

肠道微生态介导代谢相关脂肪性肝病演进的机制与肝病肠治策略

雷诗颖, 郑晓皎 (上海交通大学医学院附属第六人民医院 转化医学中心, 上海 200233)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是全球最常见的慢性肝病, 可进展为脂肪性肝炎、肝硬化及肝细胞癌。最近研究表明肠-肝轴失调是驱动 MAFLD 的上游因素之一。在 MAFLD 进展过程中, 肠道微生物组呈现特征性改变, 微生物及其结构、微生物源性外膜囊泡、酶和代谢物通过受损的肠道屏障驱动 MAFLD 发展。靶向肠-肝轴的策略 (补充肠道微生物、益生元、后生元、胆汁酸等微生物代谢物) 可通过改善肠道屏障和代谢缓解 MAFLD。未来需基于患者肠道微生物特征进行分层, 深入开展多中心纵向研究, 推动肠-肝轴靶向治疗在 MAFLD 精准医疗中的应用。

关键词: 肠道微生态; 代谢相关脂肪性肝病; 肠-肝轴

Mechanism of the evolution of metabolic associated fatty liver disease mediated by intestinal microecology and the intestinal treatment strategy for liver disease

Lei Shiyong, Zheng Xiaojiao (Center for Translational Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is the most common chronic liver disease worldwide and can progress to steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recent studies showed that gut-liver axis dysregulation was one of the upstream factors driving MAFLD. During MAFLD progression, the intestinal microbiome exhibited characteristic alterations, and microorganisms along with their structures, microbe-derived outer membrane vesicles, enzymes and metabolites drive MAFLD development through a compromised intestinal barrier. Strategies targeting the gut-liver axis, such as supplementation with intestinal microbes, prebiotics, postbiotics, bile acids and other microbial metabolites, alleviated MAFLD by improving intestinal barrier integrity and metabolism. Future efforts should stratify patients based on their gut microbiome characteristics, conduct in-depth multicenter longitudinal studies, and advance the application of gut-liver axis-targeted therapies in precision medicine for MAFLD.

Keywords: Gut microbiota; Metabolic associated fatty liver disease; Gut-liver axis

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 曾称非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是以肝脏脂肪变性和代谢功能障碍为特征的肝脏疾病。2013—2023 年的流行病学调查数据显示,

MAFLD 在中国的发病率为 30.4%, 2025 年的全球患病率为 38%, 已成为全球慢性肝病的主要病因^[1,2]。MAFLD 的诊断是在基于影像学脂肪性肝病和 (或) 组织病理学显著肝脂肪变性的基础上, 排除过量饮酒 (每周乙醇摄入量男性 ≥ 210 g, 女性 ≥ 140 g) 和可导致脂肪性肝病的原因, 并且存在至少 1 项代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 组分异常, 包括体重指数 (body mass index, BMI)、腰围、体脂肪含量或百分比、血压、血糖、

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.02.002

基金项目: 国家自然科学基金联合基金项目 (U24A20797); 甘肃省科技重大专项 (18ZD2WE016)

通信作者: 郑晓皎 Email: joyzheng99@sjtu.edu.cn

血脂等指标的异常^[3]。MAFLD可逐渐进展为更严重的疾病,包括代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis, MASH)、肝硬化和肝细胞癌等。

在MAFLD早期发病机制的探索历程中,学术界曾提出“二次打击”假说,即肝细胞内的脂质异常沉积是MAFLD的首次打击,而继发的氧化应激与脂质过氧化为第二次打击。但该学说难以解释遗传易感个体中多种因素的协同作用^[4]。随着系统生物学的深入,跨器官的深层通讯,特别是肠-肝轴的失衡被视为驱动MAFLD的上游因素之一。肠-肝轴的概念来源于两者间独特而紧密的解剖学与血流动力学联系。肝脏具有双重血供的生理特质,其中70%~75%的血液供应直接源自门静脉系统。肠肝循环中,肝脏产生的初级胆汁酸、胆固醇、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)和抗菌分子通过胆道系统运输到近端小肠。肠道具有一定通透性,选择性地使胆汁酸、微生物代谢物、膳食营养素和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)通过肠道屏障,经门静脉进入肝脏^[5]。肠道屏障是阻止肠道微生物和潜在有害分子进入肠道的第一道防线,对于维持肠道稳态至关重要,但在MAFLD中受到严重破坏。基于上述肠-肝轴失衡驱动MAFLD发生和进展的机制假说,越来越多的研究揭示并强调了肠道微生态在MAFLD中的重要性,突出了靶向肠道微生物治疗MAFLD的临床潜力。本文对MAFLD中肠道微生态的改变和失调的肠-肝轴促进疾病进展的机制进行综述并讨论通过靶向肠-肝轴的策略,即肝病肠治策略改善MAFLD患者预后的潜在方法。

1 肠道微生态失调的诱因及MAFLD中肠道微生物组的改变

肠道微生态失代偿是长期环境压力与宿主内环境相互作用的结果。西方化的饮食模式(高脂、高果糖、低膳食纤维)、昼夜节律的破坏及广谱抗生素的滥用等通过改变肠道内pH值、氧梯度及底物浓度等因素引起肠道微生态失调。西方饮食中含有高饱和脂肪和精制碳水化合物,其产生的过量能量在肝脏中转化为甘油三酯,继而通过诱导肝损伤、炎症和脂肪变性促进MAFLD的发生和进展。同时,小鼠研究表明过量摄入脂肪和胆固醇可以微生物组依赖的方式自发促进从肝脂肪变性到纤维化再到肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的进展。

按照组织学特征分型,MAFLD涵盖从单纯性脂肪肝、MASH(伴或不伴肝纤维化,分为F0~F4期)

到MAFLD相关肝硬化的连续病理谱系。随着MAFLD的进展,肠道微生物组发生特征性改变。细菌群落主要表现为特定机会致病菌丰度增加,肠道共生益生菌减少,MAFLD相关肝硬化阶段呈现口腔-肠道异位定植的特征。真菌群落的丰富度和均匀度进一步失衡,MAFLD和MASH阶段真菌丰富度增加,而MAFLD相关肝硬化阶段则表现为念珠菌富集和真菌多样性丧失^[6]。MAFLD和健康对照组间的总体病毒多样性无显著差异,但病毒操作分类单元(viral operational taxonomic unit, vOTU)的组成有所改变,其中MAFLD富集的噬菌体主要靶向拟杆菌属,而对照组富集的噬菌体与粪杆菌属、颤螺菌属和普雷沃菌属等有益菌属相关^[7]。

1.1 单纯性脂肪肝、MASH阶段的肠道微生物改变 16S rRNA基因测序表明,与健康个体相比,单纯性脂肪肝或MASH患者变形菌门(包括大肠埃希菌)富集,厚壁菌门减少。Loomba等^[8]针对MAFLD患者的宏基因组研究表明,晚期纤维化(3~4期纤维化)MASH患者的卵形瘤胃球菌和直肠真杆菌丰度显著低于轻中度纤维化(0~2期)MASH患者。大样本队列研究在MASH患者肠道内鉴定出高丰度的产乙醇致病菌群,尤其是特定株系的肺炎克雷伯菌^[9]。此外,还有研究显示MAFLD患者中双歧杆菌属、乳杆菌属和嗜黏蛋白阿克曼菌等益生菌富集^[10]。尽管大量证据表明益生菌对MAFLD的发展具有保护作用,但某些乳酸菌上的鞭毛蛋白可能触发肠道上皮中的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)介导的免疫反应^[11]。

除细菌外,肠道真菌的组成和丰富度也发生了显著改变。与对照组相比,单纯性脂肪肝阶段塔利菌属、拟暗球腔菌属、马勃属和弯孢霉属等真菌相对丰度显著升高,小球腔菌属、梭孢霉属等丰度显著降低,而MASH阶段梭孢霉属、节孢霉属和木霉属等丰度则显著升高。在MAFLD相关纤维化阶段,芽枝孢霉属、葡萄穗霉属和嗜热霉属等丰度显著升高,而盘菌属丰度降低,且盘菌属与肝纤维化分期、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平呈负相关,可能具有潜在的保护意义^[6]。此外,有研究发现MAFLD患者中毛霉属富集^[12],Lang等^[13]在MAFLD患者中鉴定出高丰度的乳杆菌噬菌体,该噬菌体的丰度与纤维化严重程度呈正相关。

1.2 MAFLD相关肝硬化阶段的肠道微生物改变 MAFLD相关肝硬化阶段肠道共生益生菌进一步减

少，肠道菌群呈现口腔-肠道异位定植的特征。宏基因组研究证实了 MAFLD 相关肝硬化阶段肠道中口腔微生物的聚集，包括小韦荣球菌、非典型韦荣球菌、唾液链球菌和瘤胃球菌的丰度增加^[14]。口腔微生物的持续富集意味着这些物种可能异位并定植于肠道以促进疾病进展。同时，MAFLD 相关肝硬化患者往往具有较低丰度的肠道共生益生菌，如嗜黏蛋白阿克曼菌、芽孢杆菌属和乳球菌属等^[15]。整体真菌多样性显著下降，念珠菌属尤其是白念珠菌丰度明显升高并成为优势菌群。单纯性脂肪肝、MASH、MAFLD 相关肝硬化肠道微生物组改变的总结见表 1。

表 1 单纯性脂肪肝、MASH、MAFLD 相关肝硬化肠道微生物组改变

微生物类群	单纯性脂肪肝	MASH	MAFLD 相关肝硬化
细菌			
放线菌门			
双歧杆菌属	增加 ^[16]	减少 ^[17]	—
埃格特菌属	增加 ^[16]	—	增加 ^[18]
拟杆菌门			
拟杆菌属	—	增加 ^[19]	—
厚壁菌门			
氨基酸球菌属	增加 ^[16]	—	增加 ^[14]
梭菌属	增加 ^[20]	—	—
博尔特梭菌	—	增加 ^[21]	增加 ^[14]
粪球菌属	减少 ^[16]	减少 ^[17]	—
真杆菌属	减少 ^[16]	减少 ^[17]	—
埃氏真杆菌	减少 ^[16]	—	减少 ^[14]
直肠真杆菌	减少 ^[16]	—	减少 ^[14]
粪杆菌属	减少 ^[16]	—	—
普氏粪杆菌	—	减少 ^[8]	减少 ^[14]
乳杆菌属	增加 ^[10]	增加 ^[22]	—
巨球形菌属	增加 ^[15]	—	增加 ^[14]
罗斯氏菌属	增加 ^[10]	减少 ^[17]	—
双环瘤胃球菌	—	减少 ^[21]	减少 ^[18]
格氏瘤胃球菌	增加 ^[16]	—	增加 ^[14]
卵形瘤胃球菌	减少 ^[16]	减少 ^[8]	—
链球菌属	增加 ^[15]	—	增加 ^[15]
韦荣球菌属	—	—	—
小韦荣球菌	—	—	增加 ^[14]
梭杆菌门			
梭杆菌属	增加 ^[20]	—	—
变形菌门			
埃希菌属	增加 ^[20]	增加 ^[17]	增加 ^[14]
大肠埃希菌	增加 ^[16]	增加 ^[21]	—

续表 1

微生物类群	单纯性脂肪肝	MASH	MAFLD 相关肝硬化
疣微菌门			
阿克曼菌属	增加 ^[16]	—	减少 ^[23]
真菌			
担子菌门			
马勃属	增加 ^[6]	—	—
子囊菌门			
塔利菌属	增加 ^[6]	—	—
拟暗球腔菌属	增加 ^[6]	—	—
弯孢霉属	增加 ^[6]	—	—
瓶梗青霉属	增加 ^[6]	—	—
拟波雷霉属	增加 ^[6]	—	—
肉座菌属	增加 ^[6]	—	—
枝孢瓶霉属	增加 ^[6]	—	—
粪壳菌属	增加 ^[6]	—	—
小球腔菌属	增加 ^[6]	—	—
梭孢霉属	减少 ^[6]	增加 ^[6]	—
节孢霉属	—	增加 ^[6]	—
木霉属	—	增加 ^[6]	—
芽枝孢霉属	—	增加 ^[6]	增加 ^[6]
葡萄穗霉属	—	—	增加 ^[6]
拟青霉属	—	—	增加 ^[6]
嗜热霉属	—	—	增加 ^[6]
盘菌属	—	—	减少 ^[6]
念珠菌属	—	—	增加 ^[6]

注：“—”为无相关数据。

2 MAFLD 中肠-肝轴失调的机制

MAFLD 的发病机制是一个复杂的多因素过程，包括甘油三酯积累和脂毒性、胰岛素抵抗以及核受体和免疫信号失调等潜在因素。与 MAFLD 中肠道微生态相关的主要致病机制包括肠道屏障功能障碍下肠道菌群及其结构移位、微生物来源的细胞外囊泡、酶和代谢物等（图 1）。肠道菌群及其结构、细胞外囊泡、次级胆汁酸、三甲胺（trimethylamine, TMA）、短链脂肪酸（short chain fatty acid, SCFA）等代谢物通过激活炎症、促进纤维化和脂质积累驱动 MAFLD 进展。

2.1 肠道菌群及其结构移位 肠道屏障由多条防线组成。第一道防线是黏液层，由水、脂质、黏蛋白和电解质组成，可将细菌和其他抗原与肠上皮直接暴露隔离开。第二道防线是肠上皮屏障，主要由具有紧密连接的上皮细胞组成，包括紧密连接、桥粒和黏附连接三种细胞间连接复合体。第三道防线是免疫防御系统，主要由各种免疫细胞和分

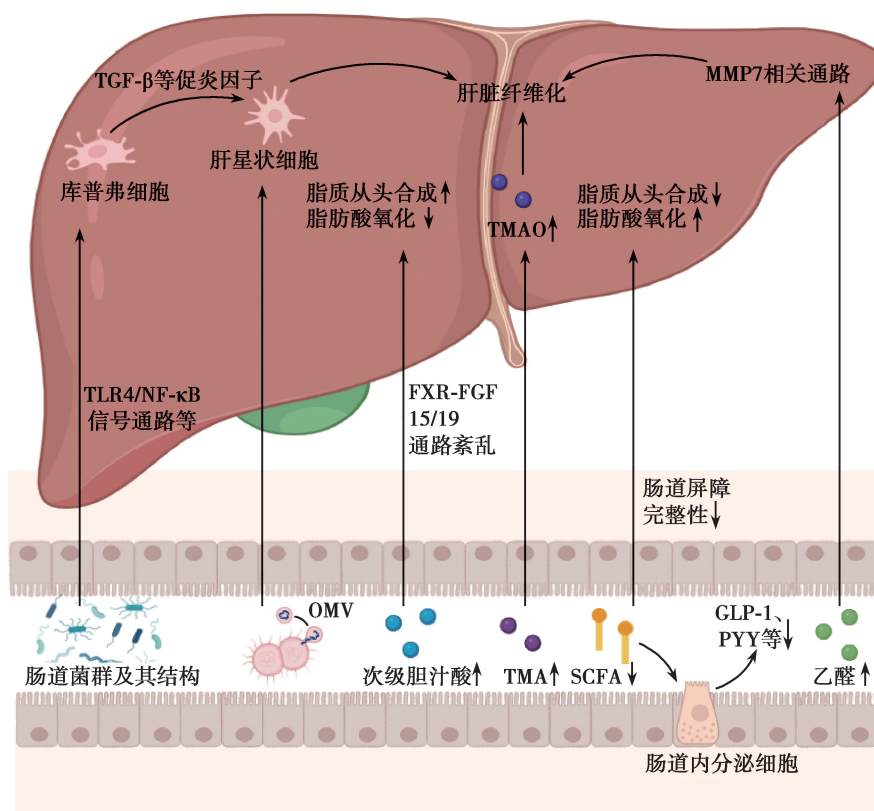


图1 MAFLD中肠-肝轴失调的机制

注: TMA 为三甲胺 (trimethylamine), TMAO 为氧化三甲胺 (trimethylamine N-oxide), SCFA 为短链脂肪酸 (short chain fatty acid); TGF- β 为转化生长因子- β (transforming growth factor-beta), TLR4 为 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4), NF- κ B 为核因子- κ B (nuclear factor-kappa B), OMV 为外膜囊泡 (outer membrane vesicle), FXR 为法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor), FGF15/19 为成纤维细胞生长因子 15/19 (fibroblast growth factor 15/19), GLP-1 为胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1), PYY 为肽 YY (peptide YY), MMP7 为基质金属蛋白酶-7 (matrix metalloproteinase-7)。

泌型 IgA 组成。其中分泌型 IgA 主要由胃肠道黏膜内层的浆细胞分泌, 可保护肠黏膜免受病原体黏附, 并调节肠道微生物群的组成。当肠道屏障受损时, 菌群及其结构移位进入全身血液, 同时激活免疫炎症系统, 引起相关标志物改变, 包括肠型脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)、二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO)、闭锁蛋白 (zonulin)、闭合蛋白 (occludin)、紧密连接蛋白 (claudin) 等肠道上皮损伤指标和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、LPS 结合蛋白 (LPS-binding protein, LBP) 等菌群或 LPS 转位指标增高, 以及 S100 钙结合蛋白 A9 (S100A9)、CD163、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 (interleukin, IL) 6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等免疫细胞激活、系统炎症和纤维化相关指标增高。在 MAFLD 的病理环境下, 肠道屏障功能受到严重破坏。研究

显示 MAFLD 和 MASH 患者血液中 LPS 及 LBP 水平升高。MAFLD 患者和饮食诱导 MASH 小鼠中也观察到肠道通透性增加, 同时紧密连接蛋白表达降低^[24]。此外, 研究发现 MAFLD 患者中巨噬细胞和中性粒细胞活化标志物 S100A9、CD163 和巨噬细胞集落刺激因子-1 受体也显著增高。机制上, 肠道屏障功能下降导致管腔内的致病菌群及其外膜结构 LPS、肽聚糖和鞭毛蛋白通过受损屏障进入门静脉。当这些 PAMP 抵达肝脏后, 被库普弗细胞表面的 TLR 精准识别, 通过募集髓样分化初级反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 接头蛋白并激活核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路, 诱导 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子的大量转录与释放, 激活肝脏免疫反应。TLR4/NF- κ B 信号还上调 Notch 配体 Jagged1 的表达并诱导肝纤维化。此外, 上述炎症通路还促进细胞因子和促炎因子的合成, 吸引中性粒细胞和巨噬细胞进入肝脏, 进一步放大

肝脏炎症反应。

2.2 微生物来源的外膜囊泡和酶 外膜囊泡(outermembrane vesicle, OMV)内部包裹着高浓度的细菌小RNA(small RNA, sRNA)、质粒DNA以及特定的毒力因子,双层脂质结构使其具有极强的抗降解能力和组织穿透性。OMV能够直接穿过黏液层,通过多种途径跨越肠道上皮细胞。OMV可通过网格蛋白包被小窝介导的经典受体依赖性内吞途径进入细胞,也可经小窝蛋白依赖的脂筏内吞实现跨膜转运;OMV还能通过巨胞饮或液相胞饮等非特异性摄取方式被内化。此外,OMV也可经旁细胞途径穿越上皮细胞间紧密连接,进入固有层。进入体循环后,OMV经门静脉血流广泛分布,在肝脏等网状内皮系统丰富的远端器官中选择性蓄积,从而发挥系统性生物学效应。铜绿假单胞菌的OMV可诱导促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和巨噬细胞炎症蛋白2),并通过TLR4和TLR2增强小鼠巨噬细胞的炎症反应^[25]。动物实验显示,粪便中的OMV通过LPS/TLR4途径激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC),分泌IL-6、C-X-C基序趋化因子配体1和C-C基序趋化因子配体2等炎症因子,加速MAFLD的进展^[26]。此外,OMV来源的DNA通过激活环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激蛋白通路、损伤胰岛 β 细胞功能、减少巨噬细胞清除等机制驱动MAFLD进展^[27]。OMV也可能发挥对肠道屏障的有益作用,一项研究发现噬黏蛋白阿克曼菌来源的OMV通过上调occludin、闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)以及激活AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路促进肠道上皮紧密连接重组,修复黏膜损伤,但其对MAFLD的影响仍需进一步探究^[28]。

微生物酶通过参与类固醇、脂肪酸、氨基酸、乙醇、胆碱等代谢物和肠道激素的代谢或生物合成影响MAFLD的进展。在MAFLD中,肠道菌群失调可改变多类胆汁酸代谢相关微生物酶,包括胆盐水解酶、7 α -脱羟化相关酶、羟基类固醇脱氢酶等的活性,影响胆汁酸合成与转化途径,进而通过影响相关信号通路和肠屏障功能影响肝脂代谢与炎症。具体而言,MAFLD患者常表现为胆汁酸总量升高、次级胆汁酸谱紊乱及脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)等细胞毒性衍生物增加,这与携带胆盐水解酶、羟基类固醇脱氢酶和DCA生成基因的拟杆菌属等菌群富集、而某些产有益胆汁酸或次级胆汁酸菌群相对减少等因素有关。

2.3 微生物来源的代谢物 MAFLD中研究最多的肠道微生物来源的代谢物包括胆汁酸、SCFA、胆碱、色氨酸衍生物和乙醇等。肠道微生物产生的代谢物通常进入肠肝循环,通过影响胃肠道屏障完整性及各种信号通路来影响肝脏脂肪变性、炎症反应和氧化应激。

2.3.1 胆汁酸 胆汁酸包括初级胆汁酸、次级胆汁酸及其衍生物。在肝内胆固醇经多步酶反应生成初级胆汁酸,包括胆酸和鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA),再与甘氨酸或牛磺酸结合贮存于胆囊,进食时排入小肠。在回肠和结肠,肠道细菌通过脱结合、7 α -脱羟、氧化和差向异构等反应将胆酸和CDCA转化为DCA、石胆酸及熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)等多种次级胆汁酸。大多数胆汁酸在末端回肠和结肠再吸收回肝,实现肠肝循环。胆汁酸主要通过激活核受体[法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、维生素D受体、孕烷X受体等]和膜受体[G蛋白偶联胆汁酸受体5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)、1-磷酸鞘氨醇受体2等]发挥多靶点调控作用。在MAFLD和MASH患者的血清和粪便中持续观察到DCA及其衍生物水平升高,表明次级胆汁酸可能是肠-肝轴失调的关键调节因子。升高的DCA通过诱导肠道上皮细胞的细胞毒性破坏肠道屏障的稳定性,使更多肠道病原菌及其衍生物到达小鼠肝脏。此外,在致癌物诱导和高脂饮食诱导的MAFLD相关HCC小鼠中,DCA水平增加与梭菌属丰度呈正相关,其机制可能是肝内DCA诱导HSC衰老相关分泌表型,促进HSC分泌更多促肿瘤因子和前列腺素E2以抑制抗肿瘤免疫并加剧小鼠MAFLD相关HCC的发展^[29]。

此外,部分次级胆汁酸可能对MAFLD具有缓解作用。Kuang等^[30]研究表明,MAFLD患者、化学诱导和(或)高脂饮食诱导的MAFLD小鼠血清中猪去氧胆酸(hyodeoxycholic acid, HDCA)水平降低,其机制可能是HDCA通过抑制肠道FXR信号转导并刺激肠道共生菌狄氏副拟杆菌产生更多 γ -亚麻酸来抑制小鼠肝脏脂肪变性,导致胆汁酸合成从经典胆固醇7 α -羟化酶途径向替代氧固醇7 α -羟化酶途径的转变,补充HDCA可改善肝脏脂肪变性。Nie等^[31]研究发现MAFLD患者中由表达 β -内酰胺酶的均匀拟杆菌产生的3-琥珀酰化胆酸减少,其机制可能是该次级胆汁酸通过促进有益肠道共生菌嗜黏蛋白阿克曼菌的生长恢复肠道屏障,缓解小鼠模型中MAFLD的进展。

2.3.2 SCFA 难消化碳水化合物可通过肠道细菌(包括拟杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属等)介导的发酵产生乙酸、丙酸和丁酸等 SCFA。SCFA 有助于能量消耗和脂质氧化,通常对 MAFLD 具有保护作用。临床前研究中,可溶性纤维菊粉喂养小鼠可导致 SCFA 产生菌的富集,引起门静脉乙酸和丙酸水平升高,其可能机制是乙酸与肝细胞游离脂肪酸受体 2 (free fatty acid receptor 2, FFAR2) 结合,丙酸激活 AMPK 信号通路,两者共同抑制小鼠 MAFLD 的发展^[32]。类似地,丁酸也通过激活 AMPK 通路以减轻肝脏脂肪变性,减少甘油三酯积累并改善高脂饮食诱导 MAFLD 小鼠的胰岛素敏感性。在表观遗传水平,乙酸和丁酸通过抑制组蛋白去乙酰化酶缓解饮食诱导的 MASH 小鼠中促炎巨噬细胞的焦亡^[33]。值得注意的是,MAFLD 中 SCFA 介导的不同效应可能与其激活的途径或机制有关,超过宿主可耐受阈值剂量的 SCFA 可能促进 MAFLD 的进展,如 Singh 等^[34] 鉴定出高浓度 SCFA 混合物可加重 TLR5 缺陷小鼠的肝脂肪生成和胰岛素抵抗。

2.3.3 胆碱 胆碱被机体加工成磷脂酰胆碱后能够帮助极低密度脂蛋白从肝脏中排出并防止肝脂肪变性。饲喂胆碱缺乏饮食的啮齿动物已被用于模拟人类的代谢相关脂肪性肝炎。研究发现产氢厌氧球菌、天冬酰胺梭菌、哈氏梭菌等肠道菌可将胆碱转化为三甲胺(trimethylamine, TMA)。TMA 被肠上皮吸收后通过门静脉运输到肝脏,进而被氧化为氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)。研究表明高水平的 TMAO 可能增加 MAFLD 的风险^[35]。Nian 等^[36] 发现 TMAO 可破坏肠道屏障的结构和功能,激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 炎症通路,促进肝纤维化;TMAO 还通过肝窦内皮细胞的毛细血管化诱导内皮功能障碍,同时调节巨噬细胞极化。

2.3.4 乙醇 内源性乙醇主要由酵母(特别是酿酒酵母)和人体肠道微生物组中的某些细菌产生。有研究表明,肺炎克雷伯菌和产乳酸的乳杆菌物种丰度与 MAFLD 患者血液乙醇浓度呈正相关^[37]。此外,某些真菌(如白念珠菌和光滑念珠菌)也被证明在 MASH 患者中产生过量乙醇^[38]。与非 MAFLD 对照组相比,单纯性脂肪肝患者血液乙醇浓度显著升高,表明微生物来源的内源性乙醇具有致病作用。最近一项机制研究表明,高糖饮食下肠道菌群产生的乙醛通过门静脉输送到肝脏,激活基质金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase 7, MMP7) 的表达,引发胶原蛋白的级联沉积,推动纤维化的发

生。动物实验显示,使用具有天然清除乙醛能力的益生菌菌株(唾液联合乳杆菌 CTMT1)或过表达乙醛脱氢酶的工程菌株 HAM(唾液联合乳杆菌 CTMT2)能够在肠道内高效降解乙醛,减轻肝脏炎症反应并逆转纤维化进展^[39]。

2.3.5 其他代谢物 除了上述代谢物外,色氨酸、三甲基-5-氨基戊酸(trimethyl-5-aminovaleric acid, TMAVA)也与 MAFLD 的发病机制有关。色氨酸可在人体内转化为多种生物活性物质,其中约 5% 的色氨酸被肠道微生物群转化为吲哚代谢物。在高脂饮食诱导的肝脂肪变性小鼠中,吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)减少了肝脏组织中巨噬细胞的浸润,降低了单核细胞中趋化蛋白-1 和 TNF- α 的水平,并下调了脂肪生成相关基因的表达^[40]。Zhao 等^[41] 发现 IAA 可诱导紧密连接蛋白的表达,增强肠道屏障,减少内毒素渗漏,抑制 NF- κ B 信号转导,降低 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎因子水平并抑制纤维化蛋白和胶原蛋白的表达,从而减轻肝脂肪变性。Zhu 等^[42] 证实,补充吲哚可显著降低 MAFLD 小鼠肝脏脂肪变性、炎症和肝纤维化严重程度。此外,Zhao 等^[43] 发现肝脂肪变性患者血浆 TMAVA 升高,其通过抑制 γ -丁基甜菜碱羟化酶减少肉碱合成和脂肪酸氧化,加重高脂饮食喂养小鼠 MAFLD 的严重程度。

2.4 肠道微生物对肠道内分泌细胞的影响 肠道微生物来源的代谢物除直接进入肝肠循环外,还可通过作用于宿主肠道内分泌细胞间接参与 MAFLD 的发生和发展。肠道内分泌细胞是散布于胃肠道上皮中的特殊内分泌细胞,包括肠嗜铬细胞、L 细胞、K 细胞等,其中 L 细胞分泌的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和肽 YY (peptide YY, PYY) 与 MAFLD 密切相关。微生物发酵生成的丁酸为结肠细胞提供能量,抑制组蛋白去乙酰化酶,增强屏障完整性并抑制炎症基因的表达。SCFA 通过肠内分泌细胞上的 FFAR2 和 FFAR3 促进 GLP-1 和 PYY 的分泌,进而分别促进胰岛素分泌和抑制食欲、延缓胃排空、延长饱腹感等改善血糖水平。此外,肠道微生物通过重塑胆汁酸谱,影响肠-肝轴中 FXR 和 TGR5 受体介导的信号通路。生理情况下肠道 FXR 的激活可诱导成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) 19、FGF15,该因子向肝细胞发出信号,抑制胆汁酸合成并影响糖异生和极低密度脂蛋白的产生;TGR5 的激活则增加能量消耗,并刺激肠道 L 细胞分泌 GLP-1。在 MAFLD 中上述通路发生障碍,导致肝脏脂质合成增加和氧化减少。临床上针对 GLP-1 和胆汁酸受体

的干预能在部分患者群体中改善血糖和 MAFLD, 进一步验证了干预肠道内分泌细胞治疗 MAFLD 的潜能。

3 肠道微生物及其代谢物对 MAFLD 的影响

肠源性因素通过打破肝脏原有的免疫耐受与代谢稳态, 驱动 MAFLD 从单纯可逆性病变向不可逆器质性损伤演进。具体而言, 肠道微生物及其代谢物通过影响脂质代谢、激活炎症反应、促进纤维化等环节影响 MAFLD 进展。

3.1 脂质代谢 MAFLD 患者的 FXR-FGF19 信号轴受损, 对脂质生成转录因子甾醇元素结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 及其下游靶基因的抑制作用减弱, 导致肝脏脂质从头合成增加, 脂肪酸氧化减少。此外, 乙酸、丙酸、丁酸等 SCFA 通过激活 AMPK 通路、抑制 SREBP-1c 的表达, 减少肝脏脂肪从头合成, 促进脂肪酸氧化。TMAO 能够促进肝脏脂质沉积、内质网应激, 并破坏肠道屏障功能。

3.2 肝脏炎症激活 PAMP 是存在于病原体中的保守分子结构, 包括肠道菌群和 LPS、脂蛋白、肽聚糖等产物, 可被宿主的模式识别受体识别从而启动先天免疫反应。损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 是宿主细胞在应激、损伤或死亡时释放的内源性分子, 释放到细胞外即可激活免疫系统。LPS 通过门静脉进入肝脏, 激活库普弗细胞和肝细胞上的 TLR4 受体, 进而激活 NF- κ B, 促进 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的释放。PAMP 和 DAMP 可激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体, 促进胱天蛋白酶 1 (caspase-1) 的活化和 IL-1 β 、IL-18 的成熟, 加剧肝脏炎症反应。

3.3 肝纤维化 肠源性因素通过直接激活 HSC、介导肝细胞和间质细胞通讯等方式促进肝脏纤维化。LPS 等肠道微生物产物直接激活库普弗细胞的 TLR4 等受体, 分泌 TGF- β 等促纤维化细胞因子, 进而激活 HSC 并促进其向成肌纤维细胞转分化。来源于肠道菌群的吡啶代谢物在体外可直接激活人 LX-2 HSC 细胞系, 上调纤维化标志基因^[44]。此外, HSC 激活也受肝细胞、肝窦内皮细胞、巨噬细胞等旁分泌信号的精细调节, 而这些细胞本身的激活或损伤受肠道菌群及其代谢物的影响。

4 靶向肠-肝轴治疗 MAFLD

鉴于肠-肝轴在 MAFLD 发病中的核心作用, 研

究人员提出了肝病肠治的策略, 即通过补充肠道微生物、益生元、后生元及微生物源性代谢物等途径重建菌群平衡、修复肠道屏障, 进而缓解 MAFLD 进展。

4.1 肠道微生物 通过肠道微生物靶向肠-肝轴治疗 MAFLD 的途径包括粪便微生物移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)、益生菌、工程菌和噬菌体。临床前研究报告了 FMT 抑制肝脏炎症、减少甘油三酯积累、促进肠道共生益生菌生长和改善高脂饮食诱导 MASH 小鼠肠道屏障完整性的疗效^[45]。然而 FMT 的临床应用受到缺乏普遍定义的健康微生物组以及转移无表征微生物物种 (如病毒、噬菌体和真菌) 潜在风险的限制。与 FMT 相比, 益生菌和工程菌能够补充特定肠道微生物。2 项独立的随机对照试验表明, 使用包含 8 种产乳酸益生菌菌株 (包括 3 种双歧杆菌、4 种乳杆菌和嗜热链球菌) 的益生菌混合物干预 4 个月能减少 MAFLD 患者肝脏脂质过氧化和损伤^[46]。另一项临床试验证明, 益生菌混合物干预 1 年可显著改善患者肝脏组织学病变并降低血清 ALT 水平^[47]。嗜黏蛋白阿克曼菌、丁酸梭菌、狄氏副拟杆菌和布拉氏酵母菌也可能对 MAFLD 具有保护作用。此外, 遗传修饰产生 IL-22 的罗伊氏乳杆菌显示出抑制小鼠脂肪性肝炎的潜力^[48]。过表达乙醛脱氢酶的工程菌株 HAM (唾液联合乳杆菌 CTMT2) 能够在肠道内高效降解乙醛, 减轻肝脏炎症反应并逆转纤维化进展^[39]。噬菌体占人类肠道病毒组的 90%, 可特异性裂解并清除靶细菌。临床前研究表明, 靶向产乙醇肺炎克雷伯菌的噬菌体可缓解小鼠 MAFLD^[49]。然而, 噬菌体治疗 MAFLD 仍处于初步阶段, 裂解细菌的高度特异性、人体研究证据不足、易产生耐药性等因素阻碍了其临床应用, 多噬菌体联合或其他 MAFLD 疗法或是突破上述局限的可行路径。

4.2 益生元和后生元 益生元是不可消化的食物物质, 可滋养肠道共生益生菌以帮助其生长和产生有益化合物, 后生元是对宿主产生健康益处的失活微生物或其组分。临床前研究表明, 补充淀粉、菊粉和低聚果糖等益生元可缓解小鼠 MASH。一项临床试验表明, 补充来自益生元高直链玉米的抗性淀粉可显著降低肝脏脂肪含量和血脂水平, 同时改善肝酶水平和胰岛素敏感性^[50]。临床前研究表明, 失活的嗜黏蛋白阿克曼菌通过其外膜蛋白 Amuc_1100 与 TLR2 相互作用, 在小鼠和肥胖人类中显示出比其活形式更强的有益效果^[28]。来自普洱茶的活性成分茶褐素被视为具有益生元样活性的生物活性物

质,动物实验证实茶褐素通过影响微生物介导的胆汁酸合成通路以及胆汁酸相关信号通路等机制降低肝脏脂肪生成,改善高脂饮食诱导的肥胖,而肥胖是MAFLD发病的常见因素之一^[51]。

4.3 微生物来源的代谢物 目前MAFLD研究的微生物来源代谢物主要包括胆汁酸和SCFA。UDCA通过激活AMPK通路抑制凋亡和改善自噬来抑制MAFLD。一项Meta分析表明,UDCA可有效降低MAFLD患者肝脏损伤标志物ALT和AST水平^[52],多项随机对照试验也验证了UDCA治疗MAFLD的疗效。此外,HDCA通过抑制肠道FXR和促进肠道益生菌狄氏副拟杆菌的生长,在多种小鼠模型中均可缓解MAFLD^[30]。丁酸等SCFA被证明通过改变微生物组组成,改善肠道屏障完整性并降低血清内毒素,从而缓解小鼠MAFLD进展。肠黏膜屏障的修复与保护也是MAFLD干预的重要方向。研究表明糜蛋白酶对肠黏膜屏障有保护作用。一项临床研究显示联合糜蛋白酶和中医制剂锡类散进行保留灌肠,治疗后患者肠道黏膜中Occludin和Claudin-1的表达上升,分泌型IgA表达增加,同时血清 β -防御素水平趋于正常^[53]。然而上述干预措施的机制尚不充分,需要开展大规模临床研究以确立安全有效的治疗方案。

综上,MAFLD作为最常见的慢性肝病,已成为全球严重的公共卫生问题。由于发病机制不明确及高度异质性等因素,其临床治疗仍面临较大挑战。基于肠-肝轴的肝病肠治策略是MAFLD治疗的新兴研究领域。鉴于MAFLD受性别、年龄、遗传背景、用药史和生活方式等多种因素的相互作用,在治疗前根据MAFLD患者的肠道微生物群或肠道微生物流行病学趋势进行分层是实现精准微生态干预的重要前提。未来需通过在不同种族背景中使用多个独立队列进行纵向研究,深入探究肠-肝轴驱动MAFLD发病的机制及靶向治疗手段,使更多MAFLD患者受益。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

参考文献

- [1] YOUNOSSI Z M, KALLIGEROS M, HENRY L, et al. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Clin Mol Hepatol,2025,31(Suppl):S32-S50.
- [2] CHAI S Y, ZHANG R Y, FERNANDES G, et al. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and associated cardiometabolic factors in adults in China (2013—2023): a systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol,2025,31(46):113608.
- [3] 中国医药生物技术协会慢病管理分会,中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会,中华医学会全科医学分会,等.代谢相关脂肪性肝病基层诊疗与管理指南(2025年)[J].中华肝脏病杂志,2025,33(5):422-433.
- [4] HARRISON S A, ABDELMALEK M F, STEPHEN C, et al. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology,2018,155(4):1140-1153.
- [5] ALBILLOS A, DE GOTTARDI A, RESCIGNO M, et al. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. J Hepatol,2020,72(3):558-577.
- [6] SZÓSTAK N, FIGLEROWICZ M, PHILIPS A, et al. The emerging role of the gut mycobiome in liver diseases[J]. Gut Microbes, 2023,15(1):2211922.
- [7] WANG L, WANG L, LIU M, et al. Characterization of the gut virome in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Transl Med, 2025,24(1):6.
- [8] 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(5):1054-1062.
- [9] LI N N, HAN M, CHEN P F, 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.
- [10] RAMAN M, AHMED I, GILLEVEY P M, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013,11(7):868-875.
- [11] KAJIKAWA A, MIDORIKAWA E, MASUDA K, et al. Characterization of flagellins isolated from a highly motile strain of *Lactobacillus agilis*[J]. BMC Microbiol,2016,16:49.
- [12] 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.
- [13] LANG S, DEMIR M, MARTIN A, et al. Intestinal virome signature associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology,2020,159(5):1839-1852.
- [14] OH T G, KIM S M, CAUSSY C, et al. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis[J]. Cell Metab,2020,32(5):878-888.
- [15] CAUSSY C, TRIPATHI A, HUMPHREY G, et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Commun,2019,10(1):1406.
- [16] HOYLES L, FERNÁNDEZ-REAL J M, FEDERICI M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women[J]. Nat Med,2018,24(10):1070-1080.
- [17] 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.
- [18] BEHARY J, AMORIM N, JIANG X T, et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun,2021,12(1):187.
- [19] BOURSIER J, MUELLER O, BARRET M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J]. Hepatology,2016,63(3):764-775.
- [20] SHEN F, ZHENG R D, SUN X Q, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2017,16(4):375-381.
- [21] CARR R M, LI Y, CHAU L, et al. An integrated analysis of fecal

- microbiome and metabolomic features distinguish non-cirrhotic NASH from healthy control populations[J]. *Hepatology*,2023,78(6):1843-1857.
- [22] SCHWIMMER J B, JOHNSON J S, ANGELES J E, 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.
- [23] PONZIANI F R, BHOORI S, CASTELLI C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*,2019,69(1):107-120.
- [24] MIELE L, VALENZA V, LA TORRE G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*,2009,49(4):1877-1887.
- [25] SOLÉ C, GUILLY S, DA SILVA K, et al. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis[J]. *Gastroenterology*,2021,160(1):206-218.
- [26] ZHOU Y, SUN Y, YIN P, et al. Bacterial extracellular vesicles: emerging mediators of gut-liver axis crosstalk in hepatic diseases[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2025,15:1620829.
- [27] WANG X, LIN S, WANG L, et al. Versatility of bacterial outer membrane vesicles in regulating intestinal homeostasis[J]. *Sci Adv*,2023,9(11):eade5079.
- [28] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. *Nat Med*,2017,23(1):107-113.
- [29] XIE G, WANG X, HUANG F, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis[J]. *Int J Cancer*,2016,139(8):1764-1775.
- [30] KUANG J, WANG J, LI Y, et al. Hyodeoxycholic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis[J]. *Cell Metab*,2023,35(10):1752-1766.
- [31] NIE Q, LUO X, WANG K, et al. Gut symbionts alleviate MASH through a secondary bile acid biosynthetic pathway[J]. *Cell*,2024,187(11):2717-2734.
- [32] AOKI R, WATANABE D, SATO T, et al. Commensal microbe-derived acetate suppresses NAFLD/NASH development via hepatic FFAR2 signalling in mice[J]. *Microbiome*,2021,9(1):188.
- [33] OLANIYI K S, AMUSA O A. Sodium acetate-mediated inhibition of histone deacetylase alleviates hepatic lipid dysregulation and its accompanied injury in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats[J]. *Biomed Pharmacother*,2020,128:110226.
- [34] SINGH V, CHASSAING B, ZHANG L, et al. Microbiota-dependent hepatic lipogenesis mediated by stearoyl CoA desaturase 1 (SCD1) promotes metabolic syndrome in TLR5-deficient mice[J]. *Cell Metab*,2015,22(6):983-996.
- [35] LEÓN-MIMILA P, VILLAMIL-RAMÍREZ H, LI X S, 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] NIAN F, CHEN Y, XIA Q, et al. Gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide promoted NAFLD progression by exacerbating intestinal barrier disruption and intrahepatic cellular imbalance[J]. *Int Immunopharmacol*,2024,142(Pt B):113173.
- [37] MEIJNIKMAN A S, TROELSTRA M A, PORRAS J L, et al. Microbiome-derived ethanol in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Med*,2022,28(10):2100-2106.
- [38] Mbaye B, Diallo A, Seck M, et al. Endogenous ethanol and triglyceride production by gut *Pichia kudriavzevii*, *Candida albicans* and *Candida glabrata* Yeasts in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Cells*,2022,11(21):3390.
- [39] TANG Y, CHEN Y, JIANG S, et al. Targeting microbiota-generated acetaldehyde to prevent progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Cell Metab*,2026,38(6):1172-1186.
- [40] JI Y, GAO Y, CHEN H, et al. Indole-3-acetic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in mice via attenuation of hepatic lipogenesis, and oxidative and inflammatory stress[J]. *Nutrients*,2019,11(9):2062.
- [41] ZHAO Z H, XIN F Z, 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.
- [42] ZHU B, SUN Y, QI L, et al. Indole supplementation ameliorates MCD-induced NASH in mice[J]. *J Nutr Biochem*,2022,107:109041.
- [43] 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.
- [44] YUAN X, CHEN R, ZHANG X, et al. Gut microbiota metabolite 3-indolepropionic acid directly activates hepatic stellate cells by ROS/JNK/p38 signaling pathways[J]. *Biomolecules*,2023,13(10):1464.
- [45] 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.
- [46] ALISI A, BEDOGNI G, BAVIERA G, et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2014,39(11):1276-1285.
- [47] DUSEJA A, ACHARYA S K, MEHTA M, et al. High potency multi-strain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study[J]. *BMJ Open Gastroenterol*,2019,6(1):e000315.
- [48] HENDRIKX T, DUAN Y, WANG Y, et al. Bacteria engineered to produce IL-22 in intestine induce expression of REG3G to reduce ethanol-induced liver disease in mice[J]. *Gut*,2019,68(8):1504-1515.
- [49] GAN L, CHASSAING B, BHATT A, et al. Bacteriophage targeting microbiota alleviates non-alcoholic fatty liver disease induced by high alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Nat Commun*,2023,14(1):3215.
- [50] NI Y, QIAN L, SILICEO S L, et al. Resistant starch decreases intrahepatic triglycerides in patients with NAFLD via gut microbiome alterations[J]. *Cell Metab*,2023,35(9):1530-1547.
- [51] LI Y, WANG J, ZHANG L, et al. Sex-specific regulation of glycemic homeostasis by theabrownin from *Puerh* tea[J]. *Adv Sci*,2026,13: e19337.
- [52] PATEL V S, PATEL K, SANYAL A J, et al. Ursodeoxycholic acid's effectiveness in the management of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*,2024,14(1):92-98.
- [53] 宋东旭, 何洪芹, 张文岭, 等. 糜蛋白酶联合锡类散对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障的影响及机制研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2019,27(3):179-185.

收稿日期: 2026-04-30

雷诗颖, 郑晓皎. 肠道微生态介导代谢相关脂肪性肝病演进的机制与肝病肠治策略[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2026,18(2):9-17.