



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.002

· 综述与讲座 ·

肠道菌群与代谢相关脂肪性肝病

张璐 陈爱华 吴清明

【摘要】 肠道菌群失调与代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 联系密切,二者之间通过特殊的解剖生理结构肠-肝轴进行双向沟通,肠道菌群失调可促进 MAFLD 的发生发展,并经靶向肠道菌群治疗后可缓解 MAFLD。该调节机制可能是通过纠正肠道微生态失调、修复受损黏膜屏障及调节菌群代谢物的生成来减轻慢性炎症、胰岛素抵抗、氧化应激等诸多因素对 MAFLD 的打击,为临床 MAFLD 的防治提供新思路。

【关键词】 肠道菌群; 代谢相关脂肪性肝病; 肠-肝轴; 靶向治疗

【中图分类号】 R575.5 **【文献标识码】** A

人体肠道微生物群是由近百万亿个细菌、真菌、病毒和古生菌构成的微生态系统。其中细菌占绝大部分,包含 500 ~ 1 000 个菌种,主要分为厚壁菌门、拟杆菌门、放线杆菌门和变形菌门。肠道微生物群及其代谢产物在人体消化、吸收、代谢、免疫及生物合成等诸多生理环节中发挥重要的作用,被誉为人体新陈代谢的核心调节器、新型的虚拟代谢器官^[1-3]。代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 是全球常见的慢性肝病,近年来 MAFLD 的患病率呈不断上升的趋势,全球患病率由 2016 年的 25% 增长到 2022 年的 32%^[4]。MAFLD 由非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的概念发展而来^[5],其病理生理机制至今尚未完全阐明,近年来提出的“多次打击”学说,即胰岛素抵抗 (IR)、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、肠道菌群失调等多种因素共同作用于遗传易感性患者,诱发其肝细胞脂质蓄积从而导致 NAFLD 的发生^[6]。其中肠道菌群方面的研究最引人瞩目,取得了不少进展。本文就此作一概述。

一、肠道菌群的改变与 MAFLD

1. 肠道菌群的改变与 MAFLD 的发生

多项研究发现,MAFLD 患者存在肠道菌群组成及丰度改变,在门水平上,变形菌门丰度增加;在属水平上,拟杆菌属 (*Bacteroides*)、普雷沃氏菌属 (*Prevotella*) 和链球菌属 (*Streptococcus*) 丰度增加,瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*)、粪球菌属 (*Coproccoccus*) 和粪杆菌属

(*Faecalibacterium*) 丰度降低^[7-9]。除细菌菌落改变外,还发现 NAFLD 患者肠道真菌菌落中白色念珠菌和毛霉菌属丰度增加,布拉氏酵母菌丰度降低^[10]。同样,在动物实验中观察到 NAFLD 小鼠在门水平上,变形菌门丰度增加及厚壁菌/拟杆菌的比例降低;在科水平上脱硫弧菌科 (*Desulfovibrinaceae*) 丰度增加、瘤胃球菌科 (*Ruminococcaceae*) 丰度降低;在属水平上杜氏杆菌属 (*Dubosiella*) 丰度增加、拟杆菌属丰度降低^[11]。此外,还发现某些特定菌群对 NAFLD 的影响,如将高酒精产量的肺炎克雷伯菌移植到小鼠肠道中可诱导小鼠发生 NAFLD^[12]。

2. 肠道菌群改变与 MAFLD 的病程进展

有研究发现 NAFLD 不同阶段均伴有不同的肠道菌群组成特征,且某些特定菌的富集或耗竭与病情进展有关。Schwimmer 等^[13]观察到非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患儿粪便微生物组不仅多样性低于单纯性非酒精性脂肪性肝炎 (NAFL) 患儿,还富集编码合成内毒素脂多糖 (LPS) 的基因,同时发现高丰度的普雷沃氏菌与肝纤维化严重程度有关。Lee 等^[14]发现非肥胖 NAFLD 患者肝纤维化严重程度与肠杆菌科和绒毛杆菌科的丰度呈正相关,与瘤胃球菌科的丰度呈负相关;此外,还发现非肥胖 NAFLD 患者粪便样本中的总胆汁酸及丙酸水平随着肝纤维化进展而升高。在一项动物实验中发现,NAFLD 病程进展伴有肠道菌群改变,嗜木聚糖真杆菌 (*Eubacterium Xylanophilum*)、黏液螺旋菌 (*Mucispirillum*)、*Dubosiella* 的富集及断链真杆菌 (*Eubacterium Fissicatena*)、罗姆布茨菌 (*Romboutsia*)、阿克曼氏菌 (*Akkermansia*) 的耗竭均与 NASH 发生纤维化有关^[11]。以上研究结果提示肠道菌群及其代谢

产物作为无创性生物标志物,在诊断 MAFLD 及预测病情进展上具有临床应用价值。

二、基于肠-肝轴的作用机制

肠-肝轴是肠道菌群及其代谢产物与肝脏相互作用影响的生理解剖基础,二者通过胆道、门静脉和循环系统形成双向联系。肝脏血供大部分来自收集肠道静脉血液的门静脉,而肠道菌群及其代谢产物可通过门静脉到达肝脏,从而激活肝脏免疫反应。肝脏也可合成部分生物活性物质,经胆道和循环系统进入肠道,进而调节肠道功能。肠-肝轴的紊乱在 MAFLD 的发病机制中发挥重要作用,包括肠道微生物群的改变、肠道屏障的破坏和肝脏炎症反应。

1. 肝脏炎症反应

肠道屏障是人体抵御病原体入侵的第一道防线,也是维持肠-肝轴稳定的核心。当肠道菌群失调导致肠道屏障功能受损、肠道通透性增加,细菌及其衍生代谢产物,如病原体相关分子模式(PAMPs)脂多糖、 β -葡聚糖及细菌病毒 RNA 等多种促炎成份易位进入血液循环,通过门静脉到达肝脏,激活肝 Kupffer 细胞和肝星状细胞,触发炎症级联反应,诱导产生肠源性内毒素血症,最终导致肝细胞脂肪蓄积、肝细胞损伤及肝纤维化,进而促进 MAFLD 的发生及病程进展^[15]。

2. 胆汁酸代谢循环障碍

肝细胞以胆固醇为原料合成初级胆汁酸并经胆道排入肠腔,在某些肠道菌群的代谢作用下形成次级胆汁酸(SBA)。胆汁酸能乳化脂肪促进脂类物质的吸收,还可作用于法尼醇 X 受体(FXR)和 G 蛋白耦联受体 5(TGR5)发挥重要的生理调节作用。FXR 主要存在于肝脏和肠道,是调节胆汁酸(BAs)代谢及糖脂代谢的重要受体^[16],SBA 与 FXR 结合可抑制胆汁酸分泌形成负反馈调节,还能产生抗菌肽维护肠道微生态稳定^[17],SBAs 与 TGR5 结合可通过促进胰高血糖素肽-1 的表达起到调节血糖和改善 IR 等作用。肠道菌群失调可导致 BAs 代谢紊乱,从而干扰肝脏脂代谢,引起肝细胞脂肪蓄积、肝细胞损伤及纤维化的发生。

3. 胆碱代谢障碍

胆碱在维持肝细胞膜完整性、调节脂代谢上起到重要作用。部分肠道菌群可表达三甲胺裂解酶分解胆碱生成三甲胺(TMA),降低胆碱生物利用度,导致肝细胞脂肪蓄积、肝细胞损伤,从而诱发 MAFLD。TMA 可在肝脏转化为三甲 N-氧化物(TMAO),进一步诱导 IR、肝细胞脂肪变性^[18]。有研究发现,肝脏脂肪变性患者血浆中 N,N,N,-三甲基-5-氨基戊酸(TMAVA)水平升高,其可降低肉碱合成并抑制肝脏脂肪酸氧化,进

而促进小鼠发生脂肪变性^[19]。

4. 短链脂肪酸生成减少

某些肠道微生物还能通过分解膳食纤维产生对机体有益的短链脂肪酸(SCFAs),如乙酸、丙酸和丁酸。SCFAs 具有营养肠上皮细胞、维护肠道屏障功能稳定的作用,还可通过作用于 G 蛋白耦联受体信号传导通路,发挥免疫调节、代谢调节和抗肿瘤等诸多作用^[20]。此外,SCFAs 还能通过激活 AMP 活化的蛋白激酶、表达脂肪酸氧化基因和阻断巨噬细胞介导的炎症反应来改善肝细胞脂肪变性^[21]。研究发现 NAFLD 患者肠道中产 SCFAs 的瘤胃球菌丰度降低^[7]。

5. 内源性酒精的产生

肠道菌群介导的内源性酒精过量产生已证实与 NAFLD 的发生有关。Yuan 等^[12]发现,在粪便菌群移植之前选择性消除高酒精产量的肺炎克雷伯菌株,可预防受体小鼠发生 NAFLD。Li 等^[22]研究发现肺炎克雷伯菌可通过体内 2,3-丁二醇发酵途径产生酒精,进而诱导肝细胞脂肪变性。

三、针对肠道菌群的靶向治疗

目前各国尚无经药品监督管理局批准用于治疗 MAFLD 的药物,通过靶向肠道菌群及其相关代谢产物来治疗 MAFLD 的手段方兴未艾。

1. 合理膳食、运动

不同的膳食模式和运动可通过改变肠道菌群组成及丰度来改善 MAFLD。Shierski-Kind 等^[23]将从进食 8 周极低热量饮食的肥胖女性肠道中获取的肠道微生物群移植到无菌小鼠中,发现接受移植后的小鼠肠道微生物群重组及多样性增加,进而减少其体内脂肪堆积并改善葡萄糖耐量。一项随机对照试验发现,有氧运动和饮食干预可改变 NAFLD 患者肠道菌群结构、提高肠道微生态系统稳定性,从而改善肝细胞脂肪变性^[24]。

2. 微生物制剂(益生菌、益生元、后生元)

益生菌是指对宿主健康有益的活性微生物,常用的传统益生菌包括乳酸杆菌、双歧杆菌、链球菌等。近年来更多的人体有益菌被发现,如普拉梭杆菌、嗜黏蛋白-阿克曼氏菌、脆弱拟杆菌,它们被称为下一代益生菌^[25]。益生菌可通过恢复肠道菌群组成,减少肠道来源的 LPS,维护肠道屏障功能及降低炎症因子水平来改善 NAFLD。有研究发现嗜黏蛋白-阿克曼氏菌可通过多种分子机制减轻 NAFLD 小鼠肝细胞脂肪变性、改善肝脏炎症状态^[26]。

益生元是指不被人体消化的、利于肠道有益菌生长的物质,可选择性地优化肠道微生物群的组成,如乳

果糖、低聚果糖、低聚半乳糖和 β -葡聚糖等。一项随机对照试验提示,益生元可显著降低 NAFLD 患者血清甘油三酯、胆固醇、转氨酶及 C 反应蛋白水平^[27]。

后生元是指对宿主健康有益的灭活细菌或其成分,包括肠道菌群代谢产物,如 SCFAs、胞外多糖、细胞壁片段等^[28]。后生元是非活菌成分,其疗效的发挥较活的益生菌更具有稳定性。Pan 等^[29]研究发现副干酪乳杆菌制备的后生元可通过调节肠道微生物群和肝脏代谢来预防 NAFLD 发生。

3. 粪菌移植(FMT)

FMT 是指将从健康供体粪便中获取的肠道微生物群移植到受体胃肠道中,恢复受体肠道微生态平衡并重新建立定植抵抗^[30],被用于治疗与肠道生态失调相关疾病,如复发性艰难梭菌感染、炎症性肠病、肠易激综合征、肥胖等。最新研究表明,FMT 可通过改善肠道微生物群失调来减少肝细胞脂肪蓄积,从而改善 NAFLD^[31]。Craven 等^[32]研究发现,经同种异体 FMT 治疗可显著降低 NAFLD 患者肠道通透性,减少菌群及相关代谢产物易位。但 FMT 在临床的广泛运用还需解决菌群供体选择困难、后期样品制备方法不完善及给药方式(剂量、频率、途径)缺乏标准化等问题。

4. 抗菌药物治疗

利福昔明是一种不被肠道吸收的口服广谱抗生素,可通过抑制肠道微生物群过度增殖、减少菌群易位发挥抗炎作用。Abdel-Razik 等^[33]研究表明,经利福昔明治疗后 NASH 患者血清转氨酶、内毒素和炎症因子水平显著降低,IR 及肝细胞脂肪变性得到有效缓解。此外,利福昔明还具有优生特性,可短期内增加肠道双歧杆菌等有益菌丰度^[34]。

噬菌体疗法(PT)是一种可精准靶向消除特定细菌的新型抗菌治疗方法。随着抗生素耐药问题日益严重,PT 再现引起了研究热潮。噬菌体具有高度宿主特异性,能够选择性根除病原菌而不干扰肠道其他菌群。在动物模型中,用噬菌体特异性靶向消除高产酒精的肺炎克雷伯菌株后,可阻止小鼠发生 NAFLD^[12]。在未来还需大量随机对照试验探索 PT 对 MAFLD 的疗效。

5. 调节肠道菌群代谢产物

FXR 激动剂的代表药物奥贝胆酸已被证实可改善肝细胞脂肪变性、纤维化和门静脉高压。有研究发现奥贝胆酸能通过改变肠道微生物群组成、修复肠道受损屏障,来改善 NAFLD^[35]。回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂(IBATi)能抑制 BAs 在回肠的重吸收,增加 BAs 排泄。Matsui 等^[36]研究结果发现 IBATi 可增加 NAFLD 小鼠肠道微生物群的多样性并可显著降低血清低密度脂蛋白胆固醇水平及 NAFLD 活动评分。熊去氧胆酸

(UDCA)是一种具有亲水性的 SBA,在 NASH 小鼠模型中,UDCA 治疗可恢复肠道微生物群,维护肠道屏障完整性并减轻肝脏炎症^[37]。此外,Zhao 等^[38]研究结果发现,外源性补充丁酸钠可通过提高胰岛素诱导基因活性及刺激肝激酶 B1 来减轻肝脂肪变性并改善肝功能。

6. 中药治疗

某些中药成分及复方制剂也可通过调节肠道微生态平衡,发挥改善 MAFLD 的作用。如小檗碱、甜菜碱、姜黄素、甘草酸二铵等中药成分可通过调节肠道菌群、增加 SCFAs 产生、恢复肠道屏障稳定,还可通过缓解 IR、调节脂代谢、减轻炎症反应等多种分子途径改善 NAFLD^[39]。同样,有研究表明一种名为左贵江塘青感方的中药制剂也可通过调节肠道微生物群组成并提高 SCFAs 水平来减少肝细胞脂肪蓄积^[40]。

7. 其他靶向肠道菌群的治疗

肠碱性磷酸酶(IAP)是碱性磷酸酶家族的一种亚型,可水解非特异性磷酸酯键,被视为肠道屏障的一部分,在维护肠道微生态平衡中发挥重要作用^[41]。有研究表明 IAP 可通过去磷酸化作用消除肠道内毒素 LPS 的毒性来减轻肠道炎症并缓解 IR^[42]。Liu 等^[43]发现肝硬化患者粪便中 IAP 活性降低,口服 IAP 可保护肠道黏膜屏障并通过抑制 Toll 样受体 4 介导的信号通路,防止肝纤维化的进展。

四、总结

肠道菌群通过肠-肝轴参与介导 MAFLD 的发生发展。靶向肠道菌群及其代谢产物来防治 MAFLD 是一种潜在治疗手段,也是目前的研究热点。在未来需要更多的研究去探索肠道菌群与 MAFLD 关联的潜在分子机制及途径并找出与 MAFLD 相关的特定菌群,以更好地实现 MAFLD 的精准靶向治疗。同时,也需要大量的临床随机对照试验去验证针对肠道菌群的靶向治疗对 MAFLD 患者的安全性及有效性。此外,目前针对肠道微生物群的研究大多局限在细菌层面,对于肠道真菌及病毒对 MAFLD 的影响知之甚少,需要更多的试验去研究其他肠道微生物与机体疾病的联系。最后,考虑到 MAFLD 的疾病异质性,在做相关研究时应分不同亚型,研究各自的肠道菌群特点,在治疗上也应采取个性化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Fujisaka S, Watanabe Y, Tobe K. The gut microbiome; a core regulator of metabolism[J]. J Endocrinol, 2022. [Epub ahead of print]
- [2] Stražar M, Temba GS, Vlamakis H, et al. Gut microbiome-mediated metabolism effects on immunity in rural and urban African populations [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):4845.

- [3] Duque P, Vieira CP, Bastos B, et al. The evolution of vitamin C biosynthesis and transport in animals[J]. BMC Ecol Evol, 2022, 22(1):84.
- [4] Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9):851-861.
- [5] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7):1999-2014, e1.
- [6] Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade[J]. Hepatology, 2021, 73(2):833-842.
- [7] Da Silva HE, Teterina A, Comelli EM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1466.
- [8] Tsai MC, Liu YY, Lin CC, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Taiwan[J]. Nutrients, 2020, 12(3):820-835.
- [9] 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.
- [10] Demir M, Lang S, Hartmann P, et al. The fecal mycobiome in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2022, 76(4):788-799.
- [11] Zhuge A, Li S, Lou P, et al. Longitudinal 16S rRNA Sequencing Reveals Relationships among Alterations of Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression in Mice[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3):e0004722.
- [12] Yuan J, Chen C, Cui J, et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Cell Metab, 2019, 30(4):675-688. e7.
- [13] Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, et al. Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Gastroenterology, 2019, 157(4):1109-1122.
- [14] Lee G, You HJ, Bajaj JS, et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):4982.
- [15] Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(7):397-411.
- [16] Carino A, Marchianò S, Biagioli M, et al. Transcriptome Analysis of Dual FXR and GPBAR1 Agonism in Rodent Model of NASH Reveals Modulation of Lipid Droplets Formation[J]. Nutrients, 2019, 11(5):1132-1152.
- [17] Hui S, Huang L, Wang X, et al. Capsaicin improves glucose homeostasis by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion through the regulation of bile acid metabolism via the remodeling of the gut microbiota in male mice[J]. FASEB J, 2020, 34(6):8558-8573.
- [18] Day-Walsh P, Shehata E, Saha S, et al. The use of an in-vitro batch fermentation (human colon) model for investigating mechanisms of TMA production from choline, L-carnitine and related precursors by the human gut microbiota[J]. Eur J Nutr, 2021, 60(7):3987-3999.
- [19] Zhao M, Zhao L, Xiong X, et al. TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ -Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice[J]. Gastroenterology, 2020, 158(8):2266-2281, e27.
- [20] 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.
- [21] Skelly AN, Sato Y, Kearney S, et al. Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(5):305-323.
- [22] Li NN, Li W, Feng JX, et al. High alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae* causes fatty liver disease through 2,3-butanediol fermentation pathway in vivo[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1):1979883.
- [23] Shierski-Kind J, Grenkowitz S, Schlickeiser S, et al. Effects of caloric restriction on the gut microbiome are linked with immune senescence[J]. Microbiome, 2022, 10(1):57.
- [24] Cheng R, Wang L, Le S, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):2555.
- [25] Zhang H, Duan Y, Cai F, et al. Next-Generation Probiotics: Microflora Intervention to Human Diseases[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:5633403.
- [26] Juárez-Fernández M, Porras D, Petrov P, et al. The Synbiotic Combination of *Akkermansia muciniphila* and Quercetin Ameliorates Early Obesity and NAFLD through Gut Microbiota Reshaping and Bile Acid Metabolism Modulation[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(12):2001-2025.
- [27] Behrouz V, Aryaeian N, Zahedi MJ, et al. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial[J]. J Food Sci, 2020, 85(10):3611-3617.
- [28] Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, et al. Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry[J]. Foods, 2022, 11(19):3094-3122.
- [29] Pan Z, Mao B, Zhang Q, et al. Postbiotics Prepared Using *Lactobacillus paracasei* CCFM1224 Prevent Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating the Gut Microbiota and Liver Metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):13522.
- [30] Xu HM, Huang HL, Zhou YL, et al. Fecal Microbiota Transplantation: A New Therapeutic Attempt from the Gut to the Brain[J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 2021:6699268.
- [31] Xue L, Deng Z, Luo W, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:759306.
- [32] Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, et al. Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(7):1055-1065.
- [33] Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, et al. Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(10):1237-1246.
- [34] Li Y, Hong G, Yang M, et al. Fecal bacteria can predict the efficacy of rifaximin in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. Pharmacol Res, 2020, 159:104936.
- [35] Zhang DY, Zhu L, Liu HN, et al. The protective effect and mechanism of the FXR agonist obeticholic acid via targeting gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 5(13):2249-2270.
- [36] Matsui M, Fukunishi S, Nakano T, et al. Ileal Bile Acid Transporter Inhibitor Improves Hepatic Steatosis by Ameliorating Gut Microbiota Dysbiosis in NAFLD Model Mice[J]. mBio, 2021, 12(4):e0115521.
- [37] Li H, Wang Q, Chen P, et al. Ursodeoxycholic Acid Treatment Restores Gut Microbiota and Alleviates Liver Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis Mouse Model[J]. Front Pharmacol, 2021, 6(12):788558.
- [38] Zhao ZH, Wang ZX, Zhou D, et al. Sodium Butyrate Supplementation Inhibits Hepatic Steatosis by Stimulating Liver Kinase B1 and Insulin-Induced Gene[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 12(3):857-871.
- [39] 韩江, 杨燕. 以肠道菌群为靶点的中药改善非酒精性脂肪性肝病的治疗机制研究[J]. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48(2):74-80.
- [40] Zou J, Xiang Q, Tan D, et al. Zuogui-Jiangtang-Qinggan-Fang alleviates high-fat diet-induced type2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiome-metabolites-short chain fatty acid composition[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 157:114002.
- [41] Hwang SW, Kim JH, Lee C, et al. Intestinal alkaline phosphatase ameliorates experimental colitis via toll-like receptor 4-dependent pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 820:156-166.
- [42] Gao C, Koko MYF, Ding M, et al. Intestinal alkaline phosphatase (IAP, IAP Enhancer) attenuates intestinal inflammation and alleviates insulin resistance[J]. Front Immunol, 2022, 25(13):927272.
- [43] Liu Y, Cavallaro PM, Kim BM, et al. A role for intestinal alkaline phosphatase in preventing liver fibrosis[J]. Theranostics, 2021, 11(1):14-26.

(收稿日期:2022-11-20)

(本文编辑:余晓曼)