

## 健脾疏肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 胰岛素抵抗的影响<sup>\*</sup>

姜慧<sup>1</sup> 李军祥<sup>2</sup> 韩海啸<sup>2</sup> 邢韵淇<sup>1</sup> 许冰<sup>2</sup> 王超<sup>3</sup> 张昔伟<sup>4</sup>

**[摘要]** 目的:观察健脾疏肝方对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠胰岛素抵抗的影响,并探讨其作用机制。方法:40只SD雄性大鼠中随机选择34只给予高脂饲料建立NASH模型,其余6只大鼠作为正常组喂食普通饲料。将NASH造模成功后的大鼠随机分为模型组、健脾疏肝方低、中、高剂量组、多烯磷脂酰胆碱(易善复)组。模型组和正常组给予去离子水灌胃,中药各实验组给予健脾疏肝方低、中、高剂量颗粒剂灌胃,易善复组给予易善复混悬液灌胃,1次/d,连续干预4周。测定各组大鼠给药后的体重、血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血清甘油三酯(TG)、血清胆固醇(TC)水平,测定血清脂联素(ADPN)、空腹血糖(FPG)、血清胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),计算肝脏指数(肝湿重/总体重×100%),苏木精-伊红染色和油红O染色观察肝脏组织病理变化。结果:正常组及各实验组大鼠的体重均低于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。健脾疏肝方中、高剂量组及易善复组血清ALT、AST水平较模型组显著降低,健脾疏肝方低、中剂量组血清TC水平较模型组显著降低,健脾疏肝方高剂量组血清TG水平较模型组显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。健脾疏肝方中、高剂量组及易善复组ADPN水平均高于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。健脾疏肝方中、高剂量组FPG、FINS、HOMA-IR均高于正常组,低于模型组,健脾疏肝方低剂量组HOMA-IR低于模型组,易善复组FINS、HOMA-IR低于模型组,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:健脾疏肝方能有效改善NASH大鼠的肝酶、肝脂、FPG、FINS,降低HOMA-IR,升高ADPN,从而起到调节脂质代谢,减轻胰岛素抵抗的作用。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝炎;高脂饮食;健脾疏肝方;胰岛素抵抗;大鼠

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.07.01

[中图分类号] R575.1 [文献标志码] A

## Effect of Jianpi Shugan Decoction on insulin resistance in rats with nonalcoholic steatohepatitis

JIANG Hui<sup>1</sup> LI Junxiang<sup>2</sup> HAN Haixiao<sup>2</sup> XING Yunqi<sup>1</sup> XU Bing<sup>2</sup>  
WANG Chao<sup>3</sup> ZHANG Xiwei<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; <sup>2</sup>Department of Spleen, Stomach, Liver and Gallbladder, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine; <sup>3</sup>B-ultrasound Room, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine; <sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Daxing District Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine)

Corresponding author: ZHANG Xiwei, E-mail: zhangxiwei1993@163.com

**Abstract Objective:** To observe the effect of Jianpi Shugan Decoction on insulin resistance in rats with nonalcoholic steatohepatitis(NASH) and explore its mechanism. **Methods:** Thirty four male SD rats were randomly selected and fed with high-fat diet to establish NASH model, and the other 6 rats were fed with normal diet as normal group. The rats were randomly divided into model group, Jianpi Shugan Decoction low, medium and high dose groups, polyene phosphatidylcholine(yishanfu) group. The model group and normal group were given deionized water by gavage, the experimental groups of Traditional Chinese Medicine were given Jianpi Shugan Decoction low, medium and high dose granules, and the yishanfu group was given yishanfu suspension by gavage, once a day

<sup>\*</sup>基金项目:北京中医药新奥奖励基金课题(No:2017-XAJLJJ-019);国家自然科学基金(No:81503549);北京市自然科学基金(No:7202124);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目[No:国中医药人教发(2018)12号]

<sup>1</sup>北京中医药大学(北京,100029)

<sup>2</sup>北京中医药大学东方医院脾胃肝胆科

<sup>3</sup>北京中医药大学东方医院B超室

<sup>4</sup>北京市大兴区中西医结合医院消化内科

通信作者:张昔伟, E-mail: zhangxiwei1993@163.com

for 4 weeks. The body weight, serum alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), serum triglyceride(TG), serum cholesterol(TC), adiponectin(ADPN), fasting plasma glucose(FPG), serum insulin(FINS) were measured, and the insulin resistance index(HOMA) was calculated assessment for insulin resistance(HOMA-IR), liver index(liver wet weight / total weight  $\times$  100%), HE and oil red O staining were used to observe the pathological changes of liver tissue. **Results:** The body weight of normal group and each experimental group was lower than that of model group( $P < 0.05$ ). The serum levels of ALT and AST in the middle and high dose groups of Jianpi Shugan Decoction and yishanfu group were significantly lower than those of the model group, the serum TC level of the low and middle-dose groups of Jianpi Shugan Decoction was significantly lower than that of the model group, and the serum TG level of the high-dose Jianpi Shugan Decoction group was significantly lower than that of the model group( $P < 0.05$ ). The average ADPN level of Jianpi Shugan Decoction group was higher than that of model group( $P < 0.05$ ). The levels of FPG, FINS and HOMA-IR in the middle and high dose groups of Jianpi Shugan Decoction were higher than those in the normal group and lower than those in the model group. The levels of HOMA-IR in the low-dose Jianpi Shugan Decoction group were lower than those in the model group, and the levels of fins and HOMA-IR in the yishanfu group were lower than those in the model group( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Jianpi Shugan Decoction can effectively improve liver enzymes, liver fat, FPG, FINS, reduce HOMA-IR and increase ADPN, thus regulating lipid metabolism and reducing insulin resistance.

**Key words** nonalcoholic steatohepatitis; high fat diet; Jianpi Shugan Decoction; insulin resistance; rats

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝实质细胞脂肪变性和脂肪蓄积为特征的一类疾病,病因复杂,包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及相关的肝硬化(non-alcoholic cirrhosis, NAC)<sup>[1]</sup>。目前世界上 25%的人口被认为患有 NAFLD。NASH 是 NAFLD 的亚型,可发展为肝硬化、肝细胞癌和死亡<sup>[2-4]</sup>。在我国,NAFLD 已经取代乙型肝炎成为第一大慢性肝病,普通成人患病率为 15%~30%,其中 NASH 占 20%~30%<sup>[5-6]</sup>。NASH 以肝细胞炎症损伤为特征,是单纯性脂肪肝向相关性肝硬化及肝癌转变过程中的重要限速环节<sup>[7-8]</sup>。目前而言,NASH 的发病机制复杂,尚不能用单一的机制阐释,但相当多的证据表明,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在 NASH 发生和发展中扮演相当重要的角色<sup>[9-10]</sup>。因此,改善 IR 是治疗 NASH 的关键靶点。

中医药由于多成分、多靶点的特点,在治疗 NASH 中的应用越来越广泛且收效甚佳。健脾疏肝方是北京中医药大学东方医院李军祥教授根据多年临床经验所创立的自拟方,李教授认为“肝郁脾虚”是 NASH 的主要病机,调肝理脾是治疗 NASH 的重要方法<sup>[11]</sup>。本课题组前期临床研究显示:健脾疏肝方可以缓解 NASH 患者肝脏脂肪沉积,减轻肝脏炎症,改善 NASH 患者肝/脾 CT 比值<sup>[12]</sup>。本研究采用高脂饮食诱导大鼠 NASH 模型,观察健脾疏肝方对 NASH 模型大鼠 IR 的影响,并探讨其具体的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF 级健康雄性 SD 大鼠 40 只,体重 200~220 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司[许可

证号:SCXK(京)2019-0010]。饲养于中日友好医院 SPF 动物实验室,光照/黑夜循环 12 h/12 h,温度(22 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,相对湿度 50%~60%,每日定量给予高脂饲料或普通饲料,自由饮水。

### 1.2 动物饲料

高脂饲料由北京科澳协力饲料有限公司加工制作。饲料配方:88%基础饲料+10%猪油+2%胆固醇,属清洁级饲料(10 kg/包),真空包装,常温保存。

### 1.3 药物与试剂

健脾疏肝方配方颗粒剂(绞股蓝 10 g、水飞蓟 15 g、草决明 10 g、泽泻 20 g、炒白术 15 g、茯苓 15 g、广郁金 10 g、丹参 30 g、白芥子 10 g、生山楂 15 g)购于北京中医药大学东方医院。大鼠胰岛素(FINS)、葡萄糖(GLU)、脂联素(ADPN)ELISA 检测试剂盒(上海酶联);阳离子防脱玻片(AR-0983,北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司);无水乙醇(B0301002,北京华腾化工有限公司);中性甘油(DH148-1,北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司);苏木精染液(AR-0711,北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司);油红 O 试剂盒(G1260, Solarbio);二甲苯(10023418,国药集团化学试剂有限公司);高效切片石蜡(Q/YSQN40-91,上海华永石蜡有限公司);醇溶性伊红染液(AR-0742,北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司)。

### 1.4 模型制备

将 40 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周,随机选择 34 只大鼠进行 NASH 模型建立,其余 6 只大鼠为正常组。正常组饲喂普通饲料,造模组饲喂高脂饲料,1 次/d,持续 8 周。待喂养结束后,随机从模型组选择 4 只大鼠,病理确认为 NASH。

### 1.5 分组与给药

将造模成功后的 30 只大鼠按照随机数字表法

再重新分为模型组、健脾疏肝方低、中、高剂量组及多烯磷脂酰胆碱胶囊组(易善复组),每组各6只,各组均饲喂普通饲料。模型组和正常组按1mL/100g鼠重灌服去离子水,中药各组给予健脾疏肝方颗粒剂,人鼠等效剂量为实验中剂量组,给药量为15.05g/kg,高、低剂量组分别按照中剂量组的3倍与1/3浓度给药;易善复组给予易善复混悬液灌胃,给药量为137.3mg/kg,2组给药剂量根据人和动物体表面积折算的等效剂量比值表计算而得,相当于临床成人日用量的7倍<sup>[13]</sup>。每日灌胃1次,连续4周,期间大鼠自由摄食饮水。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 一般状态及体重指标** 实验过程中,观察各组大鼠的食欲、行为、精神状态、毛发等情况,记录大鼠体重,每周1次。

**1.6.2 血清指标检测** 给药结束后,各组大鼠禁食24h,麻醉前取大鼠尾端静脉血测大鼠空腹血糖(FPG)水平。后予大鼠腹腔注射10%的水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,4℃,3000r/min,离心10min,分离血清。全自动生化分析仪(AU480)测定大鼠血清ALT、AST、TG、TC;采用ELISA法测定空腹FINS及ADPN,计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。

**1.6.3 肝脏指数** 麻醉前测量大鼠的体重,麻醉后取出肝脏,称量肝脏的湿重,计算肝脏指数。肝脏指数=(肝湿重/体重)×100%。

**1.6.4 肝组织病理学检测** 肝组织石蜡切片,行常规苏木精-伊红染色,光镜下观察肝脂肪变性程度、炎症活动度;新鲜肝组织冰冻切片,行常规油红O染色。根据NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)<sup>[14]</sup>对大鼠肝组织病理改变进行评估。肝脂肪变性程度:按发生脂肪变性实质细胞/总细胞数<5%、5%~33%、>33%~66%、>66%,分别计0~3分;小叶内炎症:按病灶大小<2、2~4、>4,分别计0~2分;肝细胞气球样变:按无、少量气球样细胞、较多(显著)球样变,分别计0~2分。其中NAS≥5分者可明确NASH的诊断,NAS<3分则可排除NASH,两者之间者为

NASH可能。

## 1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,若各组数据符合正态分布且方差齐,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA);若不符合正态分布或方差不齐用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠一般状况和肝脏指数

正常组大鼠毛色洁白且富有光泽,行动敏捷,饮水量及排泄物未见异常;模型组大鼠毛色枯黄且色泽黯淡,喜团聚蜷卧,大便干稀不调且气味臭秽,体重增长速度相对较快;健脾疏肝方各组及易善复组大鼠毛色、行为、饮食以及排泄物与正常组相比,无明显异常,个别大鼠可见稀软便。与模型组相比,健脾疏肝方中、高剂量组及易善复组的体重、肝湿重、肝脏指数显著降低( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),以健脾疏肝方中、高剂量组效果最为明显,而中药各组与西药组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),如表1所示。

### 2.2 各组大鼠给药后血清ALT、AST、TG、TC水平比较

与模型组比较,健脾疏肝方中、高剂量及易善复组血清ALT、AST水平显著降低,均差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ );健脾疏肝方低、中剂量组大鼠血清TC水平显著降低( $P < 0.05$ ),健脾疏肝方高剂量和易善复组大鼠血清TG水平显著降低( $P < 0.05$ )。健脾疏肝方各剂量组与易善复组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),如表2所示。

### 2.3 各组大鼠给药后FPG、FINS、HOMA-IR及ADPN水平比较

与模型组比较,健脾疏肝方低剂量组HOMA-IR显著降低( $P < 0.05$ ),健脾疏肝方中、高剂量组FPG、FINS、HOMA-IR显著降低( $P < 0.01$ ),ADPN水平显著升高( $P < 0.01$ ),易善复组大鼠肝组织FINS、HOMA-IR显著降低( $P < 0.01$ ),ADPN水平显著升高( $P < 0.01$ )。健脾疏肝方各剂量组与易善复组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),如表3所示。

表1 各组大鼠体重、肝湿重、肝脏指数的比较

组别	例数	体重/g	肝湿重/g	肝脏指数/%
正常组	6	551.12±27.30	12.97±1.74	0.024±0.003
模型组	6	601.81±19.37 <sup>1)</sup>	20.31±1.65 <sup>2)</sup>	0.034±0.002 <sup>2)</sup>
健脾疏肝方低剂量组	6	563.42±17.76	16.56±1.36 <sup>3)</sup>	0.029±0.002
健脾疏肝方中剂量组	6	539.20±28.07 <sup>1)</sup>	14.44±1.49 <sup>1)</sup>	0.027±0.002 <sup>1)</sup>
健脾疏肝方高剂量组	6	538.59±27.93 <sup>1)</sup>	14.21±2.49 <sup>1)</sup>	0.026±0.003 <sup>1)</sup>
易善复组	6	549.18±18.95 <sup>3)</sup>	15.57±1.50 <sup>1)</sup>	0.028±0.002 <sup>3)</sup>

与正常组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 各组大鼠肝脏 ALT、AST、TG、TC 的比较

组别	例数	ALT/(U · L <sup>-1</sup> )	AST/(U · L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol · L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol · L <sup>-1</sup> )
正常组	6	30.80 ± 5.25	99.60 ± 10.78	0.38 ± 0.03	1.70 ± 0.21
模型组	6	68.50 ± 13.59 <sup>2)</sup>	140.10 ± 16.86 <sup>2)</sup>	0.83 ± 0.36 <sup>1)</sup>	2.18 ± 0.53 <sup>1)</sup>
健脾疏肝方低剂量组	6	35.30 ± 5.36	132.80 ± 18.95	0.48 ± 0.18	1.75 ± 0.29 <sup>3)</sup>
健脾疏肝方中剂量组	6	34.80 ± 7.02 <sup>3)</sup>	95.80 ± 10.56 <sup>4)</sup>	0.39 ± 0.05	1.64 ± 0.17 <sup>3)</sup>
健脾疏肝方高剂量组	6	29.00 ± 6.29 <sup>4)</sup>	101.40 ± 18.67 <sup>3)</sup>	0.36 ± 0.09 <sup>3)</sup>	1.94 ± 0.33
易善复组	6	31.20 ± 4.96 <sup>4)</sup>	96.30 ± 25.87 <sup>4)</sup>	0.34 ± 0.14 <sup>4)</sup>	1.94 ± 0.18

与正常组比较,<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>3)</sup>P<0.05,<sup>4)</sup>P<0.01。

表 3 各组大鼠血清 FPG、FINS、HOMA-IR 及 ADPN 水平的比较

组别	例数	FPG/(mmol · L <sup>-1</sup> )	FINS/(mU · L <sup>-1</sup> )	HOMA-IR/%	ADPN/(μg · mL <sup>-1</sup> )
正常组	6	4.21 ± 1.03	18.99 ± 2.09	3.53 ± 0.73	23.51 ± 0.94
模型组	6	6.80 ± 0.55 <sup>1)</sup>	24.05 ± 1.54 <sup>1)</sup>	7.25 ± 0.34 <sup>1)</sup>	9.97 ± 0.98 <sup>1)</sup>
健脾疏肝方低剂量组	6	5.80 ± 0.80	22.85 ± 1.60	5.85 ± 0.78 <sup>2)</sup>	11.89 ± 1.52
健脾疏肝方中剂量组	6	4.49 ± 0.38 <sup>2)</sup>	19.02 ± 1.57 <sup>2)</sup>	3.78 ± 0.24 <sup>2)</sup>	18.34 ± 2.88 <sup>2)</sup>
健脾疏肝方高剂量组	6	4.48 ± 0.45 <sup>2)</sup>	19.45 ± 1.87 <sup>2)</sup>	3.90 ± 0.73 <sup>2)</sup>	17.45 ± 2.51 <sup>2)</sup>
易善复组	6	5.59 ± 0.42	18.83 ± 1.48 <sup>2)</sup>	4.70 ± 0.70 <sup>2)</sup>	17.10 ± 1.45 <sup>2)</sup>

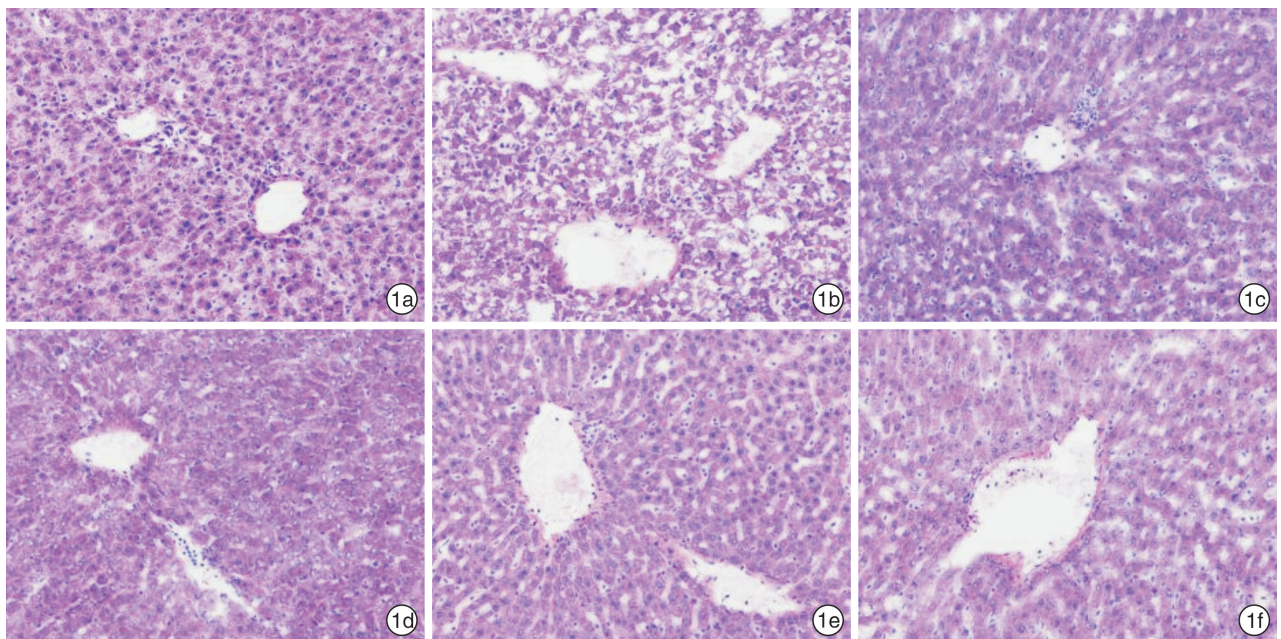
与正常组比较,<sup>1)</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>2)</sup>P<0.01。

2.4 肝组织病理检测结果

2.4.1 苏木精-伊红染色结果 正常组大鼠肝组织组织结构完整,肝窦清晰,肝索排列整齐呈放射状,肝小叶、肝细胞清晰整齐。模型组大鼠肝细胞体积增大,肝细胞质内出现大量大小不等的脂肪空泡,肝小叶结构被破坏,汇管区及小叶内伴有炎性细胞浸润,肝细胞可见少量坏死灶。各治疗组大鼠肝小叶结构、肝细胞脂肪变、脂肪空泡及炎性细胞浸润

情况较模型组均有不同程度的改善。结果如图 1、表 4 所示。

2.4.2 油红 O 染色结果 正常组大鼠肝组织未见红色脂滴;模型组大鼠肝组织可见大量红色脂滴,部分融合成片,表现为脂滴弥漫浸润入肝细胞中;各治疗组大鼠肝组织较模型组脂滴明显减少。结果如图 2 所示。



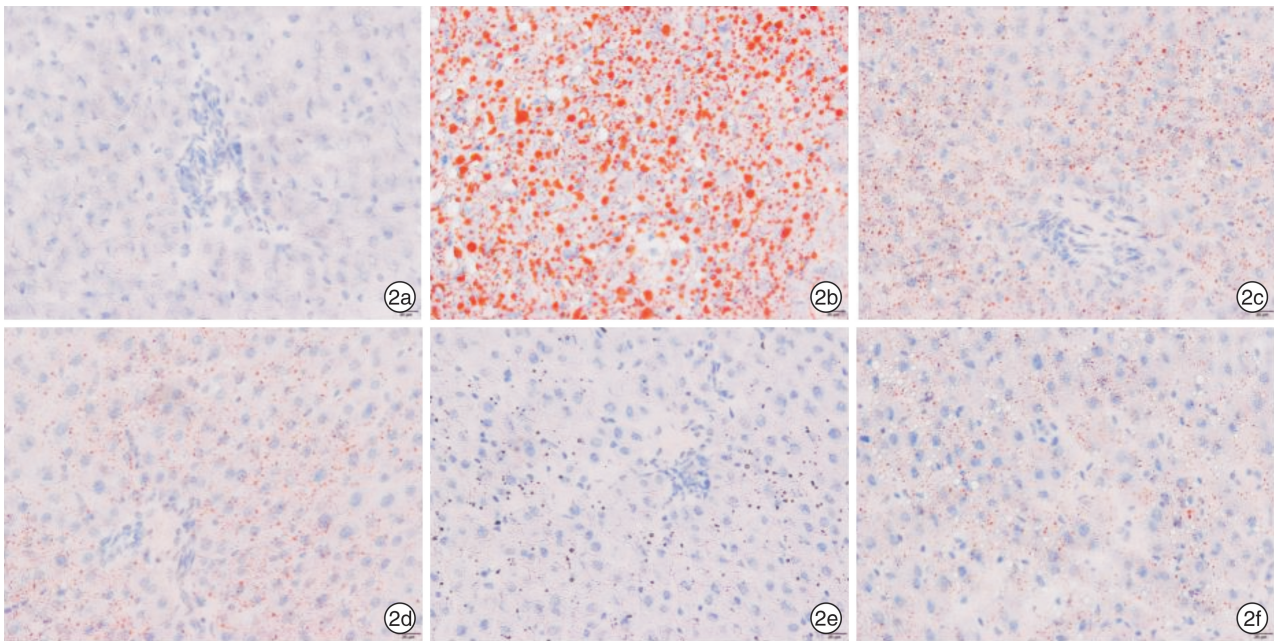
1a: 正常组;1b: 模型组;1c: 健脾疏肝方低剂量组;1d: 健脾疏肝方中剂量组;1e: 健脾疏肝方高剂量组;1f: 易善复组。

图 1 各组大鼠肝组织病理学情况(苏木精-伊红染色 × 200)

表4 各组大鼠肝脏脂肪变、小叶内炎症、气球样变及总分的比较

组别	例数	脂肪变	小叶内炎症	气球样变	总分, $\bar{x} \pm s$
正常组	6	0	0	0	0
模型组	6	2.00 ± 0.71 <sup>2)</sup>	2.60 ± 0.55 <sup>2)</sup>	2.00 ± 0 <sup>1)</sup>	6.60 ± 0.89 <sup>2)</sup>
健脾疏肝方低剂量组	6	1.40 ± 0.55	1.60 ± 0.55 <sup>3)</sup>	1.40 ± 0.55	4.40 ± 1.34 <sup>3)</sup>
健脾疏肝方中剂量组	6	1.00 ± 0 <sup>3)</sup>	1.20 ± 0.45 <sup>3)</sup>	1.20 ± 0.45 <sup>3)</sup>	3.40 ± 0.89 <sup>4)</sup>
健脾疏肝方高剂量组	6	0.80 ± 0.45 <sup>3)</sup>	1.20 ± 0.45 <sup>3)</sup>	1.00 ± 0 <sup>4)</sup>	3.00 ± 0.71 <sup>4)</sup>
易善复组	6	1.00 ± 0 <sup>3)</sup>	1.40 ± 0.55 <sup>3)</sup>	0.80 ± 0.45 <sup>4)</sup>	3.20 ± 0.45 <sup>4)</sup>

与正常组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。



2a: 正常组; 2b: 模型组; 2c: 健脾疏肝方低剂量组; 2d: 健脾疏肝方中剂量组; 2e: 健脾疏肝方高剂量组; 2f: 易善复组。

图2 各组大鼠肝组织病理学情况(油红O染色 ×200)

### 3 讨论

NAFLD是最常见的肝脏疾病之一,是一种与IR和遗传易感密切相关的代谢性应激肝损伤,NASH是NAFLD的严重形式<sup>[15]</sup>。截止到目前,NAFLD的确切发病机制还没有被完全认识,其发病是一个多因素、多环节相互作用的过程<sup>[16]</sup>。

“双重打击学说”认为IR和肥胖会造成肝脏毒性脂质在肝细胞中堆积,为肝细胞承受的“第1次打击”。IR会导致周围脂肪组织的分解,使大量的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)释放入血,使得肝细胞摄入过多脂肪酸,大量的脂质沉积在肝细胞内,引起肝脏脂肪变性并导致IR<sup>[17-18]</sup>;与此同时,NAFLD患者的肝细胞表面FINS受体数量减少,使肝脏细胞对FINS的敏感性降低,又加重IR,这样使得IR与NAFLD之间形成了恶性循环<sup>[19-20]</sup>。临床研究也发现几乎所有的NAFLD患者均有肝脏及周围组织的IR,其严重程度与NAFLD病情进展呈正相关,IR已经被证实是NAFLD的独立危险因素,是NAFLD病程进展的关键<sup>[21]</sup>。由于IR,肝脏细胞内伴有大量脂质沉积,肝细胞代谢能

力受到损害,使体内产生过多氧化产物,如活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)。这些氧化产物作为氧化应激反应的诱发因素不仅增加内源性ROS的毒性,同时也抑制抗氧化剂活性,使得ROS不能被及时灭活,进而对肝细胞形成“第2次打击”,导致肝细胞发生炎症性坏死、纤维化<sup>[22-24]</sup>。IR已被确定为NAFLD的重要病理生理因素<sup>[25]</sup>。ADPN是最重要的脂肪细胞因子之一,参与调节FINS敏感性、碳水化合物和脂质代谢(Kadowaki等,2006; Maeda等,2020)。脂肪组织是内源性ADPN产生的主要部位,因此目前认为肝脏是ADPN作用的最重要和相关的靶器官之一。

健脾疏肝方是北京中医药大学东方医院李军祥教授以“肝病实脾”理论为依据,谨合“肝郁脾虚,湿热瘀阻”病机,并根据多年的临证经验而创立的经验方。本方主要由绞股兰、水飞蓟、炒白术、广郁金、茯苓、白芥子、泽泻、决明子、丹参、生山楂组成。方中郁金疏肝解郁、凉血破瘀,绞股蓝化浊降脂,二者共为君药;白术健脾益气、燥湿降浊,水飞蓟疏肝利胆、化浊降脂,泽泻利湿化浊,三者共为臣药;茯

苓健脾益气、淡渗利湿,决明子平肝清肝、通便化浊,使邪气有出路,丹参活血化瘀,白芥子化痰降浊、散结通络,山楂可消食化浊,五者共为佐使药。全方配伍严谨,健脾疏肝、活血化浊。

本研究结果显示,健脾疏肝方可显著降低大鼠体重、肝湿重、肝脏指数,降低肝酶和肝脂含量。健脾疏肝方可以显著提高 NASH 大鼠血清 ADPN 水平,降低大鼠 FINS、FPG 水平,有效改善 NASH 大鼠的 IR,其效果以健脾疏肝方中、高剂量组最为显著。本结果为健脾疏肝方的使用剂量和有效性提供了一定的实验室数据支持,但由于本实验样本例数较少,有待进一步研究。从中医视角分析,NASH 的发生是由于脾虚无力运化则痰浊内生,肝郁则气阻,进一步阻碍痰浊运化,当痰浊蕴结于肝,日久则瘀血停聚,最后导致 NASH 的发生、发展。以方测证,健脾疏肝方能有效改善 IR 及脂质代谢,并提高 ADPN 水平,这也说明高脂饲料诱导的 NASH 模型与肝郁脾虚证的特征相契合。

综上,健脾疏肝方能有效改善 NASH 大鼠 IR 并提高 ADPN 水平,促进脂质代谢,减少肝内脂质沉积,调节 FPG 及 FINS 的合理利用。

#### 参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver(EASL);European Association for the Study of Diabetes (EASD);European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol,2016,64(6):1388-1402.
- [2] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease-A global public health perspective[J]. J Hepatol,2019,70(3):531-544.
- [3] Younossi Z,Tacke F,Arrese M,et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. Hepatology,2019,69(6):2672-2682.
- [4] Sheka AC,Adeyi O,Thompson J,et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review[J]. JAMA,2020,323(12):1175-1183.
- [5] 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.
- [6] Wu Y,Zheng Q,Zou B,et al. The epidemiology of NAFLD in Mainland China with analysis by adjusted gross regional domestic product;a meta-analysis[J]. Hepatol Int,2020,14(2):259-269.
- [7] Michelotti GA,Machado MV,Diehl AM. NAFLD,NASH and liver cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2013,10(11):656-65.
- [8] Khan RS,Bril F,Cusi K,et al. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Hepatology,2019,70(2):711-724.
- [9] Stefan N,Häring HU,Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences,and treatment strategies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2019,7(4):313-324.
- [10] Fujii H,Kawada N,Japan Study Group of Nafld Jsg-Nafld. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Int J Mol Sci,2020,21(11):3863.
- [11] 谢添弘,陈润花,毛堂友,等. 李军祥教授治疗非酒精性脂肪性肝炎临床经验[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(8):698-700.
- [12] 李军祥,王允亮,刘敏,等. 健脾疏肝方治疗非酒精性脂肪性肝炎多中心、随机、对照的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(1):15-19.
- [13] 赵伟,孙国志. 不同种实验动物间用量换算[J]. 畜牧兽医科技信息,2010,12(5):52-53.
- [14] 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.
- [15] Wang XJ,Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. Ann Intern Med,2018,169(9):ITC65-ITC80.
- [16] Stefan N,Häring HU,Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences,and treatment strategies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2019,7(4):313-324.
- [17] 李丹,李异玲. 非酒精性脂肪性肝病发病机制及治疗进展[J]. 实用药物与临床,2017,20(11):1340-1343.
- [18] 刘晓燕,高卉. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2019,33(4):364-368.
- [19] Khan RS,Bril F,Cusi K,et al. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Hepatology,2019,70(2):711-724.
- [20] Lonardo A,Nascimbeni F,Maurantonio M,et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms[J]. World J Gastroenterol,2017,23(36):6571-6592.
- [21] Wattacheril J,Chalasanani N. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it really a serious condition? [J]. Hepatology,2012,56(4):1580-1584.
- [22] Friedman SL,Neuschwander-Tetri BA,Rinella M,et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med,2018,24(7):908-922.
- [23] Bessone F,Razori MV,Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. Cell Mol Life Sci,2019,76(1):99-128.
- [24] Asrih M,Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. J Endocrinol,2013,218(3):25-36.
- [25] Samuel VT,Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases [J]. Cell Metab,2018,27(1):22-41.

(收稿日期:2020-12-26)