



专 家 共 识

GS/CACM XXX-2019

护肝片临床应用专家共识

Expert consensus on the use of Hupan Tablet in clinical practice

(稿件类型: 公示稿)

2019-XX-XX 发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

目 次

前 言.....	II
引 言.....	III
1 推荐意见/共识建议.....	1
2 范围	1
3 药物基本信息.....	2
3.1 处方来源.....	2
3.2 药物组成.....	2
3.3 功能主治.....	2
3.4 政策准入情况.....	2
4 临床问题清单.....	2
5 临床应用建议.....	3
5.1 适应症.....	3
5.1.1 慢性肝炎.....	3
5.1.2 肝硬化.....	3
5.2 用法用量.....	3
5.3 疗程.....	3
5.4 证候.....	3
5.5 介入时机.....	3
5.6 特殊人群用药.....	3
6 安全性.....	4
6.1 不良反应.....	4
6.2 禁忌.....	4
6.3 注意事项.....	4
7 利益冲突声明.....	4
7.1 资助情况.....	4
7.2 利益冲突情况.....	4
附录 A（资料性附录）护肝片的研究资料.....	5
A.1 中医理论基础.....	5
A.2 药学研究.....	5
A.2.1 物质基础.....	5
A.2.2 质量控制.....	5
A.3 药理药效.....	6
A.3.1 药理结论.....	6
A.3.2 药效结论.....	7
A.3.3 疗效机制研究.....	7
A.4 非临床安全性研究.....	7
A.4.1 急毒研究.....	7
A.4.2 长毒研究.....	8
参 考 文 献.....	9

前 言

本共识按照 GB/T 1.1-2009《标准化工作导则 第 1 部分：标准的结构和编写》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中国中医科学院中医临床基础医学研究所、首都医科大学附属北京地坛医院提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：中国中医科学院中医临床基础医学研究所、首都医科大学附属北京地坛医院。

本共识参与单位：中国中医科学院广安门医院、中国中医科学院西苑医院、中国医学科学院药用植物研究所、中国人民解放军总医院第五医学中心、北京中医药大学东直门医院、北京中医药大学、北京中医药大学东方医院、中国中医科学院中药资源中心、首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学友谊医院、山东中医药大学第二附属医院、北京大学医学部、兰州大学循证医学中心、北京中医医院、山东省胸科医院、浙江医科大学附属第二医院、长春中医药大学附属医院、黑龙江省中医研究院、杭州市红十字会医院、天津市第二人民医院。

本共识主要起草人：王融冰、刘岨。

本共识指导委员会专家：王永炎、翁维良、孙塑伦、谢雁鸣。

本共识方法学指导专家：詹思延、刘建平、杨克虎、陈耀龙、陈薇。

本共识专家组（按姓氏笔画排序）：马红、勾春燕、邓厚波、叶永安、吕文良、华国栋（临床药学）、刘绍能、江宇泳、江学良、孙凤霞、孙晓波（药学）、李秀惠、李建宇、冷炎、陈敏（药学）、林美英、宫嫚、贾建伟、高艳、高晓燕（药学）、鲍志坚、蔡建庭、黎元元、潘洋。

本共识由中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项课题（Z0465）资助，项目负责人：谢雁鸣、廖星。

引言

肝脏炎症见于几乎所有原因所致肝病^[1]，护肝片目前被广泛应用于治疗慢性肝炎、早期肝硬化等疾病炎症活动期。护肝片采用专利制备技术，质量标准录入《中国药典》。护肝片现有药品说明书获批于 1980 年代，目前尚未纳入临床实践指南，近年来对护肝片在药理、药效及临床适应症方面研究不断深入^[2-5]，为进一步提高临床医生对该药的认识，更好地指导临床医生规范、合理使用护肝片，邀请来自全国的临床一线专家研制本共识。

本共识针对临床医生调研总结的问题，遵循规范的研制程序，在系统梳理已有研究成果的基础上，基于循证证据，充分考虑临床专家经验，形成推荐意见或共识建议。本共识采用国际公认的证据分级推荐标准：GRADE 系统^[6-8]。专家共识意见的形成采用名义组法^[9]，主要考虑六个方面的因素：证据质量、疗效、安全性、经济性、患者可接受性及其他。证据充分，形成“推荐意见”；证据不充分，形成“共识建议”。

本共识采用简洁明了的体例，阐明护肝片临床应用的适应症、给药时机、剂量和疗程，以及特殊人群用药、禁忌等安全性问题，为临床使用该药提供有价值的参照，从而提高临床疗效，使患者获益。临床应用本共识时，对于实践中遇到的特殊情况应结合实际进行处理。本共识未来将根据新证据和实践情况进行更新。

护肝片临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议

表 1 护肝片临床应用推荐意见/共识建议

序号	共识条目	证据级别	推荐意见/共识建议
1	护肝片是非特异性保肝降酶药，可用于多种原因引起的慢性肝炎，如：①各型病毒引起的病毒性肝炎；②药物性肝炎，如抗生素（含抗痨药）、降脂药、抗精神病药物、抗肿瘤药物、抗艾滋病毒药物等引起的药物性肝损伤；③非酒精性脂肪性肝炎；④酒精性肝炎；⑤自身免疫性肝炎等。护肝片对肝损伤指标，如丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（T-BiL）有明显改善作用，同时可以改善肝损伤相关的腹胀、乏力、肝区疼痛、不适等症状。建议与抗病因治疗同时进行，可加快肝组织修复。如慢性乙型病毒性肝炎，炎症活动期可配合抗病毒药物使用。	C	强推荐使用
2	护肝片可用于早期（代偿期）肝硬化伴炎症活动者，可降低 ALT、AST，改善相关肝区不适感、腹胀、恶心、厌食等症状。	D	强推荐使用
3	护肝片可用于肝胆湿热证，症见痞满，胁痛，乏力、纳差、尿黄、腹胀，或大便粘腻不爽，舌苔厚或苔黄腻者。	/	建议使用
4	建议护肝片用于慢性肝炎活动期的早、中期。建议用于转氨酶轻、中度升高的患者。	/	建议使用
5	护肝片一次 4 片，一日 3 次，建议餐后半小时温水送服。	/	建议使用
6	疗程：慢性肝炎疗程 1-3 个月，早期肝硬化炎症期疗程 3 个月，可根据病情治疗需要调整。	/	建议使用
7	特殊人群：妊娠期、哺乳期及备孕妇女慎用。	/	建议不使用
8	老年人群：肾功能正常者可按药品说明书用法用量服用。肾功能损伤，肌酐清除率<50ml/min 者，包括接受血液透析或持续非卧床腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis,CAPD）治疗的患者，应酌情减量。	/	建议使用
9	护肝片的禁忌症包括： ①对本药物及成分过敏者。 ②中医辨证属于脾胃虚寒、脾肾阳虚、水湿泛滥者。	/	建议不使用
10	肝细胞轻、中度损伤，转氨酶轻、中度异常，可单独使用护肝片，也可与抗病因药物同用。转氨酶高于正常上限值 5 倍，BIL >51umol/l 或持续增高者，建议护肝片联合其他药物治疗。	/	建议使用

2 范围

本共识规定了护肝片临床应用的适应症、证候特点、剂量、疗程、特殊人群用药和注意事项等，并说明临床应用的安全性。

本共识适用于医院、基层卫生服务机构的临床医生，为其合理使用护肝片提供指导和参

考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

护肝片处方是我国药学专家于树春教授基于《伤寒论》中茵陈蒿汤和小柴胡汤的配伍原理，结合现代药学研究成果及临床治疗肝病经验方组成。

3.2 药物组成

柴胡、茵陈、板蓝根、五味子、猪胆粉、绿豆。

3.3 功能主治

护肝片疏肝理气，健脾消食。具有抗炎、降低转氨酶作用。用于慢性肝炎及早期肝硬化。

3.4 政策准入情况

护肝片纳入 2005 版、2010 版、2017 版国家医保甲类，2009 版、2012 版、2018 版国家基药目录，2014 年 5 月纳入国家低价药目录，2007 年 3 月纳入发改委优质优价品种。护肝片质量标准录入 2015 版《中国药典》。

4 临床问题清单

本共识主要关注 10 个临床问题，见表 2：

表 2 临床问题清单

序号	临床问题
1	护肝片治疗的西医疾病有哪些？
2	护肝片临床对哪些血清学检测指标有效？
3	护肝片临床应用更适宜哪种病情？
4	护肝片适用于何种证候、主症？
5	护肝片的最佳服用方法是什么？
6	护肝片的疗程如何？
7	护肝片临床应用的安全性如何？
8	护肝片应用时有何禁忌症？
9	护肝片治疗轻、中度病毒性肝炎是否需要联合用药？
10	特殊人群如何服用护肝片？

5 临床应用建议

5.1 适应症

5.1.1 慢性肝炎

护肝片是非特异性保肝降酶药，可用于多种原因引起的慢性肝炎（ICD11 编码：K73.900），如：①各型病毒引起的病毒性肝炎（ICD11 编码：L1-1E5）^[10-11]；②药物性肝炎（ICD11 编码：DB95.1），如抗生素（含抗痨药）、降脂药、抗精神病药物、抗肿瘤药物、抗艾滋病毒药物等引起的药物性肝损伤^[5,12-13]；③非酒精性脂肪性肝炎（ICD11 编码：DB92.1）^[14,15]；④酒精性肝炎（ICD11 编码：DB94.1）；⑤自身免疫性肝炎（ICD11 编码：DB96.0）等。护肝片治疗肝损伤指标，如丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（T-BiL）有明显改善作用，同时可以改善肝损伤相关的腹胀、乏力、肝区疼痛、不适等症状。建议与抗病因治疗同时进行，可加快肝组织修复。如慢性乙型病毒性肝炎，炎症活动期可配合抗病毒药物使用。（强推荐使用，证据级别：C）。

5.1.2 肝硬化

护肝片用于早期（代偿期）肝硬化（ICD11 编码为 DB93.1）伴炎性活动者，可降低 ALT、AST，改善相关肝区不适感、腹胀、恶心、厌食等症状^[16]。（强推荐使用，证据级别：D）。

5.2 用法用量

口服，一次 4 片，一日 3 次。建议餐后半小时后温水送服。（共识建议）

5.3 疗程

建议慢性肝炎疗程 1~3 个月，早期肝硬化疗程 3 个月，可根据病情治疗需要调整。（共识建议）

5.4 证候

护肝片可用于肝胆湿热证，症见痞满，胁痛，乏力、纳差、尿黄、腹胀，或大便黏腻不爽，舌苔厚或苔黄腻者。（共识建议）

5.5 介入时机

护肝片可用于慢性肝病炎症活动期，转氨酶轻、中度升高的患者^[17]（共识建议）。

5.6 特殊人群用药

妊娠期、哺乳期及备孕妇女慎用。（共识建议）

老年人群：肾功能正常者可按药品说明书用法用量服用。肾功能损伤，肌酐清除率 <50ml/min 者，包括接受血液透析或持续非卧床腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD）治疗的患者，应酌情减量。（共识建议）

6 安全性

6.1 不良反应

国家药品不良反应监测中心自发呈报系统近 4 年报告护肝片不良反应 14 例，提示护肝片不良反应很少。护肝片不良反应多数发生于开始服药当天或服药后 1~3 天。不良反应主要表现为消化道一般性不良反应：上腹部不适，胃胀，食欲不振，胃酸过多，恶心，呕吐，腹痛、腹泻等，偶有过敏性皮疹，头痛，头晕。停药及对症处理缓解。未见严重不良反应，无死亡病例。

临床发生不良反应时，参照最新版临床实践指南或相关技术规范^[18]进行处置。

6.2 禁忌

根据护肝片的组方配伍，护肝片的禁忌症包括：

- 1) 对本药物及成分过敏者。（共识建议）
- 2) 中医辨证属于脾胃虚寒、脾肾阳虚、水湿泛滥者。（共识建议）

6.3 注意事项

肝细胞轻、中度损伤，转氨酶轻、中度异常，可单独使用护肝片；转氨酶高于正常值上限 5 倍，T-BiL $\geq$ 51 μ mol/L 或持续增高者，建议护肝片联合其他药物治疗。（共识建议）

7 利益冲突声明

7.1 资助情况

本共识受中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助（No.Z0465）。

7.2 利益冲突情况

本共识30名专家及工作组秘书在参加项目工作前均实名签署了“利益冲突声明书”，填好的所有声明表扫描件提交共识归口单位统一存档。在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。

附录 A

(资料性附录)

护肝片的研究资料

A.1 中医理论基础

护肝片由柴胡、茵陈、板蓝根、五味子、猪胆粉、绿豆有效成分精制而成。其中柴胡：归肝、胆两经，善条达肝气，疏肝解郁，为君药；茵陈：入肝、胆、脾经，味苦、辛，性微寒；是清利肝胆脾胃湿热要药，具有清利湿热，利胆退黄之功。猪胆粉：清热解毒，刺激胆汁分泌，增加肠蠕动而助消化。临床报道其对传染性肝炎的症状改善，黄疸消退，肝肿大及肝功能恢复均有效。茵陈、猪胆粉共为臣药；板蓝根具有清热解毒之效；绿豆性味甘寒，清热解毒，利水祛湿。五味子味酸甘，药性理论认为酸味收敛以缓肝，酸甘化阴生津以补肝，现代药理学研究显示其为特异性降解血清转氨酶药物。板蓝根、绿豆、五味子共奏清热解毒、敛阴、降酶之功效，同为佐药^[19]。护肝片组方简洁，配伍精良。

A.2 药学研究

A.2.1 物质基础

护肝片共鉴定出 85 个化合物，主要含有来自柴胡成份的柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B2、柴胡皂苷 D、柴胡皂苷 S、柴胡皂苷 C、滨蒿内酯、芦丁、槲皮素、绿原酸、茛菪亭等；来自茵陈成分的牡荆素、异鼠李素-3-O-葡萄糖、橙皮苷等；来自五味子成分的五味子酯甲、五味子甲素、五味子丙素、五味子醇甲、五味子乙素、五味子酚、五味子酯乙等；来自绿豆的芦丁、牡荆素、异鼠李素-3-O-葡萄糖等；来自板蓝根成分的亚油酸、精氨酸、3-羟苯基喹唑酮等；来自猪胆粉成份的鹅去氧胆酸、猪胆酸、牛磺脱氧胆酸等，共 85 个主要药效成分^[20]。

现代药理学研究表明，柴胡具有促进肝脏蛋白的同化，增加肝糖原，改善高脂血症和脂肪肝等作用。柴胡皂苷有直接保护细胞膜和稳定肝细胞器膜作用，低浓度时对细胞增殖有促进作用，可能有促进肝细胞再生作用。柴胡皂苷、柴胡醇能使 ALT、AST 降低，减轻肝细胞损伤，促进肝细胞恢复正常，临床研究表明其降酶速度快，作用强，具有良好的保肝护肝作用。茵陈能明显对抗 CCl₄ 的损伤，使肝细胞活性提高、ALT 含量下降，而有保肝作用；茵陈蒿的醇提取物对肝细胞损害具有显著的抑制效应。板蓝根含有多糖，能降低实验动物的血清胆固醇和甘油三酯的含量，有抗氧化护肝作用。为急性肝炎常用药，能较快消除症状，促进肝功能恢复。五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素均具有显著降低 ALT 的作用；能明显促进 14C-苯丙氨酸掺入肝脏蛋白质，并增加肝细胞微粒体细胞色素 P-450 及蛋白质含量，并对药酶有诱导作用，从而发挥抗肝损伤作用^[21]。

A.2.2 质量控制

护肝片建立了从药材的种子、种植、采收、加工到护肝片半成品、成品的生产全过程标准化。通过引进现代精良生产装备，逐步实现生产线的自动化、智能化和信息化，保证护肝片产品质量的稳定性和一致性。护肝片制剂工艺先进，采用专利技术(ZL2007 1 0158497. X)，执行标准为《中国药典》2015 年版一部。通过标准化作业指导书规范操作，保证产品生产、检验数据可靠、精准，实现生产检验专业化。目前已建立护肝片 HPLC 指纹图谱结合多成分含量测定的护肝片整体质量控制体系，实现全生产过程中有效成分的“点点一致、段段

一致、批批一致”，每一批次成品与标准图谱的相似度均在 95%以上，质量均一可控^[22,23]。2018 年护肝片进入国家中药标准化项目，已经实现护肝片原材料种植基地化、原材料及成品的检测指纹图谱化，使护肝片从药材种植到成药生产成为国家标准化流程。

A.3 药理药效

A.3.1 药理结论

现代药理学研究显示，护肝片对于降低转氨酶、修复受损肝细胞等药理作用主要通过以下几方面进行调控：

① 保护线粒体、降低 ALT 作用 护肝片降低 CCL₄ 肝损伤大鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的作用特点及内在机制。量效试验结果表明，护肝片 150g/kg 为最小有效量；2400g/kg 为最大有效量。时效试验结果表明，护肝片给药 3 天为起效时间；给药 9 天达到最大药效。机制试验结果显示，护肝片组能显著降低 CCL₄ 肝损伤大鼠血清 ALT 水平，升高肝组织 ALT 水平，升高肝细胞线粒体膜电位，降低肝细胞内游离钙离子浓度。研究结论：护肝片高、中、低剂量组均具有降低 CCL₄ 诱导肝损伤模型大鼠血清 ALT 活性的作用，并确定了量效及时效关系。护肝片是通过保护线粒体，降低细胞内钙离子浓度，从而保护肝细胞，抑制肝细胞 ALT 的释放，进而降低模型大鼠血清 ALT 水平^[24]。

② 修复 ALT-1 mRNA 表达作用 对 Waster 大鼠模型研究护肝片对肝组织 ALT-1、ALT-2 mRNA 表达的影响研究结果显示，模型组肝组织 ALT-1 mRNA 表达通量为空白组的 0.42，药物组为 0.52。药物组 ALT-2 mRNA 表达通量为空白组的 0.47，药物组 0.48。结果表明，CCL₄ 肝损伤模型大鼠肝组织 ALT-1、ALT-2 mRNA 表达降低，护肝片使损伤肝组织的 ALT-1 mRNA 表达有所恢复^[25]。

③ 促进血清中 ALT 的代谢 护肝片对 CCL₄ 肝损伤模型大鼠血清 ALT 代谢的影响研究结果：空白组大鼠血清在 0~84h 内呈轻微上升趋势，但仍处于正常范围内；模型组及用药组大鼠血清在 0~84h 内呈下降趋势，但二者下降趋势相近。用药组 ALT 活性下降一半时间($t_{1/2}$)位于 72~84h 之间，而模型组 ALT 活性尚未降低至 50%。说明用药组 ALT 活性下降速率高于模型组。结论：护肝片能促进 CCL₄ 损伤模型大鼠血清中 ALT 的代谢^[25]。

④ 抗氧化作用 在护肝片对四氯化碳(CCl₄) 诱导的小鼠肝纤维化模型血清中超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA) 的影响研究中，与空白对照组比较，模型组小鼠血清中 HA、LN、PC III、IV-C、ALT 和 AST 水平升高($P<0.05$)，肝脏组织中 SOD 降低($P<0.05$)，MDA 水平升高($P<0.05$)，肝脏指数增加($P<0.05$)，病理检查显示肝细胞坏死并出现脂肪空泡、纤维组织增生和炎细胞浸润；与模型组比较，护肝片组小鼠血清中 HA、LN、PCIII、IV-C、ALT 和 AST 的水平降低($P<0.05$)，肝脏组织中 SOD 水平升高($P<0.05$)，MDA 水平降低($P<0.05$)，肝脏指数降低($P<0.05$)，病理检查显示肝脏组织中无炎性细胞浸润、脂肪空泡和纤维组织沉积。表明护肝片可以降低肝纤维化小鼠肝组织中 MDA 的含量，提高 SOD 含量，实现对纤维化肝脏的保护作用^[26]。

⑤ 抑制肝星状细胞的活化与增殖及转化生长因子- β 1 及其受体表达。研究采用 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化模型，结果显示，模型复制 8 周和 13 周，模型组的肝损伤及其纤维化分级均明显高于正常组($P<0.01$)，护肝片组的肝损伤及其纤维化分级均轻于模型组。同时，模型复制 8 周和 13 周，模型组活化的 HSC（即 α -SMA 阳性细胞）数量较正常组明显增多、TGF- β 1 及 T β R I 蛋白的表达较正常组明显增强($P<0.01$)；护肝片显著抑制 8、13 周纤维化肝组织 HSC 的活化与增殖和 TGF- β 1 及 T β R I 蛋白的表达($P<0.01$)。结论：抑制 HSC 的活化与增殖和 TGF- β 1 及 T β R I 的表达可能是护肝片抗肝纤维化作用的靶点之一。^[27,28]

综上所述，护肝片通过减少 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的产生，进而降低炎症反应，

减轻肝纤维化症状。护肝片具有降低肝损伤模型血清及肝组织 ALT 活性的作用，通过保护线粒体功能，进而减少损伤肝细胞细胞内钙超载现象，保护肝细胞；并能抗氧化作用，促进血清中 ALT 的代谢；抑制肝星状细胞的活化与增殖及转化生长因子- β 1 及其受体表达。从而发挥保护肝细胞，降低 ALT，抗纤维化的作用。

A.3.2 药效结论

护肝片口服给药，高、中、低剂量对肝损伤小鼠有明显保肝、降低转氨酶的作用，可增强免疫功能，呈一定量效关系。护肝片作用基本遵循量效关系，高、中、低剂量对各项实验指标，均有明显药理作用。药效研究证实护肝片具有治疗药物性肝损伤的作用^[25]。

A.3.3 疗效机制研究

护肝片通过抑制炎症反应和抑制静息状态肝脏星状细胞（HSC）的激活及增生从而达到治疗药物性肝损伤及抑制肝纤维化，涉及到以下四个通路^[20]。

① 核受体介导的信号转导通路 护肝片茵陈中绿原酸、6-去甲氧基茵陈色原酮、7-甲基茵陈色原酮、异鼠李素-3-O-葡萄糖、茵陈色原酮；柴胡中柴胡皂苷 B2、异鼠李素；绿豆中染料木素、橙皮苷和几味药材中共有的槲皮素、芦丁可作用于核受体转录因子，通过减少 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的产生，进而降低炎症反应，减轻肝纤维化症状。或能够抑制 HSC 的激活及增生，进而抑制肝脏纤维化的产生，或维持胆汁酸的浓度，避免胆汁酸超负荷所引发的组织损伤。

② PI3K/AKT 信号通路 猪胆粉中牛磺去氧胆酸；茵陈中绿原酸、异鼠李素-3-O-葡萄糖；柴胡中的柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B2、柴胡皂苷 D；绿豆中橙皮苷和多味药材中共有的芦丁能抑制该通路中生长因子从而抑制 HSC 的增殖和胶原合成，具有抑制肝纤维化的作用。

③ MAPK 信号通路 柴胡中柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B2、柴胡皂苷 C、柴胡皂苷 D、柴胡皂苷 S；猪胆粉中牛磺去氧胆酸；绿豆中橙皮苷；茵陈中绿原酸、异鼠李素-3-O-葡萄糖和多味药材中共有的芦丁、槲皮素可能通过 MAPK 途径调节肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、血小板源性生长因子等，减少肝星状细胞（HSC）表达 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和增殖细胞核抗原，维持其静息状态，抑制其活化、增殖，进而抑制肝脏炎症和纤维化的发生。

④ VEGF 通路 五味子中五味子醇乙、亚油酸；茵陈中 7-甲基茵陈色原酮；绿豆中橙皮苷和柴胡中柴胡皂苷 B2、柴胡皂苷 C 能抑制 VEGFR1/VEGFR2，从而抑制血管纤维化，并与 MAPK 通路相连接，减少肝星状细胞（HSC）表达 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和增殖细胞核抗原，维持其静息状态，抑制其活化、增殖，从而起到抗肝纤维化的作用。

A.4 非临床安全性研究

A.4.1 急毒研究

1993 年 1 月-1994 年 12 月，黑龙江中医学院中医药实验室进行护肝片动物急性毒性试验。最大耐受量测定证明，小鼠 3 次/d 连续灌服该药，最大耐受量为 30g/kg 提取物，约相当于临床或人用量的 357 倍。实验结果表明：护肝片临床口服安全性好^[29]。

A.4.2 长毒研究

对大鼠服用护肝片 90d 的安全性研究：将 SD 大鼠按体重随机分为低、中、高剂量组(1. 25g/(kg • bw) 、 2. 50g/(kg • bw) 和 5. 0g / (kg • bw)) 和空白对照组，分别给予不同浓度样品和蒸馏水，每日 1 次，连续 90d。实验期间观察大鼠一般状况和体重的增长、血常规、生化指标及组织器官等方面的变化。结果：试验中各组大鼠生长活动均正常。试验结束时各剂量组大鼠体重、体重增重及脏器比与对照组比较差异无显著性($P>0.05$)，各剂量组大鼠生化指标和血常规值均在正常范围内，且与对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。各组大鼠大体检查未见异常，对受检脏器做组织病理学检查，给药组与对照组无明显差别。结论护肝片未见明显毒性反应，提示临床长期服用是安全的^[30]。

参 考 文 献

- [1]中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会.肝脏炎症及其防治专家共识[J].中国实用内科杂志,2014, 34 (2): 152-162.
- [2]龚梦鹃,巫圣乾,岳 贺,等.基于血清和肝代谢组学研究护肝片的保肝作用[J].中国药房,2017,28(34):4776-4780.
- [3]龚梦鹃,巫圣乾,岳 贺,等.基于 $^1\text{H-NMR}$ 护肝片抗大鼠急性肝损伤的代谢组学研究[J].中国药理学通报,2017,33(12): 1766-1770
- [4]沈红波,周一农,郑杰,等.基于网络药理学葵花护肝片”多成分-多靶点-多通路的作用机制研究[J].中国中药杂志 2018,44(7):1464-1474.
- [5]王 永.葵花护肝片治疗药物性肝损伤的疗效观察[J].中国药物经济学,2018,11:79-81.
- [6]陈耀龙,姚亮, Norris Susan, 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J].中国循证医学杂志,2013,13(12):1401-1404.
- [7]Guyatt Gordon H., Oxman Andrew D., Kunz Regina, 等. GRADE:从证据到推荐[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(03):257-259.
- [8]Jaeschke Roman, Guyatt Gordon H., Dellinger Phil, 等. 意见不一致时的策略:应用 GRADE 网格对临床实践指南达成共识[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(07):730-733.
- [9]孟庆刚. 基于综合集成的中医药共识方法学研究 [J]. 中华中医药学刊,2018,36(03):519-524.
- [10]沈 勇. 护肝片在急慢性乙型病毒性肝炎中的应用和研究 [J]. 光明中医,2017,32(04):525-526.
- [11]徐德先.护肝片治疗慢性乙型肝炎 60 例疗效分析[J].实用肝脏病杂志,2005,(01):38-39.
- [12]张东萍,肖招英,巫爱峰,等.多烯磷脂酰胆碱联合护肝片治疗药物性肝损伤疗效观察 [J].中国药师,2014,17(09):1524-1525,1528.
- [13]官欣,陈希,罗丹.护肝片治疗药物性肝脏损害的临床研究 [J].北方药学,2016,(9):137-138.
- [14]朱小玉,于东,孟志刚,等.护肝片治疗非酒精性脂肪肝 42 例临床观察[J].北京医学,2006,(08):489-490.
- [15]傅金满.护肝片治疗脂肪肝伴肝功能异常临床疗效观察[J].中华中医药杂志, 2005,20(10):590-591.
- [16]王秀芳.拉米夫定联合护肝片对老年肝硬化患者肝功能、免疫功能及血清细胞 TIMP-1、ICAM-1、TGF- β 1、MMP-1 的影响[J].中国老年性杂志,2018,38 (3):602-604.
- [17]中华医学会传染病学分会与寄生虫病学分会,肝病学会联合修订.病毒性肝炎防止方案[J].肝脏,2000,5(4):257-263.
- [18] 中华中医药学会.中药上市后安全性医院集中监测技术规范[S].北京: 2017
- [19] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2002.
- [20] 高晓燕.护肝片对阿托伐他汀致药源性肝损伤保护作用机制结题报告[R].北京: 2018
- [21] 侯家玉,方泰惠.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2007.
- [22] 朱翔,韩立炜,马伟辰,等.护肝片 HPLC 特征指纹图谱的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17 (14):56-59.
- [23] 全红, 蔺莉莉, 张洪君, 等.新工艺护肝片的质量标准[J].中国药师, 2010; 13 (5):660-662.
- [24] 杨琳,梁雪琰,赵洪海,等.护肝片降低 CCL4 肝损伤模型大鼠丙氨酸氨基转移酶作用及其机制.中医药信息,2014,31 (3): 114-117.

- [25] 梁雪琰.基于 CCL4 肝损伤大鼠模型的护肝片降 ALT 作用机制研究[D].黑龙江中医药大学,2012.6
- [26] 白剑,肖漓,韩永,等.护肝片对小鼠肝纤维化模型中 SOD 和 MDA 的影响.实用药物与临床,2015,18(8):906-909.
- [27] 吴义春,吴强,杨雁,等.HSC 的活化、增殖与 TGF- β 1 及其 I 型受体在中晚期纤维化肝组织中的改变及护肝片对其的影响[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2007,2(1):80-86.
- [28] 吴义春,吴强,杨雁,等.肝组织中 NF- κ B、TGF- β 1 及其 I 型受体 mRNA 和 HSC 在肝纤维化中的改变及护肝片对其的影响[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2011,20(3):212-219.
- [29] 黑龙江中医学院.护肝片动物急性毒性试验报告[R].哈尔滨:1994
- [30] 黑龙江中医学院.护肝片动物长期毒性试验报告[R].哈尔滨:1994