

• 论著-实验研究 •

# 基于“肠-肝轴”研究疏肝理脾方对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏及肠道病理结构的影响<sup>\*</sup>

张茜茜<sup>1</sup> 江澄<sup>2</sup> 刘玉娟<sup>3</sup> 代静<sup>4</sup> 张涛<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究疏肝理脾方对非酒精性脂肪性肝病(NASH)模型大鼠肝脏及肠道病理结构的影响。方法:SD雄性大鼠共50只,正常对照组(M0组)10只,一直予以普通饲料;实验组40只,开始予以蛋氨酸及胆碱缺乏饲料(MCD)饮食,8周后随机分成4组,其中2组继续饮食并予以中药干预,中药高剂量(D高组)、低剂量(D低组);另外2组无中药干预,分别继续予MCD饮食(M1组)和普通饲料(M2组)。计算肝组织炎症活动、脂肪变性及纤维化评分(SAF评分);分析比较肠微绒毛长度及宽度、肝脏脂肪变性程度。结果:与M0组比较,其余4组肠微绒毛长度均明显短缩( $P < 0.05$ );M1组、D低组、D高组肠微绒毛长度依次增加( $P < 0.05$ )。与M0组比较,其余4组肝脂肪变明显,且肝脏SFA评分均升高( $P < 0.05$ );M1组、M2组、D低组小叶间炎症个数增加,且均有不同程度的气球样变及肝纤维化( $P < 0.05$ );D高组较D低组SFA评分、脂肪变及气球样变程度更低( $P < 0.05$ )。结论:NASH大鼠肠微绒毛长度变短,疏肝健脾方可使微绒毛长度增加,其中高剂量组最优。疏肝健脾方可减轻NASH大鼠肝脏损伤程度,且高剂量组降低脂肪变、气球样变及SFA评分更明显。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝炎;肠-肝轴;肠黏膜;超微结构

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2021.06.01

**[中图分类号]** R575.1 **[文献标志码]** A

## Effect of Shugan Lipi decoction on liver and intestinal pathological structure of NASH rats based on "gut liver axis"

ZHANG Qianqian<sup>1</sup> JIANG Cheng<sup>2</sup> LIU Yujuan<sup>3</sup> DAI Jing<sup>4</sup> ZHANG Tao<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hepatology/Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410007, China; <sup>2</sup>Hunan University of Traditional Chinese Medicine; <sup>3</sup>Department of Emergency, Jiangxi Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital; <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Lincang Hospital of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHANG Tao, E-mail: 9087958@qq.com

**Abstract Objective:** To study the effects of Shugan Lipi decoction on the pathological structure of liver and intestine in rats with NASH induced by MCD diet. **Methods:** A total of 50 SPF SD male rats were given MCD diet in experimental group ( $n=40$ ). Normal control group (M0 group) 10 rats were given normal diet. After 8 weeks of feeding, the experimental group was randomly divided into 4 groups, two of which were treated with Chinese Medicine intervention and continued with MCD diet, and then divided into low-dose Chinese Medicine (D low group) and high-dose Chinese medicine (D high group). The other two groups were the control group without Traditional Chinese Medicine intervention, and were continued to receive MCD diet (group M1) and normal feed (group M2), respectively. Inflammatory activity, steatosis and fibrosis score (SAF score) of liver tissue were calculated. The length and width of intestinal microvilli and the degree of hepatic steatosis were compared. **Results:** Compared with M0 group, the length of intestinal microvilli in the other four groups were significantly shorter ( $P < 0.05$ ); the length of intestinal microvilli in M1 group, D low group and d high group increased in turn ( $P < 0.05$ ). Compared with the M0 group, the other four groups had obvious liver steatosis and increased liver SFA score ( $P < 0.05$ ); the number of interlobular inflammation increased in M1 group, M2 group and D low group.

<sup>\*</sup>基金项目:湖南省自然科学基金(No:2018JJ6039);湖南省中医药科研计划项目(No:201823)

<sup>1</sup>湖南中医药大学第一附属医院肝病科/感染性疾病科(长沙,410007)

<sup>2</sup>湖南中医药大学

<sup>3</sup>江西省中西医结合医院急诊科

<sup>4</sup>临沧市中医院内科

通信作者:张涛, E-mail: 9087958@qq.com

and there were different degrees of ballooning degeneration and liver fibrosis ( $P < 0.05$ ); the SFA score, steatosis and balloon degeneration in D high group were lower than those in low D group ( $P < 0.05$ ); the number of interlobular inflammation and the degree of liver fibrosis in D high group and D low group were lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The length of intestinal microvilli in NASH rats becomes shorter, and Shugan Jianpi decoction can increase the length of intestinal microvilli, and the high-dose group is the best. Shugan Jianpi decoction can reduce the degree of liver injury in NASH rats, and the high-dose group can reduce fatty degeneration, ballooning change and SFA score more significantly.

**Key words** nonalcoholic steatohepatitis; gut-liver axis; intestinal mucosa; ultrastructure;

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已经成为我国第一大慢性肝病, 是健康体检中肝脏生化学异常的首要病因。非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 是 NAFLD 的严重类型, 高达 15%~25% 的 NASH 患者在 10~15 年转为肝硬化<sup>[1-2]</sup>。肠黏膜屏障作为机体的第一道防御线, 保护机体免受肠道的细菌、有毒物质等侵害; 对于逃避肠道免疫监视的炎性因子和抗原, 肝脏起到了第 2 道防御线的作用<sup>[3]</sup>, 此防御系统即为肠-肝轴。NASH 发病机制与“肠-肝轴”间有着密切关系<sup>[4-5]</sup>。经过长期的临床实践和实验研究表明, 疏肝理脾方在治疗慢性肝功能损伤、抗肝纤维化以及免疫调节方面有一定功效<sup>[6-7]</sup>。本研究结合肠-肝轴与 NASH 的发病机制的关系, 以 NASH 大鼠为模型, 通过透射电镜及光学显微镜观察疏肝理脾方对肝脏炎症活动、脂肪变性、纤维化以及肠微绒毛长度及宽度等的影响, 为临床中医药治疗 NASH 提供新的理论支持。

## 1 材料与方 法

### 1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠, 6 周龄, 体重 180~200 g。

### 1.2 药物

疏肝理脾方: 柴胡 15 g、地龙 10 g、茯苓 15 g、鳖甲 5 g、湘曲 5 g、白芍 15 g、砂仁 5 g、白茅根 10 g、茜草 10 g, 由湖南中医药大学第一附属医院药理学部提供。先运用传统中药煎煮法熬制, 再水浴法浓缩到中药浓度为 2 g/mL。参照第 2 版 (2006 年人民卫生出版社)《中药药理研究方法学》计算药量, 计算得出大鼠的给药量为 3.09 g/kg (中剂量), 使用蒸馏水将中药汤剂配成低浓度 0.07 g/mL、高浓度 0.31 g/mL。

### 1.3 主要试剂及仪器

普通饲料: 购自长沙市天勤生物科技有限公司。MCD 饮食组成: 纤维素 30 g/kg、右旋麦芽糖 50.5 g/kg、玉蜀黍淀 150 g/kg、维生素混合物 10 g/kg、L-氨基酸 175.7 g/kg、玉米油 100 g/kg、碳酸氢钠 7.4 g/kg、盐混合物 35 g/kg。

UC-7 超薄切片机; 光学显微镜; 分光光度计 (V5000 型) 电子天平 AY120 型; 日立 HT7700 透射电镜。

### 1.4 造模及干预方法

SPF 级 SD 雄性大鼠共 50 只, 实验组 40 只, 予以蛋氨酸及胆碱缺乏饲料 (MCD) 饮食; 正常对照组 (M0 组) 10 只, 予以普通饲料。喂养 8 周后, 随机抽取实验组 4 只大鼠和正常组 2 只大鼠进行肝脏苏木精-伊红染色造模评价。造模成功后实验组再随机分成 4 组, 其中 2 组予中药干预并继续 MCD 饮食, 又分成中药高剂量 (D 高组) 和低剂量 (D 低组); 另外 2 组无中药干预, 分别继续予 MCD 饮食 (M1 组) 和普通饲料 (M2 组)。4 周后行腹壁麻醉, 取大鼠肝组织、小肠组织和门静脉血。

### 1.5 检测指标及方法

**1.5.1 肠黏膜组织处理及观察** 取距盲口 5 cm 处大鼠回肠组织, 小块肠黏膜组织 1 min 内放入 2.5% 戊二醛固定, 然后经过洗涤、脱水、浸泡、包埋、固化后用超薄切片机切成 50~100 nm 薄片; 使用硝酸铅和 3% 醋酸铀进行双染色; 最后用透射电镜观察大鼠的肠组织并拍片。使用 Image J 图像分析软件测量大鼠小肠微绒毛宽度 (B) 以及长度 (L)。宽度 (B) 为共基部-中部-尖端 3 个部位平均值; 长度 (L) 为从基部-顶部的长度。

**1.5.2 肝脏组织苏木精-伊红染色** 取出完整肝脏称重, 在肝左叶相同部位取小块肝组织; 固定于 4% 甲醛中, 依次进行洗涤、脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋, 切成 5  $\mu$ m 的薄片, 编号、烘烤、保存备用; 然后再经过脱蜡、梯度乙醇水化、苏木精染色、水洗、蓝化、伊红染色、脱水、透明、封片, 光学显微镜观察大鼠肝组织并拍片。

**1.5.3 肝细胞脂肪变程度测量** 收集以上标本图片, 通过 Image J 图像分析软件计算出脂肪数目  $n$  和细胞总体数目  $N$ , 该标本图片肝脏脂肪变性的程度值即为  $n/N$ 。

**1.5.4 肝脏 SFA 评分<sup>[8]</sup>** 大鼠肝组织 SAF 积分标准: F 为纤维化分级; A 为指活动度 (肝细胞气球样变性及炎症); S 是肝细胞脂肪变。具体评分见表 1。

### 1.6 统计学处理

数据采用 SPSS 25.0 统计软件处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。先进行正态性及方差齐性检验, 两组间比较, 方差齐时, 用成组  $t$  检验; 方差不齐时, 用  $t$  检验。多组间比较, 方差齐时, 用单因素

ANOVA; 方差不齐时, 用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物一般情况

正常对照组大鼠毛色光亮, 反应敏捷, 喜动, 大小便均正常; 模型组大鼠毛色不光亮, 反应稍迟钝, 不好动, 小便黄, 大便偏干; 给予中药干预后模型组大鼠毛色恢复部分光亮, 反应力略提高, 活力略增加。

2.2 肠微绒毛形态、长度、宽度

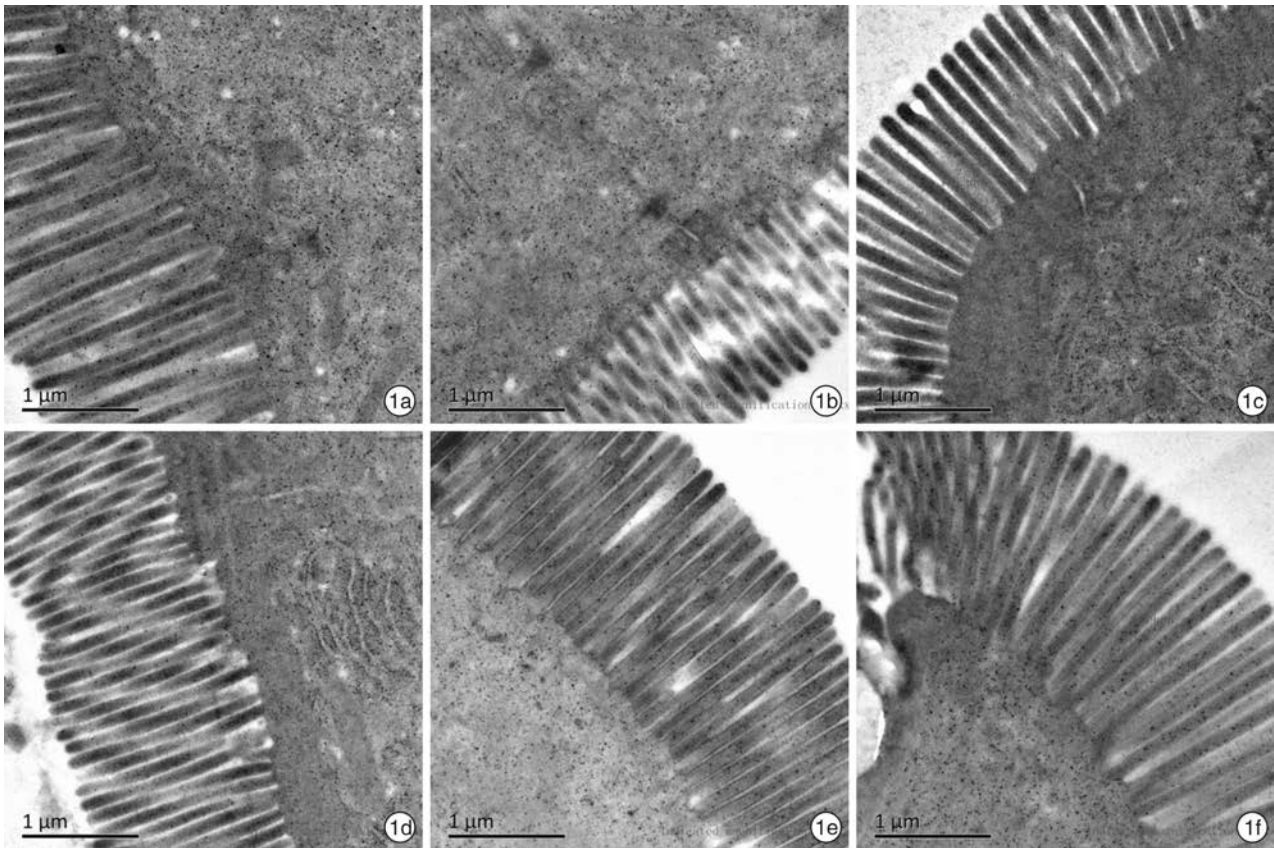
2.2.1 肠微绒毛形态学 M0 组大鼠肠微绒毛排列整齐、无缺损、细胞间隙紧密。M1 组大鼠肠微绒

毛排列紊乱、部分脱落、细胞间隙增宽; M2 组较 M1 组大鼠肠微绒毛排列整齐度稍好, 仍有部分断裂。D 低组大鼠肠微绒毛欠齐、部分脱落, 甚至断裂, 细胞间隙稍增宽; D 高组大鼠肠微绒毛排列较 D 低组更整齐, 少部分仍有脱落。见图 1。

2.2.2 肠微绒毛宽度和长度 与 M0 组比较, M1、M2 和 D 低、D 高组大鼠肠微绒毛长度均有所缩短 ( $P < 0.05$ ); 3 组 MCD 饮食大鼠比较, D 低、D 高组较 M1 组大鼠肠微绒毛更长 ( $P < 0.05$ ); 中药干预组两两比较, D 高组大鼠肠微绒毛长度略长 ( $P < 0.05$ ); 各组之间微绒毛宽度差异均无统计学意义。见表 2。

表 1 SAF 积分标准评分

类别	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
肝细胞脂变	<5%	5%~33%	34%~66%	>66%	
小叶内炎症	无	每个肝小叶内存在 1 到 2 个炎症坏死灶	每个肝小叶有大于 2 个的炎症坏死灶		
气球样变	正常立方体型干细胞, 锐角, 粉红色细胞	干细胞聚集成团, 胞质空化(黑白), 网格状, 细胞形状不一, 大小类似肝细胞	在 1 分基础上, 视野内值时有一个肿大的气球样细胞, 在一簇是 1 分的气球样变肝细胞中至少有一个是其他气球样变细胞的两倍大小		
肝纤维化	无	窦周纤维化或门脉周围纤维化	窦周纤维化合并门脉周围纤维化	桥接纤维化	肝硬化



1a: M0 组; 1b: M1 组; 1c: M2 组; 1d: D 低组; 1e、f: D 高组。

图 1 各组大鼠肠微绒毛形态、长度、宽度



**2.3 肝组织学形态、脂肪变性程度、纤维化评分等**

**2.3.1 肝脏形态学** M0 组大鼠肝组织形态正常,肝组织肝细胞排列整齐,未见明显脂肪变及气球样变等。M1 组大鼠肝组织肝细胞排列紊乱,局部有炎性细胞浸润,少量气球样变,大量脂肪变性,并且有少量肝纤维化形成,M2 组较 M1 组脂肪性变范围缩小。D 低组大鼠肝细胞排列紊乱,仍有局部炎性细胞浸润,部分气球样变和脂肪变,但无明显的肝纤维化形成。D 高组大鼠肝细胞排列依然欠整齐,并有少量脂肪变性。见图 2。

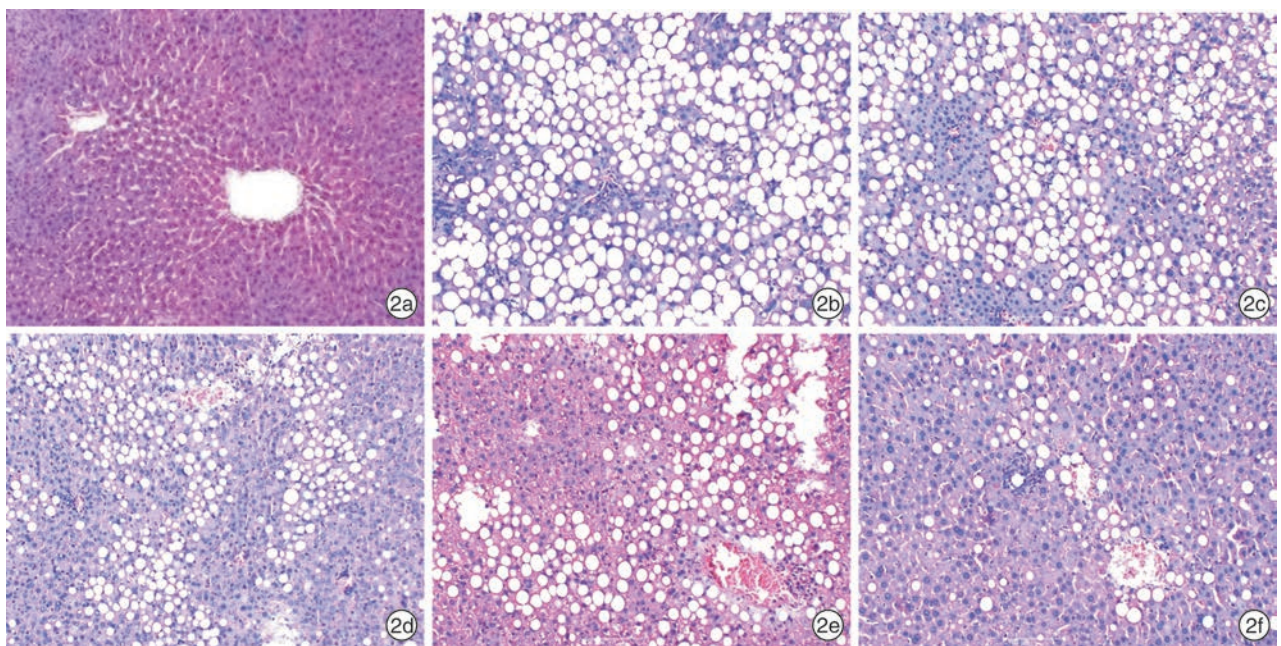
**2.3.2 肝组织脂肪变性** 与 M0 组比较,其余 4 组均有明显脂肪变性( $P < 0.05$ );D 高、D 低、M2、

M1 组脂肪变程度依次递增,且组间差异明显( $P < 0.05$ )。见表 3。

**表 2 肠微绒毛宽度和长度比较  $\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$**

组别	例数	宽度 B	长度 L
M0 组	8	0.095 ± 0.016	1.891 ± 0.051
M1 组	9	0.078 ± 0.022	1.144 ± 0.045 <sup>1)</sup>
M2 组	9	0.098 ± 0.021	1.282 ± 0.036 <sup>1)</sup>
D 高组	9	0.089 ± 0.021	1.819 ± 0.055 <sup>1)2)3)</sup>
D 低组	9	0.078 ± 0.021	1.605 ± 0.081 <sup>1)2)</sup>

与 M0 组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与 M1 组比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与 D 高组比较,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。



2a: M0 组; 2b: M1 组; 2c: M2 组; 2d, e: D 低组; 2f: D 高组。

**图 2 各组大鼠肝组织**

**表 3 肝组织脂肪变性程度  $\%, \bar{x} \pm s$**

组别	例数	脂肪变程度 S
M0 组	8	0 <sup>2)3)4)</sup>
M1 组	9	47.71 ± 8.15 <sup>1)3)4)</sup>
M2 组	9	27.12 ± 3.67 <sup>1)2)4)</sup>
D 高组	9	9.345 ± 2.66 <sup>1)2)3)4)</sup>
D 低组	9	19.42 ± 3.42 <sup>1)2)3)</sup>

与 M0 组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与 M1 组比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与 M2 比较,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ;与 D 低组比较,<sup>4)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3.3 肝组织小叶内炎症** 与 M0 组比较,M1、M2、D 低组均有不同程度的炎症表现( $P < 0.05$ ),D 高组炎症不明显( $P > 0.05$ );M2 组与 M1、D 低组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与 D 高组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );D 低组与 D 高组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

**2.3.4 肝组织气球样变** 与 M0 组比较,M1、M2、D 低组均有不同程度的气球样变( $P < 0.05$ );D 高组气球样变不明显( $P > 0.05$ );D 高组与 M2、M1、D 低组差异明显( $P < 0.05$ ),但 M2、M1、D 低组 3 组之间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

**表 4 肝脏小叶间炎症个数 个,  $\bar{x} \pm s$**

组别	例数	小叶内炎症个数 A1
M0 组	8	0.12 ± 0.33 <sup>2)4)</sup>
M1 组	9	1.34 ± 0.51 <sup>1)4)</sup>
M2 组	9	1.12 ± 0.61 <sup>1)</sup>
D 高组	9	0.57 ± 0.52 <sup>2)</sup>
D 低组	9	0.79 ± 0.66 <sup>1)</sup>

与 M0 组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与 M1 组比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与 M2 比较,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ;与 D 低组比较,<sup>4)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3.5 肝组织纤维化** 与M0组比较,M1、M2、D低组均有不同程度的肝纤维化( $P < 0.05$ );D高组肝纤维化不明显;M2、D低、D高组3组之间差异无统计学意义。见表6。

表5 肝组织气球样变分值比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	气球样变形态 A2
M0组	8	0.13 ± 0.34 <sup>2)3)4)</sup>
M1组	9	1.68 ± 0.51 <sup>1)</sup>
M2组	9	1.23 ± 0.52 <sup>1)</sup>
D高组	9	0.43 ± 0.52 <sup>2)3)4)</sup>
D低组	9	1.45 ± 0.51 <sup>1)</sup>

与M0组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与M1组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与M2比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ;与D低组比较,<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。

表6 肝组织纤维化分值比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	肝纤维化情况
M0组	8	0 <sup>2)3)4)</sup>
M1组	9	1.43 ± 0.89 <sup>1)4)</sup>
M2组	9	0.68 ± 0.51 <sup>1)2)4)</sup>
D高组	9	0.32 ± 0.51 <sup>1)2)</sup>
D低组	9	0.66 ± 0.52 <sup>1)2)</sup>

与M0组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与M1组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与M2比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ;与D低组比较,<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.3.6 肝脏SFA评分** 与M0组比较,其余4组肝脏SFA评分均升高( $P < 0.05$ );D低组与M2组之间SFA评分差异无统计学意义,与D高组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表7。

表7 各组大鼠肝脏SFA评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SFA 分值
M0组	8	0.26 ± 0.70 <sup>2)3)4)</sup>
M1组	9	6.43 ± 1.58 <sup>1)4)</sup>
M2组	9	4.01 ± 1.02 <sup>1)2)</sup>
D高组	9	2.35 ± 1.57 <sup>1)2)4)</sup>
D低组	9	3.88 ± 1.16 <sup>1)2)</sup>

与M0组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与M1组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与M2比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ;与D低组比较,<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

NAFLD发病基础是脾胃虚弱,情志不畅导致肝脏疏泄失常,横逆犯脾,加重脾虚<sup>[9-10]</sup>。脾运化不力,水湿结聚成痰,肝失疏泄,气机失条,气血运行不畅,或禀赋不足,肾气亏虚,气化不及,水液输

布代谢障碍化为膏脂,痰浊膏脂积聚肝脏,肝失于濡养发为NAFLD<sup>[11-13]</sup>。

治疗上以“疏肝、健脾、祛湿、化痰”为要<sup>[14-15]</sup>。疏肝理脾方属于“实脾”类方,为谭日强教授的经验方。经过长期的临床实践和实验研究表明,疏肝理脾方在治疗慢性肝功能损伤、抗肝纤维化以及免疫调节方面有一定功效<sup>[6-7]</sup>。此方中柴胡疏肝理气为君药;茯苓健脾益气为臣药;白芍养血柔肝为使药;茜草、白茅根凉血清热为佐药;砂仁、湘曲健脾化湿;鳖甲、地龙滋阴潜阳;诸药共奏“疏肝行气、健脾化湿”之功。

NAFLD的发病机制尚不完全清楚,肠-肝轴在NAFLD发生发展中起着至关重要的地位<sup>[4-5]</sup>。肠黏膜屏障作为机体的第一道防御线,保护机体免受肠道的细菌、有毒物质等侵害;对于逃避肠道免疫监视的炎性因子和抗原,肝脏起到了第2道防御线的作用<sup>[3]</sup>,此防御系统即为肠-肝轴。近期多项研究发现,NAFLD与NASH患者存在肠道屏障功能紊乱的情况<sup>[16-18]</sup>。各种原因导致肠道屏障受到损害,肠腔内大量细菌繁殖,产生有毒代谢产物和大量的内毒素,进入血液循环的内毒素不仅会直接损伤肠黏膜上皮细胞,使肠道屏障损伤加重,还会直接损伤肝脏,诱导肝脏发生一系列的炎症反应及免疫损伤,形成恶性循环,促进了NAFLD的发生<sup>[19-20]</sup>。

根据功能区别,肠道屏障可以分为机械屏障、免疫屏障、化学屏障等,其中肠道机械屏障与肠黏膜通透性的关系最为密切<sup>[21-22]</sup>。因此可通过观察肠道绒毛高度、黏膜绒毛高、宽等评估肠道屏障功能。本研究发现与正常大鼠比较,NASH大鼠肝组织肝细胞排列紊乱,局部有炎性细胞浸润,气球样变,脂肪变性,并且有少量肝纤维化形成;肠微绒毛排列紊乱,部分断裂甚至脱落,肠微绒毛长度变短,宽度变化不明显,细胞间隙增宽。予以疏肝健脾方干预后,大鼠肝脏脂肪变性、气球样变、肝小叶炎症、肝纤维化等均有一定改善;肠微绒毛排列较前整齐,微绒毛稍增长,宽度未见明显变化。由此可见,疏肝理脾方对肠黏膜组织具有一定修复作用,可改善NASH大鼠肠黏膜屏障功能;为临床中医药治疗NASH提供新的理论支持。

### 参考文献

- [1] Albhaisi S, Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease[J]. F1000Res, 2018, 7.
- [2] 孙超, 范建高. 中外非酒精性脂肪性肝病诊疗指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(3): 235-238.
- [3] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for ther-

- apy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):558-577.
- [4] Fang YL, Chen H, Wang CL, et al. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model" [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27):2974-2983.
- [5] McLean Wendy. The gut-liver axis: New therapeutic targets for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Aus Tradit Med Soc*, 2019, 25(1):54-62.
- [6] 江澄, 张涛. 疏肝理脾方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎(肝郁脾虚证)的临床疗效 [J]. *内蒙古中医药*, 2020, 39(7):8-9.
- [7] 王雅, 张涛. 中药治疗非酒精性脂肪性肝炎机制探讨 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(5):480-482.
- [8] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, 41(6):1313-1321.
- [9] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. *中医杂志*, 2017, 58(19):1706-1710.
- [10] 崔翔, 刘玲兰, 华鹏, 等. 从脾论治非酒精性脂肪性肝病的体会与研究概况 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(14):136-138.
- [11] 程贤文, 张博, 王文雅, 等. 脂肪性肝病中西医研究进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(4):318-322.
- [12] 李春晓. 非酒精性脂肪肝发病机制及中药治疗进展 [J]. *光明中医*, 2020, 35(12):4.
- [13] 牙程玉, 毛德文, 王挺帅, 等. 非酒精性脂肪性肝病中西医研究进展 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(2):188-192.
- [14] 李敏谦, 林育, 项磊, 等. 基于临床文献的非酒精性脂肪性肝病证候分布规律研究 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(1):6-11.
- [15] 周漫, 毛尔布, 邱书香, 等. 非酒精性脂肪肝中医治疗组方规律的研究 [J]. *西南医科大学学报*, 2021, 44(1):59-62.
- [16] Jones RM, Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 105:41-47.
- [17] Dai X, Wang B. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic Fatty liver disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015:287348.
- [18] Akhmedov VA, Gaus OV. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(2):143-148.
- [19] Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(8):1541-1558.
- [20] Yang JM, Sun Y, Wang M, et al. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(34):5105-5119.
- [21] Stalla FM, Astegiano M, Ribaldone DG, et al. The small intestine: barrier, permeability and microbiota. Key messages for clinicians [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2020, Online ahead of print.
- [22] Taufiq A, Saputro RE, Yuliantika D, et al. Excellent antimicrobial performance of co-doped magnetite double-layered ferrofluids fabricated from natural sand [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(7):3032-3038.

(收稿日期:2020-12-17)