

# 清热解毒化浊片对脂肪性肝病大鼠脂肪因子ADP及炎性因子TNF- $\alpha$ 、IL-10的影响

毛娅男, 赵国荣, 陈研焰, 戴玉微, 崔玉晖 (湖南中医药大学 中医学院, 湖南 长沙 410208)

**摘要:** **目的** 研究清热解毒化浊片对脂肪性肝病大鼠脂肪因子ADP及炎性因子TNF- $\alpha$ 、IL-10的影响。**方法** 采用高脂饮食、酒精灌胃建立脂肪性肝病大鼠模型。造模成功后, 随机分为清热解毒化浊片组、非诺贝特组、模型组和正常组4组, 每组10只, 清热解毒化浊片组按0.081 g/ml灌胃, 非诺贝特组按0.083 g/ml灌胃, 模型组及正常组予等体积蒸馏水灌胃, 每组动物灌胃量均为1 ml/(100 g·d)。经治疗30天后观察肝组织病理学改变, 采用全自动生化仪检测血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)活性, ELISA法检测血清脂联素(ADP)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达, 免疫组织化学二步法测定IL-10、TNF- $\alpha$ 在肝组织中的表达。**结果** 光学显微镜下观察, 清热解毒化浊片组大鼠肝组织脂肪沉积、炎性浸润情况明显改善。与正常组比较, 模型组血清TG、TCHO、ALT、AST、TNF- $\alpha$ 显著升高( $P$ 值分别为0.000、0.006、0.005、0.005、0.000), 血清ADP显著降低( $P = 0.005$ ), 肝组织TNF- $\alpha$ 显著升高( $P = 0.000$ )。与模型组比较, 清热解毒化浊片组血清TG、TCHO、ALT、AST、TNF- $\alpha$ 均显著降低( $P$ 均为0.000), 血清ADP、IL-10显著升高( $P = 0.02$ 、0.000), 肝组织TNF- $\alpha$ 显著降低( $P = 0.000$ ), 肝组织IL-10显著升高( $P = 0.000$ )。**结论** 清热解毒化浊片可调节肝细胞脂质代谢, 减少炎性损伤, 其作用机制可能是通过促进脂肪因子ADP的释放, 减少脂质堆积, 促进抑炎因子IL-10的表达, 降低促炎因子TNF- $\alpha$ 的释放, 从而达到降脂抗炎, 保肝护肝的目的。

**关键词:** 清热解毒化浊片; 脂肪性肝病; ADP; TNF- $\alpha$ ; IL-10

## Effects of Qingre Jiedu Huazhuo tablets on ADP, TNF- $\alpha$ and IL-10 in rat model of fatty liver disease

MAO Ya-nan, ZHAO Guo-rong, CHEN Yan-yan, DAI Yu-wei, CUI Yu-hui (College of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of Qingre Jiedu Huazhuo tablets on ADP, TNF- $\alpha$  and IL-10 in rat model of fatty liver disease. **Methods** The rat liver inflammation model was established by feeding high sugar, fat and liquor. The rats were randomly divided into normal group, model group, Fenofibrate group and Qingre Jiedu Huazhuo group, 10 rats in each group. Qingre Jiedu Huazhuo tablets (0.081 g/ml) and Fenofibrate (0.083 g/ml) were used to treat liver inflammatory model rat for 30 days [1 ml/(100g·d)], respectively. The content of blood serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) were measured by colorimetry; tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-10 (IL-10) and adiponectin (ADP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pathologic changes of liver were measured by a microscope, and the two-step method of immunohistochemistry (IH) was adopted to test the expression of TNF- $\alpha$  and IL-10 in live tissues. **Results** Light microscopic inspection: Qingre Jiedu Huazhuo tablets can suppress liver inflammation and lipid deposition. The expression of serum TG, TCHO, ALT, AST and TNF- $\alpha$  in model group were significantly higher than those in normal control group ( $P = 0.000$ , 0.006, 0.005, 0.005, 0.000, respectively). The expression of ADP in model group was significantly lower than that in normal group ( $P = 0.005$ ). Compared with the model group, the expression of TG, TCHO, ALT,

AST and TNF- $\alpha$  were significantly lower in Qingre Jiedu Huazhuo tablets group ( $P = 0.000$ ). The expression of ADP and IL-10 were significantly higher in Qingre Jiedu Huazhuo tablets group ( $P = 0.02, 0.000$ ). Qingre Jiedu Huazhuo tablets can significantly reduce the level of TNF- $\alpha$  ( $P = 0.000$ ) and increase the level of IL-10 ( $P = 0.000$ ). **Conclusions** Qingre Jiedu Huazhuo tablets can regulate lipid metabolism and resist inflammatory injury, which may be associated with the reduced release of promoting inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and the promoting of the expression of anti-inflammatory cytokine IL-10 and adipokine ADP.

**Key words:** Qingre Jiedu Huazhuo tablets; Fatty Liver disease; ADP; TNF- $\alpha$ ; IL-10

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是指多种病因引起肝脏脂质代谢紊乱,肝组织脂质过量蓄积,肝细胞脂肪变性、炎性损伤的病理改变,是脂肪肝转化为肝纤维化、肝硬化的关键环节。经调查,我国FLD的发病率逐年攀高且起病趋向低龄化,随着生活方式及饮食结构的改变,过量摄食高脂、高糖以及饮酒已成为FLD发病的重要原因。临床上尚无对FLD有确切疗效的药物,西医对于FLD的治疗主要在于调整饮食类型、改善生活方式、减轻体重等<sup>[1,2]</sup>。中医药治疗肝病重在多环节、多靶点、多层次对患者进行整体调节,疗效确切、不良反应少、经济适用。清热解毒化浊片为湖南中医药大学第一附属医院院内制剂,具有保肝护肝作用,广泛用于病毒所致慢性肝炎患者,疗效显著<sup>[3]</sup>,前期研究发现,清热解毒化浊片可改善免疫性肝损伤大鼠肝功能,其护肝机制可能与清除血浆内毒素,终止肝损伤的恶性循环有关<sup>[4]</sup>。本实验拟建立脂肪性肝病大鼠模型,探讨清热解毒化浊片降脂抗炎的作用及机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 清洁级雄性SD大鼠,体质量为(200 $\pm$ 10)g,由湖南中医药大学实验动物中心提供。许可证号:SYXK(湘)2013-0024,合格证号:43004700007002。

**1.2 药物** 清热解毒化浊片,由湖南中医药大学第一附属医院提供(批号:20150105),非诺贝特胶囊由法国利博福尼制药公司提供(批号:H20150402),52°红星二锅头由北京红星股份有限公司提供(批号:20150128),大鼠普通饲料及高脂高糖饲料由湖南斯莱克景达实验动物公司提供。高脂高糖饲料在相关配制方法上进行改进,其组成为:77.3%基础饲料+0.2%丙基硫氧嘧啶+2%胆固醇+10%猪油+0.5%胆盐+8%蛋黄粉+2%白糖。

**1.3 仪器与材料** 罗氏全自动生化分析仪(罗氏公司生产),RT-6000酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司),Motic B5显微成像系统(麦克奥迪实业集团公司),电热恒温箱(上海精宏实验

设备有限公司),电热恒温干燥烤箱(北京中兴伟业仪器有限公司),石蜡切片机、摊片机(天津市久圣医疗电子仪器有限公司),TG(批号2014070506)、TCHO(批号2014070519)、ALT(批号2014070612)、AST(批号2014070621)、TNF- $\alpha$ (批号2014070521)、IL-10(批号2014070635)、ADP(批号2014070649)试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,TNF- $\alpha$ 兔抗鼠抗体(批号BA14903)、IL-10(批号BA1201-1)兔抗鼠抗体均由武汉博士德生物工程有限公司提供,通用型PV-9000试剂盒由北京中杉金桥生物技术有限公司提供(批号2014070530)。

**1.4 动物模型制备** 综合文献<sup>[5,6]</sup>方法并加以改进,予高脂高糖饲料喂养大鼠,同时每天按10 ml/kg剂量予52°二锅头灌胃1次,并每周称大鼠体重,根据体重调整白酒剂量。

**1.5 分组及给药** 取SD大鼠40只,随机分为空白组(10只)和模型组(30只)。模型组大鼠按上述方法进行造模。模型成功后,将模型组大鼠随机分为模型组(10只)、清热解毒化浊片组(10只)和非诺贝特组(10只),清热解毒化浊片组按0.081 g/ml灌胃,非诺贝特组按0.083 g/ml灌胃,模型组及正常组予等容积蒸馏水灌胃,每组动物灌胃量均为1 ml/(100 g·d),连续给药30天。

**1.6 取材及指标检测** 末次给药结束后,禁食不禁水12小时,次日清晨腹主动脉采血,3000 r/min,离心10分钟,取血清,采用比色法分别检测血清TG、TCHO、ALT、AST的含量,ELISA法检测血清中TNF- $\alpha$ 、IL-10、ADP的含量。同时,迅速摘取肝脏,在肝脏最大叶、距边缘5 mm处取小块肝组织,部分用10%甲醛固定,石蜡包埋,切片,HE染色,光学显微镜下观察肝组织病理学改变,部分用4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片,利用免疫组织化学PV二步法检测肝组织中TNF- $\alpha$ 、IL-10,采用光学显微镜和全自动图像获取系统Olympus DP71在高倍镜视野( $\times 400$ )下随机选取5个区域,测量并记录每个视野阳性染色的平均灰度值作为该片的代表

值,再计算该组的平均灰度,进行统计学比较。

1.7 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件处理。计量资料数据按均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,先进行方差齐性分析,若呈正态分布,则采用单因素方差分析,若呈非正态分布,则采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠肝组织病理变化 正常组大鼠肝小叶轮廓清晰,肝细胞以中央静脉为中心向四周呈放射状排列。模型组大鼠肝小叶结构破坏呈点、片状坏死,肝细胞弥漫性水肿、脂肪空泡、炎性细胞浸润。菲诺贝特组肝细胞水肿及脂肪空泡减少,仍有坏死及炎性改变。清热解毒化浊片组肝细胞水肿、脂肪变性及坏死程度明显减轻,少量炎性细胞浸润,见图1。

2.2 清热解毒化浊片对大鼠血清 ALT、AST、TG、TCHO 的表达影响 与正常组比较,模型组 ALT、AST、TG、TCHO 具有显著性差异( $P$ 值分别为 0.005、0.005、0.000、0.006),提示造模成功。经治疗后,与模型组比较,清热解毒化浊片组血清 ALT、AST、TG、TCHO 均显著降低( $P$ 值均为

0.000)。与非诺贝特组比较,清热解毒化浊片组各指标改善更明显( $P$ 值分别为 0.000、0.04、0.04、0.000),见表1。

2.3 清热解毒化浊片组对大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10、ADP 的表达影响 与正常组比较,模型组 TNF- $\alpha$ 、ADP 表达差异有显著统计学意义( $P$ 值分别为 0.000、0.005)。经治疗后,与模型组比较,清热解毒化浊片组血清 TNF- $\alpha$  显著下降( $P=0.001$ ),IL-10、ADP 显著升高( $P$ 值分别为 0.000、0.02)。与非诺贝特组比较,清热解毒化浊片组 IL-10 改善更明显( $P=0.000$ ),见表2。

2.4 清热解毒化浊片对大鼠肝组织 TNF- $\alpha$ 、IL-10 表达的影响 与正常组比较,模型组 TNF- $\alpha$  表达差异有显著统计学意义( $P=0.000$ )。经治疗后,与模型组比较,清热解毒化浊片组血清 TNF- $\alpha$  显著下降( $P=0.000$ ),IL-10 显著升高( $P=0.000$ )。与非诺贝特组比较,清热解毒化浊片组 IL-10 改善更明显( $P=0.001$ ),见表3、图2、图3。

## 3 讨论

中医将 FLD 归于“胁痛”、“积聚”、“肝痞”

表1 清热解毒化浊片对大鼠血清 ALT、AST、TG、TCHO 的表达影响( $\bar{x}\pm s$ )

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG (mmol/l)	TCHO (mmol/l)
正常组 (n=10)	30.50 $\pm$ 5.90	58.30 $\pm$ 9.60	0.48 $\pm$ 0.13	1.64 $\pm$ 1.07
模型组 (n=10)	78.10 $\pm$ 14.10	94.40 $\pm$ 20.00	1.06 $\pm$ 0.20	4.95 $\pm$ 0.75
菲诺贝特组 (n=10)	58.00 $\pm$ 5.70	75.60 $\pm$ 15.00	0.76 $\pm$ 0.18	3.72 $\pm$ 0.81
清热解毒化浊片组 (n=10)	39.20 $\pm$ 5.60	66.90 $\pm$ 12.10	0.54 $\pm$ 0.12	2.29 $\pm$ 0.70

注:模型组与正常组相比,ALT:  $F=91.942$ ,  $P=0.005$ ; AST:  $F=51.256$ ,  $P=0.005$ ; TG:  $F=80.294$ ,  $P=0.000$ ; TCHO:  $F=53.227$ ,  $P=0.006$

清热解毒化浊片组与模型组相比,ALT:  $F=106.154$ ,  $P=0.000$ ; AST:  $F=31.769$ ,  $P=0.000$ ; TG:  $F=59.141$ ,  $P=0.000$ ; TCHO:  $F=67.396$ ,  $P=0.000$

清热解毒化浊片组与非诺贝特组相比,ALT:  $F=83.426$ ,  $P=0.000$ ; AST:  $F=76.251$ ,  $P=0.04$ ; TG:  $F=45.216$ ,  $P=0.04$ ; TCHO:  $F=52.047$ ;  $P=0.000$

表2 清热解毒化浊片对大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10、ADP 表达的影响( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-10	ADP
正常组 (n=10)	77.50 $\pm$ 6.98	82.80 $\pm$ 6.03	92.50 $\pm$ 7.69
模型组 (n=10)	101.00 $\pm$ 10.02	83.10 $\pm$ 5.30	76.80 $\pm$ 5.83
菲诺贝特组 (n=10)	86.90 $\pm$ 9.43	84.30 $\pm$ 4.72	87.30 $\pm$ 6.75
清热解毒化浊片组 (n=10)	82.50 $\pm$ 5.85	91.00 $\pm$ 5.09	86.20 $\pm$ 6.12

注:模型组与正常组相比,TNF- $\alpha$ :  $F=59.884$ ,  $P=0.000$ ; IL-10:  $F=84.320$ ,  $P=0.08$ ; ADP:  $F=42.627$ ,  $P=0.005$

清热解毒化浊片组与模型组相比,TNF- $\alpha$ :  $F=36.098$ ,  $P=0.001$ ; IL-10:  $F=19.662$ ,  $P=0.000$ ; ADP:  $F=19.438$ ,  $P=0.02$

清热解毒化浊片组与非诺贝特组相比,TNF- $\alpha$ :  $F=51.871$ ,  $P=0.07$ ; IL-10:  $F=18.258$ ,  $P=0.000$ ; ADP:  $F=65.874$ ,  $P=0.06$

表3 清热解毒化浊片对大鼠肝组织 TNF- $\alpha$ 、IL-10 平均灰度的影响( $\bar{x}\pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-10
正常组 (n=10)	100.74 $\pm$ 13.26	100.06 $\pm$ 10.92
模型组 (n=10)	310.03 $\pm$ 16.03	105.26 $\pm$ 11.02
菲诺贝特组 (n=10)	298.59 $\pm$ 14.83	110.04 $\pm$ 10.29
清热解毒化浊片组 (n=10)	126.65 $\pm$ 9.59	326.75 $\pm$ 12.59

注:模型组与正常组相比,TNF- $\alpha$ :  $F=72.829$ ,  $P=0.000$ ; IL-10:  $F=85.596$ ,  $P=0.06$

清热解毒化浊片组与模型组相比,TNF- $\alpha$ :  $F=37.885$ ,  $P=0.000$ ; IL-10:  $F=41.940$ ,  $P=0.000$

清热解毒化浊片组与非诺贝特组相比,TNF- $\alpha$ :  $F=54.674$ ,  $P=0.001$ ; IL-10:  $F=48.554$ ;  $P=0.001$

等范畴,认为饮食不节是其主要病因之一<sup>[7]</sup>。过食肥甘、嗜酒贪杯致脾胃失于运化,津液输布失常,酿生湿浊,日久化热,热积成毒,浊、毒胶结滞于肝脏则发病,临床中常见湿热内蕴、浊毒互结等证型,而祛除浊毒为该病的治疗方法<sup>[8-10]</sup>。清热解毒化浊片中黄芩、银花、连翘、大黄清热解毒、泻火通便,茵陈、木通、通草清热利湿、导热下行,藿香、香薷、菖蒲、苏叶芳香辟秽,散湿化浊,全方共奏清热解毒、祛湿化浊之功。临床中,清热解毒化浊片常用于治疗湿热内蕴所致肝病患者,收效显著<sup>[11]</sup>。本实验模型组大鼠经高脂、高糖、酒精等饮食因素干预后血脂升高,肝功能异常,肝组织脂质堆积、炎症浸润,经清热解毒化浊片治疗后病变改善,提示清热解毒化浊片因其解毒化浊之功可治疗浊毒壅积所致的FLD。

ADP是一种由脂肪组织分泌的特异性脂肪因子,其与受体结合后,不仅激活p38MAPK及

AMPK信号转导通路调节糖脂代谢,同时介导IKK- $\beta$ /NF- $\kappa$ B通路减弱NF- $\kappa$ B的核易位降低促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6的产生,ADP缺乏可致糖脂代谢异常,炎症因子释放,是FLD发生发展的重要危险因素<sup>[12-14]</sup>。TNF- $\alpha$ 是重要的促炎因子,主要通过激活NF- $\kappa$ B,启动炎症因子基因转录,上调炎症因子IL-1、IL-6、IL-8等表达,促进组织炎症反应。研究认为ADP与TNF- $\alpha$ 具有高度同源性,能分别与对方受体结合,两者相互抑制对方的产生,相互拮抗对方的功能,参与FLD的形成<sup>[15]</sup>。据文献报道,非酒精性脂肪肝模型大鼠血清ADP水平明显降低, TNF- $\alpha$ 水平明显升高<sup>[16]</sup>。本研究通过复合饮食因素干预建立FLD大鼠模型,发现模型组大鼠血清ADP、TNF- $\alpha$ 水平较正常组存在显著性差异,模型组肝组织TNF- $\alpha$ 表达显著升高,与文献报道一致。提示FLD的形成与ADP及TNF- $\alpha$ 相互作用有关,机体ADP下降致脂质代谢紊乱,肝细胞脂肪变,同时

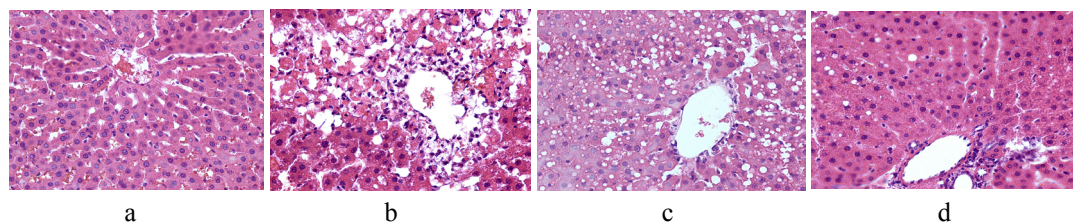


图1 各组大鼠肝组织病理学形态观察(HE染色 $\times 400$ )

注: a为正常组(肝小叶轮廓清晰,肝细胞以中央静脉为中心向四周呈放射状排列); b为模型组(肝小叶结构破坏呈点、片状坏死,肝细胞弥漫性水肿、脂肪空泡、炎症细胞浸润); c为非诺贝特组(肝细胞水肿及脂肪空泡减少,仍有坏死及炎症改变); d为清热解毒化浊片组(肝细胞水肿、脂肪变性及坏死程度明显减轻,少量炎症细胞浸润)

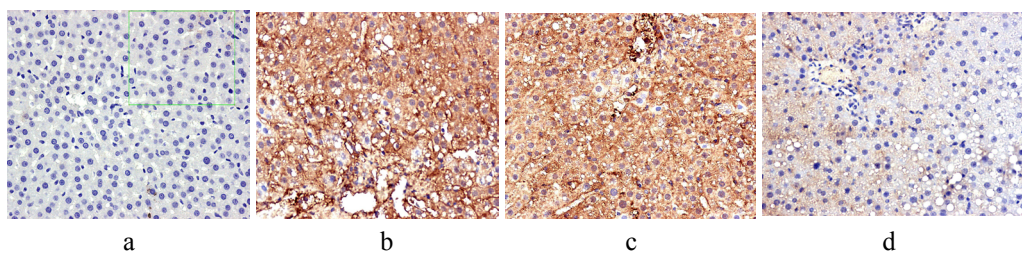


图2 各组大鼠肝组织 TNF- $\alpha$  阳性表达观察(免疫组织化学染色 $\times 400$ )

注: a为正常组(肝组织正常,无TNF- $\alpha$ 表达); b为模型组(TNF- $\alpha$ 阳性表达明显); c为非诺贝特组(TNF- $\alpha$ 阳性表达仍明显); d为清热解毒化浊片组(TNF- $\alpha$ 阳性表达显著减少)

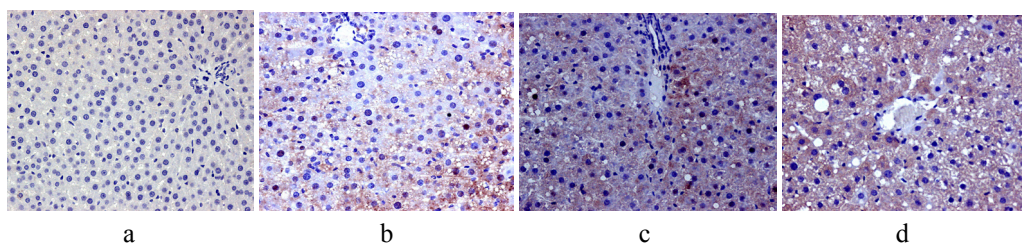


图3 各组大鼠肝组织 IL-10 阳性表达观察(免疫组织化学染色 $\times 400$ )

注: a为正常组(肝组织正常,无IL-10表达); b为模型组(少量IL-10阳性表达); c为非诺贝特组(IL-10阳性表达较前增加); d为清热解毒化浊片组(TNF- $\alpha$ 阳性表达显著增加)



ADP对TNF- $\alpha$ 的抑制、拮抗作用降低,炎症反应加剧,肝细胞炎性损伤。经清热解毒化浊片治疗后,血清ADP、TNF- $\alpha$ 水平较模型组有明显改善,肝组织TNF- $\alpha$ 表达显著降低,肝细胞脂肪变、炎性损伤明显改善。提示清热解毒化浊片具有降脂抗炎护肝作用,其机制与促进ADP表达、降低TNF- $\alpha$ 释放、加强ADP对TNF- $\alpha$ 拮抗抑制作用有关。

IL-10是重要的抗炎因子之一,可通过介导IKK-b/NF- $\kappa$ B通路在转录水平上抑制炎症因子IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 等表达,改善肝脏炎症反应<sup>[17]</sup>。此外,IL-10还可通过调控JAK/STAT信号转导途径抑制STAT3,达到保护肝组织、胰腺的作用<sup>[18,19]</sup>。研究认为,FLD脂变的肝细胞激活肝巨噬细胞(KCs)后,活化的KCs不仅释放促炎因子TNF- $\alpha$ ,造成肝细胞损伤,同时分泌抗炎因子IL-10,减轻肝脏炎症反应<sup>[12]</sup>。本研究结果显示模型组大鼠血清IL-10水平升高不明显,肝组织IL-10表达不明显,提示FLD在形成中以促炎因子TNF- $\alpha$ 所致炎症反应占主导。经清热解毒化浊片治疗后血清IL-10水平显著升高,肝组织IL-10表达显著增加,提示清热解毒化浊片通过促进抑炎因子IL-10的表达,抑制炎症反应,改善肝脏损伤。

综上所述,清热解毒化浊片具清热祛湿、解毒化浊之功,其治疗FLD的作用机制可能与促进脂肪因子ADP的产生,减少肝细胞脂质蓄积;促进抑炎因子IL-10的表达,降低促炎因子TNF- $\alpha$ 的释放,减轻肝细胞炎性损伤有关。

#### 参考文献

- [1] 王健,姜曼,辛永宁,等.壳寡糖对PNPLA3 I148M转基因小鼠肝脏脂质代谢的影响[J].中华肝脏病杂志,2015,7:6-9.
- [2] 江依勇,刘丽.非酒精性脂肪肝治疗进展研究[J].中华肝脏病杂志,2015,7:127-128.
- [3] 谢静,赵国荣,熊焰,等.清热解毒化浊片对慢性病毒性肝炎湿热内蕴证与肝郁脾虚证疗效的研究[J].湖南中医学院学报,2003,23:33-35.
- [4] 赵国荣,曹军连,谢静,等.不同剂量清热解毒化浊片对大鼠免疫性肝损伤治疗作用的对比研究[J].中西医结合肝病杂志,2004,14:23-25.
- [5] 刘庆丰,李中东,施孝金,等.高脂血症非酒精性脂肪肝大鼠模型的建立[J].时珍国医国药,2013,24:171-172.
- [6] 王晓红,曹琦,李俊,等.改良法大鼠酒精性脂肪肝模型的建立[J].安徽医科大学学报,2007,42:420-423.
- [7] 王转国,付强,郭峰,等.以脂肪肝现代共识病名追溯宋元明清文献中相关方药理论的研究[J].现代中西医结合杂志,2010,19:1355-1357.
- [8] 孙薇.中医对脂肪肝的认识及有效治疗[J].中外医学研究,2014,12:22-23.
- [9] 吴丽,张峰,郑仕中,等.中医药治疗非酒精性脂肪肝的研究进展[J].中成药,2015,37:1072-1074.
- [10] 徐亮,宓余强,李萍.非酒精性脂肪肝中医证型客观化研究[J].中华中医药杂志,2015,30:2544-2547.
- [11] 肖碧跃,赵国荣,艾碧琛,等.清热解毒化浊片对病毒性肝炎肝损害疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2010,30:49-50.
- [12] 韩婷,井源,吴静,等.酒精性脂肪肝的肝损伤机制研究近况[J].实用肝脏病杂志,2007,10:276-281.
- [13] 张征波,孙晓琦,钱斐,等.脂联素在非酒精性脂肪肝中的作用及机制[J].世界华人杂志,2011,19:2036-2042.
- [14] 蔡冰,周永健.脂联素及其在非酒精性脂肪性肝病的作用研究进展[J].广州医药,2014,45:80-82.
- [15] Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non- alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther,2008,27:412-421.
- [16] 刘旭东,邓鑫,张红星,等.祛湿活血方对非酒精性脂肪性肝病大鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和脂联素的调节[J].中西医结合肝病杂志,2013,23:231-233.
- [17] 赵宁伟,殷志敏.关于IL-10抗炎机制的研究[J].生命科学杂志,2007,11:14-17.
- [18] 郭锦锦,孙万邦.IL-10受体及其信号转导研究进展[J].临床医学工程,2012,19:135-137.
- [19] 周琳,周光炎,路丽明.IL-10的双向免疫调节作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2012,28:1100-1102.
- [20] Byun JS, Suh YG, Yi HS, et al. Activation of Toll-like receptor 3 attenuates alcoholic liver injury by stimulating Kupffer cells and stellate cells to produce interleukin-10 in mice[J]. J Hepatol,2013,58:342-349.

收稿日期:2015-07-17