

文章编号 1672-3384(2004)-03-0031-05

## 抗肝纤维化药物研究进展

【作者】 杨寄华<sup>1</sup> 贾继东<sup>2</sup> 王宇<sup>2</sup> 崔焱<sup>2</sup> 欧晓娟<sup>2</sup> 张福奎<sup>2</sup> 张涛<sup>2</sup> 王宝恩<sup>2</sup><sup>1</sup> 北京市海淀区医院 (北京 100080)<sup>2</sup> 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 (北京 100052)

【中图分类号】 R575.29;R975.5

【文献标识码】 B

近年来,随着对肝纤维化机理认识的不断深入,特别是对细胞外基质(ECM)合成与降解的机制有了更多的了解,抗肝纤维化的药物治疗越来越接近现实。理想的药物应该是具有以下特征:①具有很好的耐受性;②对肝脏的针对性强;③副作用极少。虽然现在尚没有一种治疗能够达到上述目标,但治疗发展的基本方向正在逐渐形成。

迄今为止,常见的抗肝纤维化治疗主要是针对于炎症,而不是减轻纤维化。并且去除肝脏损伤的根本原因同样是阻断肝纤维化形成最有效的方法,尤其在纤维化形成早期。例如,在血色病或 Wilson 病治疗中,去除过量的铁或铜沉积,让酒精性肝病病人戒酒;对慢性病毒性肝炎病人进行抗病毒治疗;对胆管梗阻的病人解除梗阻。

将来针对于星状细胞(HSC)和致纤维化的介质的药物将是治疗的主要方向。目前治疗要点包括①去除损伤刺激;②抑制肝脏炎症反应;③抑制星状细胞活化;④促进细胞外基质降解<sup>[1]</sup>。

近来已有不少药物(包括水飞蓟素、内皮素受体拮抗剂、血管紧张素 II 受体阻断剂、TGF- $\beta_1$  拮抗剂等)在抗肝纤维化方面表现出一定疗效,其临床效果尚未被证实。中草药也体现出不同程度的抗肝纤维化作用。现在对抗肝纤维化药物的研究情况概述如下:

### 1 干扰素

早期研究发现,干扰素能抑制成纤维细胞胶原合成,其中  $\gamma$ -IFN 的作用强于  $\alpha$ -IFN。最初认为  $\alpha$ -IFN 的抗肝纤维化作用源于其抗病毒的作用,后来经多次临床研究发现,即使在没有抗病毒作用时,也能

使乙型或丙型病毒性肝炎病人肝纤维化减轻。同  $\gamma$ -IFN 一样  $\alpha$ -IFN 对 HSC 的活化也有直接的抑制作用。在 Poynard<sup>[2]</sup> 的荟萃分析报道了  $\alpha$ -2bIFN 和利巴韦林联合应用可明显降低慢性丙型肝炎纤维化进展。有报道说它对于乙肝患者也有类似的疗效<sup>[3]</sup>。IFN 虽然在体外及动物模型中呈现理想的抗肝纤维化效果,但因毒副作用和治疗费用昂贵,限制了它的临床应用。并且近来香港学者报道,  $\alpha$ -IFN 在慢性乙肝病毒感染者的血清 HBeAg 转换及肝硬化并发症发生率方面均无明显效果<sup>[4]</sup>。以上这些临床研究多为回顾性研究,还需开展前瞻性、随机、对照临床研究来确认其疗效。近来, Suzuk<sup>[5]</sup> 等报道用基因治疗的方法,以腺病毒为载体将  $\alpha$ -IFN 基因转导入 DMN 模型大鼠肝脏,可以产生不同于皮下注射引起的一过性肝脏和血浆内细胞因子的升高,而且可以在肝脏局部检测到大量的干扰素,从而既可预防肝纤维化进展,又可减少全身的毒副反应。

### 2 拉米夫定(Lamivudine)

拉米夫定是近年来治疗成人和儿童慢性乙型肝炎的重要药物,是唯一可以口服治疗的制剂。在 HBeAg 阳性患者中,它可抑制 HBV-DNA 的复制,并有一部分病人获得 HBeAg/anti-HBe 的血清转换,有文献报道它在组织学方面的改善情况与  $\alpha$ -IFN 相似<sup>[6]</sup>。治疗 1 年后肝组织纤维化有不同程度的减轻或可延缓其进程<sup>[7]</sup>。但还需对血清转换率和疾病的发展进程进行长期观察。同时由于 YMDD 变异引起的耐药性限制了它的长期应用。

### 3 水飞蓟素(Silymarin)

是一种生物类黄酮,由水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟丁3种同分异构体组成。其抗纤维化作用可能是通过抑制活性氧、减轻其介导的肝细胞损伤和炎症,阻止它对肝纤维化过程的触发而实现的。文献报道,水飞蓟素或水飞蓟宾能活化肝细胞RNA聚合酶II,恢复ATP酶活性及谷胱甘肽含量,并能预防氧化应激所致的细胞膜损伤<sup>[8]</sup>。已发现本药可减轻四氯化碳、扑热息痛、D-半乳糖胺、缺血/再灌注或放射引起的急性肝损伤,并能预防四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )所致的肝纤维化。近年来,Boigk<sup>[9]</sup>等报道在大鼠胆管阻塞性(BDO)肝纤维化模型中,发现水飞蓟素50mg/(kg·d)用6周,可明显降低肝组织胶原含量(以羟脯氨酸含量表示)。贾继东<sup>[10]</sup>等对BDO模型研究显示,水飞蓟素使前胶原 $\alpha_1$ 、金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1)和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )mRNA表达水平下降。临床试验显示,水飞蓟素治疗酒精性肝硬化比未治疗组有较高的生存率<sup>[11]</sup>。但后来在另一个多中心随机对照临床试验中,又有相反的结果<sup>[12]</sup>。因此水飞蓟素的作用仍需要更多的临床研究加以验证。

#### 4 糖皮质激素

可以抑制肝脏炎症反应,是许多炎症性肝病的主要治疗方法。例如强地松可使自身免疫性肝炎的临床症状得到缓解,并改善肝脏组织学的变化。但是对纤维形成的抑制不完全,并且长期使用的副作用较多,故限制了它的应用。

#### 5 熊去氧胆酸(UDCA)

它对原发性胆汁性肝硬化有一定的效果。有报道说它在大鼠胆管结扎模型中具有一定的疗效<sup>[13]</sup>。此后的临床荟萃分析报道应用UDCA(8~15mg/(kg·d),3个月至5年),原发性胆汁性肝硬化患者的死亡率、肝移植率、黄疸、疲乏程度、生活质量及门脉压力没有显著改善,但可使腹水、黄疸和生化指标(血清胆红素、转氨酶)明显好转。它的副作用较少,临床应用比较广泛,但在组织学方面尚未见抗纤维化作用,还需进行进一步评价<sup>[14]</sup>。

#### 6 己酮可可碱(Pentoxifylline,PTX)

是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,以往因其能增加红细胞变形能力,改善血液循环,一直用于治疗脑血管和外周血管疾病。Isbrucker<sup>[15]</sup>在体外研究显示,其参与了血小板衍生长因子(PDGF)介导的纤维母细胞增殖和纤维形成。Desmouliere<sup>[16]</sup>等观察,在 $\text{CCl}_4$ 和胆管结扎模型中,PTX能抑制纤维增殖,并减轻炎症反应。Moser<sup>[17]</sup>等报道,肝脏部分切除术前早期应用PTX,可减轻纤维化形成,促进肝脏再生。近年Raetsch<sup>[18]</sup>等报道,在BDO模型中,给予PTX 16mg/(kg·d)口服6周,可减少胶原沉积,使 $\alpha_1$ 前胶原mRNA表达明显减少,但由于它可使TIMP1表达升高2倍,可能抵消了它对 $\alpha_1$ (I)前胶原的显著抑制,导致抗纤维化作用是中度的。此外,PTX还明显抑制促纤维化的细胞因子TGF- $\beta$ 和介导TGF- $\beta$ 致纤维化作用的下游因子结缔组织生长因子(CTGF)mRNA表达。目前尚无本药治疗肝纤维化的临床报道。

#### 7 多不饱和卵磷脂和多不饱和磷脂胆碱

Lieber等报道,多不饱和卵磷脂和多不饱和磷脂胆碱能减轻酒精性肝硬化和人血白蛋白诱导的大鼠肝纤维化,阻断 $\text{CCl}_4$ 引起脂质过氧化作用,从而减轻肝纤维化<sup>[19,20]</sup>。其多中心临床试验的初步结果显示,本药在部分病例可延缓酒精性肝纤维化的进展。

#### 8 秋水仙碱(Colchicine)

是一种抗炎症药物,它能抑制微管蛋白聚合,从而干扰细胞的胶原分泌。但在治疗慢性肝病的作用方面还是有争议的<sup>[21]</sup>。Kershenovich<sup>[22]</sup>等对100例肝硬化患者进行随机、双盲、安慰剂对照临床试验,结果发现秋水仙碱组存活时间、累积生存率显著高于对照组,组织学也有好转。此项被广泛引用的研究结果未被其他作者重复。1994年台湾学者用同样方法治疗乙型肝炎肝硬化100例,结果发现秋水仙碱组与对照组比较,在肝组织学改变、病情发展及病死率方面无显著差别<sup>[23]</sup>。对慢性酒精性肝硬化病人,秋水仙碱也不能延缓疾病的进展<sup>[24]</sup>。对原发性胆汁性肝硬化临床试验中,它与熊去氧胆酸(UDCA)联合应用与单独应用UDCA比较,可改善组织学评分,但对死亡率和肝移植率并没有影响<sup>[25]</sup>。在此后的临床试验及荟萃分析中,

均未能证明其疗效<sup>[26 27]</sup>,并且副作用较多。

## 9 血管紧张素 II( AT - II )

是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统中的主要介质,而肝脏是循环中血管紧张素原的主要来源。有研究表明,激活的人 HSC 有大量 AT<sub>1</sub> 受体( AT<sub>1</sub>R )表达,AT - II 作用于 AT<sub>1</sub>R 可迅速引起细胞内钙浓度增加,并导致细胞收缩和细胞增殖;AT - II 受体阻断剂氯沙坦可阻断该作用<sup>[28]</sup>。魏红山等报道 AT - II 受体阻滞剂氯沙坦可显著降低大鼠 CCl<sub>4</sub> 模型血清纤维化指标,改善肝纤维化程度<sup>[29]</sup>。选择性 AT<sub>1</sub>R 阻断剂坎地沙坦( Candesartan )能减轻猪血清诱导的肝纤维化,减少肝组织中 SMA 阳性的 HSC 数目<sup>[30]</sup>。但有人发现,厄贝沙坦( Irbesartan )虽能降低胆管结扎大鼠肝脏中 TGFβ1 及 I 型胶原 mRNA 的表达,但不能改善组织学及肝脏羟脯氨酸含量<sup>[31]</sup>。

## 10 转化生长因子 β( TGF - β )

这是一种重要的促纤维化因子,近年对 TGF - β 拮抗剂的研究比较活跃,它可以减少细胞外基质的产生,减少胶原酶的活性。现有几种 TGF - β 拮抗剂正在研究中。例如,体内研究发现含细胞外段的可溶性 TβRII 能有效阻止大鼠胆道结扎后星状细胞的活化<sup>[32]</sup>。Qi 等<sup>[33]</sup>将表达人 TGF - βII 型受体的重组腺病毒( AdCATβTR ),通过门静脉注射给大鼠二甲基亚硝胺( DMN )纤维化模型,能使纤维化程度明显减轻。

## 11 内皮素受体拮抗剂

作为一种抗纤维化的物质,内皮素受体拮抗剂也在研究和实验中。内皮素受体拮抗剂波生坦( Bosentan )在肝纤维化模型中有抗纤维化和抑制 HSC 活化的作用<sup>[34]</sup>。选择性内皮素受体 A( ET<sub>A</sub> 受体 )拮抗剂 LU 135252 也可使实验性大鼠肝纤维化减轻,I 型胶原、TIMP - 1 mRNA 水平降低<sup>[35]</sup>。近年报道,一种名为 TAK - 044 的内皮素受体拮抗剂可降低 CCl<sub>4</sub> 模型羟脯氨酸含量和 I 型胶原 mRNA 表达水平,并增加胶原酶的活性<sup>[36]</sup>。但对此尚无临床应用的报道。

## 12 视黄醇棕榈酸( Retinyl palmitate )

它是 HSC 内视黄醛衍生物主要的贮存方式,当

HSC 活化时,视黄醇被排出。有人假设,使细胞内视黄醇再贮存可逆转或下调 HSC 的活化。曾有报道说,视黄醇棕榈酸可加重动物模型的肝纤维化<sup>[37]</sup>。新近 de Freitas<sup>[38]</sup>报道,视黄醇棕榈酸可减少大鼠胆管阻塞模型肝组织羟脯氨酸含量,并降低血清 ALT、AST 水平。

## 13 肝细胞生长因子( HGF )

在动物模型中可抑制肝纤维化形成<sup>[39]</sup>,并促进肝脏再生。2000 年 Sato 等报道,重组人 HGF( rhHGF )对硫乙酰胺( TAA )大鼠肝纤维化可减少胶原合成<sup>[40]</sup>。Ueki<sup>[41]</sup>等报道,向大鼠骨骼肌中反复转染人 HGF 基因,可使 DMN 所致的肝纤维化明显减轻,其作用机理可能是 HGF 抑制了 TGF1 所致的纤维增生和肝细胞凋亡。

## 14 中草药

中草药抗肝纤维化的研究一直比较活跃。国内研究的有单味中草药和中草药复方,其中单味中草药有黄芪、丹参、柴胡、桃仁、当归等;中草药复方包括小柴胡汤、复方 861 冲剂、319 方、复方鳖甲软肝片等。

其中,比较引人注目的是有关中药小柴胡汤( Sho - saiko - to )的研究<sup>[42]</sup>。研究发现,其具有抑制 HSC 活化和抗肝纤维化形成的作用,其抗纤维化活性可能与其抗氧化作用有关,其抗氧化活性成分为黄芩苷和黄芩次素。小柴胡汤可抑制二甲基亚硝胺( DMN )、血清白蛋白( PS )、四氯化碳( CCl<sub>4</sub> )模型肝纤维化进程。学者 Miyamura M 等<sup>[43]</sup>应用小柴胡汤提取物及其活性成分,研究其对 DMN 诱导的肝损伤模型的干预作用,经过两周治疗,肝功能指标明显改善,纤维化明显减轻。但是 Yagura M 等<sup>[44]</sup>报道一项前瞻性随机双盲安慰剂对照研究,以单独应用小柴胡汤或联合熊去氧胆酸治疗慢性丙型肝炎 50 例,观察 2 年,治疗结果表明,治疗前后纤维化程度没有显著改善。由此可见,小柴胡汤治疗慢性肝炎的效果还需进一步研究论证。

复方 861 也在体外实验和动物模型中具有抗纤维化作用<sup>[45]</sup>。其中包括人血白蛋白免疫损伤性肝纤维化模型、胆管阻塞性模型、DMN 模型及 CCl<sub>4</sub> 模型。2001 年尹珊珊等完成一项多中心随机双盲安慰剂对

照临床研究,对136例慢性乙型肝炎患者经过半年复方861治疗与随访,结果显示肝脏炎症及纤维化半定量评分明显改善。

复方鳖甲软肝片、扶正化瘀319方等中草药,在体外、动物实验及临床试验中也呈现出一定的抗肝纤维化效果,有的已进入临床研究,并呈现出较好的应用前景。

## 【参考文献】

- [1] Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(7): 618 ~ 633
- [2] Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131 ~ 1137
- [3] Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29(3): 971 ~ 975
- [4] Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, et al. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001; 34(1): 139 ~ 145
- [5] Suzuki K, Aoki K, Ohnami S, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of interferon alpha improves dimethylnitrosamine-induced liver cirrhosis in rat model. *Gene Ther* 2003; 10(9): 765 ~ 773
- [6] Sokal E. Lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(3): 329 ~ 339
- [7] Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al. Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1999; 30(5): 743 ~ 748
- [8] Pares A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28(4): 615 ~ 621
- [9] Boigk G, Stroedter L, Herbst H, et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology* 1997; 26(3): 643 ~ 649
- [10] Jia JD, Bauer M, Cho JJ, et al. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen $\alpha$ 1 and TIMP. *J Hepatol* 2001; 35(3): 392 ~ 398
- [11] Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9(1): 105 ~ 113
- [12] Pares A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28(4): 615 ~ 621
- [13] Kirk AP, Cain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trials of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980; 21: 78 ~ 83
- [14] Poo JL, Feldmann G, Erlinger S, et al. Ursodeoxycholic acid limits liver histologic alterations and portal hypertension induced by bile duct ligation in the rat. *Gastroenterology* 1992; 102: 1752 ~ 1759
- [15] Glud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD000551
- [16] Isbrucker R, A, Peterson, et al. Platelet-Derived growth factor and pentoxifylline modulation of collagen synthesis in myofibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 149(1): 120
- [17] Desmouliere A, Xu G, Costa AM, et al. Effect of pentoxifylline on early proliferation and phenotypic modulation of fibrogenic cells in two rat models of liver fibrosis and on cultured hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1999; 30(4): 621 ~ 631
- [18] Moser M, Zhang M, Gong Y, et al. Effect of preoperative interventions on outcome following liver resection in a rat model of cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32(2): 287 ~ 292
- [19] Raetsch C, Jia J, D, Boigk G, et al. Pentoxifylline downregulates proliferogenic cytokines and procollagen expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002; 50: 241 ~ 247
- [20] Aleynik SI, Leo MA, Ma X, et al. Polyethylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. *J Hepatol* 1997; 27(3): 554 ~ 561
- [21] Lieber CS, Leo MA, Aleynik SI, et al. Polyethylphosphatidylcholine decreases alcohol-induced oxidative stress in the baboon. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21(2): 375 ~ 379
- [22] Stickel F, Brinkhaus B, Krahmer N, et al. Antifibrotic properties of botanicals in chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(46): 1102 ~ 1108
- [23] Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, et al. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988; 318(26): 1709 ~ 1713

- [ 24 ] Rambaldi A , Gluud C. Colchicine for alcoholic and non - alcoholic liver fibrosis or cirrhosis. *Liver* 2001 ;21( 2 ) :129 ~ 136
- [ 25 ] Cortez - Pinto H , Alexandrino P , Camilo ME , et al. Lack of effect of colchicine in alcoholic cirrhosis : final results of a double blind randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ;14( 4 ) :377 ~ 381
- [ 26 ] Almasio PL , Floreani A , Chiaramonte M , et al. Multicentre randomized placebo - controlled trial of ursodeoxycholic acid with or without colchicine in symptomatic primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ;14( 12 ) :1645 ~ 1652
- [ 27 ] Lonardo A , Loria P. Of liver , whisky and plants : a requiem for colchicine in alcoholic cirrhosis ? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ;14( 4 ) :355 ~ 358
- [ 28 ] Rambaldi A , Gluud C. Colchicine for alcoholic and non - alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;( 3 ) :CD002148
- [ 29 ] Zhan Y , Wang Y , Wei L , et al. Effects of vitamin E on the proliferation and collagen synthesis of rat hepatic stellate cells treated with IL - 2 or TNF - alpha. *Chin Med J ( Engl )* 2003 ;116( 3 ) :472 ~ 474
- [ 30 ] de la Maza MP , Petermann M , Bunout D , et al. Effects of long-term vitamin E supplementation in alcoholic cirrhotics. *J Am Coll Nutr* 1995 ;14( 2 ) :192 ~ 196
- [ 31 ] Bataller R , Gines P , Nicolas JM , et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000 ;118( 6 ) :1149 ~ 1156
- [ 32 ] 魏红山 , 李定国 , 陆汉明 , 等. 血管紧张素 II 受体阻滞剂抗肝纤维化的实验研究. *中华肝病杂志* 2000 ;8( 5 ) :302 ~ 304
- [ 33 ] Yoshiji H , Kuriyama S , Yoshii J , et al. Angiotensin - II type I receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001 ;34( 4 Pt 1 ) :745 ~ 750
- [ 34 ] Paizis G , Gilbert RE , Cooper ME , et al. Effect of angiotensin II type I receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 2001 ;35( 3 ) :376 ~ 385
- [ 35 ] George J , Roulot D , Kotliansky VE , et al. In vivo inhibition of rat stellate cell activation by soluble transforming growth factor beta type II receptor : a potential new therapy for hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 ;96( 22 ) :12719 ~ 12724
- [ 36 ] Qi Z , Atsuchi N , Ooshima A , et al. Blockade of type beta transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 ;96( 5 ) :2345 ~ 2349
- [ 37 ] Rockey DC , Chung JJ. Endothelin antagonism in experimental hepatic fibrosis. Implications for endothelin in the pathogenesis of wound healing. *J Clin Invest* 1996 ;98( 6 ) :1381 ~ 1388
- [ 38 ] Cho JJ , Hocher B , Herbst H , et al. An oral endothelin - A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis. *Gastroenterology* 2000 ;118( 6 ) :1169 ~ 1178
- [ 39 ] Anselmi K , Subbotin VM , Nemoto E , et al. Accelerated reversal of carbon tetrachloride - induced cirrhosis in rats by the endothelin receptor antagonist TAK - 044. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ;17( 5 ) :589 ~ 597
- [ 40 ] Okuno M , Moriwaki H , Imai S , et al. Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGF - beta in liver stellate cells. *Hepatology* 1997 ;26( 4 ) :913 ~ 921
- [ 41 ] de Freitas Junior S , Bustorff - Silva JM , et al. Retinyl - palmitate reduces liver fibrosis induced by biliary obstruction in rats. *Hepatogastroenterology* 2003 ;50( 49 ) :146 ~ 150
- [ 42 ] Ueki T , Kaneda Y , Tsutsui H , et al. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999 ;5( 2 ) :226 ~ 230
- [ 43 ] Sato M , Kakubari M , Kawamura M , et al. The decrease in total collagen fibers in the liver by hepatocyte growth factor after formation of cirrhosis induced by thioacetamide. *Biochem Pharmacol* 2000 ;59( 6 ) :681 ~ 690
- [ 44 ] Ueki T , Kaneda Y , Tsutsui H , et al. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999 ;5( 2 ) :226 ~ 230
- [ 45 ] Kusunose M , Qiu B , Cui T , et al. Effect of Sho - saiko - to extract on hepatic inflammation and fibrosis in dimethylnitrosamine induced liver injury rats. *Biol Pharm Bull* 2002 ;25( 11 ) :1417 ~ 1421
- [ 46 ] Miyamura M , Ono M , Kyotani S , Nishioka Y. Effects of sho - saiko - to extract on fibrosis and regeneration of the liver in rats. *J Pharm Pharmacol* 1998 ;50( 1 ) :97 ~ 105
- [ 47 ] Yagura M , Murai S , Kojima H , et al. Does the control of alanine aminotransferase levels lead to a regression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients ? *Hepatol Res* 2001 ;19( 2 ) :144 ~ 157
- [ 48 ] 马红 , 王宝恩 , 马雪梅 , 等. 复方 861 对大鼠肝星状细胞胶原合成及降解干预作用的体外研究. *中华肝脏病杂志* 1999 ;( 增刊 ) :30 ~ 32