【基础研究】

软肝逐瘀方对高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝炎的疗效评价

王佳丹[1,2]，郑 叶[2]，彭秀华[2]，张 健[2]，陈晓蓉[2*]，刘 荣[2*]
（1. 浙江中医药大学药学院，浙江杭州 310053；2. 上海市公共卫生临床中心，上海 201508）

摘要：目的 观察软肝逐瘀方治疗高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）的疗效并评价抗炎活性，为其临床应用提供数据支持。**方法** 将 42 只 C57BL/6 小鼠随机分为模型组、空白组、水飞蓟宾组、软肝逐瘀方低、中及高剂量组共 6 组，每组 7 只。用高脂饲料喂养 14 周诱导小鼠 NASH 模型，造模成功后软肝逐瘀方各剂量组和水飞蓟宾组在高脂饲料喂养基础上每日每只小鼠 1 ml 药液灌胃给药 13 周，记录每组小鼠体质量变化。停止给药 2 周后处死，取血检测血清谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、层黏蛋白（laminin，LN）、透明质酸（hyaluronic acid，HA）、白介素（interleukin，IL）-2、IL-4、IL-6、IL-10 及 α 干扰素（interferon α，IFN-α）水平。进行苏木精 - 伊红（hematoxylin-eosin，HE）、油红 O 脂肪及 Masson 染色观察肝脏脂肪变性、脂滴堆积及肝纤维化情况。**结果** 与模型组相比，软肝逐瘀方组小鼠体质量显著下降（$P < 0.05$），软肝逐瘀方高剂量组血清 AST 水平显著下降（$P < 0.05$），软肝逐瘀方中、高剂量组血清 ALT 水平显著下降（$P < 0.05$），IL-4、IL-6、IL-10、IFN-α 水平显著下降（$P < 0.05$），软肝逐瘀方组的 HA 水平显著下降（$P < 0.05$）。HE、油红 O 及 Masson 染色结果显示，软肝逐瘀方中、高剂量组小鼠的肝纤维化和肝脏炎症显著减轻。**结论** 软肝逐瘀方能够有效降低高脂饮食诱导的小鼠体质量，并且改善小鼠肝功能和肝纤维化。

关键词：软肝逐瘀方；非酒精性脂肪性肝炎；肝功能
中图分类号：R287；R575.1；R-33 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)05-0470-08
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.005

Efficacy of Ruangan Zhuyu formula on nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-induced mice

WANG Jiadan[1,2], ZHENG Ye[2], PENG Xiuhua[2], ZHANG Jian[2], CHEN Xiaorong[2*], LIU Rong[2*]
(*1.School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the efficacy and anti-inflammatory activity of Ruangan Zhuyu formula in the treatment of high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis（NASH） in mice, and to provide data support for its clinical application. ***Methods*** Forty-two C57BL/6 mice were randomly divided into model group, normal group, Silibinin Capsules group, Ruangan Zhuyu formula low, medium, and high dosage groups, seven mice in each group. The NASH model was induced in mice by feeding with high-fat diet for 14 weeks. After successful modelling, Ruangan Zhuyu formula each dose groups and the Silibinin Capsules group were given 1 ml drug solution every day by intragastric administration for 13 weeks on the basis of high-fat diet. The changes of body mass in each group were recorded. The mice were

收稿日期：2023-12-18
作者简介：王佳丹，中药师，研究方向：中药药理学。
通信作者：刘荣，副主任药师，研究方向：药物分析、医院药学。
陈晓蓉，主任医师，硕士生导师，研究方向：中医药辩证治疗各种慢性肝病。
基金项目：上海市金山区科委医药卫生类科技创新项目(2021-3-57)

executed 2 weeks after the administration was stopped, and blood samples were collected to detect the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), laminin (LN), hyaluronic acid (HA), interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10 and interferon α (IFN-α). Hematoxylin-eosin (HE), oil-red, and Masson staining were used to observe the hepatic steatosis, fat droplet accumulation, and hepatic fibrosis. ***Results*** Compared with the model group, the body mass of mice in Ruangan Zhuyu formula group decreased significantly ($P<0.05$). The serum AST level in Ruangan Zhuyu formula high-dose group decreased significantly ($P<0.05$), the serum ALT level in Ruangan Zhuyu formula medium and high-dose groups decreased significantly ($P<0.05$), the level of IL-4, IL-6, IL-10 and IFN-α decreased significantly ($P<0.05$). The level of HA in Ruangan Zhuyu formula group decreased significantly ($P<0.05$). The results of HE, oil red and Masson staining showed that liver fibrosis and liver inflammation were significantly reduced in mice in Ruangan Zhuyu formula medium and high-dose groups. ***Conclusion*** Ruangan Zhuyu formula can effectively reduce the body mass of mice induced by high-fat diet, and improve the liver function and liver fibrosis of mice.

Key words: Ruangan Zhuyu formula; nonalcoholic steatohepatitis; nonalcoholic steatohepatitis; liver function

非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）指无过量饮酒病史的肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积[1]，非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）是 NAFLD 的一种亚型，与肥胖、血脂异常等代谢综合征密切相关[2]。预计未来 10 年可能逐渐成为终末期肝病、肝移植及原发性肝癌主要致病因素之一[3]。NASH 在肥胖人群的患病率高达 70%[4]，因此 NASH 的诊断、治疗已经成为代谢疾病领域研究热点。近年来中医学者对此进行广泛研究，中医药治疗进展显著[5—6]。大量研究表明，单味药物及复方制剂对 NASH 的治疗效果良好，且机制也逐渐清晰[7—9]。2023 年中华中医药学会制定发布《非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南》[10]，为中医诊治 NASH 提供参考。

软肝逐瘀方是上海市公共卫生临床中心中医科陈晓蓉主任自拟方剂，在临床治疗 NASH 中取得较好疗效。本研究通过建立与临床 NAFLD 病理特征相近的 C57BL/6 小鼠高脂饮食（high fat diet，HFD）诱导 C57BL/6 小鼠 NASH 模型，观察软肝逐瘀方治疗 NASH 的效果，为其临床应用提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物

57 只体质量为 19 ～ 25 g、5 ～ 6 周龄的 C57BL/6 雄性小鼠，购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司，实验动物生产许可证：SCXK（苏）2023-0009，实验动物使用许可证：SYXK（苏）2023-0036，喂养于上海市公共卫生临床中心动物实验中心特定病原体（specific pathogen free，SPF）动物实验室，实验前适应性喂养 1 周，自由饮水。动物福利和实验过程均遵循上海市公共卫生临床中心动物伦理委员会的规定（2023-A014-01）。

1.2 试药及仪器

辐照灭菌实验动物纯化加工饲料 XTHF60（60% 脂肪供能，江苏省协同医药生物工程有限责任公司，20220707）；Masson 染液套装（珠海贝索生物技术有限公司）；油红染液（上海熠晨生物科技有限公司）；透明质酸酶联免疫吸附法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（深圳瑞清生物信息科技有限公司）；层黏蛋白 ELISA 试剂盒（深圳瑞清生物信息科技有限公司）；谷丙转氨酶检测试剂盒（雅培制药有限公司，63455UQ01）；谷草转氨酶检测试剂盒（雅培制药有限公司，60013UN22）；苏木精 - 伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色液（珠海贝索生物技术有限公司）。

软肝逐瘀方由鳖甲、牡蛎、莪术、鸡内金、山楂及浙贝母组成，委托上海万仕诚药业有限公司浓缩至正常成年人用药的 2、5 及 10 倍浓度，分别对应实验的低、中及高剂量组。该剂量参照临床研

究[11]。水飞蓟宾胶囊（天津天士力圣特制药有限公司，35 mg，150708555）。

分析天平（赛多利斯公司，BSA224S）；冷冻切片机（德国徕卡公司，CM1950）；全自动生化分析仪（雅培制药有限公司，C16000）；生物显微镜（奥林巴斯公司，BX43）；高速冷冻离心机（贝克曼公司，20R）；石蜡切片机（德国徕卡公司，RM2235）；全自动化染色机（德国徕卡公司，Autostainer XL）。

1.3 造模与验证

雄性 C57BL/6 小鼠适应性饲养 1 周后，随机选取 5 只为正常组，10 只为模型组。正常组给予 SPF 级属饲料和无菌过滤水；模型组给予 60% 脂肪供能动物饲料喂养 12 周。随机取正常组 1 只和模型组 2 只小鼠，取肝脏组织置 10% 福尔马林溶液固定后 HE 染色、Masson 染色及油红 O 染色。HE 染色结果显示，与正常组小鼠比较，模型组小鼠的肝细胞出现明显脂肪空泡变性，汇管区存在明显炎性和嗜酸性坏死细。Masson 染色结果显示，模型组肝脏组织中汇管区、中央静脉周边存在大量蓝染胶原纤维。油红 O 染色结果显示，模型组肝脏组织中存在弥散性肝细胞红染脂滴，以上病理变化表明造模成功。

1.4 分组与给药方法

C57BL/6 雄性小鼠适应性饲养 1 周后，随机分成软肝逐瘀方低、中、高剂量组、模型组、空白组、水飞蓟宾组，每组 7 只。使用高脂饲料喂养 12 周后，软肝逐瘀方各剂量组和水飞蓟宾组在高脂饲料喂养基础上每日每只小鼠 1 ml 药液灌胃给药 13 周，停药 2 周后处死收集数据，实验全程定期测量小鼠体质量。

1.5 组织及血液收集方法

给药结束后小鼠禁食禁水 12 h，使用异氟烷麻醉，称重后进行摘眼球（单眼）取血，经室温静置、离心后，取上清液用于测定相关生化指标。处死小鼠并解剖，取完整肝脏，称重后，取完整一个小叶置于甲醛固定液中固定，送上海市公共卫生临床中心病理科检测，其余肝组织置于冰块中，后立即转移至 −80 ℃冰箱保存备用。

1.6 生化指标测定

离心后的上清液测定血清谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、微粒子化学发光法测定层黏蛋白（laminin，LN）以及透明质酸（hyaluronic acid，HA）水平，流式法检测血清白介素（interleukin，IL）-2、IL-4、IL-6、IL-10 及 α 干扰素（interferon α，IFN-α）水平，上述操作均严格按照试剂盒说明进行。

1.7 肝脏病理学检查

采集小鼠肝脏组织，用 10% 中性福尔马林溶液固定，经过梯度乙醇脱水，二甲苯透明，用石蜡包埋后制成蜡块。使用石蜡切片机切白片 2 张，厚度 3 μm。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水后，备用于 HE、Masson 染色。

1.7.1 HE 染色

已脱蜡的切片入苏木精溶液 10 min，流水冲洗，1% 盐酸酒精分化，流水冲洗数分钟，伊红溶液 1 min，梯度乙醇脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。

1.7.2 Masson 染色

已脱蜡的切片入铁苏木精染液 10 min，流水冲洗，1% 盐酸酒精分化，流水冲洗数分钟，丽春红酸性品红染色液 10 min，流水稍洗，1% 磷钼酸水溶液处理 5 min，直接用苯胺蓝染液 5 min，1% 冰醋酸水溶液处理 1 min，95% 乙醇脱水 3 次，无水乙醇脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。

1.7.3 冰冻切片

标本托上涂一层 OCT 包埋剂，将取材后的小鼠新鲜肝脏组织，置于冷冻托头上，并用 OCT 覆盖标本。使用恒温冷冻切片机切白片 1 张，厚度 8 μm。切片立即用 10% 中性福尔马林溶液固定 1 min，备用于油红 O 染色。

1.7.4 油红 O 染色

切片经 10% 中性福尔马林溶液固定 1 min 后，

蒸馏水浸洗 3 次，70% 乙醇冲洗 5 s，切片入油红工作液浸染 10 min，70% 乙醇稍洗，流水洗 30 s，苏木精染液复染 2 min，流水洗 5 min，滤纸吸干水分，甘油明胶封片。

1.8 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件对实验数据进行分析。满足正态分布的数据资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述，不满足正态分布的数据资料采用中位数（上下四分位数）描述，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 t 检验或非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠体质量情况

给药前各组间小鼠体质量比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。给药 3、17、72、92 及 104 d 后，各治疗组小鼠体质量均低于模型组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；给药 31 d 后，软肝逐瘀方高剂量组及水飞蓟宾组小鼠体质量低于模型组，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 1。软肝逐瘀方高剂量组的体质量下降最明显，中剂量组其次，表明软肝逐瘀方作用呈一定剂量依赖性，见图 1。

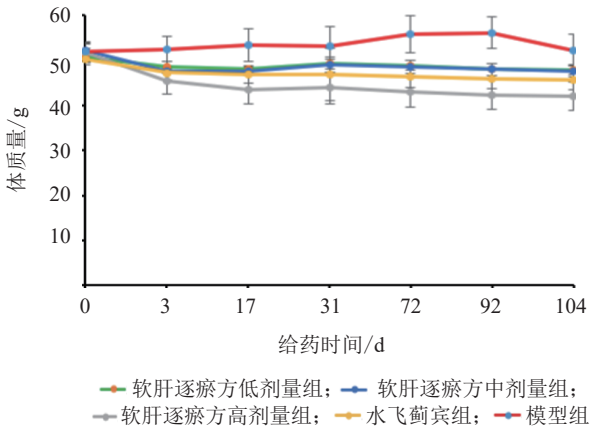


图 1 各组小鼠体质量变化情况

Figure 1 Changes of body weight of mice in each group

2.2 小鼠生化指标情况

软肝逐瘀方中、高剂量组及水飞蓟宾组血清 ALT 水平均低于模型组，软肝逐瘀方高剂量组及水飞蓟宾组血清 AST 水平低于模型组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；所有治疗组 HA 水平均低于模型组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2 和表 3。

2.3 小鼠肝脏组织病理

HE 染色显示，空白组小鼠的肝脏组织无明显异常；模型组小鼠的肝脏的中央静脉周围存在大范围肝细胞空泡变性（病变程度约 70% ～ 80%），提示造模成功；软肝逐瘀方低剂量组存在较大范围肝细胞空泡变性（病变程度约 70% ～ 80%），软肝逐瘀方中剂量组存在少量肝细胞空泡变性（病变程度约 30% ～ 40%），软肝逐瘀方高剂量组肝脏组织无

表 1 各组小鼠体质量情况（$\bar{x}\pm s$，$n = 7$，单位：g）

Table 1 The body weight of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=7$, unit: g)

分组	0 d	3 d	17 d	31 d	72 d	92 d	104 d
软肝逐瘀方低剂量组	50.85±1.75	48.59±1.10**	48.01±0.72**	49.27±1.09	48.91±1.03**	48.01±1.26**	47.96±1.15**
软肝逐瘀方中剂量组	52.16±1.63	47.61±0.58**	47.50±0.79**	49.00±1.71*	48.57±1.43**	48.00±1.27**	47.59±1.19**
软肝逐瘀方高剂量组	51.61±2.02	45.43±2.89**	43.57±3.14**	43.87±3.58**	43.01±3.51**	42.36±3.26**	42.00±3.20**
水飞蓟宾组	50.36±0.63	47.24±1.65**	46.83±1.81**	46.80±5.77**	46.34±2.34**	45.99±2.25**	45.69±2.18**
模型组	51.86±2.29	52.56±2.67	53.37±3.59	53.20±4.32	55.81±4.04	56.19±3.61	52.30±3.53
F值	1.251	12.400	16.134	5.816	20.790	28.142	16.253
P值	0.311	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

注：与模型组相比，*P<0.05，**P<0.01。

Note: *vs* model group, *P<0.05, **P<0.01.

表 2 各组小鼠生化指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=7$）

Table 2 Comparison of biochemical indicators among each groups of mice ($\bar{x}\pm s$, $n=7$)

分组	ALT/U·L^{-1}	HA/ng·ml^{-1}
软肝逐瘀方低剂量组	87.14±50.73	227.36±87.89*
软肝逐瘀方中剂量组	45.57±22.30*	318.86±74.14*
软肝逐瘀方高剂量组	41.86±15.88*	232.29±39.93*
水飞蓟宾组	43.29±7.06*	210.71±80.29*
模型组	83.14±34.41	508.14±273.41
*F*值	4.011	5.606
*P*值	0.010	0.002

注：与模型组相比，*$P<0.05$。

Note: *vs* model group, *$P<0.05$.

明显异常，水飞蓟宾组存在少量肝细胞空泡变性（病变程度约 10% ～ 20%），见图 2。

油红 O 染色显示，空白组小鼠肝脏组织油红 O 染色结果为阴性，模型组的大鼠肝细胞结构序列中呈现大量脂肪滴，色泽鲜红，形状不一，脂滴数量及面积明显多于正常对照组，提示造模成功。然而，水飞蓟宾和软肝逐瘀方低、中、高剂量组给药后，大鼠肝细胞内的脂滴沉积与脂质融合显著减轻，脂滴数量及面积明显低于模型组，且随着剂量增加，脂滴数量明显减少，见图 3。

Masson 染色显示，空白组小鼠的肝脏组织仅汇管区有少量蓝染胶原纤维，模型组肝脏组织中汇管区、中央静脉周边存在大量蓝染胶原纤维，提示造模成功；软肝逐瘀方各剂量组和水飞蓟宾组小鼠的肝脏组织仅汇管区有少量蓝染胶原纤维，见图 4。

2.4 小鼠血清炎症因子情况

各治疗组小鼠 IL-4、IL-6、IL-10 及 IFN-α 水平均低于模型组，差异有统计学意义（$P<0.05$），且软肝逐瘀方作用呈一定剂量依赖性，软肝逐瘀方高剂量组降低作用更显著，见表 4。

3 讨论

NASH 的中医辨证主要证型包括痰湿内阻证、肝郁脾虚证及湿热内蕴证[12]，主要病位证素依次为肝、脾、肾，主要病性证素为湿、气滞、气虚和痰[13]。由于 NASH 过食油腻肥甘的特点，脂膏湿浊难以代谢，留积体内，肝经气机不畅，肥脂湿邪内蕴，加之瘀血内停，与瘀血相搏，形成有形之物，滞于肝脏。故对于瘀血型 NASH 需要进行养血破瘀、化瘀行滞的治疗。目前中医药治疗 NASH 以健脾祛湿与活血化瘀并重，佐以疏肝清热[14]。

《黄帝内经》云：“肝之积，名曰肥气在胁下，如覆杯，有头足”。NASH 多因肝失疏泄，脾失健运，痰浊淤积于肝所致。软肝逐瘀方由鳖甲、牡蛎、莪术、鸡内金、山楂及浙贝母组成。方中鳖甲具有软坚散结、滋阴潜阳为君药。牡蛎具有平肝潜阳、软坚散结、收敛固涩，浙贝母化痰清热散结为臣药。鸡内金、山楂消食化积、活血散瘀，莪术破血除瘀，行气止痛相佐[15]。六药合用共奏活血软坚散结之功。

近年来，学者们深入研究 NASH 并成功建立多种造模方法，其中营养失调型中的高脂饮食法较贴近于人类 NAFLD 的发生过程，且造模简单，成功

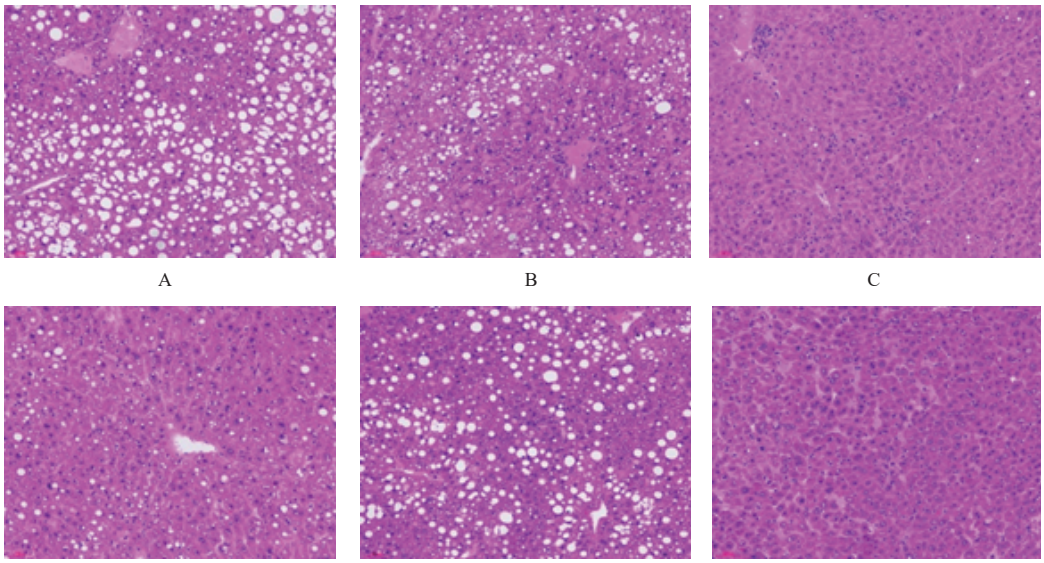
表 3 各组小鼠生化指标比较[M（P_{25}，P_{75}），$n=7$]

Table 3 Comparison of biochemical indicators among each groups of mice[M (P_{25}, P_{75}), $n=7$]

分组	AST/U·L^{-1}	*Z*值	LN/ng·ml^{-1}	*Z*值
软肝逐瘀方低剂量组	129.00（87.00，199.00）	−0.58	3.17（2.28，3.38）	−1.73
软肝逐瘀方中剂量组	114.00（63.00，118.00）	−1.54	2.87（2.76，3.20）	−0.96
软肝逐瘀方高剂量组	90.00（75.00，103.00）*	−3.13	3.67（2.25，4.25）	−0.83
水飞蓟宾组组	85.00（72.00，90.00）*	−3.13	2.36（2.32，2.54）*	−2.62
模型组	126.00（112.00，267.00）	–	4.07（2.65，4.89）	–

注：与模型组相比，*$P<0.05$。

Note: *vs* model group, *$P<0.05$.

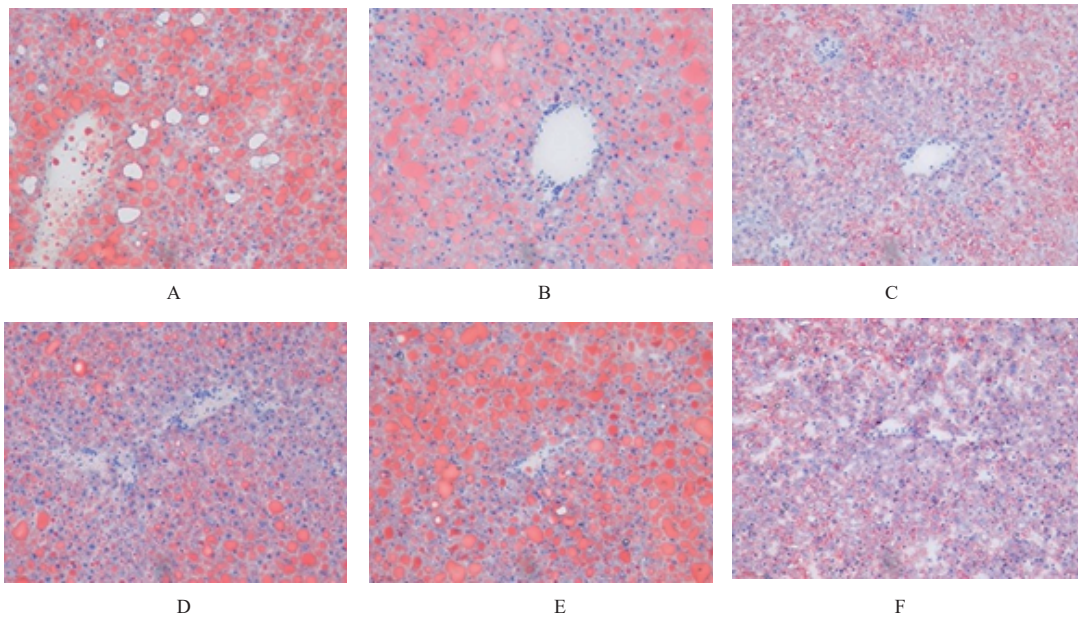


注：A：软肝逐瘀方低剂量组；B：软肝逐瘀方中剂量组；C：软肝逐瘀方高剂量组；D：水飞蓟宾组；E：模型组；F：空白组

Note: A: Ruangan Zhuyu formula low dosage group; B: Ruangan Zhuyu formula medium dosage group; C: Ruangan Zhuyu formula high dosage group; D: Silibinin Capsules group; E: model group; F: normal group

图 2　各组小鼠肝组织 HE 染色结果比较（×200）

Figure 2　Comparison of HE staining results of liver tissue in each group（×200）

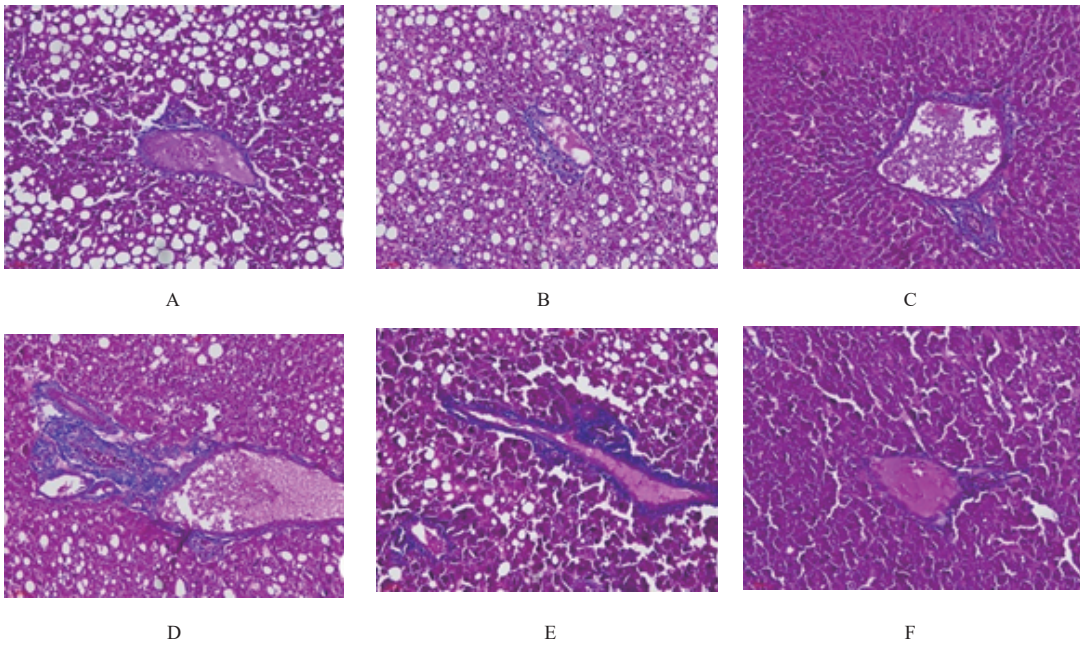


注：A：软肝逐瘀方低剂量组；B：软肝逐瘀方中剂量组；C：软肝逐瘀方高剂量组；D：水飞蓟宾组；E：模型组；F：空白组

Note: A: Ruangan Zhuyu formula low dosage group; B: Ruangan Zhuyu formula medium dosage group; C: Ruangan Zhuyu formula high dosage group; D: Silibinin Capsules group; E: model group; F: normal group

图 3　各组小鼠肝组织油红 O 染色结果比较（×200）

Figure 3　Comparison of oil red O staining results of liver tissue in each group（×200）



注：A：软肝逐瘀方低剂量组；B：软肝逐瘀方中剂量组；C：软肝逐瘀方高剂量组；D：水飞蓟宾组；E：模型组；F：空白组

Note: A: Ruangan Zhuyu formula low dosage group; B: Ruangan Zhuyu formula medium dosage group; C: Ruangan Zhuyu formula high dosage group; D: Silibinin Capsules group; E: model group; F: normal group

图 4　各组小鼠肝组织 Masson 染色结果比较（×200）

Figure 4　Comparison of Masson staining results of liver tissue in each group（×200）

表 4　各组小鼠血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：ng/ml）

Table 4　Comparison of serum levels of inflammatory indexes among the each groups（$\bar{x}\pm s$, unit: ng/ml）

分组	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	IFN-α
软肝逐瘀方低剂量组	2.54±0.26	0.49±0.09*	1.62±0.35*	2.73±0.70*	1.62±0.23*
软肝逐瘀方中剂量组	2.63±0.29	0.44±0.23*	1.43±0.23*	2.32±0.33*	1.41±0.13*
软肝逐瘀方高剂量组	2.98±1.03	0.41±0.03*	0.91±0.39*	2.17±0.49*	1.28±0.20*
水飞蓟宾组	4.29±3.01	0.48±0.08*	1.31±0.32*	2.56±0.16*	1.68±0.23*
模型组	6.72±6.56	0.75±0.15	1.46±0.52	4.05±1.33	2.28±0.34
*F*值	0.996	6.293	5.940	3.189	6.879
*P*值	0.458	0.011	0.013	0.069	0.008

注：与模型组相比，*$P<0.05$。

Note: *vs* model group, *$P<0.05$.

率高，故本研究使用高脂饮食法造模[16]。另有研究表明，水飞蓟宾胶囊对 NAFLD 大鼠有明显改善作用，故使用水飞蓟宾作为阳性对照组进行研究[17]。

研究显示，小鼠长期摄入高脂饲料，NASH 造模成功后，小鼠体质量增加，肝功能指标出现异常。由于长期高脂饮食，小鼠血清中游离脂肪酸水平升高，破坏细胞膜的通透性，导致肝细胞中的 ALT 和 AST 流入血液中，故常用 ALT 和 AST 水平来评价肝功能受损程度[18]。本研究显示，软肝逐瘀方高剂量组小鼠的 ALT、AST 水平显著下降，且 HE 染色

结果显示肝细胞空泡变性明显改善，表明高剂量软肝逐瘀方可改善 NASH 小鼠的肝功能。

本研究显示，软肝逐瘀方各剂量组的小鼠体质量均较模型组下降，中、高剂量软肝逐瘀方治疗组的油红 O 染色表明小鼠肝组织脂质蓄积得到改善，表明软肝逐瘀方能改善 NASH 的超重问题。纤维化形成是 NASH 病程进展和加重的重要表现[19]。本研究表明，软肝逐瘀方各剂量组小鼠 HA 水平明显下降，Masson 染色中显示肝组织的蓝染胶原纤维减少，表明软肝逐瘀方对小鼠肝纤维化有明显改善作用。炎症细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10、IFN-α 较模型组均显著下降，表明软肝逐瘀方对于小鼠能产生较强的抗炎作用，且各组实验表明高剂量组效果更好。

4 结论

本研究结果表明，软肝逐瘀方能够降低 NASH 小鼠的体质量，并改善肝功能、肝纤维化，但其具体作用机制仍需进一步探索，以期为 NASH 的药物治疗提供新思路。

参考文献：

[1] Cotter TG , Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1851-1864.

[2] 徐钰雯, 翁亚丽. 非酒精性脂肪肝与其他肝外器官疾病相关性研究[J]. 世界临床药物, 2018, 39(6): 422-426.

[3] Braillon A. Nonalcoholic steatohepatitisand hepatocellular carcinoma: crying wolfor promoting healthy living?[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 27(11): 2383.

[4] Sarin SK, Kumar M, Eslam M, *et al.* Liver diseases in the Asia-Pacific region: a lancet gastroenterology & hepatology commission[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 167-228.

[5] 王静. 非酒精性脂肪肝中医治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(12): 1747-1749.

[6] 王喜臣, 张珊珊, 李亚红, 等. 中医学关于非酒精性脂肪肝研究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(1): 135-139.

[7] 胡宇婷, 王佳, 汪晨冉, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨苓荷颗粒对非酒精性脂肪肝的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(s1): 29.

[8] 于泽鹏, 高佳琪, 敬舒, 等. 五味子枸杞子大枣复合醋对大鼠非酒精性脂肪肝的保护作用[J]. 中国兽医杂志, 2023, 59(4): 129-136.

[9] 买娟娟, 韩莉, 李玲玉, 等. 单味中药治疗非酒精性脂肪肝机制研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(6): 83-88.

[10] 赵文霞, 许二平, 王宪波, 等. 非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1041-1048.

[11] 邓楚珺, 孟胜喜, 陈慧泽. 恒清V号方对戊四唑诱导癫痫模型小鼠癫痫发作及神经细胞变性损伤的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(22): 4129-4134.

[12] 李晓静, 赵瑜, 冯琴, 等. 基于文献分析的非酒精性脂肪肝中医证型分布特点[J]. 世界中医药, 2023, 18(2): 263-268.

[13] 李敏谦, 林育, 项磊, 等. 基于临床文献的非酒精性脂肪性肝病证候分布规律研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 6-11.

[14] 唐允婷, 陈宇彬, 吴小文, 等. 非酒精性脂肪肝与单纯性肥胖中医治疗方剂用药规律对比分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(7): 804-812.

[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 北京：中国医药科技出版社, 2020: 33-402.

[16] 徐万鹏, 梁英琴, 韦秀桂, 等. 老鼠簕生物碱A对大鼠非酒精性脂肪肝的改善作用及其机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(16): 1955-1960.

[17] 李静, 尚平平, 田雪, 等. 玄参中6-O-甲基梓醇对果糖诱导的非酒精性脂肪性肝病的作用与机制初探[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(9): 941-946.

[18] 黄小强, 赵礼涛, 王婧靖, 等. 油菜花粉提取物对高脂诱导小鼠非酒精性脂肪肝病的预防作用[J]. 中国食品学报, 2023, 23(4): 136-145.

[19] 黄樱硕, 魏巍, 佟小非, 等. 非酒精性脂肪性肝炎新药临床试验方案的系统评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 798-804.

（编辑：沈　盈）