

肠道菌群失调在非酒精性脂肪性肝病中研究进展

乔兵¹, 周永², 马文洁³, 苟卫⁴, 邹晓³, 史昌河¹ (1.青岛市传染病医院 肝病5科, 山东 青岛 266033; 2.青岛市传染病医院 医务科, 山东 青岛 266033; 3.青岛市传染病医院 医院办公室, 山东 青岛 266033; 4.青岛市传染病医院 肝病6科, 山东 青岛 266033)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是最常见的慢性肝病之一, 其发病机制尚未完全明确。近期研究表明肠道菌群的改变参与了NAFLD的发生。在生理状态下, 肠道菌群与内外环境保持动态均衡, 各种原因导致的肠道菌群失衡均可影响宿主的代谢、能量吸收及肠道内分泌功能, 与肥胖、高血压和血脂代谢异常等NAFLD的高危因素及肝纤维化、肝硬化等密切相关, 且在诱发机体代谢紊乱及胰岛素抵抗中具有重要作用。本文对近年来肠道菌群改变与NAFLD发生发展的研究进展进行综述, 以期为NAFLD的治疗提供新思路。

关键词: 脂肪性肝病, 非酒精性; 肠道菌群; 胰岛素抵抗

Intestinal microflora imbalance in non-alcoholic fatty liver disease

Qiao Bing¹, Zhou Yong², Ma Wenjie³, Gou Wei⁴, Zou Xiao³, Shi Changhe¹ (1.Department of No.5 Liver Disease, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China; 2.Department of Medical, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China; 3.Department of Hospital Office, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China; 4.Department of No.6 Liver Disease, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become one of the most common chronic liver diseases and the pathogenesis has not been fully elucidated. Recent studies showed that changes in the intestinal flora group contribute to the occurrence of NAFLD. Under normal physiology, intestinal flora maintains a dynamic ecological balance to the internal and external environment. The imbalance of intestinal flora caused by various factors can affect the metabolism, energy absorption and intestinal endocrine function of the host, and it is closely related to the high risk factors of NAFLD, such as obesity, hypertension, lipid metabolism, liver fibrosis and cirrhosis. The imbalance of intestinal flora plays an important role in inducing metabolic disorders and insulin resistance. The development of intestinal flora changes and NAFLD in recent years were reviewed in order to provide new ideas for the treatment of NAFLD.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Intestinal microflora; Insulin resistance

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 指除酒精和其他明确肝损伤因素外所致的、以肝细胞内脂肪过度沉积为特征的临床综合征, 包括单纯性肝脂肪变 (simple fatty liver disease, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-

alcoholic steatohepatitis, NASH) (伴或不伴肝纤维化) 及相关肝硬化、肝癌。NAFLD已成为最常见的慢性肝病之一, 据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 统计, 普通成人NAFLD发病率为10%~30%, 也是近年来发达国家和我国部分地区肝癌发病率升高的主要原因之一^[1]。NAFLD被视为代谢综合征累及肝脏的表现, NAFLD的重要危险因素包括糖尿病、肥胖和高脂血症等, 这些危险因素都可参与诱发NAFLD。NAFLD是一类复杂疾病, 其机制主要包括“二次打击”学说和“四步

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.04.005

基金项目: 青岛市医疗卫生重点学科建设项目资助 (青卫科教学 (2019) 9号); 青岛市医疗卫生优秀人才培养项目资助 (青卫科教学 (2019) 9号); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2016WS0292); 青岛市中医药科研计划项目 (2020-zyy041)

通讯作者: 史昌河 Email: sch43@126.com

骤学说”,现在多重打击/器官串扰(multiple hit/organ crosstalk)学说逐渐成为主流,该学说认为大脑的生理节律、胰岛素抵抗(脂肪及肌肉组织)、高胰血糖素血症、肠道炎症及肠道菌群失调、胆汁酸代谢紊乱共同促进了NAFLD的发生发展。近期研究表明,肠道菌群组分的改变在诱发代谢紊乱及胰岛素抵抗中具有重要作用。本文对近年来肠道菌群改变与NAFLD发生发展及其危险因素相关的研究进行综述,以期为NAFLD的临床治疗提供新思路。

1 肠道菌群概况

人体肠道菌群是一个巨大的生态系统,在人体健康和疾病中发挥举足轻重的作用,其密度从空肠到回肠末端逐渐增大。据统计,肠道菌群的数量级高达 10^{14} ,种类达1000余种^[2]。Eckburg等^[3]研究表明,肠道微生物主要包含6大门属(放线菌群、疣微菌群、变形菌群、梭杆菌群、拟杆菌群、厚壁菌群),其中拟杆菌群和厚壁菌群(包含301型,95%为梭菌序列)占多数。人体内有1000~1150个普通细菌种属,330万个肠管非冗余基因组,肠道菌群参与人体多种生理病理的代谢过程,影响消化吸收和免疫调节等过程^[4]。肠道菌群在能量代谢方面具有重要作用。首先,肠道菌群可将植物多糖转换为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),这些短链脂肪酸(如丙酸、丁酸等)通过血液循环进入肝脏,经过肝脏代谢转换为乙酰辅酶A,从而增加肝糖原的合成和储备。丁酸还是结肠组织的重要能量来源,对维持肠黏膜屏障、预防和阻止肠道细菌进入血液循环、保持肠道完整性具有重要作用。肠黏膜的通透性与肝脏脂肪变的严重程度呈正比,这些短链脂肪酸通过诱导肠内激素的分泌,如增加宿主胰高血糖素样肽-1的分泌,改善宿主胰岛素抵抗,增加瘦素分泌,瘦素可使机体减少摄食,增加能量释放,抑制脂肪细胞合成,在NAFLD的进展阶段,瘦素则具有促进炎症和肝脏纤维化的作用。其次,肠道菌群自身结构的变化可引起宿主在吸收能量方面的变化,如多形拟杆菌属增加会促进宿主能量的吸收,可能会导致肥胖和代谢性相关疾病的发生。第三,肠道菌群可影响胆汁酸代谢。胆汁酸是胆汁的重要成分,在脂肪代谢中发挥重要作用。胆汁酸通过与胆汁酸受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)结合,调节胆汁酸的自我合成和脂类的消化。FXR可降低肝脏内甘油三酯的合成,提高脂肪酸氧化,抑制极低密度脂蛋白的

合成和转运,减缓肝脂肪变性,促进外周脂肪代谢和转运回肝脏。胆汁酸在FXR介导下可减少肝星状细胞的促炎细胞因子释放,肠道菌群可通过激活肠道FXR活性促进肝脏分泌胆汁酸。胆汁酸和肠道菌群相互影响,胆汁酸代谢的改变可影响肠道菌群的组成,肠道菌群的改变也可改变胆汁酸的成分。在生理状态下,肠道菌群与内外环境保持动态均衡,如果平衡被打破,即可造成菌群失调,进而可能影响人体健康。

2 肠道菌群改变与NAFLD的发生

相对均衡的肠道菌群数量和种类对保持肠道内环境具有重要作用^[5]。尽管肠道菌群种类众多,但仅少数菌种占主导地位,其中厚壁菌群约占60%,拟杆菌群约占15%,放线菌群约占1%,疣微菌群约占2%,变形菌群约占1%,甲烷杆菌目约占1%^[3,6,7]。宿主的年龄增长、性别(男性)、肥胖、糖尿病、高脂血症及外科手术等均可对肠道菌群产生影响^[8-10]。与正常人相比,NAFLD患者肠道中拟杆菌和瘤胃菌科比例减低^[11]。近年研究表明,NAFLD患者存在肠道菌群失调,与对照组相比,NAFLD组患者杆菌和肠球菌数量显著增加,双歧杆菌和乳杆菌数量及双歧杆菌与肠杆菌的数量比值(B/E值)显著降低,且可能通过增加机体相关促炎因子如白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-17及IL-23的表达促进NAFLD的发生和发展^[12,13]。Zhu等^[14]分别对NASH组、肥胖组和健康对照组受试对象的肠道菌群进行16S rRNA焦磷酸测序,结果表明拟杆菌门数量在肥胖组和NASH组患者中增加,双歧杆菌属丰度在健康对照组、肥胖组和NASH组减少,厚壁菌门丰度在肥胖组和NASH组患者中降低,梭菌属在所有组中具有相近的表达,肥胖和NASH患者变形杆菌门、肠杆菌科和大肠埃希菌属丰度增加的差异有统计学意义。李白辉等^[15]采用高脂饮食诱导建立NAFLD大鼠模型,利用Illumina Miseq平台对大鼠16S rRNA V4区的肠道菌群进行测序,分析盲肠内容物中有差异的菌门与菌属,并给于茵陈蒿汤治疗。结果表明,与空白组相比,模型组发生菌群改变,茵陈蒿汤组能够回调模型组的菌属丰度,提高11种菌属丰度,降低5种菌属丰度,差异有统计学意义。最近的研究还表明肠道菌群改变可导致NAFLD患者体内内源性乙醇产生过多,使肠源性乙醇/乙醛在体内蓄积,诱发肝细胞脂肪变^[16],改变小肠上皮细胞紧密连接,增加肠黏膜通透性,从而使乙醇进入线粒体,肝细胞出现氧化损伤,降低脂肪酸的氧化作用,促进肝脂肪变

性,造成与酒精性肝病相似的损伤,相较于儿童,成人NAFLD患者血液中的乙醇水平更高。因此,NAFLD患者体内可因肠道菌群结构改变导致乙醇产生过多,诱导及加重NAFLD的发生发展;肠道菌群改变能够调节胆汁酸代谢、FXR/TGR5信号转导通路及短链脂肪酸信号转导通路^[17],降低胆碱水平^[18,19],进一步促进NAFLD进展。肠道菌群改变还与以下NAFLD的高危因素密切相关。

2.1 肠道菌群与胰岛素抵抗 肠道菌群失衡可诱发胰岛素抵抗,从而影响肝脏内炎症反应,是NAFLD发生发展的关键因素。脂多糖作为革兰氏阴性菌细胞膜上的重要组成成分,能够通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4、TLR2和脂多糖受体CD14介导的信号转导通路激活炎症级联反应,损伤脂肪细胞中的胰岛素分子信号转导通路,其致炎的细胞因子包括IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等多种细胞因子。脂多糖可提高脂肪细胞核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的表达,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,还可提高诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,干扰脂肪细胞中的胰岛素分子信号转导通路,诱发胰岛素抵抗^[20]。王新国等^[21]研究表明,NASH患者血清胰岛素水平显著升高,胰岛素抵抗指数增加。Volynets等^[22]研究表明,与单纯NAFLD患者相比,同时伴有2型糖尿病的NAFLD患者内毒素水平更高,而通过使用益生菌或TNF- α 抗体可使致炎因子水平下降,减轻肝脂肪变性和胰岛素抵抗。Everard等^[23]通过研究基因改变的(ob/ob)高脂肪饮食诱发的肥胖和糖尿病小鼠,证实使用益生元可调理小鼠肠道菌群,改善血糖水平、提高瘦素敏感性和肠内生细胞活力。综上,胰岛素抵抗与NAFLD的发生密切相关,NAFLD是胰岛素抵抗在肝脏的表现。

2.2 肠道菌群与肥胖 肥胖是NAFLD发生的重要危险因素,可显著增加NAFLD的发病率。研究表明,体重指数(body mass index, BMI) < 25 kg/m²时,NAFLD的患病率为16.4%;BMI > 30 kg/m²时,NAFLD的患病率为75.8%;而BMI > 40 kg/m²时,NAFLD患病率高达96%^[24]。肠道菌群不仅能够从饮食不消化的部分提取额外10%左右的能量;还能够通过相互作用影响炎症,从而对宿主产生影响。研究表明,超重儿童粪便中双歧杆菌数目显著下降[(0.48~1.59) × 10⁹个/g vs (1.10~5.28) × 10⁹个/g; $P = 0.02$],金黄色葡萄球菌数目显著

增加[(0.33~1.00) × 10⁶个/g vs (0.17~0.50) × 10⁶个/g; $P = 0.013$],差异有统计学意义^[25]。与瘦人相比,肥胖人群体内拟杆菌群比例下降,厚壁菌群比例上升,限制脂肪或限制碳水化合物的低热量饮食能够调整上述比例^[26]。对ob/ob及野生小鼠的实验也表明,高脂饲料喂养后,野生小鼠和ob/ob小鼠粪便中厚壁菌门比例升高,肠道内粪便和盲肠短链氨基酸合成也增加,小鼠除体质量增加外,炎症趋化因子和肿瘤坏死因子的分泌也增加,空腹血糖和胰岛素水平均升高^[27],因此厚壁菌群也被称为“肥胖菌群”。基于此,有学者也将此类细菌引起的慢性炎症状态、能量代谢紊乱、肥胖和NAFLD定义为“感染性疾病”^[28]。而Membrez等^[29]通过在ob/ob小鼠饮水中加入两种抗生素来调整肠道菌群,在14 d实验结束时抗生素组小鼠血糖水平恢复正常,内毒素水平降低,口服糖耐量和肝脏脂肪变性得到显著改善。高脂、高糖饮食可导致肠道中双歧杆菌及产丁酸细菌减少,血液中丁酸水平下降,而丁酸可减轻胰岛素抵抗且具有抗炎作用,与胰岛素抵抗、肥胖及糖尿病的发生密切相关^[30]。

2.3 肠道菌群与血脂代谢异常 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)是一种大分子复合物,HDL大部分在肝脏中合成,小部分在肠内合成,主要发挥胆固醇逆向转运功能,将脂质从肝外组织运输至肝内,HDL在肥胖和肝脏脂肪沉积过程中具有重要作用。高脂饮食诱导的大鼠模型中,甘油三酯、胆固醇及低密度脂蛋白水平显著升高,HDL降低,肠道菌群也发生相应变化:双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌减少,肠杆菌增加。其机制可能为:第一,大鼠更换饮食从碳水化合物到脂类后,大肠菌群营养不良,导致菌群失衡;第二,次级胆酸、硫化氢等脂类代谢的副产物使大肠内环境及微环境受到严重损害,造成菌群改变^[31,32]。

2.4 肠道菌群与高血压 肠道菌群失调可导致高血压。研究表明,原发性高血压患者肠道菌群构成与正常人群有差异,有害菌群与有益菌群比例失调。徐丽丹等^[33]筛选出一种乳酸菌发酵乳,对高血压大鼠具有降压效果。刘金宝等^[34]对新疆哈萨克族中正常人群和高血压人群的肠道菌群进行了对比及基因测序后,探讨了两组人群肠道中拟杆菌属和梭菌属的差异,并推测这可能与高血压有关。

3 肠道菌群与肝纤维化、肝硬化

亚太地区成年人NAFLD患病率为5%~40%,其中6%~13%可能为NASH,后者在10年内发生肝硬化的比例为10%~29%,发生肝癌的比例为

4%~27%^[35]。流行病学调查指出,合并肥胖和胰岛素抵抗的NAFLD患者NASH发病率增加,肝纤维化发生也较早,向肝硬化发展的几率也升高。菌群失调对肝纤维化的影响主要包括两个方面,一是直接影响:肠道和肝脏密切相关,生理状态下,肠内血流经门脉系统进入肝脏,在肝脏解毒及肠道屏障功能的双重作用下,阻止绝大部分有害肠道菌落及内毒素进入全身血液循环^[36];当肠道菌群失衡时,肝脏的解毒、合成、药物代谢及帮助消化等功能减弱,引起明显的肝功能损伤,促进肝纤维化的发生和发展^[37]。二是间接影响:肠道菌落中的革兰氏阴性菌是人体的内毒素产生地。生理状态下,少量内毒素随血流进入肝脏,大多数被肝脏内的免疫细胞(如库普弗细胞、树突状细胞等及肝星状细胞等)清除^[38];而当肠道菌群失衡时,内毒素显著增加,同时伴有肠黏膜受损,肠道细胞间空隙增大,通透性增加使肠黏膜屏障功能下降,从而使内毒素进入门脉血流^[36],而门脉血流中的内毒素透过侧支循环绕开肝脏进入全身血液系统,造成内毒素血症^[39]。NAFLD患者普遍存在小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)、肠黏膜通透性增加及细菌移位等问题,故脂多糖、游离脂肪酸和内毒素可直接通过门静脉进入肝脏,激活TLR,释放TNF- α 、IL-6、iNOS和NF- κ B等炎症因子,导致炎症反应,促进氧化应激和脂质积累,引起肝脏脂肪变性及肝纤维化的发生发展^[40],而肝纤维化又会加重肠道菌群失衡。吴旭等^[41]研究表明,肝硬化患者粪便中类杆菌群和双歧杆菌群等6种菌群的数量和结构发生了变化。赵海英等^[42]研究表明,益生菌制剂能够减轻肝硬化患者肠道菌群失衡,减少氨类的产生和释放。Ridlon等^[43]研究表明,肝硬化患者肠道中内梭菌群、肠杆菌群和紫单胞菌群显著增加。Chen等^[44]研究表明,肝硬化患者肠道拟杆菌群显著减少,蛋白菌群和梭形杆菌群显著增加。因此,阻止NASH和肝纤维化发生是阻断NAFLD患者发生肝硬化的根本途径。

4 展望

肠道菌群改变与NAFLD的发生发展相互影响,密切相关,肠道菌群影响宿主的代谢、能量吸收及肠道内分泌等功能,可诱发胰岛素抵抗、高血压和血脂代谢异常。针对肠道菌群失调,采取节食,调整饮食结构,应用益生菌、益生元、合生元等微生物制剂,抗菌药物,SCFAs,调节胆汁酸代谢,应用胆汁酸受体激动剂,粪菌移植及中医药等改善代谢综合征,并合理联合应用功能性医学产品如利沃

素^[45]等,可成为治疗NAFLD的新靶点和新途径。

参考文献

- [1] 丁佳,吴健.肠-肝轴与非酒精性脂肪性肝病[J].微生物与感染,2014,9(2):65-70.
- [2] 吴莹,徐维田.肠道微生态对非酒精性脂肪肝的影响[J].实用医学杂志,2016,32(5):849-851.
- [3] ECKBURG P B, BIK E M, BERNSTEIN C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. Science,2005,308(5728):1635-1638.
- [4] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010,464(7285):59-65.
- [5] NICHOLSON J K, HOLMES E, WILSON I D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care[J]. Nat Rev Microbiol,2005,3(5):431-438.
- [6] ZOETENDAL E G, RAJILIC-STOJANOVIC M, DE VOS W M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota[J]. Gut,2008,57(11):1605-1615.
- [7] LEY R E, KNIGHT R, GORDON J I. The human microbiome: eliminating the biomedical/environmental dichotomy in microbial ecology[J]. Environ microbiol,2007,9(1):3-4.
- [8] BOBROV V A, KARPOV P F. Microecological disorders in the intestines of patients with chronic kidney failure and the arterial hypertension syndrome[J]. Ter Arkh,1993,65(6):41-43.
- [9] ATTAR B M, VAN THIEL D H. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Sci World J,2013,2013:481893.
- [10] GAGGINI M, MORELLI M, BUZZIGOLI E. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease[J]. Nutrients,2013,5(5):1544-1560.
- [11] Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(7):868-75.e753.
- [12] 李结周,陈舒苑.非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化与IL-10、IL-17和IL-23的相关性[J].中国微生态学杂志,2019,31(11):1313-1316.
- [13] 易艳容,曾亚,何佳,等.非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化及双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群、肝功能、血脂及胰岛素抵抗的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):87-92.
- [14] ZHU L, BAKER S S, 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.
- [15] 李自辉,张娜,王宇,等.基于16S rRNA技术与代谢组学探究茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝的作用机制[J].中华中医药杂志,2019,34(5):1908-1913.
- [16] 周达,范建高.肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病研究进展[J].传染病信息,2015,28(4):200-202,206.
- [17] 全敏,邢卉春.肠道菌群与慢性肝病相关研究进展[J/CD].中国肝病杂志(电子版),2019,11(3):26-30.
- [18] MUTLU E A, GILLEVEY P M, RANGWALA H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2012,302(9):966-978.
- [19] BAJAJ J S, HYLEMON P B, RIDLON J M, et al. Colonic mucosal

- microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2016,303(6):675-685.
- [20] CARICILLI A M, SAAD M J. The role of gut microbiota on insulin resistance[J]. *Nutrients*,2013,5(3):829-851.
- [21] 王新国, 王俊, 张波, 等. 抑胃肽、胆囊收缩素在非酒精脂肪性肝炎中的变化和意义[J]. *实用医学杂志*,2015,31(20):3353-3355.
- [22] VOLYNETS V, KUPER M A, STRAHL S, et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57(7):1932-1941.
- [23] EVERARD A, LAZAREVIC V, DERRIEN M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice[J]. *Diabetes*,2011,60(11):2775-2786.
- [24] BELLENTANI S, SACCOCCIO G, MASUTTI F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy[J]. *Ann Intern Med*,2000,132(2):112-117.
- [25] KALLIOMÄKI M, COLLADO M C, SALMINEN S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight[J]. *Am J Clin Nutr*,2008,87(3):534-538.
- [26] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006,444(7122):1022-1023.
- [27] MURPHY E F, COTTER P D, HEALY S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models[J]. *Gut*,2010,59(12):1635-1642.
- [28] CHASSAING B, ETIENNE-MESMIN L, GEWIRTZ A T. Microbiota-liver axis in hepatic disease [J]. *Hepatology*,2014,59(1):328-339.
- [29] MEMBREZ M, BLANCHER F, JAQUET M, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice[J]. *FASEB J*,2008,22(7):2416-2426.
- [30] JAKOBSDOTTIR G, JÄDERT C, HOLM L, et al. Propionic and butyric acids, formed in the caecum of rats fed highly fermentable dietary fibre, are reflected in portal and aortic serum[J]. *Br J Nutr*,2013,110(9):1565-1572.
- [31] 王芳, 房建伟, 王泽宇, 等. 高脂血症大鼠肠道菌群变化的实验研究[J]. *黑龙江医药科学*,2005,28(4):52-53.
- [32] 任婷婷, 卢放根, 张允历, 等. 高脂饮食对SD大鼠肠道菌群的影响[J]. *世界华人消化杂志*,2010,18(25):2694-2697.
- [33] 徐丽丹, 邹积宏, 文姝, 等. 降血压乳酸菌发酵乳对原发性高血压大鼠的降压效果[J]. *中国微生态学杂志*,2010,22(10):880-883.
- [34] 刘金宝, 王焱, 王长辉, 等. 新疆哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属结构特征分析[J]. *中国微生态学杂志*,2010,22(5):420-422.
- [35] HSU C S, KAO J H. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging liver disease in Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*,2012,111(10):527-535.
- [36] SZABO G, BALA S, PETRASEK J, et al. Gut-liver axis and sensing microbes [J]. *Digestive diseases*, 2010, 28(6): 737-744.
- [37] 马士恒, 刘金星. 肠道菌群及内毒素在慢性肝病中的作用[J]. *河北职工医学院学报*,2001,18(1):62-64.
- [38] CRISPE I N. The liver as a lymphoid organ[J]. *Annu Rev Immunol*,2009,27:147-163.
- [39] GUARNER C, SORIANO G, SUCH J, et al. Systemic prostacyclin in cirrhotic patients. Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination[J]. *Gastroenterology*, 1992,102(1):303-309.
- [40] WIELAND A, FRANK D N, HARNKE B, et al. Systematic review: microbialdysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2015,42(9):1051-1063.
- [41] 吴旭, 吴云峰, 毛朝亮, 等. 肝硬化患者肠道微生态的变化[J]. *世界华人消化杂志*,2012,20(26):2491-2495.
- [42] 赵海英, 王惠吉, 吕治, 等. 肝硬化患者肠道菌群的研究 [J]. *中华消化杂志*, 2003, 23:19-21.
- [43] RIDLON J M, ALVES J M, HYLEMON P B. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship[J]. *Gut Microbes*,2013,4(5):382-387.
- [44] CHEN Y, YANG F, LU H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*,2011,54(2): 562-572.
- [45] 陆志冲, 毛海琴, 张雨, 等. “利沃素”治疗非酒精性脂肪性肝炎患者1例及文献复习[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2020,12(2):81-85.

收稿日期: 2020-07-16

乔兵, 周永, 马文洁, 等. 肠道菌群失调在非酒精性脂肪性肝病中研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(4):29-33.