

# 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及对游离脂肪酸和 TNF- $\alpha$ 的影响

唐金模<sup>1</sup> 梁惠卿<sup>1</sup> 王宏国<sup>2</sup> 林曼婷<sup>2</sup> 张利敏<sup>2</sup> 陈少东<sup>2</sup>

**摘要** 目的 观察皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者的临床疗效, 并探讨其对游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 及 TNF- $\alpha$  的影响。方法 采用随机数字表法将 120 例 NASH 患者分为治疗组及对照组, 每组 60 例。治疗组予中药皂术茵陈方, 每日 1 剂; 对照组予水飞蓟宾葡甲胺片 200 mg 口服, 每日 3 次, 两组均治疗 24 周。分别于治疗前后通过检测血清 ALT、AST 活性及 TC、TG 水平, 行腹部 CT 计算肝脾 CT 比值; 应用肝组织病理检查评价非酒精性脂肪性肝病活动度积分 (NAFLD activity score, NAS) 及纤维化程度以评价临床疗效; 并检测血清 FFA 及 TNF- $\alpha$  含量。结果与本组治疗前比较, 两组治疗后血清 ALT、AST、TC、TG、FFA、TNF- $\alpha$  水平、肝组织 NAS 积分及症状体征积分均明显降低, 肝纤维化程度明显改善 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗 24 周后, 治疗组肝纤维化分期总有效率及临床总有效率分别为 80.00% (48/60)、85.00% (51/60), 明显高于对照组 [60.00% (36/60)、73.33% (44/60)], 两组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 皂术茵陈方可改善 NASH 患者的临床疗效, 其作用可能与抑制血清 FFA 及 TNF- $\alpha$  水平有关。

**关键词** 非酒精性脂肪性肝炎; 皂术茵陈方; 游离脂肪酸; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

Efficacy of Zaozhu Yinchen Recipe for Treating Non-alcoholic Steatohepatitis and Its Effect on Free Fatty Acid and TNF- $\alpha$  TANG Jin-mo<sup>1</sup>, LIANG Hui-qing<sup>1</sup>, WANG Hong-guo<sup>2</sup>, LIN Man-ting<sup>2</sup>, ZHANG Li-min<sup>2</sup>, and CHEN Shao-dong<sup>2</sup> 1 Liver Disease Center, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian (361009); 2 Medical College of Xiamen University, Fujian (361005)

**ABSTRACT** Objective To observe the efficacy of Zaozhu Yinchen Recipe (ZZYCR) on non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients, and to explore its effect on serum free fatty acid (FFA) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Methods Totally 120 patients with NASH were randomly assigned to the treatment group (60 cases, treated with ZZYCR, one dose per day) and the control group (60 cases, treated with Silibin Meglumine Tablets, 20 mg each time, thrice per day). The therapeutic course for all was 24 weeks. Serum levels of ALT and AST activities, TC and TG levels were detected before and after treatment. Peritoneal CT was performed in all patients, and CT ratios of liver and spleen calculated. NAFLD activity score (NAS) and degree of hepatic fibrosis were assessed using pathological examinations of liver tissue, and efficacy also evaluated. Serum contents of FFA and TNF- $\alpha$  were also detected. Results Compared with before treatment in the same group, activities of ALT and AST, serum levels of TC, TG, FFA, and TNF- $\alpha$ , NAS, scores of symptoms and signs all obviously decreased, degree of hepatic fibrosis was obviously improved in the two groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). These changes were more obviously seen in the treatment group ( $P < 0.05$ ). After 24-week treatment, the total effective rate and total clinical efficacy were 80.00% (48/60 cases) and 85.00% (51/60 cases) in the treatment group, obviously higher than those in the control group [60.00% (36/60 cases) and 73.33% (44/60 cases) respectively], with significant difference

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81503529, 81274155); 福建省自然科学基金面上资助项目 (No. 2014J01374); 福建省卫生厅中医药项目 (No. wzpw201308); 厦门市科技计划项目 (No. 3502Z20134020)

作者单位 1. 福建省厦门市中医院肝病中心 (福建 361009) 2. 厦门大学医学院 (福建 361005)

通讯作者 陈少东, Tel: 13779959154, E-mail: adong@xmu.edu.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2016.05.0544

( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Conclusion ZZYCR could improve the clinical efficacy of NASH patients, and its mechanism might be associated with inhibiting serum levels of FFA and TNF- $\alpha$ .

KEYWORDS non-alcoholic steatohepatitis ; Zaozhu Yinchen Recipe ; free fatty acid ; tumor necrosis factor  $\alpha$

非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 为非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 发展的重要阶段, 可因炎症反复发作发展为肝硬化, 甚至进展为原发性肝癌<sup>[1]</sup>, 成为严重影响我国人民生活质量的第二大肝病<sup>[2]</sup>。游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 是具有较强细胞毒性的二性分子, 作为去垢剂损害细胞质、线粒体和溶酶体膜等, 可引起生物膜损伤<sup>[3]</sup>。TNF- $\alpha$  是由单核巨噬细胞分泌的一种低分子蛋白, 可通过干扰脂肪因子的分泌而参与本病的发生、发展<sup>[4]</sup>。本课题组前期研究结果表明, 皂术茵陈方治疗 NASH 具有较好的疗效, 其可明显降低患者的 ALT、AST 水平<sup>[5]</sup>。结合 FFA 与 TNF- $\alpha$  在 NASH 发病机制中的作用, 本研究探讨中药复方皂术茵陈方对 NASH 患者的临床疗效及对血清 FFA 与 TNF- $\alpha$  水平的影响。现将结果报道如下。

### 资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照 2010 年中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组修订的“非酒精性脂肪性肝病诊疗指南”的临床诊断标准<sup>[6]</sup>。符合以下 4 项条件: (1) 否认饮酒史或饮酒量折合乙醇量  $< 20$  g/d (女性  $< 10$  g/d); (2) 血清 ALT 水平高于正常值上限; (3) 腹部 CT 显示肝脏密度普遍降低, 肝/脾 CT 比值  $< 1.0$ ; (4) 肝脏组织学表现符合脂肪性肝炎诊断标准。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup> 中“中医病证诊断标准”。湿热蕴结、痰瘀阻滞证表现为: 肝区胀闷感, 可伴上腹部胀闷不适, 口干苦, 纳呆, 体胖, 乏力, 恶心或有呕吐, 小便黄, 大便干或黏滞不畅, 舌质紫暗苔黄腻, 脉弦数或滑数。

2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 60 岁; (2) 符合西医诊断标准及中医辨证分型标准; (3) 患者知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1) 伴有甲、乙、丙、丁、戊型肝炎或肝功能失代偿者; (2) 已使用其他治疗脂肪肝的中西药物者; (3) 合并心血管、肝、肺、肾、造血系统等严重原发性疾病及精神病患者; (4) 妊娠或哺乳期妇女。

3 一般资料 120 例均为 2013 年 1 月—2015 年 1 月厦门市中医院肝病中心及厦门大学医院门诊部的

NASH 患者。采用随机数字表法分为皂术茵陈方组 (治疗组) 和水飞蓟宾葡甲胺片组 (对照组)。其中治疗组 60 例, 男性 34 例, 女性 26 例, 年龄 18 ~ 59 岁, 平均  $(34.45 \pm 16.82)$  岁, 病程 1 个月 ~ 21 年, 平均  $(38.74 \pm 10.98)$  个月; 对照组 60 例, 男性 39 例, 女性 21 例, 年龄 18 ~ 60 岁, 平均  $(34.53 \pm 16.46)$  岁, 病程 2 个月 ~ 23 年, 平均  $(33.27 \pm 12.11)$  个月。两组年龄、性别、病程、症状体征积分、血清 ALT、AST 活性、TC、TG、肝/脾 CT 比值及 NAFLD 活动度积分 (NAFLD activity score, NAS) 比较 (表 1), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究通过厦门市中医院临床伦理委员会批准 (批准号 2013-K05-01)。

表 1 两组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗组 (60 例)	对照组 (60 例)
年龄 (岁)	34.45 ± 16.82	34.53 ± 16.46
性别 (男/女, 例)	34/26	39/21
病程 (月)	38.74 ± 10.98	33.27 ± 12.11
症状积分 (分)	11.53 ± 4.48	11.43 ± 4.56
体征积分 (分)	1.96 ± 0.86	1.88 ± 0.87
ALT (U/L)	124.18 ± 46.65	118.27 ± 47.46
AST (U/L)	86.23 ± 24.54	87.38 ± 27.31
TC (mmol/L)	5.88 ± 2.76	5.50 ± 2.46
TG (mmol/L)	2.01 ± 0.98	2.12 ± 1.01
肝/脾 CT 比值	0.76 ± 0.21	0.72 ± 0.20
NAS (分)	6.87 ± 1.45	6.45 ± 1.23

4 治疗方法 治疗组给予皂术茵陈方, 方药组成如下: 皂角刺 15 g, 炒白术 15 g, 茵陈蒿 15 g, 大黄 5 g, 栀子 10 g。药物为江阴天江药业有限公司制备的中药免煎剂 (生产批号: 121206、130509、131211), 每日 1 剂, 分 2 次冲服。对照组给予水飞蓟宾葡甲胺片 (商品名: 西利宾安, 50 mg/片, 江苏中兴药业有限公司, 生产批号: 121119、131012、140911), 每次 200 mg, 每日 3 次, 饭后口服, 两组用药疗程均为 24 周。

### 5 观察指标及评价方法

5.1 肝功能、血脂及血清 TNF- $\alpha$ 、FFA 水平检测 分别于治疗前后检测血清 ALT、AST 活性、TC、TG、TNF- $\alpha$  及 FFA 含量。血清 ALT、AST、TC、TG 采用全自动生化仪 Olympus AU2700 检测, 试剂盒购自克曼库尔特实验系统有限公司。血清 TNF- $\alpha$  采用酶联免疫试剂盒测定, 试剂盒购于上海菲拓生物科技公司; FFA 采

用两点终点法检测,试剂购自日本第一化学株式会社。

5.2 肝/脾 CT 比值测定 于治疗前后检测肝/脾 CT 比值。采用德国西门子股份公司生产的 CT 机,型号 Somatom Sensation Open 40。肝/脾 CT 比值评价标准<sup>[5]</sup>:肝/脾 CT 比值 0.7 ~ 1.0 为轻度脂肪肝,0.5 ~ 0.7 为中度脂肪肝,<0.5 为重度脂肪肝。

5.3 肝组织病理检查 治疗前后所有患者均行肝组织病理检查。肝组织取材在彩色超声引导下通过弹射式组织活检枪方法取得。取肝组织长度 1.0 ~ 1.5 cm,取出后立即经 10% 甲醛固定、常规脱水、浸蜡包埋,连续切片,厚度为 4 μm。依次进行苏木精伊红(HE)常规染色及网状纤维染色。NAS 和肝纤维化分期参照美国国立卫生研究院 NASH 临床研究网病理工作组指南<sup>[8]</sup>。

5.3.1 NAS 积分 (1)肝细胞脂肪变:<5%计 0 分,5% ~ 33%计 1 分;34% ~ 66%计 2 分;>66%计 3 分。(2)小叶内炎症(20 倍镜计数坏死灶):无计 0 分,<2 个计 1 分,2 ~ 4 个计 2 分,>4 个计 3 分。(3)肝细胞气球样变:无计 0 分,少见计 1 分,多见计 2 分。3 项指标相加,NAS <3 分可排除 NASH,NAS >4 分则可诊断 NASH,介于两者之间者为 NASH 可能。分值范围为 0 ~ 8 分。

5.3.2 肝纤维化分期 分为 0 ~ 4 期,其中 S0 期:无纤维化;S1 期:肝腺泡 3 区轻度或中度窦周纤维化或门脉周围纤维化;S2 期:腺泡 3 区窦周纤维化合并门脉周围纤维化;S3 期:桥接纤维化;S4 期:早期肝硬化。肝纤维化分期疗效评价方法如下:(1)痊愈:肝脏无纤维化;(2)显效:肝纤维化分期减少 2 期;(3)有效:肝纤维化分期减少 1 期;(4)无效:肝纤维化分期无改善。总有效率(%) = [(痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

6 疗效判断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》判定疗效<sup>[7]</sup>。临床痊愈:主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数 ≥ 90%;CT 检查肝脏密度恢复正常,值高于脾脏,肝脏酶学(ALT、AST)指标恢复正常。显效:主要症状、体征明显改善,疗效指数为

70% ~ 89%;肝/脾 CT 比值减少 2 级;肝脏酶学(ALT、AST)指标下降 ≥ 50%。有效:主要症状、体征改善,疗效指数为 30% ~ 69%;肝/脾 CT 比值减少 1 级;肝脏酶学(ALT、AST)指标下降 29% ~ 49%。无效:主要症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数 < 30%。肝/脾 CT 比值无改善,肝脏酶学(ALT、AST)指标下降 < 30%。症状积分计算方法如下:无症状,计 0 分;症状轻微,不影响正常生活,计 1 分;症状中等,影响部分日常生活,计 2 分;症状重,影响日常生活,不能坚持正常工作,计 3 分。体征积分计算方法如下:舌质紫暗(有计 1 分,无计 0 分);苔黄腻(有计 1 分,无计 0 分);脉弦数或滑数(有计 1 分,无计 0 分);各个症状体征得分相加之和记为总分,采用尼莫地平法计算。疗效指数(%) = [(治疗前症状体征积分 - 治疗后症状体征积分) / 治疗前症状体征积分] × 100%。临床总有效率(%) = [(临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

7 患者依从性及不良反应观察 于治疗前后,检测两组患者血、尿常规,心电图,肝、肾功能,并记录不良反应,通过电话询问方式评价患者的用药依从性。

8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。疗效比较采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1 两组患者依从性及不良反应情况 两组患者均完成 24 周治疗,未见脱落、失访病例,且两组患者用药依从性良好。两组患者治疗后肝功能损害未见加重,心电图、血、尿常规检查均未发现异常,亦未出现腹痛、腹泻、纳差、皮疹等不良反应。

2 两组治疗前后血清 ALT、AST、TC、TG、FFA 及 TNF-α 水平比较(表 2) 与本组治疗前比较,治疗后两组血清 ALT、AST、TC、TG、FFA 及 TNF-α 水平均降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01),且治疗组下降更明显(*P* < 0.05)。

表 2 两组治疗前后血清 ALT、AST、TC、TG、FFA 及 TNF-α 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	TNF-α (ng/L)	FFA (mmol/L)
治疗	60	治疗前	124.18 ± 46.65	86.23 ± 24.54	5.88 ± 2.76	2.01 ± 0.98	28.64 ± 6.05	458.84 ± 60.24
		治疗后	47.36 ± 24.21**Δ	38.52 ± 13.37**Δ	3.38 ± 1.12**Δ	1.02 ± 0.39**Δ	14.96 ± 3.64**Δ	264.00 ± 40.12**Δ
对照	60	治疗前	118.27 ± 47.46	87.38 ± 27.31	5.50 ± 2.46	2.12 ± 1.01	28.14 ± 6.23	460.17 ± 62.52
		治疗后	67.78 ± 28.54*	58.42 ± 17.38*	4.36 ± 1.27*	1.88 ± 0.52*	22.02 ± 4.86*	322.00 ± 46.54*

注:与本组治疗前比较,\**P* < 0.05,\*\**P* < 0.01;与对照组同期比较,Δ*P* < 0.05

3 两组治疗前后肝组织 NAS 比较(表 3) 与本组治疗前比较, 治疗后两组肝组织 NAS 明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。

表 3 两组治疗前后肝组织 NAS 比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	NAS 积分
治疗	60	治疗前	6.87 ± 1.45
		治疗后	3.34 ± 1.27** <sup>△</sup>
对照	60	治疗前	6.45 ± 1.23
		治疗后	4.56 ± 1.43*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组同期比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

4 两组肝纤维化分期疗效比较(表 4) 治疗 24 周后, 治疗组肝纤维化分期总有效率高于对照组, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 4 两组肝纤维化分期疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	60	4 (6.67)	15 (25.00)	29 (48.33)	12 (20.00)	48 (80.00)*
对照	60	0 (0.00)	13 (21.67)	23 (38.33)	24 (40.00)	36 (60.00)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

5 两组治疗前后症状体征积分比较(表 5) 与本组治疗前比较, 治疗 24 周后, 两组症状体征积分均明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。

表 5 两组治疗前后症状体征积分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	症状体征积分
治疗	60	治疗前	14.13 ± 5.02
		治疗后	5.32 ± 1.45** <sup>△</sup>
对照	60	治疗前	13.78 ± 5.44
		治疗后	9.01 ± 3.89*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组同期比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

6 两组患者临床疗效比较(表 6) 治疗 24 周后, 治疗组临床总有效率优于对照组, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 6 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	60	21 (35.00)	22 (36.67)	8 (13.33)	9 (15.00)	51 (85.00)*
对照	60	17 (28.33)	15 (25.00)	12 (20.00)	16 (26.67)	44 (73.33)

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$

## 讨 论

中医学典籍中, 虽然无 NASH 的相关确切记载, 但

根据其发病情况和常见证候特征, 如右胁胀满、隐痛不适、乏力、肝肿大、便溏、形体肥胖, 多将其归属于中医学的“胁痛”、“痰证”、“瘀证”、“痞块”与“积聚”等病证范畴<sup>[9]</sup>。“十一五”国家中医药管理局中医肝病重点专科协作组将 NAFLD 的中医病名定为“肝癖”。目前普遍认为, 饮食内伤(过食肥甘厚味)、劳逸过度、情志不遂、素体肥胖是 NASH 的主要病因, 其病机特点为肝失疏泄, 脾失健运, 湿邪、痰浊、瘀血等病理因素互结, 胁下所致, 终成湿热蕴结、痰瘀阻滞之证<sup>[10]</sup>。

Feldstein AE 等<sup>[11]</sup>研究发现, FFA 可诱导 HepG2 细胞发生脂肪变性成为脂肪肝体外模型, 在 FFA 刺激下, HepG2 细胞的 Bax 向溶酶体内转位, 促使 ctsb 释放到胞浆, 激活 I- $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (IKK- $\beta$ ) 使 I- $\kappa$ B 磷酸化, 导致核因子 kappa B (NF- $\kappa$ B) 的活化, 使之向细胞核内移位, 启动炎症因子如 TNF- $\alpha$  的基因转录、大量表达引起 TG 蓄积, 发生脂肪变性, 造成肝脏脂毒性, TNF- $\alpha$  又能进一步促进溶酶体渗透, 激活 NF- $\kappa$ B, 形成一个加重肝损伤的循环, 即“FFA-ctsB-TNF- $\alpha$ ”通路。表明 FFA 异常增多在 NASH 的发病中起着重要的作用, 当 FFA 异常增多时, 其很强的细胞毒性, 可作为去垢剂损害细胞质、线粒体和溶酶体膜等, 引起生物膜损伤<sup>[12]</sup>。而 TNF- $\alpha$  作为一种肝毒性细胞因子, 是导致脂肪性肝炎发生的首选因子<sup>[13]</sup>, 具有直接的细胞毒性作用而致肝细胞损伤, 又可诱生许多第二介质, 如白介素-1、白介素-6 等<sup>[14]</sup>。FFA 与 TNF- $\alpha$  之间存在相互作用, TNF- $\alpha$  可引起 FFA 的增多, 而 FFA 可加强 TNF- $\alpha$  的毒性<sup>[15]</sup>。

皂术茵陈方是在前期研究证实具有显著抗 NASH 作用的经典名方茵陈蒿汤基础上, 配伍皂角刺、白术而成的临床验方<sup>[16]</sup>。方中白术健脾益气, 脾气健则司其分清泌浊之职, 化水湿为津液, 以绝浊脂代谢之源; 皂角刺活血化痰可除浊脂之患; 茵陈清利湿热、清肝利胆; 栀子清热降火, 引湿热从小便出; 大黄泻热逐瘀, 通利大便, 导瘀热由大便而下。诸药合用, 共奏清热利湿、化痰活血之效, 切合本病“湿热”、“痰瘀”的病机特点, 临床上具有较好的治疗 NASH 的药理效应, 既往临床研究亦表明皂术茵陈方具有较好地改善患者临床症状作用, 可明显降低血清 AST、ALT、TC 及 TG 水平<sup>[5]</sup>。

为明确皂术茵陈方的作用机制及该方对 NASH 患者肝组织病理的改善程度, 本研究以 NASH 发病机制中的两大重要因素, FFA 与 TNF- $\alpha$  为切入点, 进一步扩大临床样本量, 结合肝组织 NAS 评分、肝纤维化分期等病理金标准, 深入开展皂术茵陈方治疗 NASH 的临床疗效与作用机理研究。研究结果发现, 皂术茵陈

方能较好地降低 FFA 及 TNF- $\alpha$  含量,对肝组织 NAS 评分、肝纤维化的程度均有改善作用,且优于水飞蓟宾葡甲胺片组,表明皂术茵陈方治疗 NASH 临床疗效较好,其治疗 NASH 的作用机制可能与有效抑制血清 FFA 以及 TNF- $\alpha$  表达有关。

因本研究选择人群只限于厦门市中医院及厦门大学医院患者,故研究样本量代表性不广,且皂术茵陈方通过何种通路来调节血清 FFA 及 TNF- $\alpha$  水平尚并不明确,今后有待再进一步扩大样本量及开展更深层次的分子生物学作用机制来阐明其作用通路。

#### 参 考 文 献

- [1] Pár G, Horváth G, Pár A. Non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis [J]. *Orv Hetil*, 2013, 154(29):1124-1134.
- [2] 王璐,董卫国,吕晓光,等. 非酒精性脂肪性肝病患者的循证治疗[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(10):3529-3532.
- [3] 李红山,朱德东,李德周. 非酒精性脂肪性肝炎患者血清游离脂肪酸的检测及其临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(1):142-144.
- [4] Pumomo HD, Mundhofir FE, Kasno, et al. Combination of aspartat aminotransferase and tumor necrosis factor- $\alpha$  as non-invasive diagnostic tools for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Indonesian J Intern Med*, 2015, 47(1):16-23.
- [5] 陈少东,杨嘉恩,王宏国,等. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎 40 例临床研究[J]. *中医药通报*, 2015, 14(1):46-48.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3):163.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:85.
- [8] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(6):775-777.
- [9] 董姝,刘平,孙明瑜. 非酒精性脂肪肝的治疗研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 22(3):599-602.
- [10] 李少东,李红山,冯琴,等. 脂肪肝中医证型分类的文献分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2006, 16(4):255-257.
- [11] Feldstein AE, Wernburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression via a lysosomal pathway [J]. *Hepatology*, 2004, 40:185-194.
- [12] Unger RH. The physiology of cellular liporegulation [J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65:333-347.
- [13] Liu H, Jones BE, Bradham C, et al. Increased cytochrome P-450 2E1 expression sensitizes hepatocytes to c-Jun-mediated cell death from TNF- $\alpha$  [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282:G257-G266.
- [14] Cheng Q, Li N, Chen M, et al. Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular apoptosis by interacting with TNF- $\alpha$  and IL-6 in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(10):2895-2902.
- [15] Liang H, Zhang L, Wang H. Inhibitory effect of gadenoside on free fatty acid-induced steatosis in HepG<sub>2</sub> hepatocytes [J]. *Int J Molec Sci*, 2015, 16(11):27749-27756.
- [16] 梁惠卿,张其清,陈少东,等. 茵陈蒿汤防治大鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究[J]. *光明中医*, 2009, 24(2):212-214.

(收稿 2015-04-08 修回 2016-01-22)