

## 肠道菌群及其代谢物与非酒精性脂肪性肝病

刘亚萍<sup>1,2</sup> 卢燕<sup>1,2</sup> 张艺文<sup>2</sup> 张全波<sup>1</sup> 汪汉<sup>1,2</sup>

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

**【摘要】** 总结相关的实验研究发现, 人体肠道菌群是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 发生发展的关键因素, 除了人体肠道菌群组成的变化外, 肠道菌群的代谢物也成为调节 NAFLD 病理过程的关键因素; 有研究发现, 肠道菌群的代谢物如短链脂肪酸、胆汁酸、三甲胺和乙醇等通过肠-肝轴途径影响肝脏代谢功能, 从而导致疾病发生。现从 NAFLD 患者肠道菌群和代谢物的变化及发病机制, 总结并探讨通过调节肠道菌群及其代谢物来治疗 NAFLD, 期望这些治疗策略会成为未来优化治疗 NAFLD 等代谢性肝病的有效方法。

**【关键词】** 肠道菌群; 肠道代谢物; 肠-肝轴; 非酒精性脂肪性肝病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.017

## Intestinal Flora and Its Metabolites and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

LIU Yaping<sup>1,2</sup>, LU Yan<sup>1,2</sup>, ZHANG Yiwen<sup>2</sup>, ZHANG Quanbo<sup>1</sup>, WANG Han<sup>1,2</sup>

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**【Abstract】** Summary of relevant experimental studies found that the human intestinal flora is a key factor in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In addition to changes in the composition of human intestinal flora, the metabolites of intestinal flora also become the key factors regulating the pathological process of NAFLD. Some studies have found that metabolites of intestinal flora such as short-chain fatty acids, bile acids, trimethylamine and ethanol affect liver metabolic function through the gut-liver axis pathway, thus leading to disease. Based on the changes and pathogenesis of intestinal flora and metabolites in patients with NAFLD, this paper summarizes and discusses the treatment of NAFLD by regulating intestinal flora and metabolites, hoping that these therapeutic strategies will become effective ways to optimize the treatment of metabolic liver diseases such as NAFLD in the future.

**【Key words】** Intestinal flora; Intestinal metabolite; Gut-liver axis; Non-alcoholic fatty liver disease

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球慢性肝病的主要原因, 定义为肝细胞脂肪变性, 即甘油三酯在肝脏中的蓄积超过肝脏总重量的 5%<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2]</sup>发现 NAFLD 的全球患病率约为 25%, 其中非洲患病率最低 (约 13.5%), 中东地区最高 (约 31.8%)。随着 NAFLD 更名为代谢相关性脂肪性肝病, 该类疾病被重新定义为肝脏组织学、影像学表现或实验室检查提示存在肝细胞脂肪变性, 同时合并肥胖体型、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 等代谢综合征的任一表现<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现 NAFLD 患者未经良好控制, 可进展为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 主要表现为发生肝脏炎症和肝损伤, 在此恶性条件下, 进

一步发展为肝硬化、终末期肝衰竭, 甚至最终导致肝细胞癌。除了肝脏疾病相关死亡率外, 心血管疾病是 NAFLD 患者死亡的主要原因, 特别是 NASH 患者发生心血管疾病的风险显著增高<sup>[5]</sup>, 所以研究者们对于 NAFLD 的发病机制及治疗手段都有了更深入的研究。现从 NAFLD 患者肠道菌群及代谢物的改变、肠道菌群及代谢物引起 NAFLD 的可能发病机制及目前对于 NAFLD 患者的相关治疗方面进行概述。

### 1 肠道菌群及其代谢物的概括

肠道菌群是一个由数万亿微生物组成的复杂生态系统, 这种微生物群落直接参与维持肠道屏障完整性、抵御外来病原体、调节宿主免疫炎症反应、从中获取能量及调节机体代谢等功能<sup>[6]</sup>。在健康成人中, 肠

道菌群主要由厚壁菌门和拟杆菌门组成,其次是放线菌和变形杆菌,它们几乎占肠道微生物群落的 90%<sup>[7]</sup>。有研究表明 NAFLD 患者肠道菌群的丰度组成发生改变,称为生态失调<sup>[8]</sup>,生态失调可导致宿主代谢紊乱,引发多种疾病如 T2DM、代谢综合征和 NAFLD 等代谢性疾病。此外,肠道细菌产生的代谢物如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、胆汁酸(bile acid, BA)、三甲胺(trimethylamine, TMA)和乙醇等也广泛影响宿主的各种生理活动<sup>[9]</sup>。

## 2 肠道菌群与 NAFLD 的关系

### 2.1 NAFLD 患者体内肠道菌群的变化

肠道菌群通过肠-肝轴与肝脏相互作用,人体约有 70% 供应肝脏的血液来自肠道,因此肠道内的产毒细菌及其代谢物可通过门静脉循环到达肝脏,又能将肝脏中的胆汁和抗体等物质运输至肠道,称为肠-肝轴途径<sup>[10]</sup>,表明肠-肝轴是肠道菌群影响肝脏代谢的关键环节,肠道菌群的紊乱及代谢物的改变可导致 NAFLD 的发生。

大量的研究表明,NAFLD 患者存在显著的肠道菌群失调和菌群丰度的改变。在一项人类模型试验<sup>[11]</sup>中发现,NAFLD 患者肠道中拟杆菌的增加和厚壁菌的减少与 NAFLD 的疾病进展有关。Li 等<sup>[12]</sup>的研究分析了 NAFLD 患者肠道菌群的分类群,包括埃希氏菌、普雷沃氏菌、链球菌、粪球菌、普拉梭菌、拟杆菌和乳酸杆菌等,证实埃希氏菌、普雷沃氏菌和链球菌在 NAFLD 患者中的丰度均增加,而粪球菌、普拉梭菌、拟杆菌和乳酸杆菌在 NAFLD 患者中缺乏。del Chierico 等<sup>[13]</sup>的研究比较了 NAFLD 患者试验组与健康个体对照组肠道菌群的种类,发现 NAFLD 患者肠道内的放线菌、厚壁菌、变形杆菌的丰度增加,拟杆菌的丰度降低。累积的临床试验和动物实验研究表明,NAFLD 患者肠道菌群的变化与厚壁菌和拟杆菌之间平衡的破坏密切相关。与健康个体相比,在 NAFLD 患者中观察到的一致变化是变形杆菌、肠杆菌、埃希氏菌及厚壁菌等机会性致病菌的相对丰度增加,以及瘤胃球菌、粪球菌、普雷沃氏菌和乳酸杆菌等生理性菌群的丰度降低<sup>[14]</sup>。

### 2.2 肠道菌群及其代谢物的改变在 NAFLD 中的作用机制

NAFLD 是一种发病机制不明的遗传-环境-代谢应激相关疾病。“二次打击学说”<sup>[5]</sup>解释了 NAFLD 的可能发病机制,第一个打击是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和过量的脂肪酸,这会导致简单的脂肪肝变性;第二个打击主要是体内活性氧产生过多引起机体肠道菌群失调及其代谢物改变,导致肝脏进一步

发生氧化应激反应,诱发肝脏炎症及肝细胞死亡,最终导致 NASH 和肝纤维化<sup>[15]</sup>。也有研究<sup>[16]</sup>发现 NAFLD 的发病机制存在“多重打击学说”,该学说涉及肝脏、肠道和脂肪的变化,而氧化应激被认为是导致肝脏损伤和疾病进展的主要原因,导致肝脏过度氧化应激的原因有内源性的因素,如 IR、肥胖和 T2DM 等疾病,也有外源性的因素,如病毒感染、过度摄入酒精和药物不良反应等<sup>[17]</sup>。现有的研究发现肠道菌群衍生的代谢物如 SCFA(主要是乙酸盐、丁酸盐)、TMA、BA 和乙醇等也有助于 NAFLD 的发展。

#### 2.2.1 肠道菌群通过降低肠道屏障通透性和参与免疫炎症反应导致 NAFLD

肠道屏障提供了抵御病原体的第一道防线,而肠道菌群对维持肠道屏障的完整性有重要作用,所以肠道菌群紊乱可使肠道屏障破坏、肠道通透性增加,而肠道通透性增加可能导致细菌通过肠道上皮屏障迁移,同时释放有毒细菌产物、脂多糖和促炎因子等物质,这些物质作用于肝脏而导致炎症反应,最终可进展为 NAFLD。研究<sup>[18]</sup>发现肠道细菌及有毒细菌产物主要是突破受损的肠道屏障与宿主细胞中的 Toll 样受体 4 结合激活核因子  $\kappa$ B 促进肝脏炎症发生。此外,在人类和动物粪便移植研究中发现,NAFLD 患者的肠道菌群富含产生乙醇的细菌,例如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌,其在一定条件下能产生乙醇,因此有人认为,肠道菌群失调可能比健康个体的微生物群产生更多的乙醇,而乙醇也会激活核因子  $\kappa$ B 信号分子,进一步通过损害肠道屏障功能引起组织损伤,使门静脉中脂多糖浓度增加导致 NAFLD 发病机制加速<sup>[19]</sup>。

#### 2.2.2 肠道菌群产生的代谢物对 NAFLD 的影响

SCFA 是挥发性脂肪酸,主要通过肠道菌群发酵可溶性膳食纤维和不易消化的碳水化合物而产生<sup>[20]</sup>。人体肠道内产生 SCFA 最多的肠道细菌是毛螺菌科和瘤胃菌科<sup>[21]</sup>,研究发现乙酸盐和丙酸盐大部分是由拟杆菌(属瘤胃菌科)产生,丁酸盐主要由厚壁菌(属毛螺菌科)产生。研究<sup>[22]</sup>表明 SCFA 主要通过 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPR)结合来发挥其代谢活性,当 SCFA 与 GPR76、GPR77 和 GPR41 等受体结合可调节胰岛素敏感性影响肝脏脂质代谢。Rau 等<sup>[23]</sup>研究发现,与健康对照组相比,NAFLD 患者粪便中 SCFA 浓度更高,产生 SCFA 的细菌也占主导地位,说明 SCFA 浓度与 NAFLD 疾病进展的免疫学特征有关。

BA 有助于乳化和溶解脂肪,它可通过与 GPR 结合来充当信号分子影响人体葡萄糖稳态和脂质代谢的调节。BA 促进 NAFLD 发展的机制涉及两个主要

的受体分子:法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR) (主要由初级 BA 激活)和武田 G 蛋白偶联受体 5 (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5) (主要由次级 BA 激活)<sup>[24]</sup>。NAFLD 患者的肠道菌群失调可能影响初级 BA 向次级 BA 的转化,使回肠中 FXR 和 TGR5 的活化程度降低,导致胆盐沉积、肠道通透性增加、小肠细菌易位和肠道细菌过度生长,从而导致肝脏疾病<sup>[25]</sup>。有研究<sup>[26]</sup>表明,在肝脏中,FXR 通过诱导小异源二聚体伴侣受体的表达从而进一步抑制胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶表达;而在肠道中,FXR 增加循环成纤维细胞生长因子 19 的水平从而降低胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶的表达,使 BA 合成受到抑制。

TMA 主要由肠道菌群通过膳食胆碱如磷脂酰胆碱、甜菜碱等进行分解代谢产生,经门静脉循环到达肝脏<sup>[27]</sup>,研究发现肠道菌群可将 TMA 进一步代谢为三甲胺-N-氧化物,后者可通过多种机制诱导 NAFLD 的发展,例如加重肝脏 IR、增加脂肪组织炎症和降低酶产生的 BA 水平<sup>[28]</sup>。

### 3 通过调节肠道菌群及其代谢物治疗 NAFLD

目前,NAFLD 无直接的药物治疗,主要治疗方法是生活方式的改变如调整饮食、适当运动和降低体脂率等,以及潜在危险因素的纠正如严格控制 T2DM、高脂血症等代谢性疾病和预防心血管疾病的发生<sup>[29]</sup>。现有的实验研究<sup>[30]</sup>已提出了通过调节肠道菌群生态平衡来改善 NAFLD 等代谢性疾病的新治疗方法,如给予足够剂量的益生菌、益生元和合生元,中医中药治疗,粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)以及肠道代谢物如 SCFA、FXR 激动剂等方法来调节肠道菌群及其代谢物的组成,以干预 NAFLD 的发生发展和改善预后。

#### 3.1 益生菌、益生元和合生元

目前主要研究的益生菌属是乳酸杆菌和双歧杆菌,当给予足够剂量时对宿主肠道健康表现出有益作用<sup>[31]</sup>。Ahn 等<sup>[32]</sup>的试验观察到,补充含乳酸杆菌和双歧杆菌等在内的益生菌混合物 12 周,增加了 NAFLD 患者肠道菌群中微生物的相对丰度,特别是嗜酸乳杆菌、戊酸杆菌、乳酸双歧杆菌等生理性菌群的丰度,降低了厚壁菌门、埃希氏菌等机会性致病菌的丰度。在另一项小鼠模型<sup>[33]</sup>中,益生菌对 c-Jun N 端激酶和核因子  $\kappa$ B 介导的氧化和炎症性肝损伤具有积极影响,这与肿瘤坏死因子- $\alpha$  调节和 IR 相关,实验结果显示,益生菌使 NAFLD 小鼠的肝脏组织学表现有所改善,主要是肝内脂肪沉积和肝损伤减少、血清丙氨酸氨基转移酶水平降低。

益生元是由非淀粉多糖和低聚果糖组成,主要表

现为刺激肠道有益菌群的生长,合生元是益生菌和益生元的混合物<sup>[34]</sup>。益生元和合生元对 NAFLD 的有益作用可归因为减少新生脂肪生成、降低体脂率、改善体内葡萄糖耐量、恢复肠道正常菌群和减少炎症反应<sup>[35]</sup>。在给 NAFLD 小鼠使用由低聚果糖、乳酸杆菌和嗜热链球菌组成的合生元混合物 12 周,实验结果表明双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌和肠球菌等非致病菌的相对丰度增加<sup>[36]</sup>。总之,这些结果表明,使用益生菌、益生元和合生元增加了肠道有益菌群的丰度,降低了肠道致病菌的丰度,同时降低了肝酶活性和血脂水平,从而改善了 NAFLD 患者肠道菌群的生态失调,说明益生菌、益生元和合生元治疗 NAFLD 患者可能是一种有前途的新治疗策略。

#### 3.2 中医中药治疗

如今,传统中医已被世界公认为一种补充和替代疗法。在使用小鼠和大鼠模型的多数研究<sup>[37]</sup>中发现,中医药配方翻白草含有多种天然活性化合物(如黄酮类、萜类、有机酸、甾体和鞣质),可通过抗氧化、抗炎、改善脂质代谢和 IR、调节肠道菌群等作用对治疗 NAFLD 表现出有益作用。还有草药黄芪中的黄芪多糖等成分可通过肠道菌群发酵成 SCFA,其中主要是乙酸产生抗 NAFLD 作用,其各种中草药成分可通过相应的机制降低肝脏脂肪变性的程度和改善 IR,减少氧化应激和肝脏炎症,调节肠道菌群,特别是减少了厚壁菌的产生和增加了拟杆菌的丰度<sup>[38]</sup>。还有中药配方也被证明有降脂作用<sup>[39]</sup>,在患 NAFLD 小鼠的研究<sup>[40]</sup>中,使用天黄治疗的小鼠粪便中肠道微生物群组成改变,主要表现为增加了肠道和肝脏中乳酸杆菌的丰度和 5-甲氧基吲哚乙酸酯的含量,提高了肝内谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的水平,从而改善了氧化性的肝损伤。

总之,根据现有的研究表明,通过中医中药治疗来调节肠道菌群的稳态从而改善 NAFLD 的发展也是一种有效的治疗方法。

#### 3.3 FMT 治疗

FMT 是指通过鼻胃管、鼻十二指肠管、直肠灌肠或结肠镜的活检通道将健康供体的肠道细菌引入患者体内,用来治疗多种疾病的方法<sup>[41]</sup>。有研究<sup>[42]</sup>证实 FMT 可用于治疗 NAFLD 在内的代谢性疾病,通过 FMT 可降低 NAFLD 小鼠的肝内脂质沉积、IR 和促炎因子的生成,甚至可能恢复肠道正常菌群及改善受损的肠黏膜屏障。Zhou 等<sup>[43]</sup>研究了两组高脂肪饮食喂养的小鼠,其中一只 NAFLD 小鼠接受了健康小鼠的 FMT,与未接受 FMT 的小鼠相比,NAFLD 小鼠存在典型的组织学表现,即肝细胞内脂质和促炎细胞因子浓

度显著降低。通过 FMT 干预后的小鼠也增加了肠道内乳酸杆菌等有益菌群的丰度,显著恢复了高脂肪饮食诱导的 NASH 小鼠模型中紊乱的肠道菌群<sup>[44]</sup>。当然,在某些情况下,FMT 可能存在未知的感染风险,以及外来细菌进入宿主肠道的稳定性有限,是否会降低其长期生存率和治疗效果,需更多的实验及临床研究来明确 FMT 的益处。

### 3.4 通过肠道代谢物及改善肠道屏障功能治疗 NAFLD

#### 3.4.1 SCFA

SCFA 代表一类重要的细菌代谢物,包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等,它们具有很强的抑制肠道炎症和防止病原体入侵的能力,以及维持肠道屏障完整性的能力<sup>[45]</sup>。动物研究表明,SCFA 可激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶来加速脂肪酸氧化并抑制肝脏脂肪生成,从而减少肝脂肪堆积。Araújo 等<sup>[46]</sup>发现大肠杆菌产生的乙酸盐被肠上皮细胞吸收并代谢成乙酰辅酶 A 和单磷酸腺苷,并上调 AMPK/PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$  途径,随后促进脂质氧化。另一项研究<sup>[47]</sup>通过丁酸盐给药减少了肝内脂质堆积(甘油三酯和磷脂含量)和减轻肝脏重量并改善了高脂肪饮食诱导的小鼠肝脂肪变性。

SCFA 对维持肠道屏障的完整性也表现出有益作用,其防止肠道毒素(例如脂多糖)经肠上皮吸收而侵入肝脏;在结肠上皮细胞中,SCFA 通过与 GPR3 结合激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体,调节胱天蛋白酶-1 的活化和促进白细胞介素-18 释放,从而促进肠道上皮修复<sup>[48]</sup>。而丁酸盐可通过降低 Toll 样受体 4 和 CD14 的表达,改善肠道生态失调和肠道屏障功能(增加 claudin-1 和 ZO-1 表达)来降低内毒素水平和肝脏炎症(增加 claudin-27 和 ZO-28 表达)<sup>[49]</sup>。因此,SCFA 可被视为预防和缓解 NAFLD 和 NASH 等肝病的新型可行的治疗药物。

#### 3.4.2 FXR 激动剂

FXR 除了在 BA 代谢中发挥重要作用外,它还与脂质、葡萄糖和脂蛋白的代谢密切相关,因此也成了治疗 NAFLD 的新靶点<sup>[50]</sup>,FXR 激动剂包括奥贝胆酸、鹅去氧胆酸等,它们可预防肥胖和 IR 啮齿动物的肝脂肪变性。一项试验<sup>[51]</sup>表明口服奥贝胆酸改善了 NASH 合并 T2DM 患者的 IR、改善了受损的肠道屏障并降低了肝酶和脂质水平。但是,对 FXR 激动剂引起的不良反应需引起重视,并需进一步的临床试验来评估奥贝胆酸等药物临床治疗 NASH 等肝病的有效性和安全性。

## 4 总结与展望

目前的研究对于 NAFLD 的确切发病机制尚未完

全阐明,总结大多数研究表明,肠道菌群及其代谢物的改变在 NAFLD 的发生和发展中有着极其重要的作用。本文通过肠道菌群及其代谢物的变化进一步总结了其在 NAFLD 中可能的作用机制,并概述以肠道菌群及其代谢物为一个新型靶点治疗 NAFLD,希望通过早期检测肠道菌群及其代谢物成分的改变来纠正或预防疾病的发生。总之,以肠道菌群及其代谢物为靶点研究为未来治疗 NAFLD 等代谢性肝病打开了一扇新窗口,期望有更深入的研究阐明肠道微生物群及其代谢物在 NAFLD 中更具体的作用,从而建立起肠道微生物群靶向治疗的个体化方法。

## 参考文献

- [1] Fabbrini E, Magkos F. Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction [J]. *Nutrients*, 2015, 7(6):4995-5019.
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):73-84.
- [3] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1):202-209.
- [4] Romeo S. Notch and nonalcoholic fatty liver and fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):681-683.
- [5] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):908-922.
- [6] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474(11):1823-1836.
- [7] Rinnella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1):14.
- [8] Quesada-Vázquez S, Bone C, Saha S, et al. Microbiota dysbiosis and gut barrier dysfunction associated with non-alcoholic fatty liver disease are modulated by a specific metabolic cofactors' combination [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):13675.
- [9] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):558-577.
- [10] Hu H, Lin A, Kong M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55:142-158.
- [11] Wang B, Jiang X, Cao M, et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:32002.
- [12] Li F, Ye J, Shao C, et al. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):22.
- [13] del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach [J]. *Hepatology*, 2017, 65:451-464.
- [14] Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5):279-297.
- [15] Luo W, Ye L, Hu XT, et al. MD2 deficiency prevents high-fat diet-induced AMPK suppression and lipid accumulation through regulating TBK1 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(3):e777.
- [16] Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic

- steatohepatitis: an overview[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(4): 478-492.
- [17] Ferro D, Baratta F, Pastori D, et al. New insights into the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: gut-derived lipopolysaccharides and oxidative stress[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2762.
- [18] Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 350-362.
- [19] Xu J, Lai KKY, Verlinsky A, et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(3): 673-682.
- [20] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325-2340.
- [21] Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers[J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02566-18.
- [22] Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1829.
- [23] Rau M, Rehman A, Dittrich M, et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(10): 1496-1507.
- [24] Mouzaki M, Loomba R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819858470.
- [25] Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis[J]. *Cell*, 2000, 102(6): 731-744.
- [26] Zheng W, Lu Y, Tian S, et al. Structural insights into the heterodimeric complex of the nuclear receptors FXR and RXR[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(32): 12535-12541.
- [27] Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and trimethylamine N-Oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(11): 1839-1850.
- [28] Chu H, Duan Y, Yang L, et al. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 359-370.
- [29] Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment[J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(3): 220-228.
- [30] Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity? [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1881-1898.
- [31] Binda S, Hill C, Johansen E, et al. Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1662.
- [32] Ahn SB, Jun DW, Kang BK, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5688.
- [33] Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT [J]. *J Hepatol*, 2008, 49(5): 821-830.
- [34] Bomhof MR, Parnell JA, Ramay HR, et al. Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(4): 1735-1745.
- [35] Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives[J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1): 56.
- [36] Manzhali E, Virchenko O, Falalyeyeva T, et al. Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: a pilot trial[J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(12): 698-703.
- [37] Ji L, Li Q, He Y, et al. Therapeutic potential of traditional Chinese medicine for the treatment of NAFLD: a promising drug potentilla discolor bunge [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(9): 3529-3547.
- [38] Hong Y, Sheng L, Zhong J, et al. *Desulfovibrio vulgaris*, a potent acetic acid-producing bacterium, attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-20.
- [39] Li KP, Yu Y, Yuan M, et al. Tian-Huang formula, a traditional Chinese medicinal prescription, improves hepatosteatosis and glucose intolerance targeting AKT-SREBP nexus in diet-induced obese rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6617586.
- [40] Luo D, Yang L, Pang H, et al. Tianhuang formula reduces the oxidative stress response of NAFLD by regulating the gut microbiome in mice [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 984019.
- [41] de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(3): 253-267.
- [42] Witjes JJ, Smits LP, Pekmez CT, et al. Donor fecal microbiota transplantation alters gut microbiota and metabolites in obese individuals with steatohepatitis [J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(11): 1578-1590.
- [43] Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1529.
- [44] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 662-671.
- [45] Zhang Z, Tang H, Chen P, et al. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 41.
- [46] Araújo JR, Tazi A, Buren-Defranoux O, et al. Fermentation products of commensal bacteria alter enterocyte lipid metabolism[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(3): 358-375. e7.
- [47] Shimizu H, Masujima Y, Ushiroda C, et al. Dietary short-chain fatty acid intake improves the hepatic metabolic condition via FFAR3 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16574.
- [48] Zhang S, Zhao J, Xie F, et al. Dietary fiber-derived short-chain fatty acids: a potential therapeutic target to alleviate obesity-related nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(11): e13316.
- [49] Liu W, Luo X, Tang J, et al. A bridge for short-chain fatty acids to affect inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease positively: by changing gut barrier[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(5): 2317-2330.
- [50] Han X, Cui ZY, Song J, et al. Acanthoic acid modulates lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXRs-dependent manner [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 311: 108794.
- [51] Mouries J, Brescia P, Silvestri A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1216-1228.

收稿日期: 2023-03-05