

健肝降脂丸对非酒精性脂肪肝大鼠疗效及氧化应激的影响

魏巍, 张云静, 许岚, 徐亮, 李萍, 潘赞红, 刘勇钢, 宓余强

背景资料
非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是21世纪全球重要的公共健康问题之一, 发病率较高。目前, 西药治疗种类比较多, 但是上述药物作用机制单一, 不良反应明显, 往往达不到良好的治疗效果。健肝降脂丸是天津市第二人民医院院内制剂, 在临床应用上取得了很好的疗效。本研究制造规范化大鼠的NAFLD模型, 探讨脂类代谢、脂质过氧化在NAFLD的发病过程中的病理特点, 并观察健肝降脂丸对NAFLD脂质过氧化的影响, 揭示将健肝降脂丸的作用机制。

魏巍, 天津市第二人民医院ICU病房 天津市 300100
张云静, 许岚, 天津中医药大学研究生部 天津市 300193
徐亮, 李萍, 宓余强, 天津市第二人民医院中西医结合二科 天津市 300100
潘赞红, 天津市第二人民医院药剂科 天津市 300100
刘勇钢, 天津市第二人民医院病理科 天津市 300100
魏巍, 主治医师, 从事脂肪性肝病、病毒性肝病的工作及研究。
天津市卫生局科研基金资助项目, No. 110793
作者贡献分布: 本研究由宓余强、李萍及魏巍设计; 研究过程由魏巍、张云静、许岚、潘赞红及宓余强完成; 数据分析及论文写作由魏巍、刘勇钢、徐亮及宓余强完成。
通讯作者: 宓余强, 主任医师, 硕士研究生导师, 300100, 天津市苏堤南路7号, 天津市第二人民医院中西医结合二科。
yuqiangmi68@163.com
电话: 022-27468550
收稿日期: 2014-08-19 修回日期: 2014-09-17
接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-08

Effects of Jiangnan Jiangzhi pill on liver oxidative stress in rats with non-alcoholic fatty liver disease

Wei Wei, Yun-Jing Zhang, Lan Xu, Liang Xu, Ping Li, Zan-Hong Pan, Yong-Gang Liu, Yu-Qiang Mi

Wei Wei, Department of Intensive Care Unit, the Second People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China
Yun-Jing Zhang, Lan Xu, Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Liang Xu, Ping Li, Yu-Qiang Mi, Department of Combination of Chinese Traditional and Western Medicine, the Second People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China

Zan-Hong Pan, Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China
Yong-Gang Liu, Department of Pathology, the Second People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300100, China
Supported by: Research Foundation of Tianjin Health Bureau, No. 110793

Correspondence to: Yu-Qiang Mi, Chief Physician, Department of Combination of Chinese Traditional and Western Medicine, the Second People's Hospital of Tianjin, 7 Sudi South Road, Tianjin 300100, China. yuqiangmi68@163.com

Received: 2014-08-19 Revised: 2014-09-17

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-08

Abstract

AIM: To observe the effect of Jiangnan Jiangzhi pill on oxidative stress in rats with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Thirty-six SD male rats were randomly and equally divided into three groups: a normal group, a model control group, and a Jiangnan Jiangzhi pill group. The model control group and Jiangnan Jiangzhi pill group were fed a high-fat diet to induce NAFLD. Aminotransferase (ALT), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and free fatty acids (FFAs) in blood, and superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), total antioxidant capacity (T-AOC), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide synthase (NOS) in liver tissue were detected. The lesions of liver fat tissue were observed by light microscopy, and Nas scores were calculated based on changes in liver histology.

RESULTS: Compared with the normal group, ALT, TC, TG, and FFAs in blood as well as MDA and NOS in liver homogenates significantly increased, and SOD, T-AOC and GSH-Px significantly decreased in the model control group ($P < 0.05$). Light microscopy showed obvious fatty degeneration in the liver of rats in the model control group. After intervention with Jiangnan Jiangzhi pill, MDA and NOS in the liver homogenates significantly decreased (MDA: $1.68 \text{ nmol/mg} \pm 0.28 \text{ nmol/mg}$ vs $2.09 \text{ nmol/mg} \pm 0.32 \text{ nmol/mg}$, $P < 0.05$; NOS: $1.75 \text{ U/mg} \pm 0.78 \text{ U/mg}$ vs $2.16 \text{ U/mg} \pm 0.29 \text{ U/mg}$, $P < 0.05$) and levels of SOD, T-AOC and GSH-Px significantly increased (SOD: $105.79 \text{ U/mg} \pm 10.33 \text{ U/mg}$ vs $95.38 \text{ U/mg} \pm 4.66 \text{ U/mg}$, $P < 0.05$; T-AOC: $2.36 \text{ U/mg} \pm 0.96 \text{ U/mg}$ vs $1.17 \text{ U/mg} \pm 0.19 \text{ U/mg}$, $P < 0.01$; GSH-Px: $26.63 \text{ U/mg} \pm 1.24 \text{ U/mg}$ vs $24.54 \text{ U/mg} \pm 2.12 \text{ U/mg}$, $P < 0.01$). Light microscopy showed that the fat droplets in liver cells decreased significantly and the grade of NAS declined after intervention (2.25 ± 1.48 vs 3.78 ± 1.45 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Jiangnan Jiangzhi pill can significantly lower the levels of blood lipids and FFAs, and improve the liver function and oxidative stress, suggesting its potential as a therapeutic agent for NAFLD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
徐列明, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝二科

Key Words: Jiangnan Jiangzhi pill; Non-alcoholic fatty liver disease; Oxidative stress

Wei W, Zhang YJ, Xu L, Xu L, Li P, Pan ZH, Liu YG, Mi YQ. Effects of Jiangnan Jiangzhi pill on liver oxidative stress in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(31): 4790-4794 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4790.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i31.4790>

摘要

目的: 研究健肝降脂丸对非酒精性脂肪肝大鼠疗效及氧化应激的影响。

方法: δ SD大鼠 36只, 随机分为3组: 正常组、模型组和健肝降脂丸组。用高脂饲料喂养建立非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠模型。经4 wk给药后, 分别测定各组血清总胆固醇(total-cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、谷丙转氨酶(aminotransferase, ALT)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 肝组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和总抗氧化能力(total anyioxidant capacity, T-AOC)的含量; 光镜观察肝组织脂肪病变程度, 根据肝脏组织学改变计算各组NAS评分。

结果: 与正常组比较, 模型组大鼠ALT、TC、TG、FFA均升高($P<0.05$), 模型组大鼠肝组织的脂质过氧化产物MDA及NOS的活性明显升高, 而SOD、T-AOC、GSH-Px等抗氧化酶活性降低。光镜下肝脏出现明显脂肪变性。经健肝降脂丸干预后, 与模型组相比, ALT、TG、TC、FFA均下降, 肝组织MDA及NOS水平降低(MDA: $1.68 \text{ nmol/mg} \pm 0.28 \text{ nmol/mg}$ vs $2.09 \text{ nmol/mg} \pm 0.32 \text{ nmol/mg}$, $P<0.05$; NOS: $1.75 \text{ U/mg} \pm 0.78 \text{ U/mg}$ vs $2.16 \text{ U/mg} \pm 0.29 \text{ U/mg}$, $P<0.05$), 而SOD、T-AOC、GSH-Px活性升高(SOD: $105.79 \text{ U/mg} \pm 10.33 \text{ U/mg}$ vs $95.38 \text{ U/mg} \pm 4.66 \text{ U/mg}$, $P<0.05$; T-AOC: $2.36 \text{ U/mg} \pm 0.96 \text{ U/mg}$ vs $1.17 \text{ U/mg} \pm 0.19 \text{ U/mg}$, $P<0.01$; GSH-Px: $26.63 \text{ U/mg} \pm 1.24 \text{ U/mg}$ vs $24.54 \text{ U/mg} \pm 2.12 \text{ U/mg}$, $P<0.01$)。光镜下肝细胞内脂肪滴明显减少, NAS评分下降(2.25 ± 1.48 vs 3.78 ± 1.45 , $P<0.05$)。

结论: 健肝降脂丸能明显降低非酒精性脂肪肝大鼠血脂、游离脂肪酸水平, 改善肝功能,

有效对抗氧化应激, 对非酒精性脂肪肝有一定的防治作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 健肝降脂丸; 非酒精性脂肪肝; 氧化应激

核心提示: 本研究通过动物实验证明健肝降脂丸能具有降脂、改善肝功能、改善脂质过氧化作用, 明确了健肝降脂丸的治疗非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的主要作用机制。为中医药治疗NAFLD机制研究方面的提供有力依据, 从而用于指导临床及以后药物开发。

魏巍, 张云静, 许岚, 徐亮, 李萍, 潘赞红, 刘勇钢, 宓余强. 健肝降脂丸对非酒精性脂肪肝大鼠疗效及氧化应激的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22(31): 4790-4794 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4790.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i31.4790>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是21世纪全球重要的公共健康问题之一, 国外流行病学表明, 20%的正常人群和50%-100%的超重或肥胖人群存在NAFLD^[1], 在我国上海、广州和香港等发达地区成人NAFLD患病率在15%左右^[2], 因此高的发病率和潜在的危险性使NAFLD更引起了大家的普遍关注。近年来对NAFLD的观察表明, 氧化应激在其早期可能已存在致病作用^[3], 是由非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)发展为非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic fatty steatohepatitis, NASH)的关键环节, 也成为众多学者研究的重点。西药治疗种类比较多, 如保肝药、降脂药、胰岛素增敏剂、抗氧化剂、抗细胞因子药物, 但是上述药物作用机制单一, 不良反应明显, 往往达不到良好的治疗效果。健肝降脂丸是天津市第二人民医院院内制剂, 经过多年的临床观察^[4], 发现对脂肪肝中肝郁脾虚、湿热蕴结、痰阻血瘀者效果显著。本实验建立规范化的NAFLD大鼠模型, 给予健肝降脂丸干预, 观察健肝降脂丸对NAFLD大鼠的防治及抗氧化应激作用, 为其进一步推广应用提供实验及理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康 δ SD大鼠36只, 体质量 $160 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$,

研究前沿
“二次打击”理论是目前比较公认的阐述NAFLD的其发病机制的学说。特别是第二次打击-氧化应激反应是加剧肝细胞损伤的关键, 是由NAFLD发展为NASH的关键环节, 也成为众多学者研究的重点。目前, 如何用药物改善氧化应激反应, 减少脂质过氧化产物的产生是研究热点。

相关报道
高慧亭等观察胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)的影响时发现GLP-1减轻高脂饮食诱导脂肪肝变, 改善氧化应激及脂质过氧化, 降低及TGF- β 1的含量, 有可能作为治疗非酒精性脂肪肝病的有效药物。

创新盘点

健肝降脂丸重用丹参、茯苓、泽泻,着重从健脾祛湿化痰,兼活血化痰治疗非酒精性脂肪肝,较既往文献发表中成药或中药复方相比治疗更全面、有效。

表 1 健肝降脂丸对NAFLD大鼠肝功能、血脂、FFA的影响 ($n = 8$, mean \pm SD)

分组	ALT(U/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FFA(mmol/L)
正常组	51.00 \pm 7.23	0.13 \pm 0.08	1.17 \pm 0.19	319.12 \pm 75.83
模型组	87.75 \pm 28.03 ^b	0.36 \pm 0.11 ^a	3.41 \pm 0.59 ^b	762.64 \pm 296.05 ^b
健肝降脂丸组	64.00 \pm 9.69 ^d	0.22 \pm 0.07 ^{bc}	2.36 \pm 0.96 ^{bd}	572.28 \pm 27.63 ^c

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组。NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病;

ALT: 谷丙转氨酶; TG: 甘油三酯; TC: 胆固醇; FFA: 游离脂肪酸。

SPF级,由中国食品药品检定研究所提供[合格证号: SCXK-(京)2009-0017]。健肝降脂丸(何首乌、茯苓、丹参、决明子、枳实、郁金、山楂、泽泻、荷叶等)9 g/丸,由天津市第二人民医院药剂科提供(批准文号: 津药制字: 试Z20070791)。高脂饲料由北京华阜康生物科技股份有限公司配制提供(高脂饲料配制: 85.3%基础饲料、10%猪油、胆固醇4%、猪胆盐0.5%、丙硫氧嘧啶0.2%)。游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、一氧化氮合酶(NOS)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)测试盒均购自南京建成生物制品有限公司。

1.2 方法

1.2.1 模型的建立与分组治疗: 随机分成3组,分别是健肝降脂组、模型组和正常组,每组12只,共36只,实验前称质量并随机标记数字。常规饲养1 wk后,除正常组予基础饲料外,其余各组均饲以高脂饲料,实验动物自由饮水和进食,分笼(每笼12只)饲养于20 \pm 2 $^{\circ}$ C明暗各12 h的环境中。实验第12周从模型组任选动物两只处死,取出肝脏,病理显示肝细胞脂肪变性占肝小叶1/3以上提示造模成功。正常对照组普通饮食;健肝降脂丸组给予5.4 g/(kg \cdot d),健肝降脂丸(粉末)制成4 mL水剂,模型组给予4 mL蒸馏水,于每日16:00灌胃,连续给药4 wk,大鼠在喂养及灌胃过程中有一定死亡率,死亡率约25%。

1.2.2 标本采取: 给药4 wk后结束后,当日晚上禁食不禁水,次日上午称质量后用戊巴比妥溶液20 mL/kg腹腔注射麻醉后打开腹腔,从股动脉采血,3000 r/min离心取血清,置于-20 $^{\circ}$ C冰箱待用。采血完毕后处死,迅速取出肝脏,称重量,4%多聚甲醛(固定48 h以后)逐级酒精脱水,常规石蜡包

埋、切片、HE染色。

1.2.3 检测指标: 按试剂盒说明书分别进行谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、FFA。取1/2肝左叶组织以冷生理盐水制成100 g/L的肝组织匀浆,300 r/min,取上清液,按试剂盒要求检测SOD(羟胺法)、MDA含量(硫代巴比妥酸法测定荧光强度)、GSH-Px活力(分光光度法)、T-AOC(比色法)、NOS(分光光度法)。

1.2.4 肝组织病理组织学: 肝组织常规HE染色后,观察各组肝组织病理学变化,脂肪肝病理组织学诊断参考中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学会“非酒精性脂肪肝的诊断标准”。NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)(0-8分): (1)肝细胞脂肪变: 0分(<5%); 1分(5%-33%); 2分(34%-66%); 3分(>66%); (2)小叶内炎症(20倍镜计数坏死灶): 0分,无; 1分(<2个); 2分(2-4个); 3分(>4个); (3)肝细胞气球样变: 0分,无; 1分,少见; 2分,多见。NAS为半定量评分系统而非诊断程序, NAS<3分可排除NASH, NAS>4分则可诊断NASH,介于两者之间者为NASH可能^[5]。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件分析处理数据,用mean \pm SD表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

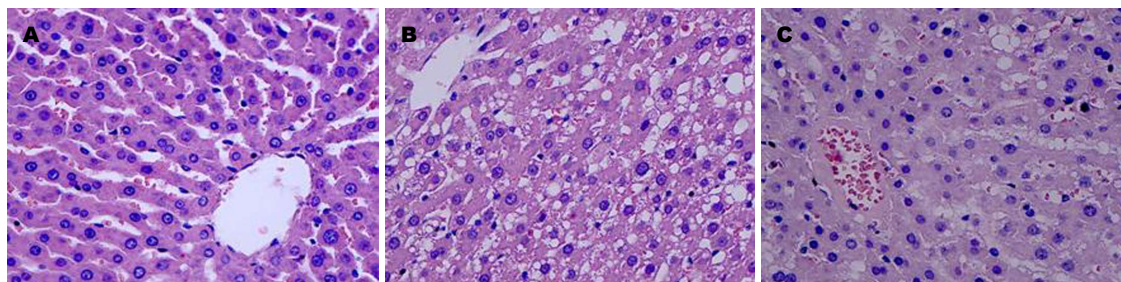
2 结果

2.1 健肝降脂丸对NAFLD大鼠肝功能、血脂、FFA的影响 造模后,与正常组相比,模型组大鼠TG升高($P < 0.05$), ALT、TC、FFA明显升高($P < 0.01$)。给药4 wk后,与模型组相比,健肝降脂丸组大鼠的TG、FFA降低($P < 0.05$), ALT、TC明显降低($P < 0.01$)(表1)。

表 2 健肝降脂丸对NAFLD大鼠氧化应激指标的影响 ($n = 8$, mean \pm SD)

分组	GSH-Px(U/mg)	T-AOC(U/mg)	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)	NOS(U/mg)
正常组	28.56 \pm 2.19	3.41 \pm 0.59	1.08 \pm 0.28	176.85 \pm 8.35	1.52 \pm 0.21
模型组	24.54 \pm 2.12 ^a	1.17 \pm 0.19 ^b	2.09 \pm 0.32 ^b	95.38 \pm 4.66 ^b	2.16 \pm 0.29 ^a
健肝降脂丸组	26.63 \pm 1.24 ^d	2.36 \pm 0.96 ^d	1.68 \pm 0.28 ^{bc}	105.79 \pm 10.33 ^{bc}	1.75 \pm 0.78 ^c

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组. GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; T-AOC: 总抗氧化能力; MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶; NOS: 一氧化氮合酶.

图 1 各组肝脏病理形态(HE \times 400). A: 正常组; B: 模型组; C: 健肝降脂丸组.

2.2 健肝降脂丸对NAFLD大鼠氧化应激的影响 造模成功后, 与正常组相比, 模型组NOS升高($P < 0.05$), MDA明显升高($P < 0.01$), GSH-Px降低($P < 0.05$), SOD及T-AOC明显降低($P < 0.01$). 与模型组对比, 给药后健肝降脂丸组MDA及NOS下降($P < 0.05$), SOD升高($P < 0.05$), GSH-Px及T-AOC明显升高($P < 0.05$)(表2).

2.3 肝脏病理观察 正常组肝细胞肝小叶结构清晰, 肝细胞以中央静脉为中心, 向周围放射状分布, 胞浆红染均匀一致, 肝窦清晰可见, 肝索排列整齐. 模型组可见大量肝细胞肿胀、气球样变, 多数肝细胞内可见大小不等的脂滴空泡, 肝索排列紊乱. 健肝降脂丸组肝窦较清晰, 肝索排列较整齐, 肝细胞内脂肪滴较模型组明显减少(图1).

2.4 各组NAS评分 模型组NAS积分(3.78 ± 1.45)较正常组(0.12 ± 0.35)明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 健肝降脂丸组积分(2.25 ± 1.48)较模型组下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

3 讨论

NAFLD是最常见的慢性肝脏疾病, 病变主体在肝小叶, 以肝细胞脂肪变性和脂质沉积为病理特征, 但无过量饮酒史、病毒感染或其他特定病原体的临床综合征^[6]. NAFLD的其发病机制尚未完全明确, Day等^[7]提出的“二次打击”理论认为是较成熟的解释其发病机制的学说. 高脂饮食可导致高脂血症以及肝脏脂代谢紊乱, 过量高脂饮

食可使肝内TG堆积, 引起肝细胞脂肪变性, 对肝脏造成初次打击, 并诱导其对内外源性损害因子敏感性增高. 脂肪变性的肝细胞活力下降, 这时增多的反应性氧化代谢产物引发氧化应激作为二次打击^[8], 加剧肝细胞的损伤, 导致NASH的发生. NAFL不会增加患者短期的肝病发病率和病死率, 但当疾病进展为NASH时, 进展为肝硬化、肝功能衰竭和肝癌的风险增加^[9].

氧化应激是NAFLD进展至NASH的中心环节^[10,11]. 脂质过氧化产物丙二醛和 β -羟化壬烯可水解载脂蛋白B-100, 减少TG转变为极低密度脂蛋白胆固醇, 从而抑制了肝脏向外输送脂肪酸, 从而加重脂肪堆积. SOD具有清除新陈代谢中产生的超氧阴离子自由基的能力. 还原型谷胱甘肽为内源性的抗氧化剂, 可以被氧化生成氧化型谷胱甘肽, 清除自由基^[12]. 本研究在建立脂肪肝病动物模型中, 发现模型组与正常组相比ALT、TG、TC、FFA明显升高($P < 0.05$), 病理提示脂肪肝模型形成, 模型组合并高脂血症及非酒精性脂肪性肝炎存在. 经给予健肝降脂丸干预后, ALT、TG、TC、FFA均下降, 高血脂及肝功能异常得到改善. 氧化应激指标方面, 模型组大鼠肝组织的脂质过氧化产物MDA及NOS的活性明显升高, 而SOD、T-AOC、GSH-Px等抗氧化酶活性降低, 说明氧化应激的存在. 干预后发现: 健肝降脂丸组大鼠随着氧化应激的改善(肝组织MDA及NOS水平降低, 而SOD、T-AOC、GSH-

应用要点

健肝降脂丸临床应用多年, 治疗效果明显, 不良反应小, 价格低廉, 本研究为其进一步推广打下实验基础, 若健肝降脂丸能进一步推广, 届时会造福更多的NAFLD患者.

同行评价
本文研究目的明确、设计合理、结论明确。在治疗NAFLD的中药研制方面有创新。

Px活性升高),说明健肝降脂丸能减少脂质过氧化物的产生,有增强抗氧化能力的作用。在病理方面,模型组大鼠可见大量肝细胞肿胀、气球样变,多数肝细胞内可见大小不等的脂滴空泡,经发给予健肝降脂丸干预后,肝细胞内脂肪滴明显减少,NAS评分下降。

对于脂肪肝中医的认识多为“肥气”、“痞气”、“肝著”,究其病机痰瘀为本,无论脾虚、肝郁、肾虚,肝脾肾三脏失调而致痰瘀互阻是其病机之根本^[13]。所以健脾利湿、活血化痰为其主要治疗方法之一^[14]。健肝降脂丸方中以何首乌为君药入厥阴肝经滋阴养肝,茯苓、丹参为臣药辅以健脾利湿,活血化痰,再佐以决明子清肝明目泻火通便,山楂消食化积,泽泻清热利湿利水,枳壳、郁金疏肝利胆导滞,共达疏肝健脾、活血化痰、消积导滞之功效。现代药理学研究^[15]证明,方中丹参活血化痰改善微循环,制胶原纤维增生,丹参有效成分具有清除氧自由基和抗脂质过氧化作用。何首乌所含二苯乙烯苷成分对大鼠的脂肪肝的肝功损害及肝脏过氧化脂含量的升高有明显对抗作用。泽泻能改善肝脏脂肪代谢,抑制外源性胆固醇吸收,抑制肝内胆固醇的形成。所以,健肝降脂丸通过多途径、多靶点治疗NAFLD。从本研究的研究结果来看,健肝降脂丸能改善大鼠肝功能,降低血脂,减轻氧化应激反应,改善肝脏病理,降低NAS评分,临床上显著的治疗效果可能与其上述作用有关。甚至通过健肝降脂丸的治疗,可以使患者由NASH到NAFL,起到逆转病程的作用。

4 参考文献

- 1 Koek GH. [Treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155: A3181 [PMID: 21649947]
- 2 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 3 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 137
- 4 宓余强, 曹武奎, 徐亮, 郑淑文, 潘赞红, 平蕾, 张弘, 董红筠, 时钢. 健肝降脂丸治疗非酒精性脂肪肝临床疗效研究. *辽宁中医杂志* 2010; 37: 97-99
- 5 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中国医学前沿杂志(电子版)* 2012; 4: 4-8
- 6 Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48: 1-26 [PMID: 18824034 DOI: 10.1016/j.plipres.2008.08.001]
- 7 Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011; 11: 176-178 [PMID: 21526706]
- 8 Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 291-302 [PMID: 19359149 DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.015]
- 9 丁雯瑾, 范建高. 世界胃肠病组织非酒精性脂肪性肝病诊疗指南简介. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 1-5
- 10 Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560-578 [PMID: 20101463 DOI: 10.1007/s10620-009-1081-0]
- 11 Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 59-69 [PMID: 22064361 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003]
- 12 吴昌维, 陈荔萍, 艾罗燕, 苏大芝, 陈志威, 江小柯, 许青青, 王晓晗, 范竹萍. HepG2脂肪变模型中氧化应激的发生及维生素E对其的干预作用. *中华肝脏病杂志* 2014; 34: 109-113
- 13 车念聪. 病毒性肝炎伴发脂肪肝的中医药治疗. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1465-1468
- 14 贺敏, 蒋健. 中医药治疗非酒精性脂肪肝患者主要生化学指标变化的文献Meta分析. *中华中医药杂志* 2010; 25: 1214-1219
- 15 潘赞红, 宓余强, 徐亮, 边景, 毕丽萍. 健肝降脂丸的制备及临床应用. *天津药学* 2009; 21: 46-48

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

