同源的关键中心环节和补肾通过什么途径治疗肝病等关键科学问题,长期未被解决。我们在对《内经》“肾生骨髓,髓生肝”的科学内涵进行了深入研究的基础上认识到,“髓”(“髓生肝”)是“肝肾同源”的关键中心环节,“髓失生肝”是慢性肝病发生发展的关键病因病机,“髓”是“补肾”治疗肝病(“补肾生髓成肝”)关键的

共同作用途径或“中心靶点”。其中干细胞是“髓”的重要生物学基础,“补肾生髓成肝”通过调节干细胞与体环境的相互作用机制而发挥防治作用是该“中心环节”的重点内容。②体现“两大核心思想”:“补肾生髓成肝”治疗法则体现中医“阴阳学说”和“既病防变”两大核心思想。即“补肾生髓成肝”基于机体存在的正气与邪气、损伤与再生、“肝主生发”与“肝失生发”、“髓生肝”与“髓失生肝”等阴阳互根转化、对抗协调机制发挥治疗作用。对慢性肝病进行早期干预、全程监控、整体调节、动态变化、结局考核等“既病防变”的防治理念是其特色优势。③坚持“三项基本原则”:防治慢性肝病发生发展坚持“从肾论治”或“肝肾协调同治”或“肝肾与他脏整体协调同治”的三项基本原则,强调“见肝之病,知肝入肾,当先强肾”。“补肾”有“补肾精”(含“血肉有情滋补”、“草木厚味填补”)、“补肾阴”(“涵养之补”)、“补肾阳”(“温养之补”)、“平补肝肾”等多种基本补法供临床选用。在上述原则的基础上制定若干基本方法或变法,包含补肾养肝(滋水涵木)、补肾疏肝、补肾健脾、补肾解毒、补肾调肝、补肾软坚、补肾化瘀通络、补肾软坚解毒、补肾清湿热解毒化瘀,等等。

2 “补肾生髓成肝”的临床运用

掌握“补肾生髓成肝”防治慢性肝病的临床运用时机、客观量化标准和临床疗效考核是其临床运用的关键环节。

2.1 临床运用时机 慢性肝病的病程进展复杂多变,表现为急剧加重、迅速发展;或渐行渐进、缓慢发展;或反复发作、缓解间显;或隐匿发展、恶果突现。如“慢性重型肝炎”的发生发展既可表现为在慢性肝病基础上急剧发展成肝衰竭(“慢加急”),又可表现为肝硬化基础上进行性发展为肝衰竭(“慢性肝衰竭”)。又如有的慢性肝病患者可迅速发展为肝衰竭或肝硬化,有的进展却十分缓慢。慢性丙型肝炎多遵循慢性肝炎→肝纤维化(脂肪肝)→肝硬化→肝癌的病程进展模式,但慢性乙型肝炎除遵循上述进展模式外,许多患者肝癌的发生发展却十分隐匿,早中期很难发现,在没有明显肝硬化临床表现时就可发生肝癌,且一旦发现多属中晚期。但不管慢性肝病以何种模式进展,总有一个向“晚期”过渡的趋势,故“补肾生髓成肝”的临床运用时机必须突出一个“早”字。“早”是一个相对概念,其义有三:“早期干预”是“早”,“逆转病势”是“早”(将向晚期发展的病理趋势逆转至“向早”的发展趋势,“稳定病情”是“早”(疾病不向“晚期”发展,使病情处于“较早”的病理阶段)。“早期干预”虽强调“越早越好”,但却没有绝对的“最早”,只有先于某种病势之前的“较早”,不管病情发展到何种阶段,只要生机尚存,就可以采取“较早”的干预措施,争取每一个宝贵的临床运用时机。如何及时发现和捕获“补肾生髓成肝”的临床运用时机,可通过建立“肝主生发/肝失生发”、“髓生肝/髓失生肝”失衡的动态监测体系全程监控慢性肝病的发生发展,针对肝衰竭、肝硬化、肝癌发生发展的危险程度、危险因素和病程的不同阶段制定不同的防治措施,如补肾养肝、补肾解毒、补肾健脾、补肾疏肝、补肾活络、补肾软坚、补肾清湿热化瘀、补肾化瘀软坚等多种治疗方法进行全程动态变化的个体化治疗,以求在病程的各个阶段均能抓住临床运用时机进行有效治疗,对于减少肝衰

竭、肝硬化、肝癌发生发展的严重结局具有重大的科学意义和临床价值。

2.2 客观量化标准 “肝肾精虚”是“补肾生髓成肝”针对的基础病证,既易发展为“肝肾阴虚”(现虚热之象,目前中医临床上常将“肝肾精虚”与“肝肾阴虚”混用或通用),又可转化为“脾肾阳虚”(现虚寒之象),故“肝肾阴虚”或“脾肾阳虚”均以填补肾精为基础。研究并制定“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)的客观量化标准是“补肾生髓成肝”临床运用的又一关键环节。由于临床上主要根据临床症状诊断“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)往往不敏感、不特异、不可靠,而根据“久病入肾”、“久病必虚”的认识又过于笼统模糊,严重妨碍“补肾生髓成肝”的临床运用和疗效的提高。制定“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)证客观量化标准必须解决“久”与“虚”的关键科学问题。“久”虽是能准确把握的时间量化指标,但“久”却不是“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)发生发展的充要条件。我们通过揭示“虚证”的“生机学说”本质为制定“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)的客观量化标准奠定了坚实的基础。我们在深入研究慢性乙型肝炎“肝肾阴虚”(“肝肾精虚”)证的生物学基础后发现,肝损伤与肝再生平衡失调(“肝失生发”),即肝再生过程紊乱致肝脏“形质毁坏”(组织损伤、“形质衰败”(功能衰竭)、甚或整体“形体衰败”(全身与肝病相关的脏器组织功能损伤、减退或衰竭)是其重要的本质特征,通过“补肾生髓成肝”治疗在“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)证改善的同时,肝脏的“形质毁坏”、“或“形质衰败”、“或整体“形体衰败”得以改善或恢复。中医药广泛用于急慢性肝病的治疗,其作用机制之一可能是多途径、多层次、多系统、多靶点、多时限地调控肝再生过程,维持肝损伤与肝再生的平衡协调,使结构和功能恢复正常^[9]。我们以“形质毁坏”、“或“形质衰败”(功能衰竭)、或“形体衰败”的临床表现作为“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)证的临床辨证标准。即以“形体衰败、或形质衰败、或形质毁坏、面色晦暗无华、或苍黑、或苍黄、舌黯红、或绛红、或舌红少津”为主症,以“右胁隐痛、腰膝酸软、四肢拘急、筋惕肉瞤、头晕目眩、耳鸣如蝉、两目干涩、口燥咽干、失眠多梦、潮热或五心烦热、男子遗精、女子经少经闭、舌体瘦、有裂纹、花剥苔或少苔、或光红无苔、脉细数无力”等为次症。具备主症中的任何2项及次症中的任何1项者,或具备主症中的任何1项及次症中的任何2项者,或具备次症中的任何4项以上者均可辨证为“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)证。其中肝功能减退、肝脏组织学损伤、再生障碍等相关的现代生物学指标可作为“形质毁坏”的客观量化指标(视为主症)。并根据肝脏组织学的炎症活动度(G)、纤维化程度分期(S)、肝再生程度(R)制定了“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)证的客观量化标准作为“形质毁坏”临床运用的“金标准”^[3]。以肝脏储备功能客观量化评估标准作为“形质衰败”临床运用的参考标准,以因肝病所致的相关脏器功能损伤、减退或衰竭的客观量化标准作为“形体衰败”临床运用的参考标准,均作为“肝肾精虚”(“肝肾阴虚”)辨证标准的主证之一。

2.3 临床疗效考核 由于“肝主生发/肝失生发”、“髓生肝/髓失生肝”失衡是一个多变的动态过程,其机制极其复杂,“中间指标”(生化、功能、病毒、组织等生物学指标)可

在一定程度上、一定时间内反映“补肾生髓成肝”的疗效,但其中许多指标无法完全准确判断病情的预后与结局,故将“中间指标”作为“补肾生髓成肝”防治急慢性肝病的疗效考核标准的同时,必须将肝衰竭、肝硬化、肝癌的发生率、患者的生存率及生存质量等“结局指标”作为考核“补肾生髓成肝”防治急慢性肝病临床疗效的重要评估标准。

3 “补肾生髓成肝”的研究进展

早在《内经》就有“髓生肝”的理论认识,但长久以来,鲜有学者深入挖掘其科学内涵。主要原因是经典胚胎发育学认为在发育过程中一种胚层的细胞不能转化为另一种胚层的细胞,源于中胚层的骨髓不会产生源于内胚层的肝脏。受此观点限制,长久以来缺乏对于“肾藏精、精生髓成肝”的研究,“髓生肝”只能是尚无现代科学依据的科学假说。近些年来,国内外学者突破经典胚胎发育学的某些固有认识,获得了一系列创新性强和应用前景广阔的研究成果。特别是随着骨髓干细胞研究的深入,“髓生肝”的科学内涵逐渐被揭示。近10多年来,我们在多项国家级(国家自然科学基金、973项目、科技部重大专项)和省部级课题的资助下,我们首次提出并坚持围绕急慢性肝病的发生发展过程中存在“肝主生发/肝失生发”与“髓生肝/髓失生肝”动态失衡机制,“补肾生髓成肝”通过调控“肝主生发/肝失生发”、“髓生肝/髓失生肝”动态失衡而防治急慢性肝病的科学假说开展一系列深入地临床与实验研究,取得若干阶段性成果^[10]。研究表明,“补肾生髓成肝”至少可通过三个途径或机制调控肝再生:①通过影响下丘脑-垂体-肝轴和神经-内分泌-免疫网络而调控肝再生(补肾生髓成肝);②通过影响骨髓干细胞转化为肝脏细胞而调控肝再生(补肾生骨髓成肝);③通过影响肝内环境(包括调控肝再生的细胞因子、肝内干/祖细胞等)或体液细胞因子而调控肝再生(补肾生精髓成肝)^[11-27]。进一步研究表明,“补肾生髓成肝”调控肝再生与抗病毒、抗肝损伤、抗肝纤维化、抗肝癌的协同作用是其通过改善肝脏微环境和体内大环境防治慢性肝病发生发展的重要机制^[28-33]。

最近,我们利用透性支持物建立骨髓干细胞与肝细胞共培养体系,在其中加入慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者以及“补肾生髓成肝”含药患者血清,观察影响骨髓干细胞的转化机制。在诱导培养骨髓干细胞转化肝细胞的过程中收集培养细胞,进行差异蛋白质质谱分析,结果发现,“补肾生髓成肝”的关键蛋白质至少主要包括:14-3-3蛋白、葡萄糖调节蛋白78、组蛋白H4和肝细胞的多种酶类。酵母双杂交系统和免疫共沉淀技术研究关键蛋白质的相互作用,结果表明,“补肾生髓成肝”关键蛋白质的相互作用机制可能是影响骨髓干细胞转化肝细胞过程中的关键蛋白质与其他多种蛋白质协调作用^[34-35]。采用基因芯片和Western Blot研究“补肾生髓成肝”对交叉性别骨髓移植小鼠肝组织相关信号通路基因表达的影响,结果表明,“补肾生髓成肝”影响Wnt、MAPK、TGF β 、Jak-STAT、Toll样受体等多个与肝再生相关的信号通路^[36-38]。

我们采用PHx、PHx+2AAF和肝肾精血亏虚/肝肾阴虚(MSG-肝再生-大鼠)3种肝再生大鼠模型,检测肝再生不同时间点骨髓和肝脏中的CD34、CD45阳性细胞。结果发现,上述3种肝再生大鼠模型的CD34、CD45的变化与

肝再生过程密切相关。补肾养肝(滋水涵木)的地五养肝胶囊、六味地黄丸影响骨髓和肝脏中 CD34、CD45 的表达,有调节骨髓干细胞增生、参与肝再生、防治 HCC 发生发展的作用。其中地五养肝胶囊能显著降低 PHx + 2AAF 肝癌大鼠模型的死亡率($P < 0.05$)^[39]。

目前,正积极围绕获得“补肾生髓成肝”防治急慢性肝病高级别循证医学证据和揭示“补肾生髓成肝”调控“肝再生”与“抗病毒”、“抗肝损伤”、“抗肝纤维化”、“抗肝癌”协同作用机制两大方面推进研究,力争取得较大进展。

参考文献

- [1] 李瀚旻. 中医再生医学概论[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2309-2312.
- [2] 申维玺. 论中医证本质的科学内涵[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6): 10-12.
- [3] 李瀚旻. 虚证本质与生机学说[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10): 2157-2160.
- [4] 李瀚旻. 肾藏精的科学内涵[J]. 中医杂志, 2009, 50(12): 1061-1064.
- [5] 李瀚旻. 论“肝主生发”[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2021-2025.
- [6] 李瀚旻. 全面系统地研究中医药调控肝再生(专论)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(3): 129-132.
- [7] 李瀚旻. “藏象本质”与“白马非马”[J]. 医学与哲学, 2010, 31(9): 62-64.
- [8] 李瀚旻. 肝藏象肝脏中心说[J]. 世界中医药杂志, 2011, 6(1): 11-15.
- [9] 李瀚旻. “肝主生发”研究进展[C]. 第三届中医药现代化国际科技大会论文集(中医药防治重大传染病的研究) 2010: 164-167.
- [10] 李瀚旻. “补肾生髓成肝”调控肝再生的实验与临床研究[C]. 第二届世界中医药学会联合肝病专业委员会学术会议论文集(特邀报告) 2007: 27-31.
- [11] 李瀚旻, 张六通, 梅家俊, 等. “MSG-肝再生-大鼠”模型的建立[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(7): 824-826.
- [12] 李瀚旻. “肝肾精血亏虚大鼠”模型的建立[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(4): 51-53.
- [13] 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 等. MSG-肝再生-大鼠下丘脑神经细胞凋亡及相关基因 TGF- β_1 的表达[J]. 中国应用生理学杂志, 2003, 19(1): 46-47, 93.
- [14] 李瀚旻, 张茂林, 张六通, 等. 补肾复方抗老年大鼠肝肾线粒体老化的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(9): 594-596.
- [15] 李瀚旻, 张六通, 邱幸凡, 等. 左归丸改善 MSG-肝再生-大鼠肝肾精血亏虚证的作用机理研究[J]. 湖北中医学院学报, 2001, 3(4): 30-33.
- [16] 杨木兰, 李瀚旻, 等. Dig 标记探针原位杂交检测 MSG-肝再生-大鼠下丘脑弓状核 TGF- β_1 mRNA[J]. 中国组织化学杂志, 2002, 11(2): 202-204.
- [17] 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 等. 左归丸对大鼠转化生长因子- α 、 β 及其受体表达的影响[J]. 中华肝病杂志, 2004, 12(5): 307-308.
- [18] Han - Min Li, Xiang Gao, Mu - Lan Yang, et al. Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation TGF- β_1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate - liver regeneration rats[J]. World Journal of Gastroenterology, 2004, 10(19): 2823-2826.
- [19] 李瀚旻, 高翔, 周密思. MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达谱分析[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(4): 448-451.
- [20] 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸对 MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达谱的影响[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(2): 104-106.
- [21] 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸针对性调节 MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(8): 595-598.
- [22] 李瀚旻, 高翔. “肾生骨髓, 髓生肝”的科学内涵[J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 6-8.
- [23] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(24): 2818-2822.
- [24] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的分子机制研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(10): 778-780.
- [25] 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸对 MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达谱的影响[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(2): 104-106.
- [26] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 等. 骨髓形成肝细胞的基因表达谱分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(4): 212-214, 217.
- [27] 李瀚旻, 晏雪生, 罗建君, 等. 左归丸药物血清促进骨髓间质细胞转化为肝细胞的作用[J]. 中国组织工程与临床康复, 2007, 11(28): 5465-5468.
- [28] 兰少波, 李瀚旻, 罗建君, 等. 滋水涵木法治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(8): 3-5.
- [29] 李瀚旻. 抗毒软坚胶囊治疗肝炎后肝纤维化的临床疗效观察[J]. 中国自然医学杂志, 2003, 5(4): 206-208.
- [30] 李瀚旻, 陈廷汉, 王如跃, 等. 张大钊教授治疗慢性肝病的临床疗效分析[J]. 中医药学刊, 2005, 23(1): 43-46.
- [31] 李瀚旻, 毛树松, 鲍罡, 等. 张大钊教授治疗慢性肝病的中医学辨证规律分析[J]. 中国药物与临床, 2004, 4(11): 821-823.
- [32] 李瀚旻, 晏雪生, 明安萍, 等. 脂质体-姜黄素水溶液剂抗肝癌效应的稳定性研究[J]. 中草药, 2006, 37(4): 561-565.
- [33] 刘新莲, 晏雪生, 高翔, 等. 左归丸提取液对 2215 细胞乙型肝炎病毒标志物的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(2): 89-91.
- [34] 李瀚旻. 慢性肝病“肝肾论治”的研究思路与方法[C]. 中华中医药学会全国第十四次肝胆病学术会议论文汇编(特邀报告) 2010 年 4 月 19-25.
- [35] 李瀚旻, 高翔, 晏雪生. 基于骨髓干细胞与肝组织细胞共培养体系的左归丸血清药理学研究[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(19): 3527-3532.
- [36] 李晶津, 李瀚旻, 高翔, 等. 移植雄性骨髓的雌性小鼠肝组织肝再生相关基因的信号通路[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(2): 150-155.
- [37] 李瀚旻, 桂文甲, 李晶津, 等. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关基因信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(31): 6069-6073.
- [38] 高翔, 李瀚旻, 晏雪生. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝组织 Wnt 信号通路的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1): 29-31.
- [39] 李瀚旻. EMT/MET 失衡与“髓失生肝”[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 21(1): 385-389.