

文章编号: 1005-0957 (2023) 03-0232-06

· 临床研究 ·

艾灸配合药物对代谢相关脂肪性肝病患者粪便 SCFAs、SIgA 及血清 LPS 的影响

石含峰¹, 胡阳凤²

(1. 武汉市中西医结合医院, 武汉 430000; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430058)

【摘要】 目的 从“肠-肝轴”理论出发, 观察艾灸对代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)患者粪便短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, SIgA)及血清脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的影响。**方法** 将 72 例 MAFLD 患者随机分为对照组和观察组, 每组 36 例。对照组予药物治疗, 观察组在此基础上予腹部穴位艾灸。比较肝功能指标[血清谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]、肝脏受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)、肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)和粪便 SCFAs、SIgA 及血清 LPS 水平。**结果** 治疗后, 两组血清 ALT、AST、TC 和 TG 水平均降低($P<0.05$), 血清 HDL-C 水平均升高($P<0.05$); 观察组血清 ALT、AST、TC、TG 和 HDL-C 水平均优于对照组($P<0.05$); 两组 CAP 和 LSM 均降低($P<0.05$), 观察组 CAP 和 LSM 低于对照组($P<0.05$); 观察组粪便 SCFAs 和 SIgA 水平明显升高($P<0.05$), 且高于对照组($P<0.05$); 观察组血清 LPS 水平降低($P<0.05$), 且低于对照组($P<0.05$)。**结论** 艾灸配合药物治疗 MAFLD, 可明显改善患者肝功能及血脂代谢, 降低肝脏脂肪含量, 增加肝脏弹性, 这可能与提升粪便 SCFAs 和 SIgA 水平, 降低血清 LPS 水平有关。

【关键词】 灸法; 艾灸; 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 肠-肝轴; 粪便短链脂肪酸; 分泌型免疫球蛋白 A; 脂多糖

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2023.03.0232

Effects of moxibustion combined with medication on fecal SCFAs, SIgA and serum LPS in patients with metabolism-associated fatty liver disease SHI Hanfeng¹, HU Yangfeng². 1.Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430000, China; 2.Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430058, China

[Abstract] Objective To observe the effect of moxibustion on fecal short chain fatty acids (SCFAs), secretory immunoglobulin A (SIgA) and serum lipopolysaccharide (LPS) in patients with metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) based on the theory of “gut-liver axis”. **Method** Seventy-two patients with MAFLD were randomly divided into a control group and an observation group, with 36 cases in each group. The control group was treated with medication, and the observation group was treated with add-on abdominal acupoint moxibustion. The liver function indexes [serum Alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], liver controlled attenuation parameter (CAP), liver stiffness measurement (LSM), fecal SCFAs and SIgA, and serum LPS levels were compared. **Result** After treatment, the levels of serum ALT, AST, TC and TG in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the level of

作者简介: 石含峰(1990—), 女, 护师, Email: bushi551818171@126.com

serum HDL-C was increased ($P<0.05$). The levels of serum ALT, AST, TC, TG and HDL-C in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). The CAP and LSM in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the CAP and LSM in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of fecal SCFAs and SIgA in the observation group were increased, and were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum LPS level in the observation group was decreased ($P<0.05$), and was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Moxibustion combined with medication in the treatment of MAFLD can significantly improve liver function and lipid metabolism, reduce liver fat content, and increase liver elasticity, which may be related to the increase of fecal SCFAs and SIgA levels and the decrease of serum LPS levels.

[Key words] Moxibustion; Moxa stick moxibustion; Metabolic-associated fatty liver disease; Non-alcoholic fatty liver disease; Gut-liver axis; Fecal short-chain fatty acids; Secretory immunoglobulin A; Lipopolysaccharide

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 曾用名非酒精性脂肪性肝病, 是代谢综合征在肝脏的表现, 以非酒精和其他明确的肝损因素所导致的肝脏脂肪过度沉积为主要特点^[1]。MAFLD 发病隐匿, 若不及时治疗可进展到脂肪肝炎, 甚至是肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌, 同时其还大大提高糖尿病、高血压、肥胖等病的发生概率, 严重威胁着人们的健康^[2-3]。近年 MAFLD 发病率增长明显, 已成为我国最常见的慢性肝病。研究表明, 2018 年中国的 MAFLD 发病率已达到 32.9%, 预计到 2030 年, 中国 MAFLD 患者人数将达到 3.145 8 亿^[4]。目前临床治疗主要包括降脂、保肝抗炎药、胰岛素受体激动剂等, 尚无特异性治疗 MAFLD、逆转肝细胞脂肪变的药物^[5]。针灸治疗 MAFLD 有一定优势, 可有效降低患者肝脏脂肪含量, 且安全性高^[6]。近年“肠-肝轴”理论在肝脏疾病的研究中应用广泛。“多重打击学说”则认为, “肠-肝轴”在 MAFLD 发病过程中有重要地位, 通过调节“肠-肝轴”可影响 MAFLD 的发生发展^[7]。故本研究从“肠-肝轴”理论出发, 观察艾灸配合药物对 MAFLD 患者粪便短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs)、分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, SIgA) 及血清脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

纳入 2020 年 1 月至 2021 年 8 月在武汉市中西医结合医院就诊的 MAFLD 患者 72 例。以查随机数表法随机分为对照组和观察组, 每组 36 例。试验期间, 对照组中 3 例因擅自使用其他药物而剔除, 观察组中 2 例因未能定期接受腹部穴位艾灸而剔除。故最终纳入 67 例患

者, 其中对照组 33 例, 观察组 34 例。对照组中男 21 例, 女 12 例; 年龄 39~57 岁, 平均 (47 ± 5) 岁; 病程 10~24 个月, 平均 (18.12 ± 4.82) 个月; 身体质量指数 $24.01\sim33.99\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 平均 $(28.78\pm3.61)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。观察组中男 23 例, 女 11 例; 年龄 33~59 岁, 平均 (49 ± 8) 岁; 病程 11~26 个月, 平均 (18.50 ± 5.18) 个月; 身体质量指数 $25.02\sim34.98\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 平均 $(29.27\pm2.75)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。两组性别、年龄、病程、身体质量指数比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)》^[8] 相关标准。①无饮酒史, 或饮酒折合乙醇量小于 140 g/周 (女性小于 70 g/周); ②除外病毒性肝炎、药物性肝病等导致的脂肪肝; ③肝组织活检或 B 超、CT 符合 MAFLD 诊断标准。

1.3 纳入标准

①符合 MAFLD 诊断标准; ②年龄 30~60 岁; ③知情同意, 自愿参加本研究; ④4 周内未接受相关治疗。

1.4 排除标准

①合并心、肺、肾等严重原发疾病者; ②病情危重, 难以评估治疗有效者; ③既往有肝脏、胃肠道手术史者; ④妊娠、哺乳期者; ⑤精神异常者; ⑥已参与其他临床研究。

1.5 剔除、脱落及中止标准

①擅自使用其他药物, 或未按既定方案接受治疗者; ②病情加重, 不得不接受其他治疗者; ③出现严重不良事件者; ④试验期间要求退出者; ⑤资料不全者。

2 治疗方法

指导两组患者戒烟戒酒、控制高脂肪和高热量饮

食、增加新鲜蔬菜和水果摄入量,并增加有氧运动,中等量有氧运动时间不低于每周 150 min。

2.1 对照组

口服多烯磷脂酰胆碱胶囊[赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字 H20059010],每次 456 mg,每日 3 次。连续治疗 12 周。

2.2 观察组

在对照组治疗基础上予艾条灸。穴位取天枢(双)、大横(双)、中脘、神阙、关元和章门(右)。患者取仰卧位,将点燃的艾条对准上述穴位,与皮肤保持 2 cm 左右距离,以局部皮肤发红、温热无灼痛为佳,每穴灸 5~10 min;从上往下、从左往右依次灸完所选穴位。腹部穴位艾灸隔日 1 次,每周治疗 3 次。连续治疗 12 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 肝功能指标

治疗前后抽取清晨空腹静脉血 10 mL,以全自动生化分析仪测定谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。

3.1.2 肝脏受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)、肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)

治疗前后采用 FibroTouch 系列超声诊断仪测定肝脏 CAP、LSM 值。CAP 是对肝脏内脂肪堆积情况的客观、定量反映,CAP 值越高,表示肝脏脂肪含量越高^[9]。LSM 反映肝脏弹性水平,LSM 值越高,表示肝脏弹性越差^[10]。

3.1.3 粪便 SCFAs、SIgA 水平

治疗前后采集患者新鲜湿便,以气相色谱-质谱分

析法测定粪便 SCFAs 水平,以放射免疫法测定 SIgA 水平。

3.1.4 血清 LPS 水平

治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血 10 mL,以酶联免疫吸附法测定血清 LPS 水平。

3.2 统计学方法

运用 SPSS20.0 软件统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料比较采用非参数检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组治疗前后血清 ALT、AST、TC、TG 和 HDL-C 水平比较

治疗前,两组血清 ALT、AST、TC、TG 和 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,两组血清 ALT、AST、TC 和 TG 水平均降低(*P* < 0.05),血清 HDL-C 水平均升高(*P* < 0.05);观察组血清 ALT、AST、TC、TG 和 HDL-C 水平均优于对照组(*P* < 0.05)。详见表 1。

3.3.2 两组治疗前后 CAP 和 LSM 比较

治疗前,两组 CAP 和 LSM 比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,两组 CAP 和 LSM 均降低(*P* < 0.05),观察组 CAP 和 LSM 低于对照组(*P* < 0.05)。详见表 2。

3.3.3 两组治疗前后粪便 SCFAs 和 SIgA 水平比较

治疗前,两组粪便 SCFAs 和 SIgA 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,对照组粪便 SCFAs 和 SIgA 水平无明显变化(*P* < 0.05);观察组粪便 SCFAs 和 SIgA 水平明显升高(*P* < 0.05),且高于对照组(*P* < 0.05)。详见表 3。

3.3.4 两组治疗前后血清 LPS 水平比较

治疗前,两组血清 LPS 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后,对照组血清 LPS 水平无明显变化(*P* < 0.05);观察组血清 LPS 水平降低(*P* < 0.05),且低于对照组(*P* < 0.05)。详见表 4。

表 1 两组治疗前后血清 ALT、AST、TC、TG 和 HDL-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照组	33	治疗前	77.99±8.23	69.85±8.60	6.09±1.16	3.21±0.70	1.29±0.32
		治疗后	66.78±7.24 ¹⁾	57.43±8.03 ¹⁾	5.39±0.88 ¹⁾	2.48±0.54 ¹⁾	1.52±0.44 ¹⁾
观察组	34	治疗前	81.01±9.32	67.74±8.37	6.01±1.10	3.14±0.74	1.40±0.30
		治疗后	58.54±5.63 ¹⁾²⁾	51.92±6.29 ¹⁾²⁾	4.38±0.78 ¹⁾²⁾	2.00±0.48 ¹⁾²⁾	1.78±0.48 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾*P* < 0.05;与对照组比较²⁾*P* < 0.05。

表 2 两组治疗前后 CAP 和 LSM 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CAP/(dB · m ⁻¹)	LSM/kPa
对照组	33	治疗前	281.53 ± 16.90	6.48 ± 1.12
		治疗后	263.73 ± 15.17 ¹⁾	5.78 ± 0.89 ¹⁾
观察组	34	治疗前	276.80 ± 17.58	6.52 ± 1.15
		治疗后	248.04 ± 10.89 ¹⁾²⁾	5.12 ± 0.80 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后粪便 SCFAs 和 SIgA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SCFAs/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$)	SIgA/ ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)
对照组	33	治疗前	5.47 ± 0.89	548.23 ± 103.13
		治疗后	5.73 ± 0.90	578.04 ± 90.81
观察组	34	治疗前	5.72 ± 0.81	534.41 ± 87.92
		治疗后	7.29 ± 1.07 ¹⁾²⁾	660.62 ± 118.09 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清 LPS 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$				
组别	例数	时间	LPS	
对照组	33	治疗前	55.84 ± 15.14	
		治疗后	52.74 ± 17.32	
观察组	34	治疗前	54.48 ± 16.19	
		治疗后	35.55 ± 9.99 ¹⁾²⁾	

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

“肠-肝轴”理论是对肠道、肝脏在解剖结构及生理功能上紧密联系的概括总结^[11]。肠道、肝脏通过门静脉、胆管系统得以连接^[12]。肠道吸收的营养物质和非营养物质通过门静脉转运给肝脏,肝脏合成的胆汁酸等物质通过胆管系统分泌至小肠上部,肠道又代谢内源性胆汁酸和外源性其他物质再通过门静脉回流入肝,以此循环^[13]。若肠道功能异常、屏障受损,肠道细菌及其产物大量进入门静脉,激活 Kupffer 细胞,释放炎症因子,导致肝脏炎症免疫损伤;若肝脏损伤,肝源性炎症因子也会反过来损害肠上皮紧密连接,加重肠黏膜屏障的破坏,形成恶性循环^[14-15]。

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发病与“肠-肝轴”

紊乱息息相关。“多重打击学说”是对 MAFLD 发病机制的较好阐述,其认为肠道屏障损伤所导致的肠道细菌及代谢产物渗漏可促进内源性乙醇生成,导致肝细胞脂肪变性^[16];还可将胆盐水解成非结合的胆酸、鹅去氧胆酸,减弱其对脂质的溶解、吸收作用,加速肝细胞脂肪变性^[17];又可诱发肠源性内毒素血症,刺激肝脏巨噬细胞中促炎因子的产生,促进肝脏炎症损伤^[18]。

肝脾相关理论是中医学对“肠-肝轴”的经典阐释。现代医学中“肠”功能归属于中医学“脾”范畴,中医学“肝”的概念包括解剖学意义上的肝脏^[19]。脾土充实,则可濡养肝木,即“土旺荣木”;肝气舒畅,则可助脾运化,即“木可疏土”。若脾主运化失调,则水湿、痰浊内生,阻遏气机,影响肝疏泄功能,易致肝病,即“土壅木郁”;若肝气生发太过,则克伐脾土,致脾土受病,即“木旺乘土”;若肝疏泄不及,气机不畅,则中焦气滞,脾胃升降失常,即“木不疏土”。这提示,肝脾相关理论与“肠-肝轴”理论有较大的一致性。

MAFLD 主要责之肝脾同病,与西医“肠-肝轴”失调致病不谋而合。中医学认为,MAFLD 属“肝癖”“痞满”等范畴,病位在肝,与脾脏密切相关。多因饮食失调、情志不畅,致脾虚失运、肝失疏泄,进而生化乏源、痰湿内生、气血不畅,肝失濡润、痰瘀壅阻肝络而发病^[20]。可见,肝脾不和是本病的基本病机,治疗应以肝脾同治为原则,注重“肠-肝轴”功能的调节。

天枢、大横、中脘、神阙、关元、章门均位于腹部。其中,天枢为胃经腧穴、大肠募穴,大横为脾经腧穴,中脘为胃之募穴、八会穴之腑会,关元为任脉穴、小肠募穴;神阙属任脉,居于人体正中,是平衡阴阳,调整脏腑的枢纽;章门位于侧腹部,属肝经,为脾之募穴、八会穴之脏会。以上诸穴合用,施以艾灸温补、温通之法,共奏健脾补虚、疏肝理气之功,体现了“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”“脾实,则肝自愈”的理论内涵。本研究结果显示,治疗后,两组血清 ALT、AST、TC 和 TG 水平均降低,血清 HDL-C 水平均升高,观察组血清 ALT、AST、TC、TG 和 HDL-C 水平均优于对照组;两组 CAP 和 LSM 均降低,观察组 CAP 和 LSM 低于对照组。提示,在口服多烯磷脂酰胆碱胶囊的基础上,加用艾灸干预 MAFLD 可进一步改善肝功能及血脂代谢,降低肝脏脂肪含量,增加肝脏弹性。

本研究还监测“肠-肝轴”相关指标(粪便 SCFAs、SIgA 及血清 LPS)。SCFAs 是肠道菌群主要代谢产物,

能通过上调紧密连接蛋白和黏液表达,提高肠道屏障功能,防止乙醇、促炎分子等迁移到肝脏;通过抑制核因子 κ B 活性、诱导调节性 T 细胞分化,降低促炎因子释放,以减轻肝脏炎性损伤;还通过激活腺苷酸活化蛋白激酶通路,增加肝脏脂质氧化,降低肿瘤坏死因子及脂肪酸合成酶活性,延缓 MAFLD 进展^[21-23]。SIgA 由浆细胞分泌,是肠黏膜免疫屏障的主要部分,其水平下降则黏膜免疫屏障功能受损,菌群代谢产物、炎症因子更易通过门静脉入肝^[24-25];SIgA 缺失又可引起活化诱导性细胞苷脱氢酶缺失,导致肠道菌群成分改变、肠道内环境稳态失衡^[26-27]。LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,增多后能激活肠黏膜腺苷酸环化酶,损伤上皮细胞线粒体、溶酶体,破坏局部肠黏膜屏障,LPS 经门静脉入肝后,又可激活 Kupffer 细胞,介导肝脏炎症损伤,加速 MAFLD 进展^[28-30]。本研究中,治疗后,对照组粪便 SCFAs、SIgA 及血清 LPS 水平无明显变化,观察组粪便 SCFAs、SIgA 水平升高,血清 LPS 水平降低,且均优于对照组。这表明,艾灸配合药物可提升患者粪便 SCFAs 和 SIgA 水平,降低血清 LPS 水平,其治疗 MAFLD 的作用机制可能与此相关。

综上所述,艾灸配合药物治疗 MAFLD 可明显改善患者肝功能及血脂代谢,降低肝脏脂肪含量,增加肝脏弹性,这可能与提升粪便 SCFAs 和 SIgA 水平,降低血清 LPS 水平有关。

参考文献

- [1] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, *et al.* MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7):1999-2014.
- [2] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3):531-544.
- [3] DHAMIJA E, PAUL S B, KEDIA S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: an increasing concern[J]. *Indian J Med Res*, 2019, 149(1):9-17.
- [4] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, *et al.* Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5):1851-1864.
- [5] CARIOU B, BYRNE C D, LOOMBA R, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: a literature review[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(5):1069-1083.
- [6] 朱云芳, 吴传莉, 杨雅红, 等. 温针灸联合八段锦治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(12):1525-1529.
- [7] GIL-GÓMEZ A, BRESCIA P, RESCIGNO M, *et al.* Gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: the impact of the metagenome, end products, and the epithelial and vascular barriers[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(2):191-205.
- [8] 中华医学会肝病学分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.
- [9] CHARATCHAROENWITTHAYA P, KULJIRATITIKAL K, AKSORNCHANYA O, *et al.* Moderate-intensity aerobic vs resistance exercise and dietary modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(3):e00316.
- [10] RINALDI L, GUARINO M, PERRELLA A, *et al.* Role of liver stiffness measurement in predicting HCC occurrence in direct-acting antivirals setting: a real-life experience[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(10):3013-3019.
- [11] 廉晓晓, 郭晓霞. 肠-肝轴学说的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(4):251-254.
- [12] DE MUYNCK K, VANDERBORGHT B, VAN VLIERBERGHE H, *et al.* The gut-liver axis in chronic liver disease: a macrophage perspective[J]. *Cells*, 2021, 10(11):2959.
- [13] 张凌云, 王全楚. 肠-肝轴及其在肝损伤发病机制中的作用[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(4):364-365.
- [14] BRUNEAU A, HUNDERTMARK J, GUILLOT A, *et al.* Molecular and cellular mediators of the gut-liver axis in the progression of liver diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:725390.
- [15] ZHENG Z, WANG B. The gut-liver axis in health and disease: the role of gut microbiota-derived signals in liver injury and regeneration[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:775526.

- [16] 夏凡, 周本杰. 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(24):1439-1447.
- [17] XUE R, SU L, LAI S, *et al.* Bile acid receptors and the gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cells*, 2021, 10(11):2806.
- [18] NISHIMURA N, KAJI K, KITAGAWA K, *et al.* Intestinal permeability is a mechanical rheostat in the pathogenesis of liver cirrhosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6921.
- [19] 周素芳, 李艺锋, 王敏. 从肠-肝轴学说再论肝脾相关[J]. 中医杂志, 2014, 55(4):352-353, 357.
- [20] 李晓玲. 浅谈“治肝实脾”理论在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1):63-64.
- [21] DENG M, QU F, CHEN L, *et al.* SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD[J]. *J Endocrinol*, 2020, 245(3):425-437.
- [22] RAU M, REHMAN A, DITTRICH M, *et al.* Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(10):1496-1507.
- [23] ZHANG S, ZHAO J, XIE F, *et al.* Dietary fiber-derived short-chain fatty acids: a potential therapeutic target to alleviate obesity-related nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(11):e13316.
- [24] HU C, NIU X, CHEN S, *et al.* A comprehensive analysis of the colonic flora diversity, short chain fatty acid metabolism, transcripts, and biochemical indexes in heat-stressed pigs[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:717723.
- [25] ARIAS I, HERRERA D, BAUTISTA-MOLANO W, *et al.* Increasing of SIgA serum levels may reflect subclinical intestinal involvement in non-radiographic axial and peripheral spondyloarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(4):1343-1351.
- [26] 曹星星, 胡利, 何彦明, 等. sIgA 在肠道免疫和自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(13):2529-2533.
- [27] INAMINE T, SCHNABL B. Immunoglobulin A and liver diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(6):691-700.
- [28] CARPINO G, DEL BEN M, PASTORI D, *et al.* Increased liver localization of lipopolysaccharides in human and experimental NAFLD[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2):470-485.
- [29] TANG W, YUAN M, LI Z, *et al.* Polyphenol-rich liupao tea extract prevents high-fat diet-induced MAFLD by modulating the gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2022, 14(22):4930.
- [30] SHEN S, WANG K, ZHI Y, *et al.* Gypenosides counteract hepatic steatosis and intestinal barrier injury in rats with metabolic associated fatty liver disease by modulating the adenosine monophosphate activated protein kinase and Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B pathways[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):1949-1959.

收稿日期 2022-07-11