

肠道屏障功能障碍在非酒精性脂肪肝病中的早期诊断标志物探索

李庄巍

重庆医科大学第二临床学院，重庆

收稿日期：2025年1月13日；录用日期：2025年2月6日；发布日期：2025年2月13日

摘 要

本文主要探讨了肠道屏障功能障碍在非酒精性脂肪肝病中作为早期诊断标志物的潜力。本文探讨了肠道屏障功能障碍在NAFLD发病机制中的关键作用。包括肠道屏障发生障碍后肠道细菌产物的易位、肠道微生物群的失衡在NAFLD中的作用。肠道通透性标志物、代谢组学、肠道微生物菌群可以作为非酒精性脂肪肝病早期诊断策略。这些策略的结合有望在未来为NAFLD的早期诊断和治疗提供更为全面和有效的解决方案。

关键词

非酒精性脂肪肝病，肠道屏障功能障碍，肠道微生物群，脂多糖

Exploration of Early Diagnostic Biomarkers for Intestinal Barrier Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Zhuangwei Li

The Second Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 13th, 2025; accepted: Feb. 6th, 2025; published: Feb. 13th, 2025

Abstract

This article primarily explores the potential of intestinal barrier dysfunction as an early diagnostic biomarker in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It investigates the critical role of intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of NAFLD, including the translocation of gut bacterial

products following barrier disruption and the impact of gut microbiota imbalance in NAFLD. Markers of intestinal permeability, metabolomics, and gut microbiota can serve as early diagnostic strategies for non-alcoholic fatty liver disease. The combination of these strategies is expected to provide more comprehensive and effective solutions for the early diagnosis and treatment of NAFLD in the future.

Keywords

NAFLD, Intestinal Barrier Dysfunction, Gut Microbiota, LPS

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是全球范围内最常见的慢性肝病,其发病机制复杂且尚未完全明确,肠道屏障功能障碍被认为在 NAFLD 的发生和发展中扮演了关键角色。近年来肠-肝轴理论的提出进一步揭示了肠道与肝脏之间的复杂关系。肠道屏障功能障碍不仅导致病原体相关分子模式(PAMPs)进入肝脏,还会引发免疫系统的过度反应,加重肝脏损伤[1]。在 NAFLD 患者中,肠道菌群的失调和肠道屏障的损伤是常见现象[2],肠道菌群的组成发生显著变化与肠道屏障功能的损伤密切相关[3]。这种失调可能通过增加肠道通透性和内毒素水平,促进肝脏的炎症和纤维化[4]。在 NAFLD 的治疗研究中我们可以看到通过饮食干预和益生菌的使用,可以有效改善肠道微生态,降低肠道通透性,从而减轻肝脏的炎症和脂肪变性[5]。

肠道屏障功能障碍在 NAFLD 的发病机制中具有重要作用。未来的研究应进一步探讨肠道屏障与 NAFLD 之间的因果关系,以开发更有效的诊断和治疗策略[6]。

2. 国内外研究现状

2.1. 国内研究进展

近年来,中国在肠道屏障与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)研究领域取得了一定进展。研究表明,肠道菌群的失调与 NAFLD 的发病密切相关,肠道通透性增加和内毒素暴露是关键因素[7]。在国内,研究者们通过高通量测序技术深入分析肠道微生物群的结构和功能,揭示其在 NAFLD 中的作用机制。郑瑞鹏的研究指出,肠道菌群紊乱在 NAFLD 等慢性肝病的发生发展中发挥着重要作用,尤其是细菌脂多糖(LPS)通过激活免疫通路加重炎症反应[8]。

国内研究还关注于肠道微生物群与肝脏健康的交互作用。冯璟的研究通过对肝癌患者的肠道和血液微生物群落特征进行分析,发现特定细菌类群与肝病的诊断价值密切相关,这为 NAFLD 的早期诊断提供了新的视角[9]。刘颖初的研究探讨了 miRNA 在 NAFLD 中的作用,揭示了 miRNA 通过调控代谢途径影响肝脏脂质代谢的机制[10]。

然而,尽管取得了一些进展,国内研究仍面临诸多挑战。肠道屏障功能障碍的生物标志物尚未得到充分验证,缺乏大规模临床研究支持。国内研究在样本量和种族多样性方面也存在不足,影响了研究结果的普适性。

在中医药领域,研究者们尝试通过传统中药方剂调节肠道微生态以改善 NAFLD。许趁意的研究表

明,半夏泻心汤通过调节胆汁酸代谢和激活肠道激素轴,可能对 NAFLD 的治疗具有潜在作用[11]。这种结合中西医的研究思路为 NAFLD 的治疗提供了新的可能性。

2.2. 国际研究进展

在全球范围内,肠道屏障功能障碍与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的研究取得了显著进展,尤其是在肠-肝轴的机制探索和生物标志物的识别方面。肠道屏障的破坏导致细菌脂多糖(LPS)、内毒素等进入血液循环,进而引发肝脏炎症和纤维化[12]。

在国际研究中,肠道微生物组的调控被视为改善 NAFLD 的重要策略。研究发现,通过饮食干预和益生菌的使用,可以有效改善肠道微生态,降低肝脏炎症[13]。肠道屏障功能的恢复也被认为是减轻 NAFLD 症状的关键。研究表明,特定的营养成分,如橄榄苦苷(OLE),能够通过下调 LPS-TLR4 轴,改善肝脏脂肪变性和炎症[14]。

在诊断技术方面,代谢组学作为一种无创的诊断方法,显示出在 NAFLD 早期诊断中的潜力。呼出气代谢组学通过分析呼出气中的挥发性有机化合物,可以实现对肝脏健康状态的评估[15]。这种技术的应用为 NAFLD 的早期检测提供了新的可能性。

国际研究在肠道屏障功能障碍与 NAFLD 的关系上取得了诸多创新性成果,这些研究不仅深化了对 NAFLD 病理机制的理解,也为未来的诊断和治疗策略提供了重要的理论基础。

3. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪肝病早期诊断中的价值

3.1. 肠道屏障与脂肪肝的交互作用

肠道屏障功能是指肠道黏膜和细胞外屏障成分防止肠道腔与组织之间交换的能力[16]。肠道屏障包括肠道微生物群、黏液层、上皮细胞单层和位于固有层的免疫细胞。肠道屏障在防止病原体和有害物质进入体内、调节物质的吸收和分泌、免疫调节以及维持肠道微生物群平衡等方面发挥着重要作用[17]。

肠道通透性的增加会导致肠道细菌产物(如脂多糖, LPS)的易位[18]。肠道屏障功能障碍导致肠道细菌及其产物通过肠道上皮细胞进入血液。这一过程主要通过 Peyer 斑的 M 细胞和肠上皮细胞发生。正常情况下,肝脏对少量细菌产物具有免疫耐受性。然而,肠道屏障功能障碍导致大量细菌产物进入肝脏,破坏了这种免疫耐受,使肝脏从免疫耐受状态转变为免疫活跃状态[19]。进入肝脏的细菌产物激活肝脏中的免疫细胞(如库普弗细胞),引发炎症反应。炎症因子(如 TNF- α 、IL-6)的释放进一步加剧肝脏的炎症和损伤[20]。

当肠道屏障功能受损时,免疫系统也会从免疫耐受状态转变为免疫激活状态,导致炎症因子的大量释放,进一步损伤肝细胞和促进肝纤维化[21]。

肠道屏障功能障碍还可以干扰肝脏的脂质代谢过程。一方面,肠道屏障功能障碍导致肠道细菌产物进入血液(如脂多糖, LPS),引发代谢内毒素血症。LPS 与体内的 Toll 样受体 4 (TLR-4)结合,激活炎症反应,释放大量促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6),这些细胞因子可干扰胰岛素信号传导,导致胰岛素抵抗。另一方面,肠道屏障功能障碍导致肠道吸收效率改变,影响能量的摄入和消耗。肠道通透性增加可能使更多的能量分子进入血液,导致能量代谢紊乱[22]。

肠道屏障功能障碍常伴随肠道微生物群的失调,有益菌减少,有害菌增多。肠道微生物群的失调也被认为是 NAFLD 的重要病理特征。高脂饮食引起的菌群组成改变增加了肠道通透性,进而导致肝脏炎症和纤维化[23]。通过 16S rDNA 技术分析,发现 NAFLD 患者的肠道菌群组成发生显著变化,特定菌群如 *Romboutsia* 和 *Faecalibacterium* 的丰度变化与 NAFLD 的发生密切相关[3]。肠道菌群失衡导致肠道通透性增加,使得肠道中的细菌产物(如脂多糖)进入肝脏,激活肝脏中的免疫细胞,释放大量炎症因子(如

肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等),进一步加剧脂肪肝的炎症和纤维化[24]。肠道微生物群的代谢产物,如短链脂肪酸(SCFAs),在调节肝脏脂质代谢中发挥重要作用。丁酸钠作为一种 SCFA,通过激活 LKB1-AMPK-Insig 信号通路,抑制肝脏脂质生成,从而减轻 NAFLD 的症状[25]。NAFLD 的治疗中,调节肠道微生物群被视为一种潜在的策略。益生菌和益生元的使用可以改善肠道菌群的平衡,增强肠道屏障功能,减少肝脏的炎症反应[13]。中医药也通过调节肠道微生态来改善 NAFLD,化滞柔肝颗粒等中药通过影响肠道菌群的组成和功能,显示出治疗 NAFLD 的潜力[26]。粪菌移植作为一种新兴的治疗手段,通过重建健康的肠道微生物群,也已在慢性肝病的治疗中展现出积极的效果[8]。

3.2. 非酒精性脂肪肝病的早期诊断策略

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的早期诊断策略在近年来的研究中取得了显著进展。肠道屏障功能障碍与 NAFLD 的发生密切相关,肠道通透性增加和细菌脂多糖(LPS)水平升高是重要的病理特征[3]。在患有简单脂肪肝的儿童患者中,血浆内毒素浓度增加,这表明在疾病的早期阶段已经存在一定程度的肠道通透性增加[27]。通过检测血清中 LPS 水平,可以在 NAFLD 的早期阶段识别出肝脏炎症的存在,这为早期诊断提供了可能性。D-乳酸和二胺氧化酶(DAO)作为肠道通透性生物标志物,其在 NAFLD 患者中的水平显著升高,反映了肠道屏障的受损情况[16]。最近的一项荟萃分析包括了研究儿童和成人 NAFLD 患者通透性增加的研究,提示小肠通透性随着肝脂肪变性的程度而增加,而与肝炎、气球样变或纤维化无关联[28]。

在代谢组学的应用中,广泛靶向代谢组学技术通过高灵敏度的代谢物分析,揭示了 NAFLD 患者体内代谢紊乱的特征[29]。这种技术能够同时监测多种代谢物,为 NAFLD 的早期诊断提供了新的视角。研究表明,NAFLD 患者的胆汁酸谱发生显著变化,尤其是初级胆汁酸的增加与 NAFLD 的组织学特征相关[30]。Lake 等人研究表明,支链氨基酸与非酒精性脂肪性肝炎(NASH)相关,但在脂肪肝中不相关,且在晚期纤维化阶段水平下降[31]。Sinha 等人的研究表明,呼气代谢组学在非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的诊断中具有显著的应用潜力。研究发现,NAFLD 肝硬化患者的呼气中丙酮、二甲基硫、d-柠檬烯、苯乙酮和 α -蒎品烯等挥发性有机化合物(VOCs)水平显著高于健康受试者。其中,d-柠檬烯对 NAFLD 肝硬化具有最强的鉴别能力,其 AUROC 值达到 0.91,显示出极高的诊断准确性。此外,呼气中的丙酮和 d-柠檬烯浓度还可以有效区分 NAFLD 非肝硬化和 NAFLD 肝硬化患者,丙酮的 AUROC 值为 0.88,灵敏度为 90%,特异性为 70% [32]。Lee 等人的研究通过对 63 名 NAFLD 患者进行依折麦布和他汀类药物联合治疗或他汀类药物单药治疗,发现依折麦布联合治疗组中黄嘌呤水平的下降与肝脂肪减少相关,而胆碱水平的增加与肝硬度减少相关。其代谢物变化的模型在预测治疗反应方面显示出良好的性能,AUC 值大于 0.75 [33]。这些代谢物的变化不仅为 NAFLD 的早期诊断提供了潜在的生物标志物,也为理解其病理机制提供了新的线索。

肠道微生物群的失调在 NAFLD 的发病中扮演了重要角色。研究发现,肠道微生物群的组成变化与 NAFLD 的严重程度相关,尤其是在肥胖和胰岛素抵抗的背景下[34]。研究发现,NAFLD 患者的肠道菌群多样性显著降低,特定菌群如厚壁菌门和变形菌门的比例发生变化,这些变化与肝脏的炎症和脂肪变性密切相关[7]。Lee 等人的研究通过建立 37 种肠道细菌群落的随机森林分类器模型,成功发展出一种能精确识别脂肪肝肝纤维化各阶段的创新方法[35]。Lesley Hoyles 等人的研究通过结合粪便宏基因组测序和分子表型组学(包括肝脏转录组和血浆及尿液代谢组),揭示了肠道微生物组与宿主表型之间的分子网络,并发现这些分子表型组学特征在脂肪肝的早期预警和预测中具有较高的诊断能力,其 AUC 值为 72.73% [36]。通过分析肠道微生物群的变化,可以为 NAFLD 的早期诊断提供重要的参考信息。尽管目前尚无针对 NAFLD 的肠道微生物群分析或调节方法被广泛应用于临床,但其作为诊断工具的潜力正在

被逐步挖掘。

NAFLD 的早期诊断策略正在不断发展,涵盖了从生物标志物检测到代谢组学分析,再到肠道微生物群的研究。这些策略的结合有望在未来为 NAFLD 的早期诊断和治疗提供更为全面和有效的解决方案。

4. 讨论

在肠道屏障功能障碍与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的研究中,尽管取得了一定的进展,但仍存在诸多局限性。研究设计方面,许多研究依赖于横断面研究,这种设计限制了对因果关系的推断能力。由于肠道屏障功能障碍与 NAFLD 的复杂关系,纵向研究设计可能更有助于揭示其动态变化和因果关系。然而,纵向研究通常需要更长的时间和更高的成本,这在一定程度上限制了其应用[37]。

样本选择方面,现有研究的样本量普遍较小,且多集中于特定人群,缺乏广泛的种族和地域代表性。许多研究未能充分考虑样本的多样性,如年龄、性别、生活方式等因素对研究结果的潜在影响。

在数据分析方面,肠道微生物群的复杂性和多样性对数据分析提出了挑战。现有研究多采用 16S rRNA 测序技术,但这种方法在分辨率上存在局限,难以准确识别微生物群的种属水平变化[38]。肠道微生物群与宿主代谢的相互作用复杂,现有分析方法难以全面捕捉其动态变化和功能性影响[39]。未来研究可结合多组学数据,采用更高分辨率的宏基因组测序技术,以全面解析肠道微生物群的动态变化及其与 NAFLD 的关系[40]。肠道微生物群与肝脏健康的交互作用复杂,需通过纵向研究揭示其动态变化及因果关系,以便开发更有效的干预策略[4]。

生物标志物如 LPS、D-乳酸和 DAO 在 NAFLD 诊断中显示出潜力,但其特异性和敏感性尚需大规模临床验证[16]。同时,肠道屏障功能障碍的分子机制尚未完全阐明,尤其是肠道微生物群与宿主免疫系统的相互作用机制仍需深入研究[41]。未来可结合分子病理学的理论和技术,深入探讨肠道屏障功能障碍的分子机制,为 NAFLD 的早期诊断和治疗提供新的理论基础[42]。

代谢组学技术的应用为揭示 NAFLD 的代谢紊乱提供了新的视角,未来研究可进一步利用代谢组学分析肠道微生物群的代谢产物对肝脏健康的影响[43]。呼出气代谢组学作为一种无创诊断方法,显示出在 NAFLD 早期诊断中的潜力,未来可通过优化采样和分析方法,提高其诊断准确性和应用广度[15]。

中医药在调节肠道微生态方面展现出潜力,未来可通过现代科学技术手段,揭示其在改善 NAFLD 中的具体机制和作用途径,为传统医学与现代医学的结合提供新思路[44]。干细胞技术作为再生医学的重要组成部分,未来可探索其在修复肠道屏障功能障碍中的应用,为 NAFLD 的治疗提供新的可能性[45]。

现有研究在设计、样本选择和分析等方面的局限性限制了对肠道屏障功能障碍与 NAFLD 关系的全面理解。未来研究需在这些方面进行改进,以推动该领域的发展[2] [6] [14]。

参考文献

- [1] Albillos, A., de Gottardi, A. and Rescigno, M. (2020) The Gut-Liver Axis in Liver Disease: Pathophysiological Basis for Therapy. *Journal of Hepatology*, **72**, 558-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
- [2] Chopyk, D.M. and Grakoui, A. (2020) Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology*, **159**, 849-863. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.077>
- [3] 周子含. 基于多组学技术研究非酒精性脂肪肝小鼠盲肠菌群与代谢物的变化[D]: [硕士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2020.
- [4] Ferro, D., Baratta, F., Pastori, D., Cocomello, N., Colantoni, A., Angelico, F., *et al.* (2020) New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. *Nutrients*, **12**, Article 2762. <https://doi.org/10.3390/nu12092762>
- [5] 丛硕. 凯里酸汤对非酒精性脂肪性肝病的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2021.
- [6] Kessoku, T., Kobayashi, T., Tanaka, K., Yamamoto, A., Takahashi, K., Iwaki, M., *et al.* (2021) The Role of Leaky Gut

- in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8161. <https://doi.org/10.3390/ijms22158161>
- [7] Kobayashi, T., Iwaki, M., Nakajima, A., Nogami, A. and Yoneda, M. (2022). Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11689. <https://doi.org/10.3390/ijms231911689>
- [8] 郑瑞鹏. 基于微生物组学的慢性肝病临床特点及粪菌移植延缓肝硬化大鼠疾病进程的机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [9] 冯璟. 原发性肝癌患者肠道及血液微生物的群落特征及应用初探[D]: [博士学位论文]. 太原: 山西大学, 2020.
- [10] 刘颖初. 基于 miR-34a 调控 SIRT1/PPAR α 探讨调肝祛脂方改善非酒精性脂肪肝的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [11] 许趁意. 基于助脾散精理论的“胆汁酸-FXR-肠道激素”轴调控 T2DM 血糖稳态的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [12] An, L., Wirth, U., Koch, D., Schirren, M., Drefs, M., Koliogiannis, D., *et al.* (2022) The Role of Gut-Derived Lipopolysaccharides and the Intestinal Barrier in Fatty Liver Diseases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **26**, 671-683. <https://doi.org/10.1007/s11605-021-05188-7>
- [13] 周晴中. 益生菌[M]. 北京: 北京大学出版社: 2020.
- [14] Schirone, L., Overi, D., Carpino, G., Carnevale, R., De Falco, E., Nocella, C., *et al.* (2024) Oleuropein, a Component of Extra Virgin Olive Oil, Improves Liver Steatosis and Lobular Inflammation by Lipopolysaccharides-TLR4 Axis Down-regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 5580. <https://doi.org/10.3390/ijms25115580>
- [15] 李恩有. 呼出气代谢组学与疾病的诊断[M]. 北京: 人民卫生出版社: 2022.
- [16] 费欢欢. 男性脂肪性肝病患者肠道机械屏障功能变化的研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [17] Johansson, M.E.V., Phillipson, M., Petersson, J., Velcich, A., Holm, L. and Hansson, G.C. (2008) The Inner of the Two Muc2 Mucin-Dependent Mucus Layers in Colon Is Devoid of Bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 15064-15069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803124105>
- [18] Bergheim, I., Weber, S., Vos, M., Krämer, S., Volynets, V., Kaserouni, S., *et al.* (2008) Antibiotics Protect against Fructose-Induced Hepatic Lipid Accumulation in Mice: Role of Endotoxin. *Journal of Hepatology*, **48**, 983-992. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.035>
- [19] Keita, Å.V. and Söderholm, J.D. (2010) The Intestinal Barrier and Its Regulation by Neuroimmune Factors. *Neurogastroenterology & Motility*, **22**, 718-733. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x>
- [20] Dlugosz, A., Nowak, P., D'Amato, M., Mohammadian Kermani, G., Nyström, J., Abdurahman, S., *et al.* (2015) Increased Serum Levels of Lipopolysaccharide and Anti-flagellin Antibodies in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, **27**, 1747-1754. <https://doi.org/10.1111/nmo.12670>
- [21] Kirpich, I.A., Marsano, L.S. and McClain, C.J. (2015) Gut-Liver Axis, Nutrition, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Biochemistry*, **48**, 923-930. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023>
- [22] Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M., *et al.* (2008) Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, **57**, 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- [23] Taguchi, D., Shirakami, Y., Sakai, H., Maeda, T., Miwa, T., Kubota, M., *et al.* (2024) High-Fat Diet Delays Liver Fibrosis Recovery and Promotes Hepatocarcinogenesis in Rat Liver Cirrhosis Model. *Nutrients*, **16**, Article 2506. <https://doi.org/10.3390/nu16152506>
- [24] Henao-Mejia, J., Elinav, E., Jin, C., Hao, L., Mehal, W.Z., Strowig, T., *et al.* (2012) Inflammasome-Mediated Dysbiosis Regulates Progression of NAFLD and Obesity. *Nature*, **482**, 179-185. <https://doi.org/10.1038/nature10809>
- [25] Zhao, Z., Wang, Z., Zhou, D., Han, Y., Ma, F., Hu, Z., *et al.* (2021) Sodium Butyrate Supplementation Inhibits Hepatic Steatosis by Stimulating Liver Kinase B1 and Insulin-Induced Gene. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **12**, 857-871. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.05.006>
- [26] 刘莹莹. 基于肠道菌群的化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪肝作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [27] Nier, A., Engstler, A.J., Maier, I.B. and Bergheim, I. (2017) Markers of Intestinal Permeability Are Already Altered in Early Stages of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Studies in Children. *PLOS ONE*, **12**, e0183282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183282>
- [28] De Munck, T.J.I., Xu, P., Verwijs, H.J.A., Masclee, A.A.M., Jonkers, D., Verbeek, J., *et al.* (2020) Intestinal Permeability in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver International*, **40**, 2906-

2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>
- [29] 张晓芬. 基于广泛靶向代谢组学的胆管癌和非酒精性脂肪性肝炎代谢特征研究[D]: [博士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [30] Puri, P., Daita, K., Joyce, A., Mirshahi, F., Santhekadur, P.K., Cazanave, S., *et al.* (2017) The Presence and Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated with Specific Changes in Circulating Bile Acids. *Hepatology*, **67**, 534-548. <https://doi.org/10.1002/hep.29359>
- [31] Lake, A.D., Novak, P., Shipkova, P., Aranibar, N., Robertson, D.G., Reily, M.D., Lehman-McKeeman, L.D., Vaillancourt, R.R. and Cherrington, N.J. (2015) Branched Chain Amino Acid Metabolism Profiles in Progressive Human Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Amino Acids*, **47**, 603-615.
- [32] Sinha, R., Lockman, K.A., Homer, N., Bower, E., Brinkman, P., Knobel, H., *et al.* (2018) A Study of Breath Metabolome in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **68**, S557-S558. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(18\)31372-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(18)31372-2)
- [33] Lee, K.S., Cho, Y., Kim, H., Hwang, H., Cho, J.W., Lee, Y., *et al.* (2022) Association of Metabolomic Change and Treatment Response in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*, **10**, Article 1216. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061216>
- [34] Jennison, E. and Byrne, C.D. (2021) The Role of the Gut Microbiome and Diet in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, **27**, 22-43. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0129>
- [35] Lee, G., You, H.J., Bajaj, J.S., Joo, S.K., Yu, J., Park, S., *et al.* (2020) Distinct Signatures of Gut Microbiome and Metabolites Associated with Significant Fibrosis in Non-Obese NAFLD. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4982. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5>
- [36] Hoyles, L., Fernández-Real, J., Federici, M., Serino, M., Abbott, J., Charpentier, J., *et al.* (2018) Publisher Correction: Molecular Phenomics and Metagenomics of Hepatic Steatosis in Non-Diabetic Obese Women. *Nature Medicine*, **24**, 1628-1628. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0169-5>
- [37] 樊晓明, 俞富军. 肝纤维化研究前沿[M]. 上海: 复旦大学出版社: 2015.
- [38] Poretsky, R., Rodriguez-R, L.M., Luo, C., Tsementzi, D. and Konstantinidis, K.T. (2014) Strengths and Limitations of 16S Rna Gene Amplicon Sequencing in Revealing Temporal Microbial Community Dynamics. *PLOS ONE*, **9**, e93827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093827>
- [39] 张玉琴. 帕金森病与非酒精性脂肪性肝病的关系及相关机制研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [40] Koutoukidis, D.A., Yen, S., Gomez Castro, P., Misheva, M., Jebb, S.A., Aveyard, P., *et al.* (2024) Changes in Intestinal Permeability and Gut Microbiota Following Diet-Induced Weight Loss in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis and Liver Fibrosis. *Gut Microbes*, **16**, Article ID: 2392864. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2392864>
- [41] Stevens, B.R., Goel, R., Seungbum, K., Richards, E.M., Holbert, R.C., Pepine, C.J., *et al.* (2017) Increased Human Intestinal Barrier Permeability Plasma Biomarkers Zonulin and FABP2 Correlated with Plasma LPS and Altered Gut Microbiome in Anxiety or Depression. *Gut*, **67**, 1555-1557. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314759>
- [42] 李玉林. 分子病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社: 2022.
- [43] 高金龙. 基于代谢组学研究 n-3 多不饱和脂肪酸对妊娠期糖尿病母鼠的子代成年后的影响及机制[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [44] 郭希菊, 姜鹤, 何峰峰, 陈光远, 欧阳威, 吴安山, 李林, 范俊, 谷雨, 田广兰, 郝金小, 邓兰兰, 伍桂枝, 冯存河, 杨红霞. 现代内科学[M]. 北京: 世界图书出版公司, 2020.
- [45] Yi, S., Cong, Q., Zhu, Y. and Xu, Q. (2023) Mechanisms of Action of Mesenchymal Stem Cells in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Stem Cells International*, **2023**, Article ID: 3919002. <https://doi.org/10.1155/2023/3919002>