

· 基础研究 ·

基于内毒素血症探讨皂术茵陈方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响

陈 平¹ 许玲夏¹ 周志佳¹ 杨青青¹ 苏 航¹ 郭蓁莹¹ 王书宇¹ 陈建虎¹
梁惠卿² 赖鹏华¹ 张绍良¹ 李晓英¹ 陈少东¹

摘要 **目的** 基于内毒素血症探讨皂术茵陈方防治非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠的影响及其作用机制。**方法** 采用随机数字表法将 40 只大鼠分为 5 组,即正常组、模型组、皂术茵陈方组、盐酸吡格列酮组及培菲康组,每组 8 只。除正常组外,其余 32 只大鼠采用高脂饮食 16 周建立大鼠 NASH 模型,在建模第 9 周开始,皂术茵陈方组给予皂术茵陈方水提液 60 mg/(kg·d)灌胃,盐酸吡格列酮组给予盐酸吡格列酮 10 mg/(kg·d)灌胃,培菲康组给予培菲康 210 mg/(kg·d)灌胃,正常组及模型组均给予双蒸水 10 mL/(kg·d)灌胃,共治疗 8 周。第 16 周末经腹主动脉取血,生化法检测肝组织甘油三酯(TG)水平,苏木精-伊红(HE)染色观察肝组织病理学变化。终点显色法检测血浆内毒素(LPS)含量。ELISA 法检测肝组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达水平。**结果** 与正常组比较,模型组大鼠肝组织显示出典型的 NASH 组织学特征,出现重度脂肪变性,不同程度的炎细胞浸润和坏死灶。大鼠肝湿重、肝指数、肝脏 TG 含量、血浆 LPS 水平、肝组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平均有不同程度的增高($P<0.05$, $P<0.01$)。经皂术茵陈方干预后,肝细胞脂肪变性、炎症浸润较模型组减轻,大鼠肝湿重、肝指数、肝脏 TG 含量、血浆 LPS 水平、肝组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平较模型组有不同程度的下降($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 皂术茵陈方能显著降低肝脏 TG 含量、血浆 LPS 水平,肝组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达。提示皂术茵陈方治疗 NASH 的作用机制与改善内毒素血症,减少内源性 LPS 产生、降低炎症因子的表达有关。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎;皂术茵陈方;内毒素血症

Effect of Zaozhu Yincheng Recipe on Endotoxemia Rats with Nonalcoholic Steatohepatitis CHEN Ping¹, XU Ling-xia¹, ZHOU Zhi-jia¹, YANG Qing-qing¹, XU Hang¹, GUO Zhen-ying¹, WANG Shu-yu¹, CHEN Jian-hu¹, LAING Hui-qing², LAI Peng-hua¹, ZHANG Shao-liang¹, LI Xiao-ying¹, and CHEN Shao-dong¹ ¹ Faculty of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine, Xiamen University, Fujian (361102); ² Center for Liver Disease, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian (361009)

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy and mechanism of Zaozhu Yincheng Recipe (ZZYCR) for preventing and treating non-alcoholic steatohepatitis (NASH) of rats based on the endotoxemia. **Methods** Totally 40 rats were divided into the normal group, the model group, the ZZYCR group, Pioglitazone Hydrochloride Tablets group, and Bifidobacterium group by random digit table, 8 in each group. NASH rat model was established in 32 rats except those in the normal group using high fat diet for 16 weeks. Starting from the 9th week of modeling, rats in the ZZYCR group were administered with ZZYCR decoction [60 mg/(kg·d)] by gastrogavage. Those in Pioglitazone Hydrochloride Tablets group were administered with Pioglitazone Hydrochloride Tablets [10 mg/(kg·d)] by gastrogavage. Those in the Bifidobacterium group

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81503529, No. 81673660, No. 81873242);福建省科技计划引导性项目(No. 2016D012);厦门市科技惠民计划项目(No. 3502Z20174028);厦门市重要重大疾病联合攻关项目(No. 3502Z20179047);福建省卫生计生医学创新科研人才培养项目(No. 2018-CXB-28);全国第六批老中医药专家学术经验继承工作(2017 年)

作者单位:1.厦门大学医学院中医系(福建 361102);2.福建省厦门市中医院肝病中心(福建 361009)

通讯作者:陈少东, Tel: 0592-2183069, E-mail: adong@xmu.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20191104. 452

were administered with Bifidobacterium [210 mg/(kg · d)] by gastrogavage. Double distilled water [10 mL/(kg · d)] was administered to rats in the normal group and the model group by gastrogavage. The therapeutic course for all was 8 weeks. Blood was collected from abdominal aorta at the end of 16 weeks. The level of triglyceride (TG) was detected by biochemical method. The pathological changes of liver and intestinal tissues were observed by HE staining. End point chromogenic assay was used to detect the lipopolysaccharide (LPS) level in plasma. The expression levels of inflammatory factors such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β , and IL-6 in liver tissues were detected by ELISA. **Results** Compared with the normal group, typical histological features of NASH occurred in the liver tissue of rats in the model group. They showed severe fat degeneration and different degrees of inflammatory cell infiltration and necrosis foci. The levels of liver wet weight, liver index, liver TG content, plasma LPS, the levels of inflammatory factors such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were significantly elevated to various degrees in the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After intervened with ZZYCR, steatosis of liver cells and infiltration of inflammation were attenuated more obviously. The levels of liver wet weight, liver index, liver TG content, plasma LPS, the levels of inflammatory factors such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 decreased to different degrees ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusions** ZZYCR significantly reduced liver TG content, plasma LPS level, significantly decreased the expressions of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in liver tissue of NASH rats. It suggested that the mechanism of ZZYCR for the treatment of NASH might be associated with improving endotoxemia, inhibiting the production of endogenous LPS, and reducing the expressions of inflammatory factors.

KEYWORDS non-alcoholic steatohepatitis; Zaozhu Yincheng Recipe; endotoxemia

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤^[1]。病理学改变以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性和脂质沉积为主要特征,患者无过量饮酒史。疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝 (simple non-alcoholic fatty liver, SNAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、晚期肝硬化和肝癌^[2]。

在 NAFLD 的病程中, NASH 是演变为肝硬化的必经阶段,若能及时有效的干预治疗,可控制疾病向肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的发展^[3]。NAFLD 的治疗包括饮食和生活方式的调整、药物治疗及手术治疗,一线治疗是改变生活方式。药物治疗方面,至今尚无公认的保肝药物可用于常规治疗。美国指南中重点推荐使用维生素 E (RRR α -生育酚) 和吡格列酮,但其有效性和长期使用的安全性尚不明确,停药后也易发生反弹^[4]。

因此,深入了解 NASH 发病机制对后续的新药研发、诊疗实践具有决定性意义。

研究发现肝脏和血液代谢物之间基于“肠—肝轴”相互作用,是 NAFLD 发展的重要环节^[5]。新近研究表明,肠源性内毒素血症 (intestinal endotoxemia, IETM) 形成后,会引发包括肝脏在内的多器官障碍^[6]。本实验以内毒素血症为切入点,进一步探讨其调控 NASH 的作用机制。

材料与方法

1 动物 SD 大鼠,雄性,清洁级,体质量 180~200 g, 8 周龄,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(沪)2013-2016,饲养于厦门大学医学院中医系。本实验通过厦门大学实验动物管理伦理委员会批准 (No.XMULAC20120020)。

2 药物 高脂饲料 (77.5% 普通饲料+0.5% 胆酸钠+2% 胆固醇+5% 黄豆+5% 蔗糖+10% 猪油),苏州双狮实验动物饲料科技有限公司,许可证号: (2017)05005。盐酸吡格列酮片,重庆科瑞制药 (集团)有限公司产品,批号: H20080271。将盐酸吡格列酮溶于蒸馏水中,制成 1 mg/mL 溶液。培菲康 (双歧杆菌三联活菌胶囊),每粒胶囊含药粉 210 mg,含长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌活菌数分数不低于 1.0×10^7 CFU,上海上药信宜药厂有限公司,批号: S10950032。将培菲康溶于蒸馏水中,制成 21 mg/mL 溶液。皂术茵陈方 (组成:茵陈蒿 15 g 大黄 5 g 梔子 10 g 皂角刺 15 g 炒白术 15 g)。水提液制备方法如下:精确称量,置于圆底烧瓶中,加入 10 倍纯水,浸泡 30 min 后,加热煮沸 1 h,6 层纱布过滤。转移滤液,进行 2 次循环煎煮,合并 2 次煎煮过滤的药液,于蒸发旋转仪上浓缩至药液浓度为 6 mg/mL。

3 主要试剂及仪器 TG 试剂盒,浙江东瓯诊断产品有限公司,批号: 2017040017。显色基质萤试剂

盒,厦门市鲎试剂实验厂有限公司,批号:170908。
TNF- α 试剂盒、IL-1 β 试剂盒、IL-6 试剂盒,均购自北京冬歌博业生物科技有限公司,批号:2017-09。

M200 Pro 酶标仪,瑞士 TECAN 公司;R 134a 高速冷冻离心机,德国 Eppendorf 公司;DW-AL240V 超低温冰箱,中科美菱公司,RM2245 切片机,德国 Leica 公司;BX53 智能生物显微镜,日本 Olympus 公司;Excelsior AS 脱水机,美国 Thermo Fisher 公司;KAT18 匀浆机,德国 ULTRA-TURRAX 公司。

4 方法

4.1 分组及造模 大鼠适应性喂养 1 周后,按照随机数字表法分为 5 组,即模型组(M 组)、正常组(C 组)、皂术茵陈方组(Y 组)、盐酸吡格列酮组(P 组)、培菲康组(B 组),每组 8 只。M、Y、P、B 组大鼠喂食高脂饲料制备 NASH 大鼠模型^[7],C 组大鼠喂食普通饲料,共 16 周。大鼠饲养环境温度为 21~25 °C,相对湿度为 50%~70%,亮暗周期为 12 h。

4.2 给药方法 从第 9 周起开始灌胃,按照成人体重为 60 kg 计算大鼠每日常规用药量^[8],C、M 组大鼠给予 10 mL/kg 双蒸水灌胃;Y 组以皂术茵陈方水提液 10 mL/kg 灌胃,每天给予药液 60 mg/kg(大鼠给药剂量相当于临床成人给药剂量的 10 倍);P 组以盐酸吡格列酮 10 mg/(kg·d)灌胃;B 组以培菲康 210 mg/(kg·d)灌胃,每天灌胃 1 次,连续给药 8 周。

5 观察指标与检测方法

5.1 样品采集 在第 16 周末,各组大鼠经腹主动脉取血,称重。将肝脏组织固定在 10%多聚甲醛中用于组织病理学分析。将剩余肝脏组织存储于 -80 °C,用于生化分析。

5.2 肝脏组织的组织病理学评估 10%多聚甲醛固定,石蜡包埋肝脏,用 HE 染色,在光学显微镜下观察。

5.3 TG 测定 称取 100 mg 肝组织,在离心管中加入 0.9 mL 无水乙醇。在冰水浴中用电动匀浆机将肝组织匀浆,并在 4 °C 以 2 500 r/min,离心 10 min,取 2.5 μ L 上清液,使用 TG 试剂盒测定 TG 含量。

5.4 血浆 LPS 测定 腹主动脉采血,在 4 °C 离心机 2 500 r/min,离心 5 min。转移上层清液至无致热源的离心管中,使用显色基质鲎试剂盒通过终点显色法检测血浆中 LPS 的含量。

5.5 肝脏炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6)检测 称取 100 mg 肝组织,在离心管中加入 0.9 mL 生理盐水。在冰水浴中用电动匀浆机将肝组织匀浆,并在 4 °C 以 2 500 r/min 离心 20 min。依次取 10 μ L

上清液,按照 ELISA 试剂盒方法测定。

6 统计学方法 使用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

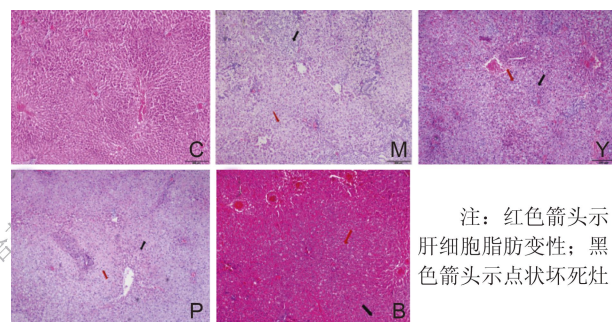
1 5 组大鼠体重、肝湿重、肝指数比较(表 1) 与 C 组比较,M 组大鼠肝湿重及肝指数均显著升高($P < 0.01$)。与 M 组比较,Y、P 组大鼠肝湿重和肝指数降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。B 组大鼠肝指数下降($P < 0.01$)。M 组大鼠体重较 C 组增加,用药后 Y、B 组体重较 M 组有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 5 组大鼠体重、肝湿重、肝指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重(g)	肝湿重(g)	肝指数
C	8	463.25 $\pm$ 30.26	10.93 $\pm$ 1.01	2.40 $\pm$ 0.20
M	8	510.25 $\pm$ 51.68	24.44 $\pm$ 2.76**	4.79 $\pm$ 0.25**
Y	8	486.13 $\pm$ 31.46	20.64 $\pm$ 2.13 Δ	4.25 $\pm$ 0.42 $\Delta\Delta$
P	8	518.63 $\pm$ 30.97	18.26 $\pm$ 2.16 $\Delta\Delta$	3.51 $\pm$ 0.25 $\Delta\Delta$
B	8	501.38 $\pm$ 46.88	21.79 $\pm$ 2.27	4.35 $\pm$ 0.30 $\Delta\Delta$

注:与 C 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 M 组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$;表 2、3 同

2 5 组大鼠肝组织病理学变化(图 1) 在光学显微镜下观察,C 组大鼠肝细胞结构正常,核居中、大、圆,胞浆内无脂肪滴蓄积,肝小叶结构清晰,小叶内无明显炎症细胞浸润。经过 16 周高脂饮食,M 组大鼠肝组织可见大量肝细胞气球样变性,肝细胞肿胀,胞浆疏松,部分细胞由于脂肪滴挤压见细胞核偏移。小叶内和汇管区混合性炎症细胞浸润,以小叶内明显,部分坏死灶融合成片,未见明显肝纤维化形成。M 组大鼠的肝组织显示典型 NASH 组织学特征,提示 NASH 大鼠模型制备成功^[9]。经药物治疗后,Y 组大鼠肝组织中肝细胞气球样变性减轻,可见少量细胞肿胀,核居中,局部有少量炎症细胞浸润。P 组大鼠肝组织中可见大量肝细胞气球样变性,细胞肿胀,胞质空泡化,未见



注:红色箭头示肝细胞脂肪变性;黑色箭头示点状坏死灶

图 1 各组大鼠肝组织病理学变化(HE, $\times 100$)

明显炎症。B 组大鼠肝组织中可见大量肝细胞气球样变性,细胞肿胀,胞质空泡化,中央静脉周围多见少量肝细胞脂肪变性,炎性细胞浸润较 M 组减少。

3 5 组大鼠肝组织 TG、血浆 LPS 含量比较(表 2) 与 C 组比较,M 组大鼠肝组织中 TG 含量及血浆 LPS 水平均显著增加($P<0.05$, $P<0.01$)。与 M 组比较,Y、P、B 组大鼠肝组织中 TG 含量显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。Y 组大鼠血浆 LPS 含量显著下降($P<0.01$),B、P 组大鼠血浆 LPS 含量差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 5 组大鼠肝组织 TG、血浆 LPS 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TG(mmol/L)	LPS(EU/mL)
C	8	5.18±0.43	0.73±0.05
M	8	6.31±0.84*	0.82±0.03**
Y	8	5.15±0.66 $\Delta\Delta$	0.74±0.03 $\Delta\Delta$
P	8	5.00±0.39 $\Delta\Delta$	0.79±0.08
B	8	5.38±0.35 Δ	0.77±0.16

4 5 组大鼠肝脏炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平比较(表 3) 与 C 组比较,M 组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平显著升高($P<0.01$)。与 M 组比较,Y、P、B 组用药后 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平显著降低($P<0.01$)。

表 3 5 组大鼠肝脏炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平比较 (ng/mg, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-1 β	IL-6
C	8	14.05±6.29	3.91±1.40	5.69±1.50
M	8	62.91±14.18**	15.39±2.80**	20.41±5.25**
Y	8	25.39±2.52 $\Delta\Delta$	7.08±1.23 $\Delta\Delta$	9.45±0.78 $\Delta\Delta$
P	8	20.21±7.58 $\Delta\Delta$	6.45±0.68 $\Delta\Delta$	7.39±2.75 $\Delta\Delta$
B	8	19.36±6.34 $\Delta\Delta$	6.25±1.16 $\Delta\Delta$	8.00±2.35 $\Delta\Delta$

讨 论

IETM 是肝功能产生严重障碍的共同物质基础和重要诱因。形成过程与 Marshall JC 在 1998 年首先提出的“肠-肝轴”学说密切相关^[10]。

枯否细胞(kupffer cells, KC)是肝内固定的巨噬细胞,主要起吞噬、免疫调制、净化血液和维持肝脏内环境稳定的作用^[11]。当 KC 受到刺激、损害时,吞噬功能降低,引发肝内微循环障碍,升高血浆 LPS 水平。同时由于肠道遭受打击后,微生态失衡,肠屏障功能受损,通透性增高^[12],且机体对毒性物质的灭活与免疫功能减弱,导致肠腔内大量细菌移位、LPS 经门静脉系统与内毒素结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)结合,随后复合体转运至 KC 膜表面受

体 CD14(cluster of differentiation 14),经 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)的识别作用后激活 KC,引发 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等促炎因子的转录、翻译和释放。其中肝毒性细胞因子 TNF- α 是引发脂肪性肝炎的首选因子,直接造成肝细胞损伤的同时还可协同诱发其他炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 等,介导肝脏乃至全身器官的炎症反应,对肝细胞造成“二次打击”^[13]。伴随肝脏解毒功能的衰退,血液循环中含量逐渐升高的 LPS 通过免疫机制进一步损伤肠屏障功能,形成恶性循环。因此,肝实质细胞与 KC 二者因功能障碍产生的共同作用是 NASH 的产生和进一步发展的关键环节。并与 LPS 的直接损伤作用,和 LPS 激活 KC 所引发的系列继发性肝损伤联系紧密。

毒邪泛指对机体产生毒性作用的各种致病因素,贯穿 NASH 发病始末。LPS 与中医毒邪致病理论相关,邪化为毒,因盛而变。LPS 水平异常增高,经受损肠黏膜上皮进入血液触发全身炎症反应综合征,成为 NASH 发病的重要始动因素,属于外毒。其促使脏腑功能紊乱、气血运行失司,易生痰湿瘀血等内毒^[14],内外毒邪相互为因,相兼为患,应针对二者从毒论治。NASH 基于中医辨证论体系归类为“湿热内蕴,痰瘀互结”证。以嗜食肥甘、情志不遂为主要病因。肝郁脾虚为本,痰湿、瘀血、气滞为标。中医治疗以调理脾胃为基本治法,具有独特优势^[15]。皂术茵陈方基于临床肝病经典名方茵陈蒿汤,配伍皂角刺、白术而成。方中白术健脾利湿,皂角刺活血化痰,茵陈清利肝胆湿热,栀子清热降火,大黄泻热逐瘀。诸药合用,达“清热利湿、化痰活血”之效,除浊脂之患,切合 NASH“湿热”、“痰瘀”的病机特点。既往临床研究表明,皂术茵陈方可通过调节胰岛素抵抗及氧化应激状态治疗 NASH^[16];能够改善肠道微生态平衡,降低患者血清 AST、ALT 活性^[17];抑制血清游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)及 TNF- α 水平^[18]。为进一步明确皂术茵陈方针对 NASH 的临床疗效和作用机制,本研究以 IETM 为切入点,开展皂术茵陈方干预 NASH 的作用机制研究。

本实验结果证实,皂术茵陈方能显著降低 NASH 模型大鼠的 LPS、TG 水平,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子表达;并可较好地改善肝组织病理变化,降低肝湿重与肝指数。作用效果优于盐酸吡格列酮组与培菲康组。其中值得注意的是,与内毒血症密切相关的 LPS 水平下降显著,表明皂术茵陈方治疗 NASH 的作用机制可能在于减少内源性 LPS 的产生,改善 IETM,进而减少炎症因子的产生及对肝脏的刺激。

利益冲突：无。

参 考 文 献

- [1] Reenam SK, Fernando B, Kenneth C, et al. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 711-724.
- [2] Cole BK, Feaver RE, Wamhoff BR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) models in drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, 13(2): 193-201.
- [3] 付懿铭, 纪冬, 熊艺茹, 等. 肝脏弹性检测对非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化的诊断效能研究[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(28): 671-675.
- [4] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
- [5] Caussy C, Hsu C, Lo MT, et al. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 918-932.
- [6] Gatica S, Eltit F, Santibanez JF, et al. Expression suppression and activity inhibition of TRPM7 regulates cytokine production and multiple organ dysfunction syndrome during endotoxemia: a new target for sepsis[J]. *Curr Molec Med*, 2019, 19(8): 547-559.
- [7] Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(26): 8364-8376.
- [8] 秦川主编. 实验动物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 420-421.
- [9] Lau JK, Zhang X, Yu J. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances[J]. *Pathology*, 2017, 241(1): 36-44.
- [10] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5): 479-484.
- [11] 刘亚楠, 徐秋林, 刘志锋, 等. 梯度热打击对大鼠肝库普弗细胞吞噬功能的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(6): 511-514.
- [12] Cao J, Peng JH, An HY, et al. Endotoxemia-mediated activation of acetyltransferase P300 impairs insulin signaling in obesity[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 131.
- [13] Zhu LX, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 601-609.
- [14] 陆宇红, 蒋亦明, 孙彤, 等. 肝衰竭内毒素血症的中医辨治探析[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(7): 1149-1150.
- [15] 周强, 张声生. 从调肝理脾论治非酒精性脂肪性肝病[J]. *世界中医药*, 2015, 10(5): 687-689.
- [16] 兰秀梅, 吴耀南, 陈少东, 等. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(5): 557-560.
- [17] 林立, 梁惠卿, 庄鸿莉, 等. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察及其对肠道菌群的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(6): 673-676.
- [18] 唐金模, 梁惠卿, 王宏国, 等. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效及对游离脂肪酸和 TNF- α 的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(5): 544-548.

(收稿: 2019-08-16 在线: 2019-12-20)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶