

# 片仔癀防治大鼠非酒精性脂肪肝的探讨

邓绿雨<sup>1</sup>, 李风华<sup>1\*</sup>, 季光<sup>2</sup>, 曹艳纯<sup>1</sup>, 张幸<sup>1</sup>

(1. 上海中医药大学 科学技术实验中心, 上海 201203;

2. 上海中医药大学 脾胃病研究所 附属龙华医院, 上海 200032)

**[摘要]** **目的:**观察片仔癀对非酒精性脂肪肝模型大鼠的防治作用,并探讨其防治作用的相关机制。**方法:**将48只Wistar雄性大鼠随机平均分为正常组、模型组、舒降之辛伐他片组、片仔癀低、中、高剂量组6个组,采用高脂饲料制备大鼠非酒精性脂肪肝模型,同时分别灌服舒降之辛伐他片( $0.003\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )和不同剂量的片仔癀( $0.5, 1, 2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )进行干预。实验4周后结束,收集标本用生化分析仪检测肝功能天门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),白蛋白(Alb),总胆红素(TBIL), $\gamma$ -谷氨酰胺转肽酶( $\gamma$ -GT)和血脂胆固醇(TCH),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白(LDL),高密度脂蛋白(HDL)水平,做肝脏组织病理学观察,并用RT-PCR检测法尼醇X受体(FXR),靶基因小异二聚体伴侣(SHP)和固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)mRNA表达情况。**结果:**与正常组比较,模型组AST,ALT, $\gamma$ -GT水平明显升高,LDL明显升高( $P < 0.01$ ),肝细胞脂肪变性,肝细胞坏死和炎症细胞浸润,FXR,SHP mRNA表达明显降低( $P < 0.01$ ),SREBP-1c mRNA的表达升高;与模型组比较,片仔癀低、中剂量组能不同程度地降低AST,ALT, $\gamma$ -GT水平( $P < 0.05, P < 0.01$ );明显降低TG含量( $P < 0.05$ );能明显改善肝细胞脂肪变性,减少肝细胞坏死和炎症细胞浸润;提高FXR,SHP mRNA的表达,降低SREBP-1c mRNA的表达( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论:**片仔癀能够一定程度上改善脂肪肝的肝功能,降低血脂,其机制可能是通过FXR-SHP-SREBP-1c通路调节血脂起作用,其中以低、中剂量组疗效相对较好。

**[关键词]** 片仔癀; 非酒精性脂肪肝; 法尼醇X受体; 靶基因小异二聚体伴侣; 固醇调节元件结合蛋白-1c

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0124-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150124

**Effect Study of Pien Tze Huang on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats** DENG Lyu-yu<sup>1</sup>, LI Feng-hua<sup>1\*</sup>, JI Guang<sup>2</sup>, CAO Yan-chun<sup>1</sup>, ZHANG Xing<sup>1</sup> (1. *Experiment Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*; 2. *Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Pien Tze Huang on nonalcoholic fatty liver disease in rats and to investigate its mechanism. **Method:** Forty-eighty Wistar rats were randomly divided into 6 groups: the normal group, the model group, the simvastatin group ( $0.003\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ), the low-, medium-and high-dose Pien Tze Huang groups ( $0.5, 1, 2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ). The nonalcoholic fatty liver disease model was induced in rats by feeding a high fat diet. After 4 weeks, related specimens were collected and the liver function indexes including aspartate amino transferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin (Alb), total bilirubin (TBIL),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT), lipid indexes including total cholesterol (TCH), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) were detected by biochemical analyzer. The mRNA expressions of farnesoid X receptor (FXR), small heterodimer partner (SHP) and sterol regulatory element binding proteins-1c (SREBP-1c) were measured by RT-PCR. The liver histopathological changes were observed by HE staining. **Result:** Compared with the normal group, the levels of AST, ALT,  $\gamma$ -GT and LDL increased, the mRNA expressions of FXR, SHP decreased, the mRNA expression of SREBP-1c increased and the liver histopathological

**[收稿日期]** 20140831(006)

**[基金项目]** 上海市科委自然科学基金项目(12ZR1431700);上海市卫生局中医药科研基金项目(2012J007A);上海市教育委员会E研究院建设计划项目(E03008)

**[第一作者]** 邓绿雨,在读硕士,从事中药复方有效物质基础,Tel:18817939706,E-mail:dly0606@foxmail.com

**[通讯作者]** \*李风华,硕士,副研究员,从事中药复方有效物质基础,Tel:021-51322391,E-mail:lfh@hotmail.com

had varying degrees of injuries in the model group ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the levels of AST, ALT,  $\gamma$ -GT and LDL decreased, the mRNA expressions of FXR, SHP increased, the mRNA expression of SREBP-1c decreased and the liver histopathological injuries had good improvement in the low-and medium-dose Pien Tze Huang groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Pien Tze Huang, especially the low and medium dose, is beneficial to treating fatty liver by improving the liver function and reducing blood lipid, which may be related to regulating the pathway of FXR-SHP-SREBP-1c.

**[Key words]** Pien Tze Huang; nonalcoholic fatty liver disease; farnesoid X receptor; small heterodimer partner; sterol regulator element binding protein-1c

中医治疗脂肪肝有独特鲜明的特色和优势,“治未病”理论是中医预防医学的精髓<sup>[1]</sup>。理气化痰、清瘀养肝、疏肝健脾、活血散结是中医药治疗非酒精性脂肪肝的主要治法<sup>[2]</sup>。片仔癀主要由三七、牛黄、麝香、蛇胆等中药成分组成,具有清热解毒、消肿止痛、凉血化瘀等功效<sup>[3]</sup>。因此,片仔癀可能对脂肪肝有防治作用。已有研究表明,在胆汁酸存在的情况下,法尼醇 X 受体 (farnesoid X Receptor, FXR) 被激活,诱导小异二聚体伴侣分子 (small heterodimer partner, SHP) 基因的表达,而 SHP 可以负调节甾醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding proteins-1c, SREBP-1c),使成脂相关基因表达减少,抑制甘油三酯 (TG) 合成,降低血脂水平<sup>[4]</sup>。本实验通过对 NAFLD 大鼠模型灌服不同浓度片仔癀,观察其对 NAFLD 的防治作用,探讨其起效的相关机制,为更进一步的研究奠定基础,并为片仔癀更广泛的临床应用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级 Wistar 雄性大鼠 48 只,体重 (150 ± 10) g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物合格证号 SCXK(京)2012-0001,饲养于上海中医药大学实验动物中心。高脂饲料配方为:88% 正常饲料,2% 胆固醇,10% 猪油,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供。

**1.2 药物及试剂** 片仔癀粉末(由三七、蛇胆、麝香、牛黄组成,漳州片仔癀药业有限公司,批号 1204018),舒降之辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司,批号 120990),天门冬氨酸氨基转移酶 (AST,批号 01AST121210),丙氨酸氨基转移酶 (ALT,批号 01ALT121112),白蛋白 (Alb,批号 02ALB121106),总胆红素 (TBIL,批号 02BiLT 130308),胆固醇 (TCH,批号 01CHOL121107),甘油三酯 (TG,批号 02TG130514),低密度脂蛋白 (LDL,批号 02LDL121212),高密度脂蛋白 (HDL,批号 02HDL121212),均购自上海华臣生物试剂有限公

司; $\gamma$ -谷氨酰胺转氨酶 ( $\gamma$ -GT,南京建成生物工程研究所,批号 20131120),Trizol reagent(美国 Invitrogen 公司,批号 14105),RNA 逆转录试剂盒(美国 Thermo 公司,批号 00174289),扩增试剂盒 Hieff™ qPCR SYBR® Green Master Mix(批号 Q11613),Low Rox(批号 461925)均购自上海翊圣生物科技有限公司。

**1.3 仪器** TBA-40FR 型全自动生化分析仪(日本东芝公司),NanoDrop™ 2000 行紫外-可见分光光度计(美国 Thermol 公司),ABI 7500 型 PCR 系统(美国 ABI 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组** 48 只 Wistar 雄性大鼠,普通饲料适应性饲养 1 周后,随机分为 6 组,每组 8 只,依次为正常组、模型组、辛伐他汀组 (0.003 g·kg<sup>-1</sup>),低剂量组 (0.5 g·kg<sup>-1</sup>),中剂量组 (1.0 g·kg<sup>-1</sup>),高剂量组 (2.0 g·kg<sup>-1</sup>)。

**2.2 造模与给药** 除正常组饲以普通饲料外,其余各组均饲以高脂饲料,自由饮水。正常组、模型组用灭菌自来水 10 mL·kg<sup>-1</sup> ig,其余各组以相应药物 10 mL·kg<sup>-1</sup> ig,每日 1 次。持续 4 周。

**2.3 取材与处理** 4 周后实验结束,所有动物于最后一次给药后禁食不禁水 12 h,以 2% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,后腔静脉采血,取肝脏左叶组织用 10% 福尔马林固定、脱水、透明、石蜡包埋。其余肝组织分装在 1.5 mL 离心管置于液氮迅速冷冻,保存于 -80 °C 冰箱。

## 2.4 指标检测

**2.4.1 血清生化指标检测** 血清静置 2 h 后 4 °C 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,取上清液 -20 °C 保存;测定 AST,ALT,Alb,TBIL,TG,TCH,HDL,LDL;根据试剂盒说明书,严格按照操作步骤测定  $\gamma$ -GT。

**2.4.2 病理染色** 肝组织经中性甲醛缓冲液固定,石蜡包埋,切片(厚度为 4  $\mu$ m),脱蜡,HE 染色,脱水,中性树胶封片,放大 200 倍,光镜观察。

### 2.4.3 FXR, SHP, SREBP-1c mRNA 检测

**2.4.3.1 引物** 采用 Primer5.0 引物设计软件和引物设计原则进行荧光引物的设计,由上海捷瑞生物工程负责合成,引物序列(5'→3'),FXR 序列上游 ACATAAAGGATAGAGAGGCCAGTGG,下游 CAGGCGAAATGCTGAGGGT,扩增长度 106 bp;SHP 序列上游 AGAGCCAGGAAGAAACAGG AACAAG,下游 CGGGGCTTAGAAGTGTGTAGA GAA,扩增长度 116 bp;SREBP-1c 序列上游 GAGGGACTACAGGCTG AGAAAGGAT,下游 AGTGCCAGGTTAGAAGCAAC AAGA,扩增长度 132 bp;用  $\beta$ -actin 作内参,序列为上游 CTGAACCCTAAGGCCAACCG,下游 GACCAG AGGCATACAGGGACAA,扩增长度 112 bp。退火温度均为 58 ℃。

**2.4.3.2 RT-PCR 检测** 按 Trizol 试剂盒说明提取总 RNA,测定 RNA 浓度、检测纯度;根据逆转录试剂盒说明,在 PCR 管中加入相应反应体系,放入 Biometra PCR 仪中,反应条件为 25 ℃ 5 min,42 ℃ 60 min,70 ℃ 5 min,逆转录成 cDNA 后可放入 -20 ℃ 保存备用;严格按照扩增试剂盒说明书操作,在 PCR 管中加入相应反应体系,按照如下程序进行 RT-PCR:95 ℃ 5 min,95 ℃ 10 s,40 个循环,

58 ℃ 34 s,40 个循环,95 ℃ 15 s,60 ℃ 60 s,95 ℃ 15 s;反应完成后,由仪器自带软件 7500 software v2.0 分析,用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法分析待测基因的相对表达量。

**2.5 统计学分析** 采用 SPSS 16.0 统计软件处理,计量资料各数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,根据实验的设计多组之间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对肝功能的影响** 模型组较正常组 ALT,AST, $\gamma$ -GT 显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,辛伐他汀组能降低 AST, $\gamma$ -GT( $P < 0.05$ );片仔癀低剂量组能明显降低 ALT,AST, $\gamma$ -GT( $P < 0.05, P < 0.01$ ),中剂量组能明显降低 AST, $\gamma$ -GT( $P < 0.05, P < 0.01$ ),高剂量组能明显降低 AST( $P < 0.05$ )。Alb,TBIL 的改变无统计学意义。见表 1。

**3.2 对血脂水平的影响** 与正常组比较,模型组 LDL 显著升高( $P < 0.01$ ),TG,TCH 有升高的趋势,HDL 有下降的趋势,但无统计学差异;与模型组比较,低剂量组和中剂量组能降低 TG( $P < 0.05$ );对于 TCH,HDL,LDL,各用药组的变化均无统计学差异。见表 2。

表 1 片仔癀对脂肪肝大鼠血清肝功能的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 Effects of Pien Tze Huang on serum liver function of fatty liver disease in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	Alb/g·L <sup>-1</sup>	TBIL/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	$\gamma$ -GT/U·L <sup>-1</sup>
正常	-	40.5 ± 5.29 <sup>1)</sup>	119.75 ± 17.04 <sup>1)</sup>	28.65 ± 0.95	2.15 ± 0.24	5.21 ± 0.83 <sup>1)</sup>
模型	-	70.38 ± 25.49	173.00 ± 46.56	28.13 ± 0.71	1.9 ± 0.29	9.45 ± 3.58
辛伐他汀	0.003	61.63 ± 29.55	126.13 ± 35.75 <sup>2)</sup>	28.00 ± 1.65	2.03 ± 0.28	5.81 ± 1.95 <sup>2)</sup>
片仔癀	0.5	49.50 ± 6.30 <sup>2)</sup>	107.38 ± 10.00 <sup>3)</sup>	27.83 ± 1.01	2.03 ± 0.27	5.87 ± 2.95 <sup>2)</sup>
	1	64.88 ± 12.63	129.63 ± 16.84 <sup>2)</sup>	27.25 ± 0.89	2.13 ± 0.20	5.49 ± 0.93 <sup>3)</sup>
	2	69.75 ± 37.55	124.88 ± 34.54 <sup>2)</sup>	27.73 ± 1.04	2.13 ± 0.30	5.58 ± 1.75

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

表 2 片仔癀对脂肪肝大鼠血清中血脂指标的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effects of Pien Tze Huang on serum lipid indexes of fatty liver disease in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	TCH/mmol·L <sup>-1</sup>	HDL/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL/mmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	0.74 ± 0.29	1.68 ± 0.42	1.21 ± 0.26	0.74 ± 0.13 <sup>1)</sup>
模型	-	0.91 ± 0.28	2.17 ± 0.52	1.05 ± 0.17	1.31 ± 0.37
辛伐他汀	0.003	0.76 ± 0.32	2.46 ± 1.11	1.31 ± 0.45	1.42 ± 0.64
片仔癀	0.5	0.68 ± 0.13 <sup>2)</sup>	2.00 ± 0.34	1.17 ± 0.18	1.36 ± 0.29
	1	0.67 ± 0.12 <sup>2)</sup>	3.06 ± 0.60	1.40 ± 0.12	1.90 ± 0.46
	2	0.80 ± 0.26	3.41 ± 0.89	1.54 ± 0.14	2.04 ± 0.46

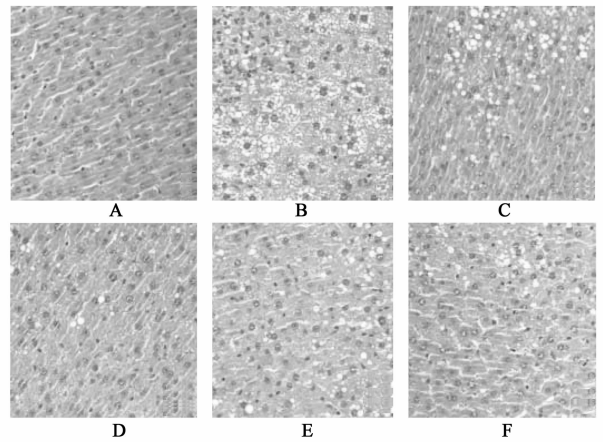
**3.3 对肝组织病理学的影响** 正常组大鼠肝细胞大小均等,肝细胞索清晰,细胞核蓝染,位于细胞中央。与正常组大鼠相比,模型组广泛肝细胞变性,几乎无正常肝细胞,细胞排列紊乱,胞浆疏松,有大量脂肪渗出,脂肪病变细胞 > 75%,脂肪肝程度较重,部分还有炎细胞浸润,局部有点状坏死。与模型组相比,治疗组肝细胞形状较为规则,肝细胞坏死和炎症细胞浸润明显减轻,其中低剂量组优于中、高剂量组。见图 1。

**3.4 对 FXR, SHP, SREBP-1c mRNA 的表达情况的影响** 模型组的 FXR, SHP 的 mRNA 较正常组显著降低 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较,辛伐他汀组能升高 FXR, SHP ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 低剂量组能显著升高 FXR, SHP ( $P < 0.01$ ); 中剂量组能升高 SHP ( $P < 0.05$ ), 降低 SREBP-1c ( $P < 0.05$ ); 高剂量组的变化无统计学意义。见表 3。

表 3 片仔癀对脂肪肝大鼠肝组织 FXR, SHP, SREBP-1c mRNA 相对表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 3 Effects of Pien Tze Huang on liver tissue FXR, SHP, SREBP-1c mRNA relative expression of fatty liver disease in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	FXR/ $\beta$ -actin	SHP/ $\beta$ -actin	SREBP-1c/ $\beta$ -actin
正常	-	0.92 ± 0.41 <sup>1)</sup>	1.00 ± 0.61 <sup>1)</sup>	0.69 ± 0.28
模型	-	0.15 ± 0.10	0.12 ± 0.15	0.81 ± 0.43
辛伐他汀	0.003	0.49 ± 0.31 <sup>3)</sup>	0.37 ± 0.32 <sup>2)</sup>	0.71 ± 0.47
片仔癀	0.5	0.77 ± 0.21 <sup>3)</sup>	0.51 ± 0.17 <sup>3)</sup>	0.69 ± 0.37
	1	0.24 ± 0.14	0.34 ± 0.32 <sup>2)</sup>	0.38 ± 0.25 <sup>2)</sup>
	2	0.14 ± 0.10	0.15 ± 0.20	0.49 ± 0.27



A. 正常组; B. 模型组; C. 辛伐他汀组; D. 片仔癀 0.5 g·kg<sup>-1</sup> 组; E. 片仔癀 1 g·kg<sup>-1</sup> 组; F. 片仔癀 2 g·kg<sup>-1</sup> 组

图 1 片仔癀对脂肪肝大鼠肝组织形态学的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effects of Pien Tze Huang on hepatic histomorphology of fatty liver disease in rats (HE, ×200)

#### 4 讨论

近年来,随着人民生活水平的提高,生活方式和饮食结构发生了很大的变化。我国脂肪肝的患病率为 17% 左右,其中 90% 为 NAFLD,成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病,严重威胁着人类的健康,已被公认为隐性肝硬化的常见原因<sup>[5-6]</sup>。NAFLD 的发病机制多样,其主要病因是胰岛素抵抗引起肝脏脂代谢紊乱、脂类尤其是 TG 在肝脏上的堆积<sup>[7]</sup>。高甘油三脂血症 (hypertriglyceridemia) 是引起脂肪肝的独立危险因素之一,因此,研究 TG 代谢机制对防治脂肪肝有重要意义<sup>[8-9]</sup>。FXR 是孤儿核受体家族成员,因其可被内源性配体胆汁酸激活,故又称胆汁酸受体 (bile acid receptor, BAR),它主要在肝脏、肠道、肾脏、肾上腺等表达<sup>[10]</sup>。FXR 可通过调控 TG 代谢的关键酶、脂蛋白和相应受体,降解血浆中的 TG 以及抑制肝脏合成新的脂肪,从而使肝脏及循环血液中 TG 含量达到稳态平衡<sup>[11]</sup>。FXR 由胆汁酸激活后可激活 SHP 的表达,SHP 是一种抑制性核受

体<sup>[12-13]</sup>,可通过抑制肝 X 受体的激活而下调 SREBP-1c 的表达。SREBP-1c 是一类调控 TG、脂肪酸和 TCH 的合成、调控 LDL 代谢相关基因表达的转录因子,在肝脏合成新的脂肪中发挥重要的作用。SREBP-1c 表达下调可抑制脂肪酸合酶的活性,最终使 TG 含量减少<sup>[14-15]</sup>。已有研究表明,药物可通过 FXR-SHP-SREBP-1c 通路治疗 NAFLD。如吴蓉等<sup>[16]</sup>研究发现,给 NAFLD 大鼠服用降脂药普罗布考后,与模型组相比较,FXR, SHP mRNA 及蛋白表达水平显著上升, SREBP-1c mRNA 及蛋白表达则显著降低,因此普罗布考改善 NASH 大鼠肝功及肝脏脂肪变性的作用与上调胆汁酸受体 FXR 的表达水平有关。与此类似,汪娥等<sup>[17]</sup>研究表明,非诺贝特可能是潜在的 FXR 激动型配体,可通过激活 FXR 信号通路,降低 TG 合成基因的表达,从而抑制肝脏 TG 的沉积。

根据 NAFLD 的症状体征,中医学将其归属于肥气、积聚、痰证、胁痛等范畴。其病因病机概括来讲

为过食肥甘厚味、情志郁结、劳逸失度及病后失调,肝失疏泄、脾失健运致湿浊内蕴,痰邪内结,瘀血阻滞,形成痰湿瘀互结,痹阻于肝络<sup>[18-19]</sup>。片仔癀能清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛,而现代药理研究证明,其有抗炎、利胆、保肝等作用<sup>[3,20-21]</sup>。

根据已有的研究基础,本实验用高脂饮食造模,结果显示,与正常组大鼠比较,模型组大鼠AST,ALT, $\gamma$ -GT显著增高,表明肝功能异常;LDL显著升高表明血脂升高;肝脏病理切片显示肝脏细胞广泛脂肪变性,部分炎性细胞浸润;FXR,SHP mRNA表达显著下降,SREBP-1c mRNA的表达有上升趋势;以上均表明NAFLD大鼠模型造模成功。使用片仔癀干预治疗后,结果显示:片仔癀中、低剂量组能明显改善肝细胞脂质变性,减少肝细胞坏死和炎症细胞浸润;能不同程度地降低AST,ALT, $\gamma$ -GT,改善肝功能;能明显降低血清TG,改善血脂水平,由此推断片仔癀防治NAFLD的机制可能与FXR-SHP-SREBP-1c通路有关;进一步的实验表明,片仔癀低剂量组能显著提高FXR,SHP mRNA的表达,SREBP-1c mRNA的表达也有下降趋势,中剂量组能提高SHP mRNA的表达,下调SREBP-1c mRNA的表达,而高剂量组效果不理想,与前期实验结果一致。综上所述,片仔癀对NAFLD有一定的防治作用,且其防治作用可能是通过对FXR-SHP-SREBP-1c这一通路的影响来调控TG合成有关。此外,本实验显示,片仔癀防治NAFLD有一定的有效剂量范围,本实验中以低、中剂量( $0.5, 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )疗效较好,要确定最佳剂量以及片仔癀对其他通路的调节作用,还需要进一步的研究。

[参考文献]

[1] 苏菁,徐宗佩,远颖. 从治未病理论探讨非酒精性脂肪肝的防治思路[J]. 吉林中医药,2010,30(3):197-198.

[2] 钟海平. 针刺配合中药治疗非酒精性脂肪肝41例临床观察[J]. 中国中医药科技,2013,20(6):659-662.

[3] 刘丛盛. 片仔癀药理及临床应用综述[J]. 临床医药,2006,7:64-66.

[4] Watanabe M, Houten S M, Wang L. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c [J]. J Clin Invest, 2004, 113 (10): 1408-1418.

[5] 朱方超,黄智铭. 非酒精性脂肪肝危险因素流行病学论述[J]. 实用医学杂志,2010,26(18):3452-3454.

[6] 郑全喜,王昆,刘超,等. 非酒精性脂肪性肝病动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):357-360.

[7] Fabbrini E, Sullivan S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications[J]. Hepatology,2010,51(2):679-689.

[8] Vernon G, Baranova A, Younossi Z M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011,34(3):274-285.

[9] Dowman J K, Armstrong M J, Tomlinson J W, et al. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Diabetes Obe Metab, 2011, 13 (8): 692-702.

[10] López-Velázquez J A, Carrillo-Córdova L D, Chávez-Tapia N C, et al. Nuclear receptors in nonalcoholic Fatty liver disease [J]. J Lipids, 2012 (2012):e139875.

[11] 何道同,陈碧明,王兵. 法尼醇 X 受体对甘油三酯的代谢调节 [J]. 世界华人消化杂志,2012,36:3732-3736.

[12] Watanabe M, Houten S M, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c [J]. J Clin Invest, 2004, 113 (10):1408-1418.

[13] Volynets V, Spruss A, Kanuri G, et al. Protective effect of bile acids on the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice [J]. J Lipid Res, 2010, 51 (2):3414-3424.

[14] Duran-Sandoval D, Cariou B, Fruchart J C, et al. Potential regulatory role of the farnesoid X receptor in the metabolic syndrome [J]. Biochimie,2005,87(1):93-98.

[15] Hebanowska A. Mechanisms of bile acid biosynthesis regulation--autoregulation by bile acids [J]. Postepy Biochemii,2011,57(3):314-323.

[16] 吴蓉,吴小翎,刘波,等. 降脂药普罗布考改善 NASH 大鼠肝脏脂肪变性的机制 [J]. 南方医科大学学报,2014(5):731-735.

[17] 汪娥,熊雪莲,王晓琳,等. 非诺贝特上调法尼醇 X 受体转录活性的研究 [J]. 诊断学理论与实践,2014,13(2):142-145.

[18] 赵文霞,顾亚娇. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病述评 [J]. 河南中医,2013,11:1901-1903.

[19] 刘籍,谢薇. 中医药治疗脂肪肝的研究进展 [J]. 中国医药导报,2010,7(34):9-12.

[20] 廖莉琴. 彭胜权教授治疗病毒性脑炎继发癫痫验案 [C]. 北京:西黄丸临床应用研究论文集,2009:1.

[21] 王旭. 片仔癀临床应用解析 [J]. 中国社区医师,2009,25(11):22-24.

[责任编辑 周冰冰]