

• 实验研究 •

加味二陈汤对非酒精性脂肪性肝病大鼠血清瘦素的影响*

杜冰¹, 王佳宁², 杨艳³, 洪力¹, 闫龙腾¹, 罗德霞¹, 姚政^{1,4}△

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 榆林市教育示范性综合实践基地, 陕西 榆林 719000;
3. 云南省临沧卫生学校, 云南 临沧 677000; 4. 云南省高校中医证候微观辨证重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 观察加味二陈汤对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠血脂、肝脂与血清瘦素水平的影响。方法 SD 大鼠(80 只)随机分为 4 组, 每组 20 只, 正常组予普通饲料喂养, 模型组、辛伐他汀组(1.8 mg/kg)、加味二陈汤组(4.5 g/kg)予高脂饲料喂养。于第 9 周开始灌胃给药, 持续 4 周。分别于 10、12 周末观察各组大鼠体质量、肝重、肝组织 HE 染色、肝功能(AST)、血脂(血 TG、HDL-C、LDL-C)、肝脂(肝 TG)、血清瘦素水平。结果 10、12 周末病理切片结果显示, 高脂饮食大鼠肝脏出现典型的脂肪肝病。生化指标及 ELISA 结果显示, 模型组肝功能、血脂、肝脂及血清瘦素水平明显升高。加味二陈汤组较模型组, 肝脂、血脂水平下降, 脂质沉积和脂肪肝变性程度有所改善, 血清瘦素水平明显下调($P < 0.05$)。结论 加味二陈汤可下调血清瘦素水平, 下调血脂、肝脂水平, 表明加味二陈汤可能通过化痰祛瘀法治疗非酒精性脂肪性肝病, 而降低瘦素水平可能是其作用机制之一。

关键词: 加味二陈汤; 非酒精性脂肪性肝病; 瘦素

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)05-0001-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.05.001

Effect of Modified Erchen Decoction on Serum Leptin in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Rats

DU Bing¹, WANG Jianing², YANG Yan³, HONG Li¹, LUO Dexia¹, YAN Longteng¹, YAO Zheng^{1,4}

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Yulin Education Demonstration Comprehensive Practice Base, Yulin 719000, China;

3. Yunnan Lincang Health College, Lincang 677000, China;

4. Key Laboratory of Microcosmic Syndrome Differentiation, Education Department of Yunnan, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective To observe the effects of modified Erchen Decoction on the levels of blood lipid, liver fat and serum leptin in rats with non-alcoholic fatty liver disease. **Methods** 80 SD rats were randomly divided into normal control group, model group, simvastatin group (1.8 mg/kg) and modified Erchen Decoction group (4.5 g/kg), with 20 rats in each group. The normal group were fed with ordinary diet, the other groups were fed with high-fat diet. Gavage was started at the 9th week and lasted for 4 weeks. The weight, liver weight, HE staining, liver function (AST), blood lipids (blood TG, HDL-C, LDL-C), liver lipids(liver TG), serum leptin level were detected. **Results** At the end of 10 and 12 weeks, pathological results showed that the liver of high-fat diet rats with a typical hepatic steatosis. Biochemical and ELISA results showed, the liver function, blood lipids, liver lipids and serum leptin level in the model group were significantly increased. Compared with model group, the degree of lipid deposition and liver steatosis in modified Erchen Decoction group had obviously improved, and the level of serum leptin was significantly reduced($P < 0.05$). **Conclusion** Modified Erchen Decoction could reduce serum leptin level, lower blood lipids and liver lipids levels. This indicated that modified Erchen Decoction could treat non-alcoholic fatty liver and the mechanism may be related to leptin reducing.

KEY WORDS: modified Erchen Decoction; non-alcoholic fatty liver; leptin

收稿日期: 2020-08-30

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81860812); 云南省应用基础研究项目(2013FZ093); 云南省应用基础研究-中医联合专项[2017FF116(-021)]

第一作者简介: 杜冰(1995-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治肝胆疾病基础研究。

△通信作者: 姚政, E-mail: yaozhmail@126.com

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver, NAFLD) 是全球最普遍的肝脏疾病, 患者高达 17 亿, 在中国患病率高达 29.2%^[1-2]。NAFLD 患者易同时存在胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及代谢综合征, 很大程度上增加了肝癌和心血管病的风险^[3-4]。瘦素 (leptin, LEP) 又称瘦蛋白, 是人体 OB 基因编码的一种分泌性蛋白, 主要由脂肪细胞合成, 释放入血, 抑制胰岛素的释放, 调控糖脂代谢平衡^[5]。当机体摄入高脂高糖食物等因素引起瘦素水平长时间升高后, 会引发瘦素抵抗, 胰岛素减少, 糖脂代谢紊乱, 游离脂肪酸通过血液循环进入肝脏, 加重了肝脏的负担, 引起脂质沉积在肝脏, 成为脂肪肝^[6-7]。中医学认为, 痰瘀互结是 NAFLD 的主要病因, 痰与瘀同源、互化、同病, 共碍肝、脾二脏机能^[8]。加味二陈汤是在二陈汤的基础上加三七, 主要功效为祛瘀化痰, 为临床治疗 NAFLD 的常用方^[9-11]。课题组前期研究表明加味二陈汤可通过调节 NAFLD 大鼠脂质代谢, 改善脂肪肝症状^[12]。本实验通过复制非酒精性脂肪性肝病大鼠模型, 观察加味二陈汤对 NAFLD 脂质代谢及血清瘦素的影响, 寻找加味二陈汤治疗 NAFLD 的有效作用靶点, 进一步明确化痰祛瘀法的现代医学基础。

1 材料与方

1.1 实验动物 SPF 级 8 周龄雄性 SD 大鼠 80 只 (四川省成都达硕生物有限公司, 生产证号: SCXK (川) 2014-23, 合格证号: 0018160), 体质量 180~220 g。动物饲养于云南中医药大学 SPF 级动物房, 室内保持安静, 12 h 照明, 温湿度适宜, 实验期间动物自由饮食饮水。

1.2 药物与试剂 加味二陈汤由陈皮 15 g, 半夏 15 g, 茯苓 9 g, 甘草 5 g, 三七 6 g 组成, 生药购自云南中医药大学门诊部药房。辛伐他汀片 (哈药集团三精制药股份有限公司, 批号: 1401001); 0.9% NaCl 溶液 (辰欣药业股份有限公司, 批号: 1601080726); 大鼠瘦素 ELISA 检测试剂盒 (美国 R&D 公司, 批号: CSB-E07433r); 谷草转氨酶 (AST)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 检测试剂盒均购自罗氏生物科技有限公司 (批号分别为: 21595301、01757261、01772862、197344-01); 肝脏甘油三酯检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号: AUZ5073)。

1.3 主要仪器 罗氏全自动生化分析仪 Cobas c311 (德国罗氏); Spectra Max 340PC 酶标仪 (美国分子仪器公司); AR2140 电子分析天平 (上海奥豪斯公司); 正置光学显微镜 ECLIPSE E200 (日本 Nikon 公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 药物制备 中药煎煮方法参考《中药药理实验方法学》(上海科学技术出版社, 2006 年版), 汤药浓缩后加入三七粉, 室温冷却, 分装, 4 °C 冰箱冷藏保存。灌胃时 37 °C 水浴加热 30 min 后使用。大鼠用药剂量为成人临床等效剂量, 换算方法参考《实验动物学》(中国中医药出版社, 2012), 用人与大鼠体表面积转换系数换算成大鼠每日所需生药量, 灌胃剂量为 4.5 g/kg。

辛伐他汀片碾碎研磨后溶解于 0.9% NaCl 中, 分装, 4 °C 冰箱冷藏保存。用药剂量为成人临床等效剂量, 换算方法同上, 剂量为 1.8 mg/kg。

1.4.2 动物分组、药物干预、一般指标观察 将实验动物置于动物房, 适应性饲养 1 周, 随机分为 4 组, 分别为正常组、模型组、辛伐他汀组、加味二陈汤组, 每组 20 只。正常组给予普通饲料喂养, 其他组给予高脂饲料 (88% 普通饲料, 10% 猪油, 2% 胆固醇)。喂养至第 9 周开始灌胃, 正常组和模型组予以等体积 0.9% NaCl 灌胃; 辛伐他汀组予以辛伐他汀 (1.8 mg/kg) 灌胃; 加味二陈汤组予以加味二陈汤 (4.5 g/kg) 灌胃, 每日 1 次, 持续至 12 周末。期间对大鼠体质量、毛色光泽度、进食、活动度分别进行观察, 取材时称量大鼠体质量和肝脏湿重。

1.4.3 血清指标及肝脏甘油三酯检测 分别于 10、12 周末观察大鼠各项指标。采用生化分析仪检测血清 AST、TG、HDL-C、LDL-C 水平; 血清瘦素采用 ELISA 法检测; 肝脏 TG 采用 GPO-PAP 法, 严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.4 HE 染色 各大鼠肝脏大叶距肝门约 5 mm 处取相同部位大小约 10 mm × 10 mm × 3 mm 肝组织 1 块, 4% 中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切成 4 μm 的组织片后进行 HE 染色, 正置光学显微镜下观察。

1.5 统计学分析 使用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理, 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 方差齐时用 LSD 检验, 方差不齐时用 Dunnett T3 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况观察 开始实验的前 3 周各组大鼠状态良好,高脂饮食喂养的 3 组大鼠在第 4 周开始食物摄入量明显增加。第 10 周开始,各组大鼠毛色光泽度下降,饮食、活动度明显降低,其中模型组最为明显。加味二陈汤组出现便粘软,偶有稀溏,可能是药物干预影响了消化功能。

2.2 大鼠肝指数 肝指数可以反应肝脏的受损程度,计算方法:肝指数(%)=肝湿重(g)/体质量(g)×100%。结果显示,与正常组比较,10、12 周末模型组肝指数均显著增高($P<0.05$)。10 周末与模型组比较,辛伐他汀组明显降低($P<0.05$),加味二陈汤组有降低趋势,但差异无统计学意义。12 周末与模型组比较,

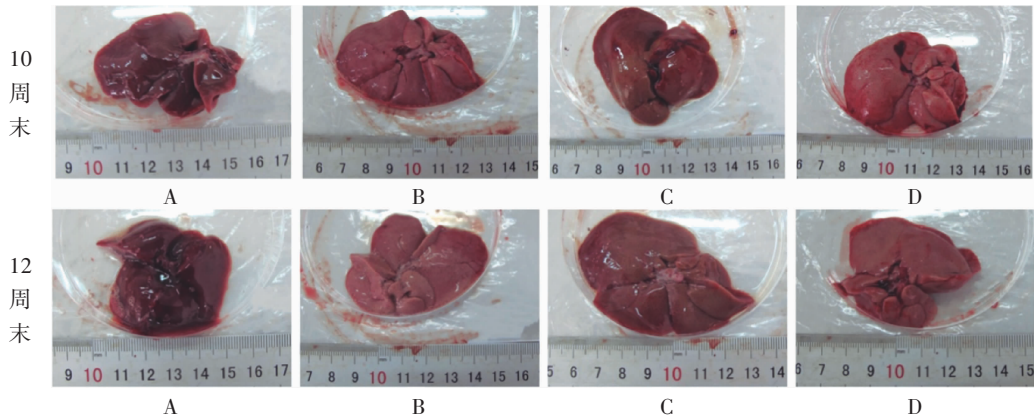
辛伐他汀组、加味二陈汤组肝指数降低明显 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠肝指数比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	10 周末/%	12 周末/%
正常组	-	2.53±0.20	2.36±0.33
模型组	-	2.98±0.48 [▲]	3.35±0.62 [▲]
辛伐他汀组	0.0018	2.68±1.27*	3.17±0.51*
加味二陈汤组	4.5	2.81±0.36	3.16±0.58*

注:与正常组比较,▲ $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 大鼠肝脏外观 正常组大鼠肝脏体积较小,包膜饱满圆钝,色泽深红;模型组大鼠肝脏体积较正常组增大,色黄,质地略软,表面呈花斑状;辛伐他汀组、加味二陈汤组较模型组均有改善。

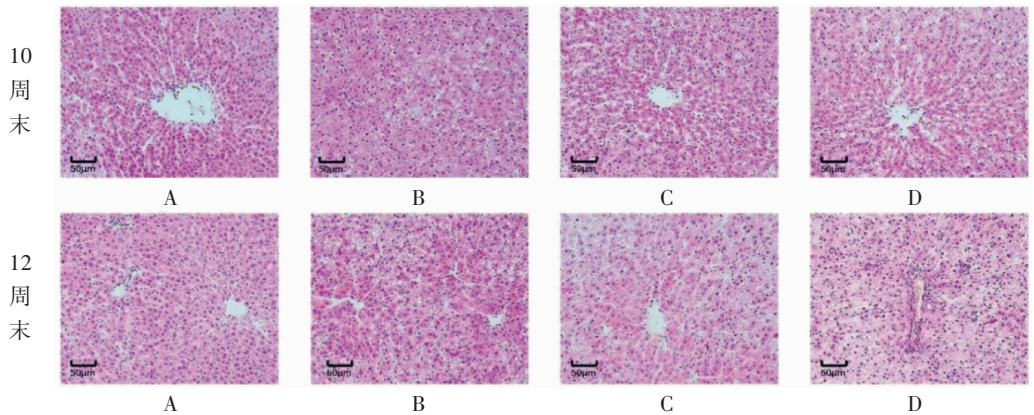


注:A.正常组;B.模型组;C.辛伐他汀组;D.加味二陈汤组。

图 1 大鼠肝脏外观

2.4 大鼠肝组织病理变化 正常组肝细胞结构未见明显异常。模型组 10 周末肝索排列紊乱,超过 2/3 的肝细胞胞浆中出现圆形脂滴空泡;12 周末胞浆疏松

化,几乎完全出现气球样变。辛伐他汀组 10 周末肝索排列紊乱,部分可见圆形脂滴空泡;12 周末圆形脂滴空泡较之前减少。加味二陈汤组 10 周末肝索排列紊



注:A.正常组;B.模型组;C.辛伐他汀组;D.加味二陈汤组。

图 2 大鼠肝组织 HE 染色(x400)

乱,肝细胞胞浆约1/3的视野中可见圆形脂滴空泡;12周末圆形脂滴空泡较之前减少。各药物处理组肝组织损伤情况较模型组有所改善。

2.5 大鼠各项生化指标变化 10周末结果显示,与

正常组比较,模型组大鼠血TG、肝TG、LDL-C显著升高,HDL-C显著降低($P<0.05$);与模型组比较,辛伐他汀组大鼠血TG显著降低($P<0.05$),加味二陈汤组LDL-C显著降低($P<0.05$),见表2。

表2 10周末各组大鼠生化指标变化($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	血TG/(mmol·L ⁻¹)	肝TG/(mg·g ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
正常组	-	154.29±40.64	0.35±0.07	2.33±0.49	1.16±0.24	0.33±0.29
模型组	-	163.13±38.68	0.46±0.09 [▲]	6.31±2.04 [▲]	0.99±0.36 [▲]	1.00±0.26 [▲]
辛伐他汀组	0.0018	153.38±11.08	0.39±0.05 [*]	4.89±1.90	0.77±0.12	0.77±0.26
加味二陈汤组	4.5	161.63±25.49	0.44±0.05	4.90±1.24	0.73±0.09	0.68±0.24 [*]

注:与正常组比较,▲ $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。

12周末结果显示,与正常组比较,模型组大鼠AST、血TG、肝TG、LDL-C显著升高,HDL-C显著降低($P<0.05$);与模型组比较,辛伐他汀组血TG及加

味二陈汤组血TG、肝TG显著降低,而HDL-C均升高($P<0.05$),见表3。

表3 12周末各组大鼠生化指标变化($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	血TG/(mmol·L ⁻¹)	肝TG/(mg·g ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
正常组	-	157.83±30.27	0.37±0.02	2.48±0.39	0.78±0.13	0.28±0.19
模型组	-	217.71±38.76 [▲]	0.56±0.15 [▲]	6.13±1.91 [▲]	0.73±0.11 [▲]	1.09±0.27 [▲]
辛伐他汀组	0.0018	206.50±20.07	0.46±0.07 [*]	5.59±1.15	0.83±0.06 [*]	0.88±0.39
加味二陈汤组	4.5	205.63±29.49	0.46±0.08 [*]	3.72±1.19 [*]	0.84±0.12 [*]	0.80±0.21

注:与正常组比较,▲ $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。

2.6 大鼠血清瘦素变化情况 与正常组比较,模型组2个时间点的血清瘦素水平均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,辛伐他汀组和加味二陈汤组血清瘦素水平均显著降低($P<0.05$),其中辛伐他汀组下降最多,接近正常组水平。

表4 各组大鼠血清LEP比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	10周末/(ng·mL ⁻¹)	12周末/(ng·mL ⁻¹)
正常组	-	2.07±0.43	1.57±0.39
模型组	-	3.67±0.53 [▲]	2.50±0.29 [▲]
辛伐他汀组	0.0018	2.21±0.36 [*]	1.69±0.58 [*]
加味二陈汤组	4.5	2.71±0.40 [*]	1.80±0.66 [*]

注:与正常组比较,▲ $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$ 。

2.7 各组大鼠血清瘦素与血TG、LDL-C、肝TG的相关性分析 结果表明,各组大鼠血清瘦素表达量与血

TG、LDL-C、及肝TG含量呈正相关($P<0.05$),见表5。

表5 各组大鼠血清瘦素表达量与血TG、LDL-C、肝TG的相关性分析

	血TG	LDL-C	肝TG
血清瘦素 Pearson 相关系数(r)	0.48	0.52	0.58

3 讨论

中医认为,NAFLD病因多为饮食不节,劳逸失当,病位在肝、脾、肾三脏,病机主要是痰浊与血瘀^[13]。痰浊和瘀血既是病因,也是病理产物。脂肪肝的发生发展与痰浊、瘀血密不可分^[14]。遵从“方从法出、法随证立”的古训,中医治疗NAFLD的基本治法为化痰祛瘀^[15]。经典化痰方二陈汤由陈皮、半夏、茯苓、甘草组成。现代临床和实验研究证实,二陈汤等方可以有效改善脂肪肝情况^[9,16-17]。加味二陈汤中的加味药三七是云南的道地药材,具有化瘀止血、补血活血、

消肿止痛、养血强身等功效,为中医活血化瘀常用药。三七的主要有效成分为三七总皂苷,有抗炎、抗氧化、降血脂及血糖、抗血小板聚集、促进血管新生、扩张血管、改善肝内微循环及脑缺血损伤等作用^[18-19]。在二陈汤基础上加三七,可以共奏化痰祛瘀之功。

“瘀”的病理表现之一为肝脂、血脂过多。肝脏中过多的脂体会导致肝细胞脂肪变性,进而引起肝脏损伤。本实验结果显示,加味二陈汤组大鼠肝脏脂质沉积情况较轻,肝指数、血清TG、HDL-C、LDL-C及肝TG均显著降低。本研究中模型组大鼠处于脂肪肝早期,10周末模型组AST有所升高,但无统计学差异,12周末AST显著升高;加味二陈汤灌胃后AST明显低于模型组,说明加味二陈汤能一定程度改善大鼠肝功能。上述结果表明,加味二陈汤可以通过化痰祛瘀有效治疗NAFLD。

瘦素是一种由OB基因编辑的分泌性蛋白,由脂肪细胞释放,能够有效抑制游离脂肪酸在肝脏等非脂肪组织的积聚^[20]。在正常机体中,瘦素可以促进脂肪的分解和代谢,在保持体重和体脂方面起重要作用^[21]。临床研究证实,NAFLD患者血清瘦素水平升高与IR呈正相关、与糖代谢障碍指标呈正相关,提示血液中瘦素水平与甘油三酯在肝细胞内蓄积,并促进单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎的转变中发挥重要作用^[5,22]。本实验中,10、12周末大鼠血清瘦素水平结果表明,模型组血清瘦素随造模时间增加而逐渐升高,表明血清瘦素水平在脂肪肝发展过程中不断升高,与肝脏脂肪病变的严重程度相关。相关性分析发现,血清瘦素水平与血脂、肝脂含量呈正相关,提示瘦素在脂代谢紊乱过程中是值得关注的-一个重要指标。加味二陈汤治疗后血清瘦素水平明显下降,说明瘦素可能是加味二陈汤治疗NAFLD的有效作用靶点之一。

综上所述,具有化痰祛瘀功效的加味二陈汤可有效降低血脂、肝脂,保护肝功能,同时可通过降低血清瘦素水平改善机体糖脂代谢,对NAFLD起治疗作用,有较好的疗效和安全性。中药复方作用靶点较多,在后期研究中,可考虑对其他糖脂代谢相关指标如JAK/STAT3、AMPK/ACC2等信号通路蛋白进行检测,并结合代谢组学方法,进一步阐明化痰祛瘀法治疗NAFLD的作用机制。

参考文献:

- [1] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, et al. Epidemiological Features of NAFLD From 1999 to 2018 in China [J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1851-1864.
- [2] MASARONE M, FEDERICO A, ABENAVOLI L, et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2014, 9(3): 126-133.
- [3] LONARDO A, NASCIMBENI F, MANTOVANI A, et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence?[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 335-352.
- [4] ESTES C, ANSTEE Q M, ARIAS -LOSTE M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030 [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904.
- [5] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review[J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 60-78.
- [6] Moon H S, Dalamaga M, Kim S Y, et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals [J]. *Endocr Rev*, 2013, 34(3): 377-412.
- [7] MANTZOROS C S, MAGKOS F, BRINKOETTER M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(4): E567-E584.
- [8] 程玉佩, 张明香. 从痰瘀论治非酒精性脂肪肝研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(11): 157-160.
- [9] 潘丰满, 桂壮. 二陈汤加味治疗高脂血症性非酒精性脂肪性肝病 42 例 [J]. *长江大学学报(自然科学版)医学卷*, 2010, 7(4): 13-14.
- [10] 徐水根. 中西医结合治疗非酒精性脂肪性肝病痰瘀互结证 48 例临床观察 [J]. *新中医*, 2015, 47(12): 63-65.
- [11] 陈柏安. 二陈汤加味治疗高脂血症 90 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2008, 43(11): 678.
- [12] 姚政, 王佳宁, 陈滢, 等. 加味二陈汤对非酒精性脂肪肝大鼠 UCP2 影响的动态观察 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(11): 2589-2591.
- [13] 詹潇潇, 梁惠卿, 唐金模. 基于“痰湿”理论谈非酒精性脂肪性肝病的中医治疗 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(1): 90-92.
- [14] 张顺贞, 季章龙, 姚政, 等. 从痰瘀理论探讨非酒精性脂肪肝的治疗 [J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(6): 21-23.

(下转第 27 页)

- [D]. 济南:山东中医药大学,2014.
- [21] 胡冠鹏.对艾滋病发热常见证型的临床干预研究[D]. 郑州:河南中医学院,2015.
- [22] 崔利敏. 达原饮灌肠联合西药治疗化脓性扁桃体炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志,2015,29(2):105-107.
- [23] 刁竞芳,莫嘉强,叶青,等.柴芩达原饮联合西医疗法治疗轻症急性胰腺炎临床观察 [J]. 新中医,2017,49(8):55-57.
- [24] 郭晶,张敏涛.柴胡达原饮加味联合四逆散治疗小儿肠系膜淋巴结炎临床观察[J]. 陕西中医,2017,38(5):640-642.
- [25] 刘光武,罗铭,李明.新加达原饮治疗小儿沙门氏菌感染的临床观察[J]. 云南中医中药杂志,2019,40(2):36-38.
- [26] 宋洋洋,任弋,季晖,等.发热的分子机制研究进展[J]. 药学研究,2017,36(2):99-103.
- [27] 李彤,王荣英,贺振银,等.不明原因发热的病因及诊断方法研究进展[J]. 中国全科医学,2017,20(32):4081-4085.
- [28] 黄明,杨丰文,张磊,等.中医药治疗新型冠状病毒肺炎的经验与策略——张伯礼院士武汉一线抗疫思考[J/OL]. 中医杂志:1-4 (2020-09-28).<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200927.0943.002.html>.
- [29] 刘邵阳,白辰,徐竞男,等.基于网络药理学方法探索达原饮治疗发热作用机制 [J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(5):84-89.
- [30] 李昌勤,刘瑜新,康文艺.达原饮的临床应用概述[J]. 中成药,2010,32(3):470-473.
- [31] 吴有性.温疫论[M]. 张志斌,整理.北京:人民卫生出版社,2007:4-5.
- [32] 易攀,汤嫣然,周芳,等.槟榔的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中草药,2019,50(10):2498-2504.
- [33] 张淑洁,钟凌云.厚朴化学成分及其现代药理研究进展[J]. 中药材,2013,36(5):838-843.
- [34] LEE K Y, KIM S H, SUNG S H, et al. Inhibitory constituents of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglia isolated from *Amomum tsaoko* [J]. *Planta Med*, 2008, 74 (8):867-869.
- [35] 赵春草,吴飞,张继全,等.知母的药理作用研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(12):898-902.
- [36] 郑勇凤,王佳婧,傅超美,等.黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药,2016,38(1):141-147.
- [37] 李岩.白芍及其化学成分的药理研究进展[J]. 职业与健康,2015,31(15):2153-2156.
- [38] 李东方,陈音,李艳,等.达原饮加减治疗新型冠状病毒肺炎验案2则[J]. 江苏中医药,2020,52(6):59-61.
- [39] 丁瑞丛,龙清华,王平,等.运用达原饮治疗新型冠状病毒肺炎的体会[J]. 中医杂志,2020,61(17):1481-1484.
- [40] 国家中医药管理局.国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-13). <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.

(上接第5页)

- [15] 王健,张倩,郭卉.祛瘀化痰法治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2016,35(1):164-165.
- [16] LI S, XU Y, GUO W, et al. The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:351.
- [17] 李伟娜, 马素平. 马素平教授运用消法治疗非酒精性脂肪性肝病经验[J]. 中医研究, 2018, 31(1):48-50.
- [18] 李青融,王子妤.三七总皂苷药理作用的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(9):216-218.
- [19] 毛柳珺,蔡小玲,廖曾珍.三七总皂苷对神经系统疾病药理作用机制的研究 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(15):48-49.
- [20] PAN W W, MYERS M G J R. Leptin and the maintenance of elevated body weight [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(2):95-105.
- [21] DARDENO T A, CHOU S H, MOON H S, et al. Leptin in human physiology and therapeutics[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31(3):377-393.
- [22] ROTUNDO L, PERSAUD A, FEURDEAN M, et al. The Association of leptin with severity of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(4):392-401.