

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.044

非酒精性脂肪性肝病与肠粘膜屏障关系的研究进展*

吴云 凌霄华 李春苗 刘喃喃 庄丽维[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:近年来,非酒精性脂肪性肝病的发病率正呈逐年升高趋势,且可进一步发展为非酒精性肝炎、肝硬化甚至肝癌,但其具体的发病机制目前尚未完全阐明。迄今为止,关于非酒精性脂肪性肝病较为人们所接受的是"两次打击学说",即肝脏的脂肪变性及脂质的过氧化反应。自"肠-肝轴"被提出后,关于肠道粘膜屏障功能与非酒精性脂肪性肝病的发生和发展的关系备受研究人员的关注。近些年来,关于非酒精性脂肪性肝病与肠道粘膜的机械屏障、生物屏障、化学屏障、免疫屏障方面的研究越来越多,肠粘膜的四个屏障功能与非酒精性脂肪性肝病密切相关,相互影响共同促进疾病的发生发展。本文就非酒精性脂肪性肝病与肠粘膜屏障关系的研究进展进行了综述。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;肠粘膜屏障;紧密连接蛋白;内毒素

中图分类号:R575.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3176-04

Advances in the Correlation of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Intestinal Mucosal Barrier*

WU Yun, LING Xiao-hua, LI Chun-miao, LIU Nan-nan, ZHUANG Li-wei[△]

(The Fourth Affiliated Hospital Harbin University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The incidence of non-alcoholic fatty liver disease is increasing these years, which can further develop into non-alcoholic hepatitis, cirrhosis and even liver cancer. However, specific pathogenesis has not been fully elucidated yet. So far, "two-hit theory" is more admitted by people concerning the non-alcoholic fatty liver disease, that is steatosis and lipid peroxidation of liver. Since the "gut-liver axis" proposed, researchers have drawn more and more attention to the process of intestinal mucosal barrier participating in non-alcoholic fatty liver disease. Recently, an increasing number of studies related to the correlation of non-alcoholic fatty liver disease with mechanical barrier, biologic barrier, chemic barrier, immune barrier of intestinal mucosa have been reported, the four functions of intestinal mucosal barrier are closely associated with nonalcoholic fatty liver disease, and their interrelationship jointly promotes the occurrence and development of the disease. In this paper, the correlation of non-alcoholic fatty liver disease with intestinal mucosal barrier is mainly reviewed.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Intestinal mucosal barrier; Tight junction protein; Endotoxin

Chinese Library Classification (CLC): R575.5 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)16-3176-04

前言

随着人们生活水平的提高,非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率也越来越高。据相关文献报道,亚洲太平洋区域 NAFLD 的发病率接近 12-24%,而西方国家约为 20-30%^[1]。近来还有研究者通过调查证实 NAFLD 的患者占总体研究人群的 20-30%,在肥胖患者中占 75-100%。NAFLD 的发病率虽高,但由 NAFLD 发展为非酒精性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的机制尚未完全阐明,且目前还没有非常有效的治疗措施^[2-4],且 NAFLD 一般早期症状表现不明显,容易受到多数人群的忽略。有研究表明 20

%NAFLD 可进一步发展为 NASH^[5],若患者仍然不重视,NAFLD 将有可能导致肝硬化、门脉高压、肝细胞癌^[6]。因此,对 NAFLD 的研究是非常必要和急切的。研究者们思维不再局限于肝脏本身,而是更多的去了解 NAFLD 的发生及发展是与其他因素的关系。肠道粘膜屏障功能、内质网应激、基因变化等作为 NAFLD 的相关因素越来越多的受到研究者的重视^[7],其中肠道屏障功能的变化是近些年学者们尤为关注的问题。本文就目前关于 NAFLD 肠道屏障功能的研究进展进行了总结。

1 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

1.1 NAFLD 的概念

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(D201139)

作者简介:吴云(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:非酒精性脂肪性肝病肠粘膜屏障,

电话:15904501042, E-mail: wuyun20050510@sina.com

△通讯作者:庄丽维(1963-),女,教授,主任医师,研究生导师,主要研究方向:肝硬化、脂肪肝、酒精性肝病的诊断与治疗,

E-mail: zhuangliwei@126.com

(收稿日期:2014-10-08 接受日期:2014-10-30)

NAFLD 指除一切明确的肝脏损害因素外所致的肝脏疾病,包括单纯性脂肪性肝病(non-alcoholic simple fatty liver)以及由其演变的脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和肝硬化,弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为其主要的病理上表现。NAFLD 发病的最重要条件就是肝细胞内脂质特别是甘油三酯沉积,导致脂质沉积的因素有许多,其中最基础是脂质的摄入异常和线粒体功能障碍。

1.2 两次打击学说

关于 NAFLD 首次提出了 "两次打击" 学说^[9]。第一次打击学说指的是肝脏的脂肪变性与脂毒性诱导线粒体异常密切相关,而线粒体的异常促使肝脏对炎症损伤的敏感性增加。第二次打击包括了脂质过氧化反应即氧化应激增强和活性氧产生增加^[9]。机体产生的活性氧(ROS)及其代谢产物明显超过了机体自身去毒及防御范围,使得抗氧化物与氧化物之间动态平衡失调继而使肝脏由脂肪性病转变炎症、坏死和纤维化^[10]。已有相关的研究证明 NAFLD 模型可通过高脂饮食可诱导,且高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型中的肝脏脂质沉积比对照组高两倍,此种大鼠肝脏会出现氧化应激损伤;而当恢复正常饮食后,大鼠肝脏中的炎症、氧化应激和血胰岛素水平均下降^[11]。Dhibi M 等由前人的一些研究提出反式脂肪酸(FFA)与 NAFLD 是否存在非常密切的联系? 随后,他们用氧化豆油饮食(oxidized soybean oil diet, OSO)和人造奶油饮食(margarine diet, MG)的大鼠建立 NAFLD 大鼠模型,发现这两种大鼠的肝脏都会出现不同程度的肝细胞肥大、肝细胞气球样变以及肝细胞的炎症甚至坏死等表现^[12]。

2 肠粘膜屏障与 NAFLD 的关系

自 "肠 - 肝轴" 的概念的提出,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点。近年来有文献指出,由于供应肝脏的血液约 70% 来源于与肠道有关的血管,肝脏成为抵御肠道来源的抗原首要防御屏障,因此肠道正常菌群在维持肝肠循环健康方面起到了重要的作用^[13]。比如,有学者研究证明急性肝损伤与早期出现肠道粘膜通透性改变及肠道细菌移位密切相关^[14]。另有学者提出,约 50% 的 NAFLD 患者存在小肠内细菌的过度生长以及内毒素水平的增加^[15,16]; Brun P 等学者通过相关实验证明 NASH 的肥胖小鼠与对照小鼠比较肠粘膜通透性和门静脉内毒素水平均明显升高^[17]。近些年来, "肠 - 肝轴" 理论认为肝脏能调节小肠的功能,如肝脏通过分泌肽激素也称为肝杀菌肽作用于小肠上皮细胞,使抗原在被肠道吸收后的两个小时内可以被识别、处理以及提呈给肝脏内皮细胞,肝脏通过发生免疫反应处理来自肠道的病原体^[18,19]。肠道粘膜的紧密连接和肝脏免疫系统接受共同的抗原,肝脏和肠道能相互影响。由此可见,肝脏对于通过肠道进入体内的病原体是非常重要的。

2.1 肠道粘膜机械屏障与 NAFLD

正常的肠道粘膜机械屏障由肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC)和细胞间的紧密连接(tight junction, TJ)等构成,肠粘膜屏障的结构基础就是肠道粘膜上皮的完整性及正常的再生能力,其完整性能有效阻止细菌穿透粘膜进入其他部位。临床研究和实验研究已经证明内毒素在酒精性肝损伤中起着重

要的作用,肠腔里存在大量的内毒素,可导致酒精性肝病肠粘膜的通透性增加。目前,许多实验已经证实这一观点,如慢性酒精中毒可破坏肠道上皮的完整性,导致门脉内毒素的增加,进而影响肝脏的代谢功能^[20]。众所周知,酒精性肝炎在组织学上与非酒精性脂肪性肝炎没有差别。因此,我们是否也可以猜测在 NAFLD 中也存在上述现象,即 NAFLD 肠粘膜屏障的改变是否与肠腔内内毒素的增加及肠道粘膜通透性有关? 实际上,许多的学者已经通过研究证实这一观点。国外有文献报道用两种小鼠模型(ob/ob 鼠和 db/db 鼠)证明了代谢综合征与肠道粘膜紧密连接蛋白不规则分布有关,而这种变化也能引起肠粘膜通透性的改变,进而导致门脉内毒素血症。同时,研究学者指出 ob/ob 鼠和 db/db 鼠与正常的小鼠相比肝脏星状细胞对内毒素更为敏感,可表现出更为强烈的炎症反应和纤维化表现^[21]。有文献指出与肥胖相关的 NASH 的形成是与低级别的系统性炎症反应相关的,肥胖患者持续不断的高水平的炎症因子通过改变紧密连接的结构和定位对肠道屏障功能进行损害,继而进一步对肝脏产生影响^[21,22]。研究发现,肠道上皮细胞的封闭性依赖于紧密连接蛋白,通过细胞质筏(由连环蛋白和紧密连接-1、紧密连接-2、紧密连接-3 组成)将闭合蛋白、封闭蛋白家族和缝隙连接分子与肌动蛋白骨架连接在一起,选择性调节离子、溶质、氨基酸等从肠腔向肠粘膜和血液的转运^[23]。IEC 和 TJ 通过肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)的激活调控肌球蛋白轻链(MLC)收缩,使得相邻肠上皮细胞间隙增大,肠黏膜通透性增加^[24],而 MLC 磷酸酶的转录以及 MLCK 活性的激活与前炎症细胞因子如 TNF- α 的增加有关^[25]。

2.2 肠道的生物学屏障与 NAFLD

肠道常驻菌群是一个相互依赖又相互作用的微生态系统,99%左右为专性厌氧菌,这种微生态平衡构成了肠道的生物屏障。肠道细菌的增殖及肠道菌群的失调都会严重影响着肠道屏障功能。大量的实验数据支持肠道菌群的失衡与 NAFLD 的发病相关^[26]。Abu-Shanab A 等^[40]提出肠道菌群在人类健康与疾病中有着重要的作用,肠道菌群生态平衡对 NAFLD 发生及发展为 NASH 都是非常重要的。小肠内革兰氏阴性菌的过度生长可加重胰岛素抵抗、增加内源性乙醇以及诱导胆碱缺乏症的产生,而这些都与 NAFLD 有关。实验证明肠道某些菌群可将食物分解代谢的乙醇转化为乙醛,乙醛可进一步增加氧自由基、高价氮氧合酶的产生,进而促使重肠道菌群失调。肠腔内有害代谢产物的增多及肠道菌群的失调加重了肠道粘膜的损伤,使得肠道粘膜受损,通透性增加,细菌移位,最终使得门脉内毒素(lipopolysaccharide, LPS)随之增加^[29]。释放的内毒素可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^[26]。近期, Fukunishi S 等用雄性的 fa/fa (Fatty Rat) 大鼠证明 LPS 可加速 NASH 的进程^[27]。也有文献提出小肠内正常菌群产生的可溶性 LPS 非常少,约为 0.3 g/L^[28],这是否可以说明与 NAFLD 密切相关的小肠中的 LPS 更可能来源于饮食摄入。饮食中胆碱的含量也是与 NAFLD 的发生有关的。众所周知,胆碱与甘油三酯形成磷脂可减少脂肪 (主要是甘油三酯) 在肝脏内的积聚,防止 NAFLD 的发生。而有文献证明,肠道菌群通过将肠内的胆碱转化为甲胺、二甲胺及其氧化产物,使其生物利用度下降,多余脂肪在肝脏内积聚。

2.3 肠道的免疫屏障与 NAFLD

肠道免疫屏障包括细胞免疫屏障和体液免疫屏障。肠道上皮细胞、肠道上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞、派尔集合淋巴结(PP)、肠系膜淋巴结(MLN)组成了肠道的细胞免疫屏障。体液免疫屏障由肝脏的胆管细胞和肠道上皮细胞共同分泌的分泌性免疫球蛋白 A(SIgA)组成^[29]。相关报道指出,肥胖小鼠的肠系膜淋巴结和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞是不正常的^[30],且肠道粘膜免疫反应的诱导和调节最初发生发生在 PP 中^[31,32],NAFLD 的大鼠通过增加 PP 中的 CD4/CD8 比率和 SIgA 的分泌调节肠道免疫功能^[29],Su Lin 等证实高脂饮食诱导的肥胖大鼠 NAFLD 的发展进程与增强的免疫反应迅速下降有关。在临床中,我们观察到有急性病或手术后的肥胖患者更有可能发生感染。此外,肥胖患者癌症的发生率较高,进一步表明肥胖人群的免疫系统受到了破坏。如何解释这些现象的发生?从胚胎的起源而言,肝脏和肠道都起源于内胚层,肝脏分化后仍然通过门静脉和胆道系统与肠道发生直接联系。由于这两种器官有相同的组织胚胎学来源,这也就解释了为何 2.04 %-7.5 %存在自身免疫性肝炎的患者伴有肠易激综合征(IBD),而 70 %-85 %的原发性硬化性胆管炎(PSC)患者伴有肠易激综合征^[33]。

2.4 肠道的化学屏障与 NAFLD

肠道的化学屏障由消化系统分泌的胃酸、胆汁及各种分泌的酶等物质组成。目前,关于肠道化学屏障与 NAFLD 关系的研究较少,最多的是关于肝脏分泌的胆汁酸。胆汁酸不仅能乳化脂肪类食物、促进脂溶性维生素的吸收^[34],还能抑制小肠内细菌的过度繁殖,防止细菌移位从而保持黏膜屏障功能及肠内环境的稳定^[35]。有文献指出,同时饲服胆汁酸的 NAFLD 小鼠肝脏脂肪变程度较对照组轻^[36]。这是因为胆汁酸通过法尼脂受体 - 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^[37],而肠道菌群和内毒素的改变也发挥了不容忽视的作用。

3 小结与展望

NAFLD 的发生与肠粘膜屏障功能相互影响,NAFLD 可影响肠粘膜屏障的完整性及功能,致使肠道粘膜屏障受损,肠道通透性增加,肠道内的物质可通过肝肠循环入血继而肝脏乃至全身各个脏器均发挥损伤作用;另一方面,肠道内毒素也可影响肠道本身的吸收、分泌等功能,从而影响肠腔内物质的正常代谢作用。因此,我们是否可以通过改善肠道粘膜屏障功能如研究促使紧密连接恢复正常的药物、控制肠内内毒素的方法以及研发适合肠内环境的益生菌等等,促进改善 NAFLD 的症状。虽然越来越多的学者已经关注并着手于 NAFLD 肠道屏障变化的研究,但是 NAFLD 与肠粘膜屏障功能相互影响的具体机制尚不十分明确,仍有待进一步的深入研究。

参考文献(References)

- [1] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(6): 775-777
- [2] Jorge Henao-Mejia, Eran Elinav, Chengcheng Jin, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. Nature, 2012, 482(7384): 179-185
- [3] A Sahebkar-Ann. Citrus auraptene: a potential multifunctional therapeutic agent for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Annals of Hepatology, 2011, 10(4): 575-577
- [4] Ali Akbar Hajiaghahmohammadi, Amir Ziaee, Rasoul Samimi. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial[J]. Phytotherapy Research, 2012, 26(9): 1381-1384
- [5] Brent A, Neuschwander-Tetri, Stephen H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference[J]. Hepatology, 2003, 37(5): 1202-1219
- [6] György Baffy, Elizabeth M. Brunt, Stephen H. Caldwell. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace[J]. Journal of Hepatology, 2012, 56: 1384-1391
- [7] Herbert Tilg, Alexander R. Moschen. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis [J]. Hepatology, 2010, 52(5): 1836-1846
- [8] Christopher P. Day, Oliver F.W. James. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845
- [9] Jorge Henao-Mejia, Eran Elinav, Chengcheng Jin, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. Nature, 2012, 482:179-185
- [10] Metin Basaranoglu, Gökçen Basaranoglu, Hakan Sentürk. From fatty liver to fibrosis: A tale of "second hit" [J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(8): 1158-1165
- [11] Charles S Lieber, Maria A Leo, Ki M Mak, et al. Model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(3): 502-509
- [12] Madiha Dhibi, Faten Brahmi, Amira Mnari et al. The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats [J]. Nutrition & Metabolism, 2011, 8: 65
- [13] D. Compare, P. Coccoli, A. Rocco, et al. Gut-liver axis: The impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease [J]. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2012, 22: 471-476
- [14] Derrick E. Fouts, Manolito Torralba, Karen E. Nelson, et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease [J]. Journal of Hepatology, 2012, 56: 1283-1292
- [15] Ahmed Abu Shanab, Paul Scully, Orla Crosbie, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with Toll-Like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2011, 56(5): 1524-1534
- [16] A Wigg, I Roberts-Thomson, R Dymock, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gut, 2001, 48(2): 206-211
- [17] Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(2): G518-525
- [18] Limmer A, Ohl J, Wingender G, et al. Cross-presentation of oral antigens by liver sinusoidal endothelial cells leads to CD8 T cell

- tolerance[J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(10): 2970-2981
- [19] John G. Lunz 3rd, Susan M. Specht, Noriko Murase, et al. Gut-derived commensal bacterial products inhibit liver dendritic cell maturation by stimulating hepatic interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 activity[J]. *Hepatology*, 2007, 46(6): 1946-1959
- [20] Yuhua Wang, Yanlong Liu, Anju Sidhu, et al. Lactobacillus rhamnosus GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(1): G32-G41
- [21] Naim Alkhouri M.D., Arthur McCullough M.D. Obesity, Inflammation and Cancer[M]. New York: Springer New York, 2013:219-234
- [22] Margaret F. Gregor, G?khan S. Hotamisligil. Inflammatory Mechanisms in Obesity[J]. *Annual Review of Immunology*, 2011, 45: 215-245
- [23] Fanning AS, Jameson BJ, Jesaitis LA, et al. The tight junction protein ZO-1 establishes a link between the transmembrane protein occludin and the actin cytoskeleton [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273: 29745-29753
- [24] Shila Gilbert, Rongli Zhang, Lee Denson, et al. Enterocyte STAT5 promotes mucosal wound healing via suppression of myosin light chain kinase-mediated loss of barrier function and inflammation[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(2): 109-124
- [25] Masahiro Suzuki, Takashi Nagaishi, Motomi Yamazaki, Myosin light chain kinase expression induced via tumor necrosis factor receptor 2 signaling in the epithelial cells regulates the development of colitis-associated carcinogenesis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88369
- [26] Das UN. Is obesity an inflammatory condition?[J]. *Nutrition*, 2001, 17 (11): 953-966
- [27] Fukunishi S, Sujishi T, Takeshita A, et al. Lipopolysaccharides accelerate hepatic steatosis in the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker rats[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2014, 54(1): 39-44
- [28] 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]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(4): 318-325
- [29] SU Lin, WANG Jian-hu et al. Intestinal immune barrier integrity in rats with nonalcoholic hepatic steatosis and steatohepatitis[J]. *Chinese Medical Journal(Engl.)*, 2012, 125(2): 306-311
- [30] Kim CS, Lee SC, Kim YM, et al. Visceral fat accumulation induced by a high-fat diet causes the atrophy of mesenteric lymph nodes in obese mice[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(6): 1261-1269
- [31] Jan Hendrik Niess, Stephan Brand, Xiubin Gu, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance[J]. *Science*, 2005, 307(5707): 254-258
- [32] Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria[J]. *Nature Immunology*, 2001, 2(4): 361-367
- [33] Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Gut*, 1996, 38(4): 610-615
- [34] Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1191-1212
- [35] Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2005, 29(4): 625-651
- [36] Volynets V, Spruss A, Kanuri G, et al. Protective effect of bile acids on the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51: 3414-3424
- [37] 魏珏, 叶丽静, 邱德凯, 等. 胆汁酸核受体 FXR 在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *胃肠病学*, 2010, 15: 21-24
- Wei Yu, Ye Li-jing, Qiu De-kai, et al. Role of bile nuclear receptor FXR in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2010, 15: 21-24
- [38] Irina A. Kirpich, PhD, Craig J. McClain, et al. Probiotics in the treatment of the liver diseases [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2012, 31(1): 14-23
- [39] Nair S, Cope K, Risby TH, et al. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4): 1200-1204
- [40] Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*, 2010, 7: 691-701