

# 疏肝消脂方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠血脂指标的影响

邢宇锋, 童光东\*, 周大桥, 魏春山, 何力, 张卫  
(广州中医药大学深圳附属医院, 广东深圳 518033)

**[摘要]** **目的:**观察疏肝消脂方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠血脂指标的作用。**方法:**取 Wistar 雄性大鼠 60 只,随机分成正常组、高脂模型组、非诺贝特组(0.1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、疏肝消脂方高、中、低剂量组(高、中、低剂量分别为成人等效剂量的 1 倍、2 倍、4 倍)。除正常组外,其余各组均予高脂饲料复制非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型,造模同时给予各组相应药物,其中正常组、高脂模型组给予蒸馏水,连续 8 周后,测定各组大鼠血清血脂指标胆固醇(cholesterol, TC),甘油三酯(triglyceride, TG),游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST),血液流变学指标。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠血液中 TG, TC, FFA 明显升高( $P < 0.05$ ),全血黏度(低切)、血浆黏度及红细胞聚集指数明显升高( $P < 0.05$ ), ALT, AST 含量明显升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,疏肝消脂方高、中、低剂量组均明显降低大鼠血液中 TG, TC, FFA, 全血黏度(低切), 血浆黏度, 红细胞聚集指数, ALT, AST 含量( $P < 0.01$ )。**结论:**疏肝消脂方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠具有降低血脂水平和降酶保肝的作用。

**[关键词]** 疏肝消脂方; 非酒精性脂肪性肝炎; 降脂; 保肝

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)20-0141-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015200141

## Effects of Shugan Xiaozhi Decoction on Blood Lipid Indicators in Non-alcoholic Steatohepatitis Rats

XING Yu-feng, TONG Guang-dong\*, ZHOU Da-qiao, WEI Chun-shan, HE Li, ZHANG Wei (Shenzhen Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Shugan Xiaozhi decoction on blood lipid indicators of non-alcoholic steatohepatitis rats. **Method:** Sixty Wistar male rats were randomly divided into control group, hyper-lipidemia model group, fenofibrate group (0.1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), Shugan Xiaozhi decoction high dose group, medium dose group and low dose group (high, medium and low doses refer to four times, two times and one time equivalent to the adult dose). All other groups except the control group were given with high fat diet to copy non-alcoholic steatohepatitis rats model, and received corresponding medicine at the same time, but the control group and hyper-lipidemia model group received distilled water. After 8 weeks, blood lipid cholesterol (TC), triglyceride (TG), free fatty acid (FFA), liver function alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and blood rheology were detected. **Result:** Compared with the model group, the levels of following indicators were obviously decreased in Shugan Xiaozhi decoction high dose group, medium dose group and low dose group: TG, TC, FFA, whole blood viscosity (low shear), plasma viscosity, red blood cell aggregation index, ALT, and AST ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Shugan Xiaozhi decoction has the effect of lowering blood lipid levels, protecting liver and diminishing enzymes in non-alcoholic steatohepatitis rats.

**[Key words]** Shugan Xiaozhi decoction; non-alcoholic steatohepatitis; lipid-lowering; liver-protecting

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NALFD)是 21 世纪全球最普遍的慢性肝脏

疾病之一,非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是在脂肪变性基础上合并炎

**[收稿日期]** 20140911(005)

**[基金项目]** 深圳市科技计划项目(CYJ20140408153331804)

**[第一作者]** 邢宇锋,博士,副主任医师,从事中医、中西医结合防治肝脏疾病的研究, Tel:0755-23941041, E-mail:yufeng000729@163.com

**[通讯作者]** \*童光东,博士,教授,主任医师,从事中医、中西医结合防治肝脏疾病的研究, Tel:0755-23984646, E-mail:tgd755@163.com

症及纤维化的 NALFD 的一种类型,较单纯性脂肪变性的脂肪肝预后更差<sup>[1]</sup>。近年来,非酒精性脂肪性肝炎的发病率与年轻化程度越来越高,其发展成肝纤维化、肝硬化和肝癌的危险性也呈逐渐上升趋势。目前,运动和饮食控制是防治 NASH 的有效方法,控制体重可改善肝脏生化指标,他汀类降脂药则可明显改善血脂和胆固醇水平,但由于该类物质具有一定毒副作用,治疗周期较长,疗效尚不稳定,其临床应用存在一定限制。传统中医药对脂肪肝的防治具有较大优势,其治疗或健脾,或治痰,或治瘀,或痰瘀同治,呈现多种治法。“疏肝消脂方”为课题组童光东教授自拟验方,该方以肝脾入手,以“疏肝”为本,在临床上屡获良效。并在前期临床研究中,已初步显示疏肝消脂方具有较好的改善肝功能及血脂的作用,与正常组比较效果更佳<sup>[2]</sup>。

在本研究中,拟观察疏肝消脂方对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠血脂指标、肝功能的影响,研究其降脂保肝作用,并对其防治非酒精性脂肪性肝炎可能的作用机制做前期初步探讨,为中医药防治 NASH 提供理论和实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** Wistar 雄性大鼠 60 只,体重 180~220 g,由广东省医学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(粤)2008-0002。实验设计通过广州中医药大学深圳附属医院实验动物伦理委员会审查。

**1.2 药物及试剂** 疏肝消脂方:柴胡 10 g,白芍 15 g,炒枳实 10 g,甘草 5 g,茵陈 30 g,山栀 10 g,泽泻 30 g,茯苓 20 g,山楂 30 g,决明子 20 g,荷叶 20 g,桃仁 10 g,海浮石 30 g。本研究采用免煎颗粒剂,购自深圳华润三九现代中药有限公司。非诺贝特胶囊(力平之,法国利博福尼公司,批号 H20100602)。总胆固醇(TC,批号 692667-01),甘油三脂(TG,批号 690546-01),天门冬氨酸氨基转移酶(AST,批号 692134-01,69646-01),丙氨酸氨基转移酶(ALT,批号 696420-01)试剂盒,均购自德国罗氏诊断有限公司,游离脂肪酸(FFA)测定试剂盒购自日本协和医药株式会社。超氧化物歧化酶(SOD,批号 20120112),丙二醛(MDA,批号 20120128)试剂盒购自上海研生实业有限公司。

**1.3 仪器** UNIVERSAL-32R 型台式高速冷冻离心机(德国 Hettich 公司),Roche MODULAR-DPP 型全自动生化分析仪(德国罗氏公司),ELX-800 型全自动酶标仪(美国 Bio Tek 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组** 大鼠 60 只(2 月龄),随机分为 6 组,分别为正常组、高脂模型组、非诺贝特组、疏肝消脂方高、中、低剂量组,每组 10 只。

**2.2 造模及给药** 正常组给予普通饲料,其他 5 组投喂高脂饲料(普通饲料 84%,猪油 10%,蛋黄粉 5%,胆固醇 1%),诱发大鼠肝脏组织脂肪变性,复制 NASH 大鼠模型<sup>[3]</sup>,连续喂养 8 周,随机挑选 5 只做肝组织检测,证明造模成功。其中,投喂饲料同时给予各药组大鼠 ig(大鼠 ig 剂量高、中、低剂量给药量为 70 kg 成人等效剂量 4,2,1 倍):非诺贝特组(0.1 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、疏肝消脂方高、中、低剂量组(40,20,10 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),正常组、高脂模型组给予等量的蒸馏水。标本采集前 1 d 禁食不禁水。

**2.3 血清标本制备及指标检测** 以 2% 戊巴比妥钠 ip 麻醉,腹主动脉采血,离心分离血清,全自动生化分析仪检测血清 TG,TC,FFA,ALT,AST,SOD,MDA,血液流变学指标。

**2.4 统计学分析** 研究数据采用 SPSS 13.0 统计软件分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组计量资料用单因素方差分析,组间比较用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠血清 TG,TC,FFA 水平的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清 TG,TC,FFA 均明显升高(*P* < 0.01);与模型组比较,非诺贝特组、疏肝消脂方高、中剂量组能显著降低血清 TG,TC,FFA 水平(*P* < 0.05,*P* < 0.01),其中,疏肝消脂方低剂量组能明显降低血清 TC,FFA 水平(*P* < 0.05,*P* < 0.01),但对血清 TG 疗效不明显。见表 1。

表 1 疏肝消脂方对大鼠血清 TG,TC,FFA 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ , *n* = 10)

Table 1 Effects of Shugan Xiaozhi decoction on TG, TC, FFA levels in rats serum ( $\bar{x} \pm s$ , *n* = 10)

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	TG /mmol·L <sup>-1</sup>	TC /mmol·L <sup>-1</sup>	FFA /μmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	0.75 ± 0.06	3.12 ± 0.14	165.75 ± 42.77
模型	-	2.08 ± 0.15 <sup>2)</sup>	7.24 ± 0.45 <sup>2)</sup>	357.19 ± 87.65 <sup>2)</sup>
非诺贝特	0.1	1.13 ± 0.14 <sup>4)</sup>	5.75 ± 0.31 <sup>4)</sup>	178.35 ± 38.63 <sup>4)</sup>
疏肝消脂方	40	1.51 ± 0.18 <sup>4)</sup>	6.17 ± 0.23 <sup>4)</sup>	196.26 ± 40.24 <sup>4)</sup>
	20	1.62 ± 0.21 <sup>4)</sup>	6.34 ± 0.41 <sup>4)</sup>	220.14 ± 44.81 <sup>4)</sup>
	10	1.95 ± 0.16	6.83 ± 0.34 <sup>3)</sup>	275.64 ± 49.13 <sup>3)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05,<sup>2)</sup> *P* < 0.05;与模型组比较<sup>3)</sup> *P* < 0.05,<sup>4)</sup> *P* < 0.05(表 2~4 同)。

**3.2 对大鼠血液流变学指标的影响** 与正常组比较,模型组动物全血黏度、血浆黏度以及红细胞聚集指数均明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ );与模型组比较,非诺贝特正常组和疏肝消脂方高、中剂量组血液流变学各项指标均具有明显的改善作用( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

**表 2 疏肝消脂方对大鼠血液流变学指标的影响**( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
**Table 2 Effects of Shugan Xiaozhi decoction on hemodynamic indexes in rats** ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	全血黏度 /mPa·s	血浆黏度 /mPa·s	红细胞 聚集指数
正常	-	23.3 ± 6.4	1.65 ± 0.15	8.7 ± 3.2
模型	-	35.2 ± 13.6 <sup>1)</sup>	1.92 ± 0.04 <sup>2)</sup>	11.9 ± 2.4 <sup>1)</sup>
非诺贝特	0.1	15.9 ± 1.3 <sup>4)</sup>	1.77 ± 0.14 <sup>4)</sup>	7.0 ± 0.6 <sup>4)</sup>
疏肝消脂方	40	17.7 ± 1.9 <sup>4)</sup>	1.79 ± 0.06 <sup>4)</sup>	7.5 ± 0.7 <sup>4)</sup>
	20	20.5 ± 2.1 <sup>4)</sup>	1.86 ± 0.09 <sup>3)</sup>	8.4 ± 1.6 <sup>4)</sup>
	10	25.8 ± 5.3	1.88 ± 0.08 <sup>3)</sup>	9.6 ± 2.7

**3.3 对大鼠 ALT,AST 水平的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清 AST,ALT 水平均显著升高,差异具有显著性意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,疏肝消脂方高、中剂量组能显著降低血清 ALT,AST 水平( $P < 0.05, P < 0.01$ ),疏肝消脂方低剂量组、非诺贝特正常组对血清 ALT,AST 作用不明显。见表 3。

**表 3 疏肝消脂方对大鼠血清 ALT,AST 水平的影响**( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
**Table 3 Effects of Shugan Xiaozhi decoction on ALT,AST levels in rats serum** ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>
正常	-	27.41 ± 9.56	27.59 ± 8.47
模型	-	78.32 ± 17.67 <sup>2)</sup>	67.49 ± 10.23 <sup>2)</sup>
非诺贝特	0.1	66.17 ± 11.28	60.17 ± 7.54
疏肝消脂方	40	54.21 ± 9.42 <sup>4)</sup>	49.24 ± 8.51 <sup>4)</sup>
	20	60.58 ± 10.25 <sup>3)</sup>	55.92 ± 9.43 <sup>3)</sup>
	10	68.83 ± 9.37	61.43 ± 9.30

**3.4 对大鼠血清 SOD 活性,MDA 含量的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清 SOD 活性显著降低、MDA 含量显著升高,差异具有显著性意义( $P < 0.01$ )。与模型组比较,疏肝消脂方高剂量组、非诺贝特对照组能显著升高大鼠 SOD 血清活性( $P < 0.01$ ),疏肝消脂方中、低剂量组作用不明显;疏肝消脂方高中剂量组、非诺贝特对照组能显著降低大鼠 MDA 含量( $P < 0.01, P < 0.05$ ),疏肝消脂方低剂量组疗效不明显。见表 4。

**表 4 疏肝消脂方对各组大鼠血清 SOD 活性,MDA 含量的影响**( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

**Table 4 Effects of Shugan Xiaozhi decoction on SOD activity,MDA contents in rats serum** ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	SOD/U·mL <sup>-1</sup>	MDA/μmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	46.39 ± 1.25	4.36 ± 1.13
模型	-	41.93 ± 2.16 <sup>1)</sup>	8.14 ± 1.83 <sup>1)</sup>
非诺贝特	0.1	45.74 ± 1.14 <sup>3)</sup>	6.05 ± 1.74 <sup>4)</sup>
疏肝消脂方	40	46.13 ± 1.37 <sup>3)</sup>	5.28 ± 1.27 <sup>3)</sup>
	20	43.06 ± 2.18	6.34 ± 1.62 <sup>4)</sup>
	10	42.74 ± 3.02	7.01 ± 2.14

#### 4 讨论

NAFLD 是一种与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和遗传易感因素密切相关的代谢应激性肝脏损伤,以肝细胞脂肪变性和脂肪蓄积为病理特征,但无过量饮酒史的临床综合征。其包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎及相关肝纤维化、肝硬化一系列病变。

NASH 的发病机制至今尚未完全阐明,目前普遍接受的是以胰岛素抵抗为中心的“二次打击”学说<sup>[4]</sup>。肝细胞内 TG 堆积和胰岛素抵抗是 NAFLD 的基本特征,贯穿该病的整个过程<sup>[5]</sup>。胰岛素抵抗状态下,组织利用葡萄糖的能力降低导致血糖升高,而脂肪组织内大量 TG 分解生成游离脂肪酸进入肝脏,从而加重肝脏负担,肝脏游离脂肪酸氧化或利用减少,可导致肝细胞脂肪沉积,并刺激微粒体的脂质过氧化酶使肝脏易于发生氧化应激,进一步造成肝细胞的氧化应激和脂质过氧化。因此,脂肪酸在肝脏内过度蓄积所导致的脂质代谢紊乱是引发非酒精性脂肪肝变性的的重要发病机制。

NASH 属于西医的病名,在中医古代文献中并无此病的确切病名,但根据其发病特点和常见症候,可归属中医“胁痛”、“肝癖”、“肝着”等范畴,本病多与饮食不节、情志内伤、痰浊、湿热及瘀血等有关。肝气郁滞,脾失健运,继而痰湿阻滞、血瘀脉络,不通则痛,而发为本病。项目组童光东教授自拟“疏肝消脂方”治疗本病,该方茵陈、山栀为君,治法取自《伤寒论》中经方“茵陈蒿汤”,茵陈、栀子清利湿热,配合泽泻、茯苓以健脾祛湿,使湿热之邪得以自小便而出;柴胡、白芍、枳实、甘草为臣,以疏肝理气,四药为经方“四逆散”原方,可升清降浊,透邪外出,舒畅肝气;佐以山楂、草决明、荷叶可利湿化积、活血,桃仁、海浮石为使药,可利水化痰、活血散结,使得湿有去处、郁有通路、瘀血化解。该方结合中医“清”、

“疏”、“活”理论,以“疏”为根本,具有疏肝理气、清热祛湿、活血消脂的功效<sup>[6]</sup>。现代研究表明,茵陈具有降低血清 TC, TG 含量的作用,还能够降低血清 ALT, AST 活力,可有效改善肝细胞水肿、炎性细胞浸润等<sup>[7]</sup>。泽泻具有降低血脂、血糖,抗脂肪肝作用<sup>[8]</sup>。山楂叶总黄酮可显著降低血清 TC, TG, ALT, AST 和肝组织 TC, TG, FFA, MDA 的含量或活性,增加肝组织 SOD(超氧化物歧化酶)的活性,减轻肝功能的损伤程度<sup>[9]</sup>。荷叶有效成分可以从不同途径降低 TG, TC 的水平,抑制肝脏内脂肪过度蓄积<sup>[10]</sup>。

本实验研究旨在探析疏肝消脂方对非酒精性脂肪性肝炎的防治作用及可能的作用机制,研究结果初步显示,疏肝消脂方可明显降低非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠血脂、游离脂肪酸水平,血液流变学指标,升高 SOD 血清活性,并显著降低 MDA 含量,表明该方通过减少游离脂肪酸在大鼠肝脏中的蓄积,抑制甘油三酯、胆固醇的合成,降低全血、血浆黏度,调节脂质在血液和肝脏的分布、转运和清除,从而能够有效改善机体脂质代谢,达到降低大鼠血脂的作用。同时,疏肝消脂方通过减轻炎症损伤和肝脂肪变性,增强了大鼠体内清除氧化自由基的能力、减轻脂质过氧化反应,可起到有效改善肝功能的作用,这与前期临床研究结果是基本一致的<sup>[2]</sup>。因此,该方作用机制可能与其降低肝细胞脂肪变、减少脂肪酸在肝脏的蓄积、抑制炎症和脂质过氧化有关。综上所述,疏肝消脂方可以有效改善高脂饮食大鼠血清脂质代谢紊乱,减轻高脂饮食导致的肝脏氧化应激损伤,但其有关详细机制有待作进一步的研究和探讨。

#### [参考文献]

- [1] Lazo M, Clark J M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease:a global perspective[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28(4):339-350.
- [2] 翟芬芬,孙虹,苏晓星,等. 疏肝消脂颗粒剂治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2):78-81.
- [3] 朱晓宁,汪静,米绍平,等. 祛痰活血汤对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠水通道蛋白 9 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23):160-164.
- [4] Dowman J K, Armstrong M J, Tomlinson J W, et al. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(8):692-702.
- [5] Edward L, Sarah C, Rubin, et al. Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD):why you should care, when you should worry, what you should do[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(5):419-424.
- [6] 邢宇锋,童光东. 童光东教授治疗非酒精性脂肪肝经验总结[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8):178-179.
- [7] 郑红花,罗德生,李映红. 茵陈煎剂保肝作用机理的实验研究[J]. 咸宁学院学报:医学版, 2003, 17(2):106-108.
- [8] 陈晓蕾,李红阳. 泽泻生品及不同炮制品对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中药材, 2006, 29(2):592-593.
- [9] 魏秀芳,梁钰华,李远瑾,等. 楂叶总黄酮自乳化颗粒对大鼠非酒精性脂肪肝的防治作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 14(19):219-221.
- [10] 赵骏,高岚,齐召朋. 荷叶总生物碱及其盐的提取和降脂作用的比较[J]. 天津中医药, 2005, 22(2):161-162.

[责任编辑 周冰冰]