

[药 理]

桃红化浊丸对非酒精性脂肪性肝病大鼠的影响

郝建梅¹, 彭 湃², 杨志平³, 陈香妮¹, 袁 超¹, 尚荣国⁴, 窦建卫^{4*}
(1. 西安市中医医院肝病科, 陕西 西安 710016; 2. 甘肃中医药大学基础医学院, 甘肃 兰州 730000; 3. 成都中医药大学, 四川 成都 610000; 4. 西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061)

摘要: **目的** 探讨桃红化浊丸对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 大鼠的影响。**方法** 52 只大鼠随机分为空白对照组 (10 只, 普通饲料) 和造模组 (42 只, 高脂饲料), 4 周后两组分别随机抽取 2 只作组织切片。造模组大鼠随机均分为模型对照组 (蒸馏水), 水飞蓟宾组 (0.35 mg/kg), 桃红化浊丸高 (3.08 g/kg)、中 (1.54 g/kg)、低 (0.77 g/kg) 剂量组, 各组灌胃给药 4 周。然后, 腹主动脉取血, 称量肝湿重, 计算肝脏指数, 检测血清生化指标水平, 以及肝组织中 SREBP-2、FASN 及其 mRNA 表达。**结果** 与模型对照组比较, 水飞蓟宾组、桃红化浊丸组大鼠体质量、肝脏指数均显著降低 ($P < 0.05$), TC、TG、LDL-C、ALT、AST 水平显著降低 ($P < 0.05$), HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$)。桃红化浊丸组肝脂肪变性有所改善, 与模型对照组比较 NAS 积分, SREBP-2、FASN 及其 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 桃红化浊丸可降低 NAFLD 大鼠血脂, 减轻肝细胞损伤, 改善肝脂肪变性, 其机制可能是通过降低 SREBP-2、FASN 表达实现的。

关键词: 桃红化浊丸; 非酒精性脂肪性肝病; SREBP-2; FASN

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)08-1669-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.08.001

Effects of Taohong Huazhuo Pills on rats with non-alcoholic fatty liver disease

HAO Jian-mei¹, PENG Pai², YANG Zhi-ping³, CHEN Xiang-ni¹, YUAN Chao¹, SHANG Rong-guo⁴, DOU Jian-wei^{4*}

(1. Department of Hepatopathy, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China; 2. College of Basic Medical Sciences, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China; 4. Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the effects of Taohong Huazhuo Pills on rats with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **METHODS** Fifty-two rats were randomly divided into blank control group ($n = 10$) for normal dietary management and model group ($n = 42$) for high-fat diet, and two rats randomly selected from each group had their conditions identified by tissue section four weeks later. Subsequently the rat models randomly and equally divided into model control group (distilled water), silibinin group (0.35 mg/kg), high dose Taohong Huazhuo Pills group (3.08 g/kg), medium dose Taohong Huazhuo Pills group (1.54 g/kg) and low dose Taohong Huazhuo Pills group (0.77 g/kg), received the corresponding four-week intragastric administration, after which their data of serum biochemical levels, and hepatic SREBP-2, FASN and their mRNA expressions were achieved from procured abdominal aortic blood and wet livers. **RESULTS** Compared with the model control group, silibinin group and Taohong Huazhuo Pills groups shared more significantly decreased rat body weights and levels of liver indices ($P < 0.05$) and lower levels of TC, TG, LDL-C, ALT, AST ($P < 0.05$), and significantly increased level of HDL-C ($P < 0.05$). Groups subjected to Taohong Huazhuo Pills were observed with improved hepatic steatosis, and significantly decreased NAS score and SREBP-2, FASN and their mRNA expressions ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-12-07
基金项目: 陕西省中医药管理局中医药科研课题项目 (15-SCJH034); 杨震名老中医传承工作室建设项目 (国中医人教发 [2011] 41)
作者简介: 郝建梅 (1968—), 女, 主任医师, 从事肝病中医药治疗研究。E-mail: hjmyzp@163.com
* 通信作者: 窦建卫 (1968—), 男, 副教授, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: djw@mail.xjtu.edu.cn

CONCLUSION Taohong Huazhuo Pills can help to achieve improvements in blood lipid profile, hepatocytic injury and hepatic steatosis due to its inhibition on the expressions of SREBP-2 and FASN.

KEY WORDS: Taohong Huazhuo Pills; non-alcoholic fatty liver disease; SREBP-2; FASN

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种非酒精引起的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征, 主要包括非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎相关肝硬化, 其中非酒精性脂肪肝作为该病的首发阶段, 与高脂血症、肥胖、胰岛素抵抗等肝脂代谢的关系密切, 参与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的发生发展^[1-2]; 当其伴有炎症反应时, 则称为非酒精性脂肪性肝炎, 可演变为肝硬化, 直至引发肝功能衰竭, 导致患者死亡^[3]。

目前, 西医对 NAFLD 的临床治疗仍无针对性药物; 中医认为, 该病的病因病机包括饮食失调、情志失调、贪逸少劳, 致使肝失疏泄、脾失健运、湿热内结、痰浊内蕴、气滞血瘀, 终致痰、湿、热、瘀相互搏结, 痹阻肝脏脉络而发病^[4]。桃红化浊丸具有化浊疏肝、活血行气之功效, 全国名中医西安市中医医院杨震主任医师治疗肝病的经验方, 临床疗效显著, 本实验将对其作进一步验证。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 52 只, 体质量 180 ~ 220 g, 购于西安交通大学动物实验中心, 使用许可证号 SYXK (陕) 2015-002。

1.2 药物 高脂饲料 (10% 猪油 + 2% 胆固醇 + 87.3% 标准饲料 + 0.7% 猪胆盐), 配制于西安交通大学动物实验中心, 每次按标准配制 1 周用量, 4 ℃ 下保存。桃红化浊丸由西安市中医医院提供, 组方桃仁 9 g、红花 6 g、佩兰 12 g、茵陈 9 g、炒薏苡仁 12 g、茯苓 12 g、青皮 6 g、郁金 9 g、白茅根 12 g、炙鳖甲 12 g、鸡内金 9 g、藿香 10 g, 将上述药材以一定比例混合后, 按最佳工艺进行提取、分离、浓缩、干燥等步骤制备丸剂^[5], 批准文号 H20040299, 天津天士力圣特制药有限公司生产。

1.3 试剂 甲醇、PBS、HE 染色试剂、BCA 蛋白定量分析试剂盒、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒、Page Ruler™ Prestained Protein Ladder, ECL 发光试剂盒、RNA 提取试剂盒、RNA 反转录试剂盒等均购自西安赫特生物科技有限公司; FASN、SREBP-2、 β -actin 抗体均购自美国 CST 公司。

1.4 仪器 AUY 120 电子天平 (日本岛津公司);

HC-3018R 低速冷冻离心机 (科大创新股份有限公司); ALCYON300 全自动生化分析仪 (法国奥斯特龙公司)。

2 方法

2.1 造模^[6]及分组 52 只大鼠适应性饲养 1 周后, 按体质量编号, 随机抽取 10 只普通饲料喂养, 作为空白对照组; 其余 42 只均以高脂饲料喂养, 作为造模组, 均自由摄食、饮水。第 5 周末, 从 2 组中分别随机选取 2 只, 进行肝脏组织切片, 发现大鼠 NAFLD 活动度积分 (NAS) > 5 分, 表明造模成功, 开始药物干预。造模组剩余 40 只大鼠随机分为模型对照组, 桃红化浊丸高、中、低剂量组, 水飞蓟宾组, 每组 8 只。

2.2 给药 桃红化浊丸高、中、低剂量组分别按 3.08、1.54、0.77 g/kg 剂量灌胃给予相应药物溶液; 水飞蓟宾组按 0.35 mg/kg 剂量灌胃给予相应悬浊液; 空白对照组、模型对照组均灌胃给予相应量蒸馏水, 各组每天定时给药 1 次, 共 4 周。给药期间, 造模组继续以高脂饲料喂养, 并观察大鼠体质量、饮食、尿量变化。

2.3 样本采集^[7] 第 9 周末给药结束后, 大鼠禁食 12 h, 称定体质量, 戊巴比妥钠溶液按 40 mg/kg 剂量腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血, 4 ℃ 下保存血样。同时, 迅速取出肝脏, 观察其形态、色泽, 电子天平称量肝湿重, 从肝脏左叶切取适当大小组织, 10% 甲醛溶液固定 72 h, 血样离心, 全自动生化仪检测血清相关指标。肝脏组织固定后石蜡包埋, 制成厚度为 4 μ m 的切片, HE 染色, 光镜下观察大鼠肝脏组织学变化情况。

2.4 肝脏组织病理学观察与评价 肝脏组织石蜡 HE 染色切片在西安交通大学医学院实验动物中心制作, 根据 NAS 积分^[8]和《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版)》^[9]对其评价。

2.4.1 肝细胞脂肪变性分级评分 脂肪变性 < 5%, 0 分; 脂肪变性 5% ~ 33%, 1 分; 脂肪变性 > 33% ~ 66%, 2 分; 脂肪变性 > 66%, 3 分。

2.4.2 小叶内炎症分级评分 无小叶内炎症, 0 分; 小叶内炎症 < 2 个/20 倍视野, 1 分; 小叶内炎症 2 ~ 4 个/20 倍视野, 2 分; 小叶内炎症 > 4 个/20 倍视野, 3 分。

2.4.3 肝细胞气球样变分级评分 无气球样变，0分；少数气球样变，1分；明显气球样变，2分。

2.4.4 NAS积分 “2.4.1” ~ “2.4.3”项下评分总和即为NAS积分。NAS积分<3分，可排除非酒精性脂肪性肝炎；NAS积分3~4分，可能为非酒精性脂肪性肝炎；NAS积分>5分，可确认为非酒精性脂肪性肝炎。不伴小叶内炎症、气球样变和纤维化，但肝脂肪变>33%者，为非酒精性脂肪肝。

2.5 大鼠肝脏组织中 FASN、SREBP-2 表达检测 采用 Western blot 法。在冰上将大鼠肝脏剪碎，裂解，提取上清液，BCA 测定蛋白浓度，取等量上清液于新的 1.5 mL 离心管中，按比例加上样缓冲液，沸水煮 3~5 min，-20℃保存，10% SDS-PAGE 凝胶电泳，分离蛋白，切下目的蛋白，将其转至 PVDF 膜，脱脂奶粉溶液（PBST 溶解）封闭 2 h，一抗 4℃孵育过夜，PBST 洗膜 4~5 次（5 min/次），二抗孵育 2 h（室温下慢摇），PBST 洗膜 4~5 次（5 min/次），加显影液显影。内标选用 β -actin，Image J 分析条带的灰度值。

2.6 大鼠肝脏组织中 FASN、SREBP-2 mRNA 表达检测 采用 qRT-PCR 法。提取各组细胞总 RNA，

鉴定其完整性及纯度，反转录为 cDNA，扩增 FASN、SREBP-2、 β -actin。反应条件为 95℃预变性 30 s，94℃变性 5 s，60℃退火 30 s，72℃延伸 30 s，共 40 个循环，采用相对表达量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行数据统计。引物见表 1。

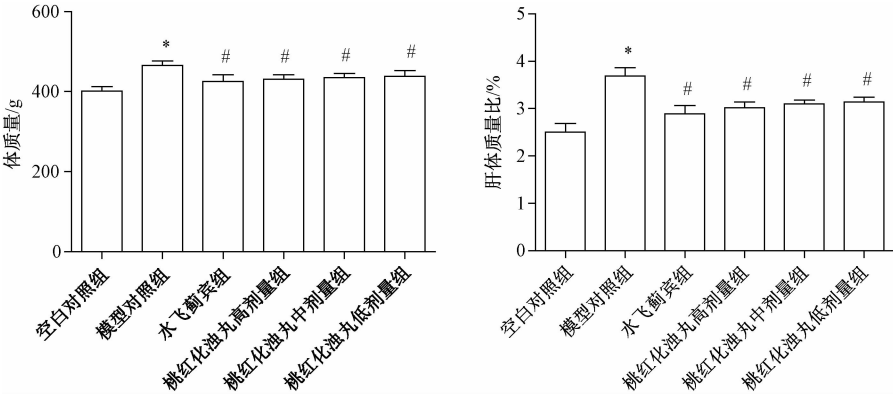
表 1 mRNA 引物
Tab. 1 mRNA primers

引物	引物方向	引物序列
FASN	正向	-CAGGTGTGTGATGGGAAG-
	反向	-TGTGGATGATGTTGATGATAG-
SREBP-2	正向	-CTCTGCTGCTGTCCATCC-
	反向	-CCAGGTGCGGTAATAGTTG-
β -actin	正向	-CTCCATCCTGGCCTCGTGCT-
	反向	-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-

2.7 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用单因素方差分析和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 桃红化浊丸对大鼠体质量、肝脏指数的影响 与空白对照组比较，模型对照组大鼠体质量、肝脏指数均显著增加（ $P < 0.01$ ）；与模型对照组比较，水飞蓟宾组、桃红化浊丸组两者均显著降低（ $P < 0.05$ ）。具体见图 1。



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$

图 1 桃红化浊丸对大鼠体质量、肝脏指数的影响 $(\bar{x} \pm s, n = 6)$

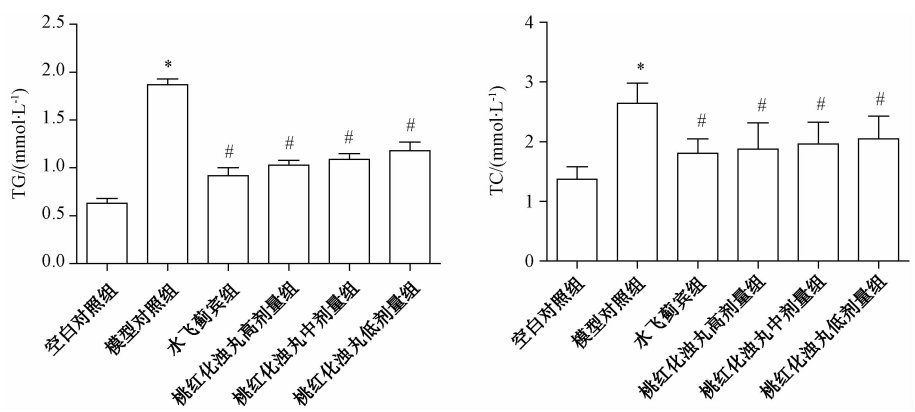
Fig. 1 Effects of Taohong Huazhuo Pills on rat body weights and liver indices $(\bar{x} \pm s, n = 6)$

3.2 桃红化浊丸大鼠血脂指标的影响 与空白对照组比较，模型对照组大鼠血清中 TG、TC、LDL-C 水平均显著增加（ $P < 0.05$ ），HDL-C 水平显著降低（ $P < 0.05$ ）；与模型对照组比较，水飞蓟宾组、桃红化浊丸组以上指标的水平变化恰好相反（ $P < 0.05$ ）。具体见图 2~3。

3.3 桃红化浊丸对大鼠肝功能的影响 与空白对照组比较，模型对照组大鼠血清中 ALT、AST 水平均显著增加（ $P < 0.05$ ）；与模型对照组比较，水

飞蓟宾组、桃红化浊丸组两者水平均显著降低（ $P < 0.05$ ）。具体见图 4。

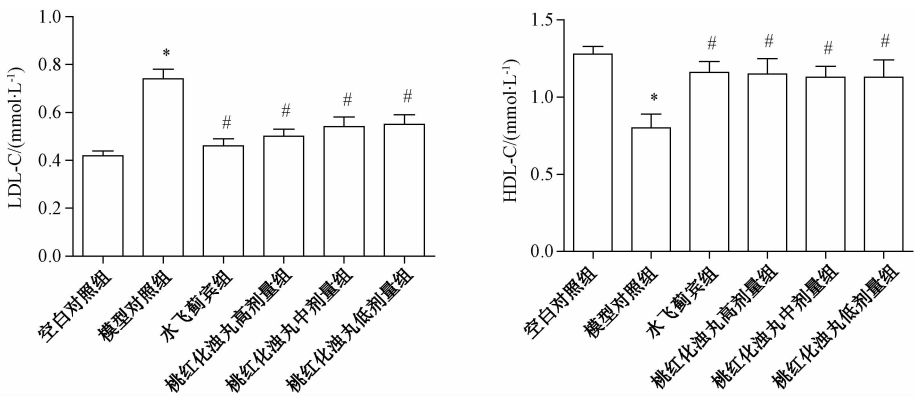
3.4 桃红化浊丸对大鼠肝脏组织学的影响 图 5 显示光镜下，空白对照组（图 5A）肝小叶结构完整，肝索排列整齐有序，形态大小正常，未见脂肪变细胞及炎症细胞浸润；与空白对照组比较，模型对照组（图 5B）肝索排列不整齐，中央静脉周围出现大量脂肪变性肝细胞，其胞浆内出现空泡，呈气球样变，细胞核被挤至一侧，伴有炎症细胞浸



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$

图 2 桃红化浊丸对大鼠血清中 TG、TC 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

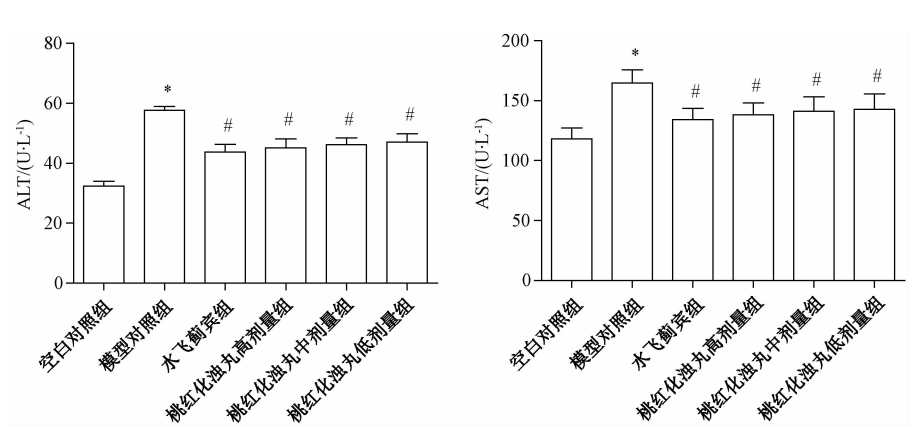
Fig. 2 Effects of Taohong Huazhuo Pills on rat serum levels of TG and TC ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$

图 3 桃红化浊丸对大鼠血清中 LDL-C、HDL-C 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Effects of Taohong Huazhuo Pills on rat serum levels of LDL-C and HDL-C ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$

图 4 桃红化浊丸对大鼠血清中 ALT、AST 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Effects of Taohong Huazhuo Pills on rat serum levels of ALT and AST ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

润，程度较高，NAS 积分显著增加 ($P < 0.05$ ，图 6)；与模型对照组比较，水飞蓟宾组 (图 5C)、桃红化浊丸组 (图 5D ~ 5F) 肝索排列较整齐，中央静脉周围出现少量脂肪变肝细胞，其胞浆内出现

空泡，呈气球样变，细胞核被挤至一侧，伴有炎症细胞浸润，NAS 积分随着给药剂量降低而显著增加 ($P < 0.05$ ，图 6)。

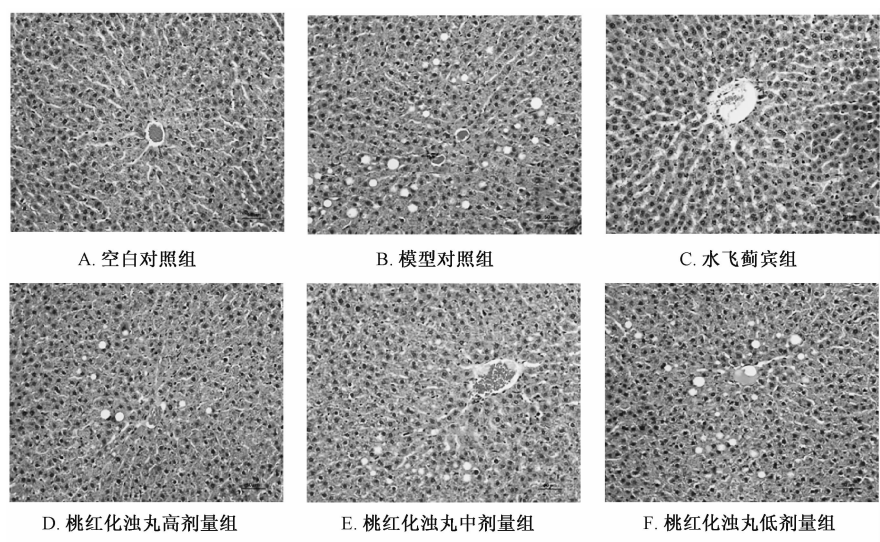
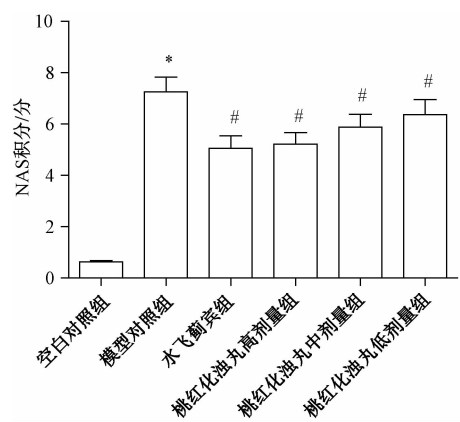


图 5 桃红化浊丸对大鼠肝脏组织学的影响 (HE, ×200)

Fig. 5 Effects of Taohong Huazhuo Pills on rat liver histologies (HE, ×200)



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$

图 6 桃红化浊丸对大鼠肝脏组织 NAS 积分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 6 Effects of Taohong Huazhuo Pills on NAS scores for rat liver tissues ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

3.5 桃红化浊丸对大鼠肝脏组织中 *FASN*、*SREBP-2* 表达的影响 与空白对照组比较，模型对照组 *FASN*、*SREBP-2* 表达均显著增加 ($P < 0.05$ ；与模型对照组比较，水飞蓟宾组及桃红化浊丸高、中剂量组 *FASN* 表达显著降低 ($P < 0.05$)，而水飞蓟宾组、桃红化浊丸组 *SREBP-2* 表达显著降低 ($P < 0.05$)。具体见图 7。

3.6 桃红化浊丸对大鼠肝脏组织中 *FASN*、*SREBP-2* mRNA 表达的影响 与空白对照组比较，模型对照组 *FASN*、*SREBP-2* mRNA 表达均显著增加 ($P < 0.05$)；与模型对照组比较，桃红化浊丸高、中剂量组 *FASN* mRNA 表达显著降低 ($P <$

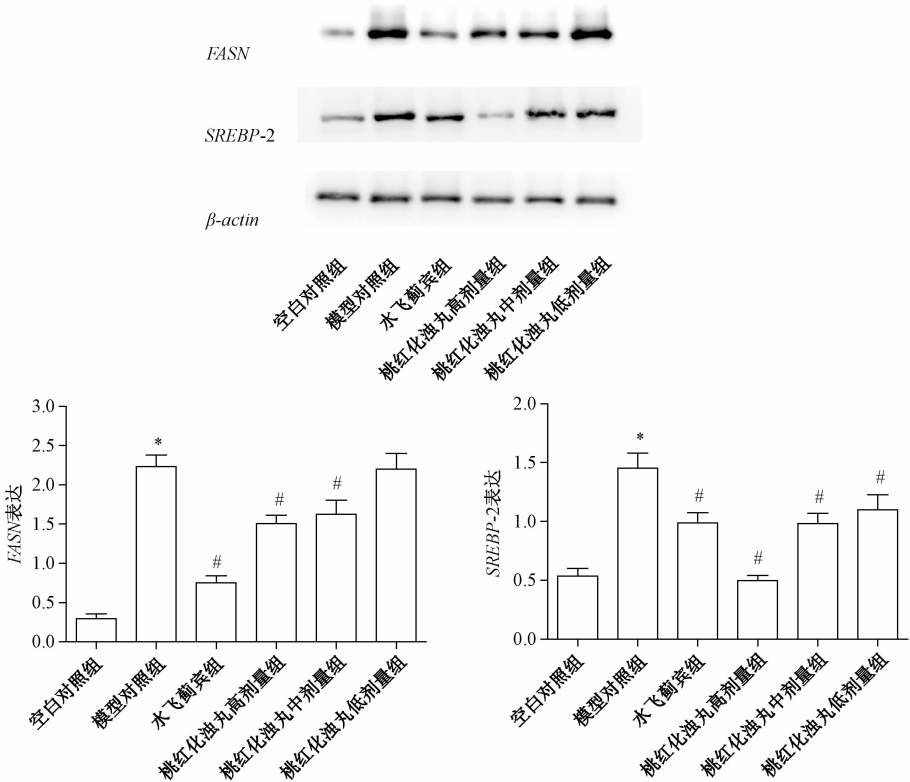
0.05)，而各剂量组 *SREBP-2* mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$)。具体见图 8。

4 讨论

NAFLD 是以肝细胞内脂质过度沉积为主要特征 的疾病，其发病机制为各种致病因素所引起的肝 细胞受损导致其脂代谢紊乱，甘油三酯蓄积，从而 使得肝细胞对内、外损伤因子敏感性增强。在损伤 因子作用下，肝细胞出现氧化应激，从而导致其凋 亡、肝脏炎症反应、肝纤维化^[10]，其病变的关键 在于各种损伤引起的机体脂代谢紊乱。

肝脏内甘油三酯的大量合成是 NAFLD 发生的根本，而脂肪酸合酶 (*FASN*) 在促进甘油三酯合成中 起到了重要作用^[11]。*FASN* 是体内脂肪酸从头合成 的限速酶，在人体肝脏和脂肪组织中高表达^[12]，其 表达水平受摄食成分和激素水平的影响，含碳水化 合物的饮食可刺激其高表达，诱导脂肪生成^[13]。*FASN* 表达增加时，可导致脂肪酸合成增多，血液中 脂肪酸含有量升高，并通过酯化作用形成脂肪，增 加其在肝脏等组织的沉积；抑制 *FASN* 表达时，可 使肝脏和脂肪组织中脂肪酸含有量降低^[13]。

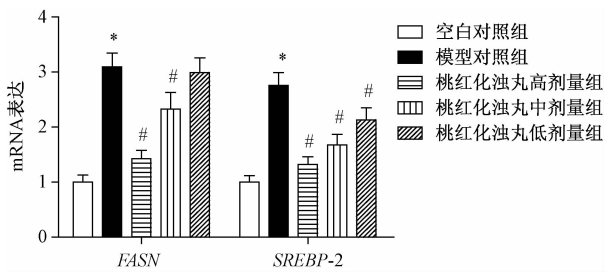
固醇调节元件结合蛋白 (*SREBPs*) 作为调节 脂类物质代谢的关键转录因子，在脂肪酸、胆固醇 等脂类物质代谢过程中发挥重要的作用^[14]，固醇 调节元件结合蛋白-2 (*SREBP-2*) 是该家族中的成 员之一，可特异性结合 *FASN* 基因反向基因的启动 子、增强子区域的固醇调节元件，激活靶基因转 录^[15]。研究表明，机体脂代谢稳态依赖于 *SREBP-2* 的调节，当其表达增加时，可使平衡失调，导致



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$

图 7 桃红化浊丸对大鼠肝脏组织中 *FASN*、*SREBP-2* 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 7 Effects of Taohong Huazhuo Pills on rat hepatic *FASN* and *SREBP-2* expressions ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$

图 8 桃红化浊丸对大鼠肝脏组织中 *FASN*、*SREBP-2* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 8 Effects of Taohong Huazhuo Pills on *FASN* and *SREBP-2* mRNA expressions in rat liver tissues ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

细胞内脂质合成增加、沉积。而且，SREBP-2、FASN 蛋白在 NAFLD 的发生发展中起到了关键作用^[16-17]。

中医认为，NAFLD 属于“积聚”“肝癖”等病范畴。全国名中医西安市中医医院杨震主任医师总结多年临床经验并结合古代文献，提出了“肝癖”这一概念。《内经》云“数食肥，令人内热；

数食甘，令人中满。盖其病因肥甘所致，故命名曰“癖”。认为 NAFLD 大多由恣食肥甘厚腻致脾失健运，加之情志不畅、肝失疏泄、郁久化热、湿热内蕴、痰浊郁结、气血运行不畅，形成积滞，日久而成^[18]，其病理基础大多与痰、湿、瘀、热有关，病位在肝，涉及脾、胃、肾。杨老指出，针对肝病中的湿热相火，治疗不用苦寒泄火法，而采用利湿不伤阴、清热不助湿之芳香化浊、辛开苦降之法，自拟桃红化浊丸应用于临床治疗，方中佩兰叶、藿香芳香清新，醒脾利湿而化浊；青皮、郁金行气疏肝化浊；薏苡仁、茯苓导利湿邪；茵陈、白茅根、板蓝根清热利湿泄相火；炙鳖甲、鸡内金软坚散结，通利血脉；桃仁、红花活血通络，祛瘀生新，全方共奏清利湿浊、疏肝理气、通络散滞、活血祛瘀之功，对 NAFLD 疗效显著。长期临床应用证实，桃红化浊丸能明显改善患者症状和体征，降低血脂，减少肝脏脂肪，恢复肝功能。

本实验发现，桃红化浊丸可降低 NAFLD 大鼠血脂，减轻肝细胞损伤，改善肝脂肪变性，其机制可能是通过降低 *SREBP-2*、*FASN* 表达实现的。

参考文献：

- [1] Karim M F, Al-Mahtab M, Rahman S, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-a review[J]. *Mymensingh Med J*, 2015, 24(4): 873-880.
- [2] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的研究现状与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(7): 999-1001.
- [3] Kaswala D H, Lai M, Afdhal N H. Fibrosis assessment in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016 [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1356-1364.
- [4] 吕秀妹. 疏肝健脾、清热利湿法治疗湿热型非酒精性脂肪性肝病的疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [5] 郝建梅, 杨志平, 黄 芊, 等. 桃红化浊丸生产工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(7): 15-16.
- [6] 陈剑明, 王丙信, 伏爱国, 等. 高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝大鼠模型的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11): 2709-2712.
- [7] 丁 洁, 王 亮, 李 娟, 等. 高脂乳剂灌胃构建大鼠非酒精性脂肪性肝病模型可靠性的再研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(7): 531-534.
- [8] Neuschwander-Tetri B A, Clark J M, Bass N M, *et al.* Clinical, laboratory and histological associations in adults with non-al-coholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 913-924.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2012, 4(7): 4-10.
- [10] 孔思明, 张晓琳, 叶 菲. 内质网应激与非酒精性脂肪性肝病[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 234-238, 248.
- [11] Ronis M J, Baumgardner J N, Marecki J C, *et al.* Dietary fat source alters hepatic gene expression profile and determines the type of liver pathology in rats overfed via total enteral nutrition [J]. *Physiol Genomics*, 2012, 44(22): 1073-1089.
- [12] Christoph D, Marc-Oliver R, Georgi K, *et al.* Expression of fatty acid synthase in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(5): 505-514.
- [13] Abdel-Magid A F. Fatty acid synthase (FASN) inhibitors as potential treatment for cancer, obesity, and liver related disorders[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(8): 838-839.
- [14] Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 460190.
- [15] 张美琳. SREBP-2 诱导肝细胞成脂的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [16] Ham J R, Lee H I, Choi R Y, *et al.* Anti-steatotic and anti-inflammatory roles of syringic acid in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Food Funct*, 2016, 7(2): 689-697.
- [17] Zhang L J, Li C Y, Wang F, *et al.* Treatment with PPAR α agonist clofibrate inhibits the transcription and activation of SREBPs and reduces triglyceride and cholesterol levels in liver of broiler chickens[J]. *PPAR Res*, 2015, 2015: 347245.
- [18] 陈香妮, 郝建梅, 袁 超. 杨震名老中医经验方“桃红化浊汤”治疗湿热瘀阻型肝纤维化临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(3): 57-58.