

# 盐酸小檗碱联合甘草酸二铵对非酒精性脂肪性肝病 患者 Th17/Treg 细胞失衡及肠道菌群的影响

黄佩佩 胡云明 吴建胜

**摘要** 目的 探讨盐酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效以及对外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)水平失衡和肠道菌群变化的影响。**方法** 将 104 例非酒精性脂肪性肝病患者采用数字表法随机分为对照组和观察组,每组各 52 例。两组依据指南给予非药物干预措施。对照组给予甘草酸二铵肠溶胶囊,口服,3 粒/次,3 次/天。观察组在对照组治疗基础上给予盐酸小檗碱片,口服,1~3 片/次,3 次/天。两组疗程均为 12 周。比较两组肝功能指标[谷草转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、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)]、临床治疗效果、外周血 Th17 和 Treg 水平以及肠道菌群变化。**结果** 治疗 12 周后,观察组治疗后 AST、ALT、GGT 水平以及 LDL-C、TC 和 TG 低于对照组,HDL-C 高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );观察组总有效率为 94.23%,显著多于对照组(76.92%, $P < 0.05$ );观察组外周血 Th17 细胞、Treg 细胞以及 Treg/Th17 比值明显少于对照组( $P < 0.01$ );观察组的双歧杆菌、乳酸杆菌显著高于对照组,大肠杆菌明显低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论** 盐酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病可促进患者肝功能和血脂水平的改善,提高治疗效果。

**关键词** 盐酸小檗碱片 甘草酸二铵肠溶胶囊 非酒精性脂肪性肝病 肠道菌群

中图分类号 R575

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.032

**Efficacy of Berberine Hydrochloride Tablets Combined with Diammonium Glycyrrhizinate Enteric Capsules in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and its Effect on Levels of Th17 and Treg.** Huang Peipei, Hu Yunming, Wu Jiansheng. Department of Gastroenterology Leqing Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Zhejiang 325600, China

**Abstract Objective** To investigate the efficacy of Berberine hydrochloride tablets combined with diammonium glycyrrhizinate enteric capsules in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and its effect on levels of helper T cells 17(Th17) and regulatory T cells(Treg) and intestinal flora changes. **Methods** One hundred four non-alcoholic fatty liver disease patients were divided into the control group and the observation group with 52 cases in each group. Both groups were treated with non-medication referring to the Guideline. Cases in the control group were orally given with diammonium glycyrrhizinate enteric capsules(3 grains/time and tid). On the basis of control group, the observation group was orally treated with Silybin capsule(4 grains/time and tid) and Berberine hydrochloride tablet(1-3 tablets/time and tid). The course was for 12 weeks in two groups. Liver function[glutamate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), glutamate transpeptidase(GGT)], blood lipid level[total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high-density lipoprotein(HDL-C), low-density lipoprotein(LDL-C)], the efficacy, Th17 and Treg in the peripheral blood, and intestinal flora changes were compared between two groups after 12 weeks' treatment. **Results** After 12 weeks' treatment, levels of AST, ALT, GGT, LDL-C, TC, TG in the observation group were lower, while HDL-C was higher, than the control group, and the difference was statistically significant( $P < 0.01$ ). Total efficacy in the observation group(94.23%) was higher than the control group(76.92%,  $P < 0.05$ ). Peripheral blood levels of Th17 cell, Treg cell, and Treg/Th17 ratio in the observation group were obviously lower than those in the control group( $P < 0.01$ ), and the bifidobacterium and lactobacillus in the observation group were significantly higher, while the escherichia coli was significantly lower, than that in the control group( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Berberine hydrochloride tablets combined with diammonium glycyrrhizinate enteric capsules in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease can promote the improvement of liver function and blood lipid level, increase the efficacy, and regulation of the cell imbalance of Th17/Treg ratio and improvement of the disorder of intestinal flora may be related to the above therapeutic effect.

**Key words** Berberine hydrochloride tablet; Diammonium glycyrrhizinate enteric capsules; Non-alcoholic fatty liver disease; Intestinal flora

作者单位:325600 温州医科大学附属乐清医院消化内科(黄佩佩、胡云明);325600 温州医科大学附属第一医院消化内科(吴建胜)

通讯作者:吴建胜,电子邮箱:huangaa@tom.com

非酒精性脂肪性肝病以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要病理特征,包括从单纯脂肪肝变性到非酒精性脂肪性肝炎,一些患者最终可演变为肝硬化甚至肝细胞癌<sup>[1]</sup>。据报道一般人群的非酒精性脂肪性肝病发生率为 10%~16%,而在肥胖患者中发生率高达 38%,近年来随着人们工作压力的增加,饮食、生活习惯不规律,非酒精性脂肪性肝病的发生率呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。目前临床对非酒精性脂肪性肝病尚缺乏特效治疗药物,治疗方法主要是改变患者的生活方式、减轻体质量等<sup>[3]</sup>。盐酸小檗碱片是从中药黄连根茎中提取的主要生物碱,对糖尿病、高脂血症、肥胖症等代谢综合征起到了防治效,也是一种治疗非酒精性脂肪性肝病的药物。甘草酸二铵肠溶胶囊能够促进非酒精性脂肪性肝病患者的糖脂代谢好转,有抗炎、改善胰岛素抵抗以及保护肝细胞等作用<sup>[5]</sup>。然而目前采取水飞蓟宾胶囊联合盐酸小檗碱片治疗非酒精性脂肪性肝病的研究鲜见报道。非酒精性脂肪性肝病是一种多因素作用所导致的临床病理综合征,免疫功能失衡和肠道菌群紊乱在该病的发生、发展过程中发挥了重要作用<sup>[6,7]</sup>。基于此,本研究选取温州医科大学附属乐清医院 2017 年 2 月~2018 年 8 月收治的 104 例病例作为研究对象,观察盐酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的治疗效果,并探讨其对调节性 T 细胞(Treg)/辅助性 T 细胞 17(Th17)平衡以及肠道菌群的影响。

### 对象与方法

1. 研究对象:104 例非酒精性脂肪性肝病患者来源于温州医科大学附属乐清医院 2017 年 2 月~2018 年 8 月收治病例,非酒精性脂肪性肝病诊断参照《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》拟定<sup>[8]</sup>。纳入标准:①符合非酒精性脂肪性肝病诊断标准者;②患者年龄 20~65 岁;③丙氨酸氨基转移酶(ALT)异常升高 $\geq 4$  周;④近 1 个月内未给予相关药物治疗;⑤患者自愿参加,且签署知情协议。排除标准:①饮酒史或乙醇量女性每周 $> 70$  克/周,男性 $> 140$  克/周;②伴病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、肝豆状核变性病等其他肝病;③对本研究药物过敏者;④合并心脑血管、肾脏、造血系统等严重疾病;⑤患精神疾病者。两组治疗过程中均未出现脱落病例,将 104 例患者按数字表法随机分为对照组和观察组,每组各 52 例。对照组男性 31 例,女性 21 例,年龄 44~62 岁,平均年龄 $55.17 \pm 7.12$  岁,病程 3~7 年,平均病程 $5.11 \pm 0.71$  年,体重指数 $25.15 \pm$

$3.04\text{kg}/\text{m}^2$ ;并发症:2 型糖尿病 8 例,高血压 15 例,高脂血症 19 例。观察组男性 33 例,女性 19 例,患者年龄 46~61 岁,平均年龄 $55.39 \pm 7.04$  岁,病程 2.5~7.0 年,平均病程 $5.01 \pm 0.67$  年,体重指数 $25.09 \pm 3.04\text{kg}/\text{m}^2$ ;并发症:2 型糖尿病 7 例,高血压 13 例,高脂血症 18 例。上述基本临床资料两组患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

2. 方法:(1)基础治疗:依据指南<sup>[8]</sup>给予非药物干预措施。包括对患者进行健康教育;平衡膳食,控制体重;注意休息,适当有氧运动(每周 $> 4$  次,每次 $> 30\text{min}$ )。对照组:采取甘草酸二铵肠溶胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号 H20040628),口服,3 粒/次,3 次/天。观察组:在对照组治疗基础上给予盐酸小檗碱片(南京白敬宇制药有限责任公司,批准文号 H32023081),口服 1~3 片/次,3 次/天。两组疗程均为 12 周。

3. 观察指标:(1)肝功能:采取全自动生化分析仪(AU5800,美国 Beckman Coulter 公司)测定患者的谷草转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)以及谷氨酰转肽酶(GGT),在治疗前及治疗 12 周后各测 1 次。(2)血脂:采取全自动生化分析仪(AU5800,美国 Beckman Coulter 公司)检测患者的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,在治疗前及治疗 12 周后各测 1 次。(3)两组外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)水平:清晨空腹下抽取患者的外周血 3ml 左右,常规离心后将其加入磷酸盐缓冲液洗涤,制备细胞悬液;采取流式细胞仪(FC-500 型,美国 Beckman Coulter 公司)在治疗前及治疗 12 周后测定,其中 Th17 细胞为 $\text{CD4}^+$ 白细胞介素(IL)-17<sup>+</sup>,Treg 细胞为 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{low}}\text{Treg}$ 。(4)两组肠道菌群测定:标本取样:在治疗前及治疗结束后留取患者的自然排便新鲜粪便中段 0.5g,置于样本袋存于 $-4^\circ\text{C}$ 冰箱。标准菌株 DNA 提取:取双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、肠球菌冻干粉各 0.2g,溶解于磷酸缓冲液溶液中,采用细菌 DNA 提取试剂盒提取标准菌株 DNA,采用紫外分光光度计定量,进行 10 倍稀释,采用系统软件分析循环阈值(Ct),生成标准曲线,计算标准品 PCR 片段拷贝数。样本细菌 DNA 提取、16SrDNA 定量 PCR:粪便样本融冻,取 0.2g 以磷酸盐缓冲液处理,1000r/min 离心 10min,取上清 200 $\mu\text{l}$ ,同标准菌株 DNA 提取法提取样本细菌 DNA,以标准菌株 16SrDNA V3 区为 PCR 靶基因,采

用 Primer Premier 6.0 引物设计软件设计 PCR 引物,对样本细菌 DNA 提取液施行 PCR 反应,生成样本细菌 Ct 值,计算样本拷贝数。(5)疗效评定标准<sup>[9]</sup>:根据患者的肝脏酶学改变制定。临床控制:肝脏酶学恢复正常;显效:肝脏酶学指标降低 $\geq 50\%$ ;有效:肝脏酶学指标降低 $< 50\%$ 但 $\geq 30\%$ ;无效:肝脏酶学指标降低 $< 30\%$ 。总有效率(%)=(临床控制+显效+有效)人数/各组人数。

4. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件对数

据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较分析进行 *t* 检验;计数资料以百分比(%)表示,比较分析采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组肝功能比较:治疗 12 周后,两组患者肝功能 AST、ALT、GGT 水平明显降低( $P < 0.01$ );且观察组治疗后 AST、ALT、GGT 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表 1。

表 1 两组肝功能比较( $\bar{x} \pm s, U/L$ )

组别	n	时间	AST	ALT	GGT
对照组	52	治疗前	82.85 $\pm$ 9.77	86.44 $\pm$ 9.52	95.81 $\pm$ 10.49
	52	治疗后	43.79 $\pm$ 5.71*	45.90 $\pm$ 5.69*	52.66 $\pm$ 7.04*
观察组	52	治疗前	83.03 $\pm$ 9.81	86.19 $\pm$ 9.17	95.57 $\pm$ 10.81
	52	治疗后	33.15 $\pm$ 4.09**	34.18 $\pm$ 4.33**	43.92 $\pm$ 4.90**

与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,\*\* $P < 0.01$

2. 两组 LDL - C、TC、TG、HDL - C 比较:治疗 12 周后,两组 HDL - C 明显升高,LDL - C、TC 和 TG 明显降低( $P < 0.01$ );且观察组患者治疗 12 周后 LDL

- C、TC 和 TG 少于对照组,HDL - C 高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表 2。

表 2 两组 LDL - C、TC、TG、HDL - C 比较( $\bar{x} \pm s, mmol/L$ )

组别	n	时间	TC	TG	HDL - C	LDL - C
对照组	52	治疗前	7.28 $\pm$ 0.85	3.88 $\pm$ 0.46	0.77 $\pm$ 0.11	5.56 $\pm$ 0.65
	52	治疗后	5.27 $\pm$ 0.58*	2.31 $\pm$ 0.30*	1.17 $\pm$ 0.15*	3.44 $\pm$ 0.40*
观察组	52	治疗前	7.40 $\pm$ 0.88	3.92 $\pm$ 0.48	0.72 $\pm$ 0.12	5.62 $\pm$ 0.69
	52	治疗后	4.80 $\pm$ 0.44**	1.65 $\pm$ 0.22**	1.49 $\pm$ 0.18**	2.67 $\pm$ 0.31**

与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,\*\* $P < 0.01$

3. 两组肝脏酶学疗效比较:治疗 12 周后,观察组总有效率为 94.23%,显著多于对照组(76.92%, $\chi^2 = 4.986, P < 0.05$ ),详见表 3。

表 3 两组肝脏酶学疗效比较[n(%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	52	11(21.15)	18(34.62)	11(21.52)	12(23.08)	40(76.92)
观察组	52	21(40.38)	19(36.54)	9(17.31)	3(5.77)	49(94.23)

4. 两组外周血 Th17 和 Treg 细胞水平比较:治疗 12 周后,两组患者外周血 Th17 细胞、Treg 细胞以及 Treg/Th17 比值显著减少( $P < 0.01$ );且观察组治疗 12 周后外周血 Th17 细胞、Treg 细胞以及 Treg/Th17 比值少于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表 4。

表 4 两组外周血 Th17 和 Treg 细胞水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
对照组	52	治疗前	4.44 $\pm$ 0.61	5.21 $\pm$ 0.67	0.85 $\pm$ 0.11
	52	治疗后	2.62 $\pm$ 0.34*	3.71 $\pm$ 0.41*	0.71 $\pm$ 0.09*
观察组	52	治疗前	4.34 $\pm$ 0.56	5.17 $\pm$ 0.57	0.84 $\pm$ 0.10
	52	治疗后	1.82 $\pm$ 0.22**	3.11 $\pm$ 0.34**	0.59 $\pm$ 0.07**

与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,\*\* $P < 0.01$

5. 两组肠道菌群比较:治疗 12 周后,两组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌水平显著升高,大肠杆菌明显减少( $P < 0.01$ ),且观察组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌

显著高于对照组,大肠杆菌明显低于对照组( $P < 0.01$ );两组治疗前肠球菌水平变化比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 5。

表 5 两组肠道菌群比较( $\bar{x} \pm s$ , 拷贝数/克)

组别	n	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	大肠杆菌	肠球菌
对照组	52	治疗前	6.91 ± 0.79	6.77 ± 0.75	9.20 ± 0.13	7.93 ± 0.19
	52	治疗后	8.12 ± 0.93*	7.82 ± 0.94*	8.71 ± 1.04*	7.85 ± 0.15
观察组	52	治疗前	6.85 ± 0.82	6.71 ± 0.78	9.16 ± 0.16	7.89 ± 0.22
	52	治疗后	9.44 ± 1.21*#	8.71 ± 0.99*#	7.59 ± 0.91*#	7.83 ± 0.18

与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

### 讨 论

非酒精性脂肪性肝病是临床常见慢性肝病之一,患者常合并代谢综合征,与胰岛素抵抗、肥胖、遗传易感等密切相关,但其发病机制尚待阐明。目前现代医学普遍认为“二次打击”学说是非酒精性脂肪性肝病发生、发展的主要机制之一,初次打击为脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗导致体内的肝细胞脂质沉积形成单纯性脂肪肝;第 2 次打击为多种因素诱发氧化应激、脂质过氧化损害,从而损伤肝脏以及导致肝细胞变性、坏死,形成脂肪性肝炎<sup>[10,11]</sup>。

盐酸小檗碱通过兴奋胰岛素受体 mRNA 转录以及蛋白激酶 C 依赖激活启动子增加胰岛素受体基因表达,促进胰岛素受体的生成,进而增加胰岛素的敏感度;同时也通过抑制线粒体和激活腺苷酸活化蛋白激酶,下调肝糖异生基因以及脂肪合成基因,调节异常脂质代谢,达到降血脂、血糖的作用<sup>[12,13]</sup>。甘草酸二铵肠溶胶囊为甘草酸二胺和磷脂酰胆碱的新型复合物,甘草酸二胺有较强的抗炎、保护肝细胞及改善肝功能的作用;磷脂与肝细胞膜有较高的亲和性,可维持细胞膜的流动性、保护肝细胞膜,磷脂中的胆碱对脂肪有一定的亲和力,可有效降低血清甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇<sup>[14]</sup>。甘草酸二铵与磷脂结合以后,脂溶性明显增高,生物利用度也明显增加,产生协同效应,临床可用于治疗急、慢性病毒性肝炎等所引起的肝功能异常,亦能降低非酒精性脂肪性肝病患者的转氨酶及血脂升高<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,治疗 12 周后,观察组治疗后 AST、ALT、GGT 水平以及 LDL、TC 和 TG 低于对照组,HDL-C 高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示盐酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病可促进患者肝功能和血脂水平好转。治疗 12 周后疗效统计发现,观察组总有效率为 94.23%,显著多于对照组(76.92%),说明盐

酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效更佳,值得临床借鉴。

非酒精性脂肪性肝病的“二次打击”学说认为免疫系统激活是第 2 次打击的主要参与因素之一,其中免疫微环境的改变是其重要病理特征,与免疫炎性细胞因子失衡有关<sup>[16]</sup>。Th17 细胞均为 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞亚群,其主要分泌或诱导白细胞介素、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎性细胞因子,介导炎性反应,造成肝组织损害<sup>[8]</sup>。Treg 细胞也是 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞亚群之一,可通过分泌转化生长因子- $\beta$  以及细胞直接接触,并作为抗原呈递细胞的各种免疫细胞发挥直接作用,促进肝脏发生纤维化<sup>[17]</sup>。Th17 细胞、Treg 细胞相互作用,在生理状态下保持平衡以维持机体免疫内环境的稳定。唐涛等<sup>[18]</sup> 研究发现,非酒精性脂肪性肝病患者外周血中 Th17 和 Treg 细胞在 T 淋巴细胞中的比例均显著升高并且 Th17/Treg 的比例也明显增加,与胰岛素抵抗存在一定的相互作用,参与了非酒精性脂肪性肝病的发生、发展过程。本研究观察组外周血 Th17 细胞、Treg 细胞以及 Treg/Th17 比值明显少于对照组,提示盐酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊可能通过调节 Th17/Treg 细胞对非酒精性脂肪性肝病起到一定治疗作用。

肠道与肝脏在结构与功能上存在解剖学、病理生理联系,肠道菌群的紊乱是非酒精性脂肪性肝病的病理机制之一。肠道有害细菌过多及益生菌减少,引起有害代谢物质产生过多,并进入肝脏导致肝脏炎症反应、氧化应激等,形成肝脂肪变性和纤维化;肝脏疾病患者的肠道菌群营养底物、胆汁分泌以及肠道内胆盐不足,门静脉回流受阻,导致胃肠道淤血内积,肝脏分泌大量炎性因子,加重肠道菌群失衡<sup>[19]</sup>。易艳容等<sup>[20]</sup> 研究显示,非酒精性脂肪性肝病患者的肠道有益菌双歧杆菌及乳杆菌数量显减少,有害菌肠杆菌和肠葡萄球菌数量明显增加,使肠源性内毒素增多,引

起炎性介质的释放,进一步损害肝细胞。本研究结果显示,观察组的双歧杆菌、乳酸杆菌显著高于对照组,大肠杆菌明显低于对照组。朱超霞等<sup>[21]</sup>研究发现,小檗碱可能通过改善肠道菌群的结构和减轻高脂饮食所致肠道黏膜损伤,对高脂饮食所诱导的非酒精性脂肪性肝病发挥治疗作用。提示盐酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊通过调节肠道菌群紊乱可能是其治疗非酒精性脂肪性肝病的有效途径之一。

综上所述,盐酸小檗碱片联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病可促进患者肝功能和血脂水平的改善,提高疗效,调节 Th17/Treg 细胞失衡和改善肠道菌群紊乱可能与上述治疗效果有关。

参考文献

- 1 于文畅,鲍晓蕾. 肠道益生菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗老年非酒精性脂肪性肝病疗效[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9): 2195 - 2197
- 2 黄振,宋双临,谭克平,等. 穴位埋线治疗肝郁脾虚型非酒精性脂肪性肝病:随机对照研究[J]. 中国针灸, 2016, 36(2): 119 - 123
- 3 郁强,张声生,周滔,等. 调肝理脾方治疗非酒精性脂肪性肝病肝郁脾虚证的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 401 - 405
- 4 续畅,刘学龙,倪建腾,等. 盐酸小檗碱片治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2015, 26(30): 4232 - 4235
- 5 陈婷,叶晓光. 常用非酒精性脂肪性肝病药物治疗方案的药物经济学评价[J]. 肝脏, 2017, 2222(9): 794 - 799
- 6 Swiderska M, Jaroszewicz J, Stawicka A, et al. The interplay between Th17 and T - regulatory responses as well as adipokines in the progression of non - alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Exp Hepatol, 2017, 3(3): 127 - 134
- 7 Halmos T, Suba I. Non - alcoholic fatty liver disease, as a component of the metabolic syndrome, and its causal correlations with other extrahepatic diseases[J]. Orv Hetil, 2017, 158(52): 2051 - 2061
- 8 中华医学会肝病学会分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

- 9 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 155 - 158
- 10 董妹,刘平,孙明瑜. 非酒精性脂肪肝发病机制——“二次打击”学说研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(7): 551 - 555
- 11 Heeba GH, Morsy MA. Fucoidan ameliorates steatohepatitis and insulin resistance by suppressing oxidative stress and inflammatory cytokines in experimental non - alcoholic fatty liver disease[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 40(3): 907 - 914
- 12 Zhao L, Cang Z, Sun H, et al. Berberine improves gluconeogenesis and lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J]. BMC Endocr Disord, 2017, 17(1): 13
- 13 Zhu X, Bian H, Gao X. The potential mechanisms of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Molecules, 2016, 21(10): 1336
- 14 霍晴. 甘草酸二铵肠溶胶囊治疗脂肪性肝病疗效 Meta 分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 371 - 374
- 15 方媛,刘欣,史海涛,等. 甘草酸二铵脂质配位体对非酒精性脂肪性肝病糖脂代谢的影响[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(8): 783 - 787
- 16 姚贺之,孙明月,柴露露,等. 基于网络药理学研究舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2389 - 2393
- 17 金鹏,许尊贵,杨莉,等. 乌丹降脂胶囊对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Treg 细胞的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(5): 286 - 288
- 18 唐涛,蔡旭华,李伟平,等. HIF - 1 $\alpha$ 、Treg 和 Th17 在非酒精性脂肪性肝病患者外周血中的表达及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2017, 15(10): 1672 - 1674, 1820
- 19 刘嘉琪,周少明. 非酒精性脂肪性肝病肠道菌群的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2453 - 2456
- 20 易艳容,曾亚,何佳,等. 非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化及双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群、肝功能、血脂及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2016, 8(3): 87 - 92
- 21 朱超霞,仓桢,加孜热亚·再依拿提,等. 盐酸小檗碱对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠肠道菌群的影响[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2015, 35(4): 483 - 488

(收稿日期:2019 - 03 - 12)

(修回日期:2019 - 04 - 16)

(上接第 13 页)

- 12 崔洪臣. 氧化应激与糖尿病肾病[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(1): 65 - 66
- 13 Shahzad K, Gadi I, Nazir S, et al. Activated protein C reverses epigenetically sustained p66 Shc expression in plaque - associated macrophages in diabetes[J]. Commun Biol, 2018, 1(1): 104 - 121
- 14 Swan EJ, Maxwell AP, Mcknight AJ. Distinct methylation patterns in genes that affect mitochondrial function are associated with kidney disease in blood - derived DNA from individuals with type 1 diabetes[J]. Diabetic Med, 2015, 32(8): 1110 - 1115
- 15 Lu Z, Na L, Feng W. Epigenetic regulations in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 7805058
- 16 Ko YA, Mohtat D, Suzuki M, et al. Cytosine methylation changes in enhancer regions of core pro - fibrotic genes characterize kidney fibrosis development[J]. Genome Biol, 2013, 14(10): 108 - 121
- 17 Lópezhernández FJ, Lópeznova JM. Role of TGF -  $\beta$  in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects

[J]. Cell Tissue Res, 2016, 347(1): 141 - 154

- 18 张倩,杨丽铃,吴琼,等. 糖尿病肾病患者 TGFB1 基因表达调控区甲基化水平变化[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(2): 99 - 105
- 19 冯诗雅. 基质金属蛋白酶 - 9 基因启动子区甲基化与糖尿病肾病关系的研究[D]. 遵义:遵义医学院, 2016
- 20 Tréguet DA, Groop PH, McGinn S, et al. G/T substitution in intron 1 of the UNC13B gene is associated with increased risk of nephropathy in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(10): 2843 - 2850
- 21 Gondaliya P, Dasare A, Srivastava A, et al. Correction: miR29b regulates aberrant methylation in In - Vitro diabetic nephropathy model of renal proximal tubular cells[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0211591
- 22 Cao J L, Zhang L, Li J, et al. Up - regulation of miR - 98 and unraveling regulatory mechanisms in gestational diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2016, 30(6): 32268

(收稿日期:2019 - 03 - 05)

(修回日期:2019 - 04 - 15)