

肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病

何剑, 阳学风

背景资料

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已经成为危害人类健康的第一大慢性肝病, 但疗效显著的临床治疗手段依旧缺乏。益生菌作为人体肠道正常菌群重要组成部分, 对维持肠道菌群平衡起重要作用。近年来的研究发现, NAFLD以及多种代谢性疾病与肠道菌群失调相关, 调节肠道菌群平衡对许多疾病的治疗有重要意义。

何剑, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

何剑, 在读硕士, 主要从事慢性肝病, 肝纤维化基础与临床方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81373465.

作者贡献分布: 文献查阅与论文书写由何剑完成; 阳学风对主要内容进行修改与审校。

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科。
yxf9988@126.com
电话: 0734-8358010

收稿日期: 2017-07-24
修回日期: 2017-08-11
接受日期: 2017-08-27
在线出版日期: 2017-09-28

Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease

Jian He, Xue-Feng Yang

Jian He, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-07-24
Revised: 2017-08-11
Accepted: 2017-08-27
Published online: 2017-09-28

Abstract

With the increase in the morbidity of non-

alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it has become a global public health problem. More and more studies have found that gut microbiota is closely related with NAFLD. This paper summarizes the relationship between gut microbiota and the pathogenesis of NAFLD, with an aim to propose some new ideas for the prevention and treatment of NAFLD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Non-alcoholic fatty liver disease; Pathogenesis

He J, Yang XF. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(27): 2480-2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2480>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率上升, 已经成为困扰全球的公共卫生问题。越来越多的研究发现, 肠道菌群和NAFLD关系密切。本文综述了肠道菌群与NAFLD发病机制的关系, 并为NAFLD的防治提供了新思路。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制

核心提要: 目前认为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与肠道菌群密切相关。肠道菌群失调通过干扰能量代谢、破坏肠道屏障、增加肠源性毒性物质吸收、激活免疫炎症等方式参与NAFLD发生发展。

同行评议者

范建高, 主任医师, 上海交通大学新华医院消化内科; 吴晓玲, 博士, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科; 俞静娴, 本科, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院护理学

何剑, 阳学风. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2480–2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2480>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指以肝细胞脂肪变性为特征的疾病, 包括单纯性脂肪肝(steatosis, 又称NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic fatty steatohepatitis, NASH)、肝硬化以及最终的肝细胞癌. 范建高等在中国上海做了基于社区的流行病学调查, 研究发现20.82%的成年人患有脂肪肝, 对年龄和性别进行了调整后, 发病率为17.29%. NAFLD在中国将超过病毒性肝炎, 成为第一大常见的肝病^[1]. 目前肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高脂血症被认为是NAFLD发生发展的危险因素, 但确切机制尚不清楚^[2]. 随着研究的积累, 肠道菌群在脂肪肝的发生发展中的作用逐渐明确^[3], 本综述对肠道菌群与NAFLD发生发展的关系进行总结, 以探索新的治疗靶点.

1 肠道菌群结构与功能

人体肠道里面存在大量微生物, 种类包括细菌、古菌、真菌、病毒等, 其中细菌占据绝对多数, 占肠道微生物总量的90%, 约为1500种, 其数量比人自身细胞多10倍以上. 其编码基因的总量是人类自身基因编码数目的150倍^[4]. 以前认为肠道菌群的功能仅仅与营养消化有关. 随着研究的深入, 不断的发现其与免疫、代谢性疾病等关系密切. 肠道菌群的生物学功能目前被广泛认为有3个方面: (1)维持肠道的正常结构和生理功能; (2)拮抗病原微生物的定植、感染功能; (3)刺激, 调控人体的免疫功能^[5].

2 肠-肝轴

肠道与肝脏, 共同起源于胚胎前肠, 在解剖关系上看, 肠道与肝脏通过门静脉系统相互联系, 消化道的代谢产物和肠道微生物产物经吸收后, 经肠系膜上静脉及肠系膜下静脉流入门静脉. 而肝脏的血液供应70%来自门静脉^[6]. 其相互作用被称为“肠-肝轴”, 也称肠肝循环. 肠道屏障功能和肝脏解毒作用对于机体的内环境稳定至关重要. 肠道菌群作为肠-肝轴重要组成部分, 其在NAFLD的发生发展中扮演

着重要的角色.

3 肠道菌群影响NAFLD机制

3.1 肥胖 肥胖是因为过多的能量转化脂肪所致, 与环境、生活方式、饮食、遗传等因素密不可分. Liu等^[7]研究认为, 肥胖(尤其腹型肥胖)是NAFLD最重要的危险因素. 顾伟根等^[8]按照随机分层整群抽样方法对2300例成年人进行调查. 发现肥胖人群NAFLD的患病率为68.1%, 明显高于超重人群(27.6%)和正常体质量人群(6.1%). 而肠道菌群与肥胖密切相关, Bäckhed等^[9]发现, 常规饲养的青年小鼠比肠道无菌小鼠消耗较少的食物, 但常规饲养的正常小鼠比肠道无菌小鼠高出40%的身体脂肪含量. 然而将正常小鼠的菌群移植到肠道无菌小鼠体内, 在2 wk内没有增加任何食物消耗和明显能量消耗差异的同时, 肠道无菌小鼠增加了60%的身体脂肪. 首次表明肥胖可能与肠道菌群有关. 在近年来开展的粪菌移植研究^[10]中显示, 肥胖患者接受来自瘦人的肠道粪菌移植6 wk后, 其胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)得到了显著改善. 进一步证明了肠道菌群与肥胖之间具有直接因果关系. 2013年*Nature*杂志发表的研究^[11]显示, 肥胖人群与非肥胖人群肠道菌群组成存在差异, 这种差异不仅仅体现在细菌种类的多少, 也包括数量的多少. 从某种层面上来说, 如何改变肠道菌群组成模式, 对于肥胖控制以及NAFLD的防治具有重要意义.

3.2 IR IR是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降. 近年来的研究揭示IR是肥胖有害健康的一个关键的始发因素, 也是代谢综合征的重要环节. IR导致肝脏脂肪积累及启动肝细胞的炎症反应. 是NAFLD的病理生理学基础之一^[12]. 近年来, 不断有研究发现NAFLD与小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)存在一定关联. SIBO导致肠道菌群发生改变, 并且可以改变肠道黏膜通透性, 导致细菌和代谢产物异位^[13]. 导致血中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高, 促进炎症细胞因子的产生, 进而引发慢性低度炎症, 进一步引起IR^[14]. 这说明, SIBO可以影响脂肪储存、能量代谢和促进胰岛素抵抗, 从而参与NASH的发病过程.

3.3 LPS和Toll样受体信号通路 LPS, 也称内毒素, 是革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分之一. 而肠源性LPS可引起体内免疫系统的激活和炎

■ 研究前沿

NAFLD的治疗困难与其复杂发病机制未明确相关, 菌群失调是近年热门课题. 益生菌制剂早已经应用于临床, 但是毕竟还处于“辅助治疗”地位. 并且肠道菌群种类较多, 再者不同患者病情不同, 如何针对性地对不同的患者实现个性化给药方案还需要继续进行研究, 包括应用单一菌株还是多种菌株联合, 应用活菌还是死菌等问题. 这些问题需要更多的研究提供依据.

■ 相关报道

随着国际“联合人类微生物组计划”、欧洲“肠道微生物组计划”和美国“人类微生物组计划”的相继实施, 肠道菌群与疾病的关系开始被广泛探索, 肠道菌群与代谢性疾病、包括NAFLD的关系得到了最为广泛和深入的探索. 研究的深入、技术和方法的更新必将为阐明肠道菌群与NAFLD进展的关系提供莫大的帮助, 进而为NAFLD的诊断与治疗提供新的思路 and 靶点.

■ 创新盘点

本文综述了肠道菌群失调诱发NAFLD作用机制除了导致能量代谢失衡之外, 更重要的是通过氧化应激、内毒素释放、胆汁分泌减少、调控免疫、炎症因子激活等多重因素的共同作用下导致炎症反应。调节肠道菌群的平衡是防治的新方法。

症因子的释放, 这将导致肝脏氧化应激反应, 并造成肝细胞坏死与凋亡^[15]。有研究^[16]发现饱和脂肪可以通过改变肠道菌群, 增加LPS的产生, 从而促进NASH的发生。同时饱和脂肪可引起慢性炎症, 导致细胞外基质沉积, 从而导致肝纤维化的发生和进展。

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族在肠道菌群失调引起的炎症反应中有着重要作用。LPS进入机体后首先结合血浆中的LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP), 再结合于细胞表面的CD14分子, 以LPS-LBP-CD14复合物的形式, 与单核巨噬细胞膜上的TLR-4结合, 从而导致TLR-4的聚合而活化。导致炎症细胞因子的大量表达^[17]。而被LPS激活的TLRs信号通路, 进一步激活肝细胞和Kupffer细胞, 使肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等促炎因子生成, TNF- α 是由活化的单核巨噬细胞产生、在炎症过程中出现最早最重要的炎症因子, 启动炎症反应并促使其他细胞因子[如白介素(interleukin, IL)-6、IL-8等]的合成和释放, 参与NASH演变, 加重胰岛素抵抗^[18]。Liu等^[19]通过建立TLR-4敲除小鼠模型, 并对TLR-4野生型和突变性小鼠给予高脂高糖饮食, 发现突变型小鼠肝脏脂肪变、纤维化与野生型相比减轻。LPS受体CD14基因敲除小鼠, 分别饲喂高脂膳食和注射LPS, 都没有出现上述两种条件引发的代谢紊乱以及肥胖。表明TLR4信号在NAFLD大鼠模型中高表达。说明其参与了NAFLD和NASH进程。

3.4 胆碱代谢 胆碱是动物蛋白富含的一种必需营养素, 也是甲基的主要供体之一。胆碱缺乏饮食会导致肝脏脂肪变性, 这是因为胆碱可以阻止脂肪在肝脏里面的积聚。而肠道细菌的代谢产物可以将饮食中胆碱向毒性代谢产物二甲胺和三甲胺转变。而肝脏对甲胺类物质的吸收, 可以导致肝脏的炎症和脂肪变^[20]。Corbin等^[21]认为肠道菌群的失调可能通过减少胆碱含量和增加有毒的胺类促进NASH的发展。同时胆碱也是细胞膜的重要成分, 与脂代谢密切相关^[22]。有研究^[23]认为, 通过改变肠道菌群组成影响细菌对胆碱的代谢能力, 可能对防治NAFLD产生重要作用。

3.5 胆汁酸代谢 胆汁酸是胆汁的主要成分, 其主要作用是促进食物中脂肪的代谢, 胆固醇和脂溶性维生素的吸收。胆汁酸在肠道和肝脏之

间形成肝肠循环。胆汁酸在维持机体脂代谢和糖代谢平衡起着至关重要的作用。可以认为, 胆汁酸代谢异常有促进NAFLD的发生^[24]。胆汁酸也是一种信号分子, 通过结合细胞受体如法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联受体5(G-protein coupled receptor 5, TGR5)参与调节脂类物质代谢、维持机体内环境的稳态。

肠道菌群通过胆汁酸受体FXR、TGR5等调节胆汁酸代谢, 并且参与有关胆汁酸合成、代谢和重吸收的基因表达^[25]。回肠FXR受体激活后能促进成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)19和小鼠同源FGF15的基因转录水平表达量上升, 进而抑制胆汁酸的合成^[26]。胆汁酸与TGR5受体的激活后, 能够诱导肠道内细胞分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1), 从而改善肝脏功能、葡萄糖耐受性^[27]。而近期的一项研究^[28]显示, 肠道菌群可能通过激活肠道FXR信号和阻断肝FXR-SHP通路引发的胆汁酸早期解离, 从而加速脂肪合成, 诱发NAFLD。

因此, 可以推断肠道菌群通过调节胆汁酸代谢对FXR和TGR5受体信号进行调控, 进而调控机体能量代谢。

3.6 肠道通透性改变 肠道菌群在维持肠道屏障的完整性中发挥作用。紧密连接(又称闭锁小带)通常位于两相邻细胞间, 此处的细胞质膜几乎融合在一起, 因此可以防御肠道微生物及其代谢产物进入门静脉系统。高脂饮食可能通过破坏肠道菌群的平衡, 通过下调肠道细胞与细胞之间紧密连接作用相关的蛋白如紧密连接蛋白ZO-1和闭合蛋白occludin的基因表达, 而增加肠道通透性, 促进LPS的产生^[29]。LPS通过受损的肠道进入血液, 进而引起炎症水平的提高, 抗炎因子水平下降, 破坏组织和器官的胰岛素信号转导通路, 引起胰岛素抵抗。并且肝脏接触更多有害物质, 增加肝脏炎症和纤维化。同样, 有研究^[30]显示肠上皮通透性受损的小鼠予高脂肪、高果糖饮食8 wk, 比对照组小鼠形成更严重的脂肪性肝炎。张媛媛等^[31]发现, 在NAFLD的小鼠模型中NASH阶段小肠黏膜机械屏障结构和功能发生变化, 上皮细胞间隙变宽, 同时小肠上皮细胞中肌球蛋白轻链激酶的表达和活性增加, 给予肌球蛋白轻链激酶抑制剂后改善小肠黏膜屏障功能, 并改善肝脏炎

症状态. 这表明小肠黏膜机械屏障对NAFLD的发病相关.

3.7 短链脂肪酸 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)主要由乙酸、丙酸、丁酸组成(约占SCFAs总量的90%-95%). 大部分通过特定结肠厌氧菌对食物中膳食纤维或复合碳水化合物的降解发酵产生. SCFAs在肠内、外的作用包括: 提供机体能量和营养物质; 改变细菌趋药性及吞噬作用; 诱导细胞活性氧; 改变细胞增殖和功能; 抑制炎症反应等. 在NAFLD的发病中表现出有益的作用.

目前研究^[32]认为SCFAs主要通过以下两条信号通路起作用: 一方面SCFAs可直接影响组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)抑制途径, 另一方面是SCFAs可能通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激活途径对HDACs抑制途径产生间接影响. 目前发现的SCFAs受体主要包括有GPR41、GPR43以及GPR109A. SCFAs受体可感知肠道短链脂肪酸, 参与吸收调控, 并且可调节机体的能量平衡状态^[33,34]. 有研究^[35]认为, 丙酸对胰岛素释放和维持 β 细胞数量有一定作用. 有报道丁酸钠在NASH模型动物, 丁酸钠可以纠正高脂饮食引起的菌群失调, 大幅提升乳酸杆菌等有益细菌的数量, 同时刺激肠道GLP-1分泌, 降低了血清和肝脏内毒素水平, 降低体质量, 并减轻肝内炎症和脂质沉积^[36].

调控SCFAs受体的表达或许可以成为未来治疗NAFLD的重要靶点.

3.8 血管生成素样蛋白4 血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)又称禁食诱导脂肪因子. 是一个与血管生成素结构类似的蛋白质家族. ANGPTL4作为家族中的一员, 参与了糖代谢、脂代谢过程^[37]. ANGPTL4高表达于肝脏、脂肪组织、肠道等组织. 在禁食、组织细胞缺氧时表达增加. 研究^[38,39]发现ANGPTL4通过抑制脂蛋白脂肪酶, 参与抑制甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白清除过程, ANGPTL4过度表达导致高血TG血症, 肠道菌群可以选择性的抑制肠上皮细胞内ANGPTL4的表达而影响脂代谢. 目前认为肠道菌群失调通过抑制ANGPTL4的产生从而促进NAFLD的发生.

3.9 免疫调控 肠道是人体最大的免疫器官, 越来越多的研究表明, 肠道免疫系统在NAFLD

发生中有着重要作用. 而肠道菌群通过参与免疫系统发育、固有免疫、适应性免疫及免疫调节等过程维持内环境的稳态^[40]. 肠道菌群与机体代谢相互作用产生大量的代谢产物, 如SCFAs、小肽、多胺以及胆酸盐、甲基供体等. 而这些物质与肠道免疫系统相互作用, 对肠道乃至整个机体的物质代谢和免疫稳定产生影响^[16,18,20]. NAFLD发病机制与炎症反应密切相关^[41]. SCFAs及其受体在炎症反应的发生中起着重要的调节作用, 其机制可能是SCFAs/GPR43信号帮助改善肠道通透性, 抑制肠道炎症反应, 肠道代谢产物对肝脏的损伤, 从而改善NAFLD的病理进展. 还有研究^[32]发现GPR41, GPR109A, 在代谢、炎症和疾病调控中同样起重要作用. 肠道菌群与肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)分泌黏附素及抗微生物多肽(anti-microbial peptides, AMPs)调控上皮与相互作用. 在病理情况下, MAMPs刺激IECs、巨噬细胞及树突状细胞产生炎症因子, 包括IL-1、IL-6、IL-12、IL-18和IL-23^[42]. 而这些炎症变化改变肠道通透性.

4 结论

肠道菌群与NAFLD之间存在复杂而密切的关系. 许多研究也让我们深刻认识到了肠道菌群失调对NAFLD发生发展的重要作用. 同时, 这些研究也给我们带来一些思考: (1)大部分研究限于动物模型, 而动物和人体的肠道菌群组成毕竟存在着一定的差异, 在动物实验中发现的规律是否能直接类推到人体还值得思考和进一步研究; (2)肠道菌群种群以及数量庞大, 且功能复杂. 并且宿主的个体遗传背景、基因易感性对肠道菌群的影响及在NAFLD起病及进展中的作用, 也需进一步探索; (3)大部分研究只是分析了粪便中的菌群, 因此还需将研究对象关注于与NAFLD发生的关系也更密切的小肠的细菌, 毕竟后者与粪便中的菌群差异很大; (4)肠道微生态除了细菌外, 还有病毒、古生菌等其他微生物, 他们是否与NAFLD相关也值得进一步探索. 很多研究已经为益生菌, 益生元(如双歧杆菌、丙酸杆菌和乳酸菌)应用于治疗NAFLD提供依据. 但是治疗的具体规范还没有定论. 因此还需要大量的前瞻性随机对照临床试验来证明. 不管怎么样, 随着研究的深入、技术和方法的更新必将对阐明肠道菌群

应用要点

肠道菌群在NAFLD的致病和发展中起着重要作用. 本文综述了肠道菌群失调对NAFLD发生发展作用机制. 微生物生态制剂、抗生素及粪菌移植等方法虽然已经开展, 但是还需要更多大样本的研究为临床的规范应用提供更可靠的依据.

■名词解释

肠道菌群: 人体肠道的正常微生物, 如双歧杆菌、乳酸杆菌等, 能合成多种人体生长发育必须的维生素, 并参与糖类和蛋白质的代谢, 同时还能促进铁、镁、锌等矿物元素的吸收。人体肠道内寄生着10万亿个细菌, 他们能影响体质量和消化能力、抵御感染和自体免疫疾病的患病风险, 肠道菌群失调还能诱发NAFLD和多种代谢性疾病。

与NAFLD进展的关系提供莫大的帮助, 相信必将给NAFLD的防治带来新的希望。

5 参考文献

- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
- Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 979515 [PMID: 26090468 DOI: 10.1155/2015/979515]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. *微生物学通报* 2015; 42: 400-410
- Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
- Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V; Million Women Study Collaborators. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010; 340: c912 [PMID: 20223875 DOI: 10.1136/bmj.c912]
- 顾伟根, 冯静亚. 超重和肥胖人群非酒精性脂肪肝的流行现状及相关危险因素分析. *甘肃医药* 2015; 34: 109-112
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID: 23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546 [PMID: 23985870 DOI: 10.1038/nature12506]
- Tilg H, Moschen AR. Evolving therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9: 687-696 [PMID: 24766298 DOI: 10.1517/17460441.2014.911283]
- Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
- Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente-Casares X, Ghazarian M, Revelo XS, Lei H, Luk CT, Shi SY, Surendra A, Copeland JK, Ahn J, Prescott D, Rasmussen BA, Chng MH, Engleman EG, Girardin SE, Lam TK, Croitoru K, Dunn S, Philpott DJ, Guttman DS, Woo M, Winer S, Winer DA. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab* 2015; 21: 527-542 [PMID: 25863246 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.03.001]
- 王蜀强, 林健梅, 黄仁刚, 杨兴祥, 江南. 慢性乙型重型肝病患者肠道菌群、血浆内毒素动态变化及相关性研究. *四川医学* 2014; 35: 285-287
- Li DY, Yang M, Edwards S, Ye SQ. Nonalcoholic fatty liver disease: for better or worse, blame the gut microbiota? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 787-793 [PMID: 23538296 DOI: 10.1177/0148607113481623]
- Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- Sharifnia T, Antoun J, Verriere TG, Suarez G, Wattacheril J, Wilson KT, Peek RM Jr, Abumrad NN, Flynn CR. Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G270-G278 [PMID: 26113297 DOI: 10.1152/ajpgi.00304.2014]
- Liu J, Zhuang ZJ, Bian DX, Ma XJ, Xun YH, Yang WJ, Luo Y, Liu YL, Jia L, Wang Y, Zhu ML, Ye DW, Zhou G, Lou GQ, Shi JP. Toll-like receptor-4 signalling in the progression of non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-fructose diet in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 482-488 [PMID: 24739055 DOI: 10.1111/1440-1681.12241]
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
- Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 159-165 [PMID: 22134222 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b]
- Aw W, Fukuda S. Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach.

- Semin Immunopathol* 2015; 37: 5-16 [PMID: 25338280 DOI: 10.1007/s00281-014-0456-2]
- 23 He X, Ji G, Jia W, Li H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanism and Application of Metabolomics. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 300 [PMID: 26999104 DOI: 10.3390/ijms17030300]
 - 24 Fuchs C, Claudel T, Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 330-342 [PMID: 24222091 DOI: 10.1055/s-0033-1358520]
 - 25 Yokota A, Fukiya S, Islam KB, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Hagio M, Ishizuka S. Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut Microbes* 2012; 3: 455-459 [PMID: 22825495 DOI: 10.4161/gmic.21216]
 - 26 Potthoff MJ, Klier SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 2012; 26: 312-324 [PMID: 22302876 DOI: 10.1101/gad.184788.111]
 - 27 Potthoff MJ, Potts A, He T, Duarte JA, Taussig R, Mangelsdorf DJ, Klier SA, Burgess SC. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G371-G380 [PMID: 23257920 DOI: 10.1152/ajpgi.00400.2012]
 - 28 Park MY, Kim SJ, Ko EK, Ahn SH, Seo H, Sung MK. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice. *J Appl Microbiol* 2016; 121: 800-810 [PMID: 27111464 DOI: 10.1111/jam.13158]
 - 29 Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, Cook DI, Hunt NH, Caterson ID, Holmes AJ, Storlien LH. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012; 7: e34233 [PMID: 22457829 DOI: 10.1371/journal.pone.0034233]
 - 30 Rahman K, Desai C, Iyer SS, Thorn NE, Kumar P, Liu Y, Smith T, Neish AS, Li H, Tan S, Wu P, Liu X, Yu Y, Farris AB, Nusrat A, Parkos CA, Anania FA. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology* 2016; 151: 733-746.e12 [PMID: 27342212 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.022]
 - 31 张媛媛, 李晶, 迟毓婧, 李玫, 潘秀英, 张旗, 何湘君, 刘玉兰. 肌球蛋白轻链激酶MLCK在非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型肠粘膜屏障变化中的作用研究. *中华内科杂志* 2015; 54: 434-438
 - 32 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
 - 33 Ulven T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 111 [PMID: 23060857 DOI: 10.3389/fendo.2012.00111]
 - 34 Bjursell M, Admyre T, Göransson M, Marley AE, Smith DM, Oscarsson J, Bohllooly-Y M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E211-E220 [PMID: 20959533 DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2010]
 - 35 Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G, Morrison DJ, Preston T, Wallis GA, Tedford C, Castañera González R, Huang GC, Choudhary P, Frost G, Persaud SJ. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 257-265 [PMID: 27761989 DOI: 10.1111/dom.12811]
 - 36 Zhou D, Pan Q, Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY, Liu C, Chen YW, Fan JG. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 60-75 [PMID: 28104981 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60]
 - 37 Santulli G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 4 [PMID: 24478758 DOI: 10.3389/fendo.2014.00004]
 - 38 Camp JG, Jazwa AL, Trent CM, Rawls JF. Intronic cis-regulatory modules mediate tissue-specific and microbial control of angptl4/fiaf transcription. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002585 [PMID: 22479192 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002585]
 - 39 Mehta N, Qamar A, Qu L, Qasim AN, Mehta NN, Reilly MP, Rader DJ. Differential association of plasma angiopoietin-like proteins 3 and 4 with lipid and metabolic traits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1057-1063 [PMID: 24626437 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302802]
 - 40 黄文雅, 陆付耳, 董慧. 肠道菌群失调与生物钟紊乱的相关性. *中国病理生理杂志* 2015; 32: 950-955
 - 41 Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015; 62: S65-S75 [PMID: 25920092 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.041]
 - 42 Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab* 2016; 23: 413-426 [PMID: 26853748 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.003]

同行评价

全文结构符合要求, 逻辑严谨, 思路清晰, 能够为NAFLD的防治提供一些新的思路, 值得广大临床医师及基础研究者阅读。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

