



读书报告

—— 李帅



T I T L E

NATURE REVIEWS | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY

REVIEWS

The role of the gut microbiota in NAFLD

Christopher Leung^{1,2}, Leni Rivera^{3,4}, John B. Furness⁴ and Peter W. Angus^{1,2}

IF=14.435 (2016)

¹Department of Medicine,
The University of Melbourne,
Austin Health, Heidelberg,
Melbourne, VIC 3084,
Australia.

²Department of
Gastroenterology and
Hepatology, Austin Health,
Austin Hospital, Heidelberg,
Melbourne, VIC 3084,
Australia.

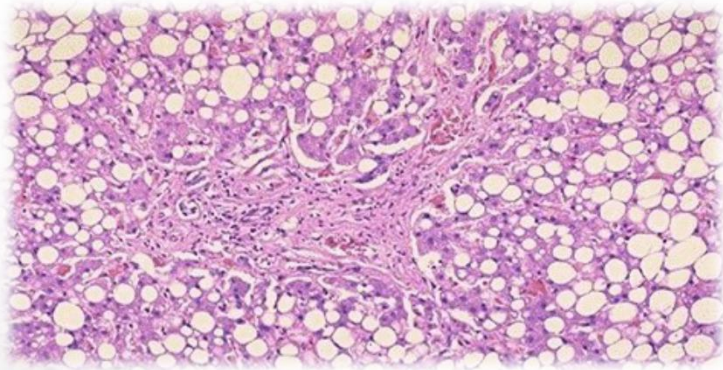
³Metabolic Research Unit,
School of Medicine, Deakin
University, Geelong,
VIC 3216, Australia.

⁴Department of Anatomy and
Neuroscience, University of
Melbourne, Grattan Street,
Parkville, VIC 3010, Australia.

Correspondence to C.L.
chris.leung@y7mail.com

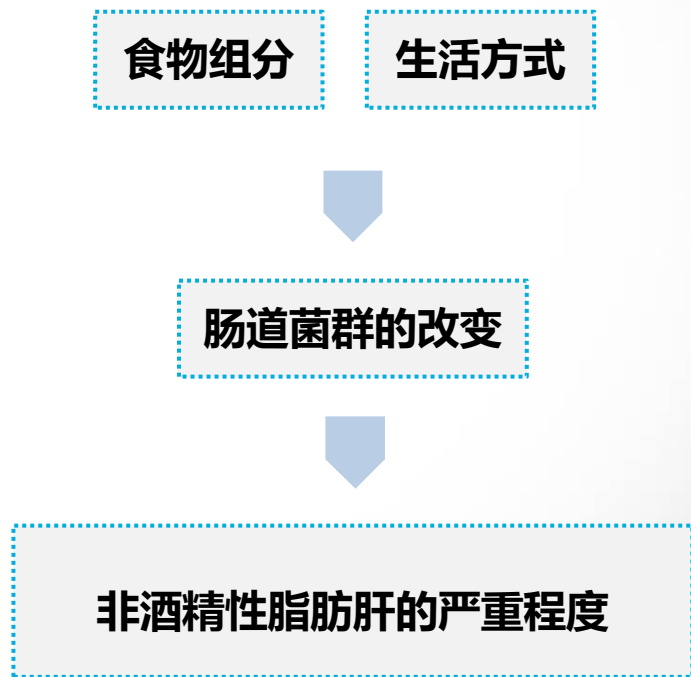
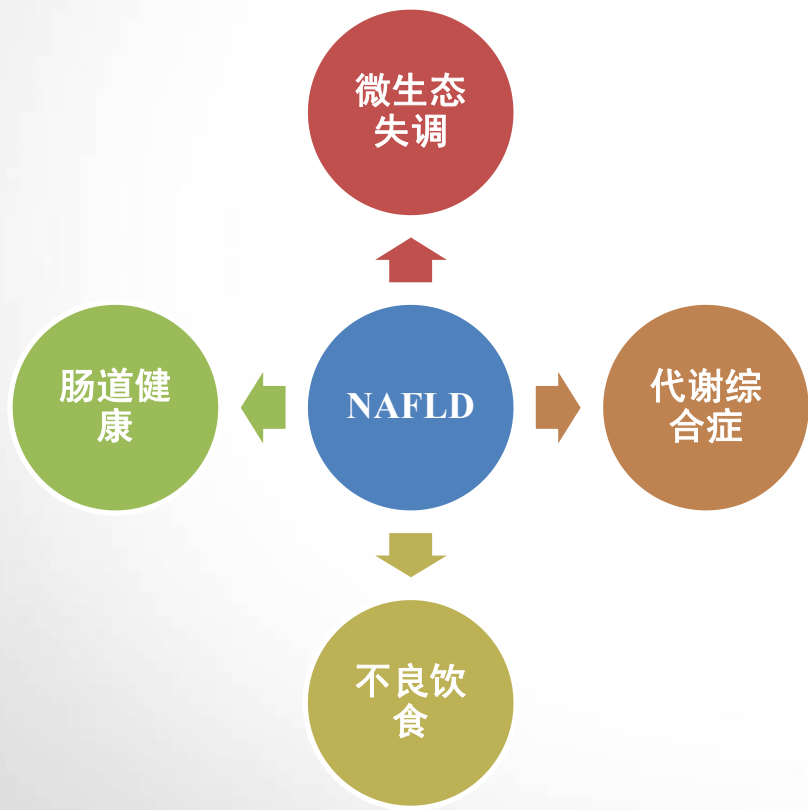
[doi:10.1038/nrgastro.2016.85](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85)
Published online 8 June 2016

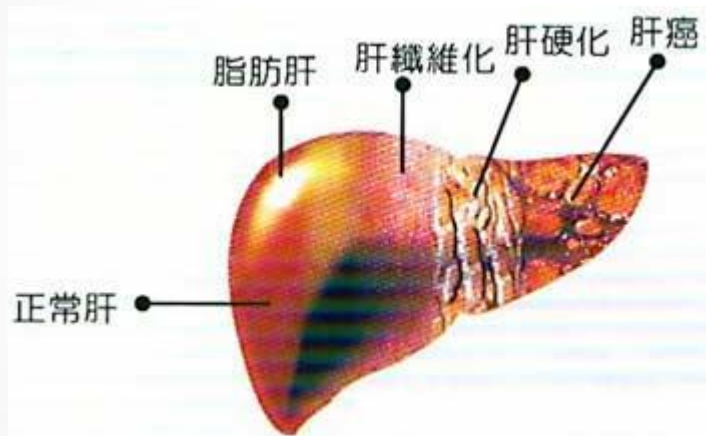
- NAFLD (Non-alcoholic Fatty Liver Disease)



Key points

- The incidence of fatty liver disease, and its complications such as cirrhosis and liver cancer, is increasing **肝脏疾病的发病率在急剧升高**
- Gut dysbiosis (an unhealthy gut microbiota) contributes to the pathogenesis of obesity-related disorders including the liver. **肠道生态失衡与NAFLD关系密切**
- Considerable differences exist in the gut microbiota composition between individuals. Perinatal environment, diet, and other factors might lead to the development of gut dysbiosis. **个体间肠道菌群组成存在差异，影响NAFLD的因素有很多**
- The gut that is compromised by dysbiosis is more permeable to bacteria, bacterial products, and lipopolysaccharides, which may contribute to NAFLD pathogenesis. **微生物生态失衡的肠道通透性增加，肝脏更容易暴露于有害细菌代谢物和食物成分中，加重NAFLD**
- Improved methods of analyzing gut microbiota and better understanding of the mechanisms of gut-liver axis will facilitate preventive and therapeutic strategies for NAFLD. **改进分析肠道微生物（健康与不健康）的方法，探究不同影响因素的具体作用机制及其对肠肝轴的影响，以期发现更好的预防和治疗NAFLD的方法**





单纯的脂肪变性

非酒精性脂肪肝炎 (NASH)

肝硬化

原因

肠道微生物失衡

饮食

肠道通透性改变

遗传因素

内质网应激

其它信号通路的激活

.....

肠肝轴 (gut-liver axis)



在胚胎发育学研究中，动物的肝脏是直接通过前肠出芽分化而来。

阐述机制

肠道中的“**什么**”发生变化会影响非酒精性脂肪肝的发展和加剧？

新的治疗方法？

- 1、**人类可以看作是一个“超级有机体”（Superorganisms）**：染色体系（karyome）、线粒体系（chondriome）和宿主所携带微生物的基因组（microbiome）；
- 2、**研究方法**：传统的纯培养与多相分类法（部分识别），16S rRNA测序技术（系统学分类标志）、第二代宏基因组测序技术和宏转录组测序（功能预测），代谢组学和蛋白组学；
- 3、**肠黏膜与粪便中的微生物组成有实质上的不同**。目前对人类肠道微生物的研究还主要是基于粪便（较易获取），但是肠黏膜上的细菌可能更加重要；
- 4、真正的**挑战**在于如何评估疾病发生时的肠道微生物组在正常个体中扮演的角色，比如疾病发生时，在正常群体中占很大比例的拟杆菌门会发生显著变化。
- 5、**事实上**，每个个体的肠道微生物在物种水平上都是独一无二的，即使是双胞胎或同一家族都会有所不同。

Dysbiosis and liver disease



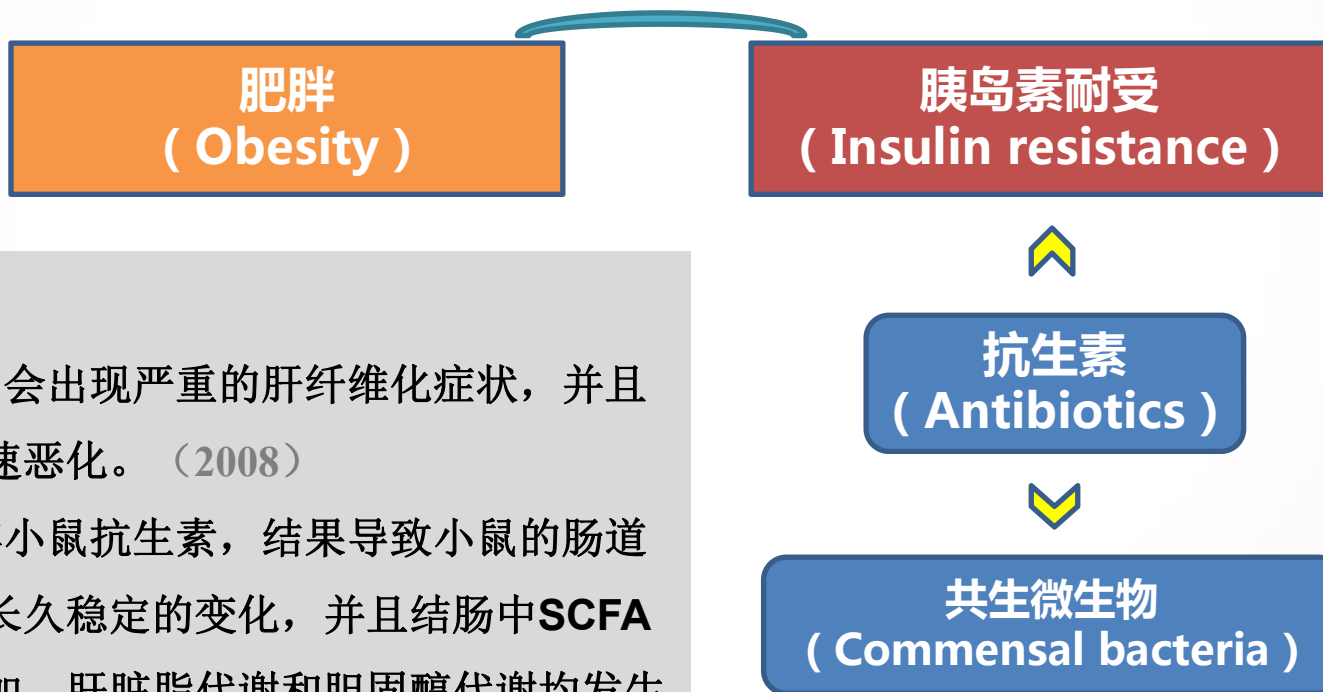
ARTICLES

An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest

Peter J. Turnbaugh¹, Ruth E. Ley¹, Michael A. Mahowald¹, Vincent Magrini², Elaine R. Mardis^{1,2} & Jeffrey I. Gordon¹

实验结果：

- 1、肥胖者的肠道菌群能够增加其宿主对食物中能量的获取能力；
- 2、这些肥胖者的肠道菌群具有“传染性”；
- 3、受“感染”者也会大幅增加获取食物中能量的能力，并且出现体重增加或肥胖症状。



实验案例：

I. 无菌小鼠会出现严重的肝纤维化症状，并且该症状会迅速恶化。（2008）

II. 饲喂幼年小鼠抗生素，结果导致小鼠的肠道菌群发生了长久稳定的变化，并且结肠中**SCFA**含量大大增加、肝脏脂代谢和胆固醇代谢均发生巨大改变。（2012）

恶性循环？

此外，还有大量文献报道肠道菌群变化对疾病的影响。

如有研究将“瘦子”（BMI < 23 kg/m²）的肠道菌群灌输到“胖子”的肠道内，6周后“胖子”的胰岛素敏感性和肠道内产丁酸盐菌丰度显著增加。（2012）

在这些研究结果的支持下，似乎宿主的不同**代谢表型**也显示**肠道菌群的代谢产物不同**，其对应作用效果也不同（微生物代谢组学）。

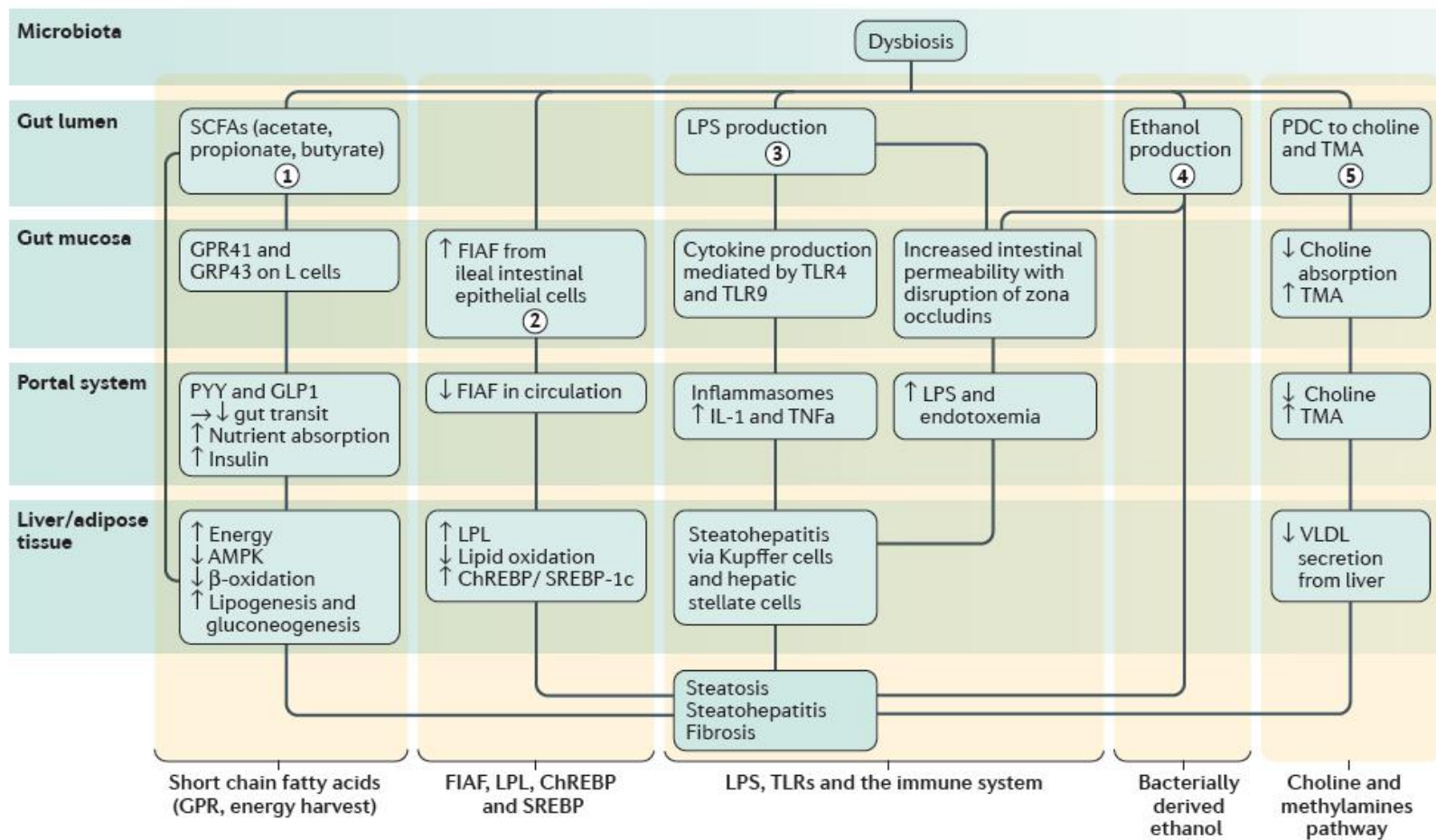
肠道微生物生态失调极可能影响**脂肪组织**，影响**脂肪因子**，**炎症性和抗炎性细胞因子**及**脂肪氧化反应水平**，这些会对下游的**肝脏**产生极大影响。

但是还有很多地方我们不清楚！

- 1、是否存在肠道内细菌过度生长（数量与分布上）？
- 2、不同肠道微生物类群的丰度、特殊致病菌、微生物代谢功能、宿主基因等因素及其综合因素到底对NAFLD的发病机制作何“贡献”？
- 3、具体到物种水平，探究肠道微生物的具体作用？

如真菌中假丝酵母（*Candida*）能够降解淀粉，拟杆菌门中的普氏菌属（*Prevotella*）和厚壁菌门的瘤胃球菌属（*Ruminococcus*）能够通过发酵产生糖类等。

微生物失调 与NAFLD



2、短链脂肪酸 (short-chain fatty acids)

种类：乙酸的、丙酸的、丁酸的（微生物发酵碳水化合物的主要产物）

肠道内的正常菌群每天会产生大约50–100 mmol/l的SCFAs。

作用方面：能量代谢、免疫、脂肪组织扩增等

大都数作用都经由G蛋白偶联受体（肠道和脂肪组织内）代谢通路作用。

实验案例：

I、

小鼠 (SCFA组)

小鼠 (甜菜纤维SBF组)

小鼠 (无纤维组)

结果：① SCFA组肠道黏膜合成的胆固醇较SBF组和空白组少，SBF组则较空白组少；
② SCFAs来源于纤维的发酵产物，而非纤维本身。（1999）

II、 实验对象：小鼠

投喂日粮：45%油脂含量、5% SCFAs（按体重）

- 结果：① 肝脏内FAS活降低，肝脏脂质合成减少；
② 肝脏脂肪氧化作用翻倍，肝脏脂代谢作用趋向于氧化分解；
③ 磷酸化作用、AMPK激活作用以及下游靶标CoA和ACC含量增加。（2015）

3、FIAF, ChREBP和SREBP-1

I、FIFA(fasting-induced adipocyte factor)

脂肪细胞因子/血管生成素样蛋白4 (angiopoietin-like 4)

肠道L细胞、褐色脂肪组织、白色脂肪组织或肝细胞产生的一种分泌蛋白,具有刺激脂肪酸的氧化,抑制脂肪堆积的作用

相关研究：

高脂牛奶



高糖食物

结果：小鼠肠道微生物发生改变，FIAF↓，脂肪组织和肝脏内LPL↑，肝脏甘油三酯含量翻倍。（2004）

II、ChREBP(carbohydrate-responsive element-binding protein)

III、SREBP-1(sterol regulatory element-binding protein1)

FIAF↓ → ChREBP↑、SREBP-1↑

进而促进脂肪合成酶活性，增加脂肪的蓄积。

失调的肠道菌群会将一些难以消化的**多糖**转化为可消化的**单糖**，这一代谢过程会直接增加肝脏内**ChREBP**、**SREBP-1**及**FAS**的含量。

SREBP-1也被**腺苷酸活化蛋白激酶**（AMPK）所调节；

AMPK是脂肪组织和肝脏脂代谢的**总开关**（master switch），AMPK的激活产ATP的分解代谢途径（如脂肪的氧化）；

而**AMP**水平的升高时细胞能量存储**减少**的标志；

研究发现，在NAFLD中，AMPK活性较低，导致脂肪 **β 氧化**减少，并且加剧了**肝脏脂肪变性**。

4、肠道通透性 (intestinal permeability)

肝脏血液供给：动脉血、静脉血（主要来自于肠道，经由**门静脉**）

潜在危害因素：肠道细菌易位、内毒素LPS及其它分泌的细胞因子等

肝脏的关键作用是什么？

排毒

脂毒性 (lipotoxicity) 是指血中游离脂肪酸水平增高后, 超过脂肪组织的储存能力和各组织对游离脂肪酸的氧化能力, 使过多的游离脂肪酸以三酰甘油的形式在非脂肪组织中过度沉积造成该组织的损伤。游离脂肪酸浓度增高或细胞内脂肪含量增多, 通过引起或加重胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能损害, 启动或促进2型糖尿病的发生。而糖尿病发生后又会引起脂代谢紊乱, 造成游离脂肪酸更加升高, 形成恶性循环。

总结: 肠动力的下降, 导致营养物质不能被肠道充分地混合和吸收, 进而造成了肠道菌群的失调和脂肪性肝炎的加剧。

脂毒性 (lipotoxicity) ;

糖尿病都有联系; (2014)

6、细菌性乙醇 (Bacterially-derived ethanol)

(1) 非酒精性脂肪肝与酒精性脂肪肝组织学特点极为相似，可能有着很多的共同的发病途径；

(2) 肠道生态失调可能导致更多细菌性乙醇的产出（厌氧环境下，1g大肠杆菌 *Escherichia coli* 每小时可以产出约0.8g乙醇）；(1956)

(3) 非酒精性脂肪肝病人肠道内变形菌门的大肠杆菌和其它肠杆菌科等产乙醇细菌的丰度大幅增加；(2013)

- (4) 对人类和小鼠的研究发现，肥胖患者呼出气体中的乙醇含量也有所增加；(2000)
- (5) 非酒精性脂肪肝患者的血液乙醇含量有升高现象，并且肝脏代谢乙醇能力上调，具体表现为肝脏乙醇、乙醛脱氢酶和细胞色素CYP2E1代谢能力上调；(2010)
- (6) 肠道内的乙醇升高会增加肠道通透性，LPS则更容易进入肝脏，TLR及炎症小体活性进而得到增强，最终导致肝损伤，；(2000)
- (7) 乙醇一旦被吸收入肝，它也会直接毒害肝脏。

7、胆碱和甲胺 (Choline and methylamines)

实验案例:

I、NAFLD患者肠道内胆碱代谢作用增强，胆碱消耗增多，厚壁菌门的 *Erysipelotrichia* 属丰度显著增加；（2011）

II、在小鼠上的研究发现，*Erysipelotrichia* 属与胆碱流失有关，其会增加尿液中含有的有毒甲胺类物质，这与肝损伤有密切关联。

III、甲胺通过肝脏代谢作用形成氧化三甲胺（TMAO），这类有害物质会影响机体葡萄糖平衡并会导致动脉粥样硬化，这可能是NAFLD患者普遍心脏死亡率高的具体机理。（2011）

影响肠肝轴的因素

1、饮食因素

- (1) 脂肪和胆固醇；
- (2) 果糖和蔗糖；
- (3) 糖化终产物（Glycotoxins/AGEs）
- (4) 人工增甜剂；
- (5) 发酵绿茶；
- (6) 咖啡因；
- (7) 黄连素；

(1) 脂肪和胆固醇

I、通过给小鼠投喂

① 组织脂肪变性增

② 肠道微生物多样

③ 肠道优势菌群由

④ 小肠末端与类脂

II、通过给小鼠投喂

① 肝脏TLR4活性增

② 白色脂肪增多，

③ 胰岛素敏感度降

		饱和脂肪酸饲料	不饱和脂肪酸饲料
	肠道菌群多样性	↓	↑
	拟杆菌门	↑	↓
	放线菌门	↓	↑
	产乳酸菌	↓	↑
	疣杆菌门	↓	↑
	α -变形菌门	↓	↑
	Δ -变形菌门	↓	↑
	<i>Turicibacter</i>	↑	↓
		

.....

(2) 果糖和蔗糖

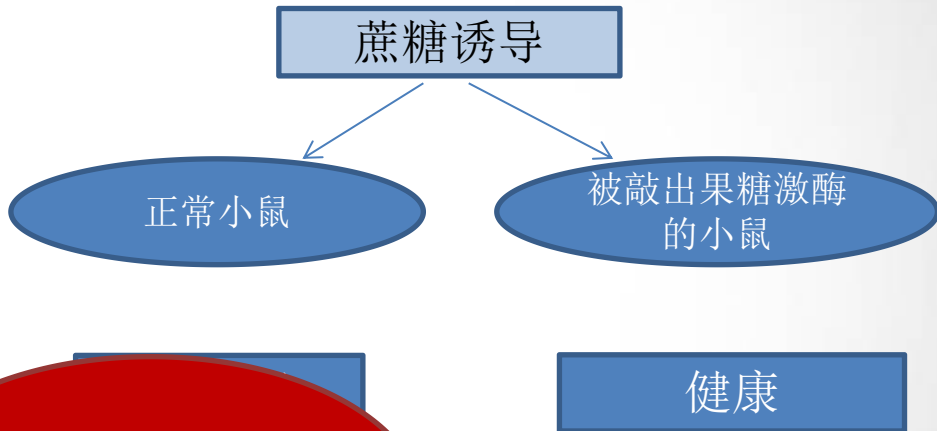
I、饲喂果糖的小鼠：

- ① 肠道巨噬细胞数量大量增加；
- ② 肠道紧密结合蛋白表达降低；
- ③

高糖饮料

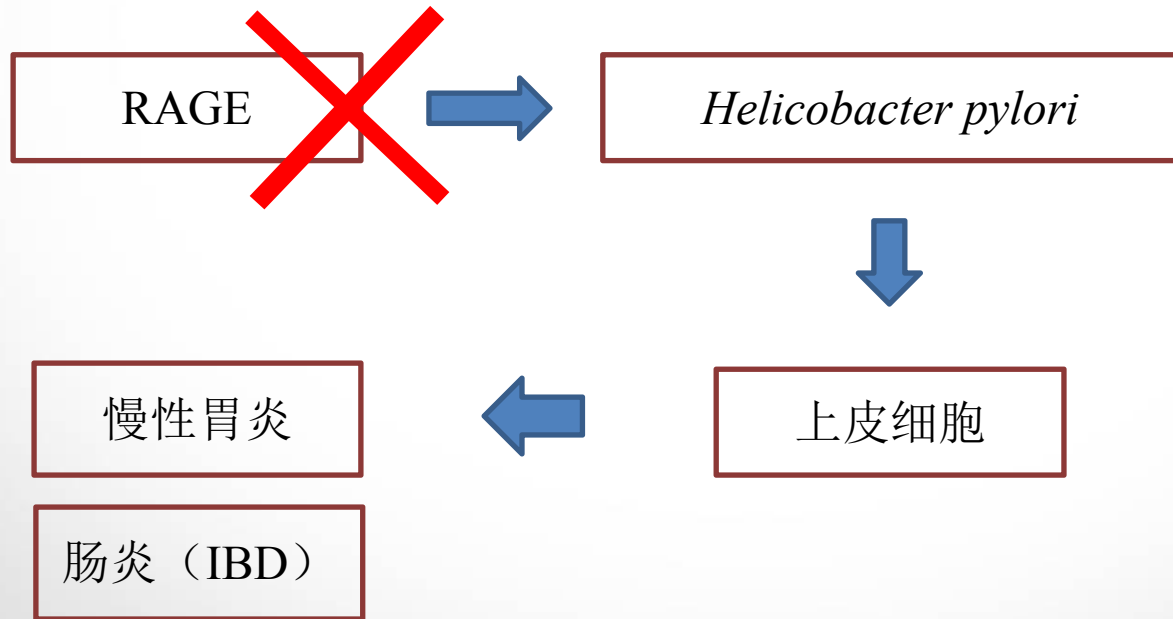
可能遗传

II、果糖代谢不需要胰岛素参与，它可以激活SREBP-1，从而促进脂肪生成，即使是胰岛素抵抗条件下也是如此。



(3) 糖化终产物

AGEs 在的、油炸的、烧烤的这些高温处理过的食物中的含量非常高。



(4) 人工增甜剂

肠道菌群组成和功能改变 → 葡萄糖不耐受症状加剧

试验设计:

糖精、蔗糖素、阿斯巴甜饲喂普通小鼠

结果:

小鼠出现葡萄糖不耐受症;

Bacteroides vulgatus ↑、*Akkermansia muciniphila* ↑

小肠内GLUT2表达上调;

无菌小鼠与抗生素验证成功

但也有好的人工增甜剂！如低聚木糖（Xylo-oligosaccharide），这是一种“微生物饲料”！

- (5) 发酵绿茶
- (6) 咖啡因
- (7) 黄连素

为什么它们好？

黄连素是从中草药黄连的根茎中提取得到化合物，目前已经应用于包括NAFLD等许多代谢综合征的治疗当中。

研究发现，黄连素可以促进肠道内SCFAs产生菌（如*Blautia*和*Allobaculum*）的增殖，减轻肥胖，降低单核细胞趋化因子-1（MCP-1）和瘦素水平，增加胰岛素敏感度以及脂联素水平。

并且黄连素能够增加肠道内双歧杆菌和乳酸菌的数量，与此同时，NAFLD症状减轻，血清ALT含量降低、肝脏IL-1、IL-6和TNF水平均有所降低。（2013）

蓝藻

2、睡眠

OPEN ACCESS Freely available online

Disruption of the Circadian Clock in Mice Increases Intestinal Permeability and Promotes Alcohol-Induced Hepatic Pathology and Inflammation

Robin M. Voigt^{1,2,3,9}, Martha H. Vitaterna¹, Keith C. Summa^{1,2,3,9}, Robin M. Voigt^{3,9}, Christopher B. Forsyth^{3,4}, Maliha Shaikh³, Kate Cavanaugh¹, Yueming Tang³, Martha Hotz Vitaterna¹, Shiwen Song⁵, Fred W. Turek^{1,†}, Ali Keshavarzian^{3,6,7,8,†}

¹ Department of Internal Medicine, Northwestern University, Evanston, Illinois, United States of America, ² Center for Sleep and Circadian Biology, Department of Neurobiology, Northwestern University, Evanston, Illinois, United States of America, ³ Division of Digestive Diseases and Nutrition, Department of Internal Medicine, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, United States of America, ⁴ Department of Biochemistry, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, United States of America, ⁵ American Society for Clinical Pathology, Chicago, Illinois, United States of America, ⁶ Department of Pharmacology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, United States of America, ⁷ Department of Molecular Biophysics and Physiology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, United States of America, ⁸ Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

睡眠窒息症

3、运动

NAFLD与心血管并发症；丁酸盐； *Akkermansia muciniphila*

4、益生菌、益生元和合生元 ‘bacteriotherapy’

- (1) 不易消化的益生元（prebiotics）：促进某些肠道菌的生长；
- (2) 益生菌（probiotics）：活的细菌或真菌；
- (3) 合生元（symbiotics）：同时包含益生菌和益生元的产品。

总结

- 1、最初的研究：“胖”与“瘦”之间的转移；
- 2、抗生素与代谢病？
- 3、NASH与菌群？
- 4、出现抑制类证据（SCFAs、肠道通透性、LPS、TLR、炎症、内源性乙醇、胆碱、TMA等等）
- 5、但很可惜，大多证据只是来自小鼠
- 6、技术很多，错误的判断也会多，菌群代谢组学；
- 7、饮食习惯、生活方式等因素都会影响肠道，影响肠道微生物，影响NAFLD，同时，这些因素也暗示着治疗手段的多样化！

精准治疗

研究的深度

研究团队

谢谢