

降脂理肝汤对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠血常规的影响

程华初¹,程婉红¹,王芳婷¹,唐聪聪¹,王一飞¹,尹抗抗¹,唐 标¹,徐 琦²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南省中医药研究院,湖南 长沙,410006)

[摘要] 目的:观察降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝(NAFLD)大鼠血常规的影响,探讨降脂理肝汤对NAFLD的作用机制。方法:将SD大鼠随机分为正常组、模型组和降脂理肝汤组,通过高脂饮食诱导NAFLD大鼠模型,分别灌胃给予0.9%氯化钠注射液、降脂理肝超微汤剂,干预18周后取材,腹主动脉采血,用CA-500血液自动分析仪测定大鼠血常规数据。结果:模型组大鼠的红细胞压积、平均红细胞体积、红细胞体积分布宽度、血红蛋白、平均血红蛋白量、血小板数、白细胞数、单核细胞总数和淋巴细胞总数与正常组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);降脂理肝汤组大鼠红细胞体积分布宽度、血红蛋白、血小板数、白细胞数和单核细胞总数与模型组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与正常组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);提示已恢复正常水平,说明治疗有效。结论:降脂理肝汤对NAFLD大鼠的红细胞、血小板和白细胞的各项指标均有一定恢复作用,具有改善贫血、减少血小板凝集、降低血液黏稠度和脂质沉积、减少肝脏炎症反应的作用。

[关键词] NAFLD;大鼠;降脂理肝汤;血常规;实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.10.072

Effect of Jiangzhi Ligan decoction on routine blood test results in rats with nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet

CHENG Hua-chu¹, CHENG Wan-hong¹, WANG Fang-ting¹,

TANG Cong-cong¹, WANG Yi-fei¹, YIN Kang-kang¹, TANG Biao¹, XU Qi²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

Abstract: Objective: To investigate the effect of Jiangzhi Ligan decoction on routine blood test results in rats with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) induced by high-fat diet and the mechanism of action of Jiangzhi Ligan decoction on NAFLD. Methods: Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal group, model group, and Jiangzhi Ligan decoction group. High-fat diet was given to rats to establish a rat model of NAFLD. The rats were given 0.9% sodium chloride injection or ultrafine Jiangzhi Ligan decoction by gavage. Related samples were collected after 18 weeks of intervention. Blood samples were collected from the abdominal aorta and the CA-500 automatic blood analyzer was used to obtain routine blood test results. Results: There were significant differences between the model group and the normal group in hematocrit, mean corpuscular volume, red blood cell volume distribution width, hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin, platelet count, leukocyte count, total monocyte count, and total lymphocyte count ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were significant differences between the Jiangzhi Ligan decoction group and the model group in red blood cell volume distribution width, hemoglobin, platelet count, leukocyte count, and total monocyte count ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while there were no significant differences between the Jiangzhi Ligan decoction group and the normal group ($P > 0.05$), suggesting that these indices had returned to normal and the treatment was effective. Conclusion: Jiangzhi Ligan decoction helps with the recovery of the indices of

基金项目:湖南省中医药科研计划项目(编号:201664,201844);湖南省卫计委科研计划项目(编号:C2017028);湖南省大学生研究性学习与创新性实验计划项目(湘教办通[2017]116号,序号311)

第一作者:程华初,男,2015级博士研究生,研究方向:中医治则与治法

通讯作者:唐标,男,副教授,研究方向:中药药理,E-mail:njtangbiao@126.com

徐琦,女,医学硕士,助理研究员,研究方向:中医治则与治法,E-mail:332576547@qq.com

red blood cell,platelet,and leukocyte in NAFLD rats and can improve anemia,alleviate platelet aggregation,reduce blood viscosity and lipid deposition,and relieve liver inflammation.

Key words:nonalcoholic fatty liver disease;rat;Jiangzhi Ligan decoction;routine blood test;experimental study

非酒精性脂肪肝(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是排除酒精因素和其他明确肝损伤因素所导致的一组临床代谢综合征。NAFLD 可发展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化,甚至是肝癌,被认为与胰岛素抵抗相关的肥胖病、Ⅱ型糖尿病、高血压病、高脂血症等代谢紊乱疾病相关^[1-2]。非酒精性脂肪肝属中医学“胁痛”“痰浊”“痞满”“肥气”“积聚”等范畴,其发病机制为本虚标实,肝脾亏虚,痰湿内阻。降脂理肝汤由泽泻、决明子、丹参、郁金、海藻、荷叶组成,有化痰活血、降脂理肝的功效^[3]。近年来临床研究表明,降脂理肝汤加减治疗 NAFLD 能有效改善肝功能和临床症状,值得临床推广应用^[4-6]。

笔者前期研究发现降脂理肝汤能明显改善 NAFLD 大鼠肝脏病理指标、增加脂联素含量,改善肝脏病理损伤,减轻炎症反应^[7-8]。为进一步明确降脂理肝汤对 NAFLD 的干预机制,本研究对 NAFLD 模型大鼠血常规进行了检测分析,为临床应用提供依据。

1 实验材料

1.1 动物 SPF 级 SD 雄性大鼠(具备动物合格证号)44 只,体质量(130±10)g。

1.2 饲料 高脂饲料配方^[9]:脂肪 10%、胆固醇 2%、胆盐 0.5%、蛋黄粉 5%、标准大鼠饲料 82.5%。由湖南中医药大学动物实验中心提供。

1.3 药物 降脂理肝汤方:泽泻 10g,决明子 30g,丹参 10g,郁金 10g,海藻 15g,荷叶 6g。将单味中药超微粉碎,按上述配比加入适量开水,搅拌,冷却后低速离心取上清液,制成超微汤剂,4℃保存备用。

1.4 主要仪器 CA-500 血液自动分析仪。

2 实验方法

2.1 动物分组与造模 参照前期研究^[7-8],将 44 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周后随机分为正常组 16 只,模型对照组 28 只。正常组以标准饲料喂养,模型对照组以高脂饲料喂养,连续 12 周,均自由饮水。12 周后随机抽取 2 组大鼠各 4 只,取肝脏病理检查证实造模成功。从第 13 周起将模型对照组 24 只大鼠随机等分为模型组和降脂理肝汤组。

2.2 给药方法 正常组和模型组以 0.9%氯化钠注射液灌胃,降脂理肝汤组以降脂理肝超微汤剂灌胃,均 1 次/d。连续 6 周,每周称重 1 次,按体质量调整给药量。(灌胃剂量参照陈奇主编的《中药药理实验方法学》,依实验动物与人体表面积比计算)

2.3 采血方法 实验前禁食 12h,禁水 1h,腹主动脉采血 2~3mL,注入 EDTA-K2 抗凝管中,混匀后,2h 内送检,4h 内完成检测。

2.4 统计学方法 用 IBM SPSS Statistics 21. Ink 软件处理

数据,各分组所得计量数据采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠红细胞的影响 模型组较正常组红细胞压积降低,平均红细胞体积降低,红细胞体积分布宽度升高,差异均有统计学意义;红细胞数目 2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$, $P = 0.577$)。经降脂理肝汤治疗后,降脂理肝汤组大鼠红细胞压积和平均红细胞体积数据仍然下降,可能与药物灵敏度不够以及滞后性有关;红细胞体积分布宽度降低,与模型组相比,差异有统计学意义,与正常组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$, $P = 0.110$)。(见表 1)

表 1 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠红细胞的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	红细胞数目 ($\times 10^{12}/L$)	红细胞压积 (%)	平均红细胞体积 volume(fL)	红细胞体积分布宽度 (%)
正常组	12	8.41±0.18	46.34±1.09	54.20±1.78	29.64±1.22
模型组	12	8.56±0.13	43.80±2.13 ^a	51.18±2.47 ^a	31.16±0.62 ^a
降脂理肝汤组	12	8.42±0.08	41.56±1.42	50.28±2.33	28.52±0.99 ^b

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$ 。

3.2 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血红蛋白的影响 模型组大鼠血红蛋白、平均血红蛋白量均较正常组降低,差异有统计学意义,而平均血红蛋白浓度与正常组相比无显著差异($P > 0.05$, $P = 0.633$)。经降脂理肝汤治疗后,降脂理肝汤组大鼠血红蛋白升高,与模型组比较,差异有统计学意义,与正常组相比无显著差异($P > 0.05$, $P = 0.489$)。(见表 2)

表 2 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血红蛋白的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血红蛋白 (g/L)	平均血红蛋白量 (pg)	平均血红蛋白浓度 (g/L)
正常组	12	144.40±7.92	17.18±0.38	317.00±5.10
模型组	12	134.33±3.32 ^a	16.30±0.87 ^b	319.00±9.55
降脂理肝汤组	12	142.25±3.94 ^c	16.24±0.36	318.93±8.66

注:与正常组相比,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与模型组相比,^c $P < 0.05$ 。

3.3 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血小板的影响 模型组大鼠血小板计数(PLT)显著降低,与正常组比较,差异有统计学意义,而大型血小板比率和血小板容积比与正常组差异无统计学意义($P > 0.05$, $P = 0.75$ 和 $P = 0.27$)。经降脂理肝汤治疗后,降脂理肝汤组大鼠 PLT 显著升高,与模型组比较差异有统计学意义,与正常组比较差异无统计学意义($P > 0.05$, $P = 0.177$)。(见表 3)

表 3 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠血小板的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血小板($\times 10^9/L$)	大型血小板比率(%)	血小板容积比(%)
正常组	12	1092.67 $\pm$ 45.83	6.94 $\pm$ 0.46	0.63 $\pm$ 0.02
模型组	12	814.83 $\pm$ 41.20 ^a	7.06 $\pm$ 0.33	0.55 $\pm$ 0.02
降脂理肝汤组	12	1001.40 $\pm$ 43.63 ^b	6.73 $\pm$ 0.25	0.67 $\pm$ 0.03

注:与正常组相比,^a $P < 0.01$;与模型组相比,^b $P < 0.01$ 。

3.4 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠白细胞的影响

模型组大鼠白细胞计数、单核细胞总数和淋巴细胞总数均增高,与正常组差异均有统计学意义。单核细胞百分比和淋巴细胞百分比也有一定程度的增高,但与正常组差异无统计学意义($P > 0.05$, $P = 0.242$ 和 $P = 0.400$)。经降脂理肝汤治疗后,降脂理肝汤组大鼠白细胞计数和单核细胞总数均有所降低,与模型组比较差异有统计学意义,与正常组相比差异无统计学意义($P > 0.05$, $P = 0.946$ 和 $P = 0.760$);淋巴细胞总数有所下降,但幅度不大,与模型组比较差异无统计学意义($P > 0.05$, $P = 0.187$)。(见表 4)

表 4 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠白细胞的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	白细胞计数($\times 10^9/L$)	单核细胞总数($\times 10^9/L$)	单核细胞百分比(%)	淋巴细胞总数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞百分比(%)
正常组	12	3.27 $\pm$ 0.59	0.18 $\pm$ 0.12	6.40 $\pm$ 0.58	2.14 $\pm$ 0.33	69.34 $\pm$ 2.52
模型组	12	5.01 $\pm$ 0.54 ^a	0.37 $\pm$ 0.63 ^a	7.48 $\pm$ 0.67	3.34 $\pm$ 0.31 ^a	72.17 $\pm$ 1.51
降脂理肝汤组	12	3.32 $\pm$ 0.27 ^b	0.16 $\pm$ 0.69 ^b	3.90 $\pm$ 0.62	2.73 $\pm$ 0.61	79.60 $\pm$ 1.66

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$ 。

4 讨 论

血常规是通过观察血液细胞形态分布及数量变化,及早发现或诊断疾病的一种指标,红细胞、白细胞及血小板的相关指标是血常规检测的核心内容。红细胞是血液中含量最多的血细胞,富含血红蛋白,其数量与形态直接影响体内外气体交换以及正常机体免疫功能。白细胞种类繁多,各类白细胞的含量及比例将直接影响机体的异物清除以及抗体产生。血小板是人体血液有形成分,与止血、伤口愈合以及维持血管内皮细胞完整性等病理生理过程密切相关。已有资料显示血常规检查有助于 NAFLD 的诊断并指导治疗^[10]。本研究旨在对血常规各项指标进行分析,探讨降脂理肝汤对 NAFLD 的作用机制。

胚胎时期主要的造血器官是肝脏,出生后虽以骨髓造血为主,但肝脏与造血仍密切相关,多种造血重要因素,如铁、叶酸和维生素等均贮藏于肝脏,以保证骨髓造血功能的正常发挥。正常的红细胞有很大的顺应性,即有很强大的改变自身形态的能力,在某些病理因素影响下,红细胞刚性增加,变形能力下降^[11]。NAFLD 大鼠肝细胞脂肪变性时,诱发肝脏纤维组织增生,使肝内血管径变窄,流经该处的红细胞因受压变形,使其流动性变小,可塑性降低,通过脾脏时被逐渐剥蚀成棘红细胞,红细胞体积分布密度(RDW)因

此而增大。同时,脂代谢异常所引起的氧化应激增加,可导致红细胞脆性增加,降低幼红细胞的成熟率,缩短红细胞寿命,导致 RDW 增高。本研究模型实验组 RDW 明显高于正常组,且差异存在统计学意义($P < 0.05$),与相关文献报道相一致^[12-13]。降脂理肝汤组大鼠 RDW 降低,与模型组之间差异存在统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与正常组相比无显著差异($P > 0.05$),说明降脂理肝汤有明显降低 RDW 和使其回复的作用。同时,模型组大鼠血红蛋白较正常组在数值上有明显降低,且存在统计学意义($P < 0.05$)。经降脂理肝汤治疗后,降脂理肝汤组大鼠血红蛋白升高,与模型组存在显著差异($P < 0.05$),与正常组相比无显著差异($P > 0.05$),说明该方对血红蛋白的回升有一定效果,可改善 NAFLD 大鼠贫血症状。

血小板是机体正常凝血机制中的关键成分,经高脂饲料造模后,大鼠血小板数量和血小板容积比降低,大型血小板比率升高,与正常组相比均存在显著差异($P < 0.05$)。模型组大鼠血小板的减少,可能与大鼠脂质沉积、血液黏稠度增高有关,血液流速降低,血小板聚集性增加,血管内皮细胞完整性破坏,易导致血栓形成,血小板消耗增多,这也就是中医血瘀证的表现^[14-15]。“血瘀”在 NAFLD 的病理发展中充当了重要角色^[16]。在某些病理情况下,会导致血小板的致聚剂增多,从而导致血栓形成,这也与血小板的减少密切相关^[17-19]。降脂理肝汤中的有效成分能抑制血小板的凝集功能并能促进骨髓造血组织中的巨核细胞生成,从而使血小板的数量增加。荷叶能化瘀止血,海藻有抗凝血的作用,郁金、丹参能降低全血黏度,抑制血小板聚集,对抗血栓形成。降脂理肝汤组大鼠血小板和血小板容积比显著升高,大型血小板比率降低,与模型组比较有显著差异($P < 0.01$),与正常组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明降脂理肝汤对 NAFLD 大鼠的血小板恢复有一定效果。因此,降脂理肝汤减轻 NAFLD 大鼠模型肝脂肪变性程度和改善肝功能、降低肝细胞脂肪沉积,可能是通过减少血小板致聚剂形成,促进血小板生成素(TPO)的生成,降低血小板聚集率,改善血管内皮细胞完整性,从而改善血流状态,促进肝脏脂质代谢来实现的。

白细胞包括中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞,是人体血液中非常重要的一类血细胞。白细胞在人体中担负许多重任,它具有吞噬异物并产生抗体、机体伤病损伤治愈、抗御病原体入侵、免疫抵抗疾病等能力。经高脂饲料造模后大鼠存在白细胞、以白介素-1 β (IL-1 β)为主的促炎性因子数量增多等表现。经降脂理肝汤治疗后大鼠白细胞、单核细胞总数、单核细胞百分比、淋巴细胞总数和淋巴细胞百分比均有所降低,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与正常组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。以上改变说明降脂理肝汤对于白细胞、单核细胞以及淋巴细胞恢复均有治疗作用,使其回复正常。有实验研究证明,降脂理肝汤可作用于肝脏的 IL-1 β 基因,抑制其基

因的选择性表达,从而减少炎症反应,起到治疗效果。

综上所述,本研究通过分析降脂理肝汤对 NAFLD 大鼠模型血常规的影响,证明了降脂理肝汤能增高细胞平均血红蛋白浓度,使红细胞体积分布宽度恢复正常,可缓解 NAFLD 大鼠的贫血症状;增加了血小板数量,减少血小板凝集,降低血液黏稠度和脂质沉积,改善肝组织的血流供应,恢复肝功能;能降低白细胞以及促炎性因子的含量,减少肝脏的炎症反应;此研究结果可为临床提供基础依据。

参考文献

- [1] White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012(10):1342-1359.
- [2] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[S]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2012, 4(7):4-10.
- [3] 吴娅妮,周佩娟,陈铁,等. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝临床疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(6):19-21.
- [4] 王亚平,杨悦亚,陈理书,等. 加味降脂理肝汤治疗痰瘀质非酒精性脂肪肝63例[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(6):23-25.
- [5] 余恒先,邵明坤,郑宜南,等. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝70例[J]. 江苏中医药, 2010, 42(9):29-30.
- [6] 刘繁荣,郭新建,李君平. 降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪性肝炎34例[J]. 陕西中医药, 2015, 36(1):8-9.
- [7] 冯梦君,谢佳楠,张怡敏,等. 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织病理的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(16):2532-2538.
- [8] 唐标,冯梦君,谢佳楠,等. 降脂理肝汤对非酒精性脂肪肝大鼠生化指标的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(18):2942-2946.
- [9] 肖新云,赵先平,唐标,等. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠血常规的影响[J]. 微生物学通报, 2015, 42(2):325-331.
- [10] Yang W, Huang H, Wang Y, et al. High red blood cell distribution

width is closely associated with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 26(2):174-178.

- [11] 李梅. 血常规检测中红细胞系统正常值及临床意义[A]. 中华医学会、中华医学会检验分会. 中华医学会第七次全国中青年检验医学学术会议论文汇编[C]. 2012:2.
- [12] 马金霞,张建富,李嘉陵,等. 平均红细胞体积和红细胞体积分布宽度临床意义的分析[J]. 南京医科大学学报, 2001, 21(2):13.
- [13] 张桂芹,关盼香. 脂肪肝患者血脂与 PLT 和红细胞粒度分布的相关性分析[J]. 中国现代药物应用杂志, 2009, 3(10):62.
- [14] 谭力学,李孝生,刘增权. 非酒精性脂肪肝患者红细胞容积分布密度变化的观察及其临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2003, 32(12):1072-1073.
- [15] 朱晓松,方涛,陈文慧,等. 膈下逐瘀汤对非酒精性脂肪肝大鼠脂质代谢和血小板活化的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(33):4-7.
- [16] 刘刚,殷惠军,陈可冀. 血小板蛋白质组学及其在血瘀证与活血化瘀中药研究中的探索应用[J]. 中国科学:生命科学, 2013, 43(8):619-625.
- [17] Peng H, He Y, Zheng G, et al. Meta-analysis of traditional herbal medicine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(4):88-95.
- [18] Jin W, Lin Z, Xin Y, et al. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterology*, 2012(12):14.
- [19] Saremi Z, Rastgoo M, Mohammadifard M, et al. Comparison of platelet number and function between nonalcoholic fatty liver disease and normal individuals [J]. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2017(22):75.

(收稿日期:2018-05-14)

中药加糖要慎重

糖实际上也是一味中药,早在汉·张仲景《伤寒杂病论》的小建中汤里,就有“饴糖”这味中药。据考,饴糖是以淀粉质的粮食谷物(糯米、小麦、玉米等)为原料,经发酵糖化而成的食品,味甘,性微温,入脾经,能够补虚乏、养脾胃。小建中汤以饴糖为君药,用来补中益气,顾护中焦脾胃。所以,从传统中医药理论来看,糖一直都是一味药,在组方配伍里加糖,不是为了调味,而是为了功效配伍。

中医在诊病用药时进行辨证论治,将疾病分寒、热、虚、实证,热病用凉药,寒病用热药。白糖性凉,可以去“火”;红糖性暖,可以祛寒。民间流传的药方中,用白糖煮茶水用以祛火;用红糖煮生姜、葱头用以祛寒、治感冒等等。

有些药物虽苦,但苦味起着一定的药理作用。苦味可以刺激消化道腺体分泌,如果嫌药味苦而加糖后饮服,这种作用就减少或消失,药效也受到了影响。例如瓜蒂散是一种苦味催吐剂,以苦味刺激舌头上的味觉神经,通过神经反射引起呕吐,如果加糖服用就有可能使药物失去药效。所以,这类药不宜加糖服用。所以加不加糖,还得考虑一下患者的病情和证型特点。因此不妨在医生开方时,询问一下能否加糖,加什么糖。(http://www.cntcm.com.cn/yskp/2018-08/31/content_49384.htm)