



专 家 共 识

GS/CACM×××-201×

鳖甲煎丸治疗肝纤维化临床应用 专家共识

Expert Consensus on Use of Biejiajian Wan for Patients With Liver
Fibrosis in Clinical Practice

（稿件类型：公示稿）

——（本稿完成时间：2019 年 10 月）

201×-××-××发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

目次

- 前言..... I
- 引言..... II
- 鳖甲煎丸治疗肝纤维化临床应用专家共识..... 1
- 1 共识推荐意见/共识建议概要表 1
- 2 范围..... 2
- 3 药物基本信息..... 2
 - 3.1 药物组成..... 2
 - 3.2 功能主治..... 2
 - 3.3 政策准入情况..... 2
- 4 临床问题清单..... 3
- 5 疾病诊断..... 3
 - 5.1 中医诊断..... 3
 - 5.2 西医诊断..... 3
 - 5.3 诊断要点..... 3
- 6 临床应用建议..... 4
 - 6.1 适应症..... 4
 - 6.2 用法用量..... 5
 - 6.3 疗程..... 5
- 7 安全性..... 5
 - 7.1 不良反应..... 5
 - 7.2 禁忌..... 5
 - 7.3 注意事项..... 5
- 8 利益冲突说明..... 6
 - 8.1 资助情况..... 6
 - 8.2 利益冲突情况..... 6
- 9 补充说明..... 6
- 附录 A..... 7
 - A.1 中医基础理论 7
 - A.1.1 证治机理 7
 - A.1.2 方解 7
 - A.1.3 配伍特点 7
 - A.1.4 制方特点 8

A.2 药学研究	8
A.3 药理研究	8
A.3.1 抗肝纤维化的作用	8
A.3.2 改善肝功能的作用	9
A.4 非临床安全性研究	9
A.4.1 长期毒理实验	9
A.4.2 急性毒理实验	9
附录 B.....	11
B.1 不良反应数据资料表.....	11
参考文献.....	17

— — — — —

前言

鳖甲煎丸治疗肝纤维化临床应用专家共识（简称“共识”）按照 GB/TB1.1-2009《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》制定的规则起草。

共识由湖北省中医院起草。

共识由中华中医药学会归口。

共识起草单位：湖北省中医院、上海中医药大学附属曙光医院、首都医科大学附属北京佑安医院。

共识主要起草人：李晓东、李丽。

共识专家组（按姓氏笔画排名）：

临床专家

丁诗正 王灵台 王融冰 尹燕耀 卢秉久 邢卉春 过建春 刘华宝 刘黎明
池晓玲 李 勇 李 筠 李秀惠 李晓东 杨东亮 肖明中 吴 哲 吴辉坤
金清明 周大桥 胡建华 姜锦林 贾建伟 黄育华 盛国光 常占杰 程时德
程良斌 雷 陵 谭正玉

方法学专家

王 忠

药学专家

周祯祥

本共识工作组（按姓氏笔画排名）：

李亚敏 李 兵 李 丽 李恒飞 刘 平 陈 训 陈 琴 杨纯妮 徐 健
鄢灯莹

引言

肝纤维化（hepatic fibrosis, HF）是由于多种损伤因素长期作用于肝脏，使肝窦内肝星状细胞活化（hepatic stellate cell, HSC），引起肝组织内细胞外基质（extracellular matrix, ECM）过度沉积所致，见于不同病因所致的慢性肝脏疾病中，是进展为肝硬化的必经之路，严重影响患者健康与生命^[2]。在我国，慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎是肝纤维化的常见病因，肝纤维化进展为肝硬化后，常出现肝功能衰竭、门静脉高压等并发症，死亡率高^[6]，同时，患者病情反复发作、劳动力丧失及频繁住院给患者及其家庭带来极大的社会经济及精神负担^{[7][8]}。因此，阻断并逆转肝纤维化，延缓肝硬化进展，降低死亡率，减轻患者经济负担，已然成为国内外研究热点之一，更是国家卫生管理部门密切关注的重要问题。

中医药阻断并逆转肝纤维化的治疗优势备受关注^[11]。鳖甲煎丸临床应用有近两千年历史，组方严谨，疗效确切，目前此方的现代研究已有许多阶段性成果^[13]。临床上鳖甲煎丸通过改善患者腹中气聚、攻窜胀痛或胁痛如刺、痛处不移，胁下痞块，腹部包块胀、满、痛等症，常用于治疗疟疾或其他病因引起的肝脾肿大、肝纤维化^[12]。因其临床疗效明显，药价低廉，副作用少，受众范围广泛^[14]，现已成为肝纤维化^[15]、肝硬化^[16]疾病诊疗共识的推荐用药。

然而鳖甲煎丸药品说明书描述过于简单，缺少对药物有效性及安全性的具体说明，同时，在已发布的指南、诊疗共识中对其临床使用的描述各执一词，对临床实际应用的指导意义不足。故本共识目的即明确鳖甲煎丸的适应症定位为肝纤维化，指导三级、二级医院的临床医生运用本药治疗各种肝病导致的肝纤维化（包括病毒性肝炎后肝纤维化、非酒精性脂肪性肝纤维化），使肝纤维化患者受益。

本共识的制定遵循了中华中医药学会标准化委员会的编制流程，组建专家组、工作组，并设置专职秘书，通过两轮专家调研确定临床问题，由统计学专家检索相关文献并采用GRADE 评价体系判断证据级别（等级：高级-A，中级-B，低级-C，极低级-D），最后由专家组采用名义组法形成共识推荐意见，无证据的形成共识建议。

鳖甲煎丸治疗肝纤维化临床应用专家共识

共识推荐意见/共识建议概要表

本共识达成 9 条推荐意见和 7 条共识建议，具体见表 1 和表 2：

表 1 共识推荐意见概要表

共识条目	证据质量	推荐强度
1、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗具有改善肝功能（ALT、AST、 γ -GT、ALB、TB、DB、A/G）作用	针对 AST 为 B 级； 针对 ALT 为 C 级； 针对 TBIL 为 C 级； 针对 ALB 为 C 级；	弱推荐
2、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗具有改善血清肝纤指标（HA、PC-III、LN、IV-C）的作用	针对 HA 为 C 级； 针对 PC-III 为 D 级； 针对 LN 为 C 级； 针对 IV-C 为 D 级；	强推荐
3、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗能够改善脾脏厚度	D 级	强推荐
4、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗能够改善脾静脉内径	D 级	弱推荐
5、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗能够改善门静脉直径	D 级	弱推荐
6、鳖甲煎丸联合核苷（酸）类（如恩替卡韦等）治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化可改善肝脏弹性硬度值	D 级	强推荐
7、鳖甲煎丸联合核苷（酸）类（如恩替卡韦等）治疗慢性乙型肝炎后肝纤维化可提高临床总有效率	C 级	强推荐
8、鳖甲煎丸用于治疗非酒精性脂肪性肝纤维化能够改善肝功能指标（ALT、AST、 γ -GT）	D 级	弱推荐
9、鳖甲煎丸用于治疗非酒精性脂肪性肝纤维化能够改善肝纤指标（HA，LN，PC-III、IV-Col）	D 级	弱推荐

表 2 共识建议概要表

共识条目	建议强度
1、鳖甲煎丸能够治疗的中医疾病为癥瘕、积聚	建议
2、鳖甲煎丸按活血祛瘀，软坚散结论治肝纤维化疗效更好	建议
3、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗能够改善胁痛如刺、痛处不移，肋下痞块，腹部包块胀、满、痛等症	建议

4、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗能够改善乏力、纳差、上腹部不适、腹中气聚、攻窜胀痛等症	建议
5、鳖甲煎丸用于肝纤维化治疗能够改善肝脾肿大	建议
6、鳖甲煎丸在治疗肝纤维化时会出现可能的不良反应（如腹泻、口苦、胃肠道反应、药疹等）	建议
7、鳖甲煎丸在治疗肝纤维化时最佳用药方案是 3g/次，3 次/日，最佳用药疗程为 6 个月。	建议

2 范围

本共识推荐了鳖甲煎丸在治疗肝纤维化（包括病毒性肝炎后肝纤维化、非酒精性脂肪性肝纤维化）的用法、用量、疗程、疗效、治则治法及安全性等问题。

本共识主要面向从事肝病诊疗的三级、二级医院的临床医生在使用鳖甲煎丸治疗肝纤维化时使用。

3 药物基本信息

3.1 药物组成

鳖甲胶 18g，射干 30g，黄芩 30g，柴胡 60g，鼠妇虫 30g，干姜 30g，大黄 30g，白芍（炒） 50g，桂枝 30g，葶苈子 10g，石韦 30g，姜厚朴 30g，牡丹皮 50g，瞿麦 20g，凌霄花 20g，姜半夏 10g，党参 10g，土鳖虫（炒）50g，阿胶 30g，蜂房（炒）40g，硝石（精制）120g，蜣螂 60g，桃仁 20g。

以上二十三味，除硝石、鳖甲胶、阿胶外，其余二十味酌予碎断，加黄酒 600g 拌匀，加盖封闭，隔水炖至酒尽药熟，干燥，与硝石等三味混合粉碎成细粉，过筛，混匀。每 100g 粉末加炼蜜 45~55g 与适量的水，泛丸，干燥^[46]。

3.2 功能主治

鳖甲煎丸功以活血化瘀，软坚散结，用于胁下癥块^[46]。《金匱要略心典》^[47]云：“是方活血行气，祛湿消痰，软坚消癥。用于疟母，癥瘕，消癥瘕，化疟母”；1963 年版《中国药典》^[48]记载其主治为癥瘕疟母，久疟不止及三日疟；1977 年版《中国药典》^[49]记载其功能主治为活血化瘀，软坚散结，用于腹部肿块，肝脾肿大。

3.3 政策准入情况

鳖甲煎丸于 2005 年、2009 年、2017 年连续三次被纳入国家医保目录，于 2018 年被纳

入国家基本用药目录，且收录于 1985 年版《中国药典》之中。

4 临床问题清单

本共识主要回答 8 个临床问题，具体见表 3：

表 3 本共识回答的临床问题

序号	临床问题
1	鳖甲煎丸可以用于肝纤维化治疗
2	鳖甲煎丸在治疗肝纤维化时具有改善肝脏弹性硬度的作用
3	鳖甲煎丸在治疗肝纤维化时具有改善脾大的作用
4	鳖甲煎丸在治疗血吸虫病肝纤维化时具有改善脾肿大的作用
5	鳖甲煎丸主治的中医疾病是癥瘕积聚
6	鳖甲煎丸在治疗肝纤维化时可以改善临床症状
7	鳖甲煎丸临床应用的不良反应（如消化道反应、腹胀腹痛、呕吐等）
8	鳖甲煎丸治疗肝纤维化、癥瘕积聚的用药剂量为 3g/次，3 次/日，用药疗程不低于 6 个月

5 疾病诊断

5.1 中医诊断

中医诊断：积聚^[19]；TCD 编码：BNG040。在《诸病源候论》中，“积”与“癥”，“聚”与“瘕”颇相似，张景岳云：“癥瘕之病，即积聚之别名”，即癥瘕乃积聚别，故以本共识中以积聚作为主要诊断。在积聚病中，鳖甲煎丸所适用的证型包括气滞血阻证（积证）、瘀血内结证（积证）、正虚瘀结证（积证）、以及肝气郁结证（聚证），其诊断参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[17] 积聚病的诊断标准。

5.2 西医诊断

西医诊断：肝纤维化（包括病毒性肝炎后肝纤维化^[20]、非酒精性脂肪性肝纤维化^[21]）；ICD-11 编码：K74.001。其诊断标准参照 2010 年《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[18]、2017 年《肝纤维化中西医结合诊疗共识意见》^[15]。

5.3 诊断要点

根据证素证型分析，主要为气滞血瘀证，

西医临床表现：肝纤维化没有特殊临床症状，主要表现为疲乏无力、食欲减退等，B 超、CT 或肝脏弹性硬度检测（如 Fibroscan 等）等测定可以提供诊断。

中医临床表现：可见胸胁胀闷，走窜疼痛，急躁易怒，胁下痞块，刺痛拒按，妇女可见

月经闭止，或痛经，经色紫暗有块，舌质紫暗或见瘀斑，脉涩等症。

治疗原则：活血祛瘀，软坚散结^[22-24]（共识建议）。

6 临床应用建议

6.1 适应症

6.1.1 症状体征

鳖甲煎丸能够改善患者：1）胁痛如刺、痛处不移，胁下痞块，腹部包块胀、满、痛^[25-26]；2）乏力、纳差、上腹部不适、腹中气聚、攻窜胀痛^[27]；3）肝脾肿大^[28]（共识建议）。

6.1.2 肝炎后肝纤维化

6.1.2.1 鳖甲煎丸治疗肝炎后肝纤维化患者，能够发挥保护肝脏、降低丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）和总胆红素（TBIL），提高血清白蛋白（ALB）的作用^[20]（证据级别：针对 AST 为 B，针对 ALT 为 C，针对 TBIL 为 C，针对 ALB 为 D；共识推荐意见：弱推荐）；

6.1.2.2 鳖甲煎丸治疗肝炎后肝纤维化患者，能够发挥降低血清肝纤维化指标（HA、PC-III、LN、IV-C）的作用^[29-30]（证据级别：针对 HA 为 C，针对 PC-III 为 D，针对 LN 为 C，针对 IV-C 为 D；共识推荐意见：强推荐）；

6.1.2.3 鳖甲煎丸治疗肝炎后肝纤维化患者，能够发挥降低脾脏厚度的作用^[26]（证据级别：D；共识推荐意见：强推荐）；虽证据支撑较弱，专家提出鳖甲煎丸能够改善血吸虫性肝病患者的肝脾肿大。

6.1.2.4 鳖甲煎丸治疗肝炎后肝纤维化患者，能够改善脾静脉内径^[31]（证据级别：D；共识推荐意见：弱推荐）；

6.1.2.5 鳖甲煎丸治疗肝炎后肝纤维化患者，能够改善门静脉内径^[32]（证据级别：D；共识推荐意见：弱推荐）。

6.1.2.6 鳖甲煎丸联合核苷（酸）类（如恩替卡韦等）药物治疗治疗肝炎后肝纤维化患者，可改善患者肝脏弹性硬度值^{[33][36]}（证据级别：D；共识推荐意见：强推荐）；

6.1.2.7 鳖甲煎丸联合核苷（酸）类（如恩替卡韦等）药物治疗治疗肝炎后肝纤维化患者，可提高临床总有效率（包括肝功能指标 ALT、AST、TBIL、ALB 好转、肝纤维化指标 HA、PC-III、LN、IV-C 降低以及临床症状及体征的改善或消失）^[30]（证据级别：C；共识推荐意见：强推荐）。

6.1.3 非酒精性脂肪性肝病肝纤维化

6.1.3.1 鳖甲煎丸治疗非酒精性脂肪性肝纤维化患者，能够发挥保护肝脏、降低丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）和 γ -谷氨酰转肽酶（ γ -GT）作用^[37]（证据级别：D；共识推荐意见：弱推荐）；

6.1.3.2 鳖甲煎丸治疗非酒精性脂肪性肝纤维化患者，能够发挥改善血清肝纤维化指标（HA，LN，PC-III、IV-Col）的作用^[21]（证据级别：D；共识推荐意见：弱推荐）；

6.2 用法用量

鳖甲煎丸治疗肝纤维化的推荐用药剂量是 3g/次，3 次/日^{[38]-[39]}（共识建议）。

6.3 疗程

鳖甲煎丸治疗肝纤维化的用药疗程为 6 个月^[40]。6 个月为一疗程。根据病情，可进行后续疗程。（共识建议）

7 安全性

7.1 不良反应

本共识起草期间收集国家食品药品监督管理局（CFDA）不良反应监测中心 2015-2017 年间鳖甲煎丸不良反应的数据资料，对其所有不良反应进行了统计（见附录 B.5），除个别患者因严重药物过敏出现颈部水肿并疼痛的不良反应外，其他可能的轻度不良反应症状（包括腹泻、口苦^[40]、胃肠道反应^[41]、药疹等^[42]等）较轻，所有不良反应均在停药后痊愈或缓解。（共识建议）。

7.2 禁忌

根据前期调研结果归纳目前临床医师使用鳖甲煎丸的临床经验，本共识总结鳖甲煎丸的禁忌证包括：1）对本产品任何成分过敏或有严重不良反应者；2）各种原因的消化道出血或内镜下治疗术后有出血风险者；3）肝肾功能衰竭者^{[43][45]}；4）妊娠和哺乳期妇女；5）合并肝豆状核变性的患者慎用。

7.3 注意事项

鳖甲煎丸使用大量虫类药物攻伐破血逐瘀，建议餐后温水送服。

8 利益冲突说明

8.1 资助情况

鳖甲煎丸治疗肝纤维化临床应用专家共识制定全过程经费由国药集团中联药业有限公司资助。

8.2 利益冲突情况

收集利益声明 36 份，利益声明表均实名制填写，扫描件提交共识归口单位存档。

在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突；企业人员主要负责组织、服务等事务性工作，不参与任何共识决策工作。

9 补充说明

关于其他病因所致的肝纤维化本共识并未涉及，在适应病种基础上可继续深入研究，可为修改共识提供依据。

附录 A

（资料性附录）

基础研究材料

A.1 中医基础理论

鳖甲煎丸一方出自张仲景中医经典《金匮要略·疟病脉证并治第四》，原文曰：“病疟，以一月日发，当以十五日愈；设不瘥，当月尽解；如其不差，常云何？师曰：此结癥瘕，名曰疟母，急治之，宜鳖甲煎丸。”

A.1.1 证治机理

本方原治疟母。“疟母者，病疟不瘥，结为癥瘕是也”^[50]。疟母之成，每因疟疾久距少阳，深入经隧，以致气机运行不利，营血滞涩而为瘀，津液不布而成痰。疟病迁延日久，反复发作，致正气渐衰，无力抗邪，“其邪必假血依痰，结为癥瘕，僻处胁下”^[47]，而成痼疾。所谓癥瘕，是指腹腔内结聚成块的一类疾病，可见于腹腔内肿瘤和炎性包块等疾病^[51]。所谓疟母，是指癥瘕结于胁下者，类似于今之肝脾肿大。无论癥瘕或疟母，属于慢性、渐进性疾病，气血痰湿瘀虚，相兼夹杂，搏结成块，积聚腹中，结而不散是其主要病理机制。活血行气，祛湿消痰，软坚消癥是其基本治疗大法。

A.1.2 方解

是方以消癥称著。方中鳖甲味咸，“善能攻坚，又不损气，阴阳上下有痞滞不除者，皆宜用之”^[52]，以“治心腹癥瘕坚积尤效”^[53]。硝石、大黄、鼠妇虫、土鳖虫、蜂房、蜣螂、桃仁、凌霄花活血行滞、逐瘀消癥；半夏、射干燥湿化痰，石韦、瞿麦、葶苈子利水渗湿；柴胡、厚朴行气解郁，调畅气机，使气行则血行，气行则痰湿流通。诸药合用，针对血瘀、痰凝、湿阻、气滞奏效，能增强君药的消癥之力，俱为臣药。因痰湿、气血得热则行，故用桂枝、干姜以温通经脉，使痰瘀得温而行之。邪居少阳，其气必郁，郁则相火内聚而为热。瘀血久羁，血因邪聚则热。故用黄芩以清泄胆热，牡丹皮凉血行瘀。疟疾日久可致正气日衰，攻坚消癥之品又易伤正气，故用党参、阿胶、白芍以补益气血，扶正以固本。以上均为佐药。“方中寒热并用，攻补兼施，化痰行血，无所不备”^[54]。证诸临床，本方不独治疟母，也常用治腹中癥瘕^[55]。

A.1.3 配伍特点

气血并调、寒热并用、痰瘀并治、攻补兼施。

A.1.4 制方特点

一是组方以大。《素问》曰：“君一臣三佐九，制之大也”。本方由 23 味药物组成，为仲景《伤寒杂病论》之第一大方。旨在适应复杂的病情。二是制方以峻。重证非峻猛之药无以为功。本方以活血化瘀药物为主，大量使用虫类药物，力峻性猛，搜经剔络，攻积驱邪，顿挫病势。三是用之以缓。“丸者，缓也。不能速去之，其用药之舒缓而治之之意也”^[56]。本方以丸剂缓图，峻药缓攻。虽“行气逐血之药颇多，而不嫌其峻”^[47]。

A.2 药学研究

鳖甲煎丸原标准收录于《中华人民共和国药典》1985 年版一部，其中有简单的显微鉴别以及理化鉴别，但是并无其含量测定。有研究按照 2010~2011 年度国家药品标准提高工作（中药）的要求，对鳖甲煎丸中两种成分黄芩苷和芍药苷的含量进行了测定，提出黄芩苷、芍药苷这两种活性成分含量的测定，能够有效控制鳖甲煎丸的质量^[57]。还有研究通过对黄芩苷、芍药苷、丹皮酚的含量进行测定，以此全面控制鳖甲煎丸与药效相关物质基础成分及组分的质量控制，为其应用和质量标准控制提供了依据和参考^[58]。在鳖甲煎丸的物质成分中，值得注意的是在本品处方中含有硝石、鼠妇虫、土鳖虫、蜣螂、蜂房等药材，是成药中重金属及有害物质的主要来源，有研究通过对鳖甲煎丸诚邀中重金属元素进行分析，发现铅、镉、铜等重金属含量均未超过 2010 年版《中国药典》中药材控制标准^[59]，但由于本处方中虫类药物居多，仍需生产企业在源头及流程工艺方面谨慎控制。

由此可见，现阶段鳖甲煎丸的物质基础以黄芩苷、芍药苷以及丹皮酚为主，其物质基础基本清晰，质量基本均一可控。

A.3 药理研究

A.3.1 抗肝纤维化的作用

晏菊姣等^[60]应用血瘀、大鼠纤维化肝胶原蛋白和尿羟脯氨酸排泄量等药理模型，发现鳖甲煎丸具有促羊红细胞与自身血块的吸收、促进胶原纤维降解的作用，以基础药理实验证实鳖甲煎丸能够促进胶原纤维降解，确有活血化瘀、软坚散结作用，为临床用药提供了可靠的理论依据。

当前有研究者对于其详细作用机制进行了多项研究。贺松其等^[62]研究发现，鳖甲煎丸能够通过抑制肝纤维组织 TGF- β 1 的表达，进而抑制静止的肝脏星状细胞转变为活化的肌成纤维细胞，抑制细胞外基质的合成，最终阻断肝纤维化的进程。谢世平等^[63]应用免疫性肝纤维化模型大鼠研究后发现，鳖甲煎丸可以通过抑制 TGF- β 1、PDGF-BB、bFGF 细胞因子的表达来减少胶原纤维的合成，从而起到防治肝纤维化的作用。刘翔等^[64]以多剂量鳖甲煎丸干

预刀豆素 A (ConA) 反复诱导的小鼠肝炎所致的肝纤维化模型小鼠, 发现鳖甲煎丸能够降低血清炎性细胞因子的水平, 尤以 $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{IFN-}\gamma$ 明显, 从而达到抗纤维化的作用。周炳颖等^[65]以鳖甲煎丸对脂肪性肝纤维化大鼠进行药物干预, 发现鳖甲煎丸能够显著抑制肝纤维化组织中 TIMP-1 的高表达, 相应提高 MMP 的活性, 促进 ECM 的降解, 从而实现对肝纤维化的防治作用。陈冠新等^[66]以鳖甲煎丸对四氯化碳 (CCl₄) 致肝纤维化的大鼠进行药物干预, 发现能够鳖甲煎丸抑制 p65 的表达, 从而阻断 NF-KB 信号通路, 减少其下游靶基因 TIMP-1、TGF- β 1 的合成, 上调 MMP-2、MMP-9 的表达, 从而加快细胞外基质的降解, 从而延缓肝纤维化进程。文彬等^[67]采用复合因素肝纤维化大鼠模型, 发现鳖甲煎丸能够抑制模型大鼠肝组织瘦素及瘦素受体的表达, 有效减轻模型大鼠肝纤维化的病理程度。李风华等^[68]通过以鳖甲煎丸对四氯化碳造模方法建立的肝纤维化大鼠模型进行干预, 发现鳖甲煎丸能够明显降低大鼠 CTGF、TIMP-1 水平, 促进细胞外基质降解, 是可能的鳖甲煎丸改善肝纤维化的机制之一。

综上所述, 鳖甲煎丸可能通过降低血清炎性细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{IFN-}\gamma$ 水平、抑制肝纤维化组织中 TIMP-1、p65 和 CTGF 的高表达, 或抑制肝组织中瘦素及瘦素受体的表达从而抑制肝内胶原的沉积^{[71][71]}, 改善胶原纤维的增生^[63], 减少血清 HA、LN、PCIII、IV-C 含量^[61], 改善肝内血液循环^[70], 具有多靶点、多通路的综合抗肝纤维化的药理作用^[72]。

A.3.2 改善肝功能的作用

鳖甲煎丸能降低血清 ALT、AST 水平, 减轻肝脏炎症^[72], 减少肝细胞坏死减少^[74], 促进白蛋白合成和肝细胞再生^[61]。

A.4 非临床安全性研究

A.4.1 长期毒理实验

为探讨鳖甲煎丸长期服用安全性, 观察其毒性反应的靶器官及其损害的可逆性, 有研究对鳖甲煎丸进行了长期毒性实验研究, 以低、高剂量鳖甲煎丸药液 (相当于生药 5, 10 g/kg) 和纯化水 2ml, 对随机分组的 SD 大鼠连续给予 6 个月, 结果显示鳖甲煎丸对大鼠血常规、血液生化学指标无明显影响, 对脏器的长期毒性低, 未发现毒性靶器官, 长期服用安全^[75]。

A.4.2 急性毒理实验

鳖甲煎丸在小鼠中一日一次性以最大浓度和最大体积 (剂量为 10g/Kg) 灌胃给药后, 动物食欲下降, 活动下降; 24h 后恢复正常, 连续观察 14 天, 动物未见死亡, 此剂量相当于成人一次剂量的 35 倍以上, 可见本品毒性较低。

鳖甲煎丸在小鼠中一日三次以最高浓度和最大体积 (一日总剂量为 30 g/Kg) 灌胃给药

后动物食欲下降，活动下降，便黑、便干；于停药后 24h 后恢复正常，连续观察 14 天，动物未见死亡，小鼠一日内总剂量为 30 g/Kg 时，相当于成人一日剂量的 35 倍以上，可见本品的毒性较低，成人在临床上一次 3g，一日三次用药总剂量是 12g 是较安全的^[78]。

附录 B
(规范性附录)
不良反应数据资料

B.1 不良反应数据资料表

首次/ 跟踪 报告	严 重 程度	姓名	性别	出生日期	原 患 疾病	生 产 厂家	用 法 用量	用药开始 时间	用药终止 时间	用 药 原因	不良反 应名称	不良反 应发生时间	不良反应过程描述	停 药 后 结 果	不良 反 应 结 果
首 次 报告	一般	/	女	1991-10-23	淋 巴 结炎	武 汉 中 联 药 业 集 团 股 份 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/ 日	2015-02-25	2015-02-27	* 活 血 化 瘀, 软 坚 散 结	头 痛 (一 般); 恶 心 (一 般)	2015-02-25	患者因“淋巴结炎”于2015年2月25日上午开始口服石黄抗菌胶囊4粒/次,一日3次,鳖甲煎丸3g/次,一日3次,上午服药后未觉不适,下午服用药物约半小时后出现头痛、恶心等症状,当晚再次口服药物,26日服药后仍有头痛、恶心想,故27日停药药物,之后不适症状逐渐减轻,至28日,患者再未诉头痛、恶心。	停 药 后 痊 愈	痊 愈

首 次 报告	一般	/	女	1960-09-19	慢 性 活 动 性 乙 型 肝 炎	武 汉 中 联 药 业 集 团 股 份 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/ 日	2015-09-13	2015-09-19	慢 性 活 动 性 乙 型 肝 炎	腹 泻	2015-09-19	患者因慢性活动性乙型肝炎就诊，2015 年 9 月 13 日医嘱给予鳖甲煎丸口服，每日 3 次，每次 3 克，患者在服用该药 7 天左右时，出现腹泻症状，咨询医生，立即停用该药观察，1 天后腹泻症状好转	停 药 后 好 转	好 转
首 次 报告	一般	/	男	1987-12-01	自 行 摔 伤	武 汉 中 联 药 业 集 团 股 份 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/ 日	2015-10-26	2015-10-26	自 行 摔 伤	胃 胀	2015-10-26	患者因自行摔伤就诊，2015 年 10 月 26 日嘱鳖甲煎丸 3g，口服，每日三次，服药半小时后，患者主诉胃胀不适，嘱立即停药，未予特殊处理，次日缓解。	停 药 后 好 转	好 转
首 次 报告	一般	/	女	1970-11-02	乳 腺 增 生	武 汉 中 联 药 业 集 团 股 份 有 限 公 司	口 服 3g/次 2 次/ 日	2015-10-20	2015-11-01	对 症 治 疗	多 梦 (一 般); 月 经 过 多 (一 般)	2015-10-25	用药后 5 天出现不良反应，该反应持续 11 天。患者因“乳腺小叶增生症”至我院门诊部就诊，于 2015-10-20 开始予乳癖安消成方 1.14g tid 口服、鳖甲煎丸 3g bid 口服对症治疗。2015-11-5 患者再次至我院就诊，诉用药后 5 天出现多梦，月经量增加，自行停药。停药后多	停 药 后 痊 愈	痊 愈

													梦症状消失，月经正常。采取如下治疗措施：患者自行停药。未再次用药。		
首次报告	严重	/	女	1969-04-27	腺瘤病	国药集团中联药业有限公司	口服 3g/次 2次/日	2016-04-13	2016-04-27	予活血化瘀	颈部水肿（严重）；颈部疼痛（严重）	2016-04-27	患者于4月13日开始口服鳖甲煎丸，服药二天后，自感颈部不适，连续用药14天后，自感颈部肿胀、疼痛难忍，患者自行停用该药，并来药房办理退药手续，转入住院治疗。	不详	不详
首次报告	一般	/	女	1982-07-05	乳腺增生	国药集团中联药业有限公司	口服 5g/次 2次/日	2016-07-07	2016-07-12	乳腺增生	痤疮（一般）	2016-07-09	患者因乳腺增生门诊治疗，7月7日开始服药鳖甲煎丸 5g bid po，7月9日出现背部痤疮，当时未来院就诊，患者继续在家服药至7月12日，7月14日到我处就诊诉用药期间背部出现痤疮，故建议停药并改用其他药物，嘱咐患者院外观察痤疮变化，7.15症状消失。	停药后痊愈	痊愈
首次报告	一般	/	女	1980-11-18	卵巢囊肿	国药集团中联药业有限公司	口服 3g/次 3次/日	2016-11-14	2016-11-18	卵巢囊肿	腹泻	2016-11-18	患者因卵巢囊肿就诊，2016年11月14日医嘱给予鳖甲煎丸口服，每日3次，每次3克，患者在服用该药4天左右时，出现腹泻症状，咨询医生，立即停用	停药后好转	好转

						公司							该药观察, 约 1 天后腹泻症状好转		
首 次 报告	一般	/	女	1956-12-01	慢 性 活 动 性 乙 型 肝 炎	国 药 集 团 中 联 药 业 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/ 日	2016-11-26	2016-12-01	慢 性 活 动 性 乙 型 肝 炎	腹 泻	2016-12-01	患者因慢性活动性乙型肝炎就诊, 2016 年 11 月 26 日医嘱给予鳖甲煎丸口服, 每日 3 次, 每次 3 克, 患者在服用该药 5 天左右时, 出现腹泻症状, 咨询医生, 立即停用该药观察, 约 1 天后腹泻症状好转	停 药 后 好 转	好 转
首 次 报告	一般	/	女	1972-02-23	卵 巢 囊 肿	国 药 集 团 中 联 药 业 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/ 日	2017-02-19	2017-02-23	卵 巢 囊 肿	腹 泻	2017-02-23	患者因卵巢囊肿就诊, 2017 年 2 月 19 日医嘱给予鳖甲煎丸口服, 每日 3 次, 每次 3 克, 患者在服用该药 5 天左右时, 出现腹泻症状, 咨询医生, 立即停用该药观察, 约 2 天左右腹泻症状好转	停 药 后 好 转	好 转
首 次 报告	一般	/	女	1962-10-05	血 吸 虫 性 肝 炎	国 药 集 团 中 联 药 业 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/ 日	2017-03-09	2017-03-13	配 合 用 药	头 晕; 步 态 不 稳	2017-03-11	患者服用该药后, 开始出现头晕、站立不稳, 休息并药后, 症状得以好转。	停 药 后 好 转	好 转
首 次	一般	/	男	1946-05-2	肝 硬	国 药	口 服	2017-04-0	2017-04-2	肝 硬	胃 不 适	2017-05-2	患者因肝硬化于 2017 年 5	停 药	痊

报告				5	化	集团 中联 药业 有限 公司	3g/次 3次/ 日	6	5	化	(一 般)	5	月6日给予鳖甲煎丸3g口服， 每日3次，25日服药半小时后 患者出现胃部不适，无返酸、恶 心、呕吐，未作特殊处理停药后 3小时，不适症状逐渐消失。	后 痊 愈	愈
首 次 报告	一般	/	女	1965-06-0 1	盆 腔 炎,女 性	国 药 集团 中联 药业 有限 公司	口 服 3g/次 3次/ 日	2017-05-3 1	2017-06-0 1	活 血 散淤	胸 闷; 呕 吐	2017-06-0 1	患者因“下腹部不适”于 2017年5月31日来我院就诊。 妇科门诊专家诊查后确认其病 因为“女性盆腔炎”，给予患者 服用鳖甲煎丸(3/日，每次3g， 口服)、全泽复(3/日，每次0.1g， 口服)、妇可靖胶囊(3/日，每 次1.08g，口服)。该患者当日 夜晚服用鳖甲煎丸后出现胸闷 症状，次日上午再次服用鳖甲煎 丸时出现呕吐症状。由于患者此 前未曾服用过鳖甲煎丸，遂自行 停止服用该药。停药后好转并未 再出现类似不良反应。	停 药 后 好 转	好 转
首 次 报告	一般	/	女	1971-10-0 1	乳 腺 增生	国 药 集团 中联 药业	口 服 3g/次 3次/ 日	2017-12-0 6	2017-12-0 7	乳 腺 增生	皮 疹 (一 般); 瘙 痒 (一	2017-12-0 6	患者于2017年12月6日因 患乳腺增生口服鳖甲煎丸，每次 3g日3次。首次服药30分钟后 出现皮肤红疹。瘙痒。停药后逐	停 药 后 好 转	好 转

						有 限 公 司					般)		渐好转。		
首 次 报 告	一般	/	男	1984-12-10	慢 性 活 动 性 乙 型 肝 炎	国 药 集 团 中 联 药 业 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/日	2017-12-05	2017-12-10	慢 性 活 动 性 乙 型 肝 炎	腹 泻	2017-12-10	患者因慢性活动性乙型肝炎就诊，2017 年 12 月 5 日医嘱给予鳖甲煎丸口服，每日 3 次，每次 3 克，患者在服用该药 5 天左右时，出现腹泻症状，咨询医生，立即停用该药观察，约 2 天左右腹泻症状好转	停 药 后 好 转	好 转
首 次 报 告	一般	/	女	1987-11-15	附 件 炎	国 药 集 团 中 联 药 业 有 限 公 司	口 服 3g/次 3 次/日	2017-11-15	2017-11-15	活 血 化 淤	头 晕； 腹 胀	2017-11-15	患 者 因 附 件 炎 就 医，21017-11-15 给予鳖甲煎丸 3g，口服，1 天 3 次，用药后患者出现头晕、腹胀，自行停药，第二天不适症状消失。	停 药 后 痊 愈	痊 愈

参考文献

- [1] 胡潇,胡光荣,刘思达,徐龙海. 肝纤维化治疗进展[J]. 肝脏,2018,23(10):931-933.
- [2] 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2010,2(04):54-59.
- [3] 吴会晓. 活血软坚扶正方干预气虚血瘀型乙肝肝纤维化的临床研究[D].北京中医药大学, 2018.
- [4] 吕蓓, 程新, 黄绍萍,等. “肝硬化”的现代认识[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(11).
- [5] Tsochatzis E A , Bosch J , Burroughs A K . Liver cirrhosis.[J]. Lancet, 2014, 383(9930): 1749-1761.
- [6] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095–128.
- [7] Desai A P , Reau N . The Burden of Rehospitalization for Patients With Liver Cirrhosis [J]. Hospital Practice, 2016, 44(1):60-69.
- [8] Bajaj J S , Wade J B , Gibson D P , et al. The Multi-Dimensional Burden of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2011, 106(9):1646-1653.
- [9] 胡天天,虞颖映,杜娟.病毒性肝炎患者经济负担研究进展[J].浙江预防医学,2015,27(10):1012-1016.
- [10] 李俊华. 乙肝后肝硬化肝癌患者经济负担及影响因素分析[D]. 山西医科大学, 2011.
- [11]陈艳, 杨永平. 中医药阻断逆转肝纤维化的现状、希望与挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(04):689-693.
- [12]陶汉华. 鳖甲煎丸方义新解与临床应用[J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(1):24-25.
- [13]王贵娟, 司秋菊, 王兴华. 鳖甲煎丸现代药理研究进展[J]. 中成药, 2009, 31(09):1422-1425.
- [14]屠国昌. 4种中成药治疗肝纤维化的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2010(4):374-375.
- [15]李军祥, 陈諳, 姚树坤. 肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12):895-900.
- [16]中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4):277-279.
- [17]中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社. 2008. 7.
- [18]Committee LD,CAOIM.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010(4).
- [19]张良登, 孙晓红, 魏玮, 等. 肝纤维化中医理论源流[J]. 世界中西医结合杂志, 2014(3).

- [20]田惠芳. 鳖甲煎丸抗肝纤维化疗效的 Meta 分析[D]. 2017.
- [21]姜挺, 郑丹, 李晖, 等. 联合鳖甲煎丸治疗非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的疗效观察[J]. 世界临床药物, 2015(10):690-692.
- [22]秦德刚. 肝硬化的中医辨证治疗[J]. 中国卫生产业, 2013(15):179-179.
- [23]周作枝. 鳖甲煎丸治疗乙型肝炎后肝硬化的疗效观察[C]// 2002 全国土家族苗族医药学术会议论文专辑. 2002.
- [24]吴建. 鳖甲煎丸抗肝纤维化 50 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 1999(5).
- [25]陈松林, 林英辉, 杨德芬, 等. 鳖甲煎丸对瘀血阻络型慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞表达水平的影响[J]. 中医药导报, 2016(4):24-26.
- [26]赵康. 鳖甲煎丸治疗肝硬化瘀血内结证的临床研究[D]. 湖北中医药大学, 2014.
- [27]张月霞. 鳖甲煎丸、乌鸡白凤丸治疗肝硬化 89 例[J]. 中医学报, 2006, 21(4):39-39.
- [28]王永安. 鳖甲煎丸治疗肝脾肿大临床疗效初步观察[J]. 山东医药, 1960(5).
- [29]鳖甲煎丸降低肝纤维化指标的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(8):155-158.
- [30]任愉嫒, 蒋燕. 鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的 Meta 分析[J]. 现代中药研究与实践, 2018(1).
- [31]徐礼通, 李峰. 鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化 36 例[J]. 中国药业, 2012(a01):149-150.
- [32]缪京翔. 鳖甲煎丸治疗 24 例乙肝后肝纤维化疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2010(2):29-30.
- [33]梁贤栋, 刘美静, 李园园. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦对乙肝肝纤维化的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015(7):6-8.
- [34]沙拉买提;吾布力卡斯木. 恩替卡韦分散片联合鳖甲煎丸对乙型肝炎肝纤维化患者肝功能的影响研究[J]. 中国保健营养, 2017.
- [35]王望国, 郑建, 王杜娟, 等. 恩替卡韦分散片联合鳖甲煎丸对乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 医学信息, 2017, 30(4):134-135.
- [36]张利娟, 童巧霞. 慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清 25 羟维生素 D3 水平临床研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(10):44-47+73.
- [37]杨智海, 雷陵, 黄学军. 鳖甲煎丸治疗非酒精性脂肪性肝纤维化 36 例[C]// 中华中医药学会全国肝胆病学术会议. 2010.
- [38]张义红, 井凤玲. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 肝脏, 2016, 21(3):197-200.
- [39]王捷. 恩替卡韦联合鳖甲煎丸治疗代偿性乙型肝炎肝硬化 58 例[J]. 国医论坛, 2018.
- [40]李爱民, 刘文涛. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(5):16-18.

- [41]彭永平. 别甲煎丸化简方结合西药治疗血吸虫性脾肿大 50 例[J]. 大家健康(学术版), 2014(19):152-152.
- [42]吕志连. 鳖甲煎丸大剂量内服出现药疹一例报告[J]. 中成药, 1996(4).
- [43]闫琨, 刘松江. 浅谈含虫类药经方在肿瘤治疗中的运用[C]// 世界中医药学会联合会肿瘤经方治疗研究专业委员会成立大会暨学术年会. 2015.
- [44]缪京翔. 鳖甲煎丸抗乙肝后肝纤维化作用的机制研究[J]. 河南中医, 2010, 30(5):457-459.
- [45]关华, 刘玉萍, 李明非, 等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化代偿期的效果观察[J]. 中药药理与临床, 2017(01):196-198.
- [46]中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 人民卫生出版社. 1985.
- [47] 尤在泾. 金匱要略心典[M]. 上海: 上海人民出版社, 1975.
- [48] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 人民卫生出版社. 1963.
- [49] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 人民卫生出版社. 1977.
- [50]赵佶. 圣济总录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962.
- [51]《中国医籍大辞典》编纂委员会. 中国医籍大辞典[M]. 上海科学技术出版社. 2002.
- [52]职延广, 任仲传, 侯美玉. 陈士铎医学全集. 本草新编[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1999.
- [53]朱丹溪. 本草衍义补遗[M]. 明嘉靖十五年丙申(1536)姚文清刻本.
- [54]清. 张秉成. 成方便读[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002:31-32.
- [55]邓中甲. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010.
- [56]王好古. 汤液本草[M]. 北京: 中国科技医药出版社, 2011.
- [57]张庆, 马骏, 辛俐华. 高效液相色谱法测定鳖甲煎丸中芍药苷和黄芩苷的含量[J]. 医药导报, 2013, 32(3):356-359.
- [58]盛云杰, 付珍珠, 郑婷, 等. 多波长测定法在鳖甲煎丸提取物检测中的应用[J]. 云南中医学院学报, 2014(5).
- [59]丘文嘉. ICP-MS 法测定鳖甲煎丸中 5 种重金属元素的含量[J]. 中国药房, 2015(15):2136-2137.
- [60]曾凡波, 晏菊姣, 万波, 等. 鳖甲煎丸药理学研究[J]. 中成药, 2002, 24(7):529-532.
- [61]蔡永江, 刘红春, 刘旺根, 等. 鳖甲煎丸抗肝纤维化作用的实验研究[J]. 中医研究, 2007, 20(11):21-23.
- [62]贺松其, 文彬, 吕志平, 陈育尧, 李晓东, 刘传. 鳖甲煎丸对肝纤维化模型大鼠转化生长因子 β_1 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006(01):11-13.
- [63]谢世平, 司富春, 赵君玫, 任周新, 王勇, 席军生, 李志毅, 程传浩. 鳖甲煎丸对免疫性肝纤维化大鼠胶原及相关细胞因子表达的影响[J]. 中国医药学报, 2004(07):412-415.
- [64]刘翔, 顾丰华, 陈嘉, 缪娟, 董文心. 鳖甲煎丸对 ConA 诱导小鼠肝炎和肝纤维化的治疗作

- 用[J]. 中成药, 2013, 35(10):2088-2093.
- [65]周娴颖, 谢淑武, 桂幼伦, 周洁芸, 李钊, 李国停, 朱焰. 鳖甲煎丸对复合因素致大鼠脂肪性肝纤维化的治疗作用[J]. 中药材, 2014, 37(07):1241-1246.
- [66]陈冠新, 文彬, 孙海涛, 孙嘉玲, 杨雪梅, 陈炜聪, 冯文林, 腊蕾, 贺松其. 鳖甲煎丸对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化模型中 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10):161-167.
- [67]文彬, 贺松其, 庞杰, 贾文燕, 孙海涛. 鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠作用机制研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(11):572-575
- [68]李风华. 鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠的治疗作用及其对细胞因子 p38、CTGF、TIMP-1 及 MMP-9 表达的影响[D]. 河北医科大学, 2013.
- [69]周岳君, 姚海清, 姚立, 等. 金匱实脾法对肝纤维化大鼠模型胶原纤维的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(10).
- [70]任周新. 鳖甲煎丸对大鼠四氯化碳肝损伤治疗作用的实验研究[J]. 河南中医药学刊, 1995(2):17-18.
- [71]卢跃卿, 任小巧, 陈永旭, 等. 鳖甲煎丸对大鼠肝纤维化过程中肝脏胶原及血清前胶原III 等影响的动态观察[J]. 河南中医, 2001, 21(5):19-21.
- [72]姚飞龙. 鳖甲煎丸抗肝纤维化的分子机理研究[D]. 南方医科大学, 2011.
- [73]文彬, 贺松其, 庞杰, 等. 鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠作用机制研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(11).
- [74]陈冠新, 文彬, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化模型中 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018(10):161-167.
- [75]熊婧, 李霞, 曾凡波, 等. 鳖甲煎丸对大鼠长期毒性的实验研究[J]. 医药导报, 2014(1):20-23.
- [76]田代华,董少萍.中医文献导读[M].人民卫生出版社.2006.
- [77]余瀛鳌,李经纬.中医文献辞典[M].北京科学技术出版社.2000.
- [78]崔小瑞,曾凡波等.鳖甲煎丸急性毒性实验资料[R].湖北 武汉:同济医科大学药学院药物研究室.