

他莫昔芬相关性脂肪肝的中医治疗进展

马大宝 杨国旺 唐武军

【摘要】 本文对近年来中医药防治他莫昔芬相关性脂肪肝的实验及临床研究进行总结,从病因病机及治疗两部分论述。本病直接病因为感受药毒;病机各家看法不一,分为肝郁气滞、血瘀内阻、气血不足、阴阳亏虚、脾肾不足。治法多采用疏肝理气、活血化瘀、益气养血、平补阴阳、健脾补肾。研究证明中药在抗氧化应激及脂质过氧化、改善胰岛素抵抗、调控线粒体功能、保护肝细胞结构与功能等方面拥有独特优势,具有明显的降脂保肝作用。

【关键词】 他莫昔芬; 脂肪肝; 中医治疗

【中图分类号】 R575.5 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.06.040

Progress of Chinese medicine in treatment of tamoxifen-related fatty liver MA Dabao, YANG Guowang, TANG Wujun. Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Corresponding author: TANG Wujun, E-mail: tangwujun@bjzhongyi.com

【Abstract】 This paper summarizes experimental and clinical study of Chinese medicine in prevention and treatment of tamoxifen associated fatty liver in recent years, from the angle of etiology and pathogenesis and therapy. This disease is directly caused by drug toxicity. The pathogenesis have different opinions and divide into liver *qi* stagnation, blood stasis resistance, deficiency of *qi* and blood, deficiency of *yin* and *yang*, deficiency of spleen-kidney. The treatment should be based on syndrome differentiation, and the common treatments are relief liver for smooth *qi*, blood-activating and stasis-dissolving, invigorating

基金项目:北京市科委首都市民健康项目培育(Z151100003915128)

作者单位:100010 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科[马大宝(硕士研究生)、杨国旺、唐武军]

作者简介:马大宝(1988-),女,2014级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合肿瘤方向。E-mail:18810956959@163.com

通信作者:唐武军(1966-),硕士,主任医师。研究方向:中西医结合肿瘤方向。E-mail: tangwujun@bjzhongyi.com

qi, nourishing blood, reinforcing yin and yang, strengthening spleen and tonifying kidney. Studies have shown that traditional Chinese medicine has a unique advantage in anti-oxidative stress and anti lipid peroxidation, improving insulin resistance, regulation of mitochondrial function, protecting liver cell structure and function.

【Key words】 Tamoxifen; Fatty liver; Chinese medicine treatment

1 他莫昔芬相关性脂肪肝的病因病机认识

1.1 发病概况

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一,其发病率占女性恶性肿瘤第 1 位,每年新发病例约 13 万^[1],内分泌药物治疗已成为各期乳腺癌重要的治疗手段之一,但临床常用的抗雌激素类内分泌药物他莫昔芬(tamoxifen, TAM)可导致肝脏脂肪变性诱发脂肪肝。

早在 20 世纪末国外就有学者报道乳腺癌患者服用 TAM 治疗后脂肪肝的发病率明显增高^[2],脂肪肝最早可能在服用他莫昔芬 3 个月后出现,多数在 2 年内被发现,停药后会持续约 4 年。而且不同年龄及体重患者脂肪肝的发病率均有不同,发病年龄与脂肪肝发病率呈正相关^[3]。国内研究^[4-6]亦证实服用 TAM 后脂肪肝的发生率在 46.7% ~ 66% 之间,但其机制尚不明确,可能与以下几方面有关:(1)TAM 抑制脂肪酸 β 氧化所必需酶的表达^[7],脂肪酸蓄积,导致 CYP4A1 表达亢进,线粒体受氧化应激作用引发过氧化脂质蓄积而导致线粒体功能不全引起肝细胞凋亡;(2)TAM 通过调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 及其下游靶基因的表达,增强脂肪酸合成从而诱导肝细胞脂肪变性^[8];(3)TAM 作为雌激素受体拮抗剂,可抑制雌激素受体,并降低患者的雌激素水平^[9]。雌激素过低可能引起胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[10],进一步影响脂质代谢,导致肝细胞内脂肪酸、三酰甘油蓄积,加重肝细胞的脂肪变性。实验研究^[11]亦证实 TAM 可减低肝细胞的胰岛素敏感性,诱导肝细胞发生 IR。因此,TAM 诱发的脂肪肝可能与雌激素作用的抑制及 IR 有关。目前西医治疗方面尚无标准的临床用药指南。

1.2 中医病机认识

TAM 引起的药物性脂肪肝在中医古籍中无确切的病名,但根据其临床特点,可将其归属于中医学“胁痛”“积聚”“痰证”等范畴。其直接病因为感受药毒之邪。药毒之邪侵袭机体,影响脾胃运化、肝之疏泄而发病;或因先天禀赋不足、后天七情

内伤、饮食不节、劳逸失度等导致内虚,感邪而发。病位在肝,与脾胃关系密切,涉及胆、肾等脏腑。

对于病机,各家观点不同。沈捷等^[12]结合乳腺癌及脂肪性肝病的发病特点,认为肝失疏泄、气机失调是 TAM 相关性脂肪肝的基本病机,正如王肯堂《证治准绳·卷三·胸部·乳癖乳岩》^[13]云:“若郁怒伤肝脾而结核,不痒不痛者,名曰乳岩,最难治疗。”清代蒋宝素《问斋医案》曰:“肝木乃东方生发之本,宜条达不宜抑郁,郁则生发之气不振,脏腑皆失冲和。”故应以疏肝理气、调畅气机为治疗之大法。黄梅等^[14]将中医理论与实验研究相结合,认为肝主疏泄,肝气能疏通、畅达全身气机,肝失疏泄则气机郁滞,气为血之帅,气郁则血行不畅而成瘀血,瘀血日久而发病。且研究证实肿瘤患者普遍存在局部或全身的高凝状态,即肿瘤血瘀证^[15-17],故治疗当以活血化瘀为法。袁媛等^[18]通过观察发现乳腺癌内分泌治疗合并脂肪肝患者临床表现多以“气血阴阳”亏虚为主,病机关键是气血不足、阴阳俱虚,正如《医宗必读·积聚》“积之成也,正虚不足,而后邪气踞之”,证属本虚标实,不可一味攻伐。冯佳梅等^[19]人考虑到乳腺癌患者多脾肾不足,气血阴阳失调,经过手术、放疗后再辅以内分泌治疗,则正虚更甚,肾常不足,母病及子,水不涵木,肝失所养而发病或加重病情。如《景岳全书·积聚》所言:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”故其病机关键为脾肾不足,治以健脾补肾。

2 实验研究

TAM 相关性脂肪肝的机制目前尚不明确,可能与氧化应激、过氧化脂质蓄积、IR、线粒体功能受损等相关。实验研究证明中药在抗氧化应激及脂质过氧化、改善 IR、保护线粒体结构及功能等方面具有一定作用。但实验造模相对简单,不能充分体现 TAM 相关性脂肪肝的发病规律和特点。现从抗氧化应激及脂质过氧化、改善 IR、调控线粒体功能及保护肝细胞结构等降脂保肝机制方面分别论述。

2.1 抗氧化应激及脂质过氧化

动物实验^[11]发现经 TAM 干预的肝细胞,抗氧

化物质还原性谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平明显降低,证实了细胞内存在氧化应激。而氧化应激与脂质过氧化损伤在脂肪肝的形成、发展过程中起着重要作用。一些单药或复方可通过抗氧化应激及脂质过氧化发挥降脂保肝作用。柴胡为伞形科植物柴胡和狭叶柴胡的根,味苦、辛、性微寒,归心包络、肝、三焦、胆经,性善调达肝气解郁,柴胡含有柴胡皂苷、挥发油等成分。实验研究证明柴胡皂苷具有保肝作用,并可促进 CCl_4 诱导肝损伤小鼠肝脏内脂质代谢,提高 GSH 含量,降低过氧化脂质含量以及肝脏中胆固醇和甘油三酯水平^[20-21]。葛根为豆科植物野葛的干燥根,具有解肌退热,生津透疹,升阳止泻的功效,其提取物葛根总黄酮能显著降低 CCl_4 所致大鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 含量的升高;减轻对肝细胞的病理性损害,其机制可能与清除氧自由基、抗脂质过氧化有关^[22]。黄芩素作为清热类中药黄芩的有效成分之一,可降低实验大鼠的血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 及 ALT、AST 水平,提高肝组织中 SOD 的活性,降低自由基引起的脂质过氧化作用^[23]。女贞子作为木犀科植物女贞的干燥成熟果实,其性味甘苦、凉,入肝、肾经,具有滋补肝肾、明目乌发之功效,其水提液显著降低 SOD 抑制率,具有抗氧化应激作用^[24]。周小梅等^[25]通过研究发现活血化瘀方能明显改善肝线粒体膜流动性,减轻肝脏脂质过氧化从而达到减轻肝脂变、保护肝功能的作用。董志刚等^[26]研究证明肝脂消颗粒剂 (由黄芪、淫羊藿等组成) 可减轻羟乙基自由基的生成,抑制大鼠肝细胞膜及内膜系统由多种自由基发生系统所致的肝脏脂质过氧化损伤。

2.2 增强胰岛素敏感性,改善 IR

TAM 诱发的脂肪肝可能与胰岛素敏感性下降、改善 IR 有关。研究证明一些活血、清热类中药具有增强胰岛素敏感性、改善 IR 的作用。三七是五加科植物三七的干燥根和根茎,味甘、微苦、温,归肝、胃经,可散瘀止血,消肿定痛,其主要活性成分三七总皂苷可通过改善 IR 及机体过氧化应激而起到治疗脂肪肝作用^[27]。银杏叶性味苦、涩、平,敛肺平喘、活血,主要化学成分银杏黄酮可降低血脂水平,减

轻肝脏脂肪变性,改善肝功能,其机制可能与增加胰岛素敏感性,提高抗氧化能力相关^[28]。山楂为蔷薇科山楂属植物山里红或山楂的干燥成熟果实,味酸、甘、微温,入脾、胃、肝经,有消食化积,行气散瘀、化浊降脂之功,主要化学成分为多酚类。实验研究发现山楂提取物可显著降低 TC、TG 含量、升高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)^[29],山楂叶总黄酮^[30]还能降低模型大鼠 AST、ALT 含量,改善病鼠胰岛素抵抗状态^[31],增强其胰岛素敏感性。栀子为茜草科植物栀子的干燥成熟果实,味苦寒,归心、肺、三焦经,具有泻火除烦,清热利湿,凉血解毒之功效。实验证明栀子提取物可恢复胰岛素敏感性,减少肝脏脂肪变性程度,显著降低 ALT、AST 的活性和胆碱脂酶 (cholinesterase, ChE) 水平^[32]。虎杖,味苦、平,功能祛风、利湿、破瘀、通经,虎杖苷作为虎杖的一种重要活性成分,通过改善模型大鼠体内 IR 状态,减少肝脏脂肪沉积^[33]。

2.3 调控线粒体功能,保护肝细胞结构与功能

线粒体是脂类化合物代谢和三磷酸腺苷合成的重要场所^[34],TAM 可能会损伤线粒体 DNA,并抑制线粒体 β 氧化和呼吸,导致脂肪酸氧化减少,从而发生脂肪肝^[35]。部分中药具有调控线粒体功能、保护肝细胞结构等作用。姜黄,性温,味辛、苦,功效活血行气,姜黄素为姜黄的主要成分之一。麦静愔等^[36]通过蛋白质组学技术筛选出姜黄素干预模型大鼠的差异蛋白,主要是线粒体功能相关蛋白和细胞骨架相关蛋白,提示姜黄素可能是通过干预线粒体功能和维持肝细胞正常结构来降低 ALT、AST、TC、TG 等血清学指标,发挥防治脂肪肝作用。郁金为姜科植物温郁金的干燥块根,性寒,味苦、辛,归肝、胆、心经,具有活血止痛、行气解郁、凉血、利胆退黄的功效。实验证明郁金可调整并改善血脂代谢,对¹⁴C CCl_4 代谢物与肝微粒体脂质和蛋白质共价结合具有强烈的抑制作用,具有保护肝细胞膜结构和功能完整的作用^[37-38]。洪素兰等^[39]研究发现肝舒乐片 (由柴胡、白术等药物组成) 可能通过调节三羧酸循环,促进脂肪酸的 β 氧化,增加线粒体及线粒体嵴数量来保护线粒体结构、增强线粒体能量代谢,从而有效调节脂质代谢防治脂肪肝。

3 临床研究

目前在 TAM 相关性脂肪肝的临床研究中,多是

采用活血、理气、补虚之法防治脂肪肝。虽方法不同,但从中医角度认识,同一疾病在不同的发展阶段,可以出现不同的证型,因此可采取“同病异治”的原则,不同的治法亦体现了中医辨证论治的核心思想。目前的临床研究仍相对不足,需在今后的研究中,不断创新、完善研究设计,并深入探讨其机制以指导临床。从研究目的来分,可分为预防及治疗两大类,现分别论述。

3.1 预防性临床研究

预防性临床研究体现了中医“治未病”的思想,消未起之患、治未病之疾。目前预防性的临床研究有“三七对 TAM 相关肝损伤影响的临床研究”和“疏肝理气方防治 TAM 相关性脂肪肝临床观察”两项研究。对比来看,二者疗程相同,且均取得了较好的临床效果。主要不同点主要集中在样本量、纳排标准、干预方法及观察指标 4 个方面:(1)样本量:两项研究均为小样本量研究(样本量 60 例),但后者在研究结果中详细记述了脱落失访的例数及失访原因,更加严谨客观。(2)纳排标准:二者纳排标准基本一致,但前者在纳入标准中添加了中医血瘀证的诊断,通过明确中医病证的诊断,使中医研究更加规范,突出了中医的辨证思想。(3)干预方法:两者主要不同点在于治法的差异,黄梅等^[14]认为血瘀证是疾病发生发展的核心,应治以活血化瘀,同时又考虑到病情可能虚实夹杂,一味攻伐难免伤正,故选用三七片化瘀兼补虚,祛瘀不伤正。沈捷等^[12]根据脂肪肝和乳腺癌肝郁气滞的病机特点,认为气滞是病机关键,应治以疏肝理气。结合以往的研究结果,疏肝理气类方剂具有减轻肝细胞脂肪变性及肝脏脂肪沉积作用,故选用疏肝理气方防治三苯氧胺相关性脂肪肝。(4)观察指标:肝脏超声检查及肝功能检测是二者共同的主要观察指标,除此之外,后者还纳入了对血脂的监测。通过研究验证三苯氧胺及中药对血脂的影响,进一步探索中药防治脂肪肝的机制。

3.2 治疗性临床研究

治疗性的临床研究作为一种治疗手段,疗程相对较短,在选方用药上,不同于预防性研究采用消法、活血、理气之剂,改以“补法”为基本治则,重视“气血阴阳”,扶正以抗邪。现代研究认为雌激素可归属于“阳”的范畴,TAM 抑制雌激素作用,即抑制了“阳”,阴阳平衡被打破,故在治疗 TAM 不良反应中应注意平调阴阳,改善阴阳俱虚^[40]。袁媛等^[18]

的研究重视辨证,以补中益气汤为基础方,伴潮热盗汗、五心烦热、口干咽燥、腰膝酸软、舌红少苔或无苔,脉细数等阴虚症状者加用麦冬、女贞子,伴面白无华、心悸失眠、目涩、舌淡、脉细等血虚症状者加用熟地黄、大枣,伴畏寒肢冷、精神萎靡等阳虚症状者加用肉苁蓉、干姜。研究除了药物干预外,还给予控制饮食及运动疗法,提高了患者的依从性。治疗 2 个月后,患者的症状及体征基本消失,转氨酶及血脂较前有所下降,取得了良好的临床效果。正气亏虚为恶性肿瘤主要致病原因之一,服用 TAM 的患者大多存在内虚,经过手术或放、化疗等治疗后,内虚更甚。即使是年轻女性,亦会因肾精不足而出现闭经的症状。冯佳梅等^[19]观察乳腺癌患者 90 例,其中 60 例加服以健脾益肾为治则的中药复方以改善内分泌治疗的不良反应,结果发现中药复方能显著降低内分泌治疗引起的血脂升高的发生率。

4 结语与展望

TAM 相关性脂肪肝直接病因为感受药毒,病机虽众说纷纭,但从疾病发展过程来看,前期多以肝失疏泄、气机郁滞为主,疏肝理气、调畅气机为治疗之大法。中期气机郁滞,血行不畅,脾失健运,助湿生痰,日久痰瘀互结而发病,治以活血化瘀,以消法治之。后期气血阴阳俱伤,脾虚失运,肾常不足,母病及子,而发为肝病,治以健脾益肾,平调阴阳气血。但在临床中,考虑到个人或群体的差异性,应以辨证论治为中心而治之。

目前通过中医药防治 TAM 相关性脂肪肝的研究逐渐明确了部分中药单药及复方可能存在的降脂保肝机制,并取得了良好的临床效果。但仍存在一些不足:首先,在实验研究方面,试验中造模的手段相对简单,难以完全模拟本病在人群中的发病规律和特点,且中药单药含有多种有效化学成分及各自不同的作用靶点及机制,有效化学成分是否存在剂量依赖性及最佳治疗剂量均缺乏相关研究,复方、验方存在多成分、多靶点、多环节,其具体机制研究并未有实质性突破;其次,在病因病机及临床辨证分型方面,目前尚未有统一的规范标准和相关研究;最后,在临床研究方面:缺乏大样本、高质量的临床研究。因此,在今后的实验研究方面应引进并探索先进的造模方法,使模型接近本病的发病特点,深入探讨中医药作用靶点及机制;临床研究方面应进一步深入探讨 TAM 相关性脂肪肝的病因病机,从本病

的中医发病规律出发,充分发挥中医辨证论治的特点,开展大样本、高质量的临床研究,逐步加强临床与实验研究有机结合,形成规范的中医诊疗标准,指导临床治疗,推动中医药事业更好发展。

参 考 文 献

- [1] 陈万青,张思维,曾红梅,等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤,2014,23(1):1-3.
- [2] Farre IGC. Drugs and steatohepatitis[J]. Sem in Liver Disease, 2002,22(2):185-194.
- [3] Bruno S, Veronesi U. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. [J]. Bmj, 2005, 330(330):932.
- [4] 宋涛,李辛,胡鸿涛,等. 乳腺癌术后三苯氧胺致脂肪肝 36 例分析[J]. 实用医学杂志,2010,26(13):2362-2364.
- [5] 闫永红,党欢,宋光辉,等. 乳腺癌术后他莫昔芬治疗致脂肪肝[J]. 中国新药杂志,2010,19(21):2016-2018.
- [6] 伍楚蓉,唐武兵,杨文,等. 乳腺癌患者化疗后内分泌治疗并发脂肪肝的发病因素分析[J]. 广东医学,2013,34(22):3411.
- [7] 西原利治. 药物诱发性 NASH[J]. 日本医学介绍,2007,28(4):159-161.
- [8] Zhao F, Xie P, Jiang J, et al. The effect and mechanism of tamoxifen-induced hepatocyte steatosis in vitro[J]. Int J Mol Sci,2014,15(3):4019-4030.
- [9] 赵斐,展玉涛. 他莫昔芬诱发非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 现代药物与临床,2015,30(8):1041-1045.
- [10] 桑谊荃,马向华,沈捷. 雌激素减少与腹型肥胖和胰岛素抵抗关系的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(9):1660-1662.
- [11] 赵雄,范竹萍,邱德凯,等. 他莫昔芬对肝细胞胰岛素敏感性的影响[J]. 胃肠病学,2010,15(3):139-142.
- [12] 沈婕,何胜利,孙贤俊,等. 疏肝理气方防治他莫昔芬相关性脂肪肝临床观察[J]. 上海中医药杂志,2012,46(11):36-38.
- [13] 明·王肯堂. 证治准绳·癆病[M]. 北京:中国中医药出版社,1997:1117.
- [14] 黄梅,童彩玲,李本珊. 三七对他莫昔芬相关肝损伤影响的临床研究[J]. 新中医,2011,43(3):39-41.
- [15] 陆化,刘梦梅. 恶性肿瘤与血栓形成[J]. 医学综述,2001,7(9):524.
- [16] 程艳,蔡欣,刘基巍. 恶性肿瘤与血栓形成[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(4):376-379.
- [17] 刘永惠,杨晓峰,周冬枝. 肿瘤血瘀证实质及活血化瘀治则的研究[J]. 河北中医,2002,24(4):252-253.
- [18] 袁媛,胡玉琴,吴敏慧,等. 补中益气汤在乳腺癌内分泌治疗后导致脂肪肝的临床应用[J]. 陕西中医,2015,36(8):950-952.
- [19] 冯佳梅,万华. 脾肾同治法对乳腺癌术后内分泌治疗副作用的影响[C]//中华中医药学会第十二次全国中医、中西医结合乳房病学术会议论文集,2011:6.
- [20] 谢东浩,蔡宝昌,安益强,等. 柴胡皂苷类化学成分及药理作用研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2007,23(1):63-65.
- [21] 朱兰香,刘世增,顾振纶. 柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应[J]. 中草药,2002,33(10):5-6.
- [22] 喻松仁,程绍民,周步高,等. 葛根总黄酮对大鼠慢性肝损伤的保护作用[J]. 江西中医学院学报,2010,22(1):70-72.
- [23] 彭蕾,顾振纶,薛仁宇,等. 黄芩素对大鼠高脂血症性脂肪肝的防治作用研究[J]. 中成药,2011,33(3):414-418.
- [24] 徐希娟,杨中林. 女贞子对 MPP⁺诱导的 PC12 细胞氧化应激损伤保护作用研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(11):6-8.
- [25] 周小梅,李伟雄,周大桥,等. 脂肪肝大鼠线粒体膜流动性改变及活血化瘀法防治的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2005,15(2):91-93.
- [26] 董志刚,马晓燕,宫成军,等. 肝脂消颗粒剂对脂肪肝大鼠肝微体、线粒体脂质过氧化损伤的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(3):33-34.
- [27] 张声生,吴震宇,陈剑明,等. 三七总皂苷改善高脂诱导脂肪肝大鼠模型氧化应激及胰岛素抵抗的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(1):56-60.
- [28] 唐嘉航,叶希韵,刘江,等. 银杏叶总黄酮对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢和肝功能的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版),2009,29(2):150-153.
- [29] 王春雷,芦柏震,侯桂兰. 山楂的化学成分、药理作用及临床应用[J]. 海峡药学,2010,22(3):75-78.
- [30] 王思源,徐秋阳,张文洁,等. 山楂叶提取物治疗实验性大鼠脂肪肝药效研究[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报),2011,26(12):2955-2959.
- [31] 刘江,童智,张再超,等. 山楂叶总黄酮防治大鼠胰岛素抵抗及脂肪肝的实验研究[J]. 华东师范大学学报(自然科学版),2008,6:127-132.
- [32] 傅永锦,潘竞锵,郑琳颖,等. 栀子提取物对脂肪肝大鼠增强胰岛素敏感性及其抗脂肪肝作用[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(11):878-883.
- [33] 张霖,吕志平. 虎杖苷对非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗和血清肿瘤坏死因子影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(4):1007-1008.
- [34] 孙双双,傅青春. 药物性脂肪肝[J]. 肝脏,2014,19(6):464-466.
- [35] 高倩,王战建. 药物性脂肪肝临床诊疗综述[J]. 药品评价,2013,10(1):25-29,33.
- [36] 麦静怡,平键,刘玉莉,等. 姜黄素干预非酒精性脂肪肝的差异常蛋白质组学研究[J]. 上海中医药大学学报,2012,26(5):76-80.
- [37] 郭淑睿,曹永荣,高光英. 郁金对实验性高脂血症动物血脂含量的影响[J]. 中医药研究,1998,14(3):32.
- [38] 张伟荣. 温郁金注射液对 CC14 代谢物与肝微粒体脂质和蛋白质共价结合的抑制作用研究[J]. 中医药学报,1990,(2):46.
- [39] 洪素兰,崔姗姗,张惠娟,等. 肝舒乐片对非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞线粒体能量代谢的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(2):111-113,116.
- [40] 陈绪,刘婕,卞卫和,等. 他莫昔芬治疗乳腺癌的不良反应之中医辨治[J]. 环球中医药,2016,9(4):448-450.

(收稿日期:2016-05-02)

(本文编辑:韩虹娟)