

肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用

戴鑫, 吕宗舜

■背景资料

自马歇尔(Marshall)于1998年正式提出了“肠-肝轴”的概念,将肠道和肝脏这两个以往认为无密切相关的器官联系在一起,肠道屏障功能在NAFLD的发病机制中的作用逐渐成为关注的热点,国内外不少学者都在进行“肝-肠对话”的研究,目前在此方面已取得较多新进展。

戴鑫, 吕宗舜, 天津医科大学总医院 天津市 300052

作者贡献分布: 本文综述由戴鑫完成; 由吕宗舜审核。

通讯作者: 吕宗舜, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. lzs_zyy@163.com

收稿日期: 2011-10-20 修回日期: 2012-01-10

接受日期: 2012-03-10 在线出版日期: 2012-03-18

Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

Xin Dai, Zong-Shun Lv

Xin Dai, Zong-Shun Lv, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Zong-Shun Lv, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China. lzs_zyy@163.com

Received: 2011-10-20 Revised: 2012-01-10

Accepted: 2012-03-10 Published online: 2012-03-18

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common forms of chronic liver disease, and its incidence is increasing year by year. Many efforts have been made to investigate the pathogenesis of this disease. Since 1998 when Marshall proposed the conception of "gut-liver axis", more and more researchers have paid close attention to the role of gut barrier function in the pathogenesis of NAFLD. The four aspects of gut barrier function, including physical, chemical, biological and immunological barriers are interrelated closely and related to NAFLD. In this paper, we present a summary of research findings on the relationship between gut barrier dysfunction and the occurrence and development of NAFLD, aiming at illustrating the role of gut barrier function in the pathogenesis of this disease.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Gut-barrier function; Gut-liver axis

Dai X, Lv ZS. Role of gut barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(8): 656-661

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver

disease, NAFLD)是一种常见的慢性肝脏疾病,且发病率有逐年上升的趋势. 关于其发病的具体机制的研究从未停止. 自马歇尔(Marshall)于1998年正式提出了“肠-肝轴”的概念,肠道屏障功能在NAFLD发病机制中的作用逐渐成为关注的重点. 肠道屏障功能的4大方面机械屏障、化学屏障、生物屏障、免疫屏障相互密切联系,并且与NAFLD之间的关系也密不可分. 本文对近年来关于肠道屏障功能与NAFLD的发生和发展的相关性研究结果进行综述,旨在探讨在NAFLD的发病机制中肠道屏障功能所起到的作用.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 肠道屏障功能; 肝肠轴

戴鑫, 吕宗舜. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20(8): 656-661

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/656.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,其病理学改变与酒精性肝病相似,但患者无过量饮酒史. 疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic hepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌^[1]. NAFLD是21世纪全球重要的公共健康问题之一,亦是我国愈来愈重视的慢性肝病问题. 其发病的具体机制目前尚不完全清楚. 近来,关于NAFLD发病的多重打击学说受到研究者的广泛关注. 在多重打击学说中,包括脂源性因素、肠道屏障功能、内质网应激、基因等作为平行相关因素都参与了NAFLD的发生和发展过程^[2]. 以往的研究着重于脂源性因素,强调一些因素可破坏脂肪细胞与肝细胞之间脂肪代谢的动力循环平衡,引起NAFLD. 但此类研究结果目前还未能圆满解释NAFLD的发病过程. 自马歇尔(Marshall)于1998年正式提出了“肠-肝轴”的概念,将肠

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

道和肝脏这两个以往认为无密切相关的器官联系在一起,肠道屏障功能在NAFLD的发病机制的作用逐渐成为学者研究的重要方面.目前在此方面已取得较多新进展.

1 肠道黏膜屏障

肠道黏膜屏障是指肠道能防止肠腔内的有害物质如细菌和毒素等穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和^[3].肠道屏障功能通常可以归纳为机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障4大方面.具体来说,机械屏障包括粘液层、肠道上皮细胞及上皮间紧密连接;化学屏障主要包括胃酸、各种消化酶、胆汁等;免疫屏障主要由淋巴细胞及肠道黏膜分泌的免疫球蛋白A(immunoglobulin, IgA)组成;生物屏障由正常菌群的平衡构成,是能量吸收,储存的重要环境因素^[4].肠道屏障功能损伤有多种表现形式,包括肠道菌群失调、小肠细菌过多生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)、肠细胞紧密连接的改变、肠道黏膜通透性增高、血液循环中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)升高等.

2 肠道黏膜机械屏障与NAFLD

多项动物实验及人体实验的研究显示肠道黏膜机械屏障的损伤与NAFLD的发生发展有明显相关性.肠道通透性是指肠黏膜上皮容易被某些分子物质以简单扩散方式通过的特性,通透性的增高是肠道黏膜机械屏障损伤的主要表现之一.在NAFLD的患者与健康对照组中,NAFLD患者的肠道黏膜通透性较对照组明显提高,而作为维持肠道机械屏障的重要因素的紧密连接,其完整性也较对照组有明显缺失^[5].Rahimi等^[6]的研究显示,在伊朗,紧密连接完整性损伤的典型疾病乳糜泻在NAFLD人群中的发病率显著高于无NAFLD人群的发病率.这更提示了肠道黏膜机械屏障与NAFLD的紧密关系.

正常情况下,完整的肠上皮细胞间紧密连接可阻止肠道细菌及毒素等大分子物质通过,从而防止其发生易位.而当肠道上皮细胞之间的紧密连接完整性损伤时,肠道黏膜的通透性增高,肠道内的革兰氏阴性菌细胞壁的成分脂多糖可大量涌入门脉系统,如果肝脏内Kupffer细胞(kupffer cell, KC)吞噬功能低下,内毒素的量超过了肝脏的清除能力,内毒素“泛滥”进入体循环,形成内毒素血症.目前认为内毒素除了

对肝细胞具有直接毒性作用,还可以激发KC等释放^[7].Lefkowitch等^[8]所做的免疫组织化学检测发现,在NASH发病过程中,枯否细胞形态、数量较正常均发生变化.在对酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝研究中观察到枯否细胞在中央静脉区域相对集中,体积增大,细胞内散落有大的脂肪空泡,呈活化状态.而在NAFLD的发病过程中,枯否细胞分泌的促炎因子参与了肝脏疾病的发生发展.其中,TNF- α 具有关键性作用^[9].

3 肠道化学屏障和NAFLD

肝脏分泌的胆汁酸不仅在脂肪类食物的乳化、脂溶性维生素的吸收中起关键作用^[10],也能抑制小肠细菌过度生长,细菌易位的发生从而保持黏膜屏障功能及肠内环境的稳定^[11].在建立高果糖诱导的NAFLD小鼠模型时,实验组同时饲服胆汁酸,可以发现同对照组相比,实验组的小鼠肝脏脂肪变情况明显减轻,门静脉血中内毒素下降,十二指肠闭锁小带完整性趋于正常.而胆汁酸的受体法尼酯受体(farnesoid X receptor, FXR)及FXR介导的小异二聚体伴侣(short heterodimer partner, SHP)两组并无明显区别.这提示了胆汁酸治疗可以减轻高果糖饮食诱导的NAFLD,其机制除了胆汁酸通过FXR-固醇调控元件结合蛋白-1c(sterol response element-binding protein1c, SREBP-1c)瀑布样信号转导系统调节肝脏甘油三酯代谢继而减轻NAFLD之外^[12],肠道菌群和内毒素的改变也在其中发挥了不容忽视的作用^[13,14].也有研究显示,一些微生物则能通过合成胆盐水解酶影响胆汁酸的代谢,干扰能量和脂类代谢的信号通路,进而引起脂质过氧化及脂肪酸在肝脏的沉积.Martin等^[15]将人类婴儿菌群灌注在无菌小鼠肠道中并定植,发现其回肠末端牛磺酸结合胆汁酸的含量增高,血浆脂蛋白水平下降,而肝脏甘油三酯含量则增加.推测肠道菌种的改变可以促进胆汁的肝肠循环,抑制肝细胞VLDL及LDL合成和分泌进而导致肝脏甘油三酯沉积^[16,17].

4 肠道免疫屏障和NAFLD

肠道上皮还可表达Toll样受体(toll like receptors, TLRs).TLRs作为原发免疫的重要分子,其信号传导与NAFLD的发生发展相关.在高脂,高果糖及低胆碱或低胆碱低氨基酸饮食诱导的NAFLD动物模型中,循环血中LPS水平明显升高,而敲除TLR4的小鼠,予以同样的饮食,虽然

■研发前沿

越来越多的医师倾向于将益生菌、益生元、谷氨酰胺等调整肠道屏障的药物用于防治NAFLD的临床实践,但由于伦理条件所限,目前此类研究尚少,且缺少组织学变化结果支持.

■创新盘点

本文从肠道屏障功能的4大方面-机械屏障、化学屏障、生物屏障、免疫屏障入手,介绍导致NAFLD机制的研究进展,又将其之间是如何相互关联进行分析,具有较好的创新性和科研学术价值。

其血中LPS升高水平相同,但NAFLD的发生大大减少^[18]。一些观点认为,宿主细胞破坏的产物即损伤相关分子模式(damage associated molecular Patterns, DAMPs)是TLRs的主要配体^[19],主要是一些内源性的物质,比如游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)。FFAs可能直接刺激依赖TLR2或TLR4的信号通路。这意味着FFAs是连接饮食中脂肪摄入与TLR信号介导的疾病的中心环节^[20]。

但是, Erridge等^[21]否认了这个观点,他们做了各种细胞(巨噬细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等)试验,都发现FFAs没有诱导能明显上调TLR刺激造成的基因产物如白介素1(interleukin-1, IL-1),肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达。而肠道细菌菌体结构或代谢产物可能参与了TLRs的信号转导通路。此后又有较多研究继承了他们的观点,支持了人体肠道内微生物来源的病原相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)在NAFLD发展中的中心地位。细菌的脂肽、脂多糖和鞭毛蛋白分别被TLR2、TLR4和TLR5识别,而TLR3、TLR7、TLR8和TLR9负责识别细菌的核酸,TLR1和TLR6虽然不能单独作用,但与TLR2形成多聚体后则可识别二酰基及三酰基的细菌脂肽。当PAMPs与相应的TLR结合后大多数可以通过激活核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号转导通路,快速上调促炎基因如粘附分子、细胞因子和趋化因子的表达^[22]。依据当今观点,这些全身的、低水平的炎症反应在NAFLD的发生发展中起到了关键作用^[23,24]。

除了TLRs外,肠道分泌的IgA也是肠道黏膜免疫屏障的重要组分。IgA可以遏制病原体在黏膜表面的黏附及减少病原体的着生,并在肠腔内参与行使效应功能^[25]。实验证实, IgA对肠道革兰氏阴性杆菌具有特殊的亲和力,人和啮齿动物肠道中60%-80%革兰氏阴性杆菌被IgA包裹。当肠道黏膜受损后,产生分泌性免疫球蛋白A的功能明显受到抑制,主要表现为sIgA的浆细胞数量减少及被sIgA包被的革兰氏阴性菌减少等,肠道抗定植力下降,促进肠内细菌易位^[26]。从而与NAFLD的发生发展相关。

已知谷氨酰胺是肠道黏膜上皮损伤修复的主要原料,补充谷氨酰胺可以预防肠道免疫屏障的损伤。目前已有大鼠实验显示,在通过连续高脂饮食建立大鼠NASH模型后,经谷氨酰胺治

疗4 wk的治疗组大鼠其血中转氨酶水平及肝脏炎症计数较对照组明显下降,

5 肠道生物屏障与NAFLD

来源于小鼠实验的数据支持了肠道菌群的失衡与NAFLD的发病相关。小鼠肠道菌群改变造成NAFLD的原因考虑为以下几个方面: (1)肠腔内乙醇的产生增多。Nair等^[28]使用呼气试验发现肥胖 δ C57BL/6小鼠内源性乙醇显著高于对照组,经新霉素治疗后乙醇量下降50%以上,提示尽管没有酒精的摄入,但肠道微生物产生内源性乙醇在NAFLD发病中起一定作用。乙醇或其体内代谢物乙醛,会增加活性氧自由基、高价氮氧合酶的产生,并进一步改变肠道菌群的种类或比例(如革兰氏阴性杆菌繁殖增加),这些因素单独或联合作用于肠道黏膜,使其完整性受到破坏,黏膜屏障受损,肠道通透性增加,导致细菌移位,最终使门静脉内毒素水平升高; (2)代谢宿主饮食中的胆碱。胆碱对甘油三酯有高亲和力,可以促进脂肪以磷脂的形式由肝脏通过血液循环输出,以防止脂肪在肝脏中的异常积聚,从而防止NAFLD的发生。小鼠实验表明,肠道菌群有将饮食中的胆碱转化为甲胺、二甲胺、三甲胺及其氧化物的能力,从而降低机体对于胆碱的生物利用率^[29]; (3)释放LPS,从而激活肠道上皮细胞的炎症相关的细胞因子或肝脏巨噬细胞^[30]。不仅是动物,人类肠道菌群的改变与NAFLD的发生相关也得到了证实。Miele等^[5]通过葡萄糖呼气试验显示患有NAFLD的患者发生SIBO的情况远超过健康对照组,并且SIBO的程度与肝脏脂肪变的情况成正相关。

近来的相关基础研究显示肠道菌群能调节能量代谢^[31,32]。当肠道内菌群平衡被打破时,人体能量代谢也相应发生改变。肠道微生物调节能量可能与以下机制有关^[33]: (1)发酵人的消化器官未消化的食物,增加能量代谢效率,从而给宿主提供更多能量^[34]; (2)抑制肠黏膜上皮中禁食诱导脂肪因子(fasting-induced adipose factor, Fiaf)的生成(又被称为类血管生成素4,一种可以抑制脂蛋白脂酶活性的蛋白质),从而使脂蛋白脂酶持续表达,结果增加了脂肪酸的摄入和肝脏甘油三酯的堆积^[35]; (3)影响外周脂肪组织和肝脏细胞中磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)活性进而抑制了脂肪酸氧化的关键酶(如乙酰辅酶A羧化酶、肉毒碱棕榈酰转移酶)。AMPK是一种在细胞内行

使能量代谢调节的蛋白激酶, 其主要的特征是能与AMP结合, 通过AMP感知细胞的能量水平和代谢平衡来调节相关酶的活性, 在肥胖、糖尿病的发病机制中起重要作用^[36,37]。目前考虑由于以上原因造成了脂肪细胞与肝细胞之间脂代谢的动力循环平衡被破坏, 从而促使了NAFLD的发病。

饮食因素在肠道生物屏障中发挥了怎样的作用, 近来也有相关研究。在健康人群中, 小肠内固有的细菌所产生的可溶性PAMPs浓度非常低, 以LPS为例, 约为0.3 $\mu\text{g/L}$ ^[38], 这似乎意味着与NAFLD密切相关的小肠中的PAMPs更可能来源于饮食摄入。对西方人的饮食检测结果显示, 未经加工的食物中PAMPs水平低至难以检测到, 而在加工过的食品中却远远超出小肠中的一般水平^[39]。

Spencer等^[31]的人体实验显示, 在短时间内予完全低胆碱饮食诱导肝脏脂肪变的情况下, 不同个体的肠道菌群构成仍然各不相同, 但丹毒丝菌纲和 γ -变形菌纲的变化情况同脂肪变的情况有相关性。这可能为寻找与NAFLD致病有关的肠道标志性的菌群开拓了思路, 但目前研究尚少, 还需要进一步完善。

当然, NAFLD同时也反过来促进肠道的菌群失调。在NAFLD的发展过程中, 伴随着多种炎症介质的产生。IL-1、干扰素(interferon, IFN)可抑制摄食中枢, 使食欲下降, 反射性使胃肠运动减弱; 前列腺素2(prostaglandin, PGE2)、血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)能引起肠道运动功能异常, 胃肠功能紊乱, 移行性运动复合(migrating motor complex, MMC)减弱或者消失, 其最重要的后果是使小肠部内容物淤滞, 从而导致菌群失调^[9]。在多个动物实验中, 研究者予实验动物益生元和益生菌类制剂, 可以改善NAFLD动物的肝脏组织学表现, 降低转氨酶水平, 同时也减轻胰岛素抵抗的情况。这也有力的证明了维护肠道生物屏障在阻止NAFLD发生发展中的有着重要意义^[40-43]。

6 结论

肠道屏障功能的4大方面机械屏障、化学屏障、生物屏障、免疫屏障相互密切联系。而它们与NAFLD之间的关系也是密不可分的。比如肠道上皮细胞是机械屏障的重要组分, 其通透性增强可以造成LPS大量的涌入肝脏系统, 诱导NAFLD的发生发展。同时肠道上皮细胞还可表

达原发免疫的重要分子TLRs, TLRs信号传导与NAFLD的发生发展相关。TLRs的配体为微生物来源的PAMPs。肠道菌种的改变, 通过抑制肝细胞VLDL及LDL合成和分泌进而导致肝脏甘油三酯沉积, 造成NAFLD。免疫屏障的重要组分IgA对肠道黏膜的保护作用是通过对革兰氏阴性杆菌的包裹而效应的。肠道菌群失调所导致的乙醇量增多, 会使肠道黏膜的完整性遭到破坏, 进而破坏机械屏障等。不论肠道屏障功能的哪一方面发生了损伤, 必然导致其他方面的变化, 综合作用造成NAFLD的发生发展。当然, 如前所述, 肠道屏障的损伤可以导致NAFLD, 而NAFLD在发展到一定阶段也会反过来影响肠道屏障功能, 造成相互影响, 恶性循环。如果说肠道屏障(机械、生物、免疫和化学屏障)“构筑”了人体同外源性物质接触的第一道“防线”, 那么肝脏则提供了第二道“防线”。这是因为肝脏与肠道之间天然具有很多内在联系: (1)胚胎发育时, 肝肠共同起源; (2)他们有着共同的功能单元, 如营养代谢、细菌过滤、药物活化、毒性稀释等; (3)由于门静脉收纳肠系膜的血液, 因此使二者拥有了共同的血液联系; (4)肝脏能为肠道炎症和感染提供保护, 肝脏的炎症必有肠道的免疫反应发生^[44,45]。当肠道屏障发生改变时, 肝脏也会发生相应的变化, 这种改变也包括NAFLD。至于在肠道屏障改变的众多方面中, 是哪一种因素起到了核心介导作用, 可能还需要进一步的研究以明确。

依据已有的研究结果, 肠道黏膜屏障损伤的形式与程度同NAFLD的演进过程(即NAFL, NASH, 相关的肝硬化及肝细胞癌)之间的确切关系, 尚不清楚, 有待进一步研究。比如Miele等^[5]的实验显示在NAFLD患者中, 肠道通透性和SIBO的发生明显与肝脏脂肪变的严重程度成正相关, 但未发现与NASH中肝脏的炎症程度有明显正相关。而Gäbele等^[46]用新的实验证据质疑了这种观点, 他们以高脂饮食与葡聚糖硫酸酯钠(dextran sulfate sodium, DSS)同时给小鼠饲服, 诱导建立NASH伴肠道屏障损伤的动物模型, 发现肝脏炎症较仅予高脂饮食造成的NASH组更为明显, 且肝脏纤维化的指标也明显升高。故考虑Luca的实验结果的发生是否是由于样本量不足所造成尚不能肯定, 可能需要更大样本的人类实验来验证。由于肠道黏膜屏障在NAFLD的发病机制中的重要作用得到广泛认同, 越来越多的医师倾向于将益生菌、益生元、谷氨酰胺

同行评价

肠道屏障功能在NAFLD的发病机制中的作用逐渐成为关注的热点, 国内外不少学者都在进行“肝-肠对话”的研究, 本综述有一定的临床意义。

等调整肠道屏障的药物用于防治NAFLD的临床实践,但由于伦理条件所限,关于益生菌和益生元治疗NAFLD的效果到目前仅有2项临床实验结果发表^[47,48]。维护肠道屏障功能入手防治NAFLD,重新建立起健康平衡的肝肠对话关系,其效果究竟有多大,尚待更多方面的研究加以证实^[49]。

7 参考文献

- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 483-487
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846
- 蒋朱明, 蔡威. 临床肠外与肠内营养. 第1版. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 364-365
- 张燕, 罗予. 肠道黏膜受损及保护机制的研究进展. 中国微生态学杂志 2010; 22: 85-87, 91
- Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887
- Rahimi AR, Daryani NE, Ghofrani H, Taher M, Pashaei MR, Abdollahzade S, Kalani M, Ajdarkosh H. The prevalence of celiac disease among patients with non-alcoholic fatty liver disease in Iran. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 300-304
- Canli PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772
- Lefkowitz JH, Haythe JH, Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Mod Pathol* 2002; 15: 699-704
- Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-211
- Hofmann AF. Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly. *News Physiol Sci* 1999; 14: 24-29
- Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev* 2005; 29: 625-651
- 魏珏, 叶丽静, 邱德凯, 马雄. 胆汁酸核受体FXR在非酒精性脂肪性肝病中的作用. 胃肠病学 2010; 15: 21-24
- Volynets V, Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, Bischoff SC, Bergheim I. Protective effect of bile acids on the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *J Lipid Res* 2010; 51: 3414-3424
- 魏珏, 叶丽静, 邱德凯, 马雄. 胆汁酸改善胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 中华消化杂志 2007; 27: 791-792
- Martin IV, Schmitt J, Minkenberg A, Mertens JC, Stieger B, Mullhaupt B, Geier A. Bile acid retention and activation of endogenous hepatic farnesoid-X-receptor in the pathogenesis of fatty liver disease in ob/ob-mice. *Biol Chem* 2010; 391: 1441-1449
- 李灏, 姜颖, 贺福初. 胆汁酸功能及其与肠道细菌相互关系. 中国生物化学与分子生物学报 2007; 23: 817-822
- Pumbwe L, Skilbeck CA, Nakano V, Avila-Campos MJ, Piazza RM, Wexler HM. Bile salts enhance bacterial co-aggregation, bacterial-intestinal epithelial cell adhesion, biofilm formation and antimicrobial resistance of *Bacteroides fragilis*. *Microb Pathog* 2007; 43: 78-87
- Miura K, Seki E, Ohnishi H, Brenner DA. Role of toll-like receptors and their downstream molecules in the development of nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 362847. Epub 2011 Jan 17
- Tsan MF, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 514-519
- Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 3015-3025
- Erridge C, Samani NJ. Saturated fatty acids do not directly stimulate Toll-like receptor signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1944-1949
- Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010; 11: 373-384
- Ferrante AW. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 2007; 262: 408-414
- Erridge C. Diet, commensals and the intestine as sources of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2011; 216: 1-6
- 包士三. 细胞因子在肠道黏膜免疫中的重要作用. 上海免疫学杂志 2001; 21: 133-135
- 于勇. IgA在肠道免疫屏障中的作用及其创伤后的改变. 国外医学 1994; 15: 15-18
- 李生, 吴万春, 何池义, 韩真, 金道友. 谷氨酰胺对非酒精性脂肪肝炎大鼠肠黏膜屏障的保护作用. 临床消化病杂志 2008; 20: 241-244
- Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1200-1204
- Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12511-12516
- Ruiz AG, Casafont F, Crespo J, Cayón A, Mayorga M, Estebanez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007; 17: 1374-1380
- Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology* 2011; 140: 976-986
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *J Parenter Enteral Nutr*

- 2011; 35: 14S-20S
- 33 Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010; 33: 2277-2284
 - 34 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031
 - 35 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723
 - 36 Delzenne NM, Cani PD. [Gut microflora is a key player in host energy homeostasis]. *Med Sci (Paris)* 2008; 24: 505-510
 - 37 Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes* 2006; 55: 2562-2570
 - 38 Lappin DF, Sherrabeh S, Erridge C. Stimulants of Toll-like receptors 2 and 4 are elevated in saliva of periodontitis patients compared with healthy subjects. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 318-325
 - 39 Erridge C. Accumulation of stimulants of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR4 in meat products stored at 5 °C. *J Food Sci* 2011; 76: H72-H79
 - 40 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-350
 - 41 Paik HD, Park JS, Park E. Effects of *Bacillus polyfermenticus* SCD on lipid and antioxidant metabolisms in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1270-1274
 - 42 Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, Paek KS, Lee Y, Park JH. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 736-744
 - 43 Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007; 23: 62-68
 - 44 Zeuzem S. Gut-liver axis. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 59-82
 - 45 Szabo G, Bala S, Petrasek J, Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes. *Dig Dis* 2010; 28: 737-744
 - 46 Gäbele E, Dostert K, Hofmann C, Wiest R, Schölmerich J, Hellerbrand C, Obermeier F. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol* 2011; 55: 1391-1399
 - 47 Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, Carteni M. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2144-2146
 - 48 Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, Del Vecchio Blanco C. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 540-543
 - 49 Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005165

编辑 李军亮 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)