

肠道菌群-吲哚代谢产物轴在代谢相关脂肪性肝病中的分子机制和临床应用

吴妮瑾, 陈永平, 陈达之, 刘欣瑶, 杨炜坚, 周宏飞, 崔荣琪(温州医科大学附属第一医院 全省慢性肝病重症化精准诊治与规模转化重点实验室, 浙江 温州 325600)

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脏疾病之一, 可从单纯性肝脂肪变性逐步发展为代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic associated steatohepatitis, MASH)、肝硬化甚至肝癌。遗传易感性、胰岛素抵抗、脂毒性、慢性炎症和肠道微生态失衡是 MAFLD 发生的影响因素。近年来, 肠道菌群通过肠-肝轴调控宿主代谢与肝脏稳态的研究取得了显著进展, 其中肠道菌群对色氨酸的代谢产物——吲哚及其衍生物的作用受到了广泛关注。研究表明, MAFLD 患者体内吲哚及其衍生物水平显著降低, 而补充这些代谢物可通过多种机制缓解肝脏损伤进程。本研究对肠道菌群驱动的吲哚及其衍生物在 MAFLD 发生发展中的进展进行综述, 包括肠道菌群对吲哚及其衍生物的调控、吲哚及其衍生物对肝脏保护作用的分子机制以及基于肠道菌群和吲哚及其衍生物相关治疗策略的进展, 以期为 MAFLD 的潜在治疗靶点提供新的见解。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 肠道菌群; 色氨酸代谢; 吲哚衍生物; 肠-肝轴

Molecular mechanism and clinical application of intestinal flora-indole metabolite axis in metabolic associated fatty liver disease

Wu Nijin, Chen Yongping, Chen Dazhi, Liu Xinyao, Yang Weijian, Zhou Hongfei, Cui Rongqi (Zhejiang Provincial Key Laboratory for Accurate Diagnosis and Treatment of Chronic Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325600, China)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most common chronic liver diseases worldwide, and it can gradually progress from simple hepatic steatosis to metabolic associated steatohepatitis (MASH), liver cirrhosis and even liver cancer. Genetic susceptibility, insulin resistance, lipotoxicity, chronic inflammation and gut dysbiosis were multiple causes leading to MAFLD. In recent years, research on the regulation of host metabolism and liver homeostasis by the gut microbiota through the gut-liver axis had achieved significant advances. Indole and its derivatives, as tryptophan metabolites produced by gut microbiota, had received extensive attention. Studies showed that the levels of indole and its derivatives in patients with MAFLD were significantly reduced, and supplementation with these metabolites could alleviate liver injury through multiple mechanisms. In this paper, recent research progress on intestinal flora-driven indole and its derivatives in the development of MAFLD, including the regulation of indole and its derivatives by intestinal flora, the molecular mechanisms underlying the protective effects of indole and its derivatives on the liver, and the progress of treatment strategies based on the gut flora-indole metabolite axis were reviewed, in

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.02.003

基金项目: 2025 年度浙江省重大研发项目 (领雁) (2025C02135); 国家自然科学基金项目 (81770585); 中国高校产学研创新基金感染与控制专项 (2024GR024)

通信作者: 陈永平 Email: cyp@wmu.edu.cn

order to provide new insights into potential therapeutic targets for MAFLD.

Keywords: Metabolic associated fatty liver disease; Intestinal flora; Tryptophan metabolism; Indole derivatives; Gut-liver axis

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是指肝脏中脂质过度积累(肝脂肪变性 $\geq 5\%$),同时合并至少1种代谢异常(如肥胖、血糖异常、血脂异常等),但没有大量饮酒^[1]。全球约三分之一的人口患有MAFLD^[2],其不仅是肝硬化、肝细胞癌和肝移植的重要原因,还与2型糖尿病、心血管疾病和慢性肾脏病等代谢性疾病的发生密切相关,因此成为重大的公共卫生负担^[3-5]。MAFLD的发病机制复杂,是多因素、多阶段共同作用的结果。经典的“多重打击”理论被认为是MAFLD发病机制的有力假说,其涉及慢性炎症、氧化应激和饮食等多种调控因素^[6]。越来越多的证据表明,肠道菌群及其代谢产物在这一过程中扮演关键角色。多项研究表明MAFLD患者存在肠道菌群失调和肠道屏障功能受损,且MAFLD的发展和严重程度也与肠道菌群的组成密切相关^[7,8]。值得注意的是,肠道菌群及其代谢产物如嗜黏蛋白阿克曼菌和双歧杆菌等肠道益生菌及短链脂肪酸、胆汁酸和色氨酸代谢物等也会影响MAFLD^[9-11]。色氨酸是9种必需氨基酸之一,人体无法自行合成,必须从膳食中摄取,其参与多种生理过程,有助于维持肠道和全身稳态。色氨酸代谢生成的吲哚及其衍生物近年来成为研究热点。大量临床研究证实MAFLD患者和小鼠中吲哚及其衍生物代谢紊乱^[12-14],但不同吲哚衍生物在MAFLD进展中的功能以及菌群-吲哚-肝轴的动态调控机制仍有待进一步系统梳理。本文通过总结肠道微生物介导MAFLD发生发展的机制、菌群如何影响吲哚及其代谢产物、吲哚及其代谢产物对MAFLD的保护作用以及探索基于肠道菌群和吲哚及其代谢产物靶向干预策略的前景与挑战,系统阐述了肠道菌群-吲哚产物代谢物轴在MAFLD进展中的作用。

1 肠道菌群-MAFLD调控

肠-肝轴是肠道微生物组与肝脏构成的双向交流与密切通信网络。肝脏约75%的血供来源于门静脉系统,使其成为肠道来源微生物及其代谢物的重要靶器官^[15]。门静脉将肠道吸收的营养物质、微生物代谢产物(包括微生物相关分子模式、外膜囊泡和细菌碎片)运送至肝脏;肝脏则通过分泌胆汁酸、免疫因子等反向调控肠道环境^[16]。

肠道菌群失调是驱动MAFLD进展的核心危

险因素之一。MAFLD患者与健康人群肠道微生物群的构成存在显著差异。总体而言,MAFLD患者肠道厚壁菌门丰度下降,变形菌门等机会致病菌增加^[17],且在不同疾病阶段可呈现出不同的肠道微生物特征。与轻度MAFLD患者相比,合并肝纤维化的MAFLD患者肠道中变形菌门丰度进一步增加,且伴有厚壁菌门丰度下降^[8,18]。肠道菌群失调通过两条途径驱动MAFLD的发生与进展。首先,菌群失调破坏肠道屏障完整性,导致肠道通透性增加,使细菌来源的脂多糖、活细菌及抗原易位至门静脉并到达肝脏,进而导致肝脏损伤和全身代谢紊乱^[19]。其中脂多糖作为关键致病因子,通过与肝内Toll样受体4和(或)脂多糖结合蛋白结合激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,导致促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 分泌增加^[20,21],同时该通路也会诱导C-C趋化因子配体2/C-C趋化因子受体2的表达,随后促使Ly6C阳性单核细胞浸润肝脏,形成持续促炎微环境^[22]。而MASH的关键病理特征是炎症,这也促进MASH进一步发展为肝硬化和肝细胞癌。其次,菌群代谢产物失衡同样参与疾病进程。产丁酸盐等短链脂肪酸的有益菌减少,削弱了其通过激活调节性T细胞抑制Th17和细胞毒性T细胞的抗炎作用,从而促进炎症进展^[23]。此外,膳食胆碱经肠道菌群代谢生成的三甲基胺氧化物会加重肝脏胰岛素抵抗并促进脂肪组织炎症,协同推动MAFLD^[24]。因此,靶向肠道菌群可作为MAFLD的潜在干预手段。

2 肠道微生物群驱动的色氨酸-吲哚代谢通路

色氨酸-吲哚代谢通路是肠道菌群影响MAFLD肝脏病理进程的重要途径之一。色氨酸作为一种机体无法内源合成的必需氨基酸,完全依赖外源性膳食摄入(如乳制品、禽蛋及肉类等)^[25]。色氨酸在机体内的代谢途径主要包括以下3种:犬尿氨酸途径、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)途径和吲哚及其衍生物途径^[26],每种途径在代谢占比、催化酶系与生物学功能上存在显著差异(图1)。绝大多数色氨酸由宿主自身细胞通过犬尿氨酸途径(90%~95%)和血清素途径(1%~2%)代谢,剩余小部分由肠道微生物通过吲哚及其衍生物途

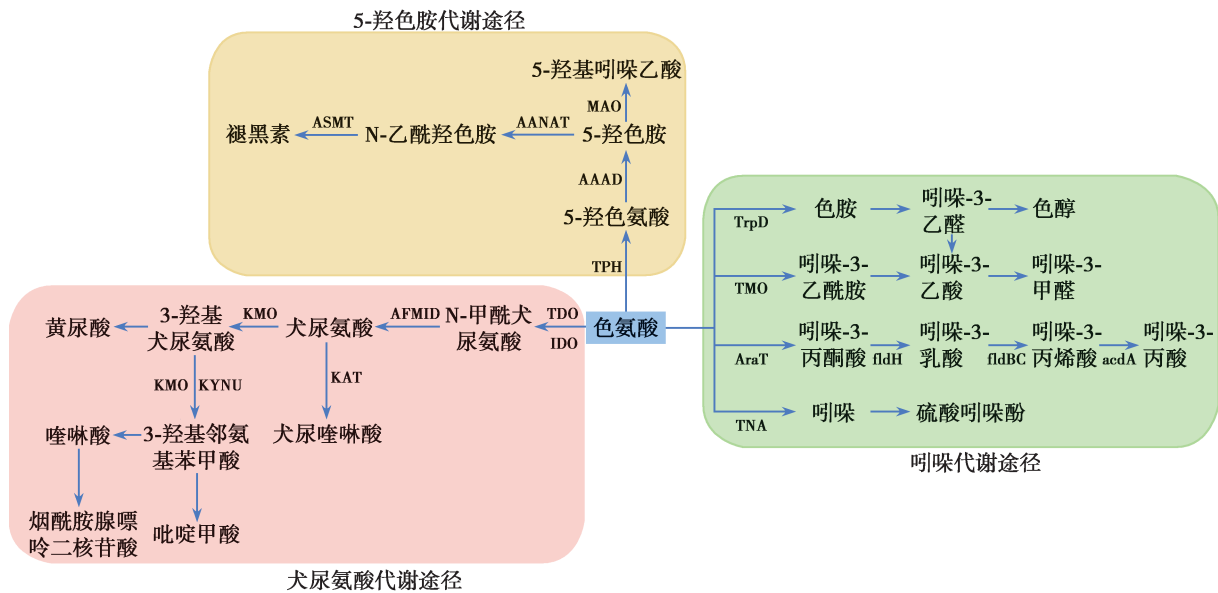


图1 色氨酸代谢途径

注: TPH 为色氨酸羟化酶, AAAD 为芳香族氨基酸脱羧酶, MAO 为单胺类氧化酶, AANAT 为芳基烷基胺 N-乙酰基转移酶, ASMT 为乙酰血清素 O-甲基转移酶, TrpD 为邻氨基苯甲酸磷酸核糖转移酶, TMO 为色氨酸 2-单加氧酶, AraT 为芳香族氨基酸转氨酶, TNA 为色氨酸酶, fldH 为苯醛酸脱氢酶, fldBC 为苯乳酸脱水酶, acdA 为 3-(芳基) 丙烯酸还原酶, TDO 为色氨酸 2,3-双加氧酶, IDO 为吲哚胺-2,3-双加氧酶, AFMID 为犬尿氨酸甲酰胺酶, KAT 为犬尿氨酸氨基转移酶, KMO 为犬尿氨酸-3-单加氧酶, KYNU 为犬尿氨酸酶。

径(约5%)代谢^[27]。犬尿氨酸途径由色氨酸 2,3-双加氧酶与吲哚胺 2,3-双加氧酶启动,生成犬尿氨酸、3-羟基犬尿氨酸、喹啉酸等代谢物,广泛参与免疫与炎症调控^[28-30];5-羟色胺途径在肠嗜铬细胞中经色氨酸羟化酶催化生成 5-羟色胺,主要调控肠道蠕动、黏膜分泌与中枢情绪、睡眠等生理过程^[31]。剩余未被小肠完全吸收的色氨酸(一般是未消化或未完全消化的蛋白质)进入大肠后被肠道微生物群代谢,成为吲哚及其衍生物的唯一来源^[32,33]。肠道微生物通过表达色氨酸酶将色氨酸转化为吲哚,并在此基础上经一系列酶促反应生成其他吲哚衍生物,如吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)、吲哚-3-丙酸(indolepropionic acid, IPA)、3-甲基吲哚(粪臭素)和吲哚-3-甲酸等^[34]。

值得注意的是,各类吲哚及其衍生物生成效率不仅受局部 pH、氧化还原状态及中间产物积累的反馈调节,还高度依赖肠道菌群群落结构与物种代谢功能差异。健康肠道中的多种共生菌(如大肠埃希菌、乳酸杆菌属、双歧杆菌属、梭杆菌属、拟杆菌属)能够高表达色氨酸酶、芳香族氨基酸转氨酶、苯乳酸脱水酶等关键酶,从而参与色氨酸的代谢^[35-37]。IPA 与肠道微生物群的 α 多样性及膳食纤维摄入量间存在正相关,进一步支持菌群组成对吲哚代谢的调控作用。而肠道菌群稳态失衡会从底物

利用、催化效率、产物稳定性等多个层面破坏吲哚代谢平衡。不同菌种在色氨酸-吲哚代谢中承担着差异化的催化角色。具体来说,大肠埃希菌和乳酸杆菌通过色氨酸酶将色氨酸转化为吲哚^[23,38],罗伊氏乳杆菌则通过芳香族氨基酸转氨酶经吲哚丙酮酸途径产生吲哚-3-甲醛(indole-3-carboxaldehyde, IAla)^[39],乳杆菌属在芳香族氨基酸脱羧酶的催化下产生色胺^[40],梭菌则通过羟基化产生 IPA^[35]。与这些发现一致的是,经菊粉喂养 60 d,猪盲肠和结肠中微生物的 β 多样性显著增加,同时 IPA 含量也显著增加^[41]。以上研究提示,肠道菌群可通过多种酶促途径代谢色氨酸生成不同产物。

3 吲哚及其衍生物对 MAFLD 的保护作用

多项临床与动物实验证实,MAFLD 个体普遍存在肠道吲哚代谢紊乱。Laurans 等^[14]发现,肥胖或糖尿病患者的粪便 IAA 转化减少,而犬尿氨酸途径相对增强。也有研究表明,吲哚水平和肝脏脂肪含量间存在负相关^[13],高脂饲料喂养的小鼠中亦观察到这一趋势^[42]。肝内脂肪沉积是 MAFLD 最基本的病理特征,基于此,上述吲哚水平与肝脏脂肪含量的负相关关系在 MAFLD 患者中备受关注。一项纳入 137 例 MAFLD 受试者的队列研究显示,吲哚水平与体重指数呈负相关,肥胖患者血液吲哚含量明显低于偏瘦人群^[13]。在高脂饮食诱导的肥胖相关

MAFLD小鼠模型中,小鼠肝脏和盲肠内容物中吡啶-3-丙烯酸和色胺水平也出现下降^[43]。这些证据表明,肠道菌群依赖的吡啶代谢异常可能通过影响肝内脂肪沉积参与MAFLD的发生与发展。因此,深入解析肠道菌群驱动的色氨酸-吡啶代谢通路及其在肠-肝轴中的功能是理解MAFLD发病机制及探索新干预策略的基础。

吡啶及其衍生物在连接肠道微生态稳态与肝脏功能中发挥重要作用,其中IPA和IAA的效应最为突出,多数研究支持其对MAFLD的保护性作用。在维持肠道屏障功能方面,IPA和IAA可激活肠上皮细胞及免疫细胞中的芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)^[44,45],活化后的AhR易位至细胞核,上调紧密连接蛋白(如Occludin、Claudin-1)和黏蛋白2的表达,从而增强肠道机械屏障^[46]。此外,IPA还能激活孕烷X受体,上调紧密连接蛋白的编码基因,并抑制肠上皮细胞产生促炎细胞因子^[47]。IAA则能促进肠道干细胞增殖,加速受损黏膜的修复^[48];IAld通过刺激固有层淋巴细胞分泌IL-22并诱导STAT3磷酸化促进肠上皮增殖,从而加快受损肠黏膜的恢复^[49]。值得注意的是,肠道通透性的改善有助于减少脂多糖等细菌内毒素向门静脉的移位,从而阻断“肠漏”引发的肝脏炎症级联反应。在高脂饮食喂养的大鼠中补充IPA可减少肠道菌群失调,降低肠道屏障通透性,并降低血液脂多糖水平和肝脏炎症细胞因子的表达^[50]。除调控肠道屏障外,吡啶衍生物还直接参与肝脏脂质代谢的重塑。有研究指出,IPA可剂量依赖性地减少肝脏中脂肪酸和胆固醇生物合成关键基因(如SREBP1c、FAS)的转录水平,并通过IPA-AhR脂质代谢轴介导降脂效应^[51]。此外,Ding等^[52]发现口服IAA还可激活AMP活化蛋白激酶信号通路,并抑制参与脂肪生成相关酶的表达。动物实验证实,连续口服IPA持续8周可显著降低高脂饮食喂养大鼠的肝脏甘油三酯及胆固醇水平,并下调肝纤维化及胶原合成相关基因的表达^[50]。这种保护作用部分源于IPA抑制了NF- κ B信号通路上游调节分子的磷酸化,从而减少了TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等下游炎症介质的释放^[53]。有趣的是,Ding等^[52]研究表明,IAA可缓解肝脏病理损伤,但不伴随肠道微生物群的变化,提示其直接影响肝脏的代谢功能。同时,有报道称IAA还可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC1 α)改善MAFLD小鼠肝脏中线粒体呼吸缺陷^[54]。

最后,在免疫调节层面,IPA同样展现出复杂的调控作用。一方面,IPA通过靶向HSP70促进调节性T细胞凋亡,从而减轻肠黏膜炎症^[35];同时通过调控AhR-含pyrin结构域的NOD样受体家族3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)轴抑制脂多糖诱导的促炎细胞因子的释放^[55],并降低CCL2、CXCL2等趋化因子的表达^[56,57],从而减轻肝脏巨噬细胞介导的炎症反应。另一方面,IPA的作用具有条件依赖性。在CCl₄诱导的肝纤维化模型中,IPA可能通过激活转化生长因子- β 1/Sma和Mad相关蛋白2/3信号通路加剧肝星状细胞的活化和细胞外基质的沉积,但单独给予IPA并不直接诱导肝损伤^[58];而在多数MAFLD模型中,循环IPA水平降低与纤维化程度较轻相关,说明其整体保护作用占主导。

综上所述,MAFLD患者及动物模型中普遍存在吡啶及其衍生物减少的现象,大量研究证实吡啶及其衍生物可能是肠道菌群失调恢复的重要介质,在维持肠-肝轴稳态、延缓MAFLD进展中发挥不可替代的作用(表1)。

4 基于肠道菌群-吡啶轴的MAFLD治疗策略

肠道菌群通过代谢色氨酸产生的吡啶及其衍生物经由多通路交叉调控MAFLD的病理损伤,因此,靶向调节肠道菌群-吡啶轴已成为MAFLD治疗的重要研究热点。目前,基于该轴的治疗策略主要围绕饮食干预、益生菌/益生元调控、吡啶及其衍生物补充及基因工程改造等^[59,60]。

胃肠道代谢物主要源自饮食和环境,因此饮食干预是调控菌群色氨酸代谢最基础的策略。适量增加富含色氨酸食物(如乳制品、坚果、禽肉和豆制品)的摄入可为菌群提供必要底物,但其保护效应高度依赖菌群代谢功能的完整性。在严重微生态失调状态下,过量的色氨酸可能被“错误”地通过宿主犬尿氨酸通路代谢,生成的犬尿氨酸衍生物可能与MAFLD的炎症加重相关^[61]。Ritze等^[62]研究表明,在果糖喂养的小鼠中补充色氨酸可改善MAFLD,其机制与增强肠道屏障及调节血清素代谢相关。然而,另一项研究表明,对于高脂高果糖饮食喂养的小鼠,补充色氨酸反而加剧了肝脂肪变性,而在正常饮食喂养的小鼠中未观察到这一现象,这种不良效应与5-羟色胺生成增多及促炎性mTOR通路的激活相关^[63]。上述看似矛盾的结果可能提示色氨酸在不同条件下会生成不同促炎或抗炎的代谢产物。因此,应用色氨酸治疗MAFLD时,可能需要同步干涉其途径关键酶。同时,地中海饮

表1 吲哚及其衍生物在代谢相关疾病中的保护作用

疾病模型	研究对象	表现或作用
肥胖	小鼠	小肠和结肠内 IAA 含量降低 ^[14]
肥胖/2 型糖尿病	人	粪便 IAA 含量降低 ^[14]
MAFLD	人	血浆吲哚水平降低 ^[13]
MAFLD	小鼠	口服吲哚可改善 MAFLD 小鼠肝脏脂肪变性和炎症, 且该作用与骨髓来源的 3,6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 相关 ^[13]
炎症性肠病	人	粪便中 IPA 水平减少 ^[35]
炎症性肠病	小鼠	IPA 通过与热休克蛋白 70 相互作用, 诱导 Th1/Th17 细胞凋亡减轻肠黏膜炎症 ^[35]
MAFLD	小鼠	盲肠内容物中吲哚-3-羧酸水平降低 ^[42]
MAFLD	小鼠	盲肠内容物中吲哚-3-丙烯酸水平减少, 补充其可抑制巨噬细胞促炎性细胞因子的释放, 从而减少肝脏脂肪酸的合成; 吲哚-3-丙烯酸通过芳香烃受体作用于肝细胞, 抑制脂质生成 ^[43]
炎症性肠病	小鼠	口服 IAA 通过芳香烃受体-2,3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸合成酶 2-溶质载体家族 35 成员 b3 (AHR-Papss2-Slc35b3) 途径增强肠道黏蛋白硫酸化修饰, 保护肠道屏障 ^[44]
类风湿性关节炎	大鼠	口服色氨酸代谢物 (IA、IAA、IPA 的混合物) 可通过激活芳香烃受体调节 NF-κB 和 MAPK 磷酸化减少类风湿性关节炎相关炎症和免疫反应 ^[45]
肠屏障受损	Caco-2 细胞	IPA 通过增加紧密连接蛋白和黏蛋白的产生增强肠屏障功能 ^[46]
肠屏障受损	小鼠	IPA 作为 PXR 的配体, 通过减少肠细胞炎症因子释放并增强紧密连接蛋白的表达维持肠黏膜完整性 ^[47]
结直肠癌	小鼠	IAA 通过维持肠道干细胞平衡, 改善肠黏膜修复, 从而在肿瘤发生中发挥保护作用 ^[48]
炎症性肠病	小鼠	IAld 通过刺激固有层淋巴细胞分泌 IL-22 并诱导信号转导及转录激活因子 3 磷酸化促进肠上皮增殖, 从而恢复受损的肠黏膜 ^[49]
MASH	大鼠	口服 IPA 通过抑制 NF-κB 信号传导, 降低促炎细胞因子 (如 TNFα、IL-1β 和 IL-6) 的水平, 从而抑制肝脏炎症和肝损伤; 还可通过抑制纤维化和胶原基因的表达减轻 MASH 表型 ^[50]
高血脂症	HepG2 细胞/小鼠	体外研究表明 IPA 剂量依赖性地降低了参与脂肪酸和胆固醇生物合成关键基因的转录; 体内试验发现口服 IPA 降低了雄性和雌性小鼠高脂饮食诱导的体质量增加, 显著降低了血清甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白的水平 ^[51]
MAFLD	小鼠/巨噬细胞	口服 IAA 降低了肝脏脂肪生成和 β-氧化中部分酶的表达, 并激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路介导巨噬细胞中的抗炎作用 ^[52]
肥胖	小鼠	口服吲哚通过抑制 NF-κB 信号通路减少下游促炎基因表达, 还通过影响肝脏中 4β-羟基胆固醇影响胆固醇代谢 ^[53]
MASLD	小鼠/HepG2 细胞	口服 IAA 减轻了饮食诱导的葡萄糖代谢障碍和肝脏脂肪变性, 体外实验进一步证明 IAA 通过上调 PGC1α, 增强细胞线粒体呼吸 ^[54]
多囊卵巢综合征	人	粪便 IPA 降低 ^[55]
多囊卵巢综合征	小鼠	口服 IPA 通过调节芳香烃受体-含 pyrin 结构域的 NOD 样受体家族 3 轴减轻小鼠氧化应激、增强脂肪产热、抑制炎症反应 ^[55]
肥胖	小鼠	口服吲哚降低肝脏趋化因子表达, 减少肝损伤和相关炎症反应 ^[56]
肠屏障受损	NCM460 人结肠上皮细胞	IPA 以剂量依赖性方式, 通过调节 Toll 样受体 4/NF-κB 通路改善肠屏障功能, 从而减轻肠上皮细胞损伤 ^[57]

食模式因富含多酚和膳食纤维, 目前已被证实可通过促进产丁酸菌和乳酸杆菌等有益菌的生长, 间接增强肠道菌群的吲哚代谢能力, 进而改善 MAFLD 患者的肝脏脂肪含量^[64,65]。另一项研究发现, 补充果胶会增加嗜黏蛋白阿克曼菌和大肠埃希菌数量, 进而增加吲哚-3-乳酸的产生, 缓解肝脏脂质累积^[66]。此外, 3,3'-二吡甲烷是一种天然吲哚型植物化学物质, 已被报道能减轻体质量并改善高脂饮食小鼠的脂质代谢^[67]。需要注意的是, 饮食干预效果存在显著的个体差异, 这与基线菌群构成、遗传背景和代谢状态等多重因素有关。因此, 应高度重视精准营养学理念在这一领域的应用。

与饮食干预相比, 补充具有特定代谢活性的益生菌或合生制剂是更直接的干预手段, 可直接靶向肠道菌群的组成与功能, 从而提高吲哚及其衍生物的产生。多项研究报道, 服用益生元可通过调节肠道菌群改善脂质代谢、胰岛素抵抗和慢性炎症^[68,69]。梭菌属和消化链球菌属能利用自身特有的酶基因簇产生吲哚-3-丙烯酸和 IPA, 后者被证实可恢复结肠炎小鼠的肠道屏障功能并抑制炎症^[70,71]。与此同时, Hou 等^[49]研究发现定植活罗伊氏乳杆菌 D8 的小鼠可改善葡聚糖硫酸钠引起的肠黏膜损伤, 而这种对肠黏膜屏障的保护及对肠上皮增殖的促进作用依赖于 IAld 的产生。同时, 有

报道称由双歧杆菌、普氏粪杆菌和膳食纤维配制而成的合生元可通过产生丁酸盐减少肠道炎症^[72]。上述研究表明,补充这些共生益生菌可通过影响肠道微生态影响色氨酸代谢、增加吲哚及其衍生物的产生。然而这些改善肠道菌群的方法是否可改善MAFLD中色氨酸代谢紊乱仍需进一步研究。

直接添加吲哚及其衍生物是另一种常见的措施。为克服天然吲哚衍生物半衰期短、生物利用度低等缺陷,合成化学与基因工程提供了前沿解决方案。研究人员已设计出模拟天然吲哚与孕烷X受体对接的FKK(felix kopp kortagere)系列化合物^[73]以及具有生物稳定性的多杂环AhR激动剂(如PY109),这些合成分子在极低剂量下即可显效且毒性较低^[74]。在基因操作层面,对益生菌进行工程化改造以增强其产生特定代谢物或效应分子的能力是未来方向。如工程化罗伊氏乳杆菌被设计用于产生IL-22以治疗酒精性肝病^[75]。这些创新方法虽大多处于临床前阶段,但在一定程度上支持了靶向恢复该代谢平衡的治疗潜力。未来需进一步明确各类策略的作用机制及临床适用场景,推动基于肠道菌群-吲哚轴的治疗策略向临床转化,为MAFLD患者提供更高效、精准的治疗方案。

5 总结与展望

肠道微生态失衡与MAFLD紧密相关。肠道菌群通过其代谢产物构成肠-肝对话的核心媒介,其中色氨酸经微生物转化生成的吲哚及其衍生物备受关注。现有证据表明,特定吲哚类代谢物可激活芳香烃受体等信号通路,进而增强肠道屏障完整性、调节肝脏免疫微环境并抑制脂质沉积,对MAFLD发挥多靶点保护效应。基于此,以调控肠道菌群-吲哚轴为切入点的干预策略(包括膳食补充、益生菌/益生元及工程菌改造)已在实验模型中展现出治疗潜力。然而,肠道微生物群相关生物活性物质在MAFLD中的作用仍面临关键挑战。首先,色氨酸代谢产物在体内的浓度-效应关系呈现非单调性,需要更精确的变量控制来明确这些生物活性物质的有效和有害范围;其次,该作用存在浓度依赖性和菌株特异性,且具体分子机制尚未完全阐明,菌群的高度个体异质性导致代谢谱差异显著,来自动物模型的结论难以直接推及临床人群;第三,工程菌在复杂肠道环境中的定植效率与遗传稳定性尚未解决,其长期安全性及伦理问题也需审慎评估。后续仍需开展大规模、多中心的前瞻性队列研究,结合代谢组学与宏基因组学,明确特定肠道菌群-吲哚及其衍生物与MAFLD间的联系,寻找最适合

MAFLD的治疗策略,为MAFLD的精准预防和治疗提供更可靠的理论依据和技术支撑。

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] RINELLA M E, LAZARUS J V, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1542-1556.
- [2] TILG H, PETTA S, STEFAN N, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults: a review[J]. Jama, 2026, 335(2): 163-174.
- [3] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis[J]. Gut, 2022, 71(1): 156-162.
- [4] QI X, LI J, CAUSSY C, et al. Epidemiology, screening, and co-management of type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Hepatology, 2026, 83(3): 661-678.
- [5] ZHENG H, SECHI L A, NAVARESE E P, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 346.
- [6] TILG H, ADOLPH T E, MOSCHEN A R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade [J]. Hepatology, 2021, 73(2): 833-842.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] WU T, SUN M, LIU R, et al. Bifidobacterium longum subsp. longum remodeled Roseburia and phosphatidylserine levels and ameliorated intestinal disorders and liver metabolic abnormalities induced by high-fat diet[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(16): 4632-4640.
- [10] CANFORA E E, MEEX R C R, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(5): 261-273.
- [11] 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.e33.
- [12] HENDRIKX T, SCHNABL B. Indoles: metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation[J]. J Intern Med, 2019, 286(1): 32-40.
- [13] MA L, LI H, HU J, et al. Indole alleviates diet-induced hepatic steatosis and inflammation in a manner involving myeloid cell 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3[J]. Hepatology, 2020, 72(4): 1191-1203.
- [14] LAURANS L, VENTECLEF N, HADDAD Y, et al. Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health[J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1113-1120.
- [15] 赵婧芳, 游晶. 肠道菌群失调与肝脏疾病的相关性研究进展 [J]. 海

- 南医学院学报,2023,29(16):1269-1275.
- [16] LIN X, YU Z, LIU Y, et al. Gut-X axis[J]. iMeta,2025,4(1):e270.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] MOURIES J, BRESCIA P, SILVESTRI A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development[J]. J Hepatol,2019,71(6):1216-1228.
- [20] WIGG A J, ROBERTS-THOMSON I C, DYMOCK R B, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gut,2001,48(2):206-211.
- [21] SU L, WANG J H, CONG X, et al. Intestinal immune barrier integrity in rats with nonalcoholic hepatic steatosis and steatohepatitis[J]. Chin Med J (Engl),2012,125(2):306-311.
- [22] WANG Y F, ZHANG W L, LI Z X, et al. METTL14 downregulation drives S100A4⁺ monocyte-derived macrophages via MyD88/NF- κ B pathway to promote MAFLD progression[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):91.
- [23] WANG B, ZHOU Z, LI L. Gut microbiota regulation of AHR signaling in liver disease[J]. Biomolecules,2022,12(9):1244.
- [24] CHU H, DUAN Y, YANG L, et al. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut,2019,68(2):359-370.
- [25] GAO K, MU C L, FARZI A, et al. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain[J]. Adv Nutr,2020,11(3):709-723.
- [26] LUO Z, LIU Y, WANG X, et al. Exploring tryptophan metabolism: The transition from disturbed balance to diagnostic and therapeutic potential in metabolic diseases[J]. Biochem Pharmacol,2024,230(Pt 1): 116554.
- [27] CERVENKA I, AGUDELO L Z, RUAS J L. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health[J]. Science, 2017,357(6349):eaaf9794.
- [28] MOUTTOULINGAM N, TALEB S. Exploring tryptophan metabolism in cardiometabolic diseases[J]. Trends Endocrinol Metab,2025,36(8):733-743.
- [29] 李素素, 杨雪枝, 常艳, 等. 色氨酸 2,3-双加氧酶介导炎症免疫调控的作用和研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):710.
- [30] GAO J, XU K, LIU H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism[J]. Front Cell Infect Microbiol,2018,8:13.
- [31] BADER M. Inhibition of serotonin synthesis: a novel therapeutic paradigm[J]. Pharmacol Ther,2020,205:107423.
- [32] DONG F, PERDEW G H. The aryl hydrocarbon receptor as a mediator of host-microbiota interplay[J]. Gut Microbes,2020,12(1):1859812.
- [33] LIU Y, HOU Y, WANG G, et al. Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host-microbe interplay[J]. Trends Endocrinol Metab,2020,31(11):818-834.
- [34] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. Cell Host Microbe,2018,23(6):716-724.
- [35] GAO H, SUN M, LI A, et al. Microbiota-derived IPA alleviates intestinal mucosal inflammation through upregulating Th1/Th17 cell apoptosis in inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes,2025,17(1):2467235.
- [36] ROAGER H M, LICHT T R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease[J]. Nat Commun,2018,9(1):3294.
- [37] 张早育, 李莹, 邓蓉, 等. 基于肠道菌群-色氨酸代谢探讨结肠癌发生发展的机制研究进展 [J]. 中国肿瘤临床,2025,52(21):1128-1132.
- [38] RETY S, DESCHAMPS P, LEULLIOT N. Structure of *Escherichia coli* tryptophanase purified from an alkaline-stressed bacterial culture[J]. Acta Crystallogr F Struct Biol Commun,2015,71(Pt 11):1378-1383.
- [39] ZELANTE T, IANNITTI R G, CUNHA C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22[J]. Immunity,2013,39(2): 372-385.
- [40] IRMLER S, BAVAN T, BINZ E, et al. Ability of *Latilactobacillus curvatus* FAM25164 to produce tryptamine: identification of a novel tryptophan decarboxylase[J]. Food Microbiol,2023,116:104343.
- [41] WU W, ZHANG L, XIA B, et al. Bioregional alterations in gut microbiome contribute to the plasma metabolomic changes in pigs fed with inulin[J]. Microorganisms,2020,8(1):111.
- [42] VIRTUE A T, MCCRIGHT S J, WRIGHT J M, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs[J]. Sci Transl Med,2019,11(496):eaav1892.
- [43] KRISHNAN S, DING Y, SAEDI N, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages[J]. Cell Rep,2018,23(4):1099-1111.
- [44] LI M, DING Y, WEI J, et al. Gut microbiota metabolite indole-3-acetic acid maintains intestinal epithelial homeostasis through mucin sulfation[J]. Gut Microbes,2024,16(1):2377576.
- [45] JIANG Z M, ZENG S L, HUANG T Q, et al. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation[J]. Sci Bull (Beijing),2023,68(14):1540-1555.
- [46] LI J, ZHANG L, WU T, et al. Indole-3-propionic acid improved the intestinal barrier by enhancing epithelial barrier and mucus barrier[J]. J Agric Food Chem,2021,69(5):1487-1495.
- [47] VENKATESH M, MUKHERJEE S, WANG H, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4[J]. Immunity,2014,41(2):296-310.
- [48] ZHANG S, PENG L, GOSWAMI S, et al. Intestinal crypt microbiota modulates intestinal stem cell turnover and tumorigenesis via indole acetic acid[J]. Nat Microbiol,2025,10(3):765-783.
- [49] HOU Q, YE L, LIU H, et al. Lactobacillus accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22[J]. Cell Death Differ,2018,25(9):1657-1670.
- [50] 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.
- [51] LI Y, XU W, ZHANG F, et al. The gut microbiota-produced indole-3-propionic acid confers the antihyperlipidemic effect of mulberry-derived 1-deoxynojirimycin[J]. mSystems,2020,5(5):e00313-e00320.
- [52] DING Y, YANAGI K, YANG F, et al. Oral supplementation of gut

- microbial metabolite indole-3-acetate alleviates diet-induced steatosis and inflammation in mice[J]. *Elife*,2024,12:RP87458.
- [53] BEAUMONT M, NEYRINCK A M, OLIVARES M, et al. The gut microbiota metabolite indole alleviates liver inflammation in mice[J]. *FASEB J*,2018,32(12):fj201800544.
- [54] ZHANG C, FU Q, SHAO K, et al. Indole-3-acetic acid improves the hepatic mitochondrial respiration defects by PGC1 α up-regulation[J]. *Cell Signal*,2022,99:110442.
- [55] LI Z, GENG H, YE C, et al. Gut microbial metabolite indole-3-propionic acid alleviates polycystic ovary syndrome in mice by regulating the AhR-NLRP3 axis[J]. *Int Immunopharmacol*,2025,148:114038.
- [56] KNUDSEN C, NEYRINCK A M, LEYROLLE Q, et al. Hepatoprotective effects of indole, a gut microbial metabolite, in leptin-deficient obese mice[J]. *J Nutr*,2021,151(6):1507-1516.
- [57] CHEN Y, LI Y, LI X, et al. Indole-3-propionic acid alleviates intestinal epithelial cell injury via regulation of the TLR4/NF- κ B pathway to improve intestinal barrier function[J]. *Mol Med Rep*,2024,30(4):189.
- [58] LIU F, SUN C, CHEN Y, et al. Indole-3-propionic acid-aggravated CCl $_4$ -induced liver fibrosis via the TGF- β 1/Smads signaling pathway [J]. *J Clin Transl Hepatol*,2021,9(6):917-930.
- [59] MA C, WANG J, SONG X, et al. Molecular mechanisms and clinical applications of gut microbiota-derived bioactive compounds in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Frontiers in Immunology*,2025,16:1682755.
- [60] HU B, YE C, LEUNG E L, et al. Bletilla striata oligosaccharides improve metabolic syndrome through modulation of gut microbiota and intestinal metabolites in high fat diet-fed mice[J]. *Pharmacol Res*,2020,159:104942.
- [61] TAN Q, DENG S, XIONG L. Role of kynurenine and its derivatives in liver diseases: recent advances and future clinical perspectives[J]. *Int J Mol Sci*,2025,26(3):968.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] ROSS F C, PATANGIA D, GRIMAUD G, et al. The interplay between diet and the gut microbiome: implications for health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*,2024,22(11):671-686.
- [65] ABENAVOLI L, DI RENZO L, BOCCUTO L, et al. Health benefits of Mediterranean diet in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2018,12(9):873-881.
- [66] PAN Z, JIN X, LI Q, et al. Citrus pectin supplementation alleviated hepatic lipid accumulation through gut microbiota indole lactic acid promoting hepatic bile acid synthesis and excretion[J]. *Int J Biol Sci*,2025,21(11):5015-5033.
- [67] SU J, FANG H, LIN Y, et al. 3,3'-diindolylmethane ameliorates metabolism dysfunction-associated fatty liver disease via AhR/p38 MAPK signaling[J]. *Nutrients*,2025,17(10):1681.
- [68] 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.
- [69] NI Y, LU M, XU Y, et al. The role of gut microbiota-bile acids axis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Microbiol*, 2022,13:908011.
- [70] DODD D, SPITZER M H, VAN TREUREN W, et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites[J]. *Nature*,2017,551(7682):648-652.
- [71] WLODARSKA M, LUO C, KOLDE R, et al. Indoleacrylic acid produced by commensal peptostreptococcus species suppresses inflammation[J]. *Cell Host Microbe*,2017,22(1):25-37.e6.
- [72] CHEN J, VITETTA L, HENSON J D, et al. Intestinal dysbiosis, the tryptophan pathway and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Int J Tryptophan Res*,2022,15:11786469211070533.
- [73] DVOŘÁK Z, KOPP F, COSTELLO C M, et al. Targeting the pregnane X receptor using microbial metabolite mimicry[J]. *EMBO Mol Med*, 2020,12(4):e11621.
- [74] CHEN J, HALLER C A, JERNIGAN F E, et al. Modulation of lymphocyte-mediated tissue repair by rational design of heterocyclic aryl hydrocarbon receptor agonists[J]. *Sci Adv*,2020,6(3):eaay8230.
- [75] 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.

收稿日期: 2026-05-21

吴妮瑾, 陈永平, 陈达之, 等. 肠道菌群-吲哚代谢产物轴在代谢相关脂肪性肝病中的分子机制和临床应用 [J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2026,18(2):18-25.