

# 短链脂肪酸与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

马茜茗综述, 刘志峰审校

**【摘要】** 非酒精性脂肪性肝病是指除外酒精和其他明确病因引起的以肝内脂肪过度沉积为主要特征的肝脏病变, 目前已成为中国第一大慢性肝病却缺乏有效的治疗方案。短链脂肪酸是肠道菌群的代谢产物, 多研究认为短链脂肪酸在改善肠道损伤及减轻肝脏的脂肪变性、炎性损伤、氧化应激等方面发挥作用, 从而可能延缓非酒精性脂肪性肝病的发生发展。文章主要就短链脂肪酸影响非酒精性脂肪性肝病的研究进展进行综述。

**【关键词】** 短链脂肪酸; 非酒精性脂肪性肝病; 肠-肝轴

**【中图分类号】** R575.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)04-0383-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.04.010

## Progress on the roles of short-chain fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease

MA Xi-ming reviewing, LIU Zhi-feng checking

(Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Non-alcoholic fatty liver disease is a series of liver diseases characterized by excessive fat deposition in the liver caused by the exclusion of alcohol and other definite causes, which has become the most common chronic liver disease in China and been short of effective treatment. Short-chain fatty acids are metabolites of intestinal flora. In recent years, it has been considered that short-chain fatty acids play a role in improving intestinal injury and reducing steatosis, inflammatory injury and oxidative stress of liver. Thus, it may delay the occurrence and development of non-alcoholic fatty liver disease. The recent research progress on the effect of short-chain fatty acids on non-alcoholic fatty liver disease is reviewed in this manuscript.

**【Key words】** short-chain fatty acid; non-alcoholic fatty liver disease; gut-liver axis

## 0 引 言

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外酒精和其他明确病因引起的以肝内脂肪过度沉积为主要特征的肝脏病变, 包括非酒精性肝脂肪变及非酒精性脂肪性肝炎等多种肝损伤, 发病机制多与高脂饮食、胰岛素抵抗、肠道菌群紊乱、代谢障碍或遗传等因素有关, 常出现肝细胞变性坏死、纤维化, 严重时可能演变为肝硬化<sup>[1]</sup>。近年来, 随着饮食习惯、环境因素的改变及

就诊意识的提高, NAFLD 在全球流行率逐年升高, 已成为中国第一大慢性肝病, 是生化指标异常的首要病因, 但目前仍缺乏有效的治疗方案<sup>[2]</sup>。多项研究证明在 NAFLD 群体中, 肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 种类和丰度较健康群体显著改变。而添加 SCFA 可延缓 NAFLD 的疾病进程, 具体机制尚未完全明确, 可能通过改善肠道损伤, 减少肝细胞脂肪变性, 减轻肝脏炎症刺激和氧化损伤等机制发挥积极作用。本文就 SCFA 在 NAFLD 中作用的研究进展作一综述。

## 1 SCFA 概述

SCFA 是一类含有一到六个碳的单链脂肪酸, 是由结肠和盲肠内特定的肠道菌群通过酵解膳食纤维、抗性淀粉等难以消化的碳水化合物或黏蛋白

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81570470); 南京医科大学专病队列培育项目 (NMUC2020044)

**作者单位:** 210008 南京, 南京医科大学附属儿童医院消化科 (马茜茗、刘志峰)

**通信作者:** 刘志峰, E-mail: liu8917@163.com

而产生。在健康人群肠道中, SCFA 以乙酸、丙酸和丁酸为主, 三者的摩尔比约为 3:1:1, 总浓度于结肠近端最高, 约 70~140 mmol/L, 并向远端呈递减趋势<sup>[3]</sup>。约 90%~95% 的 SCFA 通过扩散或经单羧酸转运蛋白运输被肠上皮迅速吸收后, 一部分参与肠道细胞的生理活动, 大部分通过门静脉循环到达肝进行代谢, 少量被动员到其他器官; 剩余 5%~10% 的 SCFA 经粪便排泄。目前可用于研究肠道 SCFA 的生物样本有粪便、血浆、呼出气体等, 样本间具有相关性。由于粪便易获得、成本低, 且在生理状态下所含 SCFA 相对稳定, 其变化可直接、灵敏地反应病理状态时肠道微生态的情况, 故最常用于肠道 SCFA 的定性定量研究<sup>[4]</sup>。

## 2 SCFA 在 NAFLD 中的表达

与健康者相比, NAFLD 群体的肠道菌群结构紊乱, SCFA 的组成和丰度均发生明显改变。儿童 NAFLD 患者粪便甲酸、乙酸和戊酸含量显著低于健康儿童, 可能与肠道  $\gamma$ -变形杆菌、普雷沃菌丰度增加及内源性乙醇增多有关<sup>[5]</sup>。在成人中, 轻中度 NAFLD 患者粪便 SCFA 总浓度高于健康者, 该现象亦存在于肥胖成人及高脂饮食喂养的动物模型中, 且肝内 SCFA 受体表达上调, 但进展到晚期肝纤维化时, 粪便总 SCFA 及丁酸含量显著减少<sup>[6]</sup>。这提示 SCFA 与脂肪肝的严重程度存在关联。进一步的研究显示, 外源性补充 SCFA 可以降低 NAFLD 患者的肝脏活动度积分及血清肝酶指标, 并促进肠黏膜微结构的修复, 证明 SCFA 在缓解 NAFLD 肝损伤中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。

## 3 SCFA 与 NAFLD 的作用机制

### 3.1 SCFA 改善肠道损伤

NAFLD 患者常存在肠黏膜屏障损伤, 而炎症反应及氧化应激更加剧屏障完整性的破坏。由于肠-肝轴的存在, 肠道微生物及有害代谢产物通过受损的屏障进入门静脉循环到达肝脏, 激活肝巨噬细胞, 触发 Toll 样受体 4 的炎症信号通路, 最终破坏肝细胞<sup>[8-9]</sup>。

而 SCFA 通过抗炎、抗氧化途径, 显著减少有害物对肠道的打击, 并通过促进肠黏膜屏障修复, 阻止细菌移位和内毒素血症的发生。

研究表明, SCFA 通过激活肠道 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPR) 43 和 GPR109a, 诱导肠黏膜幼稚细胞分化为产白介素 (interleukin, IL)-10 的调节性 T 细胞, 并促进肠道 IgA 的生成和

IL-8 的分泌, 从而增强抗炎活性, 调节肠稳态<sup>[10-12]</sup>。另外, SCFA 通过抑制中性粒细胞中的组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 和核转录因子- $\kappa$ B 信号通路的活性, 进一步抑制肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等炎性介质的产生, 抑制脂多糖诱导的 NLRP3 炎性体活性, 进而减少肠道炎症损伤<sup>[13]</sup>。

SCFA 通过降低结肠髓过氧化物酶活性, 提高谷胱甘肽 s-转移酶的活性, 增加自由基清除蛋白的表达, 抑制中性粒细胞释放活性氧, 可有效减少肠道氧化损伤<sup>[14]</sup>。另外, 补充丁酸盐可保护近端结肠的免疫反应, 减少内源性乙醇引起的氧化应激<sup>[15]</sup>。

肠上皮细胞紧密连接及肠道菌群是肠黏膜屏障的重要组成部分。SCFA 不仅上调紧密连接蛋白的表达, 还通过促进钙离子内流激活腺苷活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 加速紧密连接的构建过程, 从而阻止微生物及内毒素从细胞间隙穿越<sup>[16-17]</sup>。此外, SCFA 降低肠腔 pH 值, 有助于益生菌生长, 减少有害菌相对丰度。益生菌调节黏液层结构, 在参与丁酸代谢过程中消耗氧气, 并产生缺氧诱导因子, 这均有助于维持肠上皮屏障<sup>[18]</sup>。但也有研究认为丁酸在低浓度时保护肠黏膜屏障, 高浓度则可能通过诱导肠细胞凋亡起破坏作用<sup>[19]</sup>。

### 3.2 SCFA 减轻肝细胞脂肪变性

NAFLD 的显著特征为肝细胞的脂肪变性, 这与脂类食物摄入过多、机体糖脂代谢异常及脂蛋白运输障碍等异常有关, 而 SCFA 能多途径有效减少肝细胞胞浆脂质堆积。

SCFA 可从根本上减少食物摄入, 控制肥胖而降低血脂, 主要是通过调节肠-脑轴内的 GPR 信号通路, 增加饱腹感<sup>[20]</sup>。其中乙酸还能通过激活线粒体中柠檬酸循环, 影响下丘脑食欲调节神经肽, 以降低食欲。SCFA 改善胰岛素抵抗方面, 在肠道, SCFA 激活 GRP41、GPR43 受体, 促进肠道 L 细胞分泌 5-羟色胺、酪酪肽、肠抑胃肽及胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), 其中 GLP-1 诱导胰腺  $\beta$  细胞分泌更多胰岛素, 改善胰岛素抵抗及全身葡萄糖代谢, 最终降低肝脏脂质堆积的风险, 并改善全身慢性炎症<sup>[21]</sup>。此外 SCFA 通过抑制 HDAC2 可上调肝细胞中 GLP-1 受体的表达, 因此增加肝脏对 GLP-1 的敏感性<sup>[22]</sup>, 还可激活肝内质网 IRE1 $\alpha$ -JNK 通路, 抑制甚至逆转高脂饮食诱导的肝细胞脂肪变性<sup>[23]</sup>。

Chambers 等<sup>[24]</sup>发现在 NAFLD 患者中补充 SCFA 可增加肝脂质氧化,并减少肝脂质生成,这主要是通过调节脂肪代谢相关基因表达而发挥作用<sup>[25-26]</sup>。①SCFA 上调肝脂质氧化基因的表达:一方面,SCFA 通过抑制 HDAC1,上调肝肉碱棕榈酰转移酶-1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT-1A) 启动子表达,并增强启动子活性,从而增加 CPT-1A,使更多的脂肪酸进入肝线粒体进行  $\beta$  氧化<sup>[27]</sup>;另一方面,SCFA 上调肝 AMPK,通过促进过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅活化子-1 的表达,提高过氧化物酶体增殖物激活受体、肝 X 受体和法尼醇 X 受体的活性,进而加速脂质氧化<sup>[28]</sup>。②SCFA 下调肝脂质合成基因的表达:SCFA 通过激活线粒体解偶联蛋白 2-AMPK-乙酰辅酶 A 羧化酶通路,显著减少肝内乙酰辅酶 A、脂肪酸合成酶等生成,进而减少脂质合成<sup>[29]</sup>。

SCFA 在改善脂蛋白运输方面也起作用。Du 等<sup>[30]</sup>发现,SCFA 可上调人类高密度脂蛋白受体溶酶体整合膜蛋白-II 类似物-1 的表达,增加胆固醇的转出及高密度脂蛋白的再摄入。另外,丁酸通过上调 ATP 结合盒 A 亚家族成员 1 表达,也加速胆固醇逆向转运过程<sup>[31]</sup>。但另有研究认为乙酸参与脂肪酸合成,丙酸是糖异生的前体,在肝内过量时易引起三酰甘油积累,参与脂肪肝发生,反而起到负面作用<sup>[32]</sup>。

#### 4 SCFA 减轻肝炎症及氧化损伤

近年来研究认为,SCFA 除通过改善肠-肝轴来减少肝炎症反应,还能直接调节肝免疫细胞,减少肝内促炎因子(单核细胞趋化蛋白-1、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-2、IL-6、干扰素- $\gamma$ )的释放,增加抗炎因子(IL-4、IL-10)的表达<sup>[33]</sup>。Cresci 等<sup>[34]</sup>发现,长期酒精喂养的小鼠经丁酸处理后,肝 Toll 样受体和 TNF 表达明显减少,且门静脉周围区的白细胞及凋亡肝细胞显著减少。由于 SCFA 经门静脉进入肝,故考虑其可能通过抵消该区域中性粒细胞的炎症效应,从而起到局部保护作用。

NAFLD 患者游离脂肪酸氧化时生成大量活性氧,肠道菌群紊乱产生氧自由基,肝内胰岛素依赖的酒精脱氢酶活性受损引起血浆内源性乙醇浓度升高,这些因素均可引起肝氧化损伤<sup>[35]</sup>。而丁酸至少可通过三种途径降低肝氧化应激反应:①通过调节核因子 NF-E2 相关因子途径,编码更多的抗氧化酶<sup>[36]</sup>;②通过增加肠细胞中褪黑激素的水平,显著

降低巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶和硝酸盐水平的表达<sup>[37]</sup>;③降低肝氧化应激标志物 4-羟基-2-壬烯醛<sup>[38]</sup>。

#### 5 结 语

综上所述,NAFLD 流行率逐年上升,众多研究发现 SCFA 通过影响肠道菌群、机体代谢、免疫等多种因素,参与延缓 NAFLD 的发生发展。虽然具体机制尚未完全明确,但这为预防和治疗提供了新思路。目前国内外研究多以动物模型为研究对象,在临床上的探讨仍有待深入,并进一步阐明作用机制,继续研究添加药物、膳食纤维及益生菌的方式,改变肠道内及门静脉循环中 SCFA 的类型及浓度,以减轻肝细胞损害。

#### 【参考文献】

- [1] Ebrahimzadeh LH, Ghotaslou R, Samadi KH, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases: from role of gut microbiota to microbial-based therapies [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39: 613-627.
- [2] 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.
- [3] Hu J, Lin S, Zheng B, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58: 1243-1249.
- [4] 高 冰, 于秋颖, 贾海莲, 等. 短链脂肪酸提取与检测的研究进展 [J]. *包头医学院学报*, 2019, 35(12): 116-117.
- [5] Michail S, Lin M, Frey Mark R, et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2015, 91: 1-9.
- [6] 向 谦, 周 婷, 熊 玲, 等. 非酒精性脂肪肝病患者粪便中短链脂肪酸改变的临床研究 [J]. *四川医学*, 2021, 42(1): 40-44.
- [7] 梁荫基, 林琛莅, 王少娜, 等. 肥胖相关非酒精性脂肪性肝病防治的新靶点: 短链脂肪酸及其受体信号通路的保护作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(6): 628-631.
- [8] Ji Y, Yin Y, Sun LJ, et al. The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut-Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3066.
- [9] 胡琼源, 任建安. 中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症及肠屏障功能中的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(10): 1084-1088.
- [10] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. *Nature*, 2013, 504: 451-455.
- [11] Wu W, Sun M, Chen F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43 [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10: 946-956.



- [12] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, *et al.* Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [J]. *Immunity*, 2014, 40: 128-139.
- [13] 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: 190-205.
- [14] Sacco P, Decleva E, Tentor F, *et al.* Butyrate-Loaded Chitosan/Hyaluronan Nanoparticles: A Suitable Tool for Sustained Inhibition of ROS Release by Activated Neutrophils [J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(11). doi: 10.1002/mabi.201700214.
- [15] Glueck B, Han Y, Cresci GAM, Tributyrin Supplementation Protects Immune Responses and Vasculature and Reduces Oxidative Stress in the Proximal Colon of Mice Exposed to Chronic-Binge Ethanol Feeding [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 9671919.
- [16] Gao Y, Davis B, Zhu W, *et al.* Short-chain fatty acid butyrate, a breast milk metabolite, enhances immature intestinal barrier function genes in response to inflammation in vitro and in vivo [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320: G521-G530.
- [17] 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 $\beta$ 2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10):1696.
- [18] 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: 662-671.
- [19] 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: 190-205.
- [20] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16: 461-478.
- [21] Coppola S, Avagliano C, Calignano A, *et al.* The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases [J]. *Molecules*, 2021, 26(3):682.
- [22] Zhou D, Chen YW, Zhao ZH, *et al.* Sodium butyrate reduces high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis through upregulation of hepatic GLP-1R expression [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50: 1-12.
- [23] 李丹丹, 刘 扬, 韩家凯, 等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂肪变性的影响 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(3): 385-389.
- [24] Chambers ES, Byrne CS, Rugyendo A, *et al.* The effects of dietary supplementation with inulin and inulin-propionate ester on hepatic steatosis in adults with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21: 372-376.
- [25] Safari Z, Gérard P, The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76: 1541-1558.
- [26] Donde H, Ghare S, Joshi-Barve S, *et al.* Tributyrin Inhibits Ethanol-Induced Epigenetic Repression of CPT-1A and Attenuates Hepatic Steatosis and Injury [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9: 569-585.
- [27] 方 晶, 方南元, 薛博瑜. MicroRNAs 在非酒精性脂肪性肝病中作用的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(9): 977-981.
- [28] Li Q, Chen H, Zhang M, *et al.* Altered short chain fatty acid profiles induced by dietary fiber intervention regulate AMPK levels and intestinal homeostasis [J]. *Food Funct*, 2019, 10: 7174-7187.
- [29] den Besten G, Bleeker A, Gerding A, *et al.* Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR $\gamma$ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64: 2398-2408.
- [30] Du Y, Li X, Su C, *et al.* Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177: 1754-1772.
- [31] Sun B, Jia Y, Hong J, *et al.* Sodium Butyrate Ameliorates High-Fat-Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$ -Mediated Activation of  $\beta$  Oxidation and Suppression of Inflammation [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66: 7633-7642.
- [32] Chu H, Duan I, Yang L, *et al.* Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2019, 68: 359-370.
- [33] Zhai S, Qin S, Li L, *et al.* Dietary butyrate suppresses inflammation through modulating gut microbiota in high-fat diet-fed mice [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2019, 366(13):fnz153.
- [34] Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, *et al.* Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge ethanol-induced intestinal barrier and liver injury [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32: 1587-1597.
- [35] Engstler AJ, Aumiller T, Degen C, *et al.* Insulin resistance alters hepatic ethanol metabolism: studies in mice and children with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2016, 65: 1564-1571.
- [36] Sun B, Jia Y, Yang S, *et al.* Sodium butyrate protects against high-fat diet-induced oxidative stress in rat liver by promoting expression of nuclear factor E2-related factor 2 [J]. *Br J Nutr*, 2019, 122: 400-410.
- [37] Jin CJ, Engstler AJ, Sellmann C, *et al.* Sodium butyrate protects mice from the development of the early signs of non-alcoholic fatty liver disease: role of melatonin and lipid peroxidation [J]. *Br J Nutr*, 2016, 23:1-12.
- [38] Roychowdhury S, Glueck B, Han Y, *et al.* A Designer Synbiotic Attenuates Chronic-Binge Ethanol-Induced Gut-Liver Injury in Mice [J]. *Nutrients*, 2019, 11(1):97.

(收稿日期:2021-03-02; 修回日期:2021-04-26)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)