

基于肠道菌群治疗代谢相关脂肪性肝病的研究进展

郑晓菊 朱志强 肖 谦*

重庆医科大学附属第一医院老年科,重庆 400016

【摘要】 随着人们生活方式和饮食习惯的改变,代谢相关脂肪性肝病发生率逐年攀升,由于该病的发病机制尚未明确,缺乏特异性治疗方案。近年来,以调节肠道菌群的方式防治代谢相关脂肪性肝病成为研究热点。本文将对肠道菌群介导代谢相关脂肪性肝病发病机制及其潜在治疗方案进行综述,以提高人们对肠道菌群在代谢性脂肪性肝病治疗效果中的认识。

【关键词】 代谢相关脂肪性肝病;肠道菌群;治疗

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为全球公认的第一大慢性肝病,可发展为肝硬化、肝衰竭,甚至肝细胞癌 (HCC)。随着糖尿病、肥胖及代谢综合征等代谢疾病的流行,其患病率呈逐年增长趋势。更多的证据显示 NAFLD 是一组高度异质性的疾病,与代谢功能障碍密切相关,而“非酒精性”已不能反应疾病本质及其驱动因素,学术界关于是否应进行重新命名的讨论已持续了十余年。2020 年 3 月,欧洲肝病协会在 *Gastroenterology* 发布声明,以新命名“代谢相关脂肪性肝病 (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)” 取代 NAFLD 术语。随即,各国专家在 *Journal of Hepatology* 提出 MAFLD 诊断和定义的新标准,亚太肝脏研究学会采纳了这一新共识的建议^[1]。

MAFLD 可由多种不同的原因触发,包括遗传、代谢、氧化应激、炎症和环境因素的相互作用。目前更多学者支持“多次打击”发病机制假说,其中肠-肝轴 (gut-liver axis, GLA) 已成为肝病领域的研究热点。正常生理条件下,肠道上皮形成的紧密封闭的物理屏障可阻止细菌及其代谢产物穿过肠黏膜进入血液循环。在胰岛素抵抗和氧化应激病理条件下,肠上皮屏障被破坏,肠粘膜通透性增加,导致细菌易位及其产物经门静脉循环进入肝脏,与肝表面 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs) 相结合,刺激肝脏释放炎症介

质,促进代谢相关脂肪性肝病的发生与进展^[2]。

众多研究学者认为肠道菌群失调是 MAFLD 发病的关键因素,肠道菌群成为潜在的临床治疗靶点,多种基于该靶点治疗 MAFLD 的途径已在临床应用展开。

1 合生菌

益生菌和益生元分别是调节肠道生态系统的活微生物和膳食补充剂,单独使用时,适当剂量的益生菌可改善机体健康,益生元可促进机体肠道内有益菌群的生长、代谢及增殖^[3]。而合生菌作为益生元和益生菌的双重结合物,可以最大化发挥益生元和益生菌的协同作用。研究认为益生菌有逆转肠道菌群失调的能力,并提出将益生菌列为 MAFLD 的微生物靶向治疗手段之一^[4]。

Park 等^[5]在高脂肪或高果糖饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病大鼠模型中予高脂肪组以两株植物乳杆菌 ATG-K2 和 ATG-K6 治疗的研究发现,与高果糖饮食大鼠相比, K2 和 K6 大鼠体重增加显著减少,肝脏脂质积累减少,血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天门冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平显著降低,抗氧化酶活性增加。而且与高果糖饮食大鼠相比, K2 和 K6 大鼠的粪便菌群中抑菌体的比例较高。不同的临床试验应用了不同的菌属,且试验周期不等,可能对结果造成一些偏倚。但

作者简介:郑晓菊 (1995.9-),女,汉族,重庆人,本科,主治医师,主要研究方向为全科医学。

* 通讯作者:肖谦 (1956.2-),男,汉族,四川大邑人,博士研究生,教授/主任医师,主要研究方向为老年医学,糖尿病,肌肉减少症。

是合生菌在群体治疗推广中具有优势。

2 短链脂肪酸 (SCFAs)

研究发现,存在于结肠中的肠道微生物群不仅能在消化过程中发酵逃脱小肠吸收的碳水化合物和蛋白质,还可产生大量的短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs),如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,其中以乙酸盐居多,占粪便中检测到的总短链脂肪酸的一半以上^[6]。其中乙酸盐是双歧杆菌抑制肠道致病性的重要因素^[7]。此外,丁酸盐可通过刺激肠上皮细胞产生大量粘蛋白,导致细菌黏附的改变。SCFAs特有的生理功能包括:有助于塑造肠道环境、影响结肠的生理功能,以及供给肠道菌群和宿主细胞能量,参与不同的宿主信号转导机制^[8]。

3 粪菌移植

最近的动物研究表明,对高脂肪饮食引起代谢相关脂肪性肝病的小鼠进行粪便微生物群移植,显著降低了小鼠的体重、身体脂肪含量以及血清转氨酶。粪便微生物群移植可使肠道菌群的多样性恢复,放线菌门和厚壁菌门数量减少,类杆菌门数量增加,丁酸盐的产量增加^[9]。这些结果提示粪便微生物群移植维持肠道微生物群可预防代谢相关脂肪性肝病。

4 饮食

肠道菌群作为机体代谢的重要调节器,其组成和功能处于动态平衡,受饮食特性(如脂质的数量和组成)的影响。因此,饮食中的脂类可能通过与肠道菌群的相互作用而影响宿主的生理。肠道菌群已被证明会影响小鼠和人类的血脂代谢和血脂水平^[10]。

在一项地中海饮食干预的人群研究中,将存在患心血管疾病高风险的参与者随机分为3组,分别接受3种不同饮食干预:1. 补充特级初榨橄榄油的地中海饮食;2. 补充混合坚果的地中海饮食;3. 控制饮食(低脂饮食)。研究结果表明,补充特级初榨橄榄油的地中海饮食参与者的代谢相关脂肪性肝病的患病率和肝脏脂肪含量显著低于对照组。此外,参与者在18个月的地中海饮食/低碳水化合物干预后,与低脂饮食组相比,肝脂

肪含量显著降低,拟杆菌门细菌增加,厚壁菌门细菌减少。由此可见,地中海膳食结构在调节肠道菌群、治疗MAFLD中发挥积极的正向作用。

5 抗菌药物

抗菌药物可通过调节肠道菌群降低高脂饮食诱导的肥胖动物血浆内毒素水平。Gangaapu等^[11]发现,与安慰剂对照组相比,利福昔明治疗组MAFLD患者的ALT、AST、BMI及脂肪变性程度均有明显改善。Abdel-Razik等^[12]在为期6个月的临床实验中发现,治疗组的白介素6、TNF- α 、白介素1、细胞角蛋白、胰岛素抵抗明显降低,BMI轻微降低。另有研究发现,利福昔明可减少多种结肠厌氧微生物,从而减少肝脏胆甾醇、结肠短链不饱和脂肪和碳水化合物的菌落发酵,增强粪纤维。利福昔明也可通过抑制内毒素的产生,降低血清转氨酶、铁蛋白、低密度脂蛋白以及促炎细胞因子水平来改善代谢相关脂肪性肝病患者的临床表征。亦有动物实验研究表明,抗生素如ABx(氨苄西林、新霉素、甲硝唑、万古霉素)可通过调节肠道菌群或游离和结合的次级胆汁酸水平,以减少肝脏炎性介质的释放,从而减少炎症反应的发生。由此可见,抗菌类药物可作为MAFLD微生物靶向治疗的一种潜在选择。然而,使用抗生素依然存在风险,例如,严重的不良反应、抗生素耐药性和艰难梭状芽胞杆菌感染的可能性。因此,不支持长期使用抗生素,可根据具体情况作短期治疗使用。

6 植物提取物

研究指出以白藜芦醇治疗的高脂饮食组的小鼠体重和肝脏脂肪变性程度明显下降,胰岛素抵抗有所改善。白藜芦醇可通过改善肠道微环境(包括肠道微生物群组成和肠道屏障功能)来缓解小鼠的代谢相关脂肪性肝脏病变。一方面,白藜芦醇可改善高脂饮食小鼠的肠道屏障完整性,增加物理屏障和理化屏障相关因子的表达;另一方面,白藜芦醇诱导的肠道菌群中有害细菌丰度降低,例如脱硫弧菌属、毛螺菌科NK4A136组、Alistipes属;SCFAs诱导的细菌丰度增加,例如Allobaculum、布劳特氏菌属、拟杆菌属。由此可见,白藜芦醇可以稳定肠道菌群失衡现象,防止粪肠球菌正常生长,促进有益菌群的繁殖。

7 结 语

肠道微生物群和宿主之间的相互作用既可驱动肠道内稳态也可因菌群失稳而导致疾病发生。基于肠道微生物群的社区治疗包括益生元及益生菌治疗和饮食干预。在临床实践或已发表的数据中,尚未观察到粪便微生物群移植在治疗肝脏疾病时与其相关的不良事件。抗生素作为治疗 MAFLD 的双刃剑,其具体治疗方案及临床疗效尚处于摸索阶段。

总之,调节肠道菌群治疗代谢相关脂肪性肝病具有光明的临床前景。但目前仍缺乏大规模样本研究和基因水平上的研究,如能在大规模样本的前提下进行分子、细胞以及基因水平上的研究,不仅能够全方位了解 MAFLD 的发病机制和基于肠道菌群的治疗价值,还能发现以及寻找 MAFLD 新的治疗模式和新的治疗靶点,同时为未来这些研究成果转化为临床上 MAFLD 的有效治疗措施提供更多可能。

参考文献

- [1] Mohammed Eslam, Shiv K. Sarin, Vincent Wai Sun Wong, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology International*. 2020 October 01;889-919.
- [2] Poeta M, Pierrri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017;4(8):66.
- [3] Hutkins RW, Krumbeck JA, Bindels LB, et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;37:1-7.
- [4] Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. *Nutrients*. 2019;11(11):2642.
- [5] Park EJ, Lee YS, Kim SM, et al. Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* Strains on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Fat/High Fructose Diet-Fed Rats. *Nutrients*. 2020;12(2):542.
- [6] Louis P, Scott KP, Duncan SH, et al. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol*. 2007;102(5):1197-1208.
- [7] Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011;469(7331):543-547.
- [8] R í os-Covi á n D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185.
- [9] 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. *Sci Rep*. 2017;7(1):1529.
- [10] Fern á ndez-Musoles R, Garc í a Tejedor A, Laparra JM. Immunonutritional contribution of gut microbiota to fatty liver disease. *Nutr Hosp*. 2020 Feb 17;37(1):193-206.
- [11] Gangarapu V, Ince AT, Baysal B, et al. Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(7):840-845.
- [12] Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, et al. Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(10):1237-1246.