

• 基础研究 •

基于肠肝轴研究栀子苷对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响

许玲夏¹ 郭蓁莹¹ 周志佳¹ 梁惠卿² 许诗霖¹ 李新月¹ 陈雨昌¹ 焦子路¹
邵高眩¹ 赖鹏华¹ 张绍良¹ 李晓英¹ 陈少东¹

摘要 目的 观察栀子苷对非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)大鼠的影响,并基于肠肝轴探讨栀子苷防治 NASH 的作用机制。方法 将 35 只大鼠按随机数字表法分为 5 组,每组 7 只。即正常组、模型组、栀子苷组、盐酸吡格列酮组及培菲康组。除正常组外,其余 28 只大鼠采用高脂饮食 16 周建立大鼠 NASH 模型,在造模第 9 周开始给药,共治疗 8 周。第 16 周末经腹主动脉取血,生化法检测肝组织甘油三酯(TG)水平,苏木精-伊红(HE)染色观察肝组织、肠组织病理学变化。ELISA 法检测肝组织白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的表达水平。终点显色法检测血浆内毒素(LPS)含量。结果 与正常组比较,模型组大鼠的肝组织显示出典型的 NASH 组织学特征,经栀子苷干预后,肝细胞脂肪变性、炎症浸润较模型组减轻。与正常组比较,模型组大鼠肠上皮细胞少量脱落,肠黏膜机械屏障受损。经栀子苷干预后,回肠黏膜结构完整,未见明显肠上皮细胞脱落。与正常组比较,模型组大鼠脂肪重量、肝湿重、肝指数、肝脏 TG 含量、血浆 LPS 水平、肝组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平均有不同程度增高($P < 0.01$)。经干预后,栀子苷组大鼠脂肪重量、肝湿重、肝指数、肝脏 TG 含量、血浆 LPS 水平、肝组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平均较模型组有不同程度的下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 栀子苷能明显改善大鼠肠黏膜组织结构,保持肠黏膜屏障的完整性,显著降低血浆 LPS 水平,显著降低 NASH 大鼠肝组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达。提示栀子苷治疗 NASH 的作用机制与调节肠肝轴、改善肠黏膜屏障、减少内源性 LPS 产生、降低炎症因子表达有关。

关键词 栀子苷; 非酒精性脂肪性肝炎; 肠肝轴

Effect of Geniposide on Nonalcoholic Steatohepatitis Rats Based on Gut-Liver Axis XU Ling-xia¹, GUO Zhen-ying¹, ZHOU Zhi-jia¹, LIANG Hui-qing², XU Shi-lin¹, LI Xin-yue¹, CHEN Yu-chang¹, JIAO Zi-lu¹, SHAO Gao-xuan¹, LAI Peng-hua¹, ZHANG Shao-liang¹, LI Xiao-ying¹, and CHEN Shao-dong¹ 1 Department of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine, Xiamen University, Fujian (361102); 2 Center for Liver Disease, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian (361009)

ABSTRACT Objective To observe the effect of geniposide on rats with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and to study its mechanism for preventing and treating NASH based on the gut-liver axis. Methods Totally 35 rats were divided into 5 groups, i. e., the normal group, the model group, the geniposide group, Pioglitazone Hydrochloride Tablets group, and Bifidobacterium group by random digit table, 7 in each group. NASH rat model was established in 28 rats except those in the normal group using high fat diet for 16 weeks. Medication was started from the 9th week of modeling, and the treatment lasted for 8 weeks. Blood was collected from abdominal aorta at the end of 16 weeks. The level of triglyceride (TG) was detected by biochemical method. The pathological changes of liver and intestinal tissues were observed by HE

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81673660); 2017、2018 厦门大学大学生创新创业训练课题(No. 2017X0547; No. 201810384230)

作者单位: 1. 厦门大学医学院中医系(福建 361102); 2. 福建省厦门市中医院肝病中心(福建 361009)

通讯作者: 陈少东, Tel: 13779959154, E-mail: adong@xmu.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20190322.103

staining. The expression levels of inflammatory factors such as IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in liver tissues were detected by ELISA. End point chromogenic assay was used to detect the lipopolysaccharide (LPS) levels in plasma. Results Compared with the normal group, typical histological features of NASH occurred in the liver tissue of rats in the model group. After intervened with geniposide, steatosis of liver cells, infiltration of inflammation were attenuated more obviously, as compared with the model group. Compared with the normal group, little amount of intestinal epithelial cells desquamated and intestinal mucosal mechanical barrier was impaired in the model group. After intervened with geniposide, ileum mucosal structure was intact with no obvious desquamated intestinal epithelial cells seen. Compared with the normal group, the levels of fat weight, liver wet weight, liver index, liver TG content, plasma LPS, the levels of inflammatory factors such as IL-1 β , IL-6, TNF- α were significantly elevated to various degrees in the model group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of fat weight, liver wet weight, liver index, liver TG content, plasma LPS, the levels of inflammatory factors such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α decreased to different degrees ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusions Geniposide significantly improved the intestinal mucosal structure, maintained the integrity of intestinal mucosal barrier, significantly reduced plasma LPS level, significantly decreased the expressions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in liver tissue of NASH rats. It suggested that the mechanism of geniposide for the treatment of NASH should be related to regulating gut-liver axis, improving intestinal mucosal barrier, reducing the production of endogenous LPS, and reducing the expressions of inflammatory factors.

KEYWORDS geniposide; non-alcoholic steatohepatitis; gut-liver axis

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)指的是广泛的肝脏损害,包括单纯脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、晚期肝纤维化和肝硬化^[1]。在全球范围内约有25%的成人患有NAFLD,其中1/3的患者患有NASH^[2]。目前,对于NAFLD的基础治疗首选纠正不良生活方式,可用的药物包括维生素E、吡格列酮和奥贝胆酸,但是治疗效果欠佳^[3]。因此,充分了解NASH发病机制对后续药物开发具有至关重要的意义。近年来研究发现,肠道、肝脏和血液代谢物之间能相互作用,这种相互作用称为“肠肝轴”^[4],是NAFLD发展的重要环节^[5]。课题组前期研究发现栀子苷能够显著改善高脂饮食诱导的脂质代谢紊乱,治疗NASH的药理效应^[6]。因此,本实验结合肠肝轴发病机制,进一步探讨其调控NASH的作用机制。

材料与方法

1 动物 SD大鼠,雄性,清洁级,体重180~200g,8周龄,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(沪)2013-2016,饲养于厦门大学医学院中医系。通过厦门大学实验动物管理伦理委员会批准(No. XMULAC20120020)。

2 药物 高脂饲料(77.5%普通饲料+0.5%胆酸钠+2%胆固醇+5%黄豆+5%蔗糖+10%猪油)苏州双狮实验动物饲料科技有限公司,许可证号:(2017)05005。

盐酸吡格列酮片每片含吡格列酮15mg,重庆科瑞制药(集团)有限公司产品,批号:H20080271。双歧杆菌三联活菌胶囊每粒胶囊含药粉210mg,含长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌活菌数分别不低于 1.0×10^7 CFU,上海药信宜药厂有限公司,批号:S10950032。栀子苷纯度98.23%,南京泽朗生物科技有限公司,批号:ZL20170409528。

3 主要试剂及仪器 甘油三酯(TG)试剂盒,浙江东瓯诊断产品有限公司,批号:2017040017。白介素(IL)-1 β 试剂盒、IL-6试剂盒、肿瘤坏死因子(TNF- α)试剂盒,均购自北京冬歌博业生物科技有限公司,批号:2017-09。显色基质鲎试剂盒,厦门市鲎试剂实验厂有限公司,批号:170908。

M200 Pro 酶标仪,TECAN公司;R134a 高速冷冻离心机,Eppendorf公司;DW-AL240V 超低温冰箱,中科美菱公司;RM2245 切片机,Leica公司;BX53 智能生物显微镜,Olympus公司;Excelsior AS 脱水机,Thermo Fisher公司;IKA T18 匀浆机,ULTRA-TURRAX公司。

4 方法

4.1 分组及造模 大鼠适应性喂养1周后,按随机数字表法随机分成5组,即模型组(M组)、正常组(C组)、栀子苷组(Z组)、盐酸吡格列酮组(P组)、培菲康组(B组),每组7只。M、Z、P、B组大鼠喂食高脂饮食制备NASH大鼠模型^[1],C组大鼠喂食普通饲料,

共 16 周。大鼠饲养环境温度为(23 ± 2) °C 相对湿度为(60 ± 10) % ,亮暗周期为 12 h。

4.2 给药方法 从第 9 周开始进行灌胃,按成人体重为 60 kg 计算大鼠每日常规用药量^[7]。将栀子苷溶于蒸馏水中,制成 6 mg/mL 溶液,以 10 mL/kg 灌胃 Z 组大鼠,每天给予栀子苷 60 mg/kg^[6]。将盐酸吡格列酮溶于蒸馏水中,制成 1 mg/mL 溶液,以 10 mL/kg 灌胃 P 组大鼠,每天给予盐酸吡格列酮 10 mg/kg^[8]。将培菲康溶于水,制成 21 mg /mL 溶液,以 10 mL/kg 灌胃 B 组大鼠,每天灌胃培菲康 210 mg/kg。C、M 组大鼠灌胃给予 10 mL / kg 双蒸水。每天灌胃 1 次,连续给药 8 周。

5 观察指标与检测方法

5.1 样品采集 在第 16 周末,各组大鼠经腹主动脉取血 称重。收集肝脏和附睾周围脂肪组织并称重。将肝脏组织和回肠末端组织固定在 10% 多聚甲醛中用于组织病理学分析。将剩余的肝脏储存于 -80 °C ,用于生化分析。

5.2 肝脏和回肠末端组织的组织病理学评估 10% 多聚甲醛固定,石蜡包埋肝脏和回肠组织,用苏木精-伊红(HE)染色,并在光学显微镜下观察。

5.3 肝脏炎症细胞因子(IL-1β、IL-6、TNF-α)测定 称取 100 mg 肝组织,在离心管中加入 0.9 mL 生理盐水。在冰水浴中用电动匀浆机将肝组织匀浆,并在 4 °C 以 2 500 r/min,离心 20 min。每次取 10 μL 上清液,按 ELISA 试剂盒方法测定。

5.4 TG 测定 称取 100 mg 肝组织,在离心管中加入 0.9 mL 无水乙醇。在冰水浴中用电动匀浆机将肝组织匀浆,并在 4 °C 以 2 500 r/min 离心 10 min,取 2.5 μL 上清液,使用 TG 试剂盒测定 TG 含量。

5.5 血浆 LPS 测定 腹主动脉采血,在 4 °C 离心机 2 500 r/min,离心 5 min。将上层清液转移到无致热源的离心管中,使用显色基质鲎试剂盒通过终点显色法检测血浆中 LPS 的含量。

6 统计学方法 使用 SPSS 22.0 软件分析数据,若数据符合正态分布,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 5 组大鼠体重、脂肪重量、肝湿重、肝指数比较(表 1) 与 C 组比较,M 组大鼠脂肪重量、肝湿重及肝指数均显著升高(*P* < 0.01)。与 M 组比较,Z、P 组大鼠脂肪重量、肝湿重及肝指数降低(*P* < 0.01, *P* <

0.05)。B 组大鼠脂肪重量和肝指数降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01),肝湿重有所下降,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。M 组大鼠体重增加,用药后各药物组体重有所下降,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

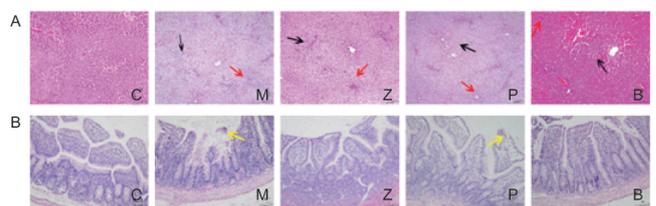
表 1 5 组大鼠的体重、脂肪重量、肝湿重、肝指数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	体重(g)	脂肪重量(g)	肝湿重(g)	肝指数(%)
C	7	461.42 ± 32.20	4.12 ± 0.79	10.80 ± 1.02	2.34 ± 0.11
M	7	499.40 ± 44.98	6.30 ± 0.38*	24.18 ± 2.90*	4.83 ± 0.22*
Z	7	487.61 ± 26.58	4.37 ± 0.58 ^{△△}	21.12 ± 2.04 [△]	4.33 ± 0.30 ^{△△}
P	7	511.74 ± 25.95	5.73 ± 0.52 [△]	17.75 ± 1.74 ^{△△}	3.46 ± 0.23 ^{△△}
B	7	502.62 ± 49.47	5.67 ± 0.54 [△]	21.51 ± 2.32	4.28 ± 0.25 ^{△△}

注:与 C 组比较,**P* < 0.01;与 M 组比较,[△]*P* < 0.05,^{△△}*P* < 0.01;表 2,3 同

2 5 组肝组织和肠组织病理学变化(图 1、2)

在光学显微镜下观察,可见 C 组大鼠肝细胞结构正常,无脂肪变性,肝小叶结构清晰,小叶内未见明显炎症细胞浸润。经过 16 周高脂饮食,M 组大鼠肝组织可见大量肝细胞气球样变性,肝细胞肿胀,胞质空泡化,可见较多肝细胞脂肪变性。小叶内见较多弥散的炎症细胞浸润,部分坏死灶融合成片。M 组大鼠的肝组织显示出典型 NASH 组织学特征,提示 NASH 大鼠模型制备成功^[9]。治疗药物治疗后,Z 组大鼠肝组织中肝细胞气球样变性减轻,可见少量细胞肿胀,核居中,局部可见少量炎症细胞浸润。P 组大鼠肝组织中可见大量肝细胞气球样变性,细胞肿胀,胞质空泡化,未见明显炎症。B 组大鼠肝组织中可见大量肝细胞气球样变性,细胞肿胀,核居中,胞质空泡化,中央静脉周围多见少量肝细胞脂肪变性,炎症细胞浸润较 M 组减少。



注:图 A 为大鼠肝组织;图 B 为大鼠肠组织;黑色箭头示肝细胞脂肪变性;红色箭头示点状坏死灶;黄色箭头示脱落的肠上皮细胞

图 1 各组大鼠肝、肠组织病理学变化 (HE, ×100)

肠组织病理切片显示,C 组大鼠末端回肠组织结构完整,固有层肠腺丰富,可见较多杯状细胞,未见明显炎症。M 组大鼠末端回肠组织可见少量肠上皮细胞脱落,固有层肠腺丰富,可见较多杯状细胞,未见明显炎症。经过用药治疗后,Z 组大鼠末端回肠组织黏膜层肠上皮结构完整,固有层肠腺丰富,可见较多杯状细胞,未见明显炎症。P 组大鼠末端回肠组织肠绒毛排

列整齐有序,肠腔内可见少量脱落的上皮细胞。B 组大鼠末端回肠组织黏膜层肠上皮结构完整,固有层肠腺丰富,可见较多杯状细胞,未见明显炎症。

3 5 组肝脏炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平(表 3) 与 C 组比较, M 组大鼠 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$)。与 M 组比较, Z、P、B 组用药后 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量显著降低($P < 0.01$)。

表 2 5 组大鼠 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 含量比较 (ng/mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β	IL-6	TNF- α
C	7	3.60 \pm 1.16	5.41 \pm 1.39	12.67 \pm 5.33
M	7	15.66 \pm 2.92*	21.01 \pm 5.37*	64.96 \pm 13.98*
Z	7	7.57 \pm 0.80 $\Delta\Delta$	10.59 \pm 3.38 $\Delta\Delta$	28.02 \pm 8.64 $\Delta\Delta$
P	7	6.30 \pm 0.56 $\Delta\Delta$	6.90 \pm 2.56 $\Delta\Delta$	21.49 \pm 8.84 $\Delta\Delta$
B	7	5.90 \pm 0.67 $\Delta\Delta$	7.67 \pm 2.33 $\Delta\Delta$	20.15 \pm 8.54 $\Delta\Delta$

4 5 组肝组织 TG 含量比较(表 3) 与 C 组比较, M 组大鼠肝组织中 TG 含量显著增加($P < 0.01$)。与 M 组比较, Z、P、B 组大鼠肝组织中 TG 含量显著降低($P < 0.01$)。

5 5 组大鼠肝组织血浆 LPS 含量比较(表 3) 与 C 组比较, M 组大鼠血浆 LPS 显著增加($P < 0.01$)。与 M 组比较, Z、P 组大鼠血浆 LPS 含量显著下降($P < 0.01$, $P < 0.05$), B 组大鼠血浆 LPS 含量无明显变化($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠肝组织 TG 及血浆 LPS 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG (mmol/L)	LPS (EU/mL)
C	7	5.09 \pm 0.39	0.72 \pm 0.03
M	7	7.39 \pm 1.31*	0.83 \pm 0.03*
Z	7	4.70 \pm 0.14 $\Delta\Delta$	0.73 \pm 0.02 $\Delta\Delta$
P	7	4.91 \pm 0.32 $\Delta\Delta$	0.77 \pm 0.06 Δ
B	7	5.29 \pm 0.28 $\Delta\Delta$	0.74 \pm 0.15

讨 论

肝脏和肠道通过门静脉循环和胆管树紧密相连^[10]。肝脏通过门静脉循环接受肠道 70% 的血液供应。因此肝脏持续暴露于肠道代谢产物,如细菌成分,内毒素(包括 LPS)和肽聚糖^[11]。饮食习惯诱导肠道生态失调,细菌过度生长和肠道通透性增加,促进细菌移位,从而潜在地改变宿主暴露于各种因素^[12,13]。Marshall JC 等^[14]于 1998 年提出“肠肝轴”的概念:肠道遭受打击后,肠黏膜屏障功能受损,肠道内大量细菌和内毒素经由门静脉系统移位进入肝脏,导致肝脏枯否细胞活化,释放炎症因子,进一步造成肠黏膜以及远隔器官损害。肠肝轴的各种细胞炎症介质相互作用,相互影响,构成了一个复杂的网络。

在正常情况下,肠黏膜可允许少量的 LPS 进入门静脉,维持肝脏网状内皮系统处于激活状态^[15]。有研究表明,NAFLD 患者血液中的 LPS 水平有所增加^[16]。本实验研究也发现模型组大鼠血浆 LPS 含量显著上升,肠上皮细胞脱落,肠黏膜屏障受损,说明 LPS 经过受损的肠黏膜上皮进入血液。

LPS 可结合并激活肝脏中的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor4, TLR4) 触发髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性途径: LPS-TLR4 信号通路在 LPS 刺激下,促进 MyD88 募集并向下游转导相关信号,促进随后转录因子的转运,最终控制促炎细胞因子的表达^[17]。促炎细胞因子的表达会造成胰岛素抵抗,并加重组织和器官损伤^[18,19]。促炎细胞因子如 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 对 NASH 的发病至关重要。TNF- α 可促进 IL-1 β 和 IL-6 的释放,是 NAFLD 向 NASH 进展的关键因子^[20]。过量的 TNF- α 导致线粒体异常,氧化应激,脂肪酸 β 氧化超负荷, NF- κ B 过度表达和脂肪沉积肝^[21]。IL-6 具有广泛的生物学效应,能放大炎症反应,促进肝纤维化的形成,同时其介导的炎症反应可直接对肝细胞造成损伤^[22,23]。IL-1 β 可诱导脂肪变性,并且对于肥胖小鼠中诱导致病性肝脂肪变性至关重要^[24]。

栀子苷来源于中药栀子,具有保肝利胆、抗炎、抗氧化、降糖、神经保护等作用^[25]。Ma TT 等^[26]研究发现,栀子苷对高脂肪饮食大鼠肝脏脂肪变性具有保护作用。Zhang Z 等^[27]研究发现,栀子苷具有抗炎和抗氧化等多种生物活性,能抑制促炎因子释放,恢复肠道紧密连接,保护肠黏膜屏障。

目前,使用作用于肠道的药物治疗 NASH 的研究尚处于起始阶段,保护肠黏膜屏障、改变肠道微生物代谢物将作为治疗 NASH 的重要靶点^[28]。本实验研究发现,栀子苷能够显著改善高脂饮食诱导的 NASH 大鼠肝组织出现的病理改变。其作用机制可能在于栀子苷能够改善肠黏膜屏障,降低内源性 LPS 的产生,减少对肝脏的刺激,从而减少炎症因子的产生。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8364-8376.
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, inci-

- dence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (1): 73–84.
- [3] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263–2273.
- [4] Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *NMCD*, 2012, 22(6): 471–476.
- [5] Caussy C, Hsu C, Lo MT, et al. Novel link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD [J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 918–932.
- [6] 梁惠卿, 林曼婷, 赵道, 等. 栀子苷改善大鼠非酒精性脂肪性肝病游离脂肪酸代谢的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(3): 470–475.
- [7] 秦川主编. *实验动物学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 420–421.
- [8] Zhang W, Wu R, Zhang F, et al. Thiazolidinediones improve hepatic fibrosis in rats with non-alcoholic steatohepatitis by activating the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(12): 1026–1033.
- [9] Haas JT, Francque S, Staelens B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Rev Physiol*, 2016, 78(1): 181–205.
- [10] Wiest R, Albillos A, Trauner M, et al. Targeting the gut-liver axis in liver disease [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1084–1103.
- [11] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier [J]. *Gut*, 2016, 65(2): 330–339.
- [12] De MS, Rychlicki C, Agostinelli L, et al. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59(5): 1738–1749.
- [13] Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota [J]. *Hepatology*, 2015, 63(3): 764–775.
- [14] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5): 479–484.
- [15] 赵利利, 袁东亚, 孙芳云. 肝血窦在内毒素致肝损伤中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(1): 182–184.
- [16] Kapil S, Duseja A, Sharma BK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenter Hepatol*, 2016, 31(1): 213–221.
- [17] Bo R, Liu Z, Zhang J, et al. Mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharides liposomes on activating murine dendritic cells [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 205(3): 540–549.
- [18] Zhang Y, Tang K, Deng Y, et al. Effects of Shenling Baizhu Powder herbal formula on intestinal microbiota in high-fat diet-induced NAFLD rats [J]. *Biomed Pharmacotherapy*, 2018, 102(3): 1025–1036.
- [19] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145–151.
- [20] Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2016, 12(3): 955–965.
- [21] Huicun Z, Na T, Pengmin C, et al. Erchen Decoction and Linguizhugan Decoction ameliorate hepatic insulin resistance by inhibiting IRS-1Ser307 phosphorylation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2017(2): 1–11.
- [22] von Loeffelholz C, Lieske S, Neuschäfer-Rube F, et al. The human longevity gene homolog INDY and interleukin-6 interact in hepatic lipid metabolism [J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 616–630.
- [23] Polyzos SA, Kountouras J, Polymerou V, et al. Vaspin, resistin, retinol-binding protein-4, interleukin-1 α and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(5): 705–714.
- [24] Negrin KA, Flach RJR, Distefano MT, et al. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107265.
- [25] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 281–289.
- [26] Ma TT, Huang C, Zong GJ, et al. Hepatoprotective effects of geniposide in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4): 587–593.
- [27] Zhang Z, Li Y, Shen P, et al. Administration of geniposide ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via inhibition of inflammation and mucosal damage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49(8): 168–177.
- [28] Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(3): 128–133.

(收稿: 2019-01-08 在线: 2019-04-15)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶