

李梦瑶<sup>1</sup>, 伍晓然<sup>1</sup>, 徐秋容<sup>1</sup>, 王吉<sup>1,2</sup>, 文利新<sup>1</sup>

(1.湖南农业大学动物医学院畜禽保健湖南省工程研究中心, 湖南 长沙 410128;

2.长沙绿叶生物科技有限公司, 湖南 长沙 410100)

**摘要:**近年来,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)已经成为危害人类健康的全球性公共卫生问题。肠道菌群的相关研究已成为当今临床医学和生命科学研究中极其重要的热点领域。越来越多的研究表明肠道菌群对机体代谢起到重要作用,一些肠道菌群代谢物如丁酸等可以通过改善肠道屏障、降低胰岛素抵抗、改善脂肪变性、减轻炎症反应等来改善机体代谢紊乱。而 LPS 等致病因素可能会造成机体的炎症反应、加重胰岛素抵抗、氧化应激和脂质代谢紊乱等,进而诱发 NAFLD。本文主要阐述了常见肠道菌群代谢产物与代谢性疾病 NAFLD 相关表型的相关性,旨在为揭示肠道菌群与 NAFLD 的关系提供详实参考依据。

**关键词:**非酒精性脂肪性肝病;代谢性疾病;菌群代谢物;肠道菌群

中图分类号:R575.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.04.033

文章编号:1006-1959(2025)04-0171-06

## Research Status of the Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Intestinal Flora Metabolites

LI Mengyao<sup>1</sup>, WU Xiaoran<sup>1</sup>, XU Qiurong<sup>1</sup>, WANG Ji<sup>1,2</sup>, WEN Lixin<sup>1</sup>

(1.Hunan Engineering Research Center of Livestock and Poultry Health Care, College of Veterinary Medicine,

Hunan Agricultural University, Changsha 410128, Hunan, China;

2.Changsha Luye Biotechnology Co., Ltd., Changsha 410100, Hunan, China)

**Abstract:** In recent years, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a global public health problem that endangers human health. The related research of intestinal flora has become an extremely important hot field in clinical medicine and life science research. A growing number of studies have shown that intestinal flora plays an important role in the metabolism of the body. Some intestinal flora metabolites such as butyric acid can improve the body's metabolic disorders by improving the intestinal barrier, reducing insulin resistance, improving steatosis, and reducing inflammation. LPS and other pathogenic factors may cause the body's inflammatory response, aggravate insulin resistance, oxidative stress and lipid metabolism disorders, and then induce NAFLD. This article mainly expounds the correlation between common intestinal flora metabolites and NAFLD-related phenotypes of metabolic diseases, aiming to provide a detailed reference for revealing the relationship between intestinal flora and NAFLD.

**Key words:** Nonalcoholic fatty liver disease; Metabolic diseases; Microbial metabolites; Gut microbiota

人类的肠道内分布有大量的微生物群落,主要由一些病毒、真菌、古生菌和细菌组成。其中,含量最高、数量最多、对宿主影响最大的组成部分是细菌<sup>[1,2]</sup>。肠道菌群的平衡在维持机体生理稳态中发挥关键作用,肠道菌群的失调会造成机体能量代谢差异从而造成代谢紊乱,进而诱导肥胖、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)等代谢性疾病发生。研究表明<sup>[3,4]</sup>,肠道菌群的代谢产物如短链脂肪酸(short-

chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸、琥珀酸等与胰岛素抵抗的预防和治疗有关,其中乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐在调节代谢性疾病方面发挥着重要作用。此外,SCFAs还影响机体炎症水平、胰岛素敏感性、葡萄糖和脂质稳态,在其中起到积极的调节作用<sup>[5,6]</sup>。随着生活节奏、饮食习惯改变等因素,NAFLD发病率高达25%<sup>[7]</sup>,已经逐步成为危害人类健康的全球性公共卫生问题。本研究重点讨论肠道微生物代谢产物对代谢性疾病 NAFLD 的潜在影响,为防治 NAFLD 等代谢性疾病提供新的参考。

### 1 肠道菌群代谢物与 NAFLD

1.1 短链脂肪酸 SCFAs 是一种常见的大肠细菌代谢产物,主要包括丁酸盐、丙酸盐、乙酸盐。约90%~95%的SCFAs被肠道上皮吸收,除一部分参与肠道

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:32373079)

作者简介:李梦瑶(1998.11-),女,河南安阳人,硕士研究生,主要从事营养代谢与动物保健研究

通讯作者:文利新(1968.10-),男,湖南南县人,博士,教授,主要从事营养代谢与动物保健研究

细胞的生理活动,大部分会通过门静脉到达肝脏进行代谢。而肠道菌群失调会损伤肠道屏障功能,使得肝脏接触肠道内有害物质的机率增加,从而提高肝脏受损的概率。研究表明<sup>[8]</sup>,丁酸盐可通过增加肠道紧密连接蛋白 Claudin-1 的表达来增强肠道屏障功能,从而防止促炎因子等有毒物质进入肝脏。与丙酸和丁酸相比,高剂量的乙酸在降低肝脏脂质累积方面效果最佳,口服乙酸可激活肠内 G 偶联蛋白受体 41 (G protein coupled receptor 41, GPR41) 和 GPR43 表达,促进了 L 细胞释放肽 YY (peptide YY, PYY) 和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1),显著降低肝脏中乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 和脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 等脂肪生成基因的表达,从而改善脂质代谢紊乱引起的肝损伤<sup>[9]</sup>。而且,SCFAs 通过抑制组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylase, HDAC1),上调肉碱棕榈酰转移酶 1A (Carnitine palmitoyltransferase 1, CPT-1A),促进脂肪酸的  $\beta$  氧化以及上调肝 AMPK,提高肝 X 等相关受体活性,加快肝脏脂质氧化<sup>[10,11]</sup>。另外,SCFAs 改善高脂饮食诱导的 NAFLD 的主要机制为改善肝脏氧化应激反应,这一过程涉及 SCFAs 修复线粒体功能和促进细胞氧化还原因子的产生,乙酸盐和丁酸盐均能恢复线粒体呼吸功能,并通过诱导线粒体融合以促进线粒体修复,从而增强肝细胞的抗氧化反应,且乙酸盐在促进代谢和抑制 ROS 方面效率较高<sup>[12]</sup>。另外,丁酸可以通过调节核因子 NF-E2 相关因子<sup>[13]</sup>以及降低肝脏氧化应激标志物<sup>[14]</sup>来降低肝脏的氧化应激反应,减轻肝脏炎症和氧化损伤。因此,SCFAs 可通过影响肠道功能、糖脂代谢、氧化反应来延缓 NAFLD 的发展。

**1.2 脂多糖** 研究表明<sup>[15]</sup>,感染和炎症反应的发生会干扰肝脏的脂质代谢,同时也是形成 NAFLD 的重要途径。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是革兰氏阴性菌细胞外壁上特有的对生物具有毒性作用的活性物质,也称为内毒素。已有研究表明<sup>[16]</sup>,长期高脂饮食会使肠道的通透性升高,促进肠道致病菌及 LPS 经肝门静脉进入肝脏甚至全身各组织器官,进一步诱导机体的炎症反应,腹内注射 LPS 会诱导 TNF- $\alpha$  的表达,加速肝脏的脂肪积累。且在啮齿类动物实验和人类研究中均发现 NAFLD 患者中的 LPS 水平显著升高<sup>[17]</sup>,给予抗生素能减轻肝脏炎症<sup>[18]</sup>,所以

LPS 和 NAFLD 可能是一种互相影响、恶性循环的关系。另外,LPS 通过激活关键转录因子 SREBP-1c,促进 Fas mRNA 水平上调,使得肝脏 TG 合成增加,以及下调核受体 PPAR $\alpha$  表达,使 cpt1 $\alpha$  等靶基因的 mRNA 水平下调,降低肝脏中游离脂肪酸的分解,引起脂质沉积,最终形成 NAFLD。脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) 是一种主要合成于肝脏的糖蛋白,LPS 可与 LBP 结合,再结合其受体可溶性分化簇 14 (sCD14),形成 LPS-LBP-CD14 复合物,激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR-4),增敏 LPS,进一步引发炎症级联反应<sup>[19]</sup>。研究表明<sup>[20]</sup>,血清 LBP 水平与 NAFLD 患者肝纤维化、界面性肝炎显著相关。LPS 通过与 TLR-4 结合,激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路,促进 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子和氧化应激相关基因表达上调,直接影响了炎症因子的蛋白表达,加速并持续造成炎症反应,导致肝细胞损伤,促进肝纤维化<sup>[21]</sup>,肝纤维化与 NAFLD 有密切关系。另外,有研究发现血浆中 LPS 水平与肠道 SCFAs 含量呈显著负相关,灯盏生脉可以通过改善肠屏障功能、抑制有毒物质及 LPS 进入机体,进一步抑制肝脏炎症相关信号通路的激活<sup>[22]</sup>。

**1.3 胆汁酸** 胆汁酸 (bile acid, BA) 由肝脏合成,血清中总胆汁酸的含量可以灵敏地反映肝脏功能的变化。在肝脏的肝实质细胞中,以胆固醇为合成原料,由胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (CYP7A1) 和甾醇 27-羟化酶 (CYP27A1) 介导形成的胆汁酸为初级胆汁酸。初级胆汁酸在肠道菌群的作用下转化为次级胆汁酸 (Secondary bile acids, SBAs) 后,在肠道内被重吸收,经门静脉血进入肝脏,发挥调节胆固醇以及转运或吸收脂酸的作用。肠道菌群可以影响 SBAs 的代谢,改变 M1 和 M2 巨噬细胞分泌的抗炎和促炎细胞因子的平衡,从而影响肝脏的免疫功能。肠道内 BA 被重吸收,肠道中的成纤维细胞生长因子 19 (Fibroblast Growth Factor 19, FGF19) 能够与其受体结合,激活相关通路,抑制 BA 的合成。NAFLD 患者的 FGF19 水平降低,且人体内 BA 水平与血清中 TG 水平呈正相关,所以 BA 的代谢与 NAFLD 有着密切的联系<sup>[23]</sup>。研究发现<sup>[24]</sup>,肠道菌群可与法尼醇 X 受体 (Farnesoid X receptor, FXR) 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (G protein-coupled bile acid receptor, TGR5) 结合,参与 BA 的合成代谢。在胆汁酸代谢中,FXR 激

活可以抑制 CYP7A1 的表达来减少 BA 的生成,也可抑制肝脏 X 受体和 SREBP-1c 的表达来减少肝脏中脂肪酸和 TG 的合成<sup>[25]</sup>。FXR 激动剂可以改善肝脏脂肪细胞变性程度和胞内脂质含量,缓解 NAFLD 的发展<sup>[26]</sup>。而 BA 作为内源性配体可与 FXR 结合,间接抑制 FXR 的活性。FXR 缺失会增加血清 BA、TG 和胆固醇的水平,引起肝内脂质堆积,促进 NAFLD 的发展<sup>[27]</sup>。研究发现<sup>[28]</sup>,少量的 SBAs 会降低 FXR 活性并增加体内炎症,大量 SBAs 可产生 ROS,引起细胞 DNA 损伤,导致肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生。所以,FXR 表现为肝保护性,BA 可通过激活 FXR 影响肝脏脂肪变性,从而影响 NAFLD 发展。TGR5 是 BA 结合受体之一,可通过激活 cAMP 来抑制 TNF $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子的表达<sup>[29]</sup>。TGR5 缺失后更易患肝衰竭和 HCC<sup>[30]</sup>,BA 可通过激活 TGR5,发挥其抗炎活性来影响 NAFLD 的发展。

**1.4 肽聚糖** 肽聚糖(peptidoglycan, PGN)是许多细菌细胞壁上的一种必要的特殊成分,是糖链间由肽链交联形成的网状结构。PGN 增加了原代肝细胞(PHCs)和 L-O2 细胞(一种人肝细胞系)的脂质堆积,直接导致了肝细胞的脂肪形成。NOD 样受体蛋白亚家族(NOD-like receptors, NLRPs)在机体自身免疫应答中具有重要作用,NLRPs 与多种代谢性疾病有关,其中就包括 NAFLD 与 NASH。革兰氏阴性菌感染宿主时,细菌外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMVs)在细胞内运输过程中招募 NOD1,NOD1 与内吞囊泡中包含的 PGN 相互作用,结合 PGN 后,NOD1 通过激活 NF- $\kappa$ B 或丝裂原激活蛋白激酶途径启动炎症反应,最终上调肝脏中炎症基因的表达<sup>[31]</sup>。NOD2 是 NOD 家族中的一员,与细菌的免疫反应有关,在单核细胞和树突状细胞、肝细胞等结构性细胞中高度表达。NOD2 缺失后小鼠肠道微生物失衡,导致了肝脏和脂肪的炎症状态<sup>[32]</sup>。综合目前的研究来看,TLR2、TLR4、TLR9 在 NAFLD 的发展中发挥了一定作用,而 TLR2 配体可识别 PGN。TLR2 缺失时,经 LPS 刺激后表现出更严重的肝脂肪炎症<sup>[33]</sup>。NOD2 和 TLR2 都是肽聚糖可识别的受体,且均与 NAFLD 的发展有联系,所以 PGN 可通过与其结合激活 NOD2 和 TLR2 来影响 NAFLD 的发展。但是,目前关于 NOD2 与 NAFLD 的联系存在争议,受到当前方法的限制,也没有研究表明 NAFLD 中的 TLR 配

体有所增加。所以可以认为 PGN 与 NAFLD 有一定的关联,但具体的机制尚不明确,有待研究。

**1.5 三甲胺** 三甲胺(trimethylamine, TMA)是肠道菌群代谢的一种产物,肠道中菌群可将胆碱转化为 TMA 通过肠肝轴进入肝脏后,经含黄素单加氧酶 3(flavin-containing monooxygenases 3, FMO3)等酶的作用下氧化生成 TMAO,TMAO 被认为是早期代谢综合征的新型生物标志物<sup>[34]</sup>,在肝脏中发挥作用。有研究显示<sup>[35]</sup>,高循环 TMAO 水平与 NAFLD 和 NASH 存在着联系。而 TMAO 可能通过调节胆汁酸代谢和糖脂代谢来影响 NAFLD 的发展。在 NAFLD 患者血清中的 TMAO 水平升高,且与 BA 及 CYP7A1 的 mRNA 表达呈正相关<sup>[36]</sup>。由以上研究可以发现,TMAO 通过促进胆汁酸的合成,抑制 FXR 激活,从而增加了 CYP7A1 的表达,促进肝脏脂肪的合成。Dumas ME 等<sup>[37]</sup>发现血浆磷脂酰胆碱的低循环水平和甲胺的高尿排泄,会转换为高脂饮食从而降低利用胆碱度和模仿胆碱缺乏饮食的效果,即 TMAO 可能在 NAFLD 发展中起负反馈作用。胰岛素抵抗是 NAFLD 的一大潜在病理性的危险因素,在糖代谢中,TMAO 下调了 IRS2、Pik3r1、Akt2、GYS2 和 GLUT2 的表达水平,可能使肝糖原合成受阻、肝糖原运输能力降低,且加剧了胰岛素信号通路 Pik3r1/Akt 的阻断,从而加重胰岛素抵抗。在脂代谢中,机体胆碱摄入减少或被分解,其生物利用度降低,会增加肝脏中的脂质含量,造成脂肪肝。所以胆碱进入肠道被分解为 TMA 后,其生物利用度降低,肝脏脂质堆积,导致 NAFLD 发展甚至造成 NASH。廖沛球等<sup>[38]</sup>通过给成年雄性 Wistar 大鼠腹腔注射引发肝组织中的脂肪变性,结果表明大鼠肝组织中 TG 含量上升及甜菜碱和 TMAO 含量下降,进一步证实了血浆中 TMAO 浓度的降低与 NAFLD 形成有关。

**1.6 内源性乙醇** 内源性乙醇是肠道菌群的代谢物,经肠道吸收后可通过门静脉到达肝脏,经乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)氧化后形成乙醛。乙醛通过 CYP2E1(cytochrome P450 2E1)转化为乙酸,在乙醇的作用下,CYP2E1 的表达上调。乙酸作为底物参与脂肪酸合成,而乙醛会产生活性氧,从而促进脂质过氧化。同时,乙醛参与削弱肠道紧密连接蛋白,并增加肠道屏障的通透性,导致肠道菌群易位<sup>[39]</sup>。研究发现<sup>[40]</sup>,NASH 患者的微生物组中生产酒精细菌的数量增加与血液中乙醇的浓度升高有关,并且酒

精会加剧肝脏的氧化应激和炎症,说明肠道菌群也是造成患者内源性乙醇产生增加的原因。另外,一些革兰氏阴性杆菌(如变形杆菌等)一方面可以通过发酵产生过多的内源性乙醇,从而上调 ADH 的表达,另一方面可以激活肠上皮细胞的细胞因子,促使 LPS 的产生,进而损伤肠道屏障,导致细菌易位,激活肝脏炎症通路,诱导 NAFLD 发生。

**1.7 色氨酸** 小鼠 NAFLD 模型和临床研究中的证据表明,色氨酸(tryptophan, Trp)代谢与 NAFLD 进展有关。Ritze Y 等<sup>[41]</sup>研究表明,口服色氨酸补充剂可减轻小鼠的 NAFLD。肠道菌群可以直接代谢 Trp,代谢产物包括吲哚丙酸(indole propionic acid, IPA),吲哚乙酸(indole acetic acid, IAA),吲哚醛(indole aldehyde, IAlD)。血清 IPA 可促进 IL-6 分泌激活 AMPK,进而下调脂肪合成酶的活性,降低肝脏 TG 合成,增加肝脏脂肪酸氧化,从而减少肝细胞内脂肪积累<sup>[42]</sup>。研究表明<sup>[43]</sup>,NAFLD 相关小鼠粪便中 IPA 明显下降。另外,IPA 可以上调肠道紧密连接蛋白的表达,并维持肠上皮稳态,导致血浆内毒素水平降低。Zhao ZH 等<sup>[44]</sup>的研究证明了 IPA 的使用可以调节肠道中的微生物群组成并改善高脂饮食大鼠的肠道菌群失调,这表明 IPA 可能为治疗 NAFLD 提供一种新的治疗策略。

**1.8 其他代谢物** 硫化氢气体作为一种重要的气体分子,参与调控机体多种生理或病理过程,在炎症反应和脂质代谢等方面有重要作用。硫化氢可以抑制 NOD3 炎症体的激活,并且可以通过调控肝脏氧化反应来保护肝细胞,改善 NAFLD 的发生与发展<sup>[45]</sup>。另外,有研究表明<sup>[46]</sup>,经 5-羟色胺处理过的肝细胞 TG 合成明显增加,经 5-羟色胺受体拮抗剂处理后的肥胖小鼠的肝脏脂肪沉积显著减少。可见,肠道菌群代谢物在 NAFLD 进程中发挥着重要作用。随着 RNA 测序和宏基因组学等技术的飞速发展,更多的代谢产物调节 NAFLD 的机制将被挖掘出来,这对于通过调控肠道菌群代谢产物的方式改善 NAFLD 的进展过程至关重要。

## 2 总结

越来越多的动物实验表明,肠道菌群与宿主的健康息息相关,肠道菌群及其代谢产物广泛参与了多种代谢性疾病的发生发展。肠道菌群及其代谢产物可以通过调节机体内部肠道菌群的结构与功能对 NAFLD 进行预防和治疗,与 NAFLD 有着密不可分

的关系。尽管目前已获得大量的研究进展,但目前的研究仍存在着许多的局限性,研究对象、检测手段、实验周期、分析方法等均有可能导致研究结果的偏差,且受限于当前的测序手段和数据库的覆盖率,肠道菌群对代谢性疾病的影响尚有许多的未解之谜有待揭晓。

## 参考文献:

- [1]Power SE,O'Toole PW,Stanton C,et al.Intestinal microbiota, diet and health[J].Br J Nutr,2014,111(3):387-402.
- [2]Rescigno M.Intestinal microbiota and its effects on the immune system[J].Cell Microbiol,2014,16(7):1004-1013.
- [3]De Vadder F,Kovatcheva-Datchary P,Goncalves D,et al.Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits[J].Cell,2014,156(1-2):84-96.
- [4]Mollica MP,Mattace Raso G,Cavaliere G,et al.Butyrate Regulates Liver Mitochondrial Function, Efficiency, and Dynamics in Insulin-Resistant Obese Mice[J].Diabetes,2017,66(5):1405-1418.
- [5]Canfora EE,van der Beek CM,Jocken JWE,et al.Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial[J].Sci Rep,2017,7(1):2360.
- [6]Bouter K,Bakker GJ,Levin E,et al.Differential metabolic effects of oral butyrate treatment in lean versus metabolic syndrome subjects[J].Clin Transl Gastroenterol,2018,9(5):155.
- [7]Xiao J,Wang F,Wong NK,et al.Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective [J].J Hepatol,2019,71(1):212-221.
- [8]Wang HB,Wang PY,Wang X,et al.Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription [J].Dig Dis Sci,2012,57(12):3126-3135.
- [9]Deng M,Qu F,Chen L,et al.SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD [J].J Endocrinol,2020,245(3):425-437.
- [10]范秀琴,路媛媛,樊超男,等.乙酸可通过增强脂肪酸 $\beta$ 氧化治疗小鼠肥胖[J].中国食物与营养,2017,23(5):69-72.
- [11]Li Q,Chen H,Zhang M,et al.Altered short chain fatty acid profiles induced by dietary fiber intervention regulate AMPK levels and intestinal homeostasis [J].Food Funct,2019,10(11):7174-7187.
- [12]Ran B,Guo CE,Li W,et al.Sea buckthorn (Hippophae rhamnoides L.) fermentation liquid protects against alcoholic liver disease linked to regulation of liver metabolome and the abundance of gut microbiota [J].J Sci Food Agric,2021,101(7):2846-2854.
- [13]Sun B,Jia Y,Yang S,et al.Sodium butyrate protects against

high-fat diet-induced oxidative stress in rat liver by promoting expression of nuclear factor E2-related factor 2 [J]. *Br J Nutr*, 2019,122(4):400-410.

[14]Roychowdhury S,Glueck B,Han Y,et al.A Designer Synbiotic Attenuates Chronic-Binge Ethanol-Induced Gut-Liver Injury in Mice[J]. *Nutrients*,2019,11(1):97.

[15]Lima-Cabello E,García-Mediavilla MV,Miquilena-Colina ME,et al.Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C [published correction appears in *Clin Sci (Lond)*. 2024 Jun 19;138 (12):757-760. doi: 10.1042/CS-2010-0387\_COR.] [J]. *Clin Sci (Lond)*,2011,120(6):239-250.

[16]Endo M,Masaki T,Seike M,et al.TNF- $\alpha$  induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c)[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2007,232(5):614-621.

[17]Harte AL,da Silva NF,Creely SJ,et al.Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010,7:15.

[18]Bergheim I,Weber S,Vos M,et al.Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin[J]. *J Hepatol*,2008,48(6):983-992.

[19]Compare D,Coccoli P,Rocco A,et al.Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2012,22(6):471-476.

[20]Vespasiani-Gentilucci U,Carotti S,Perrone G,et al.Hepatic toll-like receptor 4 expression is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with NAFLD[J]. *Liver Int*,2015,35(2):569-581.

[21]韩冰.LPS 对 NAFLD 大鼠肝纤维化进程及 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[D].延吉:延边大学,2018.

[22]郭慧慧,申浩然,张红娟,等.灯盏生脉通过调节肠道微环境抑制非酒精性脂肪肝进程[J]. *药学报*,2022,57(12):3524-3534.

[23]鲁旭,韩涛,田焱,等.肠道菌群和胆汁酸代谢对非酒精性脂肪性肝病发生发展的作用[J]. *临床肝胆病杂志*,2014,30(11):1225-1228.

[24]OHNO M. [Functional analysis of nuclear receptor FXR controlling metabolism of cholesterol] [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008,128(3):343-55.

[25]张磊,金智生,杨晓轶,等.红芪多糖对非酒精性脂肪肝病细胞模型 FXR-SHP-SREBP-1c 信号通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*,2024,40(2):200-204.

[26]魏珏,叶丽静,邱德凯,等.胆汁酸核受体 FXR 在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *胃肠病学*,2010,15(1):21-24.

[27]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.

[28]Yang ZH,Liu F,Zhu XR,et al.Altered profiles of fecal bile acids correlate with gut microbiota and inflammatory responses in patients with ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2021,27(24):3609-3629.

[29]Wang YD,Chen WD,Yu D,et al.The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor  $\kappa$  light-chain enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) in mice[J]. *Hepatology*,2011,54(4):1421-1432.

[30]Chen WD,Yu D,Forman BM,et al.Deficiency of G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) enhances chemically induced liver carcinogenesis [J]. *Hepatology*,2013,57(2):656-666.

[31]Irving AT,Mimuro H,Kufer TA,et al.The immune receptor NOD1 and kinase RIP2 interact with bacterial peptidoglycan on early endosomes to promote autophagy and inflammatory signaling[J]. *Cell Host Microbe*,2014,15(5):623-635.

[32]Jin M,Lai Y,Zhao P,et al.Effects of peptidoglycan on the development of steatohepatitis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*,2020,1865(4):158595.

[33]Szabo G,Velayudham A,Romics L Jr,et al.Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of toll-like receptors 2 and 4[J]. *Alcohol Clin Exp Res*,2005,29(11 Suppl):140S-145S.

[34]Barrea L,Annunziata G,Muscogiuri G,et al.Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome[J]. *Nutrients*,2018,10(12):1971.

[35]León-Mimila P,Villamil-Ramírez H,Li XS,et al.Trimethylamine N-oxide levels are associated with NASH in obese subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*,2021,47(2):101183.

[36]Tan X,Liu Y,Long J,et al.Trimethylamine N-Oxide Aggravates Liver Steatosis through Modulation of Bile Acid Metabolism and Inhibition of Farnesoid X Receptor Signaling in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Mol Nutr Food Res*,2019,63(17):e1900257.

[37]Dumas ME,Barton RH,Toye A,et al.Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2006,103(33):12511-12516.

[38]廖沛球,魏来,刘威,等.给药硝酸钆后大鼠完整肝组织及肝组织提取物的 NMR 代谢组学研究[J]. *高等学校化学学报*,2009,30(6):1116-1120.

(上接第 175 页)

[39]Mir H,Meena AS,Chaudhry KK,et al.Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice [J]. Biochim Biophys Acta,2016,1860(4):765-774.

[40]Zhu L,Baker SS,Gill C,et al.Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH[J].Hepatology, 2013,57(2):601-609.

[41]Ritze Y,Bárdos G,Hubert A,et al.Effect of tryptophan supplementation on diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice[J].Br J Nutr,2014,112(1):1-7.

[42]Pisanti S,Picardi P,Ciaglia E,et al.Antiangiogenic effects of N6-isopentenyladenosine, an endogenous isoprenoid end product, mediated by AMPK activation [J].FASEB J,2014,28(3): 1132-1144.

[43]Zhang X,Coker OO,Chu ES,et al.Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J].Gut,2021,70(4):761-774.

[44]Zhao ZH,Xin FZ,Xue Y,et al.Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats[J].Exp Mol Med,2019,51(9):1-14.

[45]Wang H,Shi X,Qiu M,et al.Hydrogen Sulfide Plays an Important Role by Influencing NLRP3 inflammasome[J].Int J Biol Sci,2020,16(14):2752-2760.

[46]Osawa Y,Kanamori H,Seki E,et al.L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin [J].J Biol Chem,2011,286(40):34800-34808.

收稿日期:2024-02-22;修回日期:2024-03-13

编辑/王萌