

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.21.005

文章编号 : 1005-8982 (2025) 21-0030-06

综述

脂多糖与非酒精性脂肪性肝病治疗*

徐雨鹏^{1,2}, 刘小微^{1,2}, 熊思妍^{1,2}, 李佳豪^{2,3}, 徐雨轩^{2,3}, 黄锦^{2,3}, 洪芬芳⁴, 杨树龙^{1,2}

(1. 南昌大学抚州医学院 生理教研室,江西 抚州 344100; 2. 南昌大学抚州医学院 慢性病研究重点实验室,江西 抚州 344100; 3. 抚州市慢性病研究技术创新中心,江西 抚州 344100;
4. 南昌大学江西医学院 基础医学院 病原生物学实验中心,江西 南昌 330031)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是中国乃至全世界最常见的肝病类型之一,目前NAFLD发病率在全球范围内呈上升趋势,是全球慢性肝硬化最重要且最常见的病因,给全球带来了极大的医疗负担,且仍没有针对其的有效治疗措施。近年来,大量针对NAFLD的药物治疗研究正在进行,分别通过干预与脂多糖(LPS)相关的法尼酯X受体、Toll样受体4、核因子-κB等主要信号通路对肝损伤进行保护,还通过调节肠道菌群的组成和恢复肠道屏障功能、抑制LPS诱导的细胞及其相关因子表达,从而达到治疗NAFLD的效果。该文综述以LPS为NAFLD治疗靶点的最新研究进展,旨在为临床治疗NAFLD提供参考。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 脂多糖; 治疗措施

中图分类号: R575.5

文献标识码: A

Lipopolysaccharide and nonalcoholic fatty liver disease treatment*

Xu Yu-peng^{1,2}, Liu Xiao-wei^{1,2}, Xiong Si-yan^{1,2}, Li Jia-hao^{2,3}, Xu Yu-xuan^{2,3}, Huang Jin^{2,3}, Hong Fen-fang⁴, Yang Shu-long^{1,2}

(1. Physiology Department of Fuzhou Medical College, Nanchang University, Fuzhou, Jiangxi 344100, China; 2. key Laboratory of Chronic Disease Research, Fuzhou Medical College, Nanchang University, Fuzhou, Jiangxi 344100, China; 3. Fuzhou Chronic Disease Research and Technology Innovation Center, Fuzhou, Jiangxi 344100, China; 4. Experimental Center of Pathogenic Biology, School of Basic Medical Sciences, Jiangxi Medical College, Nanchang, Jiangxi 330031, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has emerged as one of the most prevalent hepatic disorders in China and the world. Currently, NAFLD is on the rise globally and represents the most significant and prevalent cause of chronic liver cirrhosis, imposing a substantial medical burden worldwide. There are still no effective treatments available for NAFLD. In recent years, numerous studies on drug treatment for NAFLD have been undertaken, which focuses on protecting liver injury by intervening in major signaling pathways related to lipopolysaccharide (LPS), including farnesoid X receptor, Toll-like receptor 4 and nuclear factor-kappa B. Additionally, therapeutic effects are also achieved by modulating gut microbiota composition, restoring intestinal barrier integrity, and suppressing the activation of LPS-induced inflammatory cells and associated mediators, ultimately achieving therapeutic effects against NAFLD. This article comprehensively reviews the latest advancements in targeting LPS for NAFLD treatment, aiming to provide evidence-based references for clinical management of NAFLD.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; lipopolysaccharides; treatment

收稿日期: 2024-12-03

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82360880, No: 82060661); 江西省自然科学基金(No: 20232ACB206057, No: 20212BAB206092); 江西省教育厅科技研究重点项目(No: GJJ218104); 江西省高等学校教学改革研究课题(No: JXJG-22-130-1)

[通信作者] 杨树龙, E-mail: shulongyang@qq.com; Tel: 13576291532

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外乙醇和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性和肝小叶内炎症为主要病理特征的综合征, 是目前常见的慢性病之一。其疾病谱系包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化。随着人们生活和饮食习惯的改变, NAFLD 发病率在我国不断上升, 且发病人群越来越年轻化^[1]。

1 LPS在NAFLD病程中的作用

脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 是革兰阴性细菌细胞壁外壁的组成成分, 是由脂类和多糖组成的大分子物质, 由类脂 A、核心多糖、O-抗原三部分组成。

LPS 作为一种内毒素, 其作用主要通过存在于宿主细胞细胞膜表面的 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 而体现, TLR 家族与炎症细胞因子有密切关联, TLR2、TLR4 等均在自然免疫中起重要作用。不同受体可以通过与配体结合形成不同的细胞内信号转导途径发挥对 NAFLD 的治疗作用。法尼酯 X 受体 (farnesyl X receptor, FXR) 通路存在于 LPS 诱导的急性炎症反应中, 降低肝脏组织中 FXR 及其下游基因的表达^[2], 减轻炎症反应和脂肪变性。LPS/TLR4 通路中 LPS 的脂质 A 部分被 Toll 样受体识别, 诱发机体炎症反应, 促进炎症过程, 导致更严重的肝损伤。NF-κB 信号通路中激活的 NF-κB 穿过核膜结合在染色体上的特定区域, 使某些隐性基因得以表达, 产生各种细胞因子, 最终导致促炎性介质的释放, 进一步加重肝脏损伤。此外, 肠道菌群失调、肠屏障受损后, 肠壁通透性增加使得大量 LPS 通过肠壁进入血液发挥毒性作用, 影响 NAFLD 的进展。LPS 诱导的肝细胞、巨噬细胞及产生的促炎细胞因子和趋化因子的表达在受到不同程度的影响下能够通过抑制炎症、氧化应激、肝纤维化、脂肪蓄积等发挥疗效。

2 基于LPS相关信号通路治疗NAFLD

2.1 通过干预FXR通路治疗NAFLD

通过调节 FXR 通路减轻脂肪变性, 对肝损伤具有保护作用, 从而抑制 NAFLD。FXR 是一种转

录因子, 属于核受体家族, 因其转录活性可被法尼醇及其代谢产物激活增强而命名。FXR 在肝脏内高表达, 同时在脂肪组织中也有一定量的表达^[3]。FXR 的主要配体是胆汁酸及其代谢产物, 当胆汁酸浓度升高时, 其与 FXR 结合, 激活转录活性, 并调节胆汁酸合成与代谢途径中的相关基因表达^[4]。目前已有一些针对 FXR 的药物处在研发和临床试验中, 主要包括一些胆汁酸类似物、非胆汁酸类似物等。这些药物可通过调节胆汁酸代谢、脂质代谢等方面发挥作用, 对肝脏疾病具有潜在的治疗效果。

FXR 作为肠道菌群和胆汁酸之间的联系, 参与维持代谢稳态和调节糖脂代谢。通过 FXR 信号, 胆汁酸调节脂质和葡萄糖代谢、炎症和纤维化。因此, 胆汁酸在肠道分泌、修饰和重吸收后返回肝脏可能促进 NAFLD 的发生。甘草酸二铵通过调节肠道微生物偶联的 BAs-FXR 信号通路来改善肥胖。甘草酸二铵可改善高脂饮食 (high fat diet, HFD) 喂养小鼠的肝脏脂肪变性及相关指标, 增强肠道屏障, 减轻肠道低级炎症, 并抑制回肠 FXR-FGF15 信号通路, 影响肝脏胆汁酸的合成, 防止小鼠体重增加和肥胖^[5]。

总黄酮类化合物 (total flavonoids, TFs) 通过调节 FXR 介导的氧化应激、炎症和脂质代谢信号通路, 对 LPS 诱导的肝损伤表现出了强大的作用^[6]。TFs 改善了 LPS 诱导的小鼠肝细胞结构的变化, 如细胞核结构完整性严重丧失、细胞核浓缩、谷状线粒体出现、线粒体肿胀等, 同时可显著恢复 LPS 处理小鼠的抗氧化活性, 并对 LPS 诱导的肝损伤有明显的降脂作用。TFs 通过上调 FXR 信号通路来减轻 LPS 诱导的肝损伤; 通过调节 FXR-FOXO3a 来减轻 LPS 诱导的炎症反应; 通过调节 FXR/SREBP-1c 信号通路来调节 LPS 诱导的脂质代谢。

FXR 活化通过减少巨噬细胞和促炎细胞因子的表达减轻 LPS 诱导的小鼠 NAFLD 肝脏炎症。YAO 等^[7]采用免疫组织化学染色检测 NAFLD 患者的 FXR 表达, 并分析 FXR 信号与 NAFLD 活动性评分的关系, 结果发现, GW4064 对 FXR 的激活不仅可缓解 HFD 喂食的 NAFLD 小鼠内毒素诱导的肝脏炎症, 降低肝组织中细胞凋亡和促炎细胞因子水平, 还可在体外可降低 LPS 对促炎细胞因子的诱导

作用。LIU等^[8]在研究WAY-362450(一种有效的合成和口服活性FXR激动剂)是否能够预防果糖诱导的脂肪变性及其潜在机制时发现,WAY处理可逆转喂食果糖的小鼠血清和肝脏甘油三酯的升高,其显著减少了肝脏中甘油三酯的蓄积,保护了肠道连接处完整性。在LPS诱导的NAFLD模型中,WAY降低了血清肿瘤坏死因子- α 水平,另外,WAY以剂量依赖性方式抑制脂质蓄积和肝脏脂滴蛋白脂肪分化相关蛋白表达。WAY通过参与肝脂肪变性发生的多种关键机制减轻肝脂肪变性。

2.2 通过干预LPS/TLR4信号通路治疗NAFLD

在LPS引起的NAFLD的炎症反应过程中,LPS与脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)、CD14结合后可形成LPS-LBP-CD14复合物,LPS通过该复合物作用于TLR4,从而影响LPS/TLR4信号通路,药物可通过干预该通路达到治疗NAFLD的效果。五味子甲素作为一种有效、安全的抗HFD所致的NAFLD的肝脏保护剂,其可通过抑制LPS/TLR4信号来改善肝脏脂肪变性以保护HFD诱导的NAFLD,五味子甲素对HFD喂食小鼠的脂肪变性和炎症的有益改善需要通过LPS/TLR4信号的介导^[9]。XU等^[10]通过实验探究得出,三七总皂苷与LPS/TLR4诱导的肝脏炎症信号转导途径有关,三七总皂苷诱导的TLR4抑制有助于逆转肠漏,其主要通过介导肠-肝轴的方式发挥作用。在LPS诱导的NAFLD模型中,沙罗格列扎可使肝脏LPS/TLR4信号通路失活并改善脂肪细胞功能障碍,其积极作用是由于LPS/TLR4通路的下调,表现为肝脏TLR4和相关转化生长因子表达的抑制,从而改善NAFLD^[11]。

2.3 通过干预核因子- κ B信号通路治疗NAFLD

核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)是一种蛋白质转录因子,被认为是先天免疫的调节剂。LPS介导的NF- κ B通路被视为药物治疗NAFLD的主要通路途径,在细胞的炎症反应、免疫应答等过程中起关键性作用。绞股蓝皂苷通过调节NF- κ B通路能够有效减轻肝脏脂肪变性和肠屏障损伤,从而治疗NAFLD^[12]。丁内酯I通过抑制NF- κ B信号通路,下调iNOS和COX-2的表达,减轻LPS诱导的RAW264.7细胞炎症以改善NAFLD^[13]。有报道,滨蒿内酯可通过激活NF-

κ B表现出炎症加剧,同时伴随着促炎因子和趋化因子增加及活化的巨噬细胞向肝脏渗透,表明抑制NF- κ B的激活可以在治疗NAFLD中发挥重要作用^[14]。

2.4 通过影响来源于牙龈卟啉单胞菌的LPS/TLR2通路治疗NAFLD

牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, P.g.)是一种革兰阴性菌和专性厌氧菌。其是牙龈下微生物群的一个常见组成部分,可在口腔上皮细胞上定植。P.g.作为牙周炎的重要致病菌之一,参与非酒精性脂肪性肝炎的进展,与NAFLD的发病具有相关性。P.g.具有独特的结构成分,被称为毒力因子,其包含一些细菌自身的结构成分如LPS,可通过细胞定植在P.g.的生存和传播中发挥关键作用,同时具有诱导大量免疫反应和炎症反应的致病因素^[15]。P.g.的LPS通过激活TLR触发宿主炎症反应,TLR2基因的激活导致巨噬细胞增加了肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等细胞因子的产生^[16]。在NAFLD患者的口腔或肝脏中检测到的P.g.的频率高于对照组^[17-18]。此外,数据表明,P.g.感染可以刺激脂肪积累,增加免疫反应,并导致胰岛素抵抗,这表明了P.g.在NAFLD进程中产生的影响^[19]。此外,LPS可加速轻度脂肪的蓄积^[20]。有研究表明,肝细胞脂肪变性可能与TLR2表达、炎症小体mRNA水平和促炎细胞因子的增加有关^[18]。因此,通过抑制来源于P.g.的LPS/TLR2通路和炎症小体的激活可明显改善NAFLD。P.g.诱导NAFLD通路的建立为疾病的预防、预测及治疗提供了指导。通过来源于P.g.的LPS/TLR2通路对NAFLD产生的影响旨在表明不同细菌诱导NAFLD的相关通路能为NAFLD提供潜在的治疗价值。

3 基于LPS其他影响因素治疗NAFLD

3.1 通过调节肠道菌群的组成恢复肠道屏障功能、改善肠道炎症治疗NAFLD

LPS能够通过肠-肝轴有效调节肠道菌群的组成,影响肠道通透性,从而达到改善肠道炎症治疗NAFLD的效果。一些研究表明,有多种药物基于该方式对NAFLD进行了有效治疗^[9, 11]。五味子甲素可强效改善HFD诱导的肝脏脂肪变性和炎症,减轻肠道炎症,恢复肠道屏障功能,同时改善肠道

通透性并减少了 LPS 释放到循环中, 有效保护 HFD 诱导的 NAFLD^[9]。海洋壳寡糖通过干预高脂肪高蔗糖饲料饮食诱导 NAFLD 后, 有益菌的丰度显著增加, 而有害菌的丰度显著减少, 表明海洋壳寡糖的治疗可以改善回肠和结肠的 LPS 水平和屏障功能障碍, 同时改善脂肪肝的肠道菌群结构, 从而减轻高脂肪高蔗糖饲料引起的肝内脂质蓄积^[21]。利福昔明联合鲁比前列酮通过阻断 LPS 的肝转位和抑制 LPS 诱导的细胞屏障功能障碍治疗 NAFLD 相关纤维化, 其主要增加拟杆菌、乳杆菌和粪脂杆菌的丰度, 并降低韦荣球菌的丰度, 从而达到改善肠道通透性和屏障功能障碍的效果^[22]。黄连素是一种重要的异喹啉生物碱, 广泛存在于多种药用植物中, 对治疗 NAFLD 有显著作用。其主要通过改善肠道屏障功能, 减轻肠道微生物源性 LPS 诱导的炎症。此外, 黄连素逆转或诱导肠道微生物群的结构和组成变化, 调节肠道微生物依赖的代谢物以达到治疗效果^[23]。祛湿化瘀汤是一种专门针对 NAFLD 开发的中药, 目前已有较显著的临床治疗效果, 其通过调节肠道菌群组成, 保护肠道紧密连接和抑制 LPS 肠道渗漏, 而不降低已鉴定的革兰阴性菌的丰度, 通过对肠道微生物和肠道屏障的影响对 NAFLD 进行治疗^[12]。PENG 等^[24]实验研究表明, 栀子苷与绿原酸联合用药是来源于祛湿化瘀汤, 其主要通过保护肠道屏障功能来治疗 NAFLD, 疗效与祛湿化瘀汤类似。一种新型益生菌菌株 L. paracasei Jlus66 对 HFD 诱导的 NAFLD 有治疗作用, 在 Jlus66 处理后, 肠道菌群分析结果显示, Jlus66 可以通过增加厚壁菌门等革兰阳性菌群的丰度, 同时降低拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门等革兰阴性菌群, 进而通过降低血清中 LPS 的浓度改善肠道菌群结构, 从而改善 NAFLD^[25]。

3.2 通过抑制 LPS 诱导的细胞及其相关因子表达治疗 NAFLD

LPS 会诱导肝细胞表达 CHCHD2, CHCHD2 是含卷曲螺旋-卷曲螺旋结构域的转录因子, 也被称为线粒体核退行性调节因子 1。实验通过染色质免疫沉淀测序系统发现 CHCHD2 的靶基因在 NAFLD 中富集。在 NAFLD 患者中, CHCHD2 的表达增加, CHCHD2 过表达的肝细胞会通过上调

Notch 信号的下游介质骨桥蛋白水平激活肝星状细胞, 而 Notch 抑制在体内和体外均可减弱 CHCHD2 过度表达诱导的肝纤维化。后来 LI 等^[26]研究表明, LPS 诱导的肝细胞 CHCHD2 表达被维替泊芬逆转, 维替泊芬是一种阻断 Yes 相关蛋白和转录增强相关结构域之间相互作用的抑制剂, 用其治疗 NAFLD 可以显著下调肝细胞中 CHCHD2 的表达, 同时抑制 LPS 诱导的 CHCHD2 上调。通过抑制 LPS 诱导肝细胞 CHCHD2 过表达, 进一步干预 Notch 信号减轻肝纤维化, 有望成为治疗 NAFLD 的新靶点。

通过抑制 LPS 刺激的巨噬细胞及产生的促炎细胞因子和趋化因子的表达也是治疗 NAFLD 的有效手段。丁内酯 I 和滨蒿内酯均能减轻 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症, 减少肝脏脂肪堆积, 从而抑制炎症和氧化应激并改善肝纤维化, 以达到治疗 NAFLD 的目的^[27-28]。小檗碱可显著抑制 LPS 诱导的巨噬细胞和肝细胞内质网应激的激活及促炎细胞因子的表达, 从而抑制 LPS 介导的 ER κ 1/2 的活化和炎症反应以达到治疗 NAFLD 的效果^[6]。虾青素可显著抑制 LPS 刺激下巨噬细胞促炎细胞因子和趋化因子 CCL2 的表达, 从而通过调节肝内免疫功能抑制 NAFLD 和肝纤维化^[29]。卡豆醇可以减少 LPS 诱导的白细胞介素-1 α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 的产生, 发挥其对肝脏炎症的抑制作用以此治疗 LPS 诱导的 NAFLD^[30]。大黄素可抑制 LPS 诱导的巨噬细胞中促炎细胞因子的表达, 从而通过改善全身炎症、减少肝脏炎症细胞浸润、减轻肝功能损伤治疗 NAFLD^[31]。

4 总结与展望

综上所述, 通过调节 FXR 通路可减轻脂肪变性, 降低肝组织中细胞凋亡和促炎细胞因子水平, 抑制 LPS/TLR4 和 NF- κ B 信号通路, 能显著减弱炎症和肝脏脂质蓄积。此外, 调节肠道菌群的组成、恢复肠道屏障功能和抑制 LPS 诱导的细胞及其相关因子表达均是治疗 NAFLD 的重要手段。本综述为临床治疗 NAFLD 提供了新的思路和参考。目前, 对于 NAFLD 治疗临幊上尚没有特效药物, 有关 NAFLD 的治疗有待进一步完善。

参考文献：

- [1] 丛百红, 范好, 段丽芳, 等. 非酒精性脂肪性肝病的中医治疗研究进展[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(1): 160-163.
- [2] JOURDAINNE V, PÉAN N, DOIGNON I, et al. The bile acid receptor TGR5 and liver regeneration[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(3): 319-326.
- [3] FIORUCCI S, RIZZO G, DONINI A, et al. Targeting farnesoid X receptor for liver and metabolic disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(7): 298-309.
- [4] FIORUCCI S, DISTRUTTI E, CARINO A, et al. Bile acids and their receptors in metabolic disorders[J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 82: 101094.
- [5] LI Y, HOU H Q, WANG X L, et al. Diammonium glycyrrhizinate ameliorates obesity through modulation of gut microbiota-conjugated BAs-FXR signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 796590.
- [6] DONG L L, HAN X, TAO X F, et al. Protection by the total flavonoids from *Rosa laevigata* michx fruit against lipopolysaccharide-induced liver injury in mice via modulation of FXR signaling[J]. *Foods*, 2018, 7(6): 88.
- [7] YAO J, ZHOU C S, MA X, et al. FXR agonist GW4064 alleviates endotoxin-induced hepatic inflammation by repressing macrophage activation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14430-14441.
- [8] LIU X J, XUE R Y, JI L L, et al. Activation of farnesoid X receptor (FXR) protects against fructose-induced liver steatosis via inflammatory inhibition and ADRP reduction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1): 117-123.
- [9] YU S L, JIANG J R, LI Q Q, et al. Schisantherin a alleviates non-alcoholic fatty liver disease by restoring intestinal barrier function[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 855008.
- [10] XU Y, WANG N, TAN H Y, et al. Gut-liver axis modulation of *Panax notoginseng* saponins in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 350-365.
- [11] HASSAN N F, NADA S A, HASSAN A, et al. Saroglitzaz deactivates the hepatic LPS/TLR4 signaling pathway and ameliorates adipocyte dysfunction in rats with high-fat emulsion/LPS model-induced non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 1056-1070.
- [12] SHEN S H, WANG K G, ZHI Y H, et al. Gypenosides counteract hepatic steatosis and intestinal barrier injury in rats with metabolic associated fatty liver disease by modulating the adenosine monophosphate activated protein kinase and toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B pathways[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1949-1959.
- [13] CHEN T Q, DENG Y F, WANG Y Y, et al. Butyrolactone I attenuates inflammation in murine NASH by inhibiting the NF-κB signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 626: 167-174.
- [14] LIU B B, DENG X L, JIANG Q Q, et al. Scoparone alleviates inflammation, apoptosis and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis by suppressing the TLR4/NF- κB signaling pathway in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105797.
- [15] WANG T, ISHIKAWA T, SASAKI M, et al. Oral and gut microbial dysbiosis and non-alcoholic fatty liver disease: the central role of *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Front Med* (Lausanne), 2022, 9: 822190.
- [16] FUJITA M, KURAJI R, ITO H, et al. Histological effects and pharmacokinetics of lipopolysaccharide derived from *Porphyromonas gingivalis* on rat maxilla and liver concerning with progression into non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(9): 1101-1111.
- [17] YONEDA M, NAKA S, NAKANO K, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 16.
- [18] FURUSHO H, MIYAUCHI M, HYOGO H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(11): 1259-1270.
- [19] HATASA M, YOSHIDA S, TAKAHASHI H, et al. Relationship between NAFLD and periodontal disease from the view of clinical and basic research, and immunological response[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3728.
- [20] NAGASAKI A, SAKAMOTO S, CHEA C, et al. Odontogenic infection by *Porphyromonas gingivalis* exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4134.
- [21] FENG J Y, LIU Y J, CHEN J J, et al. Marine chitooligosaccharide alters intestinal flora structure and regulates hepatic inflammatory response to influence nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Mar Drugs*, 2022, 20(6): 383.
- [22] ENOMOTO M, KAJI K, NISHIMURA N, et al. Rifaximin and lubiprostone mitigate liver fibrosis development by repairing gut barrier function in diet - induced rat steatohepatitis[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(10): 1392-1402.
- [23] YANG S J, LI D, YU Z L, et al. Multi-pharmacology of berberine in atherosclerosis and metabolic diseases: potential contribution of gut microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 709629.
- [24] PENG J H, LENG J, TIAN H J, et al. Geniposide and chlorogenic acid combination ameliorates non-alcoholic steatohepatitis involving the protection on the gut barrier function in mouse induced by high-fat diet[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1399.
- [25] WANG W, LI Q, CHAI W H, et al. *Lactobacillus paracasei* JIus66 extenuate oxidative stress and inflammation via regulation of intestinal flora in rats with non alcoholic fatty liver disease[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(8): 2636-2646.
- [26] LI Y, XIU W J, XU J W, et al. Increased CHCHD2 expression

- promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis via notch/osteopontin signaling[J]. *JCI insight*, 2022, 7(23): e162402.
- [27] XU D Q, ZHAO W H, FENG Y T, et al. Pentoxyfylline attenuates nonalcoholic fatty liver by inhibiting hepatic macrophage polarization to the M1 phenotype[J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154368.
- [28] LIU B B, DENG X L, JIANG Q Q, et al. Scoparone improves hepatic inflammation and autophagy in mice with nonalcoholic steatohepatitis by regulating the ROS/P38/Nrf2 axis and PI3K/AKT/mTOR pathway in macrophages[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109895.
- [29] YANG M, KIMCHI E T, STAVELEY-O'CARRROLL K F, et al. Astaxanthin prevents diet-induced NASH progression by shaping intrahepatic immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11037.
- [30] SEO H Y, KIM M K, LEE S H, et al. Kahweol ameliorates the liver inflammation through the inhibition of NF-κB and STAT3 activation in primary kupffer cells and primary hepatocytes[J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 863.
- [31] JIA X M, IWANOWYCZ S, WANG J F, et al. Emodin attenuates systemic and liver inflammation in hyperlipidemic mice administrated with lipopolysaccharides[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(8): 1025-1035.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 徐雨鹏, 刘小微, 熊思妍, 等. 脂多糖与非酒精性脂肪性肝病治疗[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(21): 30-35.

Cite this article as: XU Y P, LIU X W, XIONG S Y, et al. Lipopolysaccharide and nonalcoholic fatty liver disease treatment[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(21): 30-35.