

肠道菌群在MASLD发生发展中的作用机制及干预策略研究进展

刘漪萍¹, 苏俊平^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²沧州市人民医院内分泌代谢科, 河北 沧州

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月25日

摘要

代谢相关脂肪性肝病(MASLD)已成为全球最常见的慢性肝病之一, 其发病率呈上升趋势。近年来, 肠道菌群失衡被认为在MASLD的发生和进展中发挥重要作用, 尤其通过肠-肝轴调控肝脏脂肪代谢、免疫反应与代谢稳态。肠道菌群的改变导致肠道屏障功能受损, 内毒素如脂多糖(LPS)进入肝脏, 激活免疫反应, 进而加重肝脏的慢性低度炎症和脂肪积累。短链脂肪酸(SCFAs)的减少和胆汁酸代谢失调也是MASLD的重要机制, 二者通过调节肝脏代谢、免疫反应及胰岛素信号传导, 促进肝脏脂肪积聚。肠道菌群失衡的干预策略, 如饮食、运动、益生菌和益生元的应用, 已被提出并显示出一定的临床效果。未来的研究将进一步探讨肠道菌群与MASLD之间的因果关系及个性化干预策略, 旨在为MASLD的治疗提供新思路 and 理论依据。

关键词

代谢相关脂肪性肝病(MASLD), 肠道菌群, 肠-肝轴, 短链脂肪酸(SCFAs), 内毒素血症, 胆汁酸代谢失调, 益生菌, 益生元, 干预策略

Research Progress on the Mechanisms and Intervention Strategies of Gut Microbiota in the Development and Progression of MASLD

Yiping Liu¹, Junping Su^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Endocrinology and Metabolism, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 25, 2026

*通讯作者。

文章引用: 刘漪萍, 苏俊平. 肠道菌群在 MASLD 发生发展中的作用机制及干预策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 3190-3197. DOI: 10.12677/acm.2026.162731

Abstract

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) has become one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, with an increasing incidence in recent years. Emerging evidence indicates that gut microbiota dysbiosis plays a pivotal role in the onset and progression of MASLD, primarily through the gut-liver axis in regulating hepatic lipid metabolism, immune responses, and metabolic homeostasis. Alterations in gut microbiota may impair intestinal barrier integrity, facilitating the translocation of endotoxins such as Lipopolysaccharide (LPS) into the liver, thereby triggering immune activation and aggravating chronic low-grade inflammation and hepatic lipid accumulation. In addition, reduced Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) and disordered bile acid metabolism are key mechanisms in MASLD; both contribute to hepatic steatosis by modulating metabolic pathways, immune responses, and insulin signaling. Interventions targeting dysbiosis—including dietary modification, physical activity, and the use of probiotics and prebiotics—have been proposed and have shown potential clinical benefits. Future studies should further clarify the causal relationship between gut microbiota and MASLD and develop personalized microbiota-based interventions, providing novel insights and theoretical support for MASLD management.

Keywords

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), Gut Microbiota, Gut-Liver Axis, Short-Chain Fatty Acids (SCFAs), Endotoxemia, Bile Acid Metabolism Disorder, Probiotics, Prebiotics, Intervention Strategies

Copyright © 2026 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

随着生活方式和饮食习惯的改变,代谢相关脂肪性肝病(MASLD)已成为全球最常见的慢性肝病之一。流行病学研究表明,全球成人 MASLD 患病率约为 30%左右[1]。该疾病命名体系亦经历了从 NAFLD 到 MAFLD,再到以肝脂肪变加代谢危险因素为核心的 MASLD/SLD 框架的演进,多学会 Delphi 共识强调 MASLD 的命名更契合代谢表型异质性与分层管理需求[2]。MASLD 在早期往往没有明显症状,但如果未得到及时干预,肝脏脂肪积累加重,慢性低度炎症持续,最终可能导致肝功能衰竭及肝癌的发生。MASLD 逐渐成为全球公共卫生领域亟待解决的问题。

越来越多的研究表明,肠道菌群失衡在 MASLD 的发生和发展中起着至关重要的作用,特别是通过肠-肝轴的作用[3],肠道菌群通过肠道屏障、免疫细胞激活以及代谢产物的生成,调节肝脏脂肪代谢、免疫反应与代谢稳态。

在正常情况下,特定的有益肠道菌群通过发酵膳食纤维产生短链脂肪酸(SCFAs),为肠道上皮细胞提供能量,并促进修复,维持肠道屏障的完整性[4],防止有害物质如内毒素通过肠道进入血液循环。肠道菌群失调时,有益菌群减少,有害菌群过度增殖,导致肠道屏障受损,内毒素通过门静脉直接进入肝脏,激活免疫系统,导致肝脏的慢性低度炎症,并加重肝脏脂肪的积累与损伤。因此,肠肝轴不仅是 MASLD 发病机制的重要环节,也是潜在的干预靶点。

基于此,本文旨在系统梳理肠道菌群失调如何通过肠-肝轴影响 MASLD 的发生与发展,重点探讨

肠道菌群在 MASLD 中的作用机制, 并总结基于肠道菌群的干预策略的最新研究进展, 为 MASLD 的临床管理提供理论依据。

2. 肠道菌群在 MASLD 中的作用机制

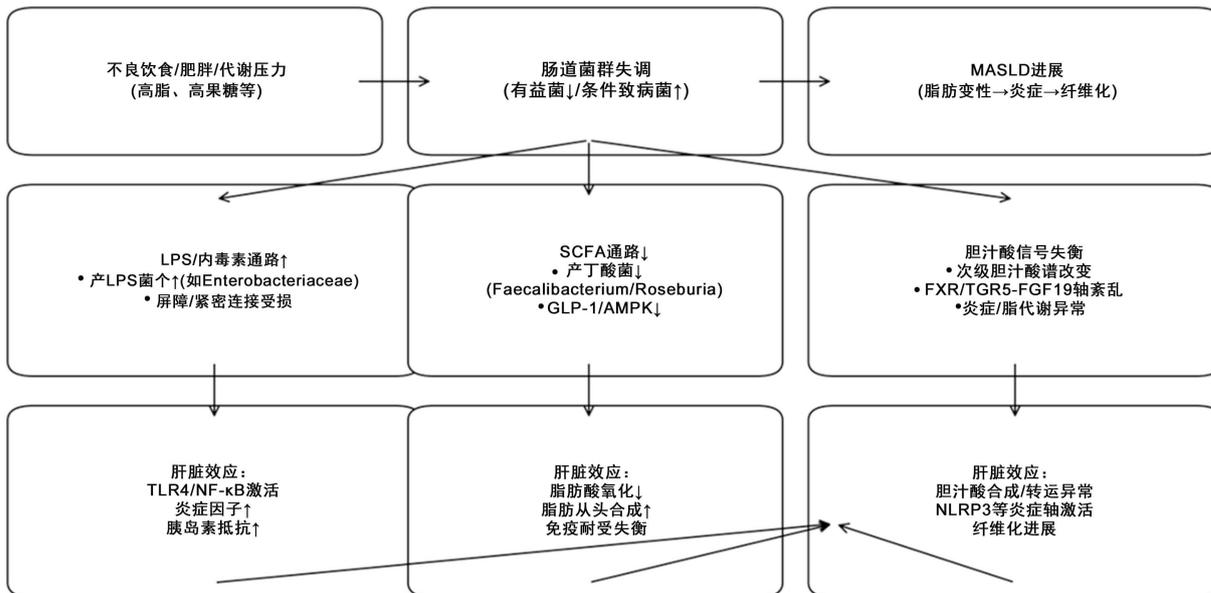


Figure 1. Schematic diagram of the “gut-liver axis” mechanisms by which gut microbiota dysbiosis influences MASLD via the LPS, SCFAs, and bile acid pathways (adapted from Refs. [9]-[11] [13]-[15] [20]-[23])

图 1. 肠道菌群失调通过 LPS、SCFAs 及胆汁酸通路影响 MASLD 的“肠 - 肝轴”机制示意图(据文献[9]-[11] [13]-[15] [20]-[23]整理)

在肠道菌群失衡的背景下, 肠 - 肝轴失调通过多重机制驱动 MASLD 的发生与进展。首先, 肠道屏障功能障碍引发代谢性内毒素血症, 脂多糖(LPS)等病原分子通过门静脉入肝, 激活免疫细胞产生炎症级联反应。其次, 短链脂肪酸(SCFAs)产量下降, 不仅削弱了肠道完整性, 还通过调节肝脏代谢通路导致脂肪酸氧化减少及从头合成增加。此外, 菌群失衡干扰了宿主的免疫稳态与胰岛素信号传导, 加剧了全身性胰岛素抵抗与肝脏脂质积聚。下文将深入剖析这些分子路径如何协同作用于 MASLD 病程(图 1)。

2.1. 肠道屏障损伤、内毒素血症与 MASLD

研究发现, MASLD 人群常呈现“有益菌减少 - 条件致病菌增多”的特征: 产短链脂肪酸(尤其丁酸)的菌群(如 *Faecalibacterium*、*Roseburia*、*Eubacterium* 等)相对减少, 而部分革兰阴性菌/变形菌门相关菌群(如 *Enterobacteriaceae* 科、*Escherichia* 属等)相对增多, 可共同抬升肠腔内 LPS 负荷[5]-[7]。

上述菌群失衡与紧密连接蛋白(如 *occludin*、*claudin*、*ZO-1*) [8]表达下调及肠黏膜免疫屏障削弱相互促进, 使 LPS 及其他微生物相关分子模式(MAMPs)更易经门静脉入肝, 形成“代谢性内毒素血症”。该过程被认为是从单纯脂肪变性向炎症型 MASLD 乃至纤维化进展的重要触发环节。

入肝的 LPS 通过与肝脏免疫细胞(如库普弗细胞、肝内巨噬细胞)表面的 TLR4/CD14 复合物结合, 迅速激活 NF- κ B 及 MAPK 信号通路。这一过程释放出大量的促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6), 不仅直接干扰肝脏的脂质稳态——即上调从头合成并抑制脂肪酸氧化, 还诱发了局部的氧化应激, 加剧肝细胞损伤 [9]。需要强调的是, 肠道来源炎症刺激并非仅由 LPS 单一介导, 细菌鞭毛蛋白、肽聚糖等成分亦可通过不同模式识别受体协同放大肝内固有免疫激活, 从而加速脂肪性肝炎表型形成[10]。

除此之外, 内毒素血症通过系统性炎症反应恶化胰岛素抵抗。LPS 诱导的信号级联会干扰胰岛素受体底物-1(IRS-1)的正常磷酸化[11], 阻断下游信号传导, 削弱胰岛素对脂代谢的调节作用, 从而陷入高胰岛素血症 - 脂肪过度沉积的恶性循环。

持续的内毒素血症是驱动肝脏病理演进的核心动力。内毒素与炎症因子协同作用, 激活长期处于静息态的肝星状细胞(HSCs) [12]。活化后的 HSCs 转化为肌成纤维细胞表型, 诱导细胞外基质(ECM)如 I 型胶原蛋白的过度沉积。这种由内毒素介导的持续性损伤反应, 不仅启动了肝纤维化进程, 更随着基质重构的加剧, 最终可能导致肝硬化乃至肝细胞癌(HCC)的发生。

2.2. 短链脂肪酸减少与 MASLD

短链脂肪酸(SCFAs)主要包括乙酸、丙酸与丁酸等代谢产物, 主要由肠道菌群对膳食纤维或抗性淀粉等不可消化碳水进行发酵产生。其中乙酸常与 *Bifidobacterium* 等相关, 丙酸与 *Bacteroides* 等相关, 而丁酸主要由丁酸产生菌(如 *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*)生成[13]-[15]。在 MASLD 患者中, 由于肠道菌群失衡, 产 SCFAs 的有益菌数量减少, 导致 SCFAs 合成显著下降[16]。SCFAs 的不足使肠道上皮细胞的能量供应不足, 紧密连接蛋白合成减少, 破坏肠道屏障完整性, 导致内毒素易位进入血液, 进一步加剧肝脏的炎症反应。

在代谢与免疫调控方面, SCFAs 可通过 FFAR2/FFAR3 (GPR43/GPR41)及 GPR109A 等受体促进 GLP-1 分泌、增强外周胰岛素敏感性[17], 并通过 AMPK 活化抑制肝脏脂肪从头合成、促进脂肪酸氧化[18]; 此外丁酸还具有组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制活性, 可在一定程度上缓解炎症反应[19]。因而, SCFAs 下降可被视为 MASLD 由代谢紊乱向炎症进展过程中的一个中心环节, 当 SCFAs 减少时, GLP-1 分泌与胰岛素敏感性改善效应减弱, 加重胰岛素抵抗并促进肝脏脂质输入与脂肪生成; 与此同时, AMPK 活性下调使脂肪生成增强而脂肪酸氧化受限, 进一步推动肝脂沉积; 并且免疫微环境更易向促炎方向偏移, 促炎细胞因子释放增加, 从而加剧肝脏炎症状态并促进疾病进展。

2.3. 胆汁酸代谢失调与 MASLD

胆汁酸代谢失调与 MASLD 密切相关, 二者相互作用形成恶性循环。胆汁酸不再仅被视为脂肪消化的消化液, 其作为关键信号分子的作用已得到公认。胆汁酸通过激活法尼醇 X 受体(FXR)及其介导的 FGF15/19 信号通路[20], 广泛调控肝脏的糖脂稳态、炎症反应及纤维化进程。肠道菌群失衡驱动胆汁酸池发生疏水性偏移[21], 导致疏水性二级胆汁酸(如脱氧胆酸, DCA)比例升高, 高疏水性胆汁酸具有细胞毒性, 能直接破坏肝细胞膜与线粒体, 诱发氧化应激[22]。

与此同时, 由于高效的 FXR 激动剂(如初级胆汁酸 CDCA)的匮乏, FXR 信号通路受到抑制, 肝脏脂肪从头合成(DNL)受抑制, 脂肪酸氧化减少, 进一步加剧肝脏脂肪积累和胰岛素抵抗。代谢失调还激活肝脏免疫反应, 疏水性胆汁酸作为内源性损伤信号触发 NLRP3 炎症小体, 释放 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎因子, 加剧肝脏炎症和损伤。持续的炎症促进肝星状细胞(HSCs)活化, 增加细胞外基质沉积, 推动肝纤维化的发生[23]。肝功能受损反过来又加剧胆汁酸的转运和排泄障碍, 形成“代谢 - 免疫 - 纤维化”恶性循环。

3. 基于肠道菌群的 MASLD 干预策略

针对 MASLD 的干预策略主要通过恢复肠道菌群平衡、改善肠道屏障功能、调节代谢途径以及减少炎症反应等手段, 以减轻肝脏脂肪积累和炎症。现有的干预措施包括生活方式的改善(如饮食与运动)、益生菌和益生元的应用, 以及靶向药物的治疗。这些策略旨在通过调节肠道菌群、修复肠道屏障、改善代

谢和免疫功能, 从而减缓或逆转 MASLD 的进展。下面本文将进一步论述这些干预策略的具体应用及其在临床研究中的最新进展。

3.1. 生活方式干预的基础作用

合理的饮食结构有助于改善肠道菌群, 调节肝脏脂肪代谢和免疫功能, 从而减轻 MASLD 的症状。特别是增加膳食纤维摄入, 促进有益菌群的生长, 增强短链脂肪酸(SCFAs)的生成, 不仅改善肠道屏障功能, 还能通过肠-肝轴调节肝脏脂肪代谢和免疫反应。低糖低脂饮食、地中海饮食及富含抗氧化物的饮食已被证明能够有效减少肝脏脂肪积累、改善胰岛素敏感性[24]。高糖饮食则会促进肝脏脂肪酸合成, 增加脂肪储存, 导致脂肪肝病理进展; 而高脂饮食则通过增加肝脏脂肪积累和引发炎症反应, 进一步加剧 MASLD。因此, 控制糖分与脂肪摄入、提高膳食纤维的摄入, 是管理 MASLD 的重要手段。

运动干预在 MASLD 防治中也起着关键作用。规律的有氧运动, 如跑步和游泳, 通过增加脂肪酸氧化、提高代谢率, 有助于减少肝脏脂肪积累, 改善胰岛素敏感性, 从而减轻肝脏负担。抗阻训练则通过提高肌肉质量, 提高基础代谢率, 进一步促进脂肪消耗[25]。因此, 结合适当的饮食和运动干预, 可以显著改善 MASLD 患者的肝脏脂肪代谢。

3.2. 益生元与益生菌的应用

益生元和益生菌作为改善肠道菌群的干预手段, 逐渐受到 MASLD 治疗的重视。益生元通过为肠道益生菌提供营养, 促进其生长和繁殖, 常见的益生元如膳食纤维和低聚糖(如菊粉、果寡糖), 能增加短链脂肪酸(SCFAs)生成, 改善肠道屏障并调节免疫反应, 减轻肝脏脂肪积累[26]。益生菌通过补充活菌, 恢复肠道微生态平衡, 增强肠道屏障功能, 抑制有害菌生长, 减轻肝脏炎症和脂肪沉积[27]。合生元则通过益生元与益生菌的协同作用, 促进益生菌定植和 SCFAs 生成, 改善肠道功能及肝脏代谢, 表现出较好的临床效果, 尤其在改善肠道屏障和调节免疫反应方面具有优势[28]。

在证据层级上, 益生元/益生菌/合生元干预 MASLD 的研究目前以随机对照试验(RCT)为主, 但样本量普遍偏小、终点多为肝酶、影像学肝脂含量或炎症指标等替代终点, 且菌株组成、剂量与疗程差异显著, 导致研究间异质性较大。例如, Wong 等的概念验证研究显示益生菌补充在一定程度上可改善肝脏脂肪含量与转氨酶水平[27]; 而更大样本、较长随访的合生元试验中, 亦有研究提示其对肝脂或纤维化替代指标的改善幅度有限[29]。

3.3. 粪菌移植: 新兴的微生态干预策略

粪菌移植(FMT)作为一种新兴治疗方法, 近年来在 MASLD 的研究中逐渐获得关注。通过将健康供体的肠道菌群转移到 MASLD 患者体内, FMT 可以恢复肠道微生态平衡, 改善肝脏脂肪代谢, 减轻炎症反应, 促进肝脏功能恢复。在小鼠模型中, FMT 已被证明能够改善脂肪肝的病理表现, 恢复肠道菌群多样性, 并减少肝脏脂肪沉积。初步临床研究表明, FMT 在改善肝酶水平、减轻肝脏脂肪积累及改善肠道功能方面具有一定疗效[30]。

此外, FMT 与益生菌类干预共同面临“定植抵抗(colonization resistance)”及“植入不稳(engraftment instability)”这一关键瓶颈: 受体原有菌群对生态位的占据以及黏膜免疫微环境, 可限制外源菌株的长期定植与功能表达, 进而导致疗效个体差异显著、持续时间不一。这可能部分解释了为何部分研究中菌群组成可在短期内发生改变, 但临床终点改善并不一致[31]-[32]。同时, 为便于比较不同干预的研究设计与主要结局, 现将代表性实验与临床研究汇总见表 1。

基于上述挑战, 未来 FMT 研究需重点解决: 供体筛选与分层(donor-recipient 匹配)、给药途径与剂量

频次、是否需要预处理(如抗生素/清肠)以降低定植阻力, 以及长期安全性监测(感染风险、代谢表型转移等)。同时, 采用菌群与代谢物的多组学随访以量化“植入/定植”程度, 将有助于解释疗效异质性并提升可重复性。

Table 1. Overview of representative clinical trials of probiotics, prebiotics, synbiotics, or Fecal Microbiota Transplantation (FMT) for MASLD

表 1. 不同益生菌/益生元/合生元或 FMT 干预 MASLD 的代表性临床试验概览

干预类型	研究(年份)	设计/样本/随访	干预方案 (菌株/剂量/疗程)	主要终点与结论要点
益生菌	Wong 等 (2013) [27]	RCT; 组织学证实 NASH; n = 20; 6 个月	复合益生菌 (Lactobacillus + Bifidobacterium 等; Lepicol); 6 个月	主要终点: ¹ H-MRS 肝内甘油三酯 (IHTG/肝脂)、肝酶等; 结论: 肝脂下降、转氨酶(以 AST 为代 表)改善趋势; 样本量小
益生元	Chong 等(2020) [33]	随机、双盲、安慰 剂对照; NAFLD; 随访较长	以益生元(如菊粉/ inulin)为核心的干预 方案(部分研究伴随体 重管理策略)	主要终点多为 ALT/AST、 代谢指标等替代终点; 结论: 提示一定代谢/肝酶改善, 但研究设计差异较大
合生元	Malaguarnera 等(2012) [34]	RCT; NASH; n = 66; 24 周	Bifidobacterium longum + FOS, 联合 生活方式干预; 24 周	主要终点: 肝酶、炎症指标 (CRP/TNF- α)、HOMA-IR、内毒素 及组织学活动度; 结论: 部分代谢 /炎症与组织学指标改善更明显
合生元	Scorletti 等 (2020) [29]	双盲 RCT; NAFLD; n = 104; 10~14 个月	FOS (4 g bid) + BB-12 ($\geq 10^{10}$ CFU/d); 约 1 年	主要终点: MRS 肝脂、纤维化替 代指标(ELF/NFS/VCTE 等); 结 论: 可改变粪菌群, 但对肝脂/纤 维化替代终点改善有限; 肝脂改善 更依赖体重下降
FMT	Craven 等 (2020) [30]	随机对照; NAFLD; n = 21; 随访至 6 个月	异体 FMT vs 自体 FMT (内镜至远端十 二指肠递送)	主要终点: MRI-PDFF 肝脂、 HOMA-IR、肠通透性; 结论: 肝脂/胰岛素抵抗终点改善不一 致, 但在部分基线屏障受损者通透 性可改善
FMT	Xue 等(2022) [35]	随机对照; NAFLD; 短期随访 (约 1 个月)	供体 FMT (结肠镜 + 灌肠方案)对比口服益 生菌; 均配合生活方 式建议	主要终点多为影像/短期替代终点 及菌群重塑; 结论: 短期可见菌群 改变与部分结局改善, 但随访短、 可持续性个体差异需验证

注: MASLD/NAFLD 临床试验终点多为替代终点。IHTG: 肝内甘油三酯; MRS: 磁共振波谱; MRI-PDFF: MRI 质子密度脂肪分数; ELF: 增强肝纤维化评分; NFS: NAFLD 纤维化评分; VCTE: 瞬时弹性成像(肝硬度)。

4. 总结与展望

MASLD 的发生与肠道菌群失衡、内毒素血症、脂肪代谢紊乱等密切相关。肠道菌群通过调节肠道屏障、脂肪酸代谢和免疫反应, 影响 MASLD 的进展。未来的研究应深入探讨肠道菌群与 MASLD 的因果关系, 发展个性化的干预策略。随着精准医学和新型治疗方法的发展, 肠道菌群调节有望成为 MASLD 治疗的重要方向, 为临床提供新的治疗突破。

参考文献

- [1] Nature Publishing Group (2024) Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in Adults. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 5321.
- [2] Rinella, M.E., Lazarus, J.V., Ratziu, V., Francque, S.M., Sanyal, A.J., Kanwal, F., *et al.* (2024) A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Annals of Hepatology*, **29**, Article ID: 101133. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101133>
- [3] Zhou, D., Pan, Q., Shen, F., Cao, H., Ding, W., Chen, Y., *et al.* (2017) Total Fecal Microbiota Transplantation Alleviates High-Fat Diet-Induced Steatohepatitis in Mice via Beneficial Regulation of Gut Microbiota. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1529. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01751-y>
- [4] Peng, L., Li, Z., Green, R.S., Holzmanr, I.R. and Lin, J. (2009) Butyrate Enhances the Intestinal Barrier by Facilitating Tight Junction Assembly via Activation of Amp-Activated Protein Kinase in CaCo-2 Cell Monolayers. *The Journal of Nutrition*, **139**, 1619-1625. <https://doi.org/10.3945/jn.109.104638>
- [5] Iino, C., Endo, T., Mikami, K., Hasegawa, T., Kimura, M., Sawada, N., *et al.* (2019) Significant Decrease in Faecalibacterium among Gut Microbiota in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Large BMI- and Sex-Matched Population Study. *Hepatology International*, **13**, 748-756. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09987-8>
- [6] Yang, C., Wu, J., Yang, L., Hu, Q., Li, L., Yang, Y., *et al.* (2024) Altered Gut Microbial Profile Accompanied by Abnormal Short Chain Fatty Acid Metabolism Exacerbates Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 22385. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72909-8>
- [7] Shen, B., Gu, T., Shen, Z., Zhou, C., Guo, Y., Wang, J., *et al.* (2023) Escherichia Coli Promotes Endothelial to Mesenchymal Transformation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells and Exacerbates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Its Flagellin. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 857-879. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.08.001>
- [8] Dai, X., Lv, Z.S., Wang, B.M. and Zhou, L. (2014) Expression of Intestinal Tight Junction Proteins in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **61**, 136-140.
- [9] Hamesch, K., Borkham-Kamphorst, E., Strnad, P. and Weiskirchen, R. (2015) Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Liver Injury in Mice. *Laboratory Animals*, **49**, 37-46. <https://doi.org/10.1177/0023677215570087>
- [10] Chen, L., Zhang, L., Hua, H., Liu, L., Mao, Y. and Wang, R. (2024) Interactions between Toll-Like Receptors Signaling Pathway and Gut Microbiota in Host Homeostasis. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1356. <https://doi.org/10.1002/iid3.1356>
- [11] Miura, K., Seki, E., Ohnishi, H. and Brenner, D.A. (2010) Role of Toll-Like Receptors and Their Downstream Molecules in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Research and Practice*, **2010**, Article ID: 362847. <https://doi.org/10.1155/2010/362847>
- [12] Soares, J., Pimentel-Nunes, P., Afonso, L., Rolanda, C., Lopes, P., Roncon-Albuquerque, R., *et al.* (2012) Increased Hepatic Expression of TLR2 and TLR4 in the Hepatic Inflammation-Fibrosis-Carcinoma Sequence. *Innate Immunity*, **18**, 700-708. <https://doi.org/10.1177/1753425912436762>
- [13] Fusco, W., Lorenzo, M.B., Cintoni, M., Porcari, S., Rinninella, E., Kaitsas, F., *et al.* (2023) Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*, **15**, Article 2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>
- [14] Nogal, A., Valdes, A.M. and Menni, C. (2021) The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between Gut Microbiota and Diet in Cardio-Metabolic Health. *Gut Microbes*, **13**, Article ID: 1897212. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>
- [15] Wang, X., Cai, Z., Wang, Q., Wu, C., Sun, Y., Wang, Z., *et al.* (2024) Bacteroides Methylmalonyl-Coa Mutase Produces Propionate That Promotes Intestinal Goblet Cell Differentiation and Homeostasis. *Cell Host & Microbe*, **32**, 63-78.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.11.005>
- [16] Mouzaki, M., Comelli, E.M., Arendt, B.M., Bonengel, J., Fung, S.K., Fischer, S.E., *et al.* (2013) Intestinal Microbiota in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **58**, 120-127. <https://doi.org/10.1002/hep.26319>
- [17] Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y.S., Parker, H.E., Habib, A.M., Diakogiannaki, E., *et al.* (2012) Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*, **61**, 364-371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- [18] 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>
- [19] Chang, P.V., Hao, L., Offermanns, S. and Medzhitov, R. (2014) The Microbial Metabolite Butyrate Regulates Intestinal Macrophage Function via Histone Deacetylase Inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 12328-12333. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316038111>

- States of America*, **111**, 2247-2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
- [20] Kir, S., Beddow, S.A., Samuel, V.T., Miller, P., Previs, S.F., Suino-Powell, K., *et al.* (2011) FGF19 as a Postprandial, Insulin-Independent Activator of Hepatic Protein and Glycogen Synthesis. *Science*, **331**, 1621-1624. <https://doi.org/10.1126/science.1198363>
- [21] Jiao, N., Baker, S.S., Chapa-Rodriguez, A., Liu, W., Nugent, C.A., Tsompana, M., *et al.* (2017) Suppressed Hepatic Bile Acid Signalling Despite Elevated Production of Primary and Secondary Bile Acids in NAFLD. *Gut*, **67**, 1881-1891. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314307>
- [22] Perez, M.J. and Briz, O. (2009) Bile-Acid-Induced Cell Injury and Protection. *World Journal of Gastroenterology*, **15**, 1677-1689. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1677>
- [23] Feng, S., Xie, X., Li, J., Xu, X., Chen, C., Zou, G., *et al.* (2024) Bile Acids Induce Liver Fibrosis through the NLRP3 Inflammasome Pathway and the Mechanism of FXR Inhibition of NLRP3 Activation. *Hepatology International*, **18**, 1040-1052. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10610-0>
- [24] Yaskolka Meir, A., Rinott, E., Tsaban, G., Zelicha, H., Kaplan, A., Rosen, P., *et al.* (2021) Effect of Green-Mediterranean Diet on Intrahepatic Fat: The DIRECT PLUS Randomised Controlled Trial. *Gut*, **70**, 2085-2095. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323106>
- [25] Willis, L.H., Slentz, C.A., Bateman, L.A., Shields, A.T., Piner, L.W., Bales, C.W., *et al.* (2012) Effects of Aerobic and/or Resistance Training on Body Mass and Fat Mass in Overweight or Obese Adults. *Journal of Applied Physiology*, **113**, 1831-1837. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01370.2011>
- [26] Dewulf, E.M., Cani, P.D., Claus, S.P., Fuentes, S., Puylaert, P.G., Neyrinck, A.M., *et al.* (2012) Insight into the Prebiotic Concept: Lessons from an Exploratory, Double Blind Intervention Study with Inulin-Type Fructans in Obese Women. *Gut*, **62**, 1112-1121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304>
- [27] Wong, V.W., Wong, G.L., Chim, A.M., Chu, W.C., Yeung, D.K., Li, K.C., *et al.* (2013) Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Probiotics. a Proof-Of-Concept Study. *Annals of Hepatology*, **12**, 256-262. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31364-x](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31364-x)
- [28] Musazadeh, V., Assadian, K., Rajabi, F., Faghfour, A.H., Soleymani, Y., Kavyani, Z., *et al.* (2024) The Effect of Synbiotics on Liver Enzymes, Obesity Indices, Blood Pressure, Lipid Profile, and Inflammation in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacological Research*, **208**, Article ID: 107398. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107398>
- [29] Scorletti, E., Afolabi, P.R., Miles, E.A., Smith, D.E., Almeahadi, A., Alshathry, A., *et al.* (2020) Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, but Not Liver Fat or Fibrosis, in a Randomized Trial of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1597-1610.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.031>
- [30] Craven, L., Rahman, A., Nair Parvathy, S., Beaton, M., Silverman, J., Qumosani, K., *et al.* (2020) Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *American Journal of Gastroenterology*, **115**, 1055-1065. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000661>
- [31] Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashardes, S., *et al.* (2018) Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*, **174**, 1388-1405.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
- [32] Maldonado-Gómez, M.X., Martínez, I., Bottacini, F., O'Callaghan, A., Ventura, M., van Sinderen, D., *et al.* (2016) Stable Engraftment of *Bifidobacterium Longum* AH1206 in the Human Gut Depends on Individualized Features of the Resident Microbiome. *Cell Host & Microbe*, **20**, 515-526. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.09.001>
- [33] Chong, C.Y.L., Orr, D., Plank, L.D., Vatanen, T., O'Sullivan, J.M. and Murphy, R. (2020) Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Inulin with Metronidazole in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*, **12**, Article 937. <https://doi.org/10.3390/nu12040937>
- [34] Malaguarnera, M., Vacante, M., Antic, T., Giordano, M., Chisari, G., Acquaviva, R., *et al.* (2011) *Bifidobacterium Longum* with Fructo-Oligosaccharides in Patients with Non Alcoholic Steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **57**, 545-553. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4>
- [35] Xue, L., Deng, Z., Luo, W., He, X. and Chen, Y. (2022) Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 759306. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.759306>