

· 基础研究 ·

益生菌联合柴胡疏肝散治疗大鼠非酒精性
脂肪肝的实验研究

彭随风 时昭红 张 书 郭 洁 刘 浩 汪 念

摘要 目的 观察益生菌联合柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 大鼠的干预作用, 并探讨其可能的作用机制。方法 将 45 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为 5 组: 正常组、模型组、柴胡疏肝散 [5 mL/(kg · d) 生药]、益生菌组 (1 mL/d 益生菌)、益生菌联合柴胡疏肝散组 [简称联合组, 5 mL/(kg · d) 生药+1 mL/d 益生菌], 以高糖高脂饲料诱导 SD 大鼠制成 NAFLD 模型, 各组分别治疗 8 周。采用生化试剂盒检测大鼠血清和肝组织中甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、ALT、AST、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、游离脂肪酸 (FFA) 水平。ELISA 法检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-18、IL-6、IL-22 以及胰岛素 (Ins) 含量。同时对肝脏组织进行 HE 染色, 观察其组织病理学变化。结果 与正常组比较, 模型组大鼠 TG、TC、ALT、AST、LDL-C、FFA 以及炎症因子水平显著升高 ($P < 0.01$), HDL-C 含量显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 柴胡疏肝散组、益生菌组、联合组大鼠 TG、ALT、AST、LDL-C、FFA、TNF- α 、IL-18、IL-6、IL-22 及 Ins 含量降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), HDL-C 含量显著升高 ($P < 0.01$); 且联合组效果优于柴胡疏肝散组或益生菌组 ($P < 0.01$)。病理结果显示, 模型组可见肝细胞排列紊乱, 细胞边界不清晰, 胞浆中较多脂肪空泡, 柴胡疏肝散与益生菌治疗组肝细胞边界逐渐清晰, 且脂肪空泡数量减少, 联合组肝细胞排列紧密, 无明显可见脂肪空泡, 接近于正常组水平。结论 柴胡疏肝散、益生菌均对 NAFLD 有一定治疗作用, 两者联合有协同作用, 能发挥更好的治疗效果, 其机制可能与减轻肝脏炎症水平, 并调节肝脏脂质代谢有关。

关键词 益生菌; 柴胡疏肝散; 非酒精性脂肪肝; 炎症因子; 脂质代谢

Rapeutic Effect of Probiotics Combined Chaihu Shugan Powder on Nonalcoholic Fatty Liver Rats

PENG Sui-feng, SHI Zhao-hong, ZHANG Shu, GUO Jie, LIU Hao, and WANG Nian *Department of Gastroenterology, Wuhan First Hospital, Wuhan Hospital of Integrated TCM and Western Medicine, Wuhan (430022)*

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of probiotics combined Chaihu Shugan Powder (CHSGP) on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to systematically elucidate its possible mechanism. **Methods** Totally 45 SD rats were divided into 5 groups by random digit table, i.e., normal, model, CHSGP [5 mL/(kg · d) crude drugs], probiotics (1 mL/d probiotics), probiotics combined CHSGP [combination group, 5 mL/(kg · d) crude drugs+1 mL/d probiotics]. NAFLD model was induced in SD rats by high glucose and high fat diet. Rats in each group were respectively treated for 8 weeks. The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), glutamic-pyruvic transaminase (ALT), glutaminoxal-acetic transaminase (AST), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and free fatty acid (FFA) in serum and liver tissues were measured by biochemical kits. The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-18 (IL-18), IL-6, IL-22, and insulin (Ins) were measured by ELISA. At the same time HE staining was performed to observe the histopathological changes of liver tissues. **Results** Compared with the normal group, the levels of TG, TC, ALT, AST, LDL-C, FFA, and inflammatory factors significantly increased ($P < 0.01$), while the HDL-C

基金项目: 湖北省卫生健康科研基金资助项目 (No. WJ2019H421); 武汉市卫生健康科研基金资助项目 (No. WZ19A14)

作者单位: 武汉市第一医院 武汉市中西医结合医院消化内科 (武汉 430022)

通讯作者: 时昭红, Tel: 027-85332319, E-mail: zhaohshi@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200430.309

content significantly decreased ($P < 0.01$) in the model group. Compared with the model group, the levels of TG, ALT, AST, LDL-C, FFA, TNF- α , IL-18, IL-6, IL-22, and Ins decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the HDL-C content significantly increased ($P < 0.01$) in CHSGP group, probiotics group, and combination group. And the effects in the combination group were better than those of CHSGP group or probiotic group ($P < 0.01$). The pathological results showed that disarranged hepatocytes with unclear boundary could be seen in the model group. There were more fat vacuoles in the cytoplasm. The boundary of hepatocytes in CHSGP group and probiotics group were gradually clear, and the number of fat vacuoles was reduced. The hepatocytes were closely arranged with no obviously visible vacuoles in the combination group, which were close to the levels of the normal group. **Conclusions** Both CHSGP and probiotics had certain therapeutic effects on NAFLD. Their combinations synergistically exerted better therapeutic effects. The mechanism might be related to attenuating inflammatory levels of the liver and regulating lipid metabolism of the liver.

KEYWORDS probiotics; Chaihu Shugan Powder; nonalcoholic fatty liver disease; inflammatory factor; lipid metabolism

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是世界范围内肝脏疾病最重要的病因之一,并且在未来几十年可能成为终末期肝病的主要原因^[1]。该疾病的全球流行率目前估计为 24%,但报告的最高比率来自南美(31%)和中东(32%),其次是亚洲(27%),美国(24%)和欧洲(23%),而 NAFLD 在非洲较少见(14%)^[2]。NAFLD 为与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应急肝损伤,以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征,由除酒精外其他明确的损肝因素所致临床病理综合征^[3]。迄今为止,尽管药物治疗 NAFLD 的有关研究很多,但尚未发现一种绝对有效的公认药物,许多新药目前也只是处于临床试验阶段,其安全性与有效性有待进一步论证^[4]。有临床研究显示,益生菌和柴胡疏肝散对 NAFLD 均具有较好的临床效果^[5,6],但两者联合治疗 NAFLD 的研究却鲜有报道。本实验通过高糖高脂饮食诱导大鼠 NAFLD 模型,以益生菌联合柴胡舒肝散进行干预治疗,并与柴胡舒肝散及益生菌单独给药进行比较,观察联合给药后对大鼠肝功能、血清炎症因子、肝脏组织形态学的影响,为 NAFLD 的防治提供新的思路。

材料与方法

1 动物及分组 健康雄性 SD 大鼠 45 只,4~5 周龄,体重 120~140 g,由华中农业大学实验动物中心提供。实验动物合格证(No. 42000600017013)。大鼠于 SPF 级条件下饲养,饲养环境为温度 22~26℃,相对湿度 50%~60%,人工光照明暗各 12 h,适应性喂养 3 天,本动物实验操作符合湖北省动物管理委员会《实验动物伦理证》的相关规定。将 45 只雄性 SD 大鼠按照随机数字表法分为 5 组:正常组、模型组、益生菌组、

柴胡舒肝散组、益生菌联合柴胡舒肝散组(简称联合组),每组 9 只。

2 药物 柴胡疏肝散:主要成分为柴胡 6 g(批号:00104502.1000)、陈皮 6 g(批号:00213302.0660)、川芎 4.5 g(批号:00101702.1000)、醋香附 4.5 g(批号:00103202.1000)、枳壳 4.5 g(批号:00208802.0300)、白芍 4.5 g(批号:00102502.1000)、甘草 1.5 g(批号:00101502.0600),所有药材均购自湖北天济中药饮片有效公司。药材经冷水浸泡 2 h,常规两煎,两次水煎液混合并过滤,经水浴蒸发浓缩成含生药 1.26 g/mL 的浓缩药液,高压灭菌后冷藏备用。益生菌:双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康胶囊,210 mg/粒,上海信谊药厂有限公司)1 粒与 0.9 mL 生理盐水混匀配制益生菌悬液 1 mL。

3 主要试剂与仪器 高糖高脂饲料(成分:2%胆固醇、0.2%丙基硫氧嘧啶、10%猪油、10%蔗糖、5%蛋黄粉、72.8%普通饲料混合而成,北京华阜康生物科技股份有限公司,货号:H10401);甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、丙氨酸转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、门冬氨酸转氨酶(glutamicoxalacetic transaminase, AST)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)测试盒,均为南京建成生物工程研究所产品;胰岛素(insulin, Ins)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-18、IL-6、IL-22 酶联免疫检测(ELISA)试剂盒、苏木素和伊红染色液,均为武汉华联科生物技术有限公司产品。Aeroset-2000 型全自动生化分析仪

(美国 Instrument laboratory 公司); 352 型酶标仪 (芬兰 Labsystems Multiskan MS 公司); AC-8 洗板机 (芬兰 Thermo Labsystems 公司); TG16W 微量高速离心机 (郑州净化设备有限公司); MD1000 正置显微镜 (德国徕卡显微系统有限公司)。

4 方法

4.1 NAFLD 造模方法 参照杨坤等^[7]方法。即:正常组饲以普通饲料,其他 4 组大鼠进行高糖高脂饲料,喂养 8 周后,各组随机抽取 1 只大鼠处死,经 HE 染色观察肝脏组织变化,发现肝细胞出现明显肿大时,则认为造模成功^[8]。

4.2 给药方法 正常组和模型组大鼠以 1 mL 生理盐水进行灌胃;益生菌组以益生菌悬液 1 mL/d 灌胃^[9];柴胡舒肝散组每天以 5 mL/kg 生药灌胃处理^[10];益生菌联合柴胡舒肝散组大鼠每天以益生菌悬液 1 mL 和 5 mL/kg 生药灌胃处理。连续灌胃干预 8 周,16 周后采集标本进行检测。

4.3 标本采集 取材前,所有大鼠禁食 12 h,称重,以 1% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔注射麻醉,经腹主动脉取血 5 mL,以 1 200 r/min,离心 15 min,分离血清,−80 ℃ 低温贮存备用。处死大鼠后,迅速分离肝脏,取左外侧叶,PBS 冲洗血渍后用于生化检测;取中叶切成 10 mm×10 mm 的组织,放入 4% 多聚甲醛固定用于病理观察。

4.4 观察指标及检测方法

4.4.1 血清生化指标 (TG、TC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C) 采用全自动生化分析仪检测。

4.4.2 血清 FFA 含量 按照试剂盒使用说明书测定。

4.4.3 血清炎症因子 (TNF-α、IL-18、IL-6、IL-22) 及 Ins 水平 按照 ELISA 试剂盒使用说明书操作检测。

4.4.4 肝脏组织生化指标 (TG、TC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C) 及 FFA 含量 肝脏组织中 TG、TC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C 及 FFA 含量测定按照试剂盒使用说明书进行。

4.4.5 肝脏组织病理学 肝脏固定后,经常规石蜡包埋、切片厚度 4~5 μm,行苏木素-伊红 (HE) 染色,光镜下观察。

4.5 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 大鼠一般情况变化 正常组大鼠精力充沛,灵活好动,饮食正常,皮毛整洁,体重缓慢增加;模型组大鼠饮食量大,嗜睡,毛色偏黄,个体较大,体重增长较正常组较快;柴胡舒肝散组和益生菌组大鼠精力较充沛,饮食相对正常,皮毛整洁,体重缓慢增加;联合组大鼠一般情况更接近于正常组。

2 各组大鼠血清 TG、TC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C、FFA 测定结果比较 (表 1) 与正常组比较,模型组血清 TG、TC、ALT、AST、LDL-C、FFA 水平显著升高 ($P < 0.01$),HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,益生菌组和联合组 TG、TC、ALT、AST、LDL-C、FFA 水平明显降低 ($P < 0.01$),HDL-C 水平明显升高 ($P < 0.01$);柴胡舒肝散组 (除 TC 外),其他生化检测指标与模型组比较,差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。且益生菌组、柴胡疏肝散组各检测指标较联合组差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 各组大鼠肝脏组织 TG、TC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C 及 FFA 测定结果比较 (表 2) 模型组大鼠肝脏中 TG、TC、ALT、AST、LDL-C、FFA 水平较正常组显著升高 ($P < 0.01$),HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,益生菌组、柴胡疏肝散组和联合组 TG、TC、ALT、AST、LDL-C、FFA 水平明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),HDL-C 水平明显升高 ($P < 0.01$);与联合组比较,益生菌组 (除 ALT 外) 或柴胡疏肝散组的各指标差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4 各组大鼠血清炎症因子及 Ins 含量比较 (表 3) 与正常组比较,模型组大鼠血清中 IL-6、TNF-α、

表 1 各组大鼠血清 TG、TC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C 及 FFA 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FFA (μmol/L)
正常	8	0.77±0.06	4.45±0.50	36.46±6.01	26.65±9.75	1.72±0.27	2.39±0.58	641.36±155.19
模型	8	3.67±0.22*	12.30±1.57*	238.29±14.98*	122.91±15.92*	0.24±0.10*	9.54±0.83*	6292.54±851.94*
益生菌	8	2.13±0.15 ^{△△}	8.17±1.01 ^{△△}	117.80±15.86 ^{△△}	70.93±13.59 ^{△△}	1.13±0.22 ^{△△}	4.39±0.77 ^{△△}	1979.71±153.24 ^{△△}
柴胡疏肝散	8	2.39±0.42 ^{△△}	10.56±1.70 [△]	212.90±13.60 [△]	97.16±9.07 [△]	0.49±0.10 [△]	7.48±0.92 ^{△△}	4561.52±517.49 ^{△△}
联合	8	0.78±0.07 ^{△△}	6.56±0.92 ^{△△}	62.47±18.27 ^{△△}	46.55±15.19 ^{△△}	1.75±0.29 ^{△△}	2.86±0.68 ^{△△}	644.64±290.81 ^{△△}

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与联合组比较,[△] $P < 0.01$;下表同

表 2 各组大鼠肝脏组织 TG、TC、ALT、AST、HDL-C、LDL-C 及 FFA 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

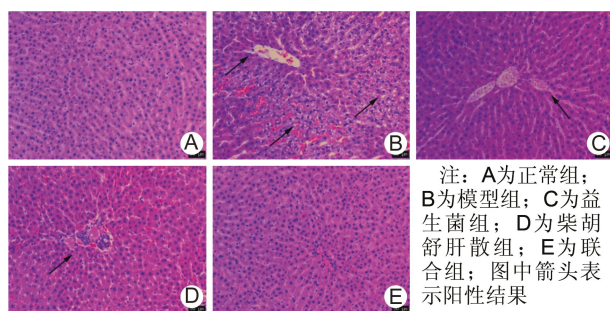
组别	n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FFA ($\mu\text{mol/L}$)
正常	8	2.41±0.83	3.01±1.01	31.22±34.63	18.46±5.45	3.43±0.66	3.55±0.47	348.76±58.91
模型	8	6.71±0.84*	9.24±0.89*	139.68±20.18*	89.85±8.21*	0.60±0.22*	8.68±0.97*	982.94±60.82*
益生菌	8	3.49±0.72 $\Delta\Delta\Delta$	5.26±1.07 $\Delta\Delta\Delta$	33.29±7.85 $\Delta\Delta$	30.8±5.65 $\Delta\Delta\Delta$	2.61±0.32 $\Delta\Delta\Delta$	3.80±0.98 $\Delta\Delta\Delta$	519.39±143.14 $\Delta\Delta\Delta$
柴胡疏肝散	8	5.24±0.77 $\Delta\Delta$	7.37±0.85 $\Delta\Delta$	93.81±8.01 $\Delta\Delta\Delta$	69.04±7.89 $\Delta\Delta\Delta$	1.40±0.28 $\Delta\Delta\Delta$	6.43±1.16 $\Delta\Delta$	638.32±148.65 $\Delta\Delta\Delta$
联合	8	2.32±0.35 $\Delta\Delta$	2.91±0.53 $\Delta\Delta$	33.66±6.28 $\Delta\Delta$	17.27±2.50 $\Delta\Delta$	3.05±0.29 $\Delta\Delta$	2.95±0.58 $\Delta\Delta$	344.17±84.60 Δ

表 3 各组大鼠血清炎症因子及 Ins 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-22 (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	Ins (mU/mL)
正常	8	52.28±11.04	73.25±10.27	67.56±9.58	80.60±32.27	13.95±3.53
模型	8	255.65±34.21*	321.04±82.72*	294.2±34.44*	380.71±45.48*	50.12±6.91*
益生菌	8	119.39±15.27 $\Delta\Delta$	119.05±7.82 $\Delta\Delta$	131.15±16.98 $\Delta\Delta$	168.00±16.78 $\Delta\Delta$	30.69±2.66 $\Delta\Delta$
柴胡疏肝散	8	125.63±8.96 $\Delta\Delta$	150.47±13.26 $\Delta\Delta$	149.52±9.12 $\Delta\Delta$	189.47±39.68 $\Delta\Delta$	26.84±3.87 $\Delta\Delta$
联合	8	94.37±7.49 $\Delta\Delta$	118.2±25.79 $\Delta\Delta$	111.23±15.39 $\Delta\Delta$	123.48±22.99 $\Delta\Delta$	19.90±5.98 $\Delta\Delta$

IL-18、IL-22 及 Ins 含量显著升高 ($P<0.01$)；与模型组比较, 益生菌组、柴胡疏肝散组和联合组 IL-6、TNF- α 、IL-18、IL-22 及 Ins 含量明显降低 ($P<0.01$)；与联合组比较, 益生菌组及柴胡疏肝散组差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

5 各组大鼠肝组织形态学变化(图 1) 正常组大鼠肝细胞排列清晰, 无脂质浸润, 肝小叶结构正常, 清晰, 内无炎性细胞浸润; 模型组可见肝细胞排列紊乱, 细胞边界不清晰, 胞浆中较多脂肪空泡; 柴胡疏肝散与益生菌治疗组肝细胞边界逐渐清晰, 且脂肪空泡数量减少; 联合组肝细胞排列更加紧密, 无明显可见脂肪空泡, 更接近于正常组水平。

图 1 各组大鼠肝组织病理结果 (HE, $\times 400$)

讨 论

NAFLD 呈全球化流行趋势, 已对发达及发展中国家的健康问题造成影响^[11]。尽管 NAFLD 中肝脏脂肪变性和肝纤维化的主要危险因素已经确立。例如, 年龄 >50 岁, 肥胖, 胰岛素抵抗, 2 型糖尿病, 铁蛋白水平升高和含有 patatin 样磷脂酶蛋白 3(patatin-like phos-

pholipase domain-containing 3, PNPLA3) 148 位点的基因发生突变, 由异亮氨酸变成蛋氨酸, 但是, 导致 NAFLD 进展的病理机制尚不明确^[12]。在有关 NAFLD 研究中, 已公认的发病机制为“二次打击”学说^[13], “第二次打击”是指氧化应激和脂质过氧化形成的脂质过氧化物, 对肝细胞的打击; 导致细胞炎症因子增多, 促使肝脏炎症发生, 同时也会引起 IL-18、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子活化。炎症反应在整个 NAFLD 的发生发展中都有重要影响, 胰岛素抵抗、氧化应激和炎症信号通路在其中发挥着协同作用^[14]。

目前临床上多使用降血脂药治疗由高脂血症导致的脂肪肝, 但该药长期使用会引起肝功能低下和肝脏脂质代谢障碍的不良反应^[15]。近些年, 患者开始逐渐接纳中医治疗。中医学本无“脂肪肝”命名的疾病, 随着这一疾病常见于临床, 朱振红等^[16]将“脂肪肝”称为“肝积”, 其病位发于肝, 涉及于脾、肾, 肝之疏泄失常贯穿始终。根据中医辨证治疗, 赵文霞等^[17]以本病肝、脾的早期病理变化为依据, 将疾病分为 5 个证型, 以柴胡疏肝散对应肝郁脾虚证。将此经典方剂应用于 NAFLD 的临床, 具有降脂保肝作用^[18]。曹福岭等^[6]以柴胡疏肝散对 NAFLD 患者进行治疗, 发现其能显著改善患者的肝功能、血脂及肝纤维化指标, 其治愈率和有效率明显高于对照组。最近研究表明, NAFLD 的发生发展与肠道菌群密切相关, 菌群失调导致肠道对细菌的渗透性增加, 从而使肝脏暴露于有害物质, 通过免疫反应介导肝损伤^[19]。因此, 改进肠道微生物有益菌群可以提高对 NAFLD 的治疗效果。

柴胡疏肝散与益生菌在 NAFLD 的治疗方面均有

一定研究,但两者结合治疗 NAFLD 的研究未见报道。在本实验中,创新性地将柴胡舒肝散和益生菌联合应用于大鼠 NAFLD 模型,发现联合治疗后可明显改善 NAFLD 大鼠肝功能指标、肝脏脂肪变性,并降低血清炎症因子水平,其效果优于单用柴胡舒肝散或益生菌治疗组。因此,柴胡疏肝散联合益生菌治疗 NAFLD 具有一定的优势,需进一步深入研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 11-20.
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84.
- [3] Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies[J]. Hepatology, 2004, 40(4): 820-826.
- [4] 牛海艳,李海,丁玉平.非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2018,34(2):433-437.
- [5] 郑丹,吴江,甘洪颖,等.双歧杆菌三联活菌胶囊治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J].临床消化病杂志,2018,30(4):240-243.
- [6] 曹福岭.柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J].光明中医,2015,30(4):746-749.
- [7] 杨坤,胡克章,黄正明,等.高糖高脂肪饲料诱导大鼠非酒精性脂肪肝模型的动态研究[J].解放军药学报,2010,26(6):43-46.
- [8] 陈剑明,张声生,郭前坤,等.芍药苷对非酒精性脂肪肝大鼠模型的疗效与保护机制研究[J].中华中医药杂志,2013,28(5):1376-1381.
- [9] 叶金理,林志辉,林宁,等.益生菌对高脂饮食诱导的大鼠胰岛素抵抗的影响[J].中国微生态学杂志,2013,25(7):778-781.
- [10] 李丹,江涛,范华倩,等.柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢及肝功能的影响[J].中药药理与临床,2013,29(3):8-12.
- [11] Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms[J]. Liver Int, 2017, 37(7): 936-949.
- [12] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease[J]. J Hepatol, 2015, 62(Suppl): S47-S64.
- [13] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845.
- [14] Day CP. From fat to inflammation[J]. Gastroenterology, 2006, 130(1): 207-210.
- [15] Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(13): 3777-3785.
- [16] 朱振红,郭朋,唐旭东,等.脂肪肝从毒论治[J].辽宁中医杂志,2014,41(12):2568-2570.
- [17] 崔健娇,赵文霞.赵文霞教授治疗非酒精性脂肪性肝病经验总结[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(22):26-27.
- [18] 朱娜,赵小娟,檀贝贝,等.柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(15):60-61.
- [19] Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(7): 412-425.

(收稿:2019-10-17 在线:2020-06-11)

责任编辑:段碧芳

英文责编:张晶晶