

• 脂肪肝和肝纤维化专题综述 •

短链脂肪酸在非酒精性脂肪性肝病发生发展中作用的研究进展

郭悦承 陆伦根

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种常见的、多因素导致的肝病,有进展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化甚至肝细胞癌的风险,其发病机制尚不明确。短链脂肪酸(SCFA)是肠道菌群的重要代谢产物之一。近年来多项研究指出,SCFA 在 NAFLD 的发生发展中发挥了巨大作用,其机制可能与保护肠道屏障、改善葡萄糖和脂代谢、调节免疫应答等途径有关。此文主要探讨 SCFA 在肠道稳态、代谢、免疫应答以及肠道动力学等方面的研究进展,并阐述其在 NAFLD 发生发展中的可能作用。

【关键词】 肠道微生物;非酒精性脂肪性肝病;短链脂肪酸;肠道屏障;脂代谢

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.03.001

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)具有复杂的疾病谱,包括肝细胞脂肪变性、肝细胞损伤、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和肝纤维化等,严重危害人类健康。目前认为影响 NAFLD 进展的危险因素包括遗传易感性、内脏脂肪蓄积、胰岛素抵抗、促炎因子释放等。肠道菌群失调可通过破坏肠道屏障、影响机体胆汁酸与胆碱代谢、增加内源性乙醇等途径参与 NAFLD 的进展。除了菌群本身,其代谢物也可影响代谢及宿主免疫系统。肠道微生物群可以产生维生素和多种营养素,包括短链脂肪酸(SCFA)。

SCFA 是肠道菌群分解碳水化合物或氨基酸的代谢产物,包括乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、异丁酸、异戊酸、异己酸等,其中乙酸、丙酸、丁酸的含量较高。正常菌群每日可产生 50~100 mmol/L 的 SCFA^[1],为肠道上皮细胞提供能量。SCFA 可通过降低结肠 pH、抑制病原体生长、促进水钠吸收等途径参与肠道免疫稳态的调控。多项研究表明,SCFA 影响了 NAFLD 的进展,但其具体机制尚不清楚^[2-4]。本文从肠道屏障、脂代谢、免疫炎症反应、肠道动力学、胆汁酸代谢等方面就 SCFA 影响 NAFLD 进展的可能机制作一综述。

1 肠道菌群及 SCFA 参与了 NAFLD 的进展

肠道菌群失调在 NAFLD 的进展中扮演着重要角色。临床样本 16srRNA 高通量测序结果显示,NAFLD 患者的乳杆菌、拟杆菌、普氏菌、 γ -变形菌、 ϵ -变形菌、*Allisonella* 等的丰度上升,而厚壁菌、*Oscillibacteria*、*Anaerosporebacter*、*Faecalibacterium* 丰度下降,且菌群结构变化与低胆碱饮食诱发脂肪肝的风险相关^[5-6]。与对照组 C57BL/6J 小鼠相比,无菌小鼠接受高脂饮食后,粪便中的脂质更多,胰岛素敏感度升高,血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及胆固醇水平下降,葡萄糖耐量及胰岛素血症得到改善^[7];但无菌小鼠接受 NAFLD 供体的粪菌移植后,可出现 NAFLD 的相关表型,如肝脂肪变性、三酰甘油(TG)水平升高、脂肪生成基因表达升高、胰岛素血症等^[8],提示肠道菌群直接参与了 NAFLD 的进展。有研究指出,肠道微生物群与 NAFLD 的严重程度有关,其中拟杆菌丰度与 NASH 相关,而瘤胃球菌丰度与中重度纤维化相关^[9]。根据宏基因组谱,NASH 及纤维化相关的 KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes)途径主要涉及碳水化合物代谢以及脂代谢^[9]。

SCFA 作为肠道菌群酵解碳水化合物的产物,也可影响 NAFLD 的进展。乙酸盐可减轻 NASH 小鼠的肝脏脂肪变性和炎症浸润,并降低血清中 TG、游离脂肪酸和胆固醇的水平^[2];丙酸可通过抑制 β 细胞凋亡而增强葡萄糖刺激的胰岛素释放^[3];

补充丁酸钠可促进肠道紧密连接蛋白表达,减轻肝损伤,抑制小鼠 NASH 的进展^[4]。

2 SCFA 在 NAFLD 进展过程中的作用

2.1 保护肠道屏障功能

NAFLD 伴随着严重的肠道屏障损伤。紧密连接是胃肠道黏膜上皮机械屏障的重要组成部分,位于相邻上皮细胞间,可以阻止肠道微生物及其代谢产物进入门静脉系统^[10]。NAFLD 患者活组织检查标本可见肠道屏障完整性受损,紧密连接蛋白表达下降,小肠细菌过度生长且与肝脂肪变性的严重程度有关^[11]。亚组分析显示,NAFLD 和 NASH 患者的肠道通透性显著高于健康者,此差异可能与肝损伤及 TNF- α 产生有关^[12]。

已有研究证实 SCFA 可通过多种途径影响肠道屏障功能。SCFA 有助于肠道屏障的形成,并可通过抑制炎症小体 NLRP3 和自噬,减轻肠道屏障损伤^[13];肠道上皮吸收丁酸盐,可通过恢复缺氧诱导因子(HIF-1)的表达,纠正生理性缺氧并维持肠道屏障功能^[14];丁酸盐可抑制 MLCK/MLC2 通路,促进蛋白激酶 C β II (PKC β 2) 磷酸化,激活 AMPK 通路,从而促进紧密连接蛋白重组,上调肠道上皮紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 的表达^[15];丁酸盐也可作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂激活信号转导及转录激活因子 3(STAT3)通路,诱导白细胞介素-10 受体 a 抗体(IL-10RA)表达升高,下调 claudin-2 的表达^[16],提高跨膜电阻值(TEER),促进肠道屏障形成。

2.2 改善脂代谢

在动物模型中,SCFA 可调节肝脏脂质代谢。摄入乙酸可促进胆汁酸排泄,抑制肝脏中脂质合成,并且可以降低胆固醇饮食大鼠的血清胆固醇和 TG 水平^[17]。有学者提出,乙酸降低血脂、改善肝脏炎症反应程度、延缓肝纤维化的作用是通过激活法尼醇受体(FXR)来实现的^[2]。此外,乙酸与丙酸混合饮食可降低脂肪生成基因的表达,在不影响体质量的条件下降低高脂饮食小鼠肝脏中 TG 水平,而且丙酸含量越高,胰岛素敏感度的改善越明显^[18]。

SCFA 调节脂代谢的机制尚不明确。Ge 等^[19]的研究结果显示,乙酸具有抑制脂肪细胞分解、降低血浆游离脂肪酸、促进脂肪细胞分化的作用,而这些作用与 G 蛋白偶联受体 43(GPR43)的激活有关。丁酸盐可抑制脂肪细胞中的脂解作用^[20],其机制主要涉及胞浆型磷脂酶 A2(cPLA2)和环氧合酶

(COX)活性的上调,以及前列腺素 E₂(PGE₂)的表达升高^[21]。此外,乙酸、丙酸、丁酸的混合饮食可降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达,使脂肪组织及肝组织由脂肪生成向脂肪酸氧化转变^[22],从而缓解 C57BL/6J 小鼠高脂饮食诱发的肥胖和胰岛素抵抗。

2.3 调节免疫应答和炎症反应

肠道 SCFA 可影响免疫应答。丙酸盐可通过激活 GPR41 受体参与骨髓造血,促进巨噬细胞和树突状细胞前体的产生^[23];丁酸盐可促进 Foxp3 基因转录并降低树突状细胞内促炎细胞因子的表达,从而诱导结肠固有层中调节性 T 细胞(Treg)分化,调节黏膜 T 细胞,抑制炎症反应^[24-25];戊酸盐可通过 AKT/mTOR 通路抑制 CD4⁺ T 细胞中 HDAC 活性,促进 IL-10 表达,减少 IL-17A 产生,改善炎症反应^[26]。

SCFA 可参与调节炎症细胞因子。在脂肪细胞与巨噬细胞的共培养体系中,游离脂肪酸和甘油诱导炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、人单核细胞趋化蛋白(MCP-1)表达升高,但这一效应可被丁酸盐抑制,这可能是由于丁酸盐抑制了丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化及核因子- κ B(NF- κ B)的活性^[20]。另一项研究指出,db/db 小鼠腹腔注射丁酸盐,可通过抑制 NLRP3 炎症信号通路而下调皮下脂肪组织中 IL-1、TNF- α 、IL-6 mRNA 的表达^[27]。体外应用乙酸盐和丁酸盐干预小鼠巨噬细胞系(RAW264.7)可抑制 NF- κ B 和 ERK 信号通路,升高 IL-10 表达,下调一氧化氮合酶(iNOS)、TNF- α 、IL-6 的表达^[28]。以上研究提示,SCFA 在体内外均可参与调节炎症因子的产生,在炎症反应过程中发挥巨大的作用。

2.4 影响肠道动力学

SCFA 可通过调节肠源性肽分泌而影响肠道蠕动。结肠注入菊粉丙酸酯可促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和酪酪肽(PYY)分泌^[29]。NAFLD 患者长期补充菊粉丙酸酯可防止体质量及腹腔内脂肪组织增加,减少肝内脂质含量并改善葡萄糖稳态^[29]。在 GPR41 缺陷小鼠模型中,GPR41 缺失与 PYY 表达下调、肠道转运率升高、能量摄取率降低有关^[30]。Musso 等^[31]提出,GPR41 和 GPR43 被乙酸、丙酸盐、丁酸盐等 SCFA 激活后,可刺激 PYY 分泌,抑制肠道运动,减慢肠道运输,从而增强营养吸收。

2.5 影响胆汁酸代谢

SCFA 影响肝肠循环的途径与 FXR 有关。胆汁酸是重要的细胞信号分子,可通过 FXR、跨膜 G

蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5)、维生素 D 受体等影响胆固醇代谢及肠道菌群^[32]。肠道菌群可通过改变胆汁酸池的组成及小肠中的 FXR 天然拮抗机制来抑制胆汁酸合成,在调节胆汁酸平衡中发挥重要作用^[33]。有研究指出,FXR 受体缺乏的小鼠在接受高脂饮食后,产丁酸盐细菌丰度下降, β -鼠胆酸(β -MCA)和脱氧胆酸(DCA)水平显著升高。而摄入丁酸盐可降低 β -MCA 和 DCA 水平,并下调肝脏炎症基因(CCL17、CCL20、CCL2、TIMP1)的表达^[34]。以上研究提示丁酸盐对肝脏炎症反应的治疗作用可能与胆汁酸受体 FXR 相关。

3 结语

随着肥胖、糖尿病、高脂血症等代谢性疾病的发病率逐年上升,NAFLD 已成为威胁人类健康的常见肝病之一。NAFLD 的发病机制尚未完全阐明,涉及的关键因子也尚不明确。SCFA 作为肠道菌群酵解碳水化合物化合物的产物,具有不可忽视的作用。SCFA 可上调紧密连接蛋白表达,促进肠道屏障形成,降低血脂,改善脂代谢,调节免疫应答和炎症反应,影响 GLP-1 和 PYY 的分泌而改变肠道蠕动,间接激活 FXR 受体从而影响胆汁酸代谢,以上途径均可能影响 NAFLD 的发生发展。因此,SCFA 可作为 NAFLD 新型疗法的潜在靶点。然而,基于 SCFA 作用机制的新药研发尚需进一步的疗效评估及安全性评估,目前在 NAFLD 临床研究中的相关报道较少。

参 考 文 献

- Duncan SH, Louis P, Thomson JM, et al. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota[J]. *Environ Microbiol*, 2010, 11(8): 2112-2122.
- Meng Q, Duan XP, Wang CY, et al. Alisol B 23-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(1): 69-79.
- Pingitore A, Chambers ES, Hill T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 257-265.
- Jin CJ, Sellmann C, Engstler AJ, et al. Supplementation of sodium butyrate protects mice from the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(11): 1745-1755.
- Michail S, Lin M, Frey MR, et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2015, 91(2): 1-9.
- Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, et al. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 976-986.
- Rabot S, Membrez M, Bruneau A, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism[J]. *FASEB J*, 2010, 24(12): 4948-4959.
- Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Gut*, 2013, 62(12): 1787-1794.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 764-775.
- Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 141-153.
- Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1877-1887.
- Luther J, Garber JJ, Khalili H, et al. Hepatic injury in nonalcoholic steatohepatitis contributes to altered intestinal permeability[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1(2): 222-232.
- Feng Y, Wang Y, Wang P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 190-205.
- Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 662-671.
- Miao W, Wu X, Wang K, et al. Sodium butyrate promotes reassembly of tight junctions in Caco-2 monolayers involving inhibition of MLCK/MLC2 pathway and phosphorylation of PKC β 2[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): pii: E1696.
- Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, et al. Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor-dependent repression of claudin-2 [J]. *J Immunol*, 2017, 199(8): 2976-2984.
- Fushimi T, Suruga K, Oshima Y, et al. Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triacylglycerols in rats fed a cholesterol-rich diet[J]. *Br J Nutr*, 2006, 95(5): 916-924.
- Weitkunat K, Schumann S, Nickel D, et al. Importance of propionate for the repression of hepatic lipogenesis and improvement of insulin sensitivity in high-fat diet-induced obesity[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(12): 2611-2621.
- Ge H, Li X, Weizmann J, et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(9): 4519-4526.
- Ohira H, Fujioka Y, Katagiri C, et al. Butyrate attenuates

- inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(5): 425-442.
- 21 Ohira H, Tsutsui W, Mamoto R, et al. Butyrate attenuates lipolysis in adipocytes co-cultured with macrophages through non-prostaglandin E2-mediated and prostaglandin E2-mediated pathways[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 213.
- 22 den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2398-2408.
- 23 Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20: 159-166.
- 24 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504: 446-450.
- 25 Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455.
- 26 Luu M, Pautz S, Kohl V, et al. The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 760.
- 27 Wang X, He G, Peng Y, et al. Sodium butyrate alleviates adipocyte inflammation by inhibiting NLRP3 pathway[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12676.
- 28 Park JS, Lee EJ, Lee JC, et al. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN- γ -stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF- κ B and ERK signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(1): 70-77.
- 29 Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults[J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1744-1754.
- 30 Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16767-16772.
- 31 Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? [J]. *Diabetes care*, 2010, 33(10): 2277-2284.
- 32 Schaap FG, Trauner M, Jansen PL. Bile acid receptors as targets for drug development[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 55-67.
- 33 Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- 34 Sheng L, Jena PK, Hu Y, et al. Hepatic inflammation caused by dysregulated bile acid synthesis is reversible by butyrate supplementation[J]. *J Pathol*, 2017, 243(4): 431-441.

(收稿日期:2019-05-13)

(本文编辑:周骏)