

柴胡有效成分及经典名方抗代谢相关脂肪性肝病的药理与临床研究进展

王威宇^{1,2}, 王玉昆^{1,2}, 陈一笑^{1,2}, 秦雪梅^{1,2}, 高晓霞^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: 柴胡来源于伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* 或狭叶柴胡 *B. scorzonifolium* 的干燥根, 其化学成分主要包括柴胡皂苷类、黄酮类、多糖类以及挥发油类等, 主要有保肝、调血脂、抗炎等功效。在中医临床中, 柴胡常作为君药, 应用于治疗各种肝脏疾病的中医组方中。经典名方半夏泻心汤、泽泻汤、温胆汤、小柴胡汤、逍遥散等已用于治疗代谢相关脂肪性肝病 (NAFLD)。对柴胡有效成分及经典名方改善 NAFLD 的临床应用、药理作用及其机制进行综述, 以期为深入研究提供理论支撑。

关键词: 柴胡; 柴胡皂苷; 代谢相关脂肪性肝病; 经典名方; 小柴胡汤; 泽泻汤; 逍遥散

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 11-2490-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.027

Progress in improving metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease with *Radix Bupleuri* and its related prescriptions

WANG Weiyu^{1,2}, WANG Yukun^{1,2}, CHEN Yixiao^{1,2}, QIN Xuemei^{1,2}, GAO Xiaoxia^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. The Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: *Radix Bupleuri* is the dried root of the umbelliferae plant *Bupleurum chinense* DC. or *B. scorzonifolium* Willd., and its chemical composition mainly includes *Radix Bupleuri* saponins, flavonoids, polysaccharides, and volatile oils, etc. It is mainly used to protect the liver, lower blood lipids, and anti-inflammatory effects. In traditional Chinese medicine, it is often used as a monarchial drug in Chinese medicine formulas for the treatment of various liver diseases. Classical prescriptions such as Banxia Xiexin Decoction, Zexie Decoction, Wendan Decoction, Xiao Chaihu Decoction, and Xiaoyao San have been used in the treatment of metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). Therefore, the clinical application, pharmacology, and the mechanism of action of the active ingredients of *Radix Bupleuri* and classical prescriptions for the improvement of MAFLD, which have been mentioned in recent years' related researches, are reviewed, in order to provide scientific and effective theoretical support.

Key words: *Radix Bupleuri*; saikosaponin; metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD); classical prescriptions; Xiao Chaihu Decoction; Zexie Decoction; Xiaoyao San

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. scorzonifolium* Willd. 的干燥根, 归肝、胆经, 具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气的功效^[1]。柴胡含有多种化学成分, 具有多种药理作用, 其化学成分主要包含柴胡皂苷类、挥发油类、黄酮类以及多糖类等, 主要有抗炎、保肝护肝等药

理作用^[2]。经典名方是中药方剂的杰出代表, 是历代临床经验的总结, 是中医药宝库中的精华部分^[3]。具有改善代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 功效的经典名方包括半夏泻心汤、泽泻汤、温胆汤、小柴胡汤、逍遥散等。

MAFLD 与代谢紊乱密切相关, 包括中心性肥

收稿日期: 2023-04-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174099); 山西省基础应用项目面上项目 (20210302123432); 名优晋药再开发山西省重点实验室资助项目 (202104010910001); 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室资助项目 (201605D111004)

第一作者: 王威宇 (1998—), 男, 硕士研究生在读, 研究方向为中医药代谢组学。E-mail: 202224303012@email.sxu.edu.cn

*通信作者: 高晓霞, 女, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药药动学、中医药代谢组学。E-mail: gaioxiaxia@sxu.edu.cn

胖、血脂异常等。MAFLD是肝脏广泛损伤的通称,可由肝细胞损伤、炎症过程和纤维化引起^[4]。中药中的活性化合物或中药复方以副作用小等优点在MAFLD等肝脏疾病中应用广泛^[5],以“整体概念”和“分化治疗”表现出对MAFLD复杂代谢性疾病的疗效优势^[6]。柴胡有效成分和经典名方通过调节脂质代谢、抗炎、保肝护肝、调血脂、改善胰岛素抵抗等药理作用,从而改善MAFLD,如小柴胡汤能够减少脂肪堆积,调血脂,从而改善MAFLD^[7]。因此,综述近年来柴胡有效成分及经典名方在改善MAFLD中的临床研究和药理作用研究进展,以期为中医药治疗MAFLD以及新药研发提供参考。

1 柴胡有效成分改善MAFLD药理作用及机制

现代研究表明,柴胡发挥改善MAFLD作用可能与其主要药效活性成分皂苷、多糖、黄酮类相关。

1.1 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(IR)不仅能够阻碍胰岛素对脂肪的代谢,增加机体脂肪量,而且会导致高胰岛素血症,使血液游离脂肪酸(FFA)增多,脂蛋白合成减少,堆积于肝脏,形成MAFLD^[8-9]。顾雪香等^[10]采用高脂饲料喂养大鼠8周,建立MAFLD模型,柴胡皂苷A组ig给予5 mg·kg⁻¹柴胡皂苷A,柴胡皂苷A联合GW6471组在此基础上ip 3.5 mg·kg⁻¹GW6471,空白对照组和MAFLD组大鼠ig等体积生理盐水,每天1次,连续干预14 d。结果表明与对照组比较,MAFLD组的空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著升高,而柴胡皂苷A组和柴胡皂苷A联合GW6471组均能改善FBG、FINS、HOMA-IR水平,同时降低三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、肝指数等指标,但柴胡皂苷A组的效果更佳,提示柴胡皂苷A可有效改善MAFLD大鼠胰岛素抵抗,减少肝组织脂质堆积。

刘晓春等^[11]以连续饲喂高脂饲料法构建MAFLD小鼠模型,实验组ig予以5 mg·kg⁻¹柴胡皂苷A,对照组和模型组均ig予以等量0.9%NaCl,每天1次,连续14 d。结果显示与对照组比较,模型组空腹胰岛素(INS),2 h INS、HOMA-IR、FPG、TG、TC、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)等均明显升高,实验组上述指标均较模型组明显降低。表明柴胡皂苷A能改善IR脂诱导的MAFLD小鼠的影响。

1.2 调节脂质代谢

Li等^[12]利用高脂高糖饲料(HFSW)喂养小鼠建模,在HFSW喂养4周后,ig给予柴胡皂苷A(5、10、

20 mg·kg⁻¹)或柴胡皂苷D(5、10、20 mg·kg⁻¹),每天1次,共持续8周。结果表明柴胡皂苷A和柴胡皂苷D均能降低模型鼠的TG,且呈剂量相关地抑制HFSW引起的脂质(FA)积累和脂肪变性。同时柴胡皂苷A和柴胡皂苷D通过广泛调控转录因子相关基因表达,阻止甘油脂积累,抑制FA生物合成,促进FA降解,进而恢复肝脂稳态,改善MAFLD。

2 经典名方改善MAFLD的临床及药理研究

经典名方半夏泻心汤、泽泻汤、温胆汤、小柴胡汤、逍遥散应用于MAFLD的临床治疗,取得良好的疗效。

2.1 临床研究

2.1.1 半夏泻心汤 半夏泻心汤始载于《伤寒杂病论》,具有调和肝脾等功效,被历代医家广泛运用^[13]。张永敏等^[14]将64例MAFLD患者随机分为对照组和观察组(各32例),对照组sc利拉鲁肽,于早餐前空腹用药,初始剂量每天0.6 mg,连续用药4周以后,逐渐将药物调整为每天1.2 mg。观察组给予利拉鲁肽联合半夏泻心汤,药材以水煎煮,1天1剂,早晚2次服药。两组患者均连续用药4周。结果显示治疗4周后,观察组患者的肝功能以及血糖水平均明显低于对照组,其TC和LDL-C均亦明显较对照组低,HDL-C则明显高于对照组。张征波^[15]选取66例MAFLD合并糖尿病患者,分为对照组和观察组(各33例),对照组sc利拉鲁肽,于早餐前空腹用药;观察组加用半夏泻心汤,每天1次,早晚口服。治疗3个月后,观察组胃脘胀满、食欲不振、肋肋隐痛、身重困倦等中医证候积分均低于对照组,血糖、肝功能指标均低于对照组。表明半夏泻心汤治疗患者的临床效果十分显著,且能够有效改善患者血糖和肝功能指标。

2.1.2 泽泻汤 泽泻汤源于《金匱要略》,由泽泻与白术两味药组成,广泛应用于临床中^[16]。杨厚群^[17]将78例MAFLD患者分为对照组和观察组(各39例),对照组患者po给与非诺贝特片,每次0.1 g,每天3次;观察组在对照组基础上加用泽泻汤治疗,水煎,去渣取汁400 mL,每天1剂,每日2次,早晚各服用1次。结果显示在治疗3个月后,两组治疗后TC、TG、LDL-C水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组的低于对照组($P<0.05$),表明泽泻汤联合非诺贝特片治疗MAFLD中能够降低血脂水平,改善肝功能。蒋元烨等^[18]将50例MAFLD痰湿内阻证患者随机分为对照组和治疗组(各25例)。对照组给予多烯磷脂胆碱,po每次2粒,每天3次;治疗组在对

照组治疗基础上 *po* 泽泻汤, 每天1剂, 分早晚2服。结果显示, 治疗6个月后两组治疗后肝功、血脂、肝纤维化指标均有下降, 但治疗组降低程度明显优于对照组。B超检查显示, 对照组总有效率达76%, 而治疗组总有效率为92%, 临床总有效率明显高于对照组。表明泽泻汤联合用药的疗效优于单纯化学药治疗, 且在改善临床血液生化学指标方面具有优势。

2.1.3 温胆汤 温胆汤首载于《集验方》, 由半夏、茯苓、陈皮、枳实、竹茹、生姜、大枣共7味药组成^[19]。潘琳^[20]将61例MAFLD患者随机分为对照组25例和治疗组36例, 对照组 *po* 给予多烯磷脂酰胆碱胶囊, 每次2粒, 每天3次; 治疗组 *po* 给予温胆汤加减治疗, 每天1剂, 每剂煎取200 mL, 分早晚2次服用, 每次100 mL。结果显示, 治疗8周后, 对照组总有效率为60%, 而治疗组总有效率为86.1%, 且肝功能、血脂指标均得到改善。表明温胆汤加减治疗MAFLD疗效确切。孔庆旭^[21]选取90例MAFLD患者, 分为对照组和观察组(各45例), 对照组 *po* 给予多烯磷脂酰胆碱胶囊, 每次456 mg, 每天3次; 对照组在此基础上 *po* 温胆汤治疗, 用水煎至400 mL, 每次200 mL, 每天2次温服。治疗1个月后, 对照组总有效率为73.33%, 观察组总有效率为91.11%。且治疗后观察组患者血清HDL-C水平高于对照组, 血清TC、TG、LDL-C水平低于对照组, 表明温胆汤应用于MAFLD患者, 可以调节脂代谢, 提升临床治疗效果。

2.1.4 小柴胡汤 小柴胡汤是《伤寒论》中的经典方药, 后世称其为“和剂之祖”, 具有辛开苦降、补虚泻实的作用^[22]。童送文^[23]在临床中选择64例MAFLD患者进行对照治疗观察, 随机分为观察组和对照组(各32例), 观察组 *po* 予以小柴胡汤加减, 每日1剂, 每剂共煎取300 mL; 对照组予以易善复胶囊, 每日3次, 每次2粒, 两组患者共治疗4周。治疗结束后, 观察组临床总有效率达87.5%, 对照组为78.1%, 可见观察组患者临床疗效优于对照组。师会杰^[24]将167例MAFLD患者随机分为研究组和对照组, 对照组患者 *po* 水飞蓟宾胶囊105 mg, 每日3次; 研究组在对照组基础上加用小柴胡汤, 水煎后 *po*, 每次150 mL, 每日2次。结果显示, 治疗12周后, 对照组总有效率为86.75%, 研究组总有效率为97.62%, 研究组的总有效率明显优于对照组, 血清TG、TC等水平均优于对照组, 表明水飞蓟宾胶囊联合小柴胡汤比单独用药治疗MAFLD效果更好。

2.1.5 逍遥散 逍遥散出自宋代《太平惠民和剂局方》, 以柴胡为君药, 当归、白芍为臣药、茯苓、白术、炙甘草、薄荷、生姜为佐使组成, 具有疏肝健脾、行气解郁功效^[25]。黄琛等^[26]将60例MAFLD患者分为对照组和观察组(各30例), 对照组住院期间予异甘草酸镁注射液100 mg静脉滴注, 每天1次, 院外予双环醇片25 mg, *po* 每天3次。观察组在此基础上联合使用逍遥散加减。结果显示治疗3个月后, 对照组总有效率为73.33%, 观察组总有效率为83.33%。两组体质量指数及生化指标均较治疗前降低, 且观察组效果更佳。表明逍遥散联合化学药治疗, 效果更好, 在一定程度上控制MAFLD进一步发展并延缓肝脏的组织学变化。李文^[27]选取98例MAFLD患者, 分为对照组和观察组(各49例), 对照组 *po* 辛伐他汀片, 每次10 mg, 每天1次。观察组在此基础上加用逍遥散, 加水300 mL, 煎至100 mL, 每天1剂, 分2次服用。治疗6个月后, 对照组总有效率为85.71%, 观察组总有效率为97.96%; 观察组肝功及血脂情况改善效果较对照组更佳, 不良反应未较对照组增加。表明逍遥散联合辛伐他汀可明显提高MAFLD患者疗效, 改善肝功能及血脂指标, 但不增加不良反应发生率。

2.2 药理作用及机制

2.2.1 泽泻汤 王梦瑶等^[28]以高脂饲料喂养小鼠建立MAFLD模型, 泽泻汤低、中、高剂量组分别给小鼠 *ig* 1.3、2.6、5.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 洛伐他汀组给药剂量为10 mg·kg⁻¹·d⁻¹。空白组及模型组给予同等体积的0.5%CMC-Na, 均给药10周。与模型组比较, 泽泻汤组小鼠肝功能和血脂指标趋于正常水平, 肝脏的脂质堆积减少。Western blotting及免疫组化结果显示泽泻汤可体内外上调抑癌基因肝激酶B1(LKB1)、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)、磷酸化1-氨基环丙烷-1-羧酸(p-ACC)、人过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子1- α (PGC-1 α)蛋白表达水平, 表明泽泻汤能够有效改善MAFLD, 其机制可能与调控LKB1/AMPK/PGC-1 α 通路相关。张援等^[29]采用高脂饲料喂养30 d复制MAFLD大鼠模型, 泽泻汤正常剂量组按人与大鼠体表面积比换算给药等效剂量, 泽泻汤高剂量组为等效剂量的2倍剂量。对照组、模型组大鼠 *ig* 给予等体积的生理盐水, 连续给药30 d。与模型组比较, 泽泻汤组大鼠LDL-C、肝功及血脂指标显著降低, HDL-C水平显著升高, 细胞肿胀明显减轻, 脂肪空泡明显减少, 脂质沉积明显减轻, 泽泻汤高剂量

组改善效果更为明显。实时荧光定量PCR(RT-qPCR)和Western blotting实验证明泽泻汤可能通过调控NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)/胱天蛋白酶-1(Caspase-1)/Gasdermin D蛋白(GSDMD)焦亡途径来减缓大鼠MAFLD进程。

2.2.2 小柴胡汤 邱根全等^[30]以高脂饲料喂养大鼠8周建立MAFLD模型,实验第2天起,小柴胡汤组和易善复治疗组分别ig给予小柴胡汤 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和易善复 $64\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$;对照组和模型组ig给予同体积的生理盐水,每日1次。结果显示,与模型组比较,小柴胡汤组和易善复组的大鼠体质量及肝脏湿质量下降明显,血清ALT、AST、TC及TG水平均显著降低,易善复和小柴胡汤治疗组大鼠肝组织中TC和TG水平均显著降低($P<0.05$)。而小柴胡汤治疗组与易善复治疗组之间未见明显差异,证明疗效与临床上用于治疗脂肪肝的经典化学药“易善复”接近,揭示了小柴胡汤具有治疗MAFLD的作用,其作用机制可能与调节脂质代谢、改善肝功能有关。

2.2.3 逍遥散 董伯钰^[31]采用高脂乳剂代替高脂饲料喂养大鼠建立MAFLD模型,正常对照组普通进食进水+自然光照;MAFLD湿热证组ig高脂乳剂+湿热环境[每日放入人工气候箱时间12 h,不影响大鼠昼夜节律,人工气候箱设置温度为 $(35\pm 2)^{\circ}\text{C}$,湿度为90%,期间大鼠均可自由饮食与饮水];MAFLD组ig高脂乳剂;MAFLD肝郁脾虚证组ig高脂乳剂+束缚3 h+夹尾1 h。造模结束后分为正常对照组、MAFLD组、MAFLD湿热证对照组、MAFLD肝郁脾虚证对照组,MAFLD连朴饮组,MAFLD逍遥散组,MAFLD化学药组7组,给药体积均为 $1\text{ mL}\cdot 100\text{ g}^{-1}$ 。结果表明肝脏组织病理学及大鼠体表特征改变,提示大鼠中医证型模型构建成功,在脑组织代谢物中逍遥散通过植物激素的生物合成、半胱氨酸与蛋氨酸代谢、氨基苯甲酸盐降解、甲苯降解、植物次生代谢产物的生物合成代谢通路影响大鼠的代谢。肝脏病理染色表明逍遥散对模型大鼠有一定的肝脂肪病变改善作用。

3 结语

柴胡为《中国药典》收录的中药,归肝、胆经,具有和解表里、疏肝解郁等功效。柴胡具有诸多化学成分和药理作用,其化学成分主要包含柴胡皂苷类、挥发油类、黄酮类以及多糖类等,主要有抗抑郁、抗炎、免疫调节、保肝护肝等药理作用。柴胡改善MAFLD的研究报道不断增加,在药理研究方面取得了一定进展,但多为皂苷类成分,柴胡其他有

效成分改善MAFLD的药理作用有待进一步研究,并且柴胡改善MAFLD的作用机制研究还存在一定缺陷,如只涉及改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢和保肝护肝作用。但现代病理研究表明,MAFLD的发病机制与肠道菌群失调、胆汁酸代谢紊乱、线粒体功能障碍等方面息息相关,但目前有关柴胡的这些方面药理研究还罕见报道。在临床研究方面,多为柴胡类方用于治疗MAFLD患者。柴胡类方出自张仲景《伤寒论》,是以小柴胡汤为代表,柴胡为主要组成部分的“柴胡剂”方剂群。柴胡类方包括小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、大柴胡汤、柴胡加芒硝汤、柴胡桂枝汤、柴胡桂枝干姜汤、四逆散等,柴胡类方改善MAFLD的应用疗效较为显著。

经典名方作为中药复方的典型代表,在药品注册方面有了新的突破。但目前发布的经典名方目录中治疗MAFLD的种类较少,作用机制研究较少。应扩大经典名方的适应证并加强作用机制研究。经典名方与其他药物配合使用,可以显著改善症状,提高患者依从性,更好地治疗疾病。且基于目前的临床研究,经典名方的临床研究多为小样本、单一目标人群,大部分研究未进行随访跟踪调查。缺少对不同人群、年龄阶段用药的研究,特别是儿童用药安全的研究,应在后续临床研究中探讨与其他药物联合应用,并设立对照、组采用盲法,提供改善MAFLD的有效性和安全性提供更高质量的研究证据。经典名方在临床定位、药理基础和具体的作用机制研究方面仍需要更多的基础实验加以证明完善,尤其是非临床安全性研究方面的挑战。在未来药理和临床研究中,应努力完善MAFLD的认识,加强作用机制研究,以充分发挥中医药的优势,为经典名方的长远发展做足准备。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2020: 293.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 293.
- [2] 李力恒, 陈丽萍, 胡晓阳, 等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(2): 109-112.
Li L H, Chen L P, Hu X Y, et al. Research progress on chemical components and pharmacological effects of *Radix Bupleuri* [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2023, 51(2): 109-112.
- [3] 徐旭, 王玉丽, 涂正伟, 等. 经典名方药理学研究思路探讨[J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1816-1820, 1827.

- Xu X, Wang Y L, Tu Z W, et al. Discussion on the thought of pharmacology to research classical herbal formulae [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(12): 1816-1820, 1827.
- [4] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss [J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- [5] 李艳, 祝维泽, 李后开. 中药复方和活性化合物调节肠道菌群治疗非酒精性脂肪肝的研究进展 [J]. 药理学学报, 2022, 57(12): 3451-3464, 3450.
Li Y, Zhu W Z, Li H K. Research progress of traditional Chinese medicine formulas and active compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiota [J]. Acta Pharm Sin, 2022, 57(12): 3451-3464, 3450.
- [6] Dai X M, Feng J Y, Chen Y, et al. Traditional Chinese Medicine in nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 68.
- [7] 邱根全, 叶峰, 刘昶, 等. 小柴胡汤对实验大鼠非酒精性脂肪肝的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 34(3): 400-402.
Ge G Q, Ye F, Liu Y, et al. The experimental study on the effects of Xiaochaihu Soup on nonalcoholic rat fatty liver [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2013, 34(3): 400-402.
- [8] 任国亮, 李连生, 刘刚, 等. 热量限制饮食对非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗、血脂和氧化应激指标的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2): 219-222.
Ren G L, Li L S, Liu G, et al. Improvement of insulin resistance, lipid profile and oxidative stress index by calorie restriction diet in patients with nonalcoholic fatty liver diseases [J]. J Prac Hepatol, 2020, 23(2): 219-222.
- [9] Cetin E G, Demir N, Sen I. The Relationship between Insulin Resistance and Liver Damage in non-alcoholic Fatty Liver Patients [J]. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2020, 54(4): 411-415.
- [10] 顾雪香, 李祥玉, 单勤星. 柴胡皂苷 A 通过影响 PPAR α 信号通路对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脂肪变的保护作用 [J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 807-810.
Gu X X, Li X Y, Shan Q X. Protective effect of saikosaponin A on hepatic steatosis in rats with non-alcoholic fatty liver disease by affecting PPAR α signaling pathway [J]. J Pract Hepatol, 2021, 24(6): 807-810.
- [11] 刘晓春, 吴佳健, 张微, 等. 柴胡皂苷 A 改善胰岛素抵抗对高脂诱导非酒精性脂肪肝小鼠的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 772-774.
Liu X C, Wu J J, Zhang W, et al. Effect of saikosaponin A on insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease mice induced by high fat [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(7): 772-774.
- [12] Li X J Y, Ge J D, Li Y J, et al. Integrative lipidomic and transcriptomic study unravels the therapeutic effects of saikosaponins A and D on non-alcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3527-3541.
- [13] 彭林佳, 刁建新, 王琳琳. 半夏泻心汤药理作用研究进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 37-39, 45.
Peng L J, Diao J X, Wang L L. Research progress on pharmacological effect of Banxia Xiexin Decoction [J]. China Med Herald, 2019, 16(36): 37-39, 45.
- [14] 张永敏, 郑国军, 张菊红. 半夏泻心汤治疗糖尿病性非酒精性脂肪肝的临床研究 [J]. 心理月刊, 2019, 14(3): 165.
Zhang Y M, Zheng G J, Zhang J H. Clinical study of Banxia Xiexin Decoction treating diabetic nonalcoholic fatty liver [J]. Psychologies, 2019, 14(3): 165.
- [15] 张征波. 分析半夏泻心汤治疗非酒精性脂肪肝合并糖尿病的临床效果 [J]. 尿病新世界, 2020, 23(21): 89-91.
Zhang Z B. Analysis of the clinical effects of Banxia Xiexin Decoction in the treatment of non-alcoholic fatty liver with diabetes [J]. Diabet New World, 2020, 23(21): 89-91.
- [16] 李莎莎, 钟利群, 夏梦幻. 泽泻汤的相关研究概况 [J]. 现代中医临床, 2017, 24(4): 56-60.
Li S S, Zhong L Q, Xia M H. Overview of Zexie Decoction [J]. Mod Chin Clin Med, 2017, 24(4): 56-60.
- [17] 杨厚群. 泽泻汤联合非诺贝特片治疗非酒精性脂肪肝临床分析 [J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(7): 1205-1206.
Yang H Q. Clinical analysis of Zexie Decoction combined with fenofibrate tablet in treatment of nonalcoholic fatty liver [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2021, 37(7): 1205-1206.
- [18] 蒋元烨, 敬梦辉, 陆娟, 等. 泽泻汤联合多烯磷脂胆碱治疗非酒精性脂肪肝痰湿内阻证的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(27): 2969-2971, 2975.
Jiang Y H, Jing M H, Lu J, et al. Clinical study of Zexie Soup combined with polyene phosphatidylcholine in the treatment of non alcoholic fatty liver with phlegm dampness internal obstruction syndrome [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 27(27): 2969-2971, 2975.
- [19] 杜松, 赵凯维, 刘寨华, 等. 经典名方"温胆汤"研究进展及相关思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(12): 1764-1768.
Du S, Zhao K W, Liu Z H, et al. Research progress and related thinking of Wendan Decoction [J]. J Basic Chin Med, 2019, 25(12): 1764-1768.
- [20] 潘琳. 温胆汤加减治疗非酒精性脂肪肝疗效观察 [J].

- 临床合理用药杂志, 2013, 6(13): 92-93.
- Pan L. Observation on the curative effect of Wendan Decoction in treating nonalcoholic fatty liver [J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2013, 6(13): 92-93.
- [21] 孔庆旭. 温胆汤加减治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效及改善患者肝功能的临床研究 [J]. 湖北中医杂志, 2022, 44(12): 32-34.
- Kong Q X. Clinical study on the curative effect of Wendan Decoction in treating non-alcoholic fatty liver disease and improving liver function [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2022, 44(12): 32-34.
- [22] 万文蓉. 张仲景小柴胡汤临床运用发微 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 124-127.
- Wan W R. Clinical application of ZHANG Zhong-jing's Xiaochaihu Decoction [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(1): 124-127.
- [23] 童送文. 小柴胡汤加减治疗非酒精性脂肪肝临床疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(11): 133-134.
- Tong SW. Clinical efficacy of Xiao Chai Hu Tang with addition and subtraction in the treatment of non-alcoholic fatty liver [J]. Asia-Pacif Tradit Med, 2017, 13(11): 133-134.
- [24] 师会杰. 水飞蓟宾胶囊联合小柴胡汤治疗非酒精性脂肪肝疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(6): 692-693.
- Shi H J. Efficacy of Silymarin capsules combined with Xiao Chai Hu Tang in the treatment of non-alcoholic fatty liver [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2019, 35(6): 692-693.
- [25] 秦献魁, 李萍, 韩梅, 等. 逍遥散治疗抑郁症随机对照试验的系统评价 [J]. 中医杂志, 2010, 51(6): 500-505.
- Qin X K, Li P, Han M, et al. Systematic review of randomize controlled trials of Xiaoyao Powder in treatment of depression [J]. J Tradit Chin Med, 2010, 51(6): 500-505.
- [26] 黄琛, 石磬. 逍遥散加减治疗非酒精性脂肪肝患者的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(11): 65-66.
- Huang C, Shi Q. Observation on the clinical effect of Xiaoyao Powder in the treatment of nonalcoholic fatty liver [J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2019, 12(11): 65-66.
- [27] 李文. 逍遥散联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝临床观察 [J]. 光明中医, 2019, 34(14): 2213-2215.
- Li W. Clinical observation of Xiaoyao Powder combined with simvastatin in treatment of nonalcoholic fatty liver [J]. Guangming J Chin Med, 2019, 34(14): 2213-2215.
- [28] 王梦瑶, 高改, 李二稳, 等. 基于 LKB1/AMPK/PGC-1 α 的泽泻汤改善非酒精性脂肪肝作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 453-460.
- Wang M Y, Gao G, Li E W, et al. Mechanism of Zexie Decoction in improvement of nonalcoholic fatty liver disease based on LKB1/AMPK/PGC-1 α pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(2): 453-460.
- [29] 张援, 杨卓, 王群, 等. 泽泻汤通过调控 NLRP3 / Caspase-1/GSDMD 焦亡途径减缓大鼠非酒精性脂肪肝的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, doi:10.13193/j.issn.1673-7717.2023.10.019.
- Zhang Y, Yang Z, Wang Q, et al. Study on the mechanism of slowing down nonalcoholic fatty liver disease in rats by regulating the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyrosis pathway by Zexie Decoction [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, doi:10.13193/j.issn.1673-7717.2023.10.019.
- [30] 邱根全, 叶峰, 刘昶, 等. 小柴胡汤对实验大鼠非酒精性脂肪肝的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 34(3): 400-402.
- Ge G Q, Ye F, Liu Y, et al. The experimental study on the effects of Xiaochaihu Soup on nonalcoholic rat fatty liver [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2013, 34(3): 400-402.
- [31] 董伯钰. 经典方药干预 NAFLD 大鼠模型的代谢组学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- Dong B Y. Metabonomics study on the intervention of classical prescription on NAFLD rat model [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2021.

[责任编辑 李红珠]