

降脂方对非酒精性脂肪肝的治疗效果及其对患者肠道菌群和代谢的影响

朱彧¹, 何学敏², 陈明³, 盛云², 张俊富², 陆伟^{2*} (1.天津市第三中心医院检验科, 天津 300350; 2.天津市第一医院, 天津市肝病研究所, 天津 300231; 3.天津市南开医院, 天津 300100)

摘要: 目的 考察降脂方对非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的治疗效果及其对肠道菌群和代谢的影响。方法 选取 NAFLD 患者 13 例作为患者组, 选取体检健康志愿者 15 名作为健康组, 患者组服用降脂方 3 月后, 通过患者糖脂代谢、胰岛和肝脏功能的变化考察降脂方的治疗效果, 通过 16S rRNA 测序技术考察粪便标本肠道菌群丰度的变化, 代谢组学技术考察粪便标本代谢产物含量的变化。结果 NAFLD 患者肠道菌群构成发生较大变化, 多样性显著下降($P<0.05$), 巨单胞菌属占优势, 服药 3 月后, 降脂方可显著降低 NAFLD 患者肝脏硬度并改善其糖脂代谢、胰岛和肝脏功能, 肠道中布劳特氏菌属相对丰度显著上调($P<0.05$), 栖粪杆菌属、布劳特氏菌属和拟杆菌属较占优势。与降脂方治疗前组相比, 治疗后组患者粪便中代谢产物 68 个显著上调, 43 个显著下调(P 均 <0.05), 嘧啶代谢等功能具有统计学意义($P<0.05$)。结论 降脂方对 NAFLD 具有较好的治疗效果, 可调控 NAFLD 患者肠道菌群和代谢功能。

关键词: 降脂方; 非酒精性脂肪肝; 肠道菌群; 代谢功能

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)17-2250-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.17.013

引用本文: 朱彧, 何学敏, 陈明, 等. 降脂方对非酒精性脂肪肝的治疗效果及其对患者肠道菌群和代谢的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(17): 2250-2256.

Therapeutic Effect of Jiangzhi Decoction on Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Effect on Intestinal Flora and Metabolism for Patient

ZHU Yu¹, HE Xuemin², CHEN Ming³, SHENG Yun², ZHANG Junfu², LU Wei^{2*} (1.Department of Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300350, China; 2.Tianjin First Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300231, China; 3.Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the therapeutic effect of Jiangzhi Decoction on non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) and its effect on gut microbiota and metabolism. **METHODS** The 13 NAFLD patients were selected as the patient group and 15 healthy volunteers were selected as the healthy group. The patient group were treated with Jiangzhi Decoction and explored the therapeutic effect via the mechanism of plasma glucose and lipid, function of islets of langerhans and liver after 3 months, the changes of gut microbiota abundance in fecal samples were determined by 16S rRNA sequencing technology and the changes of metabolites in fecal samples were determined by metabonomics technology. **RESULTS** There was a big change on gut microbiota structure in NAFLD patients with a significant decreased diversity($P<0.05$) and *Megamonas* was dominant, Jiangzhi Decoction could significantly decrease NAFLD patients' liver hardness and improve the mechanism of plasma glucose and lipid, function of islets of langerhans and liver with 3 months treatment. The relative abundance of *Blautia* in the gut was significantly increased($P<0.05$) and *Faecalibacterium*, *Blautia* and *Bacteroides* were dominant. Compared with the pre-treatment group, the fecal metabolites of patients in the post-treatment group were significantly up-regulated by 68, significantly down-regulated by 43(P all <0.05). There were significant differences in pyrimidine metabolism function and so on($P<0.05$). **CONCLUSION** Jiangzhi Decoction has good therapeutic effect on NAFLD and can regulate intestinal flora and metabolic function in patients with NAFLD.

KEYWORDS: Jiangzhi Decoction; non-alcoholic fatty liver disease; gut microbiota; metabolic function

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝癌, 是常见的与肥胖相关的代谢性疾病之一^[1]。一项关于中国 NAFLD 的

流行病学研究表明, 中国 NAFLD 的综合患病率从 2008—2010 年的 25.4% 上升到 2015—2018 年的 32.3%, 患病率增长速度是西方国家的 2 倍^[2-3]。中药在预防和治疗 NAFLD 上由于具有高疗效和低

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题重点项目(2017084)

作者简介: 朱彧, 男, 博士, 主任技师, 硕导 E-mail: zhuyutj@126.com *通信作者: 陆伟, 女, 主任医师, 硕导 E-mail: haoyun727@126.com

不良反应等优势,受到了越来越多的关注^[4]。

降脂方是经过天津市第一医院几代老中医的临床观察形成的经验方,主治脂肪性肝病湿热蕴结证,具有清热利湿、健脾化浊的效果。降脂方为泽泻、白术、丹参、黄连、茵陈、决明子、虎杖、麸炒枳壳、白头翁 9 味中药组成的水煎剂。本方已在治疗 NAFLD 方面应用于临床多年,可改善患者转氨酶和肝脏硬度,但对其治疗效果和机制尚缺乏系统研究。因此,本研究对降脂方的治疗效果进行分析,并通过 16S rRNA 高通量测序和代谢组学技术观察降脂方对 NAFLD 肠道菌群和代谢产物的影响,进一步明确降脂方治疗 NAFLD 的机制。

1 临床资料

选取 2017 年 6 月—2020 年 8 月经天津市第一医院临床确诊的 NAFLD 患者 13 例[男 10 例,女 3 例,(46.2±14.3)岁],服药前为降脂方治疗前组,服药后为降脂方治疗后组,另选取同期与患者年龄匹配的体检健康志愿者 14 名[男 11 名,女 4 名,(52.1±7.2)岁]作为健康组,受试者性别、年龄等基线资料无显著性差异。本研究经天津市第一医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.1 西医诊断标准

根据《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)》^[5],无饮酒史或过去 12 个月内饮酒折合乙醇量女性每周<140 g,男性每周<210 g;血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)可有轻至中度增高;可有体质量超重和(或)内脏性肥胖[身体质量指数(body mass index, BMI)异常]、血糖血脂异常等;肝脏影像学具有弥漫性脂肪肝症状,血清肝功能和糖脂正常参考范围值见表 1。

1.2 中医诊断标准

符合西医非酒精性脂肪型肝炎诊断标准,且临床症见胁肋不适,口苦,纳差,恶心,腹胀,大便或闭或溏,身体重着,神疲乏力,腹大胀满,头沉胸闷,或有恶心,痰多,或兼有腰膝酸软疼痛,嗜睡。舌红,苔黄腻,脉弦数或弦滑。主证:

①胁肋不适,身体质量着,神疲乏力;②舌红,苔腻;次证:①恶心,厌油腻,纳呆;②胁胀脘闷;③口苦。

辨证要求:A 具备主证①、②者,即属本证。B 具备主证②及次证中的任何两项者,即属本证。C 具备主证①及次证①、②者,即属本证。

1.3 纳入标准

明确诊断为 NAFLD 的患者,符合中医脾虚肝郁、湿热蕴证辩证标准;年龄 30~70 岁;近 2 周内无大量饮酒史及暴饮暴食;近 1 月内无抗菌药物及益生菌服用史;配合各项研究检查,并签署知情同意书。

1.4 排除标准

长期饮酒史或 2 周内有大量饮酒史;病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病史;糖尿病、冠心病、心脑血管疾病等慢性病或代谢性疾病史;恶性肿瘤及其他进展性致命性疾病。

1.5 剔除标准

不符合纳入标准或符合排除标准而被误纳入者;未按规定用药或疗后随访记录严重不全者。

1.6 脱落标准

主要研究者认为受试者不适宜继续本研究者;患者因任何原因自行退出者。

1.7 中止试验标准

严重安全性事件;临床试验方案有重大失误或严重偏差;药品监督管理部门勒令中止试验^[6-7]。

1.8 用法用量

治疗组患者每日口服降脂方水煎剂 2 次,连续服用 3 月。正常组作为基线对比,无用药。

2 仪器与试剂

降脂方水煎剂(天津市第一医院);粪便基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司,批号:DP328);TruSeq[®] DNA PCR-Free Sample Preparation Kit 建库试剂盒(美国 Illumina 公司,批号:FC-121-3001)。

日立 7600 系列全自动生化分析仪(日本日立公司);CobasE411 电化学发光分析仪(美国罗氏公司);实验室检查试剂均为设备配套试剂。

表 1 血清肝功能和糖脂正常参考值范围

Tab. 1 Normal reference range of serum liver function and glucose and lipid

胰岛功能			血糖血脂			
胰岛素/mIU·L ⁻¹	C 肽/ng·mL ⁻¹	HOMA-IR	TG/mmol·L ⁻¹	HDL/mmol·L ⁻¹	LDL/mmol·L ⁻¹	GLU/mmol·L ⁻¹
1.8~11.8	0.78~5.19	0~2.69	0.7~1.7	1.29~1.55	0~3.37	3.89~6.12
肝功能			肝硬度		肥胖程度	
GGT/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TP/g·L ⁻¹	肝脏硬度/kPa	脂肪衰减/db·m ⁻¹	BMI/kg·m ⁻²
7~45	7~40	13~35	65~83	2.8~7.4	0~240	18.5~23.9

3 方法

3.1 16S rRNA 测序分析

分别取研究对象治疗前和治疗后 100 mg 中段粪便, 采用基因组提取试剂盒提取粪便中总 RNA 并对微生物 16S rRNA 基因 V4 可变区进行 PCR 扩增, 引物设计由诺禾致源公司合成, PCR 条件为 94 °C 预变性 2 min, 94 °C 变性 30 s, 52 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 30 个循环, 72 °C 延伸 5 min。采用 TruSeq® DNA PCR-Free Sample Preparation Kit 建库试剂盒进行文库构建, 使用 HiSeq2500 PE250 平台对细菌 rRNA 基因 V4 可变区进行测序^[8]。

3.2 代谢组学分析

新鲜粪便标本称量后, 置于 80% 冷甲醇, 研磨、匀浆, 14 000 ×g, 4 °C 条件下离心 15 min 去除粪便标本碎片。取上清液进行冻干, 加入 50 μL 甲酰胺吡啶溶液(20 mg·mL⁻¹), 40 °C 水浴脗化 2 h, 加入 40 μL MSTFA 硅烷化 1 h, 4 °C 条件下 14 000 ×g, 离心 15 min, 取上清通过 LC/GC-MS 和核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)系统分析。

3.3 实验室检查

清晨抽取受试者空腹静脉血 6 mL, 室温下 900×g 离心 10 min 取血清用于血清葡萄糖(glucose, GLU)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、ALT、AST、GGT、总蛋白(total protein, TP)检测, 均采用生化法通过全自动生化分析仪检测, 胰岛素、胰岛素 C 肽采用电化学发光法通过 CobasE411 电化学发光分析仪检测。所有标本均在获取后 2 h 内检测。HOMA-IR=空腹胰岛素×空腹血糖/22.5。FibroTouch 进行肝脏硬度和脂肪衰减检测, 由同一技术熟练的操作者进行。

3.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差分析(One-way ANOVA)检验, 组间多重比较用 LSD-*t* 检验。采用

R 软件(Version, 2.15.3)进行距离矩阵热图分析、非加权组平均法分析(unweighted pair-group method with arithmetic means, UPGMA), 三元相图(Ternaryplot)分析、通过主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA); 采用 Qiime 软件(Version 1.7.0)分析肠道菌群的物种丰富程度, 用 observed species 指数表示, 采用 Pearson 方法进行两组间相关性分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。BMI=体质量(kg)/身高²(m), 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖水平(mmol·L⁻¹)×空腹胰岛素水平(mIU·L⁻¹)/22.5。代谢组学数据通过 cytoscape3.8.0 软件进行 KEGG 分析。

4 结果

4.1 降脂方对 NAFLD 的治疗效果

NAFLD 患者经降脂方治疗 3 月后, 患者血糖和血脂代谢、肝脏和胰岛功能、脂肪衰减和肥胖程度得到改善, 肝脏硬度显著降低(*P*<0.05), 见表 2, 表明降脂方对 NAFLD 具有较好治疗效果。

4.2 降脂方对 NAFLD 患者肠道微生物物种多样性的影响

Observed_species 指数显示降脂方治疗前组肠道微生物物种多样性[治疗前组, observed_species 指数(416.7±133.4)]与健康组[observed_species 指数(585.5±203.4)]相比出现显著下调(*P*<0.05), 降脂方治疗后组与降脂方治疗前组相比, 其多样性有所上调[治疗前组, observed_species 指数(432.8±115.2)], 但是不具有显著性差异。

4.3 降脂方对 NAFLD 患者肠道微生物群落构成的影响

距离矩阵热图分析显示, 治疗前组和健康组相异系数为 0.405, 微生物群落构成具有较大异质性, 治疗后组和健康组相异系数为 0.273, 微生物群落构成异质性降低, 表明降脂方可缓解 NAFLD 造成的肠道微生物群落构成失调, PCoA 分析也显示治疗前组和健康组肠道菌群具有显著异质性, 经治疗后组肠道微生物群落构成有所恢复, 结果见图 1。

表 2 降脂方对 NAFLD 患者的治疗效果($\bar{x} \pm s$, *n*=13)

Tab.2 Therapeutical effect of Jiangzhi Decoction on NAFLD patient($\bar{x} \pm s$, *n*=13)

组别	胰岛功能			血糖血脂			
	胰岛素/mIU·L ⁻¹	C 肽/ng·mL ⁻¹	HOMA-IR	TG/mmol·L ⁻¹	HDL/mmol·L ⁻¹	LDL/mmol·L ⁻¹	GLU/mmol·L ⁻¹
治疗前组	14.4±5.2	3.1±0.8	3.8±1.1	2.7±1.6	1.3±0.1	3.4±0.6	6.3±1.5
治疗后组	12.3±5.5	2.8±0.7	3.2±1.5	2.3±0.8	1.3±0.2	3.3±0.8	5.6±1.4
组别	肝功能			肝硬度			肥胖程度
	GGT/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TP/g·L ⁻¹	肝脏硬度/KPa	脂肪衰减/db·m ⁻¹	BMI/kg·m ⁻²
治疗前组	67.2±41.5	47.2±38.5	32.5±18.2	75.8±4.6	10.7±4.8	285.5±27.5	28.2±3.2
治疗后组	49.3±26.4	37.7±32.8	28.3±12.5	76.3±2.4	7.6±1.8 ¹⁾	263.5±37.4	27.3±2.5

注: 与治疗前相比, ¹⁾*P*<0.05。

Note: Compared with pre-treatment group, ¹⁾*P*<0.05.

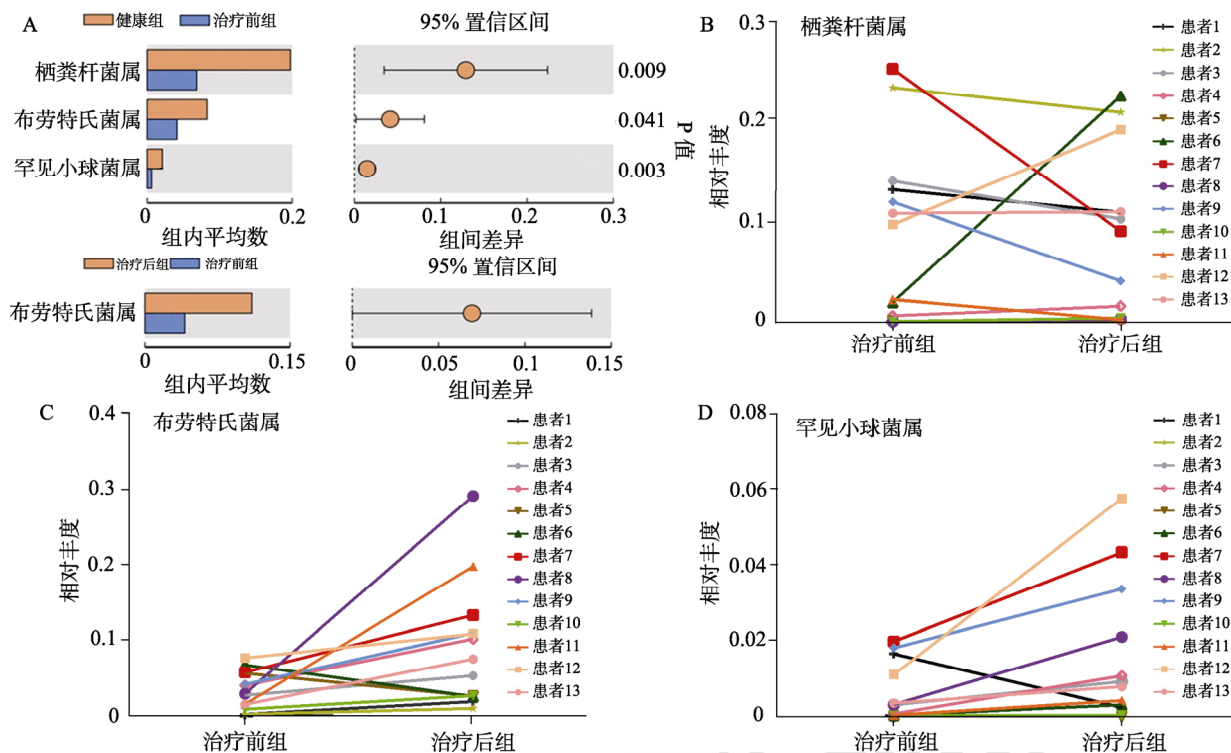


图4 降脂方治疗前后NAFLD患者肠道菌群差异菌属及变化水平

A-健康组和NAFLD患者经降脂方治疗前后具有显著性差异的肠道菌群；B~D-NAFLD患者经降脂方治疗前后栖粪杆菌属、罕见小球菌属和布劳特氏菌属相对丰度的变化。

Fig. 4 Differential bacteria and change levels of gut microbiota in NAFLD patient before and after Jiangzhi Decoction treatment A-significant different gut microbiota diversity between healthy, NAFLD patients before and after Jiangzhi Decoction therapy; B~D-changes of gut microbiota relative abundance on *Faecalibacterium*, *Subdoligran* and *Blautia* before and after Jiangzhi Decoction therapy.

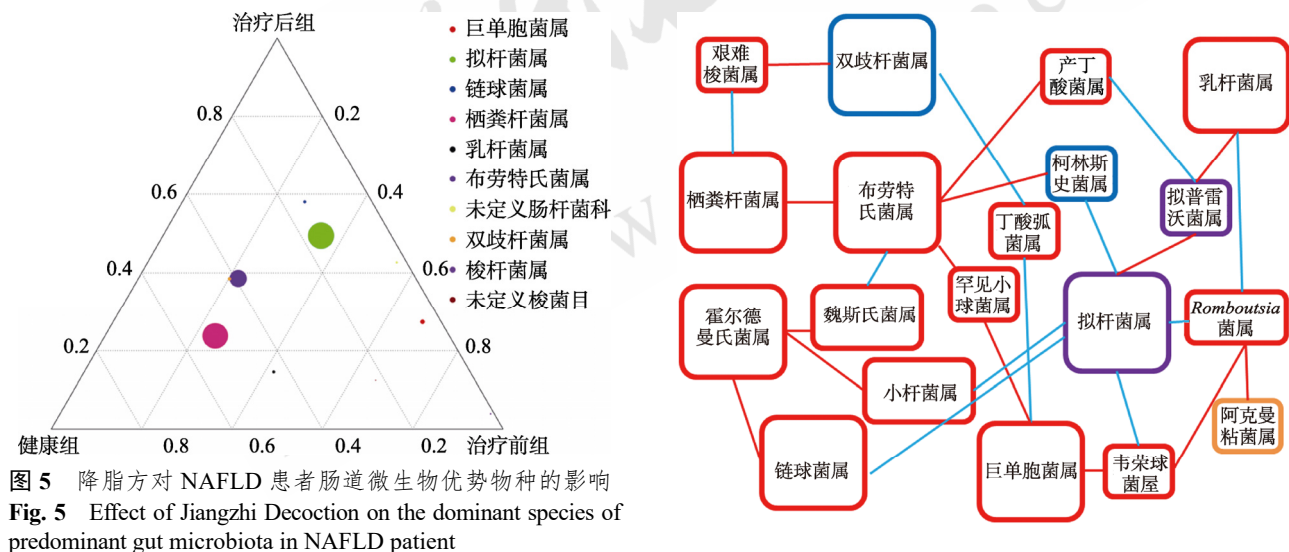


图5 降脂方对NAFLD患者肠道微生物优势物种的影响

Fig. 5 Effect of Jiangzhi Decoction on the dominant species of predominant gut microbiota in NAFLD patient

布劳特氏菌属可调控多种微生物，可通过调控罕见小球菌属影响巨单胞菌属，通过调控栖粪杆菌属影响双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)，也可影响拟杆菌属(*Bacteroides*)、霍尔德曼氏菌属(*Holdemanella*)、链球菌属(*Streptococcus*)等具有重要生物学功能的菌群，以及影响益生菌阿克曼黏菌属(*Akkermansia*)、产丁酸菌属(*Butyricicoccus*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)等益生菌，见图6。



图6 降脂方治疗组患者肠道菌群物种相关性网络 Fig. 6 Gut microbiota species correlation network of patient in Jiangzhi Decoction group

4.6 降脂方对NAFLD患者体内代谢的影响

通过代谢组学技术发现，与治疗前组相比，治疗后组者粪便中代谢产物显著上调68个，显著下调43个(差异倍数FC>1.2或F<0.83且P均<

0.05), 通过 KEGG 分析发现嘧啶代谢、烟酸盐和烟酰胺代谢、钙代谢和胰岛素分泌功能具有显著性差异($P<0.05$), 脂肪肝患者粪便中烟酸含量显著低于正常组, 而降脂方治疗后其含量显著上调, 结果见图 7。经相关性分析发现, 布劳特氏菌属和罕见小球菌属与粪便中烟酸水平成正相关(r 分别为 0.577 6 和 0.702 0, P 均 <0.05), 表明调节患者上述代谢功能(特别是烟酸代谢), 可能是降脂方治疗 NAFLD 的潜在机制。

5 讨论

脂肪性肝病是一种以肝部脂肪堆积和细胞变性为特征的病症, 具有发病率和隐匿性高、累及多个器官等特点, 甚至可发展为肝硬化或肝癌。中国脂肪肝发病率逐年上升, 并呈现低龄化趋势, 已成为严重危害中国人民身体健康的隐患^[9-10]。中医古籍中具有大量与脂肪性肝病有关的论述, 本降脂方经过几代老中医的临床观察, 由丹参、泽泻、白术等中药材制成。本研究证明, 降脂方可显著改善 NAFLD 患者的肝脏功能和胰岛功能, 血糖、血脂和肝硬度显著降低, 表明降脂方可对 NAFLD 具有较好治疗效果。本研究应用现代医学检测技术, 系统考察降脂方治疗 NAFLD 的作用机制, 为指导临床用药、进一步提高治疗效果及为今后的临床转化提供实验依据。

NAFLD 是代谢综合征在肝脏的表现, 其发病机制复杂, 经典的“二次打击”学说已无法充分解释 NAFLD 的发病机制^[11]。人体肠道菌群对维持机体健康具有重要作用, 肠道菌群失调与消化、神经、呼吸、代谢、肝脏和心血管等疾病有关^[12]。肝脏通过门静脉与肠道紧密相连, 肠道微生物及其代谢产物可对 NAFLD 的疾病进展造成影响^[13]。

本研究发现, 与健康组相比, NAFLD 患者的肠道菌群相对丰度和多样性均发生了一定变化。推测这一变化可能在 NAFLD 的发展过程中扮演着重要角色。16S 测序技术通过对 rRNA 基因 V4 可变区进行测序获得微生物相对丰度和群落相互关系等信息^[14]。脂肪肝患者肠道菌群中厚壁门相对丰度发生了显著下调、拟杆菌门虽然上调但是变化不显著, 降脂方可上调厚壁门并下调拟杆菌门, 但是其变化均不显著。拟杆菌门/厚壁门比值是重要的肠道菌群评价指标^[15]。脂肪肝患者拟杆菌门/厚壁门比值与健康组上调 2 倍, 治疗后比值下调, 拟杆菌门/厚壁门比值可能可作为脂肪肝诊断和治疗的指标, 需要在今后的研究中进一步确认。

栖粪杆菌属和布劳特氏菌属被证明可产生短链脂肪酸, 可缓解肥胖、炎症和菌群失调。栖粪杆菌属是人类肠道微生物区系中最丰富和最重要的共生细菌之一。肠道中栖粪杆菌属丰度过低可能导致克罗恩病、肥胖症等疾病^[16]。布劳特氏菌属也是肠道中最丰富的菌属之一, 可以通过调节 G 蛋白偶联受体(GPR)41 和 43 来减少肥胖症的发病率, 其菌属相对丰度与内脏脂肪面积呈显著负相关^[17]。维生素参与肝脏的脂肪代谢, 并对肝脏细胞有保护作用, 而罕见小球菌属被认为同维生素的吸收和利用相关^[18]。因此, 通过调控肠道菌群产生短链脂肪酸、改善脂代谢和维生素的吸收及利用、缓解炎症和菌群失调, 可能是降脂方的潜在作用机制。

本研究表明, 降脂方给药前的脂肪肝患者与健康组相比, 瘤胃菌科(*Ruminococcaceae*)的栖粪杆菌属和罕见小球菌属, 毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)的布劳特氏菌属显著下调, 经治疗后上述 3 种菌属

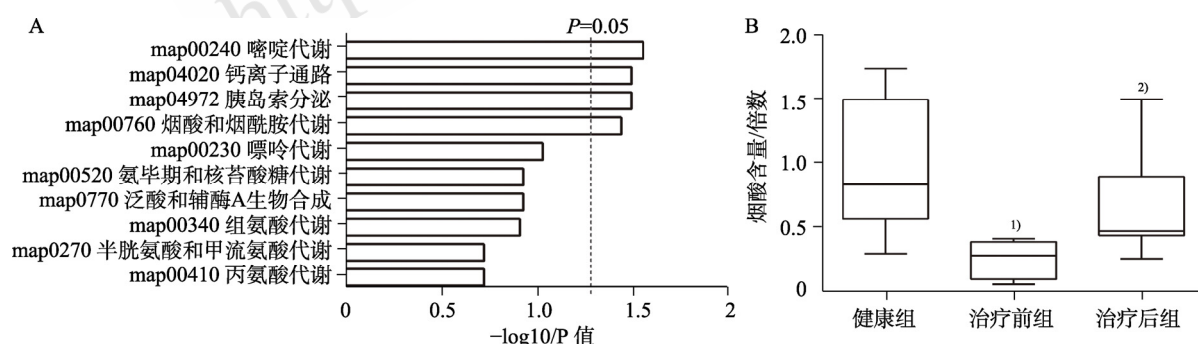


图 7 降脂方对 NAFLD 患者代谢的影响

A-降脂方对 NAFLD 患者代谢通路的影响; B-降脂方对 NAFLD 患者粪便中烟酸含量的影响; 与健康组相比, ¹⁾ $P<0.05$; 与治疗前组相比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 7 Effect of Jiangzhi Decoction on metabolism in NAFLD patient

A-effect of Jiangzhi Decoction on metabolism pathway in NAFLD patient; B-effect of Jiangzhi Decoction on content of nicotinate in NAFLD patient; compared with healthy group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with pre-treatment group, ²⁾ $P<0.05$.

相对丰度均上调,表明降脂方具有调控肠道菌群的作用,其中布劳特氏菌属(84.6%患者)显著上调。物种相关性网络图显示布劳特氏菌属可调控多种微生物,可间接调控巨单胞菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属、霍尔德曼氏菌属、链球菌属等具有重要生物学功能的菌群,以及影响益生菌阿克曼黏菌属、产丁酸菌属、乳杆菌属等益生菌。因此,布劳特氏菌属可能是降脂方重要的作用靶点。

脂肪肝患者存在嘧啶和嘌呤代谢紊乱的现象,是造成高尿酸血症的重要原因。钙信号受损是内质网应激增加导致肝脏脂质堆积的原因之一,喂食高钙加维生素 D3 饲料的大鼠表现出较低的肥胖、血清肝酶、肝脏脂肪堆积和脂肪变性,维生素 D 缺乏可破坏钙稳态,进而加重 NAFLD^[19]。大多数 NAFLD 患者存在肝脏胰岛素抵抗,增加脂肪堆积,促进肝细胞损伤,继而引发炎症反应。本研究发现,与治疗前组相比,治疗后组患者粪便中代谢产物在嘧啶代谢、烟酸盐和烟酰胺代谢、钙代谢和胰腺分泌功能具有显著性差异。

烟酸和烟酰胺是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的前体,可作为胰岛素的辅助因子,增加葡萄糖的利用,促使葡萄糖转化为脂肪。同时烟酸可影响脂蛋白代谢,抑制脂肪水解,降低血中甘油三酯和胆固醇的水平。饮食中添加烟酰胺核糖可以防止高脂饮食诱导的小鼠肥胖,同时改善肝功能^[20]。本研究也发现布劳特氏菌属和罕见小球菌均与粪便中烟酸水平成正相关,通过调控肠道菌群改善盐酸代谢可能是降脂方的潜在作用机制之一。

综上所述,降脂方可能通过增加胰岛素分泌,改善嘧啶、烟酸盐和烟酰胺代谢,增强钙信号通路活性等机制调控上述代谢通路发挥脂肪肝的治疗作用,改善肠道微生态可能是其重要的作用机制。今后将扩大样本量,并通过病理对比分析以进一步验证本研究的结论。

REFERENCES

- [1] ROMERO-IBARGUENGOITIA M E, VADILLO-ORTEGA F, CABALLERO A E, et al. Correction: Family history and obesity in youth, their effect on acylcarnitine/aminoacids metabolomics and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Structural equation modeling approach[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0198379. Doi: 10.1371/journal.pone.0193138.
- [2] ZHOU F, ZHOU J H, WANG W X, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1119-1133.
- [3] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 328-357.
- [4] DING J, ZHANG B, WANG P J, et al. Analysis on mechanisms and medication rules of herbal prescriptions for nonalcoholic fatty liver disease based on methods of data mining and biological information[J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2019, 44(8): 1689-1695.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.
- [6] WANG Q X. The changes of activity and clinical significance of serum paraoxonase one in nonalcoholic fatty liver disease patients with metabolic syndrome[D]. Guangzhou: Jinan University, 2009.
- [7] DU Y N. Clinical study of qi Hong powder combined with stage I and stage II cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2018.
- [8] ZHU D C, ZHU Y, NIU W Y. Change of intestinal microbiota and apolipoprotein E in cerebral infarction and transient ischemic attack patients and their correlation[J]. Shandong Med J(山东医药), 2018, 58(35): 42-45.
- [9] TILG H, BURCELIN R, TREMAROLI V. Liver tissue microbiome in NAFLD: Next step in understanding the gut-liver axis?[J]. Gut, 2020, 69(8): 1373-1374.
- [10] WANG W, XU A L, LI Z C, et al. Combination of probiotics and *Salvia miltiorrhiza* polysaccharide alleviates hepatic steatosis via gut microbiota modulation and insulin resistance improvement in high fat-induced NAFLD mice[J]. Diabetes Metab J, 2020, 44(2): 336-348.
- [11] HU H, LIN A, KONG M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: Molecular insights and therapeutic perspectives[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(2): 142-158.
- [12] WANG R, BAO H X. Metabolites of intestinal flora and host diseases[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(23): 2936-2944.
- [13] LI, ZENG, HUANG, et al. The positive effects of *Grifola frondosa* heteropolysaccharide on NAFLD and regulation of the gut microbiota[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5302.
- [14] ZHANG Y, ZHAO T Y, WANG H, et al. Effects of ergosterone on acute alcoholic liver injury and gut microbiota community composition in mice[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(21): 2561-2569.
- [15] LIU R, HONG J, XU X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. Nat Med, 2017, 23(7): 859-868.
- [16] SOKOL H, PIGNEUR B, WATTERLOT L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients[J]. PNAS, 2008, 105(43): 16731-16736.
- [17] OZATO N, SAITO S, YAMAGUCHI T, et al. *Blautia* genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2019, 5(1): 28.
- [18] LUO Y H, PENG H W, WRIGHT A D, et al. Broilers fed dietary vitamins harbor higher diversity of cecal bacteria and higher ratio of Clostridium, Faecalibacterium, and *Lactobacillus* than broilers with no dietary vitamins revealed by 16S rRNA gene clone libraries[J]. Poult Sci, 2013, 92(9): 2358-2366.
- [19] ALI E S, PETROVSKY N. Calcium signaling as a therapeutic target for liver steatosis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(4): 270-281.
- [20] CANTÓ C, HOUTKOOPER R H, PIRINEN E, et al. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity[J]. Cell Metab, 2012, 15(6): 838-847.

收稿日期: 2021-10-28
(本文责编: 李艳芳)