

肠道生态失衡与非酒精性脂肪肝发生发展的相关研究进展

张秋心¹, 郑盛^{2*}

大理大学第二附属医院消化内科 云南昆明

【摘要】肠道微生态 (Intestinal microecology, IM) 是由肠道微生物群、肠道黏膜和肠道免疫系统组成的极其复杂的生态系统。非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指在没有过量饮酒 (男性每天 $\geq 30\text{g}$, 女性每天 $\geq 20\text{g}$) 或其他慢性肝病的情况下, 存在超过 5% 的相关肝细胞出现脂肪变性, 包括一系列广泛的表现, 从单纯的脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、纤维化, 最终发展为肝硬化甚至肝细胞癌。目前多项研究表明肠道生态失衡与非酒精性脂肪肝的发生发展有着密切联系, 本文就肠道生态失衡与非酒精性脂肪肝的发生发展相关机制进行综述, 并总结肠道微生态对 NAFLD 的治疗性预期, 以期对 NAFLD 的预防和治疗提供依据。

【关键词】肠道微生态; 非酒精性脂肪肝; 非酒精性脂肪性肝炎; 肝硬化; 肝癌

【收稿日期】2023 年 7 月 13 日 **【出刊日期】**2023 年 8 月 18 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20231289

Research progress on the relationship between Intestinal microecological imbalance and the occurrence and development of Nonalcoholic fatty liver disease

Qiuxin Zhang¹, Sheng Zheng^{2*}

Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Intestinal microecology(IM) is an extremely complex ecosystem composed of intestinal microflora, intestinal mucosa and intestinal immune system. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) means that more than 5% of related liver cells have steatosis without excessive drinking (male $\geq 30\text{g}$ per day, female $\geq 20\text{g}$ per day) or other chronic liver diseases, including a wide range of manifestations, ranging from simple steatosis to Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and so on. At present, many studies show that intestinal microecological imbalance is closely related to the occurrence and development of nonalcoholic fatty liver disease. This paper reviews the mechanism of intestinal microecological imbalance and the occurrence and development of nonalcoholic fatty liver disease, and summarizes the therapeutic expectation of intestinal microecology on NAFLD, in order to provide basis for the prevention and treatment of NAFLD.

【Keywords】 Intestinal microecology nonalcoholic; Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; Liver cirrhosis; Hepatoma

1 前言

NAFLD 是一种累及肝脏内脂质过度沉积的一系列疾病, 常伴有肥胖、糖尿病、血脂异常、血压异常等代谢紊乱。为了更准确地反映其发病机制, 国际共识于 2020 年将 NAFLD 更名为与脂肪肝疾病相关的代谢 (功能障碍) [1]。NAFLD 全球患病率为 25%, 其中儿童中的患病率在 8% 到 12% 之间, 而成人中的患病率在 25% 到 48% 之间 [2-3]。在美国, NAFLD 及

其亚型非酒精性脂肪性肝炎分别影响 30% 和 5% 的人群 [4], 已成为西方世界慢性肝病的主要原因, 影响全球 40% 的普通人群及甚至达到 90% 的肥胖人群 [5], 包括从伴有或不伴有轻度炎症的脂肪变性 (非酒精性脂肪肝) 到非酒精性脂肪性肝炎、纤维化和肝硬化的疾病连续体, 是肝硬化和肝细胞癌的主要原因 [6], 除了这些严重的并发症外, NAFLD 还是动脉粥样硬化性心血管疾病危险因素, 而动脉粥样硬化性心血管疾病

*通讯作者: 郑盛

是 NAFLD 患者死亡的主要原因^[7], 其次是肝脏相关死亡、肝外癌、肝癌和糖尿病相关死亡^[8]。NAFLD 现在占每年肝移植的 8.4%, 预计在未来 10 年 NAFLD 将成为需要肝移植的肝硬化的主要原因^[9-10]。非酒精性脂肪肝发病机制较为复杂, 目前多项研究指出肠道微生态失衡在 NAFLD 的发生发展中发挥了关键作用, 并有人提出肠道菌群通过肠-肝轴在代谢性疾病(包括非酒精性脂肪肝疾病)的病理生理学中发挥作用^[11]。本文就肠道微生态失衡对 NAFLD 发生发展相关机制展开讨论, 并总结肠道微生态对 NAFLD 的治疗预期, 以期通过其发生发展相关机制对 NAFLD 的预防和治疗提供依据。尽管目前在其发病机制、诊断和治疗方面取得了进展, 但其治疗方面仍存在挑战。目前为止还没有系统的 NAFLD 治疗手段, 在病程早期识别高危患者, 了解 NAFLD 的肝外表现, 对预防 NAFLD 的发生及发展, 以改善肝病预后有着重要意义。

2 肠道微生态组成及生理功能

肠道是人体最大的消化器官, 它被双歧杆菌、乳酸菌、大肠杆菌、肠球菌、产气荚膜梭菌和假单胞菌等无数的微生物定植并持续暴露于其中。为了保护身体免受潜在病原体的侵害, 肠道进化出了区域免疫特征, 这些特征是由其独特的结构、功能和微环境所决定的, 与一般的中央和外周免疫器官有很大的不同。肠道菌群及其产物所创造的肠道微环境显著影响该区域的免疫功能。反过来, 特定的疾病调节和影响肠道菌群的组成, 肠道菌群和免疫系统之间经常发生相互作用^[12]。而肠道微生态由肠道微生物群、肠道上皮细胞和肠道黏膜免疫系统组成, 这些组件相互依赖, 并且建立了一个相互制约的复杂交互网络。根据对人的影响, 分为共生细菌、机会致病菌、致病菌三类^[13]。肠道菌群主要根据自然属性进行分类, 包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、疣微菌门、梭杆菌门和蓝藻门。大约 98% 以上的肠道菌群由四种主要类型组成-厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门。最常见的细菌属是拟杆菌属、梭菌属、消化球菌属、双歧杆菌属、真细菌属、乳球菌属、肠球菌属、粪链球菌和消化链球菌^[14]。肠道微生态参与消化吸收和物质代谢, 抑制致病微生物的生长。此外, 作为机体的天然免疫屏障, 还可以调节肠道的先天免疫, 控制黏膜屏障功能, 并参与肠上皮细胞增生或凋亡等生理活动。当肠道微生态的稳态平衡受到干扰时, 现有的核心肠道菌群网络发生变化, 将会导致肥胖、糖尿病、NAFLD 等多种疾病^[13]。

3 非酒精性脂肪肝发病机制

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是目前世界范围内最常见的肝脏疾病, 影响着美国超过三分之一的人口, 由肝细胞内甘油三酯的积累引起, 孤立性肝脂肪变性 (Isolated hepatic steatosis, IHS) 仍然是一个良性过程, 而一个亚组发展为叠加的炎症活动和进展为 NASH, 伴或不伴纤维化^[15-16]。NAFLD 发病机制及其发展为 NASH 的机制虽然已被广泛研究, 但与疾病进展相关的机制并没有完全了解清楚。NAFLD 发病机制涉及到包括脂肪组织和肠道在内的几个器官与肝脏之间的病理联系。易感患者脂质积累可促进脂肪毒物性和线粒体功能障碍, 从而引发肝细胞死亡、炎症、纤维化, 目前游离脂肪酸和游离胆固醇已被确定为有毒物质。肠-肝轴的改变与 NAFLD 向 NASH 的进展有关, 这种进展由生态失调、肠屏障改变和最终的细菌易位介导, 可触发促炎和纤维化途径, 最终导致肝硬化^[17]。近年来 NAFLD 发病率越来越普遍, 男性患病高于女性, 其严重程度随年龄增长而增长^[18]。尽管发病率很高, 其中大多数只表现出简单的脂肪变性, 而只有少数受影响的患者出现炎症反应, 并随后发生纤维化和慢性肝病。在这种背景下, 充分了解非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎的发病机制极其重要, 尽管在这一领域取得了相应的进展, 但目前关于 NAFLD 发病机制仍了解不完全。“二次打击”假设现在已经过时了, 因为它不足以解释 NAFLD 中发生的一些分子和代谢变化。“多重打击”假设认为多重伤害共同作用于遗传易感性受试者诱发 NAFLD, 并且提供了 NAFLD 发病机制更为准确的解释。这些打击包括胰岛素抵抗、脂肪组织分泌的激素、营养因素、肠道微生物群及遗传和表观遗传因素^[19-22]。此外, 氧化应激、脂肪酸氧化、内质网应激、线粒体功能障碍、巨噬细胞 (Kupffer 细胞)、中性粒细胞、树突状细胞 (Dendritic cells, DCs)、B 和 T 淋巴细胞参与了 NAFLD 向非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的潜在进化。这种对 NAFLD 复杂代谢失调的相互依赖的方法, 整合相关研究, 可能有助于更好地阐明发病机制, 从而开发新的个性化治疗, 针对新生脂肪生成、慢性炎症和纤维化^[23]。最近, 专家小组提出将 NAFLD 的命名改为代谢 (功能障碍) 相关的脂肪性肝病 (Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) ^[24-25]。这个提议的改变是基于确定使用“非酒精”, 然而同时它低估了多种代谢因素在 NAFLD 的发生和进展过程中的重要性^[26]。单纯性肥胖发生 NAFLD 时, 绝大多数无

明显表现, 极少数发生脂肪变性, 但也有少数伴有晚期疾病, 即 NASH, NASH 相关的肝硬化和肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) [27-28]。该疾病开始为肝脏脂肪变性, 可发展为 NASH, 如果纤维化增加, 肝硬化和/或肝细胞癌的风险则也随之增加, 目前肝活检被认为是 NAFLD 诊断和分期的金标准, 然而需要早期使用可靠和易于应用的诊断工具, 如非侵入性生物标记, 以识别不同疾病早期阶段的患者 [29]。

4 肠道微生态对非酒精性脂肪肝病情进展的影响

肠道微生物的平衡破坏, 被称为生态失衡, 肠道生态失调会改变肠道的代谢潜力, 使得肠道菌群失调, 从而改变胆汁酸代谢, 这与 NAFLD 的发病机制密切相关 [30]。肠道微生态失衡情况下肠道微生物群的组成和数量发生改变, 从而影响身体的新陈代谢功能及肠道通透性改变, 通过诱导炎症因子由血液循环进入肝脏导致非酒精性脂肪肝的发生。此外, 有几种假说为肠道微生物促进 NAFLD 的发展和进展到 NASH 的途径提供了见解, 包括全身通透性增加, 导致细菌脂多糖释放到宿主, 可能引发组织和全身炎症 [31-33]。一旦肠道生态失调发生, 肠毒素 (内毒素、脂多糖) 会损伤肠道上皮细胞, 破坏屏障功能, 增加内毒素的全身吸收。肠毒素通过从肠腔到肝脏通过肠系膜循环和淋巴系统刺激并释放各种细胞因子, 例如肿瘤坏死因子 α (Tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)。急性期蛋白和转化生长因子 β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 可形成“二次打击”, 导致单纯性脂肪肝向非酒精性脂肪肝转化肝硬化和门静脉高压症 [34-35]。据测 NAFLD 的生态失调导致外周和肝内免疫反应的变化, 这可能有助于 NASH 的发展, 微生物群可能导致 NAFLD 的机制包括破坏肠道上皮通透性, 导致细菌抗原易位进入门静脉循环, 在此与 toll 样受体和肝脏中的其他受体结合引发下游肝脏炎症级联反应 [36-37], 同时也可能改变肠道短链脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFAs) 和胆汁酸谱, 这可能导致脂肪变性和 NASH [38]。与此同时有研究 [39] 指出肠道菌群通过肠-肝轴在代谢性疾病 (包括非酒精性脂肪肝疾病) 的病理生理学中发挥作用。肠-肝轴是指肠道及其微生物群与肝脏之间的双向关系, 由饮食、遗传和环境因素产生的信号整合而成。这种相互作用是通过门静脉建立的, 门静脉可以将肠道衍生的产物直接运输到肝脏, 以及肝脏反馈的胆汁和抗体分泌到肠道的途径。肠粘膜和

血管屏障是肠道和肝脏之间相互作用的场所, 限制微生物和毒素的系统传播, 同时允许营养物质进入循环并到达肝脏。微生物群落的控制对维持肠-肝轴的稳态至关重要, 肠-肝轴被破坏后会增加微生物暴露和肝脏的促炎环境, 越来越多的证据表明, 微生物衍生的代谢物, 如三甲胺、继发性胆囊酸、短链脂肪酸和乙醇在非酒精性脂肪肝发病机制中的致病作用, 因而肝硬化中肠屏障的严重紊乱与活菌易位、细菌感染和疾病进展有关 [40-41]。另外 Tokushige K 等人 [42] 通过研究表明肠道微生态还可以通过酸代谢和法尼类 X 受体/内源性武田 G 蛋白偶联受体 5 (Takeda G-protein receptor 5, TGR5) 信号转导途径调节控制肝脏中脂肪重新合成甘油三酯的运输, 从而影响胆汁性非酒精性脂肪肝的发生和发展。一般来说, 肠道生态失调的发生与饮食密切相关, 如高脂肪、高果糖及高胆固醇饮食等, 并且有动物实验研究证明, 在喂食高脂肪饮食的小鼠中, 肠道微生态的失衡可能会阻碍胆碱向甲胺的转化, 从而导致胆碱缺乏出现类似肝纤维化的进展 [43]。

5 肠道微生态与非酒精性脂肪肝的治疗

近年来越来越多研究表明肠道微生态失衡与 NAFLD 发生发展密切相关, 且 NAFLD 发病率越来越高, 若不加以控制疾病有可能进一步进展, 对其进行尽早干防止病情进一步进展是目前亟待解决的问题。目前治疗方式已不再局限于例如控制体重、加强锻炼、改善生活习惯等传统的治療手段, 而认为 2 型糖尿病的控制对 NAFLD 进展有极大的影响, 因为它们与胰岛素抵抗和脂肪毒性的共同病理生理学相关。三分之一的 2 型糖尿病患者可导致纤维化、肝硬化和肝细胞癌的非酒精性脂肪性肝炎 [44]。虽然当前正在进行 NAFLD/NASH 治疗的几个药物试验, 但目前为止还没有针对 NAFLD/NASH 的特异性药物治疗, 除了维生素 E 和噻唑烷二酮衍生物, 最近的试验主要集中在钠葡萄糖共转运体 2 (Sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物, 预计未来将开发出有效的治疗方法 [45]。与此同时, Esler WP 等人 [46] 脏内的脂质代谢、抑制果糖代谢、通过靶向胰岛素抵抗和/或脂肪代谢、调节血糖和同时改变多代谢途径来改变游离脂肪酸从脂肪到肝脏的输送, 从而减少肝脏脂肪变性, 且目前有多种方法可以操纵肠道微生物群, 包括使用益生菌、益生元、合生菌、抗生素和草药中的一些活性成分。此外 Chi Y 等人 [47] 提出多氯联苯 (Polychlorinat

-ed biphenyl126, PCB126)具有改变肠道菌群的能力,使肠道菌群组成和结构发生变化的同时还可以改变血清和肝脏的生理状态,如血脂异常、肝脏脂质累积和损伤,以及非酒精性脂肪肝。另外也有研究^[48]提出黄芪多糖被发现具有显著的抗炎、保肝、抗氧化和免疫增强作用,可显著改善肝损伤,对NAFLD具有潜在的治疗作用。目前NAFLD治疗的新治疗方法是针对病理生理途径上的一些里程碑,包括过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)激动剂、胰高血糖素样肽-1激动剂、钠/葡萄糖转运蛋白2抑制剂、法奈素样X受体(Farnesol-like X receptor, FXR)激动剂、益生菌和共生菌^[49]。目前维持肠道微生态平衡越来越备受关注,肠道微生物群为目前被研究作为NAFLD的治疗靶点:几种针对肠道内稳态的不同方法,如抗生素、益生元、益生菌、共生菌、吸附剂、减肥手术和粪便微生物群移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)都是极好的选择^[50-51]。

6 小结

随着当今社会经济快速发展、生活水平的提高及人类生活方式的改变,一些发病相关危险因素如肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗、菌群失调等使得NAFLD发病率越来越高。NAFLD的发病机制复杂,目前研究多聚焦于肠道微生态失衡对NAFLD发生发展的相关机制,为NAFLD的治疗开辟了新思路,并且国内外已有大量研究证实肠道微生态的失衡与NAFLD发生发展密切相关,由此可见维持肠道微生态平衡对治疗NAFLD起着至关重要的作用。尽管基于微生物疗法对NAFLD的治疗已显示出一定的效果,因人类肠道菌群是一个复杂的生态系统,对肠道菌群的全面了解,包括其组成根据地理区域、性别、年龄的差异仍有待考究。

参考文献

- [1] Rong L, Zou J, Ran W, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1087260.
- [2] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402.
- [3] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209.
- [4] Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-1864.
- [5] Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349-1356.
- [6] Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-2224.
- [7] Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168-e185.
- [8] Wijarnpreecha K, Aby ES, Ahmed A, Kim D. Evaluation and management of extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(2):221-235.
- [9] Haldar D, Kern B, Hodson J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019;71(2):313-322.
- [10] Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):245-250.
- [11] Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity?. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1881-1898.
- [12] Zhou B, Yuan Y, Zhang S, et al. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract. *Front Immunol*. 2020;11:575.
- [13] Fu Q, Song T, Ma X, Cui J. Research progress on the relationship between intestinal microecology and intestinal bowel disease. *Animal Model Exp Med*. 2022;5(4):297-310.
- [14] Gomma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019-2040.

- [15] Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020; 113(12):2019-2040.
- [16] Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(6):809-820.
- [17] Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13.
- [18] Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):ITC65-ITC80.
- [19] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-1048.
- [20] Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev*. 2017;49(2):197-211.
- [21] Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
- [22] Doulberis M, Srivastava S, Polyzos SA, et al. Active *Helicobacter pylori* Infection is Independently Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *J Clin Med*. 2020;9(4):933.
- [23] Petrescu M, Vlaicu SI, Ciumărnean L, et al. Chronic Inflammation-A Link between Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Dysfunctional Adipose Tissue. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(5):641.
- [24] Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
- [25] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209.
- [26] Polyzos SA, Mantzoros CS. Making progress in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as we are transitioning from the era of NAFLD to dys-metabolism associated fatty liver disease (DAFLD). *Metabolism*. 2020;111S:154318.
- [27] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97.
- [28] Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab*. 2021;50:101122.
- [29] Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Arch Med Res*. 2021;52(1):25-37.
- [30] Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):395.
- [31] Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):128-133.
- [32] Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412-425.
- [33] 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. *Front Pharmacol*. 2018;9:1399.
- [34] Li F, Sun G, Wang Z, et al. Characteristics of fecal microbiota in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Sci China Life Sci*. 2018;61(7):770-778.
- [35] Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):279-297.
- [36] Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(8):1541-1558.
- [37] Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO*

- Mol Med. 2019;11(2):e9302.
- [38] Hartmann P, Hochrath K, Horvath A, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*. 2018;67(6):2150-2166.
- [39] Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity?. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1881-1898.
- [40] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558-577.
- [41] Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65(8):1359-1368.
- [42] Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(11):951-963.
- [43] Tsuchida T, Lee YA, Fujiwara N, et al. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer [published correction appears in *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):988]. *J Hepatol*. 2018;69(2):385-395.
- [44] Isaacs S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023;52(1):149-164.
- [45] Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3): 362 -376.
- [46] Esler WP, Bence KK. Metabolic Targets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(2):247-267.
- [47] Chi Y, Lin Y, Lu Y, Huang Q, Ye G, Dong S. Gut microbiota dysbiosis correlates with a low-dose PCB126-induced dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Total Environ*. 2019;653:274-282.
- [48] Liu J, Kong L, Shao M, et al. Seabuckthorn polysaccharide combined with astragalus polysaccharide ameliorate alcoholic fatty liver by regulating intestinal flora. *Front Endocrinol(Lausanne)*. 2022;13:1018557.
- [49] Filipovic B, Lukic S, Mijac D, et al. The New Therapeutic Approaches in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13219.
- [50] Fianchi F, Liguori A, Gasbarrini A, Grieco A, Miele L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) as Model of Gut-Liver Axis Interaction: From Pathophysiology to Potential Target of Treatment for Personalized Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6485.
- [51] Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(2):206-237.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS