

# 黄连解毒汤对高脂血症小鼠肝脏保护作用的观察

马雅奎<sup>1</sup> 李 彤<sup>2</sup> 王蓓蓓<sup>2</sup> 贾 蓓<sup>2</sup> 陈 冰<sup>1</sup> 苏 静<sup>1</sup> 王宪波<sup>2</sup> 曾 辉<sup>2</sup>

**摘要 目的** 观察黄连解毒汤对高脂饮食导致的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠肝脏损伤的保护作用。**方法** 野生型小鼠分为野生普食组、野生高脂组, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠分为 ApoE<sup>-/-</sup> 普食组、ApoE<sup>-/-</sup> 高脂组、ApoE<sup>-/-</sup> 高脂加中药组, 每组 5 只, 分别给予普食和高脂饮食 4 周。ApoE<sup>-/-</sup> 高脂加中药组同时给予黄连解毒汤 5 g/(kg·d) 灌胃。检测小鼠血浆总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, HE 染色观察肝脏病理组织变化, 流式细胞仪检测肝脏巨噬细胞及其亚型比例和巨噬细胞表面受体 CD206、CD36 表达水平。**结果** ApoE<sup>-/-</sup> 高脂组小鼠肝脏组织呈典型单纯性脂肪肝病变化, TC、TG、LDL-C 升高, 巨噬细胞比例增多, 巨噬细胞表面受体 CD206 表达水平降低, 与 ApoE<sup>-/-</sup> 普食组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); CD206<sup>+</sup> 替代活化型 (alternatively activated macrophages, M2 型) 巨噬细胞比例较野生普食组显著减少 ( $P < 0.05$ ); CD36 表达水平无明显变化。黄连解毒汤干预 4 周后, 血脂无明显改善, 但肝脏 CD206<sup>+</sup> M2 型巨噬细胞比例较 ApoE<sup>-/-</sup> 高脂组显著提高 ( $P < 0.05$ ), 肝脏脂肪肝病变化显著减轻。**结论** 黄连解毒汤的肝脏保护功能可能与 M2 型巨噬细胞免疫调节、修复损伤组织有关, 其免疫调节作用和肝脏保护作用独立于降脂作用。

**关键词** 黄连解毒汤; 高脂血症; 脂肪肝; 巨噬细胞亚型

Protection of Huanglian Jiedu Decoction on Livers of Hyperlipidemia Mice MA Ya-luan<sup>1</sup>, LI Tong<sup>2</sup>, WANG Bei-bei<sup>2</sup>, JIA Bei<sup>2</sup>, CHEN Bing<sup>1</sup>, SU Jing<sup>1</sup>, WANG Xian-bo<sup>2</sup>, and ZENG Hui<sup>2</sup> 1 *Institute of Basic Theory on Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China*; 2 *Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing (100011), China*

**ABSTRACT Objective** To observe the protection of Huanglian Jiedu Decoction (HJD) on high fat diet induced liver damage mice [hyperlipidemic mice lacking apolipoprotein E (ApoE<sup>-/-</sup>)]. **Methods** Wild type mice were divided into the wild common food group and the wild hyperlipidemia group. ApoE<sup>-/-</sup> mice were divided into the ApoE<sup>-/-</sup> common food group, the ApoE<sup>-/-</sup> hyperlipidemia group, and the ApoE<sup>-/-</sup> hyperlipidemia plus HJD group, 5 in each group. In the present study, wild type mice and homozygous apoE<sup>-/-</sup> mice were fed with a chow diet or a high cholesterol Western diet for 4 weeks. HJD at the daily dose of 5 g/kg was given to mice in the ApoE<sup>-/-</sup> hyperlipidemia plus HJD group by gastrogavage. The plasma levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density cholesterol protein (LDL-C) were detected. The pathohistological changes of the liver were observed by Eosin and Hematoxylin (HE) staining. The liver macrophages and their subtype ratios, as well as macrophage surface receptor CD206 and CD36 were detected by flow cytometry. **Results** Typical pathological changes of simple fatty liver were manifested in the ApoE<sup>-/-</sup> hyperlipidemia group, TC, TG, and LDL-C increased, the macrophage ratio increased, the expression level of macrophage surface receptor CD206 decreased, showing statistical difference when compared with the ApoE<sup>-/-</sup> common food group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The ratio of alternatively activated macrophages (M2) subpopulations was lower in the ApoE<sup>-/-</sup> hyperlipidemia group than in the wild com-

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No. 81072938);北京市自然科学基金资助项目 (No. 7102119);中华人民共和国人力资源和社会保障部留学人员科技活动择优资助优秀类项目 (2010)

作者单位:1.中国中医科学院中医基础理论研究所 (北京 100700);2.首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所 (北京 100011)

通讯作者:曾 辉, Tel:010-84322620, E-mail: zenghui@ccmu.edu.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2013.08.1107

mon food group ( $P < 0.05$ ). There was no obvious change in the expression level of CD36. After intervened by HJD for 4 weeks, there was no obvious improvement in blood lipids. But the ratio of CD206<sup>+</sup>M2 macrophages was significantly improved, when compared with the ApoE<sup>-/-</sup> hyperlipidemia group ( $P < 0.05$ ). The pathological changes of fatty liver were significantly attenuated. Conclusions The liver protection effect of HJD might be associated with immunoregulation of M2 macrophage subpopulations and injured tissue repairment. Its immunoregulation and liver protection were independent from lipids lowering.

**KEYWORDS** Huanglian Jiedu Decoction; hyperlipidemia; hepatic steatosis; macrophage subpopulations

近年来,由于生活水平提高,饮食结构不合理,高脂血症及脂肪肝的发病率日益升高,目前已成为我国常见病、多发病。高脂血症不仅是动脉粥样硬化的主要病理基础,而且也是脂肪肝的病因之一。高脂血症合并脂肪肝的治疗,目前尚缺乏较为理想的方法和药物。降脂西药虽然短期降脂效果明显,但长期服用,部分患者出现药物引发的肝功能损伤<sup>[1]</sup>。因此,探寻安全有效的降脂护肝中药,对高脂血症合并脂肪肝的防治具有重要的社会意义。

黄连解毒汤是清热解毒法的经典方剂,源于唐朝王焘所著之《外台秘要》,由黄连、黄柏、黄芩、栀子 4 味中药组成,广泛用于治疗各类实热火毒、三焦热盛之证,相当于现代医学范畴的微生物感染引起的多种急性感染性疾病,特别是败血症和脓毒血症<sup>[2]</sup>。临床研究发现,此方还具有降压、降糖、降脂等作用,其临床应用范围逐渐扩展至治疗动脉粥样硬化、II 型糖尿病、高血压等疾病<sup>[3-5]</sup>。为了进一步探讨黄连解毒汤在降脂护肝方面的作用及机制,为其临床应用提供理论依据,笔者应用载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠高脂模型,从肝脏组织病理和细胞免疫学两方面同时进行了研究。

## 材料与方法

**1 动物** C57BL/6 野生型小鼠 10 只, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 15 只, 雌性, 8 周龄, 体重 (20 ± 2) g, 均购于北京大学实验动物中心, 并饲养于 SPF 条件下。

**2 药物、试剂及仪器** 黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子按 3:2:2:3 比例组成, 其药材均购于北京同仁堂药店, 按常规方法煎煮取汁, 浓缩成相当于黄连解毒汤生药 0.5 g/mL。抗小鼠 CD11b-PerCP-Cy5.5、CD206-Alexa Fluor 647 和 F4/80-FITC 抗体为美国 BD Pharmingen 公司产品, 抗小鼠 CD36-PE 抗体为美国 eBioscience 公司产品; 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 试剂盒为日本和光公司产品; FACS Callibur 流式细胞仪

为美国 BD 公司产品, BECKMAN CX4 全自动生化分析仪为美国 Beckman Coulter 公司产品。

**3 分组、造模及给药** C57BL/6 野生型小鼠采用配对比较法随机分为野生普食组和野生高脂组, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠分为 ApoE<sup>-/-</sup> 普食组、ApoE<sup>-/-</sup> 高脂组和 ApoE<sup>-/-</sup> 高脂加中药组, 每组 5 只, 分别给予普食和高脂饲料饲养 4 周。高脂饲料为 78.85% 基础饲料, 0.15% 胆固醇, 21.00% 脂肪。ApoE<sup>-/-</sup> 高脂加中药组同时给予黄连解毒汤 5 g/(kg · d) (相当于临床等效剂量的 10 倍) 灌胃, 其他组给予等量纯净水灌胃。所有实验独立重复 3 次。

**4 血脂水平测定** 4 周后, 异戊烷吸入麻醉下, 摘眼球采 EDTA 抗凝血, 2 000 r/min 离心 10 min 后获取血浆, -70 °C 保存备用。应用 BECKMAN CX4 全自动生化分析仪常规测定各组血浆 TC、TG、LDL-C 水平。

**5 肝脏灌注** 麻醉后开胸左心室插管, 采用 0.5 mmol/L EDTA 无钙 Hanks 平衡盐溶液对肝脏行灌注 10 min, 去除肝脏循环血。

**6 病理染色** 取一叶肝脏, 用 4% 多聚甲醛固定, 经脱水、透明浸蜡、包埋、切片、摊片、HE 染色后观察肝脏病理组织变化。

**7 总肝脏细胞的制备** 其余肝组织经研磨制成单细胞悬液, 以 100 μm 尼龙膜过滤, 4 °C 1 500 r/min 离心 10 min, 随后以 1 × PBS (pH 7.4) 洗涤并重悬, 用于后续染色。

**8 巨噬细胞分型** 总肝细胞悬液应用抗小鼠 CD11b-PerCP-Cy5.5、F4/80-FITC、CD206-Alexa Fluor 647 和 CD36-PE 抗体直接法标记。FACS Callibur 流式细胞仪检测肝脏巨噬细胞及其亚型比例, 巨噬细胞表面受体 CD206、CD36 表达水平 (平均荧光强度, mean fluorescence intensity, MFI)。

**9 统计学方法** 实验重复 3 次。应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 并进行单因素方差分析, 组间比较采用 SNK 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1 各组小鼠血脂水平比较(表 1) 4 周高脂饮食后,与野生普食组比较,野生高脂组小鼠血浆 TC、TG 及 ApoE<sup>-/-</sup>普食组、ApoE<sup>-/-</sup>高脂组、ApoE<sup>-/-</sup>高脂加中药组小鼠 TC、TG、LDL-C 水平均显著升高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ );且 ApoE<sup>-/-</sup>高脂组小鼠 TC、TG、LDL-C 水平显著高于 ApoE<sup>-/-</sup>普食组及野生高脂组( $P<0.01$ )。ApoE<sup>-/-</sup>高脂加中药组与 ApoE<sup>-/-</sup>高脂组 TC、TG、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

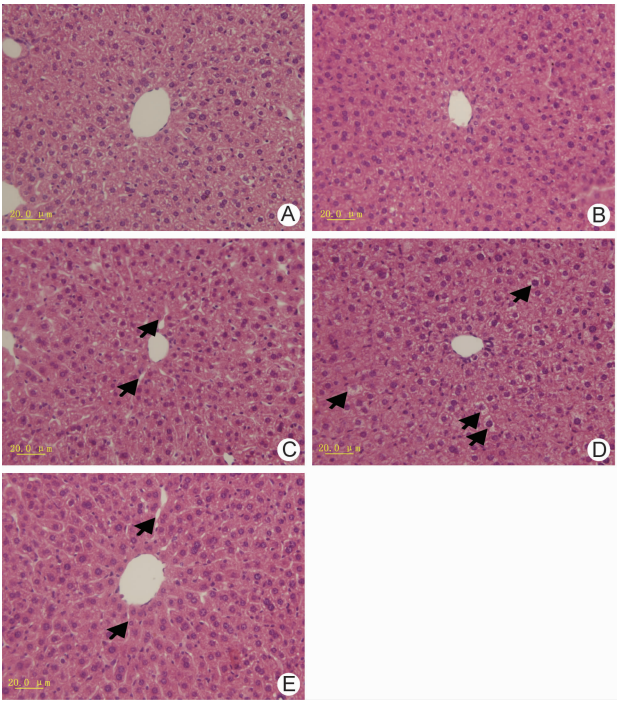
表 1 各组小鼠血脂水平比较 (mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别                        | n | TC            | TG           | LDL-C        |
|---------------------------|---|---------------|--------------|--------------|
| 野生普食                      | 5 | 1.65±0.21     | 0.71±0.15    | 0.28±0.07    |
| 野生高脂                      | 4 | 2.61±0.23**△  | 0.93±0.06*△  | 0.40±0.11△   |
| ApoE <sup>-/-</sup> 普食    | 4 | 13.39±0.73**△ | 1.28±0.18**△ | 2.24±0.18**△ |
| ApoE <sup>-/-</sup> 高脂    | 5 | 23.14±3.36**  | 2.04±0.26**  | 5.68±1.02**  |
| ApoE <sup>-/-</sup> 高脂加中药 | 5 | 22.14±4.65**  | 1.54±0.53*   | 5.23±1.15**  |

注:与野生普食组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与 ApoE<sup>-/-</sup>高脂组比较,△ $P<0.01$

2 各组小鼠肝脏病理组织变化比较(图 1) HE 染色显示,野生普食组和野生高脂组小鼠肝脏均无显著病理改变。ApoE<sup>-/-</sup>普食组的肝细胞呈多边形,核圆、居中,胞浆丰富,未见中性脂肪滴,小叶结构清晰,汇管区未见炎细胞浸润。ApoE<sup>-/-</sup>高脂组可见脂肪肝特征性病理改变,包括肝细胞肿胀、肝血窦变窄,肝细胞质内可见细小的空泡和大的空泡,汇管区可见炎性细胞浸润。ApoE<sup>-/-</sup>高脂加中药组小鼠肝细胞肿胀减轻,肝细胞质内空泡减少变小,汇管区可见浸润炎性细胞减少,总体组织结构均与 ApoE<sup>-/-</sup>普食组接近。

3 各组小鼠肝脏巨噬细胞及其亚型比例和巨噬细胞表面受体 CD206、CD36 表达水平比较(表 2) 4 周高脂饮食后,野生高脂组与野生普食组肝脏巨噬细胞比例及巨噬细胞表面受体 CD206、CD36 表达水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与 ApoE<sup>-/-</sup>普食组比较,ApoE<sup>-/-</sup>高脂组小鼠肝脏巨噬细胞比例明显增加( $P<0.05$ ),巨噬细胞 CD206 表



注:A 为野生普食组;B 为野生高脂组;C 为 ApoE<sup>-/-</sup>普食组;D 为 ApoE<sup>-/-</sup>高脂组;E 为 ApoE<sup>-/-</sup>高脂加中药组;图 C、E 中箭头所示为肝血窦清晰,肝细胞质内未见明显空泡;图 D 中箭头所示为肝血窦变窄,不清晰,肝细胞质内可见明显空泡

图 1 各组小鼠肝脏病理组织变化比较 (HE, ×400)

达显著降低( $P<0.01$ )。与野生普食组比较,ApoE<sup>-/-</sup>高脂组小鼠 CD206<sup>+</sup>替代活化型(alternatively activated macrophages, M2 型)巨噬细胞比例明显降低( $P<0.05$ );与 ApoE<sup>-/-</sup>高脂组比较,ApoE<sup>-/-</sup>高脂加中药组肝脏巨噬细胞比例略有降低( $P>0.05$ ),但肝脏 CD206<sup>+</sup>M2 型巨噬细胞比例明显升高( $P<0.05$ )。

讨 论

肝脏是脂肪代谢的主要场所,而脂肪肝是肝脏脂肪代谢异常的一种疾病。临床 20%~81% 脂肪肝伴有高脂血症<sup>[6]</sup>。高脂血症患者多长期过食肥甘厚味,造成脾胃及肝胆湿热蕴积,热蒸津液,不仅湿热胶结难化,而且聚湿生痰,痰热互结。由痰致瘀,“痰瘀阻滞,蕴积生毒,毒损脉络”。而脂肪肝的病机关键在于过

表 2 各组小鼠肝脏巨噬细胞及 CD206<sup>+</sup>细胞比例和巨噬细胞表面受体 CD206、CD36 表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别                        | n | 巨噬细胞(%)    | CD206 <sup>+</sup> M2 型(%) | CD206        | CD36          |
|---------------------------|---|------------|----------------------------|--------------|---------------|
| 野生普食                      | 5 | 7.92±4.65  | 7.77±2.48                  | 18.66±9.99   | 679.99±136.92 |
| 野生高脂                      | 4 | 7.11±1.85  | 6.01±2.50                  | 17.55±2.78   | 692.78±67.84  |
| ApoE <sup>-/-</sup> 普食    | 4 | 5.73±2.49△ | 5.64±1.84                  | 20.61±2.04△△ | 904.81±56.30* |
| ApoE <sup>-/-</sup> 高脂    | 5 | 9.78±1.75  | 3.93±1.19*                 | 15.34±1.31   | 843.23±111.79 |
| ApoE <sup>-/-</sup> 高脂加中药 | 5 | 7.68±1.31  | 7.10±2.48△                 | 27.51±17.68  | 771.26±95.03  |

注:与野生普食组比较,\* $P<0.05$ ;与 ApoE<sup>-/-</sup>高脂组比较,△ $P<0.05$ ,△△ $P<0.01$

食肥甘醇酒,酿生湿热,滋生痰浊,湿热痰浊痹阻血络,湿热痰浊瘀血互相搏结,聚滞为积;湿热毒瘀壅盛,气滞痰瘀互结,以标实为主。高脂血症和脂肪肝都存在痰瘀致热毒病理因素,因此,笔者采用清热解毒的黄连解毒汤研究其降脂、护肝的作用机制。

肝脏疾病的病理特征之一是库普弗细胞增多<sup>[7]</sup>。库普弗细胞是肝脏巨噬细胞,占全身组织巨噬细胞的 80% ~ 90%,是肝脏内重要的非实质细胞,对于维持肝脏功能有重要作用<sup>[8-10]</sup>。库普弗细胞由血液循环中的单核细胞进入肝脏后形成,在肝脏定居后便分化而具有某些特殊功能,如吞噬、抗原处理和递呈,同时还生成各种活性产物。这些活性产物不仅调节着库普弗细胞的表型,也调节着邻近的肝细胞、星状细胞、内皮细胞以及其他过路免疫细胞的表型。近期研究表明,巨噬细胞分为经典活化型(classically activated macrophages, M1 型)和 M2 型。高脂饮食的大鼠肝脏内库普弗细胞数量增多,并处于激活状态<sup>[11]</sup>。M1 型分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-12 (IL-12) 和白细胞介素-23 (IL-23) 等炎性细胞因子,表达诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),促进 NO 等活性氧合成,损伤肝脏,参与脂肪肝的发展<sup>[12,13]</sup>。M2 型则高表达炎症抑制因子白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 以及精氨酸酶 (arginase I, Arg I)、甘露糖受体 CD206、清道夫受体 CD68/CD163/CD204,抑制免疫反应,具有很强的抗炎免疫调节功能<sup>[14]</sup>。有研究表明,脂肪肝脂质代谢改变可导致 M2 型巨噬细胞的损伤<sup>[15]</sup>。因此,库普弗细胞的数量、形态和功能的异常,尤其是 M1 型显著增多/M2 型显著减少导致炎症介质产生的异常,从而影响肝细胞和其他肝脏细胞的活性和功能<sup>[16,17]</sup>。

既往研究多采用大鼠高脂饲养模型研究脂肪肝的病理改变<sup>[18]</sup>。本研究采用 ApoE 基因缺陷小鼠,辅以高脂饮食,不仅在 4 周内观察到脂肪肝特异性病理改变,而且观察到肝脏巨噬细胞的比例增加、CD206<sup>+</sup> M2 型巨噬细胞比例下降。而黄连解毒汤干预可以显著改善脂肪肝病理改变,同时显著升高 CD206<sup>+</sup> M2 型巨噬细胞比例。

中药治疗高脂血症伴发脂肪肝通过 2 种机制影响免疫系统,一是通过降脂纠正血脂过高造成的免疫异常;二是独立于降脂作用,直接作用于免疫系统<sup>[19]</sup>。

文献报道,部分脂肪肝患者血脂正常;高脂饮食 ApoE<sup>-/-</sup> 模型小鼠给予降脂通脉方 3 个月以上血脂才显著降低<sup>[20]</sup>;而患者达到降脂效果需服用降脂通脉方 4 个月以上<sup>[21]</sup>,或单服用血脂康 3 个月以上<sup>[22]</sup>。本研究发现,在实验观察的 4 周范围内,黄连解毒汤对 TC、TG、LDL 水平无明显影响。因此,黄连解毒汤对于脂肪肝的治疗作用并不依赖于降脂,而可能是通过免疫调节作用实现。同时,黄连解毒汤干预对肝脏巨噬细胞比例和另一种清道夫受体 CD36 的作用有限,提示黄连解毒汤对于 M2 型巨噬细胞的改变有特异性,不仅仅是肝脏炎症损伤减轻的后果。

综上所述,本研究发现黄连解毒汤干预可以提高肝脏巨噬细胞 M2 亚群比例,减缓和抑制高脂血症引发的脂肪肝发展,发挥保护肝脏的重要作用。进一步研究黄连解毒汤的信号调节通路,探讨其独特的保肝、抗炎机制,特别是黄连解毒汤干预对库普弗细胞分化和增殖的影响,将为进一步研究中药治疗高脂血症导致的免疫损伤提供参考。

## 参 考 文 献

- [1] 史志刚,杨林爱. 小剂量长疗程周交替服用苯扎贝特与辛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝合并高脂血症的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(4): 508-510.
- [2] 赵军艳,姚树坤,张瑞星. 清热燥湿中药在急性炎症中的运用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(11): 847-848.
- [3] Yu YL, Lu SS, Yu S, et al. Huanglian Jiedu Decoc-tion modulates glucagon-like peptide-1 secretion in diabetic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(3): 444-449.
- [4] Cho KH, Kang HS, Jung WS, et al. Efficacy and safety of chunghyul-dan (Qingwiedan) in patients with hypercholesterolemia[J]. Am J Chin Med, 2005, 33(2): 241-248.
- [5] 许扬,秦蒙,赵英凯,等. 黄连解毒汤及配伍成分的降脂及抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(2): 74-77.
- [6] 裴海成,刘志民,邱明才. 实用肥胖病治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 281-284.
- [7] Lefkowitz JH, Haythe JH, Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis[J]. Mod Pathol, 2002, 15(7): 699-704.
- [8] DeLeve LD, Jaeschke H, Kalra VK, et al. The 15th international symposium on cells of the hepatic sinusoid, 2010[J]. Liver Int, 2011, 31(6): 762-772.
- [9] Dong Z, Wei H, Sun R, et al. The roles of innate immune cells in liver injury and regeneration[J]. Cell Mol Immunol, 2007, 4(4): 241-252.
- [10] Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immu-

- nological organ [J]. *Hepatology*, 2006, 43 (2 Suppl 1): S54-S62.
- [11] Su GL. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(2): G256-G265.
- [12] Zhan YT, An W. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(37): 4652-4660.
- [13] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PP-ARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 496-507.
- [14] Geissmann F, Manz MG, Jung S, et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells [J]. *Science*, 2010, 327(5966): 656-661.
- [15] Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(1): 212-223.
- [16] Tosello-Trampont AC, Landes SG, Nguyen V, et al. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- $\alpha$  production [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48): 40161-40172.
- [17] Diehl AM. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(1): G1-G5.
- [18] 杨朝霞, 代东伶, 沈薇. 虫草菌丝和还原型谷胱甘肽对非酒精性脂肪肝大鼠模型治疗效果的研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(22): 2176-2178.
- [19] 马雅鑫, 王亚红, 韩俊燕, 等. 祛痰化瘀解毒法对高脂血症痰瘀互阻证患者单核细胞亚群异常的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(1): 26-30.
- [20] 王亚红, 秦建国, 郭维琴, 等. 降脂通脉方抗高脂血症及动脉粥样硬化的实验研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(2): 98-100.
- [21] 王亚红, 姜洪茹, 郭维琴, 等. 降脂通脉方抗动脉粥样硬化临床研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2000, 23(3): 52-54.
- [22] 刘学平. 血脂康胶囊治疗血脂异常的疗效观察 [J]. *光明中医*, 2009, 24(5): 883.

(收稿: 2012-10-31 修回: 2013-03-15)

## 欢迎订阅 2013 年《Chinese Journal of Integrative Medicine》

### (中国结合医学杂志, 英文版)

《Chinese Journal of Integrative Medicine》(中国结合医学杂志, 英文版)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、短篇交流、病例报告、综述、中西药相互作用、政策法规、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/MEDLINE、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2013 年 6 月底汤姆森公司公布的 2012 年期刊引证报告,本刊 SCI 影响因子为 1.059。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

《Chinese Journal of Integrative Medicine》为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 40.00 元/期,全年定价:480.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjim\_en@cjim.cn;网址: <http://www.cjim.cn>。