

肠道屏障在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用

高书娟,戴光荣

(延安大学附属医院消化内科,陕西 延安 716000)

摘要:非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)在我国的发病率逐年上升。肠道屏障是肠道能防止肠腔内的有害物质如细菌和内毒素等穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和,通常将肠道屏障分为肠道机械屏障、肠道免疫屏障、肠道化学屏障、肠道微生物屏障。本文对肠道黏膜屏障功能在 NAFLD 发病机制中的重要作用,以及肠道屏障功能的研究进行总结,探讨 NAFLD 的预防和治疗。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;肠道屏障;黏膜屏障

中图分类号:R575.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.10.038

文章编号:1006-1959(2024)10-0175-04

Role of Intestinal Barrier in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

GAO Shu-juan, DAI Guang-rong

(Department of Digestive Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China)

Abstract: The incidence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in China is increasing year by year. Intestinal barrier refers to the sum of the structure and function of the intestine to prevent harmful substances such as bacteria and endotoxin in the intestinal cavity from passing through the intestinal mucosa into other tissues and organs in the body and blood circulation. Intestinal barrier is usually divided into intestinal mechanical barrier, intestinal immune barrier, intestinal chemical barrier and intestinal microbial barrier. This article summarizes the important role of intestinal mucosal barrier function in the pathogenesis of NAFLD and the study of intestinal barrier function, and discusses the prevention and treatment of NAFLD.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Intestinal barrier; Mucosal barrier

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由于遗传易感性、环境因素及宿主新陈代谢障碍之间相互作用形成的复杂性病变。NAFLD指大于5%的肝细胞脂肪堆积,且除外导致继发性肝脏脂肪类堆积的疾病,如过度饮酒、慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、先天性肝病,以及长时间应用可引起脂肪变性的药品等。NAFLD的病理学谱演变复杂,包括脂肪变性伴有或不伴有轻度炎症的单纯性脂肪肝(NAFL)一般临床转归良好,逐渐进展为疾病关键阶段的非酒精性脂肪性肝炎(NASH),最终转换为慢性肝脏疾病如肝硬化、肝衰竭,直至发展成肝细胞癌^[1]。肠道屏障是指肠道能防止肠腔内的有害物质,如细菌和内毒素等穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和,

通常将肠道屏障分为肠道机械屏障、肠道免疫屏障、肠道化学屏障、肠道微生物屏障^[2]。现代肠-肝轴理论认为,肠道屏障作为机体的第一道防线保护机体免受肠腔内大量细菌、食物抗原、毒素等造成的损伤,肝脏作为机体的第二道防线,进一步参与和调节肠道屏障的免疫功能,二者共同构筑起机体的防御系统,即肠-肝轴。二者在生物学功能上密切相关、相互影响,且有着相同的胚胎起源前肠。现阶段的研究也发现,NAFLD/NASH患者都有不同程度的肠道屏障功能障碍,本文就肠道屏障与NAFLD的关系,以及通过干预肠道屏障治疗NAFLD的研究进展进行综述。

1 肠道屏障功能对 NAFLD 的影响

1.1 肠道机械屏障 机械屏障是最为重要的一道屏障,主要由肠上皮细胞及肠上皮细胞间紧密连接(TJ)组成。现已证实有多种蛋白参与TJ的形成,Claudin蛋白、Occludin蛋白、ZO₂结构蛋白等,其是否能正常表达对于维持TJ的结构功能及肠道通透性起着决定性作用。已有临床研究证实^[3],NAFLD患者的肠道通透性明显增加,且与肝脏脂肪变性的严重程度强相关性,同时检测到NAFLD患者十二指肠部紧密连接蛋白ZO-1的表达明显低于正常人

基金项目:延安大学附属医院科学技术研究发展计划(编号:2022ZD-07)

作者简介:高书娟(1999.10-),女,陕西榆林人,硕士研究生,主要从事慢性肝病研究

通讯作者:戴光荣(1968.10-),女,陕西延安人,硕士,主任医师,主要从事消化系统疾病诊治工作及慢性肝病诊疗研究

群,表明肠道屏障完整性受损。顶端连接复合物是由几个跨膜和支架分子组成的结构,控制营养物质和溶质通过上皮表面。连接粘附分子-1(JAM-1)是顶端连接复合物的关键信号传导成分。Monteiro AC 等^[4]证实 JAM-1 可通过与 ZO-2 结合,激活 RAP2 并且调节肠黏膜上皮的屏障功能。RAP2 是小分子 G 蛋白 Ras 超家族 Rap 亚家族中的一员,可通过其下游的信号分子 TNF 等调节细胞微丝骨架的组装。JAM-1 缺失可引起上皮细胞对大分子的通透性增强。当肠道上皮细胞间的紧密连接完整性受损时,肠道黏膜的通透性增高,肠道内的内毒素随着门静脉系统大量涌入肝脏,除了对肝脏的直接毒性作用,还可激发 Kupffer 细胞释放大量的炎症因子,促进 NAFLD 的发展^[5]。

1.2 肠道化学屏障 肠道化学屏障主要由消化系统中的胃酸、胆汁、溶菌酶、消化酶、糖蛋白、黏多糖等组成,亦包括肠腺体和杯状细胞产生的黏液。关于肠道化学屏障,目前研究最多的是关于肝脏分泌的胆汁酸(bile acid, BA)与 NAFLD 间的关系。在结肠中,肠道微生物将初级 BA 转化为次级 BA^[6]。其中,大约 95%的肠道 BA 在回肠被钠依赖的 BA 转运体重新吸收经门静脉进入肝脏^[7]。在肝脏中,高表达的 BA 可诱导法尼醇 X 受体(FXR)与孕烷 X 受体形成小异二聚体配体(SHP),SHP 与肝细胞核因子相互作用,抑制胆固醇 7 α 羟化酶(CYP7A1)和 CYP8B1 转录,SHP 还可与肝受体同源物结合,抑制 CYP7A1 的转录^[8]。在肠上皮细胞中,BA 还可通过 FXR 诱导成纤维细胞生长因子 19(FGF19)表达并从肠道释放,激活肝脏中的成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4),从而共同抑制肝脏 CYP7A1 和胆固醇 12 α -羟化酶(CYP8B1)的表达。CYP7A1 是 BA 合成的关键酶,抑制 FXR 信号通路可能导致 BA 代谢异常^[9],进而引发 NAFLD。激活 FXR 可抑制胆固醇合成 BA,导致 FXR 激活,引起肝脏胆固醇浓度升高;可直接造成 NAFLD 肝内损伤,还可降低低密度脂蛋白受体(LDL-R)活性,升高血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),进一步加重肝内脂质蓄积。对 NAFLD 患者肝脏样本的详细分子分析显示,BA 合成途径减弱(CYP7A1 表达降低)导致的 FC 水平升高,可能直接促进了 NAFLD 中的肝细胞损伤^[10],BA 合成较高且易导致细胞毒性,进而加重 NAFLD^[11]。

1.3 肠道免疫屏障 肠道免疫屏障包括细胞免疫屏

障和体液免疫屏障。肠上皮细胞、肠上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞、Peyer 集合淋巴结、肠系膜淋巴结组成了肠道细胞免疫屏障^[12]。体液免疫屏障由肝脏胆管细胞和肠上皮细胞共同分泌的分泌性免疫球蛋白 A(sIgA)组成。sIgA 在肠黏膜表面形成二聚体,主要由位于肠黏膜固有层(LP)中的 B 细胞合成。sIgA 与黏液层一起直接与共生细菌结合,以防止细菌破坏肠黏膜屏障,还有助于排出侵入肠黏膜屏障的细菌。Luck H 等^[13]研究发现,在肥胖小鼠中,结肠 LP 中产生 IgA 的浆细胞数量减少和肠道通透性增加,因此,sIgA 的丢失被认为与肠黏膜屏障功能障碍有关。肠上皮可表达固有免疫的重要分子 Toll 样受体(TLRs)。有研究表明^[14],人体肠道内微生物来源的病原相关分子模式(PAMPs)与相应的 TLRs 结合,可通过激活核因子- κ B(NF- κ B)和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路,上调促炎因子如 TNF- α 、IL-6 等的表达。由细胞免疫和体液免疫构成的肠道免疫屏障主要通过改变 TLRs 和 sIgA 的表达影响肠道微生物菌群,诱导肝脏和肠道的免疫应答过程,上调促炎因子表达,加重肝脏炎症和胰岛素抵抗,也是 NAFLD 由脂肪变性、脂肪性肝炎及其纤维化一系列发展过程中的重要因素之一。

1.4 肠道生物屏障

1.4.1 肠道菌群 肠道菌群是指定居在胃肠道的细菌群落,肠道中有超过 100 万亿的细菌,其复杂的基因组是人类基因组的 150 倍^[15]。肠道菌群组成与 NAFLD 分期有一定相关性。研究证实^[16],拟杆菌和埃希菌丰度增加与 NAFLD 晚期纤维化密切相关。厚壁菌在轻、中度 NAFLD 组丰度更高,变形菌在晚期肝纤维化组丰度更高^[17]。肝脏与肠道解剖及生理功能通过门静脉、胆道系统紧密关联,肠道通透性变化与肝脏疾病的发生及进展关系密切^[18]。

1.4.2 Toll 样受体 4(TLR4)信号途径 近年来先天免疫的活化在 NAFLD 进展中的作用被大量研究证实,TLR 途径是其中关键的一环。TLR 在各种肝脏疾病中均有异常表达,其存在可加重肝脏发生炎症反应,且发挥作用主要是通过调节 TNF- α 和 IL-1 β 表达实现的。TLR 信号在健康肝脏中被抑制,但当病原微生物和细菌来源的分子被输送到肝脏时被激活,产生抗菌和抗病毒细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和干扰素^[19],这些细胞因子持续升高会损伤肝细胞。肠道菌群的构成与功能的改变通过 TLR 特异性识

别脂多糖 (LPS), 不同人群和动物实验均证实, NAFLD 的发生与门静脉中不断增加的 LPS 水平有关。LPS 的不断增加主要由肠道细菌过增长、肠壁通透性增强和细菌移位引起^[20], 并激活炎症相关基因的活性, 促使肝脏慢性炎症的产生, 最终导致 NAFLD 的发生发展。

1.4.3 小肠细菌过度生长 小肠细菌过度生长 (SIBO) 指每毫升肠道液体中细菌总数超过 10^5 CFU。发生 SIBO 时, 细菌与宿主之间的动态平衡失调, 可能导致细胞间紧密结合的破坏, 引起肠道通透性增加, 导致细菌移位, 使细菌和细菌产物从肠腔输送至血液中^[21]。门静脉血液含有消化产物和肠道微生物产物, 并向肝脏供血, 故肝脏可首先接触和过滤肠道微生物产物, 包括脂多糖 (LPS)、脂肽类、非甲基化 DNA 和双链 RNA, 可能引起炎症反应, 导致肝脏疾病的发生^[22]。SIBO 会产生许多微生物衍生产物, 肝脏不断接触肠道微生物衍生产物会激活 LPS 配体 TLR4 和 CD14。有实验表明^[23], 果糖诱导的 NAFLD 与肠道细菌过度生长和肠道通透性增加有关, 进而导致内毒素增加, 激活肝脏 Kupffer 细胞。此外, SIBO 会产生内源性乙醇, 导致小肠功能和形态受损, 增加对肠腔内毒素的渗透。非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患者的微生物组中大量乙醇生成, 血乙醇浓度升高, 导致氧化应激和肝脏炎症^[24]。

2 基于肠道屏障功能治疗 NAFLD

2.1 益生菌 益生菌能调节肠道微生物, 增强肠道屏障功能, 并具有免疫调节、抗炎症和调节代谢的效应^[25]。目前多采用益生菌联合益生元的复合制剂治疗 NAFLD, 且疗效较好。但由于肠道菌群种类繁多, 且个体肠道菌群种类各不相同, 故菌种引起 NAFLD 的机制尚未完全明确, 还需行进一步研究探究肠道菌群。此外, 目前使用益生菌治疗 NAFLD 的时间尚短, 益生菌种类较少, 且益生菌剂量、治疗时间以及菌种尚未有统一标准, 有待进一步探究。

2.2 粪菌移植 粪菌移植是一种将健康供体的肠道微生物菌群移植到患者肠道内, 全面地调节患者肠道菌群的治疗方式, 用于重建或恢复部分肠道菌群稳态^[26]。Zhou D 等^[27]通过将正常小鼠的粪便移植到高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型体内的实验提示, 粪菌移植可通过增加肠上皮细胞紧密连接蛋白表达, 降低肠黏膜通透性, 起到修复机械屏障的作用; 另外粪菌移植亦可使得益生菌及其有利代谢物

增加, 改善肠道屏障功能, 从而阻止细菌及其代谢产物等进入血液引起炎症反应。然而, 该治疗手段目前仍处于基础和动物实验阶段, 有待更多的临床应用研究结果进一步证实。

2.3 奥贝胆酸 (OCA) OCA 是一种半合成的胆汁酸, 同时也是一种强效且具有高选择性的 FXR 激动剂和脂肪酸转运蛋白 5 (FATP5) 的强效抑制剂。有实验表明^[28], OCA 和白藜芦醇 (RSV) 联用可增加抗氧化应激能力, 并通过调节沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 和核转录因子- κ B (NF- κ B) 蛋白表达抑制炎症反应, 从而最终发挥对小鼠 NAFLD 的治疗作用。近年来中药改善肠道屏障发挥 NAFLD 治疗作用的研究相继报道。张园园等^[29]发现, 黄连素能减轻 NAFLD 小鼠的肝脏炎症和脂质沉积, 这可能与调节肠道菌群的作用有关。有研究发现^[30], 栀子苷-绿原酸组合能降低 NAFLD 小鼠肠道和血清脂多糖水平, 恢复肠道紧密连接蛋白的表达, 改善肠屏障功能, 阻止内毒素进入诱发肝脏炎症, 从而有效的治疗 NAFLD, 在一定程度上提示栀子苷-绿原酸组合治疗 NAFLD 的效果与改善肠屏障功能密切关联。另外, 白藜芦醇可以通过调节内源性大麻素系统来维持肠道屏障完整性和抑制肠道炎症, 从而减轻高脂肪饮食诱导的 NAFLD^[31]。

3 总结

肠道屏障与 NAFLD 的发病息息相关, 机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障共同构成肠道屏障, 在机体内相互协作, 环环相扣, 共同维持肠道功能的平衡稳定, 并通过“肠-肝轴”影响 NAFLD 的发展。近年来“肠-肝轴”的概念越来越受到研究者的重视, 其中关于肠黏膜屏障在 NAFLD 发病机制中的研究逐渐为“肠-肝轴”的理论提供更多的证据。若能尽早保护肠道屏障, 可能延缓 NAFLD 进展, 改善预后, 为 NAFLD 的预防和治疗提供新的方向和理念。

参考文献:

- [1] Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Med (Lond), 2018, 18(3): 245-250.
- [2] 王雨, 林志健, 边猛, 等. 维药菊苣提取物对高尿酸血症状态下肠道屏障的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1718-1723.
- [3] 吴云, 李春苗, 刘喃喃, 等. 非酒精性脂肪性肝病大鼠肠黏膜紧密连接蛋白 ZO-1 及肌球蛋白轻链激酶的变化 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(30): 5832-5836.
- [4] Monteiro AC, Parkos CA. Intracellular mediators of JAM-A-

- dependent epithelial barrier function [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1257: 115–124.
- [5] 夏凡, 周本杰. 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(24): 1439–1447.
- [6] Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids [J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(9): 685–690.
- [7] Luo ZL, Cheng L, Wang T, et al. Bile acid transporters are expressed and heterogeneously distributed in rat bile ducts [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(5): 569–575.
- [8] Zhang Y, La Certe C, Kansra S, et al. Comparative potency of obeticholic acid and natural bile acids on FXR in hepatic and intestinal in vitro cell models [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(6): 368–378.
- [9] 杜沅沁, 徐健, 黄晶晶, 等. 胆汁酸与糖脂代谢的关系及其在非酒精性脂肪性肝病中的发病机制及潜在价值[J]. *生命的化学*, 2022, 42(10): 1820–1827.
- [10] Min HK, Kapoor A, Fuchs M, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 665–674.
- [11] Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, et al. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11): 3318–3328.
- [12] 施铃灵, 曹亮, 张振中, 等. 肠黏膜屏障改变对非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. *胃肠病学*, 2019, 24(2): 123–126.
- [13] Luck H, Khan S, Kim JH, et al. Gut-associated IgA (+) immune cells regulate obesity-related insulin resistance [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3650.
- [14] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373–384.
- [15] Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 395.
- [16] Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(2): 296–306.
- [17] Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Cell Metab*, 2017, 25: 1054–1062.
- [18] 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.
- [19] 徐子媛, 安凯, 刘雨, 等. Toll样受体在代谢相关脂肪性肝病发生发展中的作用 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(10): 1086–1088.
- [20] Rivera CA, Adegboyega P, Van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2007, 47: 571–579.
- [21] Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(5): 461–468.
- [22] Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, et al. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2014, 6(12): 5583–5599.
- [23] Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, et al. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice [J]. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1094–1104.
- [24] 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.
- [25] 张振, 李政国, 李倩, 等. 益生菌对克罗恩病患者肠道屏障功能和免疫调节的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(11): 1314–1319.
- [26] 李倩倩, 崔伯塔, 张发明. 全球菌群移植现状与趋势 [J]. *中华炎性肠病杂志*, 2019, 3(3): 208–212.
- [27] 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.
- [28] 高川, 姚宜山, 周奎臣, 等. 奥贝胆酸联合白藜芦醇对小鼠非酒精性脂肪性肝病的治疗作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(5): 338–345.
- [29] 张园园, 严君君, 张培, 等. 黄连素调节肠道菌群减轻非酒精性脂肪性肝病肝脏炎症的实验研究 [J]. *胃肠病学*, 2018, 23(4): 209–215.
- [30] Peng JH, Leng J, Tian HJ, et al. Geniposide and chlorogenic acid combination ameliorates non-alcoholic steatohepatitis involving the protection on the gut barrier function in mouse induced by high-fat diet [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1399.
- [31] Chen M, Hou P, Zhou M, et al. Resveratrol attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by maintaining gut barrier integrity and inhibiting gut inflammation through regulation of the endocannabinoid system [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(4): 1264–1275.

收稿日期: 2023-07-31; 修回日期: 2023-08-21

编辑/肖婷婷