

基于“肠 - 肝”轴学说探讨肠道菌群在代谢性疾病中的作用

蒋晓玉¹, 赵媛媛², 李 飞^{1*}, 刘鄂湖^{1,2*}

¹中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京

²南京中医药大学药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2024年4月4日; 录用日期: 2024年5月3日; 发布日期: 2024年5月10日

摘 要

代谢性疾病包括高脂血症、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病和动脉粥样硬化等疾病, 因高发病率和慢性可持续性已成为人类主要的健康问题。代谢性疾病的发生、发展与胰岛素功能受损、糖脂代谢异常、炎症因子过度表达、肠屏障功能紊乱等显著相关, 是由全身代谢失调和多种相互关联的过程共同作用的结果。肠道菌群在上述病理机制中发挥着举足轻重的作用, 因此基于“肠 - 肝”轴学说综述肠道菌群在代谢性疾病中的相关作用, 为代谢性疾病的诊断、发病机制和治疗带来开启新的篇章。肠道菌群是肠道微生态系统中密不可分的一部分, 参与宿主新陈代谢、维持肠道稳态及免疫调节等诸多生理过程。肝脏和肠道主要通过胆道、门静脉系统紧密联系在一起, 两者在免疫、代谢、宿主防御等方面相互联系、相互协作。本文对肠道菌群及其代谢产物与代谢性疾病之间密切且复杂的联系, 以及肠道菌群失调对代谢性疾病的影响进行概述, 从而探讨肠道菌群与代谢性疾病发生、发展的相关机制。此外, 也对肠道菌群通过“肠 - 肝”轴改善代谢性疾病的最新研究进展进行综述, 为代谢性疾病的预防和临床诊疗提供参考。

关键词

肠道菌群, 代谢性疾病, 代谢产物, “肠 - 肝”轴

Exploring the Role of Gut Microbiota in Metabolic Diseases Based on the Gut-Liver Axis

Xiaoyu Jiang¹, Yuanyuan Zhao², Fei Li^{1*}, E'hu Liu^{1,2*}

¹State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

²College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

*通讯作者。

文章引用: 蒋晓玉, 赵媛媛, 李飞, 刘鄂湖. 基于“肠-肝”轴学说探讨肠道菌群在代谢性疾病中的作用[J]. 药物资讯, 2024, 13(3): 149-161. DOI: 10.12677/pi.2024.133019

Abstract

Metabolic diseases, such as hyperlipidemia, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, and atherosclerosis, have emerged as significant health concerns in humans due to their high prevalence and chronic nature. The occurrence and progression of metabolic diseases are attributed to systemic metabolic imbalance and the interplay of various interconnected processes, notably linked to impaired insulin function, abnormal glucose, and lipid metabolism, excessive expression of inflammatory factors, and disruption of intestinal barrier function. The gut microbiota (GM) plays a pivotal role in these pathological mechanisms. Therefore, investigating the relevance of gut microbiota in metabolic diseases based on the “gut-liver” axis theory can offer novel perspectives for comprehending the pathogenesis as well as diagnosing and treating metabolic diseases. GM constitutes an essential component of the intestinal microbial ecosystem that actively participates in regulating host metabolism, maintaining intestinal homeostasis, and modulating immune responses, among other physiological functions. The liver and intestines are closely interconnected through bile ducts and portal vein systems; they interact synergistically with each other concerning immunity regulation, metabolism, and host defense mechanisms. This article provides an overview of the intricate interactions between GM and its metabolites with respect to metabolic diseases while discussing the effect of GM dysbiosis on metabolic diseases. Additionally, this review also encompasses the latest advancements in research on the modulation of metabolic diseases through the “gut-liver” axis by GM, thereby offering valuable insights for clinical diagnosis and management of metabolic disorders.

Keywords

Gut Microbiota, Metabolic Disease, Metabolite, Gut-Liver Axis

Copyright © 2024 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

代谢性疾病(包括 T2M、动脉粥样硬化、高脂血症等)的患病率在过去几十年中急剧增加,高发病率和死亡率给人类社会带来了沉重负担[1]。肠道菌群参与食物的消化转化、热量摄入和宿主的免疫反应,维持机体的代谢稳态等生理过程。肠道菌群及其代谢产物通过影响机体免疫和炎症反应、脂质代谢与胰岛素水平从而调控代谢紊乱。肝和肠通过胆道、门静脉和全身介质广泛交流。一方面肝脏产生的胆汁酸等物质主要影响肠道微生物群组成和肠道屏障完整性,另一方面来自肠道的三甲胺 N-氧化物,游离脂肪酸等代谢物因子可通过调节肝脏中胆汁酸合成、葡萄糖和脂质代谢等途径影响肝脏的生理状态[2]。肠道微生物群被认为是一种新型的内分泌器官,与“肠-肝”轴之间存在紧密的关联,两者都参与体内许多病理生理过程。近年来,约有 900 篇文献研究证明肠道菌群在肠-肝轴中发挥着重要作用,分泌生物活性物质、代谢产物等方式与肠-肝轴进行交互作用,对于维持机体的正常具有不可或缺的作用[3]。因此,本文基于肠-肝轴,对肠道菌群及肠道菌群的內源性代谢产物改善代谢性疾病的作用机制展开综述。

2. 肠道菌群与代谢性疾病密切相关

肠道菌群及其代谢产物对全身代谢稳态有显著影响,健康的肠道菌群维持宿主的整体健康,而肠道菌群的紊乱会导致更严重的代谢状况。肠道某些细菌种类能够利用不易被消化的碳水化合物进行代谢,产生关键的代谢物,例如三甲胺(Trimethylamine, TMA)和短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)等,这些代谢物在预防和治疗代谢性疾病方面发挥重要作用。近年来研究表明,糖尿病、动脉粥样硬化、非酒精脂肪肝、高脂血症及肥胖患者和动物模型肠道中代谢短链脂肪酸、胆汁酸的有益菌明显减少,而影响脂多糖、炎症因子等分泌的有害菌丰度升高,同时肠道菌群的多样性也发生显著改变(见图 1)。

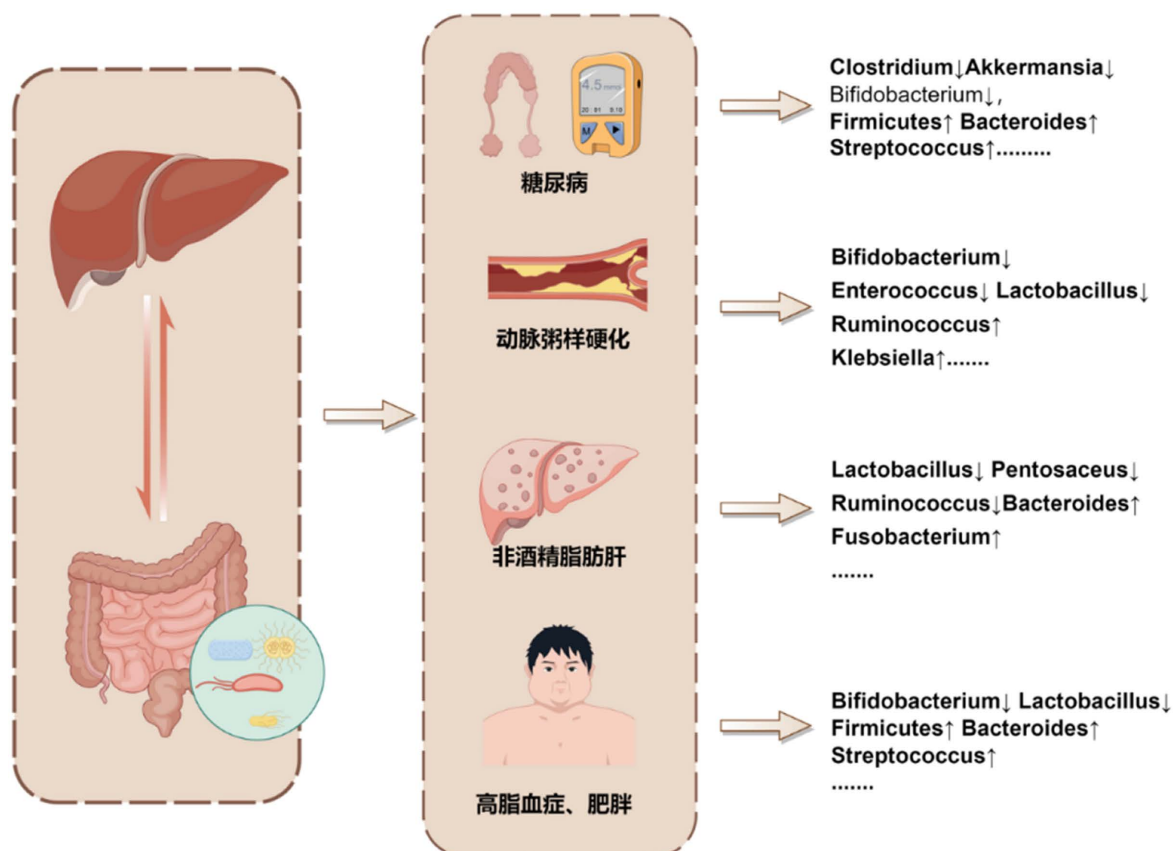


Figure 1. The metabolic diseases were accompanied by changes in the structure of gut microbiota

图 1. 代谢性疾病的发生发展伴随着肠道菌群结构的变化

2.1. 高脂血症与肥胖

经过广泛的研究,发现肠道内的微生物群落结构的变化与高脂血症和肥胖之间存在紧密的关联。研究表明,肥胖和高脂血症患者肠道中,厚壁菌门/拟杆菌门比例明显增加,拟杆菌、丁酸粪杆菌和双歧杆菌等数量均会减少,从而影响肠道菌群代谢产物的产生,最终通过调节能量收集、脂肪储存和食欲来影响宿主代谢。在肠道中,某些特定的细菌具备将胆固醇转化为类胆固醇的能力,这种转化过程有助于促进血清中胆固醇和甘油三酯的代谢。并且肠道内益生菌可通过调控短链脂肪酸、胆汁酸(Bile acids, BAs)、三甲胺等物质的产生和分布影响机体脂质的吸收和清除,改善炎症状态,有效地降低血脂水平并发挥抗炎作用[4] [5] [6] [7]。2016年 Moreno-Indias I 等进行的一项随机对照试验表明,与健康人群粪便中菌群相比,以高脂血症为特征的代谢综合征患者的粪便中双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、

普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)和罗斯氏菌属(*Roseburia*)等潜在的益生菌丰度较低。相反,那些能够产生脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)的细菌,如大肠埃希菌(*Escherichia coli*)和阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)的丰度却较高[8]。2018年Ma等人研究发现高脂血症大鼠的肠道菌群存在明显变化:肠道中能够产生LPS的细菌(*Bilophila*, *Sutterella*和*Oscillibacter*)明显增多。另外还有一些破坏肠上皮粘膜的菌群(如*Bilophila*和*A. Muciniphila*)也显著增加[9]。在探索人体肥胖与肠道微生物的关系方面,Jeffrey Gordon教授做了开创性且全面的工作,他们的一系列研究结果均指出肠道菌群结构的紊乱可诱导肥胖的发生[10][11][12]。宁光院士团队联合华大基因在2017年进行的一项临床研究更进一步揭示肠道菌群与肥胖之间的密切联系。肥胖患者肠道菌群多样性较健康人群明显降低[13]。在肥胖患者肠道菌群中厚壁菌门(Firmicutes)与拟杆菌门(Bacteroidetes)的比值明显增加,与此同时,诸如双歧杆菌属(*Bifidobacterium*),乳杆菌属(*Lactobacillus*)等这样的典型益生菌丰度会显著降低。

2.2. 2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)

随着多组学技术的发展,越来越多的研究从全新角度——肠道菌群及代谢产物——深入探讨了T2DM病理病因机制,虽然结果各异,但是都表明T2DM与肠道菌群结构紊乱显著相关。2010年Larsen等首次证实T2DM患者的肠道菌群与健康人群存在显著差异,其中厚壁菌门(Firmicutes)和梭菌纲(Clostridia)的丰度明显低于健康人群,并且厚壁菌门/拟杆菌门的比值及 β 变形杆菌(*Betaproteobacteria*)与血糖浓度呈显著正相关[14]。另外,在糖尿病前期患者中,梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)和嗜粘蛋白阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)的丰度较健康人低[15]。肠道菌群紊乱是T2DM发生发展的重要因素。最近研究证实,消瘦型2型糖尿病(T2DM)患者肠道中阿克曼氏菌(*A. Muciniphila*)丰度较健康人群显著降低。首先,有研究表明,糖尿病患者的肠道菌群紊乱破坏了菌群的多样性和稳定性,导致有益菌群的减少和有害菌群或条件致病菌群的相应增加。这种菌群失衡可能诱发肠道发生轻度慢性炎症,而这种炎症状态又可能加剧胰岛素抵抗现象[16]。此外,T2DM的患者肠道中SCFAs产生菌(Lachnospiraceae, Ruminococcaceae等)水平增加,胆汁酸代谢菌(*Bifidobacterium*、*A. Muciniphila*、Clostridiales、*Listeria*等)丰度降低,支链氨基酸产生菌(*Prevotella*、*E. coli*、*Streptococcus*等)水平升高,致使机体SCFAs、BAs、BCAAs和脂质代谢发生紊乱,从而影响葡萄糖和能量的吸收,同时促进脂肪的合成和储存,参与糖尿病的发生。

2.3. 动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)

AS近年来已成为世界范围内导致死亡的主要原因,AS血栓形成导致的死亡人数占全部死亡人数的52%。自2010年Koren等在动脉粥样硬化斑块中检测到来自肠道中的菌群以来[17],越来越多的研究结果证明肠道菌群及其代谢物在AS的发生发展中起着重要的作用[6]。2020年Barbara J H Verhaard等人对冠状动脉粥样硬化患者的肠道菌群结构进行了测序分析,结果表明动脉粥样硬化患者肠道中柯林斯菌属(*Collinsella*)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)、肠杆菌科(Enterobacteriaceae)和链球菌科(Streptococcaceae)的丰度较健康人群更高,而与SCFAs合成相关的菌群,例如真杆菌属(*Eubacterium*)、罗斯氏菌属(*Rothia*)和瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)的丰度显著降低[18]。美国克利夫兰医学院Stanley L.Hazen团队近年来,在基于肠道菌群探讨动脉粥样硬化疾病病理机制方面做了大量研究工作,提出菌群可通过TMA裂解酶增加肠道内TMA水平,从而增加机体氧化三甲胺(Trimethylamine, TMAO)水平,继而促进巨噬细胞中胆固醇的积累,引发动脉粥样硬化的病理机制[19][20]。当然,肠道菌群与AS的相互作用还与其它途径如SCFAs途径,以及BAs代谢途径相关[5]。2021年Liu等通过C57BL/6J和Apoe^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型更进一步证实女贞子可通过显著富集产生胆汁酸水解酶的菌属(*Lactobacillus*, *Clostridium*和*Bifidobacterium*),降低产生TMAO的菌属(*Oscillibacteria*和Lachnospiraceae)丰度,影响血清及肝脏中胆固醇水平,进而缓

解 AS 的进展[21]。冠心病血瘀症的发生发展也与肠道菌群失衡相关。例如,冠心病血瘀症大鼠肠道菌群丰富度和均匀度降低,大鼠体内有益菌乳杆菌属(*Lactobacillus*)及双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)水平急剧减少,致病菌变形菌门丰度增加[22]。

2.4. 非酒精性脂肪肝(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

NAFLD 是代谢综合征在肝脏中的一种表现形式,它与多种其他代谢性疾病之间存在着密切且复杂的关联性,这些疾病包括但不限于肥胖、T2M 和心血管疾病[23]。近年来大量的研究表明,肠道菌群与 NAFLD 的发生发展紧密联系,且以肠-肝轴为靶向的诊疗方案也变得越来越普遍。肠-肝轴是连接肠道与肝脏的双向通路,正常生理环境下,肠道粘膜屏障可以能够阻止肠腔内细菌、毒素等有害物质移至肠腔外。肠道微生物群组成或功能的紊乱会破坏肠道粘膜屏障,增加肠道对细菌及其代谢物的通透性,促进慢性炎症的发展并导致肝脏脂肪变性,进而引起肝脏炎症和损伤[24]。与健康个体相比,NAFLD 患者具有显着的肠道菌群失调,其中肠杆菌科(Enterobacteriaceae)的相对丰度增加,而瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)和乳杆菌属(*Lactobacillus*)的相对丰度降低。一项针对 NAFLD 患者和健康人群的粪便 16S rRNA 测序结果表明,NAFLD 患者体内厚壁菌门(Firmicutes)和变形杆菌门(Proteobacteria)的水平上升,而拟杆菌门(Bacteroidetes)的水平显著降低[25]。

3. 肠道菌群代谢物影响代谢性疾病的发生发展

3.1. 氧化三甲胺(TMAO)

随着美国克利夫兰医学院 Stanley L. Hazen 团队揭开机体与动脉粥样硬化疾病之间的神秘面纱,许多研究均证实肥胖、T2DM 及高脂血症等慢性代谢性疾病的发生发展与 TMAO 之间密切相关。在肠道菌群的作用下,机体摄入的或内源性的左旋肉碱、磷脂酰胆碱、甜菜碱和胆碱可被代谢生成 TMA,再经肝脏中的黄素单加氧酶-3 (FMO3)迅速氧化代谢为 TMAO [26]。值得注意的是,研究表明 TMAO 可以抑制肝脏 BAs 合成酶(Cyp7a1 和 Cyp27a1)和 BAs 转运蛋白(Oatp1, Oatp4, Mrp2 和 Ntcp)的水平,导致 BAs 相关代谢通路紊乱[27]。进一步研究发现,TMAO 可上调 VCAM-1 的表达,激活蛋白激酶 C (PKC)和 NF- κ B 的表达,促进单核细胞的粘附,加速 AS 的发展[28]。此外,Canyelles 等研究发现 TMAO 可通过刺激细胞内储存的 Ca^{2+} 释放的方式促进血小板活化,从而增加血栓形成和斑块不稳定的风险[29]。总的来说(见图 2),TMAO 通过抑制胆固醇逆向转运、阻断 BA 通路和引起血小板过度活化来加速动脉粥样硬化的发展。TMAO 在高血压进程中的作用也得到了科学解释,研究发现 TMAO 不仅可通过 PERK/ROS/CaMKII/PLC β 3 通路增强 Ang II 诱导的血管收缩,而且高浓度的 TMAO 也可引起肾传入小动脉和肠系膜动脉收缩致使血压升高[26]。此次,TMAO 会干扰肝脏对胰岛素信号的正常响应,引发脂肪组织的炎症反应,从而恶化葡萄糖耐受性受损情况,血糖水平逐渐升高,最终加重 T2DM 的病程进展。

3.2. 短链脂肪酸(SCFAs)

SCFAs 是细菌在胃肠道中发酵膳食纤维产生的主要代谢产物,在维持肠道稳态和预防治疗人类疾病中发挥作用(见图 2),其中丁酸盐、丙酸盐和醋酸盐等均与代谢性疾病密切相关[30]。研究表明,丙酸盐可以通过激活嗅觉受体 78 (Olf78)和 G 蛋白偶联受体 41 (GPR41)引发血管舒张并影响肾素的分泌从而降低血压[31]。丁酸盐及丙酸盐也可通过调节 Npc1l1 等相关肠道胆固醇转运蛋白的表达,减少肠道胆固醇的吸收,继而抑制饮食诱导的动脉粥样硬化的发生[32]。在降低 Npc1l1 的表达的同时,也可增加调节性 T (Treg)细胞和 IL-10 水平,继而降低肠道胆固醇吸收和主动脉粥样硬化病变面积[33]。同样的,SCFAs 可通过增加奇链脂肪酸(OCFAs)、减少脂质积累、诱导白色脂肪组织的褐变等不同的途径发挥抗肥胖作

用[33] [34]。此外, SCFAs 可上调肝脏中甾醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2)、低密度脂蛋白(LDL)受体和胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的基因表达, 显著降低血浆中总胆固醇浓度, 改善高脂血症[35]。

3.3. 胆汁酸(BAs)

BAs 是脂质、葡萄糖代谢和免疫稳态的关键调节剂, 主要分为原发性 BAs 和次级 BAs。原发性 BAs 胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA), 主要由结肠中的肠道菌群通过脱偶联和 7 α -脱羟基化代谢成相应的次级 BA(脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA))。BAs 的合成和代谢是胆固醇和脂质分解代谢的主要途径, 因此与多种代谢性疾病相关, 包括肥胖、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病[36]。研究发现 BAs 可通过激活肝脏 FXR-SHP(法尼醇 X 受体-小异二聚体伴侣)通路, 干扰葡萄糖调节基因 SREBP-1C 的启动子(碳水化合物反应元件, ChOREs)的方式, 抑制肝脏脂肪生成, 从而降低肝脏中甘油三酯(TG)积累, 调节脂质代谢。对于葡萄糖代谢, BAs 可激活 FXR 受体信号通路, 对磷酸酶和碳水化合物反应性元件结合蛋白(ChREBP)产生负调控作用, 从而抑制糖异生并促进糖原合成[37]。此外, 最新研究证明 BAs 通过结合和激活肠道内分泌细胞和胰腺 β 细胞中的 TGR5 的方式, 促进 cAMP 合成, 进而刺激高血糖素样肽-1 (GLP-1)分泌, 进而促进胰岛素分泌, 发挥平衡血糖的作用(见图 2) [38]。胆汁酸衍生物、TGR5 激动剂 INT-777 (6 α -乙基-23(S)-甲基-CA)在动物实验中可有效改善糖耐量, 减少动脉粥样硬化病变, 对糖尿病和动脉粥样硬化具有预防作用。

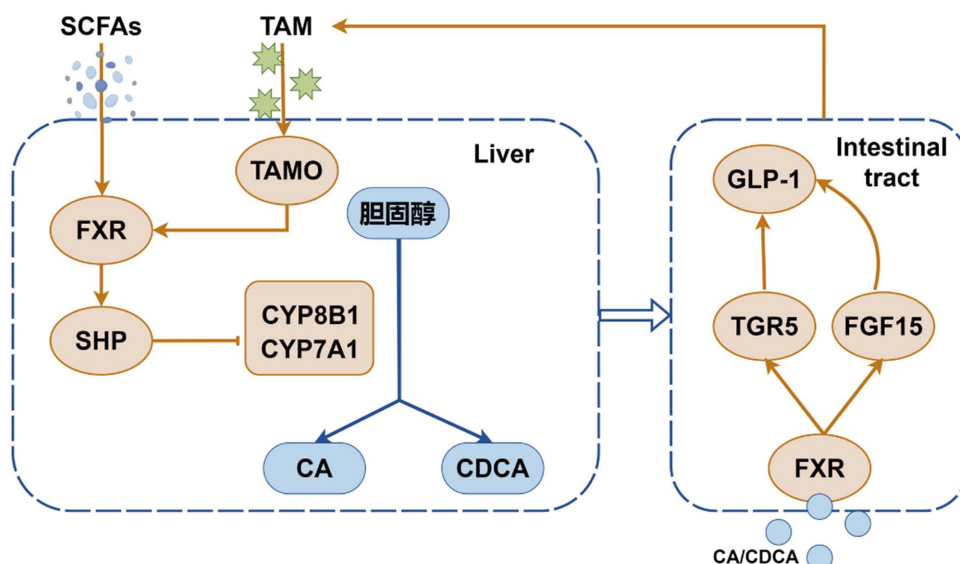


Figure 2. Metabolites of gut microbiota affect the development of metabolic diseases

图 2. 肠道菌群代谢物影响代谢性疾病的发生发展

4. 肠道菌群影响代谢性疾病的作用机制

4.1. 高脂血症及肥胖

高脂血症的特征在于大动脉内膜、肝脏中胆固醇和甘油三酯的积累增加[39] [40]。近年来研究表明可以通过调节肠道微生物群及其代谢物的方式, 影响小肠和肝脏中胆固醇的吸收和排泄, 调控血浆胆固醇浓度。2021 年 Yang 等研究证明粪肠球菌菌株-132 和副干酪乳杆菌菌株-201 可改变肠道微生物群组成和调节肝脏 CYP8B1、CYP7A1 基因的表达, 促进肝脏胆固醇代谢, 并改善大鼠高胆固醇血症[39]。Zhu 等人进一步研究发现口服粪肠杆菌 ATCC19433 可通过升高转运蛋白 ABCG5/8 的表达改善肝脏和小肠中的

胆固醇运输,继而发挥降胆固醇作用[40]。Bas 由胆固醇转化而来,是胆固醇代谢的重要一环,在维持胆固醇稳态中起着关键作用。它们的产生和有效排泄是确保体内胆固醇平衡的关键因素。BAs 通过与肠细胞中的 FXR 结合诱导成纤维细胞生长因子(FGF)的表达,而影响肝脏中的胆汁酸合成。Lee 等人研究证明 Gyejibongnyeong-hwan 可通过肠道菌群与 BA 的相互作用,抑制 FXR-FGF15 信号通路,改善西方饮食引起的高胆固醇血症[41]。此外,在调节 BAs(胆汁酸)合成的过程中,茶褐素可以抑制肠道 FXR-FGF15/19 信号通路减少肠道对胆汁酸的吸收,同时可激活肝脏 FXR-SHP 信号通路增加肝脏中 BAs 的合成与代谢,最终降低胆固醇水平。

Lactobacillus 及 *Bifidobacterium* 等益生菌产生的乳酸不仅可作为神经元细胞的底物为其提供能量,而且代谢过程产生的某种信号可延长饭后的饱腹感,进而影响肥胖进展[42] [43]。此外,2022 年 kang 等发现嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)可以通过降低厚壁菌门/拟杆菌门的比例和革兰氏阴性菌水平,维持肠道屏障的完整性而改善小鼠肥胖。肠道菌群影响高脂血症及肥胖的机制可能包括以下几个方面(见图 3): 1) 肠道菌群产生的物质如 SCFAs、LPS 和肠肽等,通过微生物-肠-肝轴等多种途径促进机体摄入更多的能量,并持续超过基础代谢和其他生命活动所需的消耗时,多余的能量被储存成脂肪进而易引起高脂血症及肥胖等代谢性疾病[44]; 2) 肠道微生物组成的变化,肠稳态失衡引起肠屏障功能受损,致使肠源性内毒素透过肠屏障,激活 Toll 样受体引发慢性炎症反应,干扰肠道稳态[45] [46]; 3) 肠道菌群可通过调控禁食诱导脂肪细胞因子,影响脂蛋白酯酶合成[47]; 4) 菌群源的 LPS 可通过调控大麻素受体的表达,影响脂肪组织中 RPJ 和 apelin 表达,引发高脂血症及肥胖。这些途径还可与其他内分泌激素相互作用,例如生长素释放肽、GLP-1 等刺激副交感神经系统,从而影响葡萄糖水平和其他代谢过程,影响代谢性疾病的发展[48]。

4.2. 2 型糖尿病

肠道菌群可将肝脏产生的初级胆汁酸代谢为次生胆汁酸,作用于胆汁酸受体(如 FXR 和 TGR5 信号转导蛋白)参与肝胆汁酸的合成和肠胆汁酸的重吸收[49]。尽管 T2DM 的发病机制尚不确定,但越来越多的研究发现 BAs 和肠道菌群参与其中。例如四妙丸显著富集的菌群可通过降低肝脏中共轭 BAs 比值,激活肝脏 FXR/SREBP-1 信号通路,从而间接抑制胰岛素抵抗和脂质累积;降低 T2DM 患者肠道中脆弱芽孢杆菌(*Bacillus fragilis*)物种的丰度,影响胆汁酸的肠肝循环,激活肠道 FXR 受体以协同的方式改善糖尿病。肠道菌群代谢物丁酸盐等 SCFAs 可通过激活肝细胞中的 Gpr3-AKT-GSK3 信号通路调控肝糖原代谢,改善糖尿病小鼠血糖水平[50]。此外,抑制肠道中 Slc10a2(回肠钠依赖性 BA 转运蛋白)的表达会降低肝脏 Srebp1c(成熟甾醇调节元件结合蛋白 1c)活性,继而抑制肝脏葡萄糖的输出,改善糖尿病小鼠血糖水平[49]。总之,肠道菌群诱发 T2DM 的具体机制尚不清楚,目前认为可能引起 T2DM 的机制主要有以下几方面(见图 3): 1) 肠道菌群失衡引起菌群组分及分泌的内毒素(脂多糖,肽聚糖等)促炎; 2) 产生/代谢胆汁酸等的菌属减少引起胰岛素分泌和肠道中调节糖脂代谢的基因(FGF15/19 等)表达异常[51]; 3) 代谢内毒素血症和肠道菌群诱导的低度全身性炎症触发胰岛素抵抗。

4.3. 动脉粥样硬化

肠道菌群可通过调控肝脏胆固醇-胆汁酸的代谢途径,影响肝脏胆固醇代谢,到达缓解脂质代谢异常和 AS 的作用[52] [53]。例如,定心方可显著富集拟杆菌科(Bacteroidaceae)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)等的丰度,调节 SCFAs 的产生,上调肝脏中 ABCA1 的蛋白表达,从而促进胆固醇外排来改善动脉粥样硬化[52]。此外,通过抑制肠道 FXR 信号转导、增强肠道 LXR α 的表达也可影响肝脏胆固醇的代谢,例如,2023 年 Sheng 等发现降低表达胆盐水解酶相关菌群的丰度,可提高肝脏 FXR/BSEP 水平,从而调节

BAs 代谢缓解动脉粥样硬化[54]。2022 年 Wu 等人发现肠道 FXR 的激活会上调鞘磷脂磷酸二酯酶 3 (SMPD3)介导的神经酰胺产生,从而全身脂质代谢的平衡。同时,FXR 抑制肝脏中 CYP7A1 介导的胆固醇分解代谢,增加血液中胆固醇的水平。肠道中生成的神经酰胺和血液中增加的胆固醇都可能加重动脉粥样硬化[55]。2023 年 Yu 等人发现在高胆固醇的条件下,机体可促进肝脏将未酯化的胆固醇排泄到小肠中,小肠再通过 LXR α -ABCA1/G5/G8 通路促进胆固醇从细胞中排泄,减少肠道摄入多种外源性胆固醇,降低动脉粥样硬化的风险[56]。综述近年来文献,肠-动脉之间的“通讯”机制主要包括以下三个途径(见图 3): 1) 肠道菌群结构紊乱致使有害菌群组成成分(肽聚糖)及其分泌的内毒素(LPS)增多,以激活炎症通路的方式引起慢性炎症反应,从而加速动脉粥样硬化斑块的形成及发展。2) 肠道菌群可通过产生的代谢酶等方式,调控胆汁酸及氨基酸等代谢,影响宿主胆固醇的合成和分解,进而调节机体脂质代谢过程影响动脉粥样斑块的形成发展。3) 肠道菌群可代谢膳食纤维等成分产生有益(SCFAs 等)或有害(TMAO 等)的代谢产物,从而增加抗动脉粥样硬化菌群和代谢物的水平,影响动脉粥样硬化的形成发展。

4.4. 非酒精性脂肪肝(NAFLD)的发生

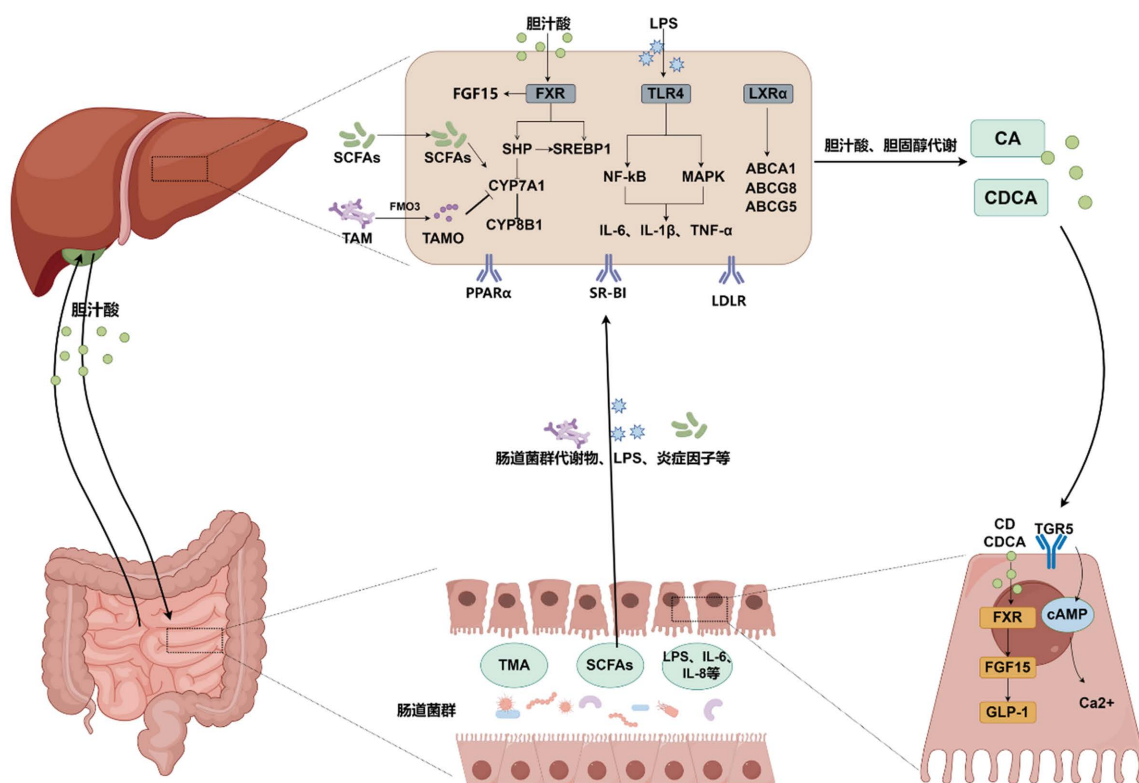


Figure 3. The mechanism of gut microbiota affects metabolic diseases

图 3. 肠道菌群影响代谢性疾病的作用机制

肠道菌群紊乱增加肠道通透性,促使 LPS 和其他炎症因子进入血液。同时肠道菌群的紊乱还会影响胆碱的代谢和利用,改变胆汁酸组成和增加肠道中乙醇的产生,这些因子和代谢物与膳食脂质一起会导致肝脏脂肪变性、炎症,最终加速 NAFLD 的发展。例如, LPS 诱导 TLR4 信号激活,促使 Kupffer 细胞分泌炎症细胞因子和趋化因子,加速肝损伤;同时也可引起肠道屏障功能障碍,促进 NAFLD 的发生[57]。另一方面,肠道菌群产生的关键代谢物可以改善肝组织的炎症反应、氧化损伤和脂肪生成。Ye 等人研究发现丁酸盐通过调节肠道菌群改善肠道通透性,诱导 GLP-1R 表达的上调和炎症信号转导的下调来减轻

脂肪性肝炎以及肝脏中的氧化损伤[58]。此外,最近研究表明肠道中 HIF-2 α 、MYC、PPAR α 在 NAFLD 中被激活,抑制上述蛋白表达可促进 GLP-1 的分泌并降低血清神经酰胺水平,从而改善高脂肪饮食诱导的肥胖和肝脂肪变性[59] [60] [61]。总之,目前文献报道的肠道菌群影响 NAFLD 的机制包括以下几方面(见图 3): 1) 肠道菌群紊乱增加肠道通透性,肠道菌群代谢物、促炎介质和其他有害物质持续流向肝脏,炎症、氧化应激和脂质进一步积累加速肝损伤; 2) 肠道菌群可通过影响肠-肝胆汁酸代谢途径,调节胆固醇、甘油三酯、葡萄糖稳态,减少肝脏脂肪沉积进而影响 NAFLD 的发生发展; 3) 肠道菌群代谢产物(包括丙酸盐、丁酸盐等)可直接或间接地影响葡萄糖和脂质代谢,调节炎症反应,从而减少肝脏脂肪变性改善 NAFLD 水平。

5. 中医理论对肠肝轴的认识

“肠-肝轴”是指肝脏和肠道在免疫、代谢、防御等方面相互联系、相互协作,其中肠道菌群是肠-肝轴的重要组成部分[62]。中医所指的“脾”并非仅仅指现代医学中的单一器官,而是一个以消化系统为主的综合性系统。这个系统不仅包括了现代医学中的脾,还涉及胃、胰、肠等多个器官。目前,多数医家认为中医的“脾”与现代医学中的“肠”有密切关系,并强调肝脾相关理论在临床应用中的重要性,并在现代临床实践中得到了广泛应用[63]。生理上,肝脏担任着疏泄的重要角色,它调节着全身的气机,确保气血的顺畅流通。同时,肝脏还能分泌胆汁分解脂肪,促进营养物质的吸收,促进脾胃对食物的消化吸收,使得脾胃的功能得以充分发挥,中医称之为“土得木而达”。脾在生理上则主要承担运化的功能,将摄入的食物转化为精微物质以滋养各个组织和器官,尤其滋养肝脏确保其正常发挥疏泄功能,这就是中医所说的“木赖土以培之”。在病理状态下,如果肝脏的功能过于亢进,即“木旺”,它可能会侵犯脾脏,导致脾脏的功能受损。这种情况在中医理论中被称为“木旺乘脾”。根据《素问·玉机真脏论篇》的描述,“肝传之脾”,意味着在疾病的发展过程中,肝脏的病变可能会影响到脾脏,二者在生理病理上相互影响,体现了现代医学中肝与肠之间的关系。在中医看来,肝脏和脾脏在生理上相互依存、相互协调,共同维持着人体的健康。而在病理状态下,它们之间也可能出现相互影响,导致疾病的发展和恶化[64] [65]。

6. 中药通过“肠-肝轴”调控肠道菌群对代谢性疾病的干预作用

肠道菌群及其代谢产物经“肠-肝”轴产生双向影响,可作为代谢性疾病机制研究及临床治疗的靶点。很多中药在进入人体后通过肠道菌群分解成生物利用度低的活性成分,并能够通过调节肠道菌群紊乱而发挥治疗作用。例如,白藜芦醇通过重塑肠道菌群抑制 TMAO 的产生,抑制 FXR-FGF15 途径,增强 BA 水解酶活性,促进肝脏 BA 的合成,从而产生抗 AS 作用[66]。黄连碱可通过调节肠道菌群激活胆汁酸受体通路相关蛋白,促进胆汁酸肝肠循环,通过“肠-肝轴”改善机体炎症水平,减少肝细胞的脂质沉积[67]。陈皮多甲氧基黄酮提取物可通过显著改善高脂引起的肠道菌群结构紊乱,显著富集 *Bacteroides ovatus* 的方式回调支链氨基酸及芳香族氨基酸水平,继而减轻饮食引起的肥胖和代谢紊乱[68]。研究发现中药通过调控肠道菌群的组成以及肠道菌群代谢物的生成和利用,从而发挥对代谢性疾病的治疗和预防作用,通过“肠-肝”轴将有助于明确其作用的分子机制和潜在靶点,更好地支持中药在代谢性疾病预防和治疗中的应用,并为中医药的现代化研究提供了新的方向。

7. 总结与展望

肠道菌群影响着宿主免疫系统的许多代谢过程,例如脂质代谢、能量平衡和葡萄糖代谢,是肠道微生态系统的重要组成部分。近年来,许多研究揭示了肠道菌群与代谢性疾病之间的紧密联系,一些关键

的肠道代谢物, 如 LPS, BAs, SCFAs 和 TMAO 被发现在代谢性疾病中也发挥重要作用[69] [70] [71]。因此, 调控肠道菌群及其代谢产物有助于预防和治疗代谢性疾病。

研究中药与肠道微生物之间的相互作用确实具有广阔的前景和深远的意义。代谢性疾病, 如肥胖、糖尿病、心血管疾病等, 往往与肠道微生物群的失衡有关。深入研究中药与肠道菌群的相互作用, 有助于我们更深入地理解中药预防和治疗代谢性疾病的潜在机制, 以及丰富中医药理论[72]。未来的研究我们应该重点关注中药有效成分如何通过肠道菌群进行生物转化, 中药中的化学成分在肠道中可能被微生物群分解、代谢或转化, 生成新的代谢产物。这些代谢产物可能具有与原成分不同的药理作用, 从而影响中药的治疗效果。我们还应重点关注这些生物转化代谢产物是否对中药治疗代谢性疾病具有协同或拮抗作用, 这将有助于发现新的肠道菌群源的后生元。此外, 我们还需要开展更多高质量的研究, 验证中药调节肠道菌群改善代谢性疾病的作用机制和安全性, 为中药在临床实践中的应用提供了有力的证据。这为中药预防和治疗代谢性疾病提供了新的干预靶点和参考, 有望为代谢性疾病的治疗带来新的突破。

综上所述, 肠道菌群在代谢性疾病的发展中起着重要作用。肠道菌群及其代谢产物的调控是高脂血症、T2M 等代谢性疾病潜在的新治疗靶点。肠道菌群、“肠-肝”轴与代谢性疾病三者之间存在密切关系, 肠道和肝脏可通过“肠-肝”轴使肠道菌群处于稳定状态, 在预防和治疗代谢性疾病中起着重要作用。但在验证肠道菌群与代谢性疾病的因果关系及治疗上, 仍需要大量的临床研究及结合现代生物医学信息学手段。中药在改善代谢性疾病方面取得了一些成果, 可能是通过调节肠道菌群及其代谢产物, 但为了明确其确切的作用机制, 未来仍需进行更广泛的研究。

基金项目

国家自然科学基金资助(82274074); 国家自然科学基金资助(82104360); 江苏省自然科学基金资助(BK20210433)。

参考文献

- [1] Wang, L., Zhang, K., Zeng, Y., *et al.* (2023) Gut Mycobiome and Metabolic Diseases: The Known, the Unknown, and the Future. *Pharmacological Research*, **193**, Article ID: 106807. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106807>
- [2] Tripathi, A., Debelius, J., Brenner, D.A., *et al.* (2018) The Gut-Liver Axis and the Intersection with the Microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 397-411. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0011-z>
- [3] 杨小雄, 杨帆, 魏小果. 肠-微生物群-肝轴与代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J]. 临床荟萃, 2023, 38(6): 559-563.
- [4] Bajinka, O., Tan, Y., Darboe, A., *et al.* (2023) The Gut Microbiota Pathway Mechanisms of Diabetes. *AMB Express*, **13**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s13568-023-01520-3>
- [5] Cao, H., Zhu, Y., Hu, G., *et al.* (2023) Gut Microbiome and Metabolites, the Future Direction of Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis? *Pharmacological Research*, **187**, Article ID: 106586. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106586>
- [6] Zhang, Q., Zhang, L., Chen, C., *et al.* (2023) The Gut Microbiota-Artery Axis: A Bridge between Dietary Lipids and Atherosclerosis? *Progress in Lipid Research*, **89**, Article ID: 101209. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101209>
- [7] Julian, R.M., David, H.A., Francesca, F., *et al.* (2016) The Gut Microbiota and Host Health: A New Clinical Frontier. *Gut*, **65**, 330-339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
- [8] Isabel, M., Lidia, S., Pablo, P., *et al.* (2016) Red Wine Polyphenols Modulate Fecal Microbiota and Reduce Markers of the Metabolic Syndrome in Obese Patients. *Food & Function*, **7**, 1775-1787. <https://doi.org/10.1039/C5FO00886G>
- [9] Kwok, L.Y., Menghe, B., Shang, Y.N., *et al.* (2017) Effects of Microencapsulated *Lactobacillus Plantarum* LIP-1 on the Gut Microbiota of Hyperlipidaemic Rats. *British Journal of Nutrition*, **118**, 481-492. <https://doi.org/10.1017/S0007114517002380>
- [10] Britta, B., Janaki, G., Maria, K., *et al.* (2004) Gnotobiotic Transgenic Mice Reveal That Transmission of *Helicobacter Pylori* Is Facilitated by Loss of Acid-Producing Parietal Cells in Donors and Recipients. *Microbes and Infection*, **6**, 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.11.008>

- [11] Rawls, J.F., Mahowald, M.A., Ley, R.E., *et al.* (2006) Reciprocal Gut Microbiota Transplants from Zebrafish and Mice to Germ-Free Recipients Reveal Host Habitat Selection. *Cell*, **127**, 423-433. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.043>
- [12] Kau, A., Planer, J., Rao, S., *et al.* (2013) Immunoglobulin a Targets Microbes in the Fecal Microbiota of Malawian Twins Discordant for Kwashiorkor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, AB330. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1556>
- [13] Liu, R., Hong, J., Xu, X., *et al.* (2017) Gut Microbiome and Serum Metabolome Alterations in Obesity and after Weight-Loss Intervention. *Nature Medicine*, **23**, 859-868. <https://doi.org/10.1038/nm.4358>
- [14] Bereswill, S., Larsen, N., Vogensen, F.K., *et al.* (2010) Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLOS ONE*, **5**, e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- [15] Allin, K.H., Tremaroli, V., Caesar, R., *et al.* (2018) Aberrant Intestinal Microbiota in Individuals with Prediabetes. *Diabetologia*, **61**, 810-820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- [16] Ma, Q., Li, Y., Li, P., *et al.* (2019) Research Progress in the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Intestinal Flora. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109138. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138>
- [17] Koren, O., Spor, A., Felin, J., *et al.* (2010) Human Oral, Gut, and Plaque Microbiota in Patients with Atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 4592-4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>
- [18] Verhaar, B.J.H., Prodan, A., Nieuwdorp, M., *et al.* (2020) Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*, **12**, Article 2982. <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
- [19] Zhu, W., Gregory, J.C., Org, E., *et al.* (2016) Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, **165**, 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
- [20] Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B.J., *et al.* (2011) Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*, **472**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- [21] Liu, S., He, F., Zheng, T., *et al.* (2021) Ligustrum Robustum Alleviates Atherosclerosis by Decreasing Serum TMAO, Modulating Gut Microbiota, and Decreasing Bile Acid and Cholesterol Absorption in Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **65**, e2100014. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100014>
- [22] 王诗, 李杰, 刘垠杏, 等. 基于小肠黏膜菌群及肠紧密连接探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠的作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8): 85-92.
- [23] Oriol, J., Sebastian, M., Ruben, F., *et al.* (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 5227. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105227>
- [24] 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>
- [25] Zhu, L., Baker, S.S., Gill, C., *et al.* (2013) Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Patients: A Connection between Endogenous Alcohol and NASH. *Hepatology*, **57**, 601-609. <https://doi.org/10.1002/hep.26093>
- [26] Jiang, S., Shui, Y., Cui, Y., *et al.* (2021) Gut Microbiota Dependent Trimethylamine N-Oxide Aggravates Angiotensin II-Induced Hypertension. *Redox Biology*, **46**, Article ID: 102115. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102115>
- [27] Ma, J.L. and Li, H.K. (2018) The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1082. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01082>
- [28] Ma, G., Pan, B., Chen, Y., *et al.* (2017) Trimethylamine N-Oxide in Atherogenesis: Impairing Endothelial Self-Repair Capacity and Enhancing Monocyte Adhesion. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20160244. <https://doi.org/10.1042/BSR20160244>
- [29] Marina, C., Melania, P., Noemí, R., *et al.* (2022) TMAO and Gut Microbial-Derived Metabolites TML and γ BB Are Not Associated with Thrombotic Risk in Patients with Venous Thromboembolism. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 1425. <https://doi.org/10.3390/jcm11051425>
- [30] Xiong, R.G., Zhou, D.D., Wu, S.X., *et al.* (2022) Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids. *Foods*, **11**, Article 2863. <https://doi.org/10.3390/foods11182863>
- [31] Miyamoto, J., Kasubuchi, M., Nakajima, A., *et al.* (2016) The Role of Short-Chain Fatty Acid on Blood Pressure Regulation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **25**, 379-383. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000246>
- [32] Chen, Y., Xu, C., Huang, R., *et al.* (2018) Butyrate from Pectin Fermentation Inhibits Intestinal Cholesterol Absorption and Attenuates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **56**, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.011>

- [33] Haghikia, A., Zimmermann, F., Schumann, P., *et al.* (2022) Propionate Attenuates Atherosclerosis by Immune-Dependent Regulation of Intestinal Cholesterol Metabolism. *European Heart Journal*, **43**, 518-533. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab644>
- [34] Sahuri-Arisoylu, M., Brody, L.P., Parkinson, J.R., *et al.* (2016) Reprogramming of Hepatic Fat Accumulation and 'Browning' of Adipose Tissue by the Short-Chain Fatty Acid Acetate. *International Journal of Obesity*, **40**, 955-963. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.23>
- [35] Zhao, Y., Liu, J., Hao, W., *et al.* (2017) Structure-Specific Effects of Short-Chain Fatty Acids on Plasma Cholesterol Concentration in Male Syrian Hamsters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 10984-10992. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04666>
- [36] Sah, D.K., Arjunan, A., Park, S.Y. and Jung, Y.D. (2022) Bile Acids and Microbes in Metabolic Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 6846-6866. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i48.6846>
- [37] Guan, B., Tong, J., Hao, H., *et al.* (2022) Bile Acid Coordinates Microbiota Homeostasis and Systemic Immunometabolism in Cardiometabolic Diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 2129-2149. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.12.011>
- [38] Pathak, P., Xie, C., Nichols, R.G., *et al.* (2018) Intestine Farnesoid X Receptor Agonist and the Gut Microbiota Activate G-Protein Bile Acid Receptor-1 Signaling to Improve Metabolism. *Hepatology*, **68**, 1574-1588. <https://doi.org/10.1002/hep.29857>
- [39] Yang, L., Xie, X., Li, Y., *et al.* (2021) Evaluation of the Cholesterol-Lowering Mechanism of Enterococcus Faecium Strain 132 and Lactobacillus Paracasei Strain 201 in Hypercholesterolemia Rats. *Nutrients*, **13**, Article 1982. <https://doi.org/10.3390/nu13061982>
- [40] Zhu, Y., Li, T., Din, A.U., *et al.* (2019) Beneficial Effects of Enterococcus Faecalis in Hypercholesterolemic Mice on Cholesterol Transportation and Gut Microbiota. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **103**, 3181-3191. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09681-7>
- [41] Lee, S.M., Ahn, Y.M., Park, S.H., *et al.* (2023) Reshaping the Gut Microbiome and Bile Acid Composition by Gyeji-bongnyeong-Hwan Ameliorates Western Diet-Induced Dyslipidemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **163**, Article ID: 114826. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114826>
- [42] Liu, B.N., Liu, X.T., Liang, Z.H., *et al.* (2021) Gut Microbiota in Obesity. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 3837-3850. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
- [43] Silbernauer, C.J., Syrina-Baumgartner, D.M., Arnold, M., *et al.* (2000) Prandial Lactate Infusion Inhibits Spontaneous Feeding in Rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **278**, R646-R653. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.3.R646>
- [44] Harsch, I.A. and Konturek, P.C. (2018) The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Medical Sciences*, **6**, Article 32. <https://doi.org/10.3390/medsci6020032>
- [45] Chu, F., Shi, M., Lang, Y., *et al.* (2018) Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 8168717. <https://doi.org/10.1155/2018/8168717>
- [46] Kang, C., Wang, B., Kaliannan, K., *et al.* (2017) Gut Microbiota Mediates the Protective Effects of Dietary Capsaicin against Chronic Low-Grade Inflammation and Associated Obesity Induced by High-Fat Diet. *mBio*, **8**, e00900-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00470-17>
- [47] Khan, M.J., Gerasimidis, K., Edwards, C.A., *et al.* (2016) Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of Obesity*, **2016**, Article ID: 7353642. <https://doi.org/10.1155/2016/7353642>
- [48] Kimura, I., Ozawa, K., Inoue, D., *et al.* (2013) The Gut Microbiota Suppresses Insulin-Mediated Fat Accumulation via the Short-Chain Fatty Acid Receptor GPR43. *Nature Communications*, **4**, Article No. 1829. <https://doi.org/10.1038/ncomms2852>
- [49] Lundåsen, T., Andersson, E.M., Snaith, M., *et al.* (2012) Inhibition of Intestinal Bile Acid Transporter Slc10a2 Improves Triglyceride Metabolism and Normalizes Elevated Plasma Glucose Levels in Mice. *PLOS ONE*, **7**, e37787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037787>
- [50] Zhang, W.Q., Zhao, T.T., Gui, D.K., *et al.* (2019) Sodium Butyrate Improves Liver Glycogen Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 7694-7705. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02083>
- [51] Zhang, Q., Ni, Y.Q., Qian, L.L., *et al.* (2021) Decreased Abundance of Akkermansia muciniphila Leads to the Impairment of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis in Lean Type 2 Diabetes. *Advanced Science*, **8**, e2100536. <https://doi.org/10.1002/adv.202100536>

- [52] Zhang, Y., Gu, Y., Chen, Y., *et al.* (2021) Dingxin Recipe IV Attenuates Atherosclerosis by Regulating Lipid Metabolism Through LXR- α /SREBP1 Pathway and Modulating the Gut Microbiota in ApoE^{-/-} Mice Fed with HFD. *Journal of Ethnopharmacology*, **266**, Article ID: 113436. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113436>
- [53] Sheng, Y., Meng, G., Zhou, Z., *et al.* (2023) PARP-1 Inhibitor Alleviates Liver Lipid Accumulation of Atherosclerosis via Modulating Bile Acid Metabolism and Gut Microbes. *Molecular Omics*, **19**, 560-573. <https://doi.org/10.1039/D3MO00033H>
- [54] Du, Y., Li, X., Su, C., *et al.* (2020) Butyrate Protects against High-Fat Diet-Induced Atherosclerosis via Up-Regulating ABCA1 Expression in Apolipoprotein E-Deficiency Mice. *British Journal of Pharmacology*, **177**, 1754-1772. <https://doi.org/10.1111/bph.14933>
- [55] Wu, Q., Sun, L., Hu, X., *et al.* (2021) Suppressing the Intestinal Farnesoid X Receptor/Sphingomyelin Phosphodiesterase 3 Axis Decreases Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*, **131**, e142865. <https://doi.org/10.1172/JCI142865>
- [56] Yu, X., Ding, X., Feng, H., *et al.* (2023) Excessive Exogenous Cholesterol Activating Intestinal LXR α -ABCA1/G5/G8 Signaling Pathway Can Not Reverse Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice. *Lipids in Health and Disease*, **22**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01810-6>
- [57] Ji, Y., Yin, Y., Li, Z., *et al.* (2019) Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*, **11**, Article 1712. <https://doi.org/10.3390/nu11081712>
- [58] Ye, J., Lv, L., Wu, W., *et al.* (2018) Butyrate Protects Mice against Methionine-Choline-Deficient Diet-Induced Non-Alcoholic Steatohepatitis by Improving Gut Barrier Function, Attenuating Inflammation and Reducing Endotoxin Levels. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 1967. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01967>
- [59] Luo, Y., Yang, S., Wu, X., *et al.* (2021) Intestinal MYC Modulates Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Nature Metabolism*, **3**, 923-939. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00421-8>
- [60] Yan, T., Luo, Y., Yan, N., *et al.* (2023) Intestinal Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α -Fatty Acid-Binding Protein 1 Axis Modulates Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, **77**, 239-255. <https://doi.org/10.1002/hep.32538>
- [61] Xie, C., Yagai, T., Luo, Y., *et al.* (2017) Activation of Intestinal Hypoxia-Inducible Factor 2 α during Obesity Contributes to Hepatic Steatosis. *Nature Medicine*, **23**, 1298-1308. <https://doi.org/10.1038/nm.4412>
- [62] 李曼曼, 邱建利. 基于“肠-肝轴”理论探讨胆道闭锁术后从脾论治机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(21): 3018-3021, 3031.
- [63] 周怡驰, 胡世平, 晏军, 等. 基于肠-肝轴与肝病实脾理论探讨脂肪肝的发病与治疗思路[J]. 新中医, 2021, 53(14): 186-189.
- [64] 陈美岑. 基于“肝-肠轴”研究柔肝化纤颗粒调控肠道菌群失衡及治疗乙肝肝硬化代偿期的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
- [65] 铃培国. 肝肠循环的中西医研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(14): 2799-2802.
- [66] Chen, M.L., Yi, L., Zhang, Y., *et al.* (2016) Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*, **7**, e02210-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.02210-15>
- [67] 贺凯. 黄连生物碱调节高脂 C57BL/6J 小鼠胆汁酸信号通路和肠道微生物改善血脂异常研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [68] Zeng, S.L., Li, S.Z., Xiao, P.T., *et al.* (2020) Citrus Polymethoxyflavones Attenuate Metabolic Syndrome by Regulating Gut Microbiome and Amino Acid Metabolism. *Science Advances*, **6**, eaax6208. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax6208>
- [69] Jia, X.K., Xu, W., Zhang, L., *et al.* (2021) Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 634780. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.634780>
- [70] Janeiro, M.H., Ramírez, M.J., Milagro, F.I., *et al.* (2018) Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*, **10**, Article 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>
- [71] Gillard, J., Clerbaux, L.A., Nachit, M., *et al.* (2022) Bile Acids Contribute to the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice. *JHEP Reports*, **4**, Article ID: 100387. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100387>
- [72] Liu, M., Shi, W., Huang, Y.F., *et al.* (2023) Intestinal Flora: A New Target for Traditional Chinese Medicine to Improve Lipid Metabolism Disorders. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1134430. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1134430>