

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.12.24

# 大黄䗪虫丸在肝病领域中的临床与实验研究现状

谢永财<sup>1,2,3</sup>, 胡国信<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广州医科大学,广东 广州 510182;

<sup>2</sup>北京大学深圳医院 感染科,广东 深圳 518036;

<sup>3</sup>深圳市石岩人民医院 全科,广东 深圳 518108)

关键词:大黄䗪虫丸;肝病

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2015)12-0905-06

大黄䗪虫丸(或大黄䗪虫胶囊)方出自于东汉名医张仲景所著《金匮要略》,全方由熟大黄、生地黄、黄芩、䗪虫、水蛭、虻虫、蛴螬、杏仁、桃仁、干漆、芍药和甘草等十二味中草药组成。方中大黄、桃仁通腑泄热,行淤化血;䗪虫、水蛭活血通络,软坚散结;生地黄养阴补虚;赤芍养血柔肝;黄芩清热解毒。全方具有活血破瘀散结,兼具缓中补虚之功效,故可用于治疗潮热羸瘦,腹满不思饮食,肌肤甲错,腹部肿块,目眶黯黑之五劳虚极而内有干血的证候。近十年来,大黄䗪虫丸在临床上的应用越来越广泛,尤其在肝病治疗中取得了较好的疗效。本文就大黄䗪虫丸在脂肪性肝病、肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝病领域中的临床与实验研究作一综述。

## 1 脂肪性肝病

脂肪性肝病,简称脂肪肝,是由于各种原因所引起的肝细胞脂肪变性以及脂肪蓄积为病理特征的一类疾病<sup>[1]</sup>,属于遗传-环境-代谢应激相关性疾病,不同种族、不同年龄组的男女均可发病,临床主要分为酒精性脂肪性肝病(ALD)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。脂肪肝作为重要的慢性非传染性疾病,现已取代病毒性肝炎,成为全球第一大肝病,严重危害人类健康与社会发展<sup>[2]</sup>。值得庆幸的是,脂肪肝是可以预防的疾病,并且通过早期诊断,及时正确的治疗,肝功能常可恢复正常。

### 1.1 实验研究

动物实验研究已证实大黄䗪虫丸具有降低血脂、恢复肝功能的作用。刘菲等<sup>[3]</sup>用大黄䗪虫丸治疗高脂饲料诱导的脂肪肝模型大鼠,结果显示大黄䗪虫丸在一定程度上能改善高脂血症脂肪性肝炎的

生化指标,包括大鼠的肝指数、血总胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸及转氨酶。

### 1.2 临床研究

大黄䗪虫丸在各型脂肪肝的临床治疗中也取得了一定的效果。邱志济等<sup>[4]</sup>运用大黄䗪虫丸联合藿香正气丸治疗 1 例慢性脂肪肝患者,4 个月后复查,结果显示患者的 ALT、TC、TG 降至正常,B 超复查显示肝实质回声增强并弥漫性细点状回声消失;认为大黄䗪虫丸为缓攻中寓补虚之品,对清不能清、补不受补、攻不胜攻之症,有起死回天之效。2011 年版《非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见》<sup>[5]</sup>中亦把大黄䗪虫丸作为治疗非酒精性脂肪性肝病的推荐药物。李玉龙等<sup>[6]</sup>应用大黄䗪虫胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者随机分为 2 组,对照组 45 例,治疗组 50 例,2 组均给予常规治疗,对照组口服复方益肝灵,治疗组服用大黄䗪虫胶囊,24 周为 1 个疗程,结果治疗后 2 组患者的症状体征、肝功能、血脂均有改善,且肝功能下降幅度治疗组优于对照组( $P < 0.05$ ),证明大黄䗪虫胶囊具有通络化瘀、清热凉血作用,有效增加肝脏供血,改善肝细胞膜通透性和代谢能力,吸收、降解脂肪,清除肝细胞内堆积的脂肪,有效恢复肝功能。王冲<sup>[7]</sup>以大黄䗪虫胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者 135 例,将患者随机分为 2 组,对照组 65 例,治疗组 70 例,2 组患者均给予常规治疗,对照组口服护肝片,治疗组口服大黄䗪虫胶囊,疗程 24 周,结果显示治疗组在降低患者 ALT、TBil、TG、CHO 值,改善 B 超声像图方面优于对照组( $P < 0.05$ )。杨永辉<sup>[8]</sup>应用大黄䗪虫胶囊治疗 1 例酒精性脂肪肝合并胆囊炎患者,中医辨证为肝癖,治疗以活血散结、疏肝利胆、降脂护肝为主,给予大黄䗪虫胶囊和脂必妥片,配合戒酒、低脂饮食、运动治疗,连续服药 3 个月,肝区不适等症状消失,复查肝功能、胆固醇降至正常,认为大黄䗪虫胶囊能逐瘀破血,软

收稿日期:2015-06-03

基金项目:国家自然科学基金(No:81473473);深圳市科技计划项目  
(No:JCYJ20140415162543026)

作者简介:谢永财,硕士研究生,研究方向:病毒性肝炎

通讯作者:胡国信,E-mail:huguoxin8228@sina.com

坚散结,凉血解毒,兼泻湿热,平肝止痛,具有降脂护肝,抑制组织增生,防止肝纤维化之效。

## 2 肝纤维化

肝纤维化(hepaticfibrosis,HF)是指肝脏对各种不同病因所导致的肝损伤的“创伤愈合”性反应,由于肝组织发生修复时细胞外基质(ECM)的合成与降解不平衡而引起结缔组织异常沉积的动态病理变化过程,同时肝纤维化也是各种肝脏疾病导致肝硬化的共同途径和必经的中间环节,肝纤维化及早期肝硬化是可逆的观点已经达成了共识,基于目前对肝纤维化细胞分子机制的认识,在实验性抗纤维化方面的研究取得了一定的成果<sup>[9-13]</sup>。大黄蟅虫丸是《肝纤维化中西医结合诊疗指南》<sup>[14]</sup>推荐的治疗肝炎肝纤维化的药物。

### 2.1 实验研究

实验研究证实大黄蟅虫丸通过抑制活化的肝星状细胞(HSC)增殖和细胞因子TGF-β<sub>1</sub>的表达,从而达到抗肝纤维化作用。成家茂等<sup>[15]</sup>采取建立四氯化碳损伤模型大鼠来观察大黄蟅虫丸经由旁分泌途径对大鼠肝星状细胞(HSC)增殖及细胞因子TGF-β<sub>1</sub>基因表达的影响,应用Nycomed分离液密度梯度离心法分离正常大鼠和急性四氯化碳损伤模型大鼠的肝枯否细胞(KC)及肝星状细胞(HSC),同时制作正常鼠血清和大黄蟅虫丸血清,将其分别加入HSC培养板内作用48 h后制作成正常鼠HSC条件培养液(NKCCM)和四氯化碳损伤鼠KC条件培养液(KCCM),并将KCCM和NKCCM作用于活化的HSC 24 h后,检测肝星状细胞的增殖变化和表达细胞因子TGF-β<sub>1</sub>基因的情况;结果显示旁分泌组中各组肝星状细胞增殖幅度和细胞因子TGF-β<sub>1</sub>基因表达量比NKCCM组明显增加( $P<0.05$ ),旁分泌组中含大黄蟅虫丸血清的5%、10%、20%KCCM组与无药物作用的0%KCCM组相比较,肝星状细胞增殖能力和TGF-β<sub>1</sub>基因表达量下降,各组间差别均有统计意义( $P<0.05$ );证实大黄蟅虫丸能明显抑制通过旁分泌途径活化的肝星状细胞增殖及TGF-β<sub>1</sub>基因表达,且其抗肝纤维化效应与药物剂量间存在一定的依赖关系,从而在细胞和分子水平上,进一步验证了大黄蟅虫丸可通过抑制旁分泌途径以抑制活化HSC增殖和TGF-β<sub>1</sub>的表达,起到抗肝纤维化效应。李滨等<sup>[16]</sup>采用二甲基亚硝胺(DMN)法复制Wistar大鼠肝纤维化模型,实验分为肝纤维化模型组,大黄蟅虫丸高剂量组、中剂量组、常规剂量组、空白组共5组,空白组和模型组用等量生理盐水灌喂,其余各组予不同剂量的大黄蟅虫丸自肝纤维化造模第1天开始干预,共4周,结果

显示模型组肝纤维化指标显著升高,大黄蟅虫丸能显著降低肝纤维化指标,减少肝卵圆细胞活化数量,同时降低TIMP-1、CTGF、Notch1表达水平,且其抑制肝卵圆细胞活化水平与降低肝纤维化指标水平呈正相关。

### 2.2 临床研究

大黄蟅虫丸不仅在实验研究方面显示了一定的抗纤维化效果,而且在众多临床应用中,也证实了大黄蟅虫丸联合戒酒、护肝降酶、抗病毒治疗在抗纤维化方面有独特作用。刘晨第等<sup>[17]</sup>为了观察大黄蟅虫丸配合戒酒治疗酒精性肝纤维化的效果,将100例酒精性肝纤维化患者随机分为对照组和治疗组各50例,对照组给予戒酒、一般保肝治疗,治疗组加用大黄蟅虫丸,疗程12周,结果治疗后2组的肝功能、肝纤维化指标均较治疗前改善( $P<0.05$ ),且治疗组下降幅度大于对照组( $P<0.05$ ),提示大黄蟅虫丸配合戒酒治疗,能抑制星状细胞的增殖与活化,抑制成纤维细胞的增殖,有较好的抗酒精性肝纤维化作用。戎云清<sup>[18]</sup>把86例慢性乙型肝炎(CHB)肝纤维化患者随机分为2组,对照组42例予复方丹参滴丸治疗,治疗组44例予大黄蟅虫丸联合复方丹参滴丸治疗,2组均常规保肝治疗,6个月为1个疗程,结果显示2组治疗后肝功能好转,肝纤维化指标明显下降,且治疗组与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),证明两药合用能有效治疗CHB肝纤维化。何鼎淳等<sup>[19]</sup>应用阿德福韦酯联合大黄蟅虫胶囊治疗肝纤维化患者62例,随机分为对照组和治疗组各31例,对照组患者服用阿德福韦酯,治疗组加用大黄蟅虫胶囊,疗程24周,结果2组患者肝功能、肝纤维化指标均显著下降,且治疗组优于对照组( $P<0.05$ ),证实大黄蟅虫胶囊联合抗病毒治疗,能有效改善肝纤维化患者肝功能,提高抗纤维化效果。蔡丰穗<sup>[20]</sup>将CHB肝纤维化患者,随机分为对照组和治疗组各32例,对照组使用护肝降酶和拉米夫定,治疗组加用大黄蟅虫丸治疗,24周为1个疗程,结果2组患者肝纤维化、肝功能指标均较治疗前改善,治疗组肝纤维化指标及HBeAg、HBV-DNA降低幅度与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示应用拉米夫定抑制乙肝病毒,同时加用大黄蟅虫丸,具有多环节、多靶点的抗病毒抗纤维化作用。石俊等<sup>[21]</sup>将CHB肝纤维化患者40例,随机分为对照组和治疗组各20例,对照组口服恩替卡韦联合苦参素,治疗组口服大黄蟅虫丸联合恩替卡韦,疗程6个月,结果治疗组在总有效率、肝纤维化、HBV-DNA和肝脏B超等指标疗效与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),证实大黄蟅虫丸联

合恩替卡韦治疗CHB肝纤维化,能抑制乙肝病毒复制,明显减轻肝脏炎症坏死,阻止肝纤维化进展。有学者用循证医学的方法,对大黄蟅虫丸治疗CHB肝纤维化的临床疗效作了系统评价,共检索到符合纳入标准的临床试验12个,共计1 015例患者,Meta分析显示大黄蟅虫丸治疗CHB纤维化患者在降低肝纤维化指标方面优于对照组,差异有统计学意义,目前的有限证据表明,大黄蟅虫丸抗纤维化作用明显,但方法学质量较低,仍需更多设计良好的随机、对照、双盲试验进一步验证,为大黄蟅虫丸治疗CHB肝纤维化提供科学证据<sup>[22]</sup>。

### 3 肝硬化

肝硬化是由各种病因引起的慢性进行性肝脏疾病,因肝脏大量细胞坏死,残存的肝细胞结节再生,结缔组织增生和纤维隔形成,导致肝小叶结构破坏及假小叶形成,肝脏逐渐变形变硬而导致肝硬化<sup>[23]</sup>。目前肝硬化已经成为威胁人类健康的最严重疾病之一,根据欧洲肝病学会慢性乙型肝炎病毒感染管理临床指南(2012年版)指出,在未经治疗的CHB患者中,5年累计肝硬化发生率8%~20%,肝硬化代偿期患者中,5年累计肝硬化失代偿期发生率约20%<sup>[24-25]</sup>。如何找到一种能够有效阻止或延缓肝硬化进展,改善肝功能的药物成为目前医学界研究的热点课题。

#### 3.1 大黄蟅虫丸配合护肝降酶等对症支持治疗肝硬化

临床研究证实在护肝降酶、利尿等对症支持治疗的基础上应用大黄蟅虫丸能有效改善肝硬化腹水患者的临床症状,尤其在提升白蛋白水平,改善脾亢造成的贫血和软化肝脾方面效果显著。蔡世军<sup>[26]</sup>应用大黄蟅虫丸联合复方盐酸阿米洛利治疗12例肝硬化腹水患者,同时行一般降酶护肝利尿治疗,疗程1个月,共治疗2~3个疗程,根据疗效判定标准评估,显效占58%,有效占25%,无效占17%,总有效率为83%,提示大黄蟅虫丸联合阿米洛利,可以有效改善肝硬化腹水患者的临床症状。赵云宽<sup>[27]</sup>试用大黄蟅虫丸合用人参健脾丸治疗静止型肝硬化38例,结果显示治疗组有效率明显高于对照组。王玉凤<sup>[28]</sup>将人参健脾丸与大黄蟅虫丸联合治疗静止型肝硬化患者,亦取得较为满意效果,在提升白蛋白水平,改善脾亢造成的贫血和软化肝脾方面效果明显。

#### 3.2 大黄蟅虫丸联合抗病毒、护肝降酶等对症支持治疗肝硬化

大黄蟅虫丸配合抗病毒、护肝降酶对症支持治疗措施,有抗纤维化,延缓肝功能失代偿,减轻并发

症,改善肝功能的作用。岳宗柱等<sup>[29]</sup>为了观察大黄蟅虫丸和拉米夫定治疗CHB肝硬化患者的疗效,将86例CHB肝硬化患者随机分对照组40例,治疗组46例,2组均给予对症支持治疗,治疗组服用大黄蟅虫丸,维持6个月,拉米夫定治疗1年,产生应答者继续服药半年,对照组应用复方丹参片和甘草酸二钠注射液,结果治疗组在改善肝功能、增加HBV-DNA阴转率方面优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),证实两药合用能增加肝脏血流量,改善肝脏微循环,减轻肝细胞缺血缺氧,同时抑制乙型肝炎病毒复制,减轻肝脏炎症和坏死,阻止肝纤维化和肝硬化的进展。杨绍旺等<sup>[30]</sup>观察大黄蟅虫丸联合阿德福韦酯预防CHB肝硬化继发脾亢脾栓后脾亢复发的疗效,将61例CHB肝硬化继发脾亢患者行脾部分栓塞术后,随机分为对照组30例和治疗组31例,对照组给予常规护肝对症支持治疗,治疗组加用大黄蟅虫丸和阿德福韦酯,疗程结束后结果显示治疗组脾亢复发率6%,对照组为20%,2组复发率比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),提示两药合用能延缓肝脏损伤,改善脾脏血液回流,从而有效预防CHB肝硬化合并脾亢脾栓复发。田芝奥等<sup>[31]</sup>将失代偿期乙型肝炎肝硬化患者61例,随机分为对照组30例,治疗组31例,2组均行常规保肝、阿德福韦酯抗病毒治疗,治疗组加用大黄蟅虫胶囊,疗程24周,结果2组患者治疗后肝功能、肝纤维化指标和HBV-DNA载量均下降,且治疗组在肝功能、肝纤维化指标方面下降幅度优于对照组( $P<0.05$ ),表明大黄蟅虫胶囊联合抗病毒治疗,能改善肝硬化患者肝功能,显著提高肝纤维化的疗效和生存率。刘玉斌等<sup>[32]</sup>将失代偿期乙型肝炎肝硬化患者50例,随机分为对照组和治疗组各25例,2组均给予常规护肝对症治疗,对照组口服恩替卡韦,治疗组加用大黄蟅虫胶囊,疗程24周,结果治疗组在患者症状、肝功能和肝纤维化指标改善等方面均优于对照组( $P<0.05$ ),证明两药合用能有效抗病毒,保护肝细胞,逆转肝纤维化,进一步延缓和阻滞肝硬化进展。

### 4 肝癌

原发性肝癌(primary carcinoma of the liver, PLC),简称肝癌,是由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤,肝癌的发生与发展是一个多基因、多阶段的病理过程,其病因和发病机制尚未完全明确。肝癌是我国高发的恶性肿瘤,每年新发和死亡患者均占全球总数的54%左右<sup>[33]</sup>,根据全国肿瘤登记中心公布的2014年《肿瘤登记年报》数据显示,我国肝癌发病率为 $21.35/10^5$ ,占所有恶性肿瘤的第4位(11.60%),而病死率为 $18.43/10^5$ ,占所有恶性

肿瘤死亡的第2位(15.97%)。

#### 4.1 实验研究

动物实验研究显示,大黄蟅虫丸可直接杀伤肿瘤细胞,抑制癌前细胞DNA复制及细胞增殖,抑制癌细胞转移,诱导癌细胞分化、凋亡,减轻肿瘤对宿主免疫器官的损害和抑制作用。郝传铮等<sup>[34]</sup>研究大黄蟅虫丸、鳖甲煎丸及华蟾素对肝癌的抑制作用,将SD雄性大鼠44只随机分为正常组(8只)、病理组(18只)和治疗组(18只)3组,正常组给予常规喂养,其余2组均用0.05%2-乙酰氨基酚饲料喂养诱发肝癌,造模同期治疗组运用大黄蟅虫丸、鳖甲煎丸喂养和华蟾素腹腔注射,实验35d后,结果治疗组和病理组AST、ALT和ALP值升高,A/G值下降,肝组织活检见癌结节形成,PCNA阳性指数明显增高,治疗组肝功能损害程度、PCNA阳性指数、肝癌结节数目和大鼠死亡数,均明显低于病理组,提示三药合用可抑制大鼠肝癌的发生,抑制癌变细胞DNA复制,保护肝功能。吴翠珍等<sup>[35]</sup>研究大黄蟅虫丸对荷肝癌小鼠模型肿瘤生长及免疫器官的影响,将40只昆明小鼠随机分为4组,正常组(未接种肿瘤细胞)、荷瘤模型组(H<sub>22</sub>组)、高剂量大黄蟅虫丸组(DHZ<sub>1</sub>组)、低剂量大黄蟅虫丸组(DHZ<sub>2</sub>组),每组10只,除正常组外,其余3组取荷肝癌小鼠腹水接种于小鼠腋下,接种24h给药,正常组和H<sub>22</sub>组喂服生理盐水,DHZ<sub>1</sub>组喂服大黄蟅虫丸(0.1g/次,1次/d),DHZ<sub>2</sub>组喂服大黄蟅虫丸(0.05g/次,1次/d),给药10d,结果表明,大黄蟅虫丸能有效减轻荷肝癌小鼠的症状,抑制荷瘤模型组小鼠肝癌的生长,提高生存质量,高剂量大黄蟅虫丸组肿瘤向周围侵袭生长较慢,抑制癌细胞的增殖,诱导细胞分化凋亡,直接杀伤癌细胞,同时大黄蟅虫丸能使荷瘤模型组小鼠胸腺和脾脏重量增加,这提示大黄蟅虫丸能有效减轻肿瘤对小鼠免疫器官的损害,提高宿主免疫功能。吕翠霞等<sup>[36]</sup>对大黄蟅虫丸抗H<sub>22</sub>肝癌模型小鼠的肺及淋巴道转移进行了研究,将昆明小鼠50只,分为模型组、西药组(卡莫氟组)、中西合剂组(大黄蟅虫丸联合卡莫氟组)、小剂量组(大黄蟅虫丸小剂量组)、大剂量组(大黄蟅虫丸大剂量组)5组各10只,取H<sub>22</sub>肝癌小鼠腹水0.05ml,接种于小鼠左后肢脚掌,接种24h后给药,模型组用生理盐水0.4ml/次,卡莫氟片的给药剂量为每日90mg/kg,小剂量大黄蟅虫丸为每日1.4g/kg,大剂量大黄蟅虫丸为每日2.1g/kg,连续灌胃10d,结果显示各用药组肺转移和淋巴道转移灶数较模型组显著减少( $P < 0.01$ ),又以大剂量大黄蟅虫丸组最为显著,研究结果证明,大黄蟅虫丸有一定的抑制H<sub>22</sub>肝癌转移

的作用。

#### 4.2 临床研究

临床应用中也进一步证实了大黄蟅虫丸具有提高肝癌患者化疗效果,改善患者症状,增强机体免疫功能,减轻化疗的不良反应。吴洁等<sup>[37]</sup>观察了大黄蟅虫丸与化疗联合治疗中晚期PLC的疗效,将中晚期PLC患者52例,随机分为对照组和治疗组各26例,对照组采用CAFI方案,治疗组加用大黄蟅虫丸,疗程28d,连续治疗2个疗程,结果治疗组的近期疗效、生存率均明显优于对照组( $P < 0.05$ ),且不良反应低于对照组( $P < 0.05$ ),临床观察证实,大黄蟅虫丸联合化疗治疗中晚期PLC,能有效提高患者疗效及生存率,降低化疗不良反应。周利<sup>[38]</sup>应用大黄蟅虫丸联合奥沙利铂及吉西他滨方案治疗PLC患者60例,将患者随机分为对照组和治疗组各30例,对照组采取GEMOX方案,治疗组加用大黄蟅虫丸,结果治疗组总有效率、生活质量改善率优于对照组( $P < 0.05$ ),治疗组不良反应发生率低于对照组( $P < 0.05$ ),证明大黄蟅虫丸配合化疗治疗PLC,能有效改善患者临床症状,增强机体免疫功能,提高生活质量,减轻化疗导致的不良反应,具有增效减毒作用。

#### 5 展望

大黄蟅虫丸为东汉医圣张仲景所著《金匮要略》中经典名方,依据现代药理学研究,大黄蟅虫丸作用机制主要体现在5个面:改善血液流变学,降血脂及抗动脉粥样硬化,护肝及抗肝纤维化作用,调节机体免疫和抗恶性肿瘤作用。常用于治疗消化系统、血液系统和周围血管疾病等<sup>[39]</sup>。但大黄蟅虫丸在肝病领域的应用还处于临床探索阶段,主要辅助应用于脂肪肝、肝纤维化、肝硬化、肝癌及其他肝病的治疗,具有降血脂,抗纤维化,抑制并杀伤肿瘤细胞,治疗并发症,延缓肝病进展,改善肝功能等作用。大黄蟅虫丸在肝病的临床与实验研究中虽然取得了不错的效果,在某些方面也有进行荟萃分析,但现有的资料多为个人回顾性经验总结,无论在治疗疗程、随访时间、评价指标等各方面尚缺乏规范,研究设计方案亦不够严谨,同时样本量较小、代表性不足,缺乏高水平的多中心、随机、双盲、对照的大样本研究应用成果,也缺乏长时间的观察资料,循证依据不足,另外对大黄蟅虫丸的不良反应研究也不够充分,需要广大临床及基础研究工作者不断地采取更科学的方法对其进行深入细致的研究,以最终确定其疗效,从而进一步发挥好大黄蟅虫丸在肝病治疗领域的独特优势。

#### 参考文献

- [1] 李瑾, 阎安, 崔丽安. 脂肪肝防治的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(3):137—138.
- [2] 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 脂肪性肝病诊疗规范化专家建议[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(7):525—529.
- [3] 刘菲, 钟岚, 范建高, 等. 大黄蟅虫丸防治非酒精性脂肪性肝炎的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(2):27—27.
- [4] 邱志济, 邱江东. 大黄蟅虫丸合藿香正气丸治疗脂肪肝和慢迁肝举隅[J]. 四川中医, 1997, 16(7):27—27.
- [5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2):155—158.
- [6] 李玉龙, 周建芳. 大黄蟅虫胶囊治疗非酒精性脂肪肝50例[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(9):590—590.
- [7] 王冲. 大黄蟅虫胶囊治疗非酒精性脂肪肝病临床分析[J]. 中国基层医药, 2009, 16(5):926—926.
- [8] 杨永辉. 大黄蟅虫胶囊的临床应用[J]. 中国实用医药, 2008, 3(35):110—111.
- [9] SCHUPPAN D, KREBS A, BAUER M, et al. Hepatitis C and liver fibrosis[J]. Cell Death Differ, 2003, 10: S59-S67.
- [10] 邵佳亮, 胡国信, 郑洁, 等. 羟基喜树碱对肝纤维化大鼠肝组织Bax、Bcl-2基因和 $\alpha$ -SMA蛋白表达及肝纤维化的影响[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(4):399—405.
- [11] 邓群, 张一, 胡国信, 等. 羟基喜树碱对大鼠肝星状细胞增殖抑制的最佳浓度[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(6):554—559.
- [12] SOHRABPOUR A A, MOHAMADNEJAD M, MALEKZADEH R. Review article: the reversibility of cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36: 824—832.
- [13] 涂传涛, 王吉耀. 肝纤维化的细胞分子机制研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1):5—8.
- [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[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(5):316—320.
- [15] 成家茂, 潘志恒, 谢瑶, 等. 大黄蟅虫丸经旁分泌途径对早期肝纤维化的干预作用[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2):296—299.
- [16] 李滨, 范钦, 冯沃成, 等. 大黄蟅虫丸对肝纤维化大鼠肝卵圆细胞的作用及其对TIMP-1、CTGF和Notch1表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2):1—4.
- [17] 刘晨第, 邹金海, 李春英, 等. 大黄蟅虫丸联合戒酒治疗酒精性肝纤维化的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(12):1359—1360.
- [18] 戎云清. 大黄蟅虫丸联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(33):4290—4291.
- [19] 何鼎淳, 钟承彪, 李宇海. 阿德福韦酯胶囊联合大黄蟅虫胶囊治疗肝纤维化疗效观察[J]. 中国医药科学, 2014, 4(14):57—70.
- [20] 蔡丰穗. 大黄蟅虫丸联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(6):1007—1008.
- [21] 石俊, 汤海林, 陈超. 大黄蟅虫丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化20例[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(5):19—24.
- [22] 王德莉. 大黄蟅虫丸治疗乙肝纤维化疗效的系统评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [23] 吴刚, 何鸿雁, 李烨, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对HBV相关肝硬化患者的临床疗效观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(8):604—608.
- [24] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57:167—185.
- [25] 文龙跃, 何松, 张浩, 等. 五种评分系统对经颈静脉肝内门体静脉分流术患者预后的评价比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(7):514—518.
- [26] 蔡世军. 大黄蟅虫丸联合复方盐酸阿米洛利治疗肝硬化腹腔积液12例[J]. 中国当代医药, 2010, 17(11): 50—51.
- [27] 赵云宽. 大黄蟅虫丸合用人参健脾丸治疗静止型肝硬化38例[J]. 中国社区医师, 2006, 22(312):42—42.
- [28] 王玉凤. 大黄蟅虫丸联合人参健脾丸治疗静止型肝硬化48例[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(4):412—413.
- [29] 岳宗柱, 朱玉森, 敬长春. 大黄蟅虫丸与拉米夫定联合治疗慢性乙型肝炎活动性肝硬化的临床疗效观察[J]. 中国医药, 2006, 1(8):465—466.
- [30] 杨绍旺, 黄传英, 单连云, 等. 大黄蟅虫丸联合阿德福韦酯预防乙型肝炎肝硬化继发脾亢脾栓后复发效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(34):4410—4411.
- [31] 田芝奥, 吴霞. 阿德福韦酯联合大黄蟅虫胶囊治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010, 20(1):46—47.
- [32] 刘玉斌, 李军, 周稳兰, 等. 恩替卡韦联合大黄蟅虫胶囊治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化[J]. 中医临床研究, 2013, 5(23):11—12.
- [33] 叶胜龙. 2013年肝癌领域新进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1):2—4.
- [34] 郝传铮, 施公胜, 朱建华, 等. 鳖甲煎丸大黄蟅虫丸联合华蟾素预防实验性肝癌的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(24):3203—3204.
- [35] 吴翠珍, 亓勇, 陶汉华. 大黄蟅虫丸抗肝肿瘤复发转移的实验研究[J]. 辽宁中医志, 2008, 3(6):939—940.

- [36] 吕翠霞, 翟俊红. 大黄蟅虫丸抗 H22 肝癌模型小鼠转移实验研究[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(9): 632—633.
- [37] 吴洁, 申弘道. 大黄蟅虫丸联合化疗治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 西部中医药, 2011, 24(10): 54—55.
- [38] 周利. 大黄蟅虫丸联合吉西他滨及奥沙利铂方案治疗原发性肝癌临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(2): 161—162.
- [39] 宋荣强. 大黄蟅虫丸抗肿瘤机理研究[D]. 山东: 山东中医药大学, 2011.

## 科技论文中插图的规范化

科技期刊中插图可大致分为两大类,即线条图和照片图,照片图又有黑白照片图和彩色照片图之分。

**图片要求** 图序、图题说明不要标注在图上,如需标注,请附 2 张图,一张为有标注的图,一张为原图,图需按比例缩放,以免失真。

**插图的位置** 与表格一样,插图的编排应随文列出,出现在与图相呼应的词语,如:“见图×”或“(见图×)”或“如图×所示”后的自然段落之下,即要先见文字后见插图。

**插图的精选** 图的内容不可与文字、表格重复,应删除一切可不要的插图。

**图序与图题** 按照国家标准,插图必须有图序和图题。图序即插图的序号。图序应按插图在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“图 1”、“图 2”等。如果一篇论文中只有 1 幅插图,则图序编为“图 1”。图题指插图的名称。图题应准确得体,能准确反映主题的特定内容,具有专指性,让读者一目了然,快速了解插图信息。图应具有“自明性”,即只看图、图题和图例,不阅读正文,就可理解图意。

**纵、横坐标** 纵、横坐标上的标目应齐全,标目应采用量/单位的形式,如  $TC/(mmol \cdot L^{-1})$ 。图中的量、单位、符号、缩略词等必须与正文一致。1 条坐标轴上至少必须写出 3 个标值,标值一定要等距。

**图注** 必要时,应将图上的符号、标记、代码,以及实验条件等,用最简练的文字,居中横排于图与图题之间,作为图注说明。图注说明文字应力求简洁准确,所选用的名词术语一定要与正文中所使用的相一致。图中的 P 值结果也应排在图注中。

**其他** 照片图要求主要显示部分的轮廓清晰,层次分明,反差适中,无杂乱的背景。人体照片只需显示必要部位,但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片,如不需显示眼部和阴部,应加遮盖。病理显微照片应标明染色方法和放大倍数(如  $\times 200$ )。实物照片涉及尺寸者应附有表示目的物尺寸大小的标度。