

Clinical Observation of Traditional Chinese Medicine Preparation-Ganbao Particulate Adjuvant Treatment of Young and Middle-Aged Men with Non-Alcoholic Fatty Liver

Hongzan Ji*, Lin Wu#, Xiaowei Wu, Haibin Li, Jianmin Rong, Hui Shi, Lian'e Xu, Jiong Liu, Fangyu Wang

Department of Gastroenterology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing Jiangsu
Email: jihongzan@hotmail.com, *915224228@qq.com

Received: Jan. 5th, 2016; accepted: Jan. 25th, 2016; published: Jan. 28th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To compare and observe the clinical effect of the traditional Chinese medicine Ganbao particles combined with Essentiale (polyene phosphatidyl choline) with the clinical effect of single agent Essentiale to treat the non-alcoholic fatty liver. **Method:** Clinical cases of 152 cases of liver function damage were collected. All of them were in accordance with the diagnostic criteria of non-alcoholic fatty liver disease, and were randomly divided into two groups. The observation group was treated with Ganbao granule and Essentiale capsules. The control group was treated with a single oral Essentiale capsules. **Age:** the age range of the observation group was 19 to 52 years old (31.61 + 8.52). The age range of the control group was 17 to 51 years old (30.53 + 10.15). Patients in the two groups were all informed about the treatment plan and signed a consent form. **Experimental detection indicators** of the two groups included TBIL, DBIL, ALT, AST, endotoxin, blood lipids, glycosylated hemoglobin and islet beta cell function (FINS/FBG) and other clinical indicators. **Results:** In the observation group, the total effective rate was 97.37% (144/152), which was significantly higher than that in the control group (120/152), which was statistically significant ($P < 0.01$). The therapeutic effect of observation group was 47.37% (72/152), which was significantly higher than that of control group whose treatment effect was 23.68% (36/152) ($P >$

*第一作者。

#通讯作者。

0.05). The protective improvement of islet beta cell function in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). Conclusion: The treatment of the combination of Ganbao particles and the polyene phosphatidylcholine not only has a positive effect on the NFLD but also can improve the function of the pancreatic β cell.

Keywords

The Particles of Ganbao, Polyene Phosphatidylcholine, Non-Alcoholic Fatty Liver

肝宝颗粒辅助易善复治疗非酒精性脂肪肝临床疗效观察

季洪赞^{*}, 吴琳[#], 吴晓尉, 李海兵, 戎建明, 施慧, 许莲娥, 刘炯, 汪芳裕

南京军区南京总医院消化内科, 江苏 南京

Email: jihongzan@hotmail.com, [#]915224228@qq.com

收稿日期: 2016年1月5日; 录用日期: 2016年1月25日; 发布日期: 2016年1月28日

摘要

目的: 对比观察中药制剂肝宝颗粒联合易善复(多烯磷脂酰胆碱)与单剂易善复治疗非酒精性脂肪肝的临床效果。方法: 选取肝功能异常的符合非酒精性脂肪肝诊断的患者152例, 随机分成每组152例, 观察治疗组和对照治疗组各38例, 观察组使用肝宝颗粒与易善复, 对照组单剂使用易善复, 年龄: 观察治疗组与对照治疗组, 分别为19岁~52岁(31.61 ± 8.52)和17岁~51岁(30.53 ± 10.15), 两组患者均符合2010年非酒精性脂肪性肝病诊疗指南诊断标准, 且对治疗方案知情同意。观察两组患者的肝功能(TBIL、DBIL、ALT、AST)和内毒素、血脂、糖化血红蛋白、胰岛 β 细胞功能(FINS/FBG)等指标的变化。结果: 观察组肝功能总有效率为97.37%(144/152)高于对照组的78.95%(120/152), 具有统计学意义($p < 0.01$), 观察组的显效率为47.37%(72/152), 好于对照组的肝功能显效率23.68%(36/152) ($p > 0.05$), 治疗组的胰岛 β 细胞功能提高好于对照组($p < 0.01$)。结论: 肝宝颗粒联合多烯磷脂酰胆碱对脂肪肝的治疗既有较好的疗效, 又对胰岛 β 细胞功能产生较好的作用。

关键词

肝宝颗粒, 多烯磷脂酰胆碱, 非酒精性脂肪肝

1. 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是较为常见的现代疾病, 脂肪代谢异常成为多种疾病发生和演变的病理因素[1], 临床症状表现为疲劳、恶心、呕吐和不同程度的黄疸, 本研究自2010年06月至2012年6月, 运用中药制剂肝宝颗粒(Ganbao, GB)联合多烯磷脂酰胆碱(Polyene phosphatidylcholine capsul, PPCC)治疗非酒精性脂肪肝, 疗效满意, 现介绍如下:

2. 临床资料

2.1. 诊断标准

符合 2010 年修订版非酒精性脂肪性肝病诊疗指南临床诊断标准[2]: 1)肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释;和(或)2)有代谢综合征相关组分的患者出现不明原因的血清 ALT 和(或)AST、GGT 持续增高半年以上。减肥和改善胰岛素抵抗(IR)后,异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确 NAFLD 的诊断,临床指标: a) 有不同程度的乏力,食欲不振,肝区胀闷或隐痛,或无症状,或肝、脾大。b) B 超检查显示:脂肪肝,肝内血管显示不清晰或纤细,肝后缘回声衰减。或 CT 检查示:肝密度普遍降低。c) 总胆固醇(TC) ≥ 6.18 mmol/L,甘油三酯(TG) ≥ 2.3 mmol/L。d) 肝功能异常:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)升高,患者知情同意,能积极配合治疗方案。排除标准:营养不良、妊娠所致脂肪肝;不愿配合,饮食控制和治疗依从性差;出现药物不良反应未能坚持全疗程。

2.2. 观察指标

随机选择我院消化科门诊自 2012 年 6 月至 2015 年 11 月收集符合非酒精性脂肪性肝病诊断的 152 例病例,且所有人选者对治疗方案知情同意,分为观察治疗组与对照治疗组各 38 例,其中观察组男 32 例,女 6 例,对照组男 33 例,女 5 例($p > 0.05$),两组年龄分别为 17~49 岁(31.61 ± 8.52)、19~52 岁(30.52 ± 10.16) ($p > 0.05$),病程分别为 11.95 ± 2.9 (月)和 12.63 ± 5.60 (月)($p > 0.05$),显示两组年龄、性别、病程的可比性,观察两组治疗前后体重指数(BMI)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、内毒素(Endotoxin, EN)、C 肽(C-P), C 肽、空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG),采用美国 BECKMANCOULTER 公司 LX20 生化仪检查生化指标, HbA1c 采用免疫凝集抑制法(DCA2000 仪, Bayer 公司), C-P 采用放射免疫测定法, TC、TG、HDL-C 采用脂酶法, FBG 以葡萄糖氧化酶法测定、FINS 以 RIA 法测定、 β 细胞功能按 FINS、FBG 比值计算、血脂代谢用 TC/HDL-C 表示[3]。

2.3. 治疗方法

2.3.1. 基本治疗

所有患者均接受基本治疗,包括 1) 改变饮食习惯,控制总热量,摄入丰富的维生素及矿物质和膳食纤维,减少脂肪和胆固醇的摄入; 2) 加强运动,树立健康生活的理念,控制体重,纠正不良行为。

2.3.2. 分组治疗

入组 152 例,按序数分为观察组与对照组,每组均为 76 例,观察组即肝宝颗粒联合多烯磷脂酰胆碱胶囊,19~52 岁,平均(30.52 ± 10.16)岁,GB(由柴胡、丹参、枸杞子、虎杖、黄芩瓜蒌、升麻、蒲公英等药物组成,南京军区南京总医院生产),每次 10 g/袋,1 日 3 次,同时给予口服 PPCC(易善复胶囊,赛诺菲-安万特(北京)制药有限公司),456 mg 口服,每日 3 次,联合应用 3 个月;共服用 3 个月。对照组即单用 PPCC 组,17~49 岁,平均(31.61 ± 8.52)岁,PPCC,456 mg 口服,每日 3 次,连用 3 个月。

2.4. 疗效判定

1) 显效:疗程结束临床症状完全消失或明显改善,肝内脂肪减少, TBIL、DBIL、ALT、AST 明显降低至正常水平; 2) 有效:疗程结束临床症状有所改善, TBIL、DBIL、ALT、AST 较治疗前下降 50%; 3) 无效:症状体征无改善, TBIL、DBIL、ALT、AST 较治疗前降低不明显或病情加重[4]。

2.5. 生活指导

保持良好的精神状态和心理状态, 消除恐惧心理, 保持乐观情绪, 提高治疗的依从性, 配合治疗, 坚持适度体育活动, 纠正不良饮食习惯。

2.6. 统计学处理

所得数据用百分率及 $\bar{X} \pm s$ 表示, 计量资料和计数资料差异比较分别 t 检验及方差分析, 显著性水平为 $P < 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 中青年男性脂肪肝患者 152 例均进入结果分析

1) 疗效: 两组治疗中青年男性 NAFLD 总有效率(显效及有效率)达 94.74% (144/152)。观察组与对照组总有效率分别为 97.37% (4/76)、92.11% (70/76) ($P > 0.05$)。2) 不良反应: 出现轻度头昏、疲乏、恶心、腹部不适等不良反应, 观察组与对照组分别为 13.16% (10/76)、10.53% (8/76) ($P > 0.05$)。

3.2. 临床疗效

观察组显效 36 例(47.37%; 36/76), 有效 38 例(50%; 38/76), 无效 4 例(2.63%; 2/76), 对照组显效 18 例(23.68%; 18/76), 有效 52 例(68.42%; 52/76), 无效 6 例(2.63%; 6/76), 观察组总有效率高于对照组[97.37% (74/76); 92.11% (70/76), ($p < 0.01$)]。在治疗过程中均未发现严重不良反应而停药或换药, 复查肾功能、血电解质、血常规、尿常规、心电图均无明显变化, 详见表 3。

3.3. 临床一般指标变化

两组患者的 BMI 及 TBIL、DBIL、ALT、AST, 和 EN、C-P、FINS/FBG、HbA1c、TC、HDL-C、TG 等结果具有明显改善, 治疗组的 FINS/FBG 好于对照组($p < 0.01$), 详表 1~3。

Table 1. General situation of the basic information of the two groups

表 1. 两组基本信息情况($\bar{X} \pm s$)

		n	男	女	年龄(年)	体重指数	病程(月)
治疗组(肝宝)	治疗前	152	128	24	31.61 ± 8.52	25.30 ± 2.45	11.95 ± 2.93
	治疗后				—	24.37 ± 1.26*	—
对照组(PCC)	治疗前	152	132	20	30.52 ± 10.16	24.46 ± 1.67	12.63 ± 5.60
	治疗后				—	23.75 ± 1.18*	—

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

Table 2. Changes of liver function before and after treatment in two groups

表 2. 两组治疗前后肝功能变化($\bar{X} \pm s$)

		n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	内毒素(pg/ml)
治疗组(肝宝)	治疗前	152	33.80 ± 5.87	26.50 ± 5.15	92.60 ± 13.30	95.68 ± 43.63	0.61 ± 0.40
	治疗后		12.59 ± 4.98*	9.18 ± 1.71*	11.64 ± 7.88*	50.29 ± 9.13*	0.025 ± 0.026
对照组(PCC)	治疗前	152	35.80 ± 11.90	24.96 ± 5.48	112 ± 69.60	99.3 ± 14.9	0.60 ± 0.38
	治疗后		15.64 ± 7.29	10.06 ± 1.39	20.37 ± 21.69	55.61 ± 12.71	0.099 ± 0.075

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

Table 3. The changes of general clinical test index of two groups before and after treatment**表 3.** 两组一般指标治疗前后变化($\bar{X} \pm s$)

	n	C 肽	FINS/FBG	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C	TC/HDL-C
观察组	治疗前	1.06 ± 0.54	3.02 ± 1.08	6.64 ± 0.48	5.88 ± 1.35	5.41 ± 1.73	0.98 ± 0.26	6.60 ± 2.68
	治疗后	0.89 ± 0.55	2.50 ± 1.22*	6.45 ± 0.50	5.40 ± 1.02	4.64 ± 1.07*	1.03 ± 0.21	5.48 ± 1.45*
对照组	治疗前	1.06 ± 0.61	2.42 ± 1.38	6.66 ± 0.49	5.95 ± 1.33	5.77 ± 1.52	0.99 ± 0.246	5.52 ± 2.46
	治疗后	0.94 ± 0.58	2.35 ± 1.73	6.43 ± 0.51	5.47 ± 0.93	5.07 ± 0.76*	1.05 ± 0.21	5.38 ± 1.13*

注：与治疗前比较，*P < 0.05。

4. 讨论

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为临床上青壮年肝功能酶学异常和慢性肝病最常见的原因, NAFLD 正成为人们健康的严重威胁之一[5]-[7]。近年来研究显示 NAFLD 与胰岛素抵抗、脂肪代谢紊乱、内毒素血症等密切相关, 非酒精性单纯性脂肪肝(NAFLD)进展演变缓慢, 具有肝细胞内脂肪堆积过多的病理特点, 过多脂肪积蓄于肝脏, 影响肝脏血液和养分供应及自身代谢, 肝细胞会逐渐发生肿胀、炎症浸润、变性坏死, 损伤肝功能, 导致脂肪性肝炎[8] [9]。血中脂肪成分和酶类升高预示肝脏的代谢活力受到严重损伤, 肝细胞线粒体结构有一定程度破坏, 这种情况若长期发展, 就会造成肝纤维化、肝硬化, 极大增加患肝癌的危险[10]。有资料显示, 约 30%的酒精性脂肪肝可发展为肝硬化; 约 1.5%至 8.0%的非酒精性脂肪肝可进展为肝硬化[11]。

多烯磷脂酰胆碱是治疗脂肪肝的基础用药, 由大豆中提取的磷脂精制而成, 其主要活性成分是 1,2-二亚油酰磷脂酰胆碱(DLPC, 人体不含), 约占 52%。DLPC 可将人体内源性磷脂替换, 结合并进入靶细胞膜成分中。这种取代的重要意义之一是增加靶细胞膜的流动性, 同时还可以维持或促进不同器官及组织的许多活性细胞膜功能, 包括可调节靶细胞膜结合酶系统的活性, 能抑制细胞色素 P4502E1(CYP2E1)的含量及活性, 减少自由基, 可增强过氧化氢酶活性、超氧化物歧化酶 SOD 活性和谷胱甘肽还原酶活性[12]-[16]。

脂肪肝属中医学积聚、胁痛等范畴, 以肝经郁热、气滞血阻、痰瘀互结、瘀血内结为主要病机。调脂化痰汤方中柴胡疏肝解郁, 调和肝脏, 行气止痛; 茯苓利水渗湿, 清利肝胆湿热; 泽泻清热除湿, 祛湿运脾; 山楂消食健胃, 活血化痰; 鸡内金健胃消食; 丹参活血化瘀, 清热凉血; 姜黄破血行气, 通经止痛; 三七活血定痛; 何首乌补肝肾、益精血; 大黄荡涤胃肠湿热积滞, 凉血止血, 活血祛瘀, 清泄湿热; 虎杖行血消瘀, 清解血分热毒, 又可清利肝胆而除气分湿热; 决明子疏肝理气, 诸药合用, 共奏行气滞、化痰瘀、清湿热之功。

中西医结合治疗脂肪肝一直是中外学者所关注的治疗方法[17]-[21], GB 与 PICC 合用, 在功能上优势互补。PPCC 体内分解后与内源性磷脂一样, 进入肝细胞, 并以完整的分子与肝细胞膜及细胞器膜相结合, 直接影响膜结构使受损的肝功能和酶活力恢复正常, 调节肝脏的能量平衡, 促进肝组织再生, 肝宝颗粒由柴胡、丹参、枸杞子、虎杖、黄芩瓜蒌、升麻、蒲公英等药物组成, 具有疏肝健脾, 祛湿化痰, 理气和中, 滋肾养肝、活血化淤、清热化痰等良好功效 [22] [23]。GB 中成分配伍合理, 柴胡, 减轻免疫功能破坏减轻肝细胞膜坏死和炎症反应, 丹参, 有活血化瘀, 改善肝脏局灶受损组织血液循环作用, 虎杖减轻肝脏局灶组织淤血作用, 能够促进血小板生成, 抵消脾功能亢进可能对血小板的破坏作用, 改善血小板脆性度, 瓜蒌使门脉的血流量减少, 使门脉压力下降, 使肝脏双循环系统达到稳态平衡, 本临床观察显示 GB 联合 PPCC 对 NAFLD 治疗较单剂应用 PPCC 效果明显, 前者总有效率(97.37%)高于对照组(92.11%), 两者统计学处理差异显著(P > 0.05), 观察组对恢复胰岛功能与降低血脂等方面, 观察组明

显优于对照组($p < 0.05$), 显示中药制剂 GB 具有良好调节胰岛细胞功能降低血脂作用, 更能适合中青年脂肪肝血脂高、胰岛素抵抗、高体重指数的特点, GB 安全性好, 口服后很少对胃肠道产生刺激, 对胃肠外器官, 尤其是心血管系统无影响, 无胃肠道副作用, 费用适当, 给药次数简单, 患者的顺应性好, 值得注意的是, 对照组肠源性内毒素(Endotoxin, EN)的降低不如观察组, 显示 GB 尚具有解毒功能, 有研究表明, 在老鼠 NAFLD 模型中小肠出现细菌过度生长, 门静脉血清内毒素水平随之升高, 肠道细菌过度生长是引起门静脉内毒素血症的重要原因之一, 肠源性内毒素血症可能是脂肪肝的重要的发病机制之一, 高血清内毒素加速脂肪肝的肝脏病理改变[24]-[27]肝宝颗粒的降低肠源性内毒素血症作用, 有助于预防 NAFLD 的发生和发展。

参考文献 (References)

- [1] 丁雯瑾, 范建高. 世界胃肠病组织非酒精性脂肪性肝病诊疗指南简介[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(5): I-V.
- [2] 范建高, 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版) [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(6): 483-487.
- [3] 季洪赞, 龚维忠, 杨继红, 等. 老年人糖耐量低减的冠心病与 β 细胞功能及脂代谢的关系[J]. 心脏杂志, 2001, 13(6): 448-452.
- [4] 王魁彬. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(16): 150-151.
- [5] 施军平, 范建高. 2011 年非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(2): 84-86.
- [6] Zheng, W., McLerran, D.F., Rolland, B., et al. (2011) Association between Body-Mass Index and Risk of Death in More than 1 Million Asians. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 719-729. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010679>
- [7] Wu, J.Y., Duan, X.Y., Li, L., et al. (2010) Dyslipidemia in Shanghai, China. *Preventive Medicine*, **51**, 412-415. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.08.013>
- [8] Yang, W., Lu, J., Weng, J., et al. (2010) Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 1090-1101. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908292>
- [9] 孙健, 周春蕾, 刘红梅. 中西医结合治疗脂肪肝的临床研究[J]. 中外医疗, 2011, 30(16): 29-30.
- [10] Murphy, P., Hooker, J., Ang, B., et al. (2015) Associations between Histologic Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Quantitative Diffusion-Weighted MRI Measurements in Adults. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **41**, 1629-1638. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24755>
- [11] Fan, J.G., Saibara, T., Chitturi, S., et al. (2007) What Are the Risk Factors and Settings of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asia-Pacific. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 794-800. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04952.x>
- [12] Marciniak, B., Kimber-Trojnar, Z., Leszczynska-Gorzela, B., et al. (2011) Treatment of Obstetric Cholestasis with Polyunsaturated Phosphatidylcholine and Ursodeoxycholic Acid. *Ginekologia Polska*, **82**, 26-31.
- [13] Pettinelli, P., Obregon, A.M., Videla, L.A., et al. (2011) Molecular Mechanisms of Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrición Hospitalaria*, **26**, 441-450.
- [14] Shapiro, H., Tehilla, M., Attal-Singer, J., et al. (2011) The Therapeutic Potential of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Nutrition*, **30**, 6-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2010.06.001>
- [15] Mouzaki, M. and Allard, J.P. (2012) The Role of Nutrients in the Development, Progression, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **46**, 457-467. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31824cf51e>
- [16] Kim, M.S., Kung, S., Grewal, T., et al. (2012) Possible Molecular Mechanisms Soy-Mediated in Preventing and Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrición Hospitalaria*, **27**, 991-998.
- [17] 王灵台. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝现状的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1061-1063.
- [18] Shi, K.Q., Fan, Y.C., Liu, W.Y., et al. (2012) Traditional Chinese Medicines Benefit to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Biology Reports*, **39**, 9715-9722. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-012-1836-0>
- [19] Dong, H., Lu, F.E. and Zhao, L. (2012) Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **18**, 152-160. <http://dx.doi.org/10.1007/s11655-012-0993-2>

- [20] Sheng, X., Wang, M., Lu, M., *et al.* (2011) Rhein Ameliorates Fatty Liver Disease through Negative Energy Balance, Hepatic Lipogenic Regulation, and Immunomodulation in Diet-Induced Obese Mice. *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, **300**, E886-E893. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00332.2010>
- [21] 肖本富. 中西医结合治疗脂肪肝的临床疗效观察[J]. 中国保健营养, 2012(12): 179-181.
- [22] Schrieber, S.J., Hawke, R.L., Wen, Z., *et al.* (2011) Differences in the Disposition of Silymarin between Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Hepatitis C. *Drug Metabolism and Disposition*, **39**, 2182-2190. <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.111.040212>
- [23] Lee, J.T., Pao, L.H., Lee, M.S., *et al.* (2013) A New Approach to Facilitate Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease through a Galactose Single Point Method in Rats with Fatty Liver. *Digestive and Liver Disease*, **45**, 134-141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.08.019>
- [24] Harte, A.L., da Silva, N.F., Creely, S.J., *et al.* (2010) Elevated Endotoxin Levels in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Inflammation*, **7**, 15. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-9255-7-15>
- [25] Liu, Y., Han, X., Bian, Z., *et al.* (2012) Activation of Liver X Receptors Attenuates Endotoxin-Induced Liver Injury in Mice with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, **57**, 390-398. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-011-1902-9>
- [26] Thuy, S., Ladurner, R., Volynets, V., *et al.* (2008) Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Humans Is Associated with Increased Plasma Endotoxin and Plasminogen Activator Inhibitor 1 Concentrations and with Fructose Intake. *Journal of Nutrition*, **138**, 1452-1455.
- [27] Spruss, A., Henkel, J., Kanuri, G., *et al.* (2012) Female Mice Are More Susceptible to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Sex-Specific Regulation of the Hepatic AMP-Activated Protein Kinase-Plasminogen Activator Inhibitor 1 Cascade, but Not the Hepatic Endotoxin Response. *Molecular Medicine*, **18**, 1346-1355. <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2012.00223>