

熵聚堆法拟方对非酒精性脂肪性肝炎疗效及作用机理的实验报告*

□姬爱冬** (广州中医药大学 广州 510006)

李军祥** 余轶群 (北京中医药大学东方医院 北京 100078)

李立 (北京中医药大学 北京 100029)

摘要:目的:验证熵聚堆法所拟方剂对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的疗效及作用机理,以明确其可行性。方法:对近10年文献中治疗NASH的方剂进行熵聚堆方法处理,确立熵聚堆系列方;将SD大鼠分为正常组、熵聚堆1号方、2号方、1+2号方组、模型组、易善复组,用高脂饲料进行NASH造模,并用熵聚堆系列方及易善复治疗10周,最后检测各组肝组织脂质代谢相关因子、线粒体DNA修复酶,以及肝功能、血脂、病理等指标,并进行统计。结果:熵聚堆系列方组PPAR α 、PGC-1 α 含量均高于模型组(P<0.01),SREBP-1c、SCAP含量均低于模型组(P<0.01),熵聚堆系列方组线粒体DNA修复酶含量高于正常组(P<0.01),熵聚堆系列方可以降低肝脏酶谱,降低血脂,减少肝脂比(P<0.01),改善肝脏病理损害。结论:熵聚堆系列方对NASH具有良好的治疗效果,可以干预脂质代谢相关因子从而调节脂质代谢,提高线粒体DNA修复酶促进受损肝细胞自身修复,减轻脂肪在肝脏的沉积,因此,熵聚堆法创立方剂具有可行性。

关键词:熵聚堆 非酒精性脂肪性肝炎 脂质代谢相关因子 线粒体DNA修复酶

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.011

非酒精性脂肪性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是由非酒精性单纯性脂肪肝向非酒精性脂肪性肝硬化转化的中间环节^[1],中医药治疗NASH具有很大的优势,但个体经验的拟方方法效率低下。我们将中医与数学的方法进行交叉,采用复杂系统熵聚堆方法总结群体经验创立熵聚堆系列方剂组,对NASH大鼠进行治疗,观察其对脂质代谢相关因

子:配体激活的核受体超家族转录因子(PPAR α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1 α (PGC-1 α)、固醇调节元件结合蛋白1C亚型(SREBP-1c)、固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白(SCAP)以及线粒体DNA修复酶(以8-氧鸟嘌呤DNA糖基化酶、胸腺嘧啶乙二醇DNA糖基化酶、3-甲基腺嘌呤DNA糖基化酶为代表)的调控作用,并观察了其对肝功能、血脂及病理的影响,发现具有良好的治疗效果。现报道如下:

收稿日期:2009-12-11

修回日期:2010-03-09

* 第44批中国博士后科学基金二等资助(20080440338):保肝降脂方对NASH大鼠线粒体DNA修复酶的调控机制研究,负责人:姬爱冬。

** 联系人:姬爱冬,博士后,主要研究方向:中医肝病研究,E-mail:jaddy888@163.com;李军祥,教授,主要研究方向:中医肝病研究,E-mail:lijx970508@sohu.com。

一、材料和方法

1. 材 料

(1) 动物及实验室。

SD 大鼠,雌雄各半,体重 170~190g,购自北京中医药大学动物实验中心,合格证号: SCXR 11-00-0002。实验室:中国中医研究院基础理论研究所 SPF 级动物实验室,东直门医院内科重点实验室,北京中医药大学科技发展中心实验室。

(2) 仪器及试剂。

美国 ABI 7000 Thermal cycle PCR 仪,美国 MD1600 全自动生化分析仪,ZD-420 电热恒温水浴箱,78HW-1 恒温加热磁力搅拌器,美国 Beckman GS-15R 台式高速冷冻离心机,德国莱卡公司 UCT 型超薄切片机,Grid cell counter 图像分析软件。PPA-R α 、PGC-1 α 、SREBP-1c、SCAP 试剂盒、8-氧鸟嘌呤 DNA 糖基化酶、胸腺嘧啶乙二醇 DNA 糖基化酶、3-甲基腺嘌呤 DNA 糖基化酶试剂盒及肝功能、血脂测定试剂盒由广州达辉生物技术有限公司提供。

2. 方 法

(1) 采用熵聚堆数学方法创立实验方剂组。

我们采用了熵聚堆数学方法对数据库中治疗 NASH 的方剂进行分析,找出关联度和贡献度最大的药物组合,重新组方,然后用实验验证其疗效。

复杂系统熵聚堆法是先进的数学方法。统计学方法分两种:一是非监督自组织学习(Unsupervised learning self-organized),比如:聚类分析;二是监督学习(Supervised learning),比如:logistic 回归。我们采用非监督方法对方剂中药组成进行研究,并总结大量个体的经验,形成一个总体的概括。

方剂的研究从监督学习转到非监督学习是一大进步,方剂中药组成的数据特点是类型数据,无、轻、中、重分别用 0、1、2、3 表示,用 0、2、4、6 表示也行,用 A、B、C、D 表示也行,中药数据的分布难以估计,肯定不是高斯分布。故我们采用了复杂系统熵聚堆方法,其特点是:非监督方法,基于互信息刻画类型变量之间的相关,不但能实现聚类,还可以实现一个元素在不同的类里面出现。一个模式必须满足 3 个条件才是堆:模式中的症状个数大于 2;模式中的任意两个症状必须强相关;不存在任何一个元素 C,加入到堆中,使得(2)成立。即堆的元素个数最大。而方剂中的中药满足这一条件,因此具备

研究的可行性。

对于一个复杂系统,可以表示为矢量

$$s=(X_1, X_2, \dots, X_i, \dots, X_p)^T \quad (1)$$

其中, $X_i=(X_{ia})(i=1, 2, \dots, p, a=1, 2, \dots, q)$ 是描述系统特征的变量。令 $C_i(i=1, 2, \dots, p)$ 为 X_i 分类的集合, C_i 的第 a 个元素 $C_i=a$, 则有 $C_i=\{1, 2, \dots, a, \dots, k\}$,

$k \leq q$, 并令 $n_a \left[\sum_{a=1}^k n_a = q \right]$ 为事件 X_i 属于 C_i 第 a 类的数量, 则变量 X_i 的熵定义为

$$H(X_i) = - \sum_{a=1}^k n_a / q \log n_a / q \quad (2)$$

X_i 和 X_j 的联合熵定义为

$$H(X_i, X_j) = - \sum_a \sum_b n_{ab} / q \log n_{ab} / q \quad (3)$$

其中 n_{ab} 表示事件 X_i 属于 C_i 的第 a 类同时 X_j 属于 C_j 的第 b 类的数量。

式(2)、(3)可分别表示成

$$H(X_i) = \log q - \frac{1}{q} \sum_{a=1}^k n_a \log n_a \quad (2')$$

$$H(X_i, X_j) = \log q - \frac{1}{q} \sum_a \sum_b n_{ab} \log n_{ab} \quad (3')$$

有了上述熵的定义, 下面给出基于互信息的关联度的定义。

定义 1: 假设 $X_i \cap X_j = \phi$, 则称熵

$$\mu(X_i, X_j) = H(X_i) + H(X_j) - H(X_i, X_j) \quad (4)$$

为 X_i 和 X_j 之间的关联度。

定义 2: 假设 $X_i \cap X_j = \phi$, 则称

$$\mu(X_i, X_j) = \frac{H(X_i) + H(X_j) - H(X_i, X_j)}{H(X_j)} \quad (5)$$

为 X_i 和 X_j 之间的关联度系数。

通过计算方剂中中药之间关联度系数, 作为中药之间的关联性度量。但方剂中中药的相关有两种情况: 同时出现和不出现(正相关); 不能同时出现(负相关)。由于关联度系数只能是非负值, 无法区分变量间正相关与负相关的差别, 所以必须改进关联度系数以使得正相关和负相关能够分开。

从基于 Shannon 熵的关联度 $\mu(X_i, X_j) = H(X_i) + H(X_j) - H(X_i, X_j)$ 的定义可以看出, 两负相关的中药, 同时出现的概率为 0, 我们重新定义改进的关联度系数为, 如果两个中药同时为阳性的频率, 记作 $P_0(i, j)$, 大于某个数值 δ , 那么就保持原来的定义式不变, 如果小于 δ , 则分子增加惩罚项 $H(X_i, X_j)$, 将关联度系

数定义式改为:

$$\mu(X_i, X_j) = \frac{H(X_i) + H(X_j) - 2H(X_i, X_j)}{H(X_j)}$$

于是,改进的动态关联度系数就可以写成:

$$\Delta\mu(X_i, X_j) = \begin{cases} \frac{H(X_i) + H(X_j) - 2H(X_i, X_j)}{H(X_j)} & P_0(i, j) \geq \delta \\ \frac{H(X_i) + H(X_j) - 2H(X_i, X_j)}{H(X_j)} & P_0(i, j) < \delta \end{cases}$$

这样,两个负相关的症状之间的关联度系数就变小了,甚至可能变负。

复杂系统熵聚堆法其优点是:它是刻画复杂系统相关性的一种很好很重要的方法,而且它不需要数据的一致性;它客观地反映了数据的情况,聚出来的堆内元素的相关都特别大;算法收敛速度快,对于处理大量的数据有优势;可以把中药分在不同的堆里,这符合中医理论,而且要特别关注这些药物的特点和属性。因此,我们采用复杂系统熵聚堆法组合中药来创立方剂。

我们查阅了电子期刊检索系统(CNKI、万方数据库、维普数据库等),共检索出10年内治疗NASH的方剂132首,对其中的98味中药频数进行了统计,然后用复杂系统熵聚堆数学方法对中药关联度进行聚堆,确立了39组中药组合,根据关联度大小最终确立熵聚堆1号方(生何首乌、黄精、生黄芪,关联度0.2337,0.22977,0.12266)、熵聚堆2号方(荷叶、生山楂、决明子,关联度0.14299,0.13359,0.07711)、熵聚堆1+2号方(生何首乌、黄精、生黄芪、荷叶、生山楂、决明子)。生何首乌、黄精、生黄芪、荷叶、生山楂、决明子以6:6:3:2:4:4比例熬制煎剂,以0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制成所需浓度混悬液,灌胃使用。

(2)高脂饲料配方。

88%普通饲料+10%猪油+2%胆固醇。先将猪油加热后将胆固醇溶解放入称好的普通饲料中充分拌匀。

(3)分组、造模及给药方法。

SD大鼠120只,雌雄各半,随机分成6组,除正常组喂普通饲料外,其余各组喂高脂饲料造模,自由饮水,连续10周。造模成功后按照下边方法灌胃,连续10周:模型组:给予0.9%生理盐水2mL·d⁻¹灌胃;正常组:给予生理盐水2mL·d⁻¹灌胃;熵聚堆1号方组:给予熵聚堆1号方12.5g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃;熵聚堆2号方组:给予熵聚堆2号方8.33g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃;熵聚堆1+2号方组:给予熵聚堆1+2号方20.83g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃;易

善复(多烯磷脂酰胆碱)对照组:给予易善复13.3g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃。灌胃治疗10周后,腹主动脉取血及取肝脏组织测定各项指标。

(4)脂质代谢相关因子及线粒体修复酶的测定方法。

取肝脏组织,匀浆,按照试剂盒要求采用SYBR Green 荧光染料定量PCR法测定脂质代谢相关因子(PPAR α 、PGC-1 α 、SREBP-1c、SCAP)的含量及线粒体DNA修复酶(8-氧鸟嘌呤DNA糖基化酶、胸腺嘧啶乙二醇DNA糖基化酶、3-甲基腺嘌呤DNA糖基化酶)的含量。

(5)肝功能、血脂测定方法。

腹主动脉取血,按照试剂盒要求使用美国MD1600全自动生化分析仪测定肝功能:谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP),及血脂系列:甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)。

(6)病理分析及肝脂比测定。

取肝脏组织甲醛固定,石蜡包埋切片,HE染色,用Grid cell counter 图像分析软件测定肝脂比(脂肪颗粒所占肝脏图像面积的百分比)。

(7)统计学分析。

计量资料以平均数±标准差(Mean±SD)表示,采用单因素方差分析,应用SPSS11.0 For window 软件处理数据。

二、结果

1. 各组脂质代谢相关因子的含量(见表1~3)
2. 肝功能变化及各组血脂含量(见表4~5)
3. 肝脏病理(肝脂比)(见表6)

三、讨论

表1 各组PPAR α 、PGC-1 α 的水平(拷贝数/ μ g总RNA, $\bar{x} \pm s$)

组别	PPAR α	PGC-1 α
模型组	6.52±0.31 ^{ac}	8.44±1.06 ^{ac}
正常组	30.71±3.09 ^{bc}	29.65±2.36 ^{bc}
熵聚堆1号方治疗组	21.17±0.68 ^{abc}	26.42±6.70 ^{abc}
熵聚堆2号方治疗组	22.48±1.27 ^{abc}	24.46±3.62 ^{bc}
熵聚堆1+2号方组	25.13±1.17 ^{abc}	26.29±0.62 ^{abc}
易善复组	13.33±2.38 ^{ab}	14.68±0.31 ^{ba}

注:a与正常组相比较,P<0.01;b与模型组相比较,P<0.01;c与易善复组相比较,P<0.01。

表2 SREBP-1c、SCAP的水平(拷贝数/ μg 总RNA, $\bar{x}\pm s$)

组别	SREBP-1c	SCAP
模型组	20.27 \pm 1.36 ^{ac}	28.36 \pm 1.33 ^{ac}
正常组	7.62 \pm 0.79 ^{bc}	8.84 \pm 0.81 ^{bc}
熵聚堆1号方治疗组	16.05 \pm 0.67 ^{abc}	15.40 \pm 0.99 ^{abc}
熵聚堆2号方治疗组	15.09 \pm 0.68 ^{abc}	15.63 \pm 0.92 ^{abc}
熵聚堆1+2号方组	15.42 \pm 0.71 ^{abc}	14.46 \pm 0.91 ^{ab}
易善复组	13.04 \pm 0.82 ^{ab}	13.17 \pm 1.02 ^{ab}

注:a与正常组相比较,P<0.01;b与模型组相比较,P<0.01;c与易善复组相比较,P<0.01。

表3 线粒体DNA修复酶的水平(拷贝数/ μg 总RNA, $\bar{x}\pm s$)

组别	8-氧鸟嘌呤 DNA糖基化酶	胸腺嘧啶乙二醇 DNA糖基化酶	3-甲基腺嘌呤 DNA糖基化酶
模型组	21.40 \pm 0.49 ^{ac}	21.35 \pm 0.49 ^{ac}	21.43 \pm 0.48 ^{ac}
正常组	13.73 \pm 1.06 ^b	13.80 \pm 0.98 ^{bc}	13.44 \pm 0.84 ^b
熵聚堆1号方治疗组	28.77 \pm 2.17 ^{abc}	28.54 \pm 2.29 ^{abc}	28.90 \pm 2.25 ^{abc}
熵聚堆2号方治疗组	28.41 \pm 2.14 ^{abc}	28.21 \pm 0.92 ^{abc}	28.45 \pm 2.17 ^{abc}
熵聚堆1+2号方组	35.34 \pm 2.35 ^{abc}	35.25 \pm 2.33 ^{abc}	35.46 \pm 2.52 ^{abc}
易善复组	15.42 \pm 0.42 ^b	15.94 \pm 1.48 ^{ab}	15.40 \pm 0.42 ^b

注:a与正常组相比较,P<0.01;b与模型组相比较,P<0.01;c与易善复组相比较,P<0.01。

表4 各组肝功能变化(nmol·L⁻¹)

组别	AST	ALT	GGT	ALP
模型组	74.25 \pm 6.13 ^{ac}	66.00 \pm 6.14 ^{ac}	2.02 \pm 0.63 ^{ac}	163.62 \pm 7.24 ^{ac}
正常组	33.75 \pm 4.65 ^b	28.25 \pm 7.02 ^b	0.65 \pm 0.06 ^b	107.75 \pm 7.91 ^b
熵聚堆1号方治疗组	45.87 \pm 7.14 ^{abc}	34.75 \pm 6.08 ^b	1.33 \pm 0.71 ^{abc}	108.25 \pm 8.53 ^b
熵聚堆2号方治疗组	44.50 \pm 6.52 ^{ab}	34.00 \pm 6.02 ^b	0.95 \pm 0.07 ^{abc}	107.62 \pm 7.50 ^b
熵聚堆1+2号方组	38.87 \pm 6.17 ^b	32.87 \pm 6.15 ^b	0.87 \pm 0.06 ^{abc}	108.25 \pm 6.36 ^b
易善复组	36.62 \pm 6.47 ^b	27.62 \pm 6.09 ^b	0.67 \pm 0.05 ^b	106.25 \pm 5.23 ^b

注:a与正常组相比较,P<0.01;b与模型组相比较,P<0.01;c与易善复组相比较,P<0.01。

表5 各组血脂含量(mmol·L⁻¹)

组别	TG	TC	HDL	LDL
模型组	4.56 \pm 0.79 ^{ac}	7.14 \pm 0.43 ^{ac}	1.47 \pm 0.67 ^{ac}	0.59 \pm 0.63 ^{ac}
正常组	0.58 \pm 0.05 ^{bc}	1.26 \pm 0.47 ^{bc}	4.46 \pm 0.06 ^{bc}	3.67 \pm 0.65 ^{bc}
熵聚堆1号方治疗组	2.74 \pm 0.79 ^{abc}	2.42 \pm 0.69 ^{abc}	3.56 \pm 0.82 ^{abc}	2.25 \pm 0.65 ^{abc}
熵聚堆2号方治疗组	1.55 \pm 0.64 ^{abc}	2.55 \pm 0.70 ^{abc}	3.83 \pm 0.77 ^{abc}	1.24 \pm 0.73 ^{abc}
熵聚堆1+2号方组	1.43 \pm 0.05 ^{abc}	2.14 \pm 0.49 ^{abc}	3.86 \pm 0.73 ^{abc}	1.04 \pm 0.91 ^{abc}
易善复组	1.15 \pm 0.77 ^{ab}	1.52 \pm 0.66 ^{ab}	4.33 \pm 0.74 ^{ab}	0.77 \pm 0.56 [#]

注:a与正常组相比较,P<0.01;b与模型组相比较,P<0.01;c与易善复组相比较,P<0.01。

西医疗疗NASH以降脂保肝为主,中药治疗NASH具有良好的效果,本课题首次将复杂系统熵聚堆方法引入了方剂的创立中,以群体经验为研究对象来拟方,不再是被动继承独立个体的经验,而是主动全面、准确、系统地获取临床研究的群体经验信息,必然会具备高效率的特点,即短期内集中了大量医务工作者的群体经验,具有广泛的时间外延,地域外延和病源广泛性特点^[2]。我们对近10年文献报道的方剂进行中药的复杂系统熵聚堆数学处理,得到

关联度和贡献度最大的药物组合,然后根据动物实验来对其疗效进行验证,对其机理进行探索,这是应用交叉科学对中医方剂拟方原则的一项创新和探索。

在机理上,脂质代谢紊乱导致肝细胞内脂质过度蓄积是形成NASH的先决条件^[3],脂质代谢相关因子具有重要作用。SREBP是调控肝细胞内脂质蓄积的重要因子,尤其是SREBP-1c能控制脂肪细胞的分化和脂肪在细胞内的异位积聚作用,其不仅调节TG的合成量而且调节TG在肝细胞内的贮存量,肝脏SREBP-1c过表达在NASH的脂质代谢紊乱中起着关键作用^[4]。SCAP具有感觉胆固醇的水平和通过调控SREBPs的水解反应而导致细胞内固醇的过量合成^[5],参与了肝细胞的脂代谢及脂肪变性^[6],引发NASH。PPAR α 活化能抑制与炎症反应有关的基因转录^[7],抑制肝脏局部炎症反应,PGC-1 α 可作用于PPARs^[8],发挥强大的转录活性^[9],二者对控制NASH的发生发展是有益的。线粒体DNA自我修复并保持基因组的完整性对于NASH受损肝细胞的康复十分重要,而8-氧鸟嘌呤DNA糖基化酶、胸腺嘧啶乙二醇DNA糖基化酶、3-甲基腺嘌呤DNA糖基化酶就是线粒体DNA修复酶中具有代表性的DNA糖基化酶,可以促进受损肝细胞的自我修复^[10]。对其研究可以探索中药治疗NASH的环节和机理。

本实验证明,熵聚堆1号方、熵聚堆2号方和熵聚堆1+2号方治疗NASH

参考文献

- 1 于皆平, 沈志祥, 罗和生. 实用消化病学. 北京: 科学技术出版社, 2007:921.
- 2 赖世隆. 中西医结合临床科研方法学. 北京: 科学出版社, 2003:24-28.
- 3 Feher J, Nemeth E, Lengyel G. Is non alcoholic steatohepatitis (NASH) part of the metabolic syndrome. *Orv Hetil*, 2004, 145(29):1499-1506.
- 4 Salek L, Lutucuta S, Ballantyne CM, et al. Effects of SREBP-1 α and SCAP polymorphisms on plasma levels of lipids, severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy with fluvastatin. *J Mol Med*, 2002, 80(11):737.
- 5 GLMPL G, BURGER K, FAHRENHOLZ F. A closer look at the cholesterol sensor. *Trends in Biochemical Sciences*, 2002, 27(12):596-599.
- 6 杨林辉, 陈东风. SCAP 在培养肝细胞脂肪变性模型中的表达及意义. *重庆医学*, 2007, 36(8):683-685.
- 7 高爱滨, 肖谦. PPAR α 与非酒精性脂肪肝. *国际消化病杂志*, 2007, 27(1):18-21.
- 8 Puigserver P, Spiegelman B M. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*, 2003, 24(1):78-90.
- 9 徐雷. PPAR γ 辅助活化因子 1 α 及其在代谢调节中的作用. *科学技术与工程*, 2006, 6(23):4752-4755.
- 10 朱克军, 汪振诚, 王学敏. 线粒体 DNA 修复系统相关酶的研究进展. *遗传杂志*, 2004, 26(2):274-282.

表 6 各组肝脂比

组别	肝脂比(%)
模型组	36.22 \pm 3.8 ^{ac}
正常组	0.00 \pm 0.00 ^{bc}
熵聚堆 1 号方治疗组	5.71 \pm 0.71 ^{bc}
熵聚堆 2 号方治疗组	5.59 \pm 0.67 ^{bc}
熵聚堆 1+2 号方组	8.89 \pm 1.15 ^{abc}
易善复组	24.80 \pm 4.90 ^{ab}

注: a 与正常组相比较, $P < 0.01$; b 与模型组相比较, $P < 0.01$; c 与易善复组相比较, $P < 0.01$ 。

An Experimental Report of Therapeutic Effect and Mechanism of TCM Prescriptions Made by Entropy Partition Method for NASH

Ji Aidong¹, Li Junxiang², Yu Yiqun², Li Li³

(1. Guang Zhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. Dong Fang hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: This study aimed to determine the therapeutic effect and mechanism of TCM prescriptions made by entropy partition method for NASH, as well as its feasibility. The TCM prescriptions concerning NASH were collected by the entropy partition method from the papers published over the past 10 years, and the entropy partition serial prescriptions were consequently created. SD rats were divided into 6 groups: the normal group, the No.1 entropy partition prescription group, the No.2 entropy partition prescription group, the No.1+No.2 entropy partition prescription group, the model group and the Essentiale group. The NASH models were established by high-fat diets and treated by entropy partition serial prescriptions and Essentiale for ten weeks. Such factors as lipid metabolism, mitochondrion DNA repair enzymes in liver were tested, and liver functions, blood lipids, and pathological indicators were measured. All data were analyzed. PPAR α and PGC-1 α in the entropy partition serial prescriptions groups were higher than those in the model group (all $P < 0.01$). Mitochondrion DNA repair enzymes in the entropy partition serial prescriptions groups were higher than those in the normal group (all $P < 0.01$). Entropy partition serial prescriptions reduced hepatitis Liver enzymes, blood lipids, and the ratio of fat in liver (all $P < 0.01$), and also mitigated the pathological damages. The results show that entropy partition serial prescriptions have perfect therapeutic effects

on NASH. They can adjust factors of lipid metabolism, facilitate self-repair of liver cells by increasing mitochondrion DNA repair enzymes, and thus decrease fat deposition in liver. Thus it is feasible to make TCM prescriptions by the entropy partition method.

Keywords: Entropy partition method, Nonalcoholic steatohepatitis, Factors of lipid metabolism, Mitochondrion DNA repair enzymes, Experimental report

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立崑)