

DOI:10.13350/j.cjpb.240108

• 论著 •

# 益生菌调节肠道微生物群/Nrf2/HO-1 信号通路 对高脂喂养大鼠非酒精性脂肪肝的影响\*

李文娟, 潘美民, 刘阳珍, 何娟, 蔡春琳\*\*

(长沙市第一医院感染科, 湖南长沙 410005)

**【摘要】** **目的** 探究益生菌对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠肠道微生物群的调节作用,以及益生菌调节大鼠 Nrf2/HO-1 信号通路的可能机制。 **方法** 建立喂食高脂饮食(high-fat diet, HFD)14 周的 NAFLD 大鼠模型,并对其进行不同干预(312 mg/(kg·d)益生菌或10 mg/(kg·d)阿托伐他汀),采用相应的试剂盒测定各组大鼠血清脂质和总胆汁酸(total bile acids, TBA);通过苏木精-伊红染色检测大鼠肝脂肪变性和脂质积聚情况;采用 Western blot 检测大鼠肝脏中 Nrf2 和 HO-1 蛋白水平;采用 RT-PCR 检测 16S rDNA,分析大鼠肠道微生物群的变化。 **结果** 苏木精-伊红染色显示,对照组大鼠肝小叶结构清晰完整,无脂质浸润。HFD 组有明显的脂肪变性、脂肪泡、肝索结构紊乱和炎症细胞浸润。HFD-P 和 HFD-A 组肝脏脂肪变性和炎症细胞浸润显著减少。NAS 的结果显示,HFD 组的肝脏炎症较 NC 组严重;HFD-P 组和 HFD-A 组治疗后肝脏炎症显著改善。与 HFD 组相比,益生菌和阿托伐他汀显著降低了血脂和 TBA 水平。益生菌显著增加肝脏中 Nrf2 和 HO-1 蛋白质的表达。但阿托伐他汀组无明显变化。益生菌和阿托伐他汀可以上调 NAFLD 模型大鼠肠道微生物群的多样性,并下调致病菌的丰度。 **结论** 益生菌通过调节肠道微生物群/Nrf2/HO-1 信号通路减轻 HFD 大鼠的 NAFLD,这些结果提示益生菌治疗可能是改善非酒精性脂肪肝病的有效策略。

**【关键词】** 益生菌;肠道微生物群;Nrf2/HO-1 信号通路;非酒精性脂肪肝

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)01-0042-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Jan;19(1):42-46.]

## Probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease in rats fed with high-fat diet through the intestinal microbiota/Nrf2/HO-1 signaling pathway

LI Wenjuan, PAN Meimin, LIU Yangzhen, HE Juan, CAI Chunlin (*Infection Department of Changsha First Hospital, Changsha 410005, China*)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To explore the regulatory effect of probiotics on intestinal microbiota in rats with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to explore the possible mechanism of probiotics regulating Nrf2 / HO-1 signaling pathway in rats. **Methods** A NAFLD rat model was established by feeding high-fat diet (HFD) for 14 weeks, and different interventions (312 mg/(kg·d) probiotics or 10 mg/(kg·d) atorvastatin ) were performed. Serum lipids and total bile acids (TBA) were measured by corresponding kits. Hepatic steatosis and lipid accumulation in rats were detected by hematoxylin-eosin staining. The protein levels of Nrf2 and HO-1 in rat liver were detected by Western blot. RT-PCR was used to detect 16 S rDNA, and the changes of intestinal microflora in rats were analyzed. **Results** Hematoxylin-eosin staining showed that the structure of hepatic lobules in the control group was clear and complete without lipid infiltration. The HFD group had obvious steatosis, fat bubbles, hepatic cord structure disorder and inflammatory cell infiltration. Hepatic steatosis and inflammatory cell infiltration were significantly reduced in HFD-P and HFD-A groups. The results of NAS showed that the liver inflammation in the HFD group was more serious than that in the NC group. Liver inflammation was significantly improved in HFD-P group and HFD-A group after treatment. Compared with the HFD group, probiotics and atorvastatin significantly reduced blood lipid and TBA levels. Probiotics significantly increased the expression of Nrf2 and HO-1 proteins in the liver. However, there was no significant change in the atorvastatin group. Probiotics and atorvastatin can up-regulate the diversity of intestinal microflora in NAFLD model rats and down-regulate the abundance of pathogenic bacteria. **Conclusion** Probiotics alleviate NAFLD in HFD rats by regulating the gut microbiota / Nrf2 / HO-1 signaling pathway. These results suggest that probiotic treatment may be an

\* **【基金项目】** 湖南省卫生健康委科研计划项目(No. 202203103003)。

\*\* **【通讯作者】** 蔡春琳, E-mail:13263287432@163.com

**【作者简介】** 李文娟(1983-),女,湖南宁乡人,本科,副主任医师。主要研究方向:肝炎、肝硬化等相关疾病。E-mail:13787251831@163.com

effective strategy to improve non-alcoholic fatty liver disease.

**【Key words】** probiotics; gut microbiota; Nrf2 / HO-1 signaling pathway; nonalcoholic liver disease

非酒精性肝病 (Nonalcoholic liver disease, NAFLD) 是全球慢性肝病常见病因, 预计将成为未来十年肝移植最常见的适应症<sup>[1]</sup>。NAFLD 仅限于与肝脏相关的疾病, 但越来越多的证据表明, NAFLD 是一种多因素疾病, 它与血脂异常、肥胖、高血压和糖尿病密切相关<sup>[2-3]</sup>。然而, NAFLD 的发病机制尚不完全清楚, 因而缺乏有效的药物治疗。

研究表明, 抑制过度氧化是治疗 NAFLD 的一种可能方法<sup>[4]</sup>。肝病可通过激活具有抗氧化作用的核红素 2 相关因子 2 (nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 途径来治疗<sup>[5]</sup>。Nrf2 是一种氧化应激介导的转录因子, 具有多种细胞保护的下游靶点。另外, Nrf 2 信号传导的药理学活化导致血红素加氧酶 1 (Heme oxygenase 1, HO-1) 和 NAD(P)H-醌氧化还原酶 1 (NQO 1) 的基因高表达, 进而抑制炎症和氧化应激反应<sup>[6]</sup>。因此, 有必要开发针对氧化应激的潜在治疗策略来治疗 NAFLD。

益生菌是存在于培养乳制品中的活微生物, 在健康和疾病中发挥着至关重要的作用<sup>[7-9]</sup>。一项研究表明, 益生菌可减少 NAFLD 患者的肝损伤, 改善肝功能<sup>[10]</sup>。益生菌可以调节肠道微生物群, 增强肠道屏障功能, 调节免疫系统<sup>[11-12]</sup>, 并通过调节短链脂肪酸和胆汁酸代谢来改善肝脏脂质代谢<sup>[13]</sup>, 有助于改善 NAFLD 的预后。本研究旨在探讨益生菌对 Nrf2/HO-1 信号通路的影响, 为寻求 NAFLD 新的治疗方法提供理论和实验依据。

## 材料与amp;方法

### 1 材料

**1.1 实验动物** 24 只 SPF 级雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 体重 160~180 g [许可证号 SYXK (苏) 2023-0041], 购自江苏悟空生物科技有限公司。大鼠在无病原体条件下 (22 °C, 12 h 光/暗周期) 饲养, 自由获得标准食物和饮用水。所有动物试验均经长沙市第一医院伦理委员会批准, 本研究遵循《美国国立卫生研究院实验动物护理和使用指南》的指导方针进行。

**1.2 主要试剂和仪器** 复方嗜酸乳杆菌片 (批准文号: 国药准字 H10940114) 购自通化金马药业集团股份有限公司 (中国)。甘油三酯 (triglyceride, TG)、胆固醇 (cholesterol, CHOL)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low-

density lipoprotein, LDL) 和总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 等 ELISA 试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司 (中国)。Nrf2 单克隆抗体、HO-1 单克隆抗体和  $\beta$ -actin 单克隆抗体等购自 Abcam 公司 (英国)。

### 2 方法

**2.1 动物试验** 24 只雄性 SD 大鼠随机分为 4 组: 正常喂养对照组 (Control)、高脂喂养组 (high-fat diet-fed, HFD)、高脂喂养 + 益生菌治疗组 (HFD-P) 和高脂喂养 + 阿托伐他汀 (HFD-A) 治疗。每组 6 只。阿托伐他汀能改善 NAFLD 患者的血脂异常, 并改善 NAFLD。因此, 阿托伐他汀作为治疗对照药物, 并与益生菌治疗作比较。大鼠正常喂养 (含 10% kcal 脂肪的 LAD0011) 或 HFD (含 45% kcal 脂肪的 TP23000) 6 周后, Control 组和 HFD 组给予生理盐水。HFD + P 组大鼠给予益生菌 312 mg/(kg · d), 1 次/d, 连续 8 周给予复方嗜酸乳杆菌片 ( $10^7$  嗜酸性粒菌/g); HFD + A 组大鼠灌胃阿托伐他汀 10 mg/(kg · d), 1 次/d, 连续 8 周。复方嗜酸乳杆菌片成人每次两片 (0.5 g), 3 次/d。转换后的成人剂量为 50 mg/(kg · d)。大鼠的等效剂量是成人的 6.25 倍。因此, 每只大鼠灌胃益生菌 312 mg/(kg · d)。同法计算阿托伐他汀大鼠灌胃剂量为 10 mg/(kg · d)。14 周后在禁食麻醉下采大鼠腹静脉采血, 分离血清备用。同时采集肝脏标本, 并留取粪便备检。

**2.2 生化检测** 取大鼠血清, 通过商品化的试剂盒分别检测血清 TG、CHOL、ALT、AST、HDL、LDL 和 TBA 含量。

**2.3 肝脏组织病理学检查** 将大鼠肝组织在 4% 中性缓冲甲醛中固定 24h 后切片, 使用苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 在显微镜下观察肝组织中的脂肪滴。NAFLD 活性评分是肝脏炎症程度的半定量评估指标。根据肝细胞脂肪变性 (0~3)、小叶炎症 (0~3) 和气球样变 (0~2) 的加权和计算 NAS。根据 NAS, 将 NAFLD 分为“非 NASH” (NAS < 3)、“边缘 NASH” (NASH = 3~4) 和“明确 NASH” (NAS = 5~8)。

**2.4 肠道微生物群检测** 取大鼠粪便, 使用 E. Z. N. A.® Stool DNA 试剂盒提取 DNA, 按说明书操作。以提取的 DNA 为模板 PCR 扩增 16 S rDNA 基因的 V3-V4 高变区, 引物为 341 F (5'-CCTACGGGN GGCWGCAG-3') 和 805 R (5'-GACTACHVGGG TATCTAATCC-3')。反应程序: 98 °C 初始变性 30 s; 98 °C 变性 10 s, 54 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 共 30

个循环;72 °C再延伸 10 min。PCR 产物委托联川生物公司在 NovaSeq PE 250 平台上测序并进行生物信息学分析,根据香农指数(Shannon)和辛普森指数(Simpson)及维恩图分析大鼠肠道微生物群的  $\alpha$  多样性;大鼠肠道微生物群的差异性通过主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)和主坐标分析(Principal Coordinate Analysis, PCoA)进行分类,分析肠道微生物群的  $\beta$  多样性。

**2.5 肝脏 Nrf2 和 HO-1 蛋白检测** 采用 Western blot 方法。使用总蛋白提取试剂盒大鼠肝组织总蛋白,BCA 法测定蛋白质含量。提取产物经 10% SDS-PAGE 电泳后转移到 PVDF 膜上,用含 5% 脱脂乳的 TBS-Tween 20(TBST)封闭 1h;加入相应一抗(分别为 Nrf2 单克隆抗体、HO-1 单克隆抗体和  $\beta$ -actin 单克隆抗体,稀释度均为 1 : 5000)4 °C 孵育过夜,洗涤;加入 HRP 标记山羊抗兔 IgG(1 : 5000)或 HRP 标记山羊抗大鼠 IgG(1 : 5000)室温孵育 1 h,洗涤,增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)法检测蛋白质表达,并用 Odyssey Fc(LI-COR)捕获信号。

**2.6 统计学分析** 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料数据均以平均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间和组内比较采用单因素方差分析,并进行 Dunnett's 检验。微生物组相关分析数据采用 R 软件进行分析处理。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 1 益生菌对高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠体重变化的影响

试验第 6 周,高脂饮食大鼠体重与 Control 组相比略有增加,但差异无统计学意义( $P = 0.44$ );第 10 周和第 14 周末,HFD-P 组和 HFD-A 组体重与 HFD 组相比略有下降,但差异无统计学意义(第 10 周, $P = 0.34$ ;第 14 周, $P = 0.42$ )(表 1)。

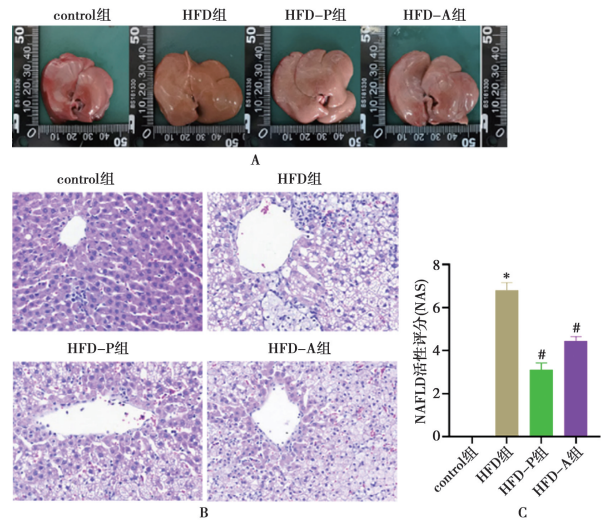
表 1 各组大鼠的体重变化 ( $\bar{x} \pm s, g$ )

Table 1 Changes in body weight of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, g$ )				
分组	0 周	6 周	10 周	14 周
Control 组	201.7 $\pm$ 17.2	378.7 $\pm$ 23.1	444.5 $\pm$ 33.7	467.8 $\pm$ 44.1
HFD 组	203.9 $\pm$ 20.1	405.5 $\pm$ 25.0	456.2 $\pm$ 27.1	475.2 $\pm$ 29.3
HFD-P 组	206.9 $\pm$ 19.4	386.7 $\pm$ 16.8	409.6 $\pm$ 23.9	422.3 $\pm$ 31.1
HFD-A 组	204.6 $\pm$ 21.8	398.7 $\pm$ 27.6	428 $\pm$ 22.9	444.7 $\pm$ 31.3

### 2 益生菌对高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝组织学的影响

HE 染色显示,Control 组大鼠肝小叶结构清晰完整,无脂质浸润。HFD 组有明显的脂肪变性、脂肪泡、肝索结构紊乱和炎症细胞浸润。HFD-P 和 HFD-A 组肝脏脂肪变性和炎症细胞浸润显著减少。NAS 的

结果显示,HFD 组的肝脏炎症较 NC 组严重;HFD-P 组和 HFD-A 组治疗后肝脏炎症显著改善(图 1)。



A 大鼠肝脏图片 B 大鼠肝脏组织病理学变化(HE 染色,200  $\times$ ) C 大鼠肝脏炎症 NAFLD 活性评分(a 与 control 组比较, $P < 0.05$ ;b 与 HFD 组比较, $P < 0.05$ )。

图 1 益生菌对 HFD 诱导 NAFLD 大鼠肝组织病理学变化的影响

A rat liver picture B rat liver histopathological changes (HE staining, 200  $\times$ ) C rat liver inflammation NAFLD activity score (a compared with the control group;  $P < 0.05$ ; b Compared with HFD group;  $P < 0.05$ ).

Fig. 1 Effect of probiotics on pathological changes of liver tissue in HFD-induced NAFLD rats

### 3 生化指标

与 Control 组相比,HFD 组大鼠肝脏 ALT、AST、TG、CHOL、LDL 和 TBA 水平均显著升高( $P < 0.01$ ),HDL 水平无显著变化(均  $P > 0.05$ );与 HFD 组相比,HFD-P 组和 HFD-A 组 ALT、AST、TG、TBA 和 CHOL 水平均显著下降(均  $P < 0.05$ )(表 2)。

表 2 各组大鼠生化指标比较

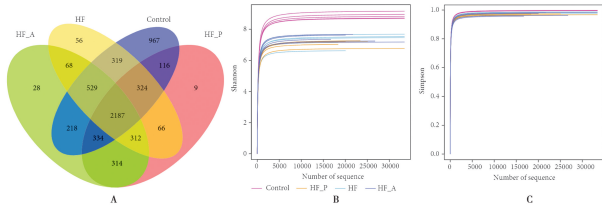
Table 2 Comparison of biochemical indexes of rats in each group				
分组	Control 组	HFD 组	HFD-P 组	HFD-A 组
ALT (U/L)	50.4 $\pm$ 4.2	221.6 $\pm$ 60.8 <sup>a</sup>	161.8 $\pm$ 40.5 <sup>b</sup>	167.1 $\pm$ 48.3 <sup>b</sup>
AST (U/L)	133.4 $\pm$ 20.1	362.8 $\pm$ 75.4 <sup>a</sup>	288.6 $\pm$ 42.2 <sup>b</sup>	267.8 $\pm$ 57.3 <sup>b</sup>
HDL (mmol/L)	0.45 $\pm$ 0.06	0.42 $\pm$ 0.08	0.47 $\pm$ 0.11	0.43 $\pm$ 0.05
LDL (mmol/L)	0.16 $\pm$ 0.03	0.43 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	0.34 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.07
CHOL (mmol/L)	1.32 $\pm$ 0.18	2.27 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	1.98 $\pm$ 0.42 <sup>b</sup>	2.17 $\pm$ 0.16 <sup>b</sup>
TG (mmol/L)	0.35 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.36 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	0.32 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>
TBA (mmol/L)	21.84 $\pm$ 10.01	66.28 $\pm$ 19.8 <sup>a</sup>	31.42 $\pm$ 6.01 <sup>b</sup>	42.69 $\pm$ 9.87 <sup>b</sup>

注:a 与 Control 组比较, $P < 0.05$ ;b 与 HFD 组比较, $P < 0.05$ 。

### 4 益生菌对 HFD 诱导 NAFLD 大鼠肠道微生物群失衡的改善作用

与 Control 组相比,HFD 组大鼠肠道微生物群的  $\alpha$  多样性指数(Shannon 和 Simpson)均显著下降(均  $P < 0.05$ ),HFD-P 组和 HFD-A 组显著增加( $P < 0.05$ )(图 2A-C)。4 组大鼠肠道微生物群的差异性通过 PCA 和 PCoA 分析进行分类,结果如图 3A-B),4

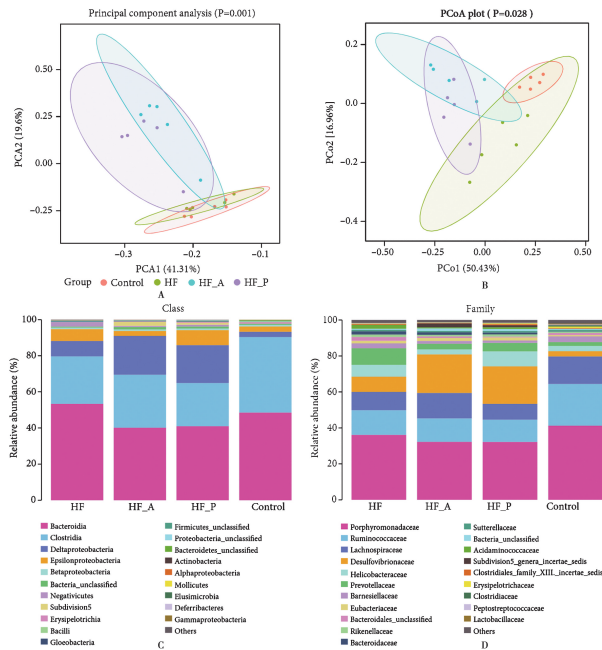
组大鼠均聚集在PCoA图谱上,并且没有重叠,表明4组大白鼠肠道微生物群的 $\beta$ 多样性存在差异。4组之间的分离程度高,表明不同微生物群落之间的相似程度低。HFD-P组与Control组接近,说明益生菌干预对NAFLD模型大鼠肠道微生物群的多样性有一定影响。与Control组相比,HFD组的类杆菌增加,梭菌减少。HFD-P组拟杆菌减少,HFD-A组梭菌增加。在家族水平上,卟啉单胞菌科在HFD组、HFD-P组和HFD-A组均减少,脱硫弧菌科在HFD-P和HFD-D组均增加(图3C-D)。表明益生菌可上调NAFLD模型大鼠肠道微生物群的多样性,下调致病菌的丰度,改善肠道微生物群失衡。



A 维恩(Venny)图 B Shannon指数 C Simpson指数  
图2 益生菌干预对HFD诱导NAFLD大鼠肠道微生物群多样性的影响

A Venny (Venny) diagram B Shannon diversity index C Simpson diversity index

Fig. 2 Effect of probiotics on improving intestinal microbiota imbalance in HFD-induced NAFLD rats



A PCA分析 B PCoA分析 C 4个群体在阶级和家庭层面上的相对丰度

图3 益生菌改善HFD诱导的NAFLD大鼠肠道微生物群失衡效果

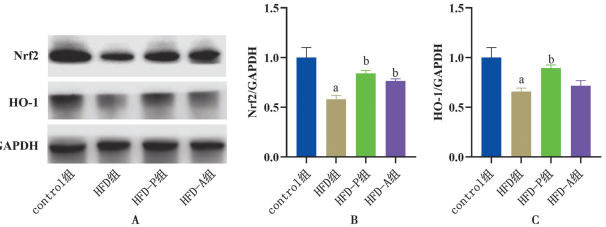
A PCA analysis B PCoA analysis C The relative abundance of the four groups at the class and family levels.

Fig. 3 Effect of probiotics on improving intestinal microbiota imbalance in HFD-induced NAFLD rats

## 5 益生菌对NAFLD大鼠肝脏中Nrf2/HO-1通路的影响

## 影响

Western blot检测HFD组大鼠肝组织中Nrf2和HO-1的相对表达水平均显著低于Control组(均 $P < 0.05$ ),HFD-P组显著高于HFD组(均 $P < 0.05$ ),HFD-A组与HFD组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(图4)。



A NAFLD大鼠肝脏中Nrf2和HO-1的Western blot分析 B NAFLD大鼠肝脏中Nrf2和的表达量箱线图 C NAFLD大鼠肝脏中HO-1的表达箱线图(a与Control组比较, $P < 0.05$ ; b与HFD组比较, $P < 0.05$ )。

图4 益生菌对NAFLD大鼠肝脏Nrf2/HO-1通路的影响

A Western blot analysis of Nrf2 and HO-1 in the liver of NAFLD rats B The box plot of Nrf2 expression in the liver of NAFLD rats C The box plot of HO-1 expression in the liver of NAFLD rats (a compared with the control group,  $P < 0.05$ ; b Compared with HFD group,  $P < 0.05$ ).

Fig. 4 Effect of probiotics on Nrf2 / HO-1 pathway in liver of NAFLD rats

## 讨论

NAFLD引起机体氧化-抗氧化状态失衡,导致机体脂质过氧化和氧化压力升高,而脂质过氧化水平和氧化压力高与动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发生发展密切相关<sup>[14]</sup>。本研究获得的数据表明,益生菌在预防和治疗NAFLD中的作用机制可能与抗氧化Nrf2/HO-1信号通路的激活密切相关,该信号通路调节抗氧化酶水平并清除脂质过氧化物以维持氧化-抗氧化平衡,同时将血脂水平降至正常范围。

临床和动物实验证明,益生菌可以改善肠道微生物群的失衡和肠道炎症<sup>[15-16]</sup>。目前已有多种类型的益生菌用于NAFLD治疗,如乳杆菌和双歧杆菌。其机制主要包括改善转氨酶水平和肝脏脂肪变性程度,减少肝脏炎症和调节肠道微生物群<sup>[17]</sup>。本研究旨在靶向益生菌(嗜酸乳杆菌)干预,以调节肠道微生物群/Nrf2/HO-1轴,并改善HFD诱导的大鼠NAFLD。这项工作将为益生菌单一疗法或联合疗法治疗NAFLD提供实验基础。

本研究用高脂喂养大鼠6周,建立NAFLD大鼠模型。与Control组相比,HFD组血清ALT、AST、TG、CHOL和LDL水平升高,HDL水平降低,TBA含量显著升高。组织病理学检查Control组在鼠肝小叶结构清晰完整,无脂质浸润。HFD组有明显的脂肪变性、脂肪空泡、肝索结构紊乱、炎性细胞浸润。表明

NAFLD大鼠脂质代谢和胆汁酸代谢紊乱。与HFD组相比,HFD-P组和HFD-A组大鼠血清ALT、AST、TG、CHOL、TBA、LDL及HDL水平均无显著变化,表明益生菌和他汀类药物具有保护肝脏、调节脂质和胆汁酸代谢的作用。

研究表明,胆汁酸代谢与NAFLD密切相关<sup>[18-19]</sup>。胆汁酸是重要的信号分子,参与糖脂代谢和能量代谢,调节肠肝循环和外周器官的炎症<sup>[20-21]</sup>。肠道微生物群与胆汁酸代谢密切相关。调节胆汁酸代谢的主要途径是水解结合胆汁酸,使游离胆汁酸脱羟基并完全修饰<sup>[22]</sup>。本研究分析了4组大鼠肠道微生物群的变化。在门水平上,HFD组的拟杆菌丰度增加,梭菌丰度减少。HFD-P组拟杆菌门丰度减少,HFD-A组拟杆菌门增加。在科水平上,卟啉单胞菌科丰度在HFD组、HFD-P组和HFD-A组减少,脱硫弧菌科丰度在HFD-P和HFD-A组增加。表明益生菌和阿托伐他汀可上调NAFLD模型大鼠肠道微生物群的多样性,下调致病菌的丰度,改善肠道微生物群失调。

本研究还分析了抗氧化机制在NAFLD中的重要性<sup>[23]</sup>,该机制已被认为是治疗NAFLD的潜在靶点。众所周知,Nrf2/HO-1信号通路作为一种抗氧化通路在NAFLD进展中发挥重要作用,这被认为是肝病的治疗策略<sup>[5]</sup>。本研究中益生菌治疗激活了Nrf2/HO-1抗氧化途径,使大鼠体重增加减缓,脂质功能障碍得到改善,NAFLD得到缓解。

益生菌对NAFLD大鼠具有保护作用,其治疗显著改善了HFD大鼠的肝脏病理损伤和血脂水平,减轻了肝脂肪变性,并通过上调Nrf2/HO-1通路的活性和改善肠道微生物群失调影响胆汁酸代谢。益生菌对NAFLD的上述保护机制可能通过上调肠道微生物群/Nrf2/HO-1信号通路活性降低血脂水平,改善肝脏组织病理学改变。

#### 【参考文献】

- [1] 邓桃枝,韩向阳,张洁,等. 微生态制剂对慢性肝衰竭患者肠道微生态、免疫功能及炎症反应的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(4): 408-412.
- [2] Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging[J]. J Hepatol, 2018, 68(2): 362-375.
- [3] Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review[J]. Clin Res Cardiol, 2021, 110(7): 921-937.
- [4] Mak KK, Zhang S, Chellian J, et al. Swietenine alleviates nonalcoholic fatty liver disease in diabetic mice via lipogenesis inhibition and antioxidant mechanisms[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3): 585.
- [5] 陶永彪,汪龙德,李正菊,等. 肠道菌群代谢物短链脂肪酸改善非

- 酒精性脂肪肝病的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(1): 47-53.
- [6] 杜君义,梅璐,于泳. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病的治疗及对肠功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(7): 821-825.
- [7] Lee ES, Song EJ, Nam YD, et al. Probiotics in human health and disease: from nutraceuticals to pharmabiotics[J]. J Microbiol, 2018, 56(11): 773-782.
- [8] Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases [J]. J Microbiol Biotechnol, 2019, 29(9): p. 1335-1340.
- [9] Zhou Z, Chen X, Sheng H, et al. Engineering probiotics as living diagnostics and therapeutics for improving human health [J]. Microb Cell Fact, 2020, 19(1): 56.
- [10] 褚燕青,褚晓峰. 实验动物在肠道菌群与非酒精性脂肪肝病研究中的应用[J]. 实验动物科学, 2023, 40(1): 87-92.
- [11] Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? [J]. Br J Nutr, 2017, 117(1): 93-107.
- [12] Raheem A, Liang L, Zhang G, et al. Modulatory effects of probiotics during pathogenic infections with emphasis on immune regulation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 616713.
- [13] Natividad JM, Lamas B, Pham HP, et al. Bilophila wadsworthia aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): p. 2802.
- [14] Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(2): 85-86.
- [15] Kobyliak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, et al. A multi-strain probiotic reduces the fatty liver index, cytokines and aminotransferase levels in NAFLD patients: evidence from a randomized clinical trial[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2018, 27(1): 41-49.
- [16] Kobyliak N, Abenavoli L, Falalyeyeva T, et al. Efficacy of probiotics and smectite in rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Ann Hepatol, 2018, 17(1): 153-161.
- [17] 李红山. 基于“肠道菌-胆汁酸-FXR”轴研究中药成分复方GC方治疗非酒精性脂肪性肝炎的效应机制[D]. 上海: 上海中医药大学, 2023.
- [18] Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodriguez A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. Gut, 2018, 67(10): 1881-1891.
- [19] Chavez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, Type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2017, 152(7): 1679-1694 e3.
- [20] Gonzalez FJ, Jiang C. Patterson, an intestinal microbiota-farnesoid x receptor axis modulates metabolic disease [J]. Gastroenterology, 2016, 151(5): 845-859.
- [21] Carbajo-Pescador S, Porras D, Garcia-Mediavilla MV, et al. Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Dis Model Mech, 2019, 12(5).
- [22] Gonzalez-Regueiro JA, Moreno-Castaeda L, Uribe M. The role of bile acids in glucose metabolism and their relation with diabetes[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(Suppl. 1): s3-105. ; 16-21.
- [23] Liu W, Baker SS, Baker RD. Antioxidant mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(12): 1301-1314.

【收稿日期】 2023-09-07 【修回日期】 2023-11-25