

· 综述 ·

饮食干预对非酒精性脂肪性肝病肠道菌群的影响

狄红杰 刘超

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发生与遗传和环境密切相关, 肠道菌群在其发生和发展中发挥了重要作用, 调节肠道菌群已成为干预 NAFLD 的重要靶点之一。无论是饮食总量还是结构都会对肠道菌群产生直接且长期的影响。通过低脂饮食、增加饮食中不饱和脂肪酸或者增加难以吸收的多糖等方式调整饮食结构, 可以有效调节肠道菌群并治疗 NAFLD, 但高蛋白饮食的作用还存在争议。

【关键词】 肠道菌群; 非酒精性脂肪性肝病; 饮食干预

Effects of diet interventions on gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease Di Hongjie, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 The occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is correlated with genetic susceptibility and environmental factors. The gut microbiota plays a key role in the pathogenesis and development of NAFLD. The modification of gut microbiota has been proposed as a therapeutic approach for the treatment of NAFLD. The diet and the composition are able to have direct and long-term impact on the gut microbiota composition and function. Any modulation of the diet, such as low-fat diet, increasing unsaturated fatty acids and incorporating a larger proportion of non-digestible carbohydrates into the diet may be effective modulating the gut microbiota and have therapeutic effects on NAFLD. But there are some controversies about the effects of diet high in protein.

【Key words】 Gut microbiota; Nonalcoholic fatty liver disease; Diet intervention

随着膳食结构和生活方式的改变, 与之密切相关的非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的患病率明显上升, 并成为引起慢性肝脏疾病的首要原因。尽管研究认为本病是一种良性病变, 但晚近的研究提示, NAFLD 可以对肝脏造成长期损害, 大约 10% ~ 30% 的人 would 发展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 最终导致肝硬化、肝衰竭, 甚至肝细胞癌^[1]。

与众多慢性疾病一样, NAFLD 的发生与发展亦与遗传和环境两种因素密切相关。肠道菌群作为人体的一道天然屏障, 在肠黏膜屏障功能、营养物质的吸收及代谢等过程中发挥重要作用。近期的大量研究已经证明, 肠道菌群与许多代谢性疾病如肥胖以及 2 型糖尿病 (T2DM)、NAFLD 等密切相关^[2]。而饮食治疗等生活方式干预是当前 NAFLD 患者最主要

的干预措施, 这一疗法是否可以影响肠道菌群, 继而发挥对 NAFLD 的治疗作用, 成为学术界关注的热点。

1 肠道菌群在 NAFLD 发病机制中的作用

目前, 对于 NAFLD 的发病机制尚未完全明晰, 占主导地位的理论仍然是以贯穿始终的胰岛素抵抗为基础的“二次打击”学说。但临床却发现部分 NAFLD 患者并不伴有胰岛素敏感性的异常^[3]。于是, 有学者提出了“多重打击”学说以更精确地阐释 NAFLD 发生、发展过程, 即在遗传因素的基础上, 多个危险因素的共同作用导致 NAFLD 的发生, 这些危险因素包括胰岛素抵抗、脂肪细胞分泌的激素、营养因素失调、肠道菌群失调等^[4-5]。

肠道菌群与人体之间的关系错综复杂。在生理状态下, 肠道菌群是人体的一道天然屏障, 与机体保持动态平衡, 它们可以消化肠道难以吸收的多糖给人体提供能量, 参与一些维生素 (如维生素 K) 的合成, 以及肠道的免疫反应等, 对维持健康起着不可或

缺的作用。一旦受到外界环境或者宿主变化的影响,肠道细菌的平衡状态就会被打破,表现为条件致病菌的增加,益生菌的减少或者生物多样性的破坏,从而造成肠道菌群失调^[6]。

由于肝脏通过门静脉收纳肠道70%的血液,所以,它也成为暴露于肠源性毒素如肠道细菌和细菌产物最多的器官。一些证据表明,肠道菌群失调与慢性肝脏疾病如NAFLD常常相互影响,互为因果,形成恶性循环,加重肝脏损害。早在1921年,研究者就已经发现了肠道菌群与肝病的关系,近年,越来越多的动物实验和临床研究也证实了肠道菌群与NAFLD密切相关^[7]。另外,肠道菌群失调还参与肝脏脂肪变性向炎性反应、纤维化甚至肝细胞癌进展的过程^[8-9]。

尽管肠道菌群在NAFLD发生与发展中的精准作用尚不明确,但总结近年的研究资料,发现肠道菌群增加肝脏脂肪沉积和促进脂肪性肝炎进程的机制包括:通过帮助难以吸收的营养物质吸收而增加能量摄入导致肥胖;促进小肠细菌过度生长、肠黏膜的通透性增加以及内毒素的吸收;调整饮食中胆碱的代谢而刺激轻度炎性反应;调节胆汁酸的代谢;通过肠道细菌刺激内源性乙醇的生成等。

2 饮食干预对 NAFLD 患者肠道菌群的作用

由于NAFLD发病机制复杂,其防治还缺乏可靠的特异性方法。目前认为,NAFLD需要采用综合治疗策略,包括改善胰岛素抵抗(采用生活方式干预治疗、减轻体重和应用胰岛素增敏剂,如二甲双胍、噻唑烷二酮类药物);抗氧化治疗和肝细胞膜保护剂治疗等。然而,迄今为止,尚没有一种治疗方法的有效性得到公认。调整饮食等生活方式干预成为治疗NAFLD的主要手段。

营养物质作为关键的环境因子,除了导致脂质在肝细胞的过度沉积外,还会直接影响肠道菌群^[10-11]。因为肠道菌群失调参与了NAFLD的发生及发展,而调节肠道菌群可以显著改善NAFLD患者病情^[12]。有规律的均衡饮食可以使健康的肠道菌群长期保持稳定并减少许多疾病的发病风险。已证实,高脂、高糖的西方饮食方式会导致肠道菌群失调并增加肥胖以及NAFLD的发病风险^[13]。动物实验发现,将低脂、高纤维饮食改为高脂、高糖饮食以后,体内的菌群发生改变。在人群的研究也证明饮食结构对肠道菌群有显著的影响。

有资料显示,人体肠内厚壁菌门如果多于拟杆

菌门,则会更有效吸收食物中的热量,从而导致肥胖。那些非洲农村地区饮食结构以高纤维和蔬菜为主(the rural African diet)者与欧洲城市中饮食结构以高脂、高糖为主(the urban European diet)者相比,体内拟杆菌相对较多,而厚壁菌门相对较少^[14]。

目前,可以肯定的是,饮食对肠道菌群的结构和功能具有直接且长期的作用,并对机体的健康产生深远的影响。任何饮食的改变都可能通过肠道菌群而导致一系列疾病的发生,包括NAFLD。虽然这些疾病与特定菌种之间的关系尚不明确,但已明确通过饮食结构的调整来改变肠道菌群并干预疾病。

3 组份限食对 NAFLD 的治疗作用

组份限食是限食疗法的方案之一,它通过限制饮食中主要营养素如碳水化合物、脂肪或蛋白质的含量,从而达到防治疾病的目的。

3.1 低脂肪限食 虽然NAFLD的病理生理过程尚未完全明确,但脂质在肝细胞内的沉积是其发生和发展的必然过程。脂质沉积的原因较为复杂,包括大量脂肪酸的生成、脂肪从头合成增加以及过量脂肪的摄入等,在NAFLD患者中,高脂肪的摄入尤其常见。

高脂的西方饮食结构可以导致NAFLD的发生,这种饮食结构也与肠道菌群失调相关,并可以促进脂肪变向NASH进展^[15]。为进一步明确高脂饮食、NAFLD以及肠道菌群之间的联系,有必要鉴别出特定的菌种以利于将来的诊断及作为治疗的靶点。目前,大部分研究采用的观察指标是厚壁菌门与拟杆菌门的比值。研究发现,给予无菌小鼠高脂饮食并不能引起肥胖,但给小鼠灌输了肠道细菌后它们即出现肥胖、肝脂肪变以及胰岛素抵抗,并发现其体内厚壁菌门增加而拟杆菌减少。后续的研究还发现,高脂饮食通过破坏肠黏膜屏障功能、引起肠道细菌迁移、内毒素血症以及炎性反应、胰岛素抵抗等引发NAFLD^[16]。另外,高脂饮食可以调节 γ 变形菌和丹毒丝菌,从而导致胆碱缺乏、肝细胞脂肪沉积甚至NASH,还能通过调节肠道菌群,抑制法尼酯X受体,从而影响胆汁酸的代谢和合成^[17-18]。

NAFLD患者采用低脂饮食可以显著减轻体重及肝脂肪含量并调节肠道菌群。但长期坚持这种饮食比较困难,故可以通过改变脂肪结构或者增加难以吸收的多糖来达到治疗目的。如不饱和脂肪酸可以纠正高脂饮食导致的肠道菌群失调,包括增加梭状芽胞杆菌、双歧杆菌、乳酸菌等^[19]。人体研究也

发现,增加不饱和脂肪酸的摄入可以通过增加脂肪酸氧化、下调固醇调节元件结合蛋白 1 基因表达和细胞凋亡相关因子释放等机制,改善NAFLD患者脂肪含量和代谢状况。

低脂肪限食的同时,尚可以增加难吸收多糖的含量而提高治疗的依从性和有效性。不易被消化的多糖可以增加饱腹感,降低血糖及减少脂肪消化并减轻体重,同时可以调节肠道菌群^[20]。研究发现,阿拉伯糖基木聚糖和葡聚糖可以增加双歧杆菌,并恢复因高脂饮食导致的肠道拟杆菌-普氏菌属等菌群失调^[21]。另外的研究还发现,高脂饮食添加不易被消化的多糖后可以通过与脂肪结合或者抑制胰酶活性增加排泄物中的脂肪、胆汁酸含量^[22]。

3.2 低碳水化合物限食 碳水化合物是机体和细菌重要的能量来源,不易被消化的多糖发酵是肠道菌群最主要的供能原料。有资料显示,果糖的过度摄入增加了脂肪酸的合成,与NAFLD的发病密切相关。还有研究者认为,高果糖摄入是NAFLD的独立危险因素。另外,果糖也是导致菌群失调的关键因素之一。高果糖饮食增加厚壁菌门丹毒丝菌属、柔膜细菌等的含量,而柔膜细菌的增加可以升高损害健康的拟杆菌的含量。

近年来,低糖、低热量饮食是代谢性疾病治疗领域研究的热点之一。已经明确的是,这种饮食结构不仅可以显著减轻体重,而且,低糖饮食也对肠道菌群产生影响,并减少结肠产生短链脂肪酸(SCFA)^[23]。SCFA提供机体每天所需热量的10%并为肠道菌群取食提供一个适宜的环境^[11]。低糖饮食所致SCFA如丁酸的减少,会对胃肠道的结构造成损害,并引发免疫反应。另外,SCFA还具有保护肠黏膜完整性和肠道动力、降低食欲的作用。

低糖饮食尚可通过增加食物中不易被消化的多糖来维持肠道健康菌群并减轻体重,改善胰岛素抵抗,从而控制NAFLD^[24]。增加不易被消化的多糖如低聚果糖可以减轻体重,增加葡萄糖摄取并减少肠道菌群相关的肠道激素 grehlin 分泌,还可以提高肠道厚壁菌门中瘤胃球菌属含量。

3.3 高蛋白质限食 通过限制摄食总量,就可能达到防治NAFLD的目的。然而,长期低热卡饮食不仅无法为患者接受,而且,还会造成营养不良等后果。因此,采用蛋白质代替碳水化合物和脂肪就成了另一种减重和防治NAFLD的饮食方式。

研究发现,高蛋白饮食可以增加饱腹感和体内

热量消耗,促进肠道激素的分泌,从而减轻体重。但高蛋白饮食对人类肠道菌群以及NAFLD治疗作用的研究很少。研究发现,高蛋白饮食可能导致菌群失调并通过产生有毒物质损伤肠道结构^[25]。另外,高蛋白饮食可以增加肠道内梭状芽孢杆菌、拟杆菌等含量,同时减少双歧杆菌、真菌含量^[26]。而双歧杆菌等减少则可减少SCFA如丁酸的生成,导致内毒素血症及黏膜屏障功能受损,最终增加NAFLD的发病风险。

值得注意的是,缺乏蛋白引起的营养不良可以导致肝脂肪变性,因此,建议NAFLD患者每天摄入的蛋白质一定要根据体重和疾病的状况进行调整。根据最新的研究资料,成人蛋白质的摄入量应该在总能量供给的16%~17%。肝炎患者每天的最低蛋白摄入量为1.0~1.2 g/kg,如果到了肝硬化阶段则需要增加到1.5 g/kg。因此,高蛋白饮食对肠道菌群及NAFLD的作用还有待进一步研究。

综上所述,肠道菌群在NAFLD的发病和发展中起重要作用,但当前对于菌群失调的研究仍存在许多不足,如无统一的观察指标和诊断标准,对于肠道菌群在NAFLD发病中的作用还不够明确,在众多的细菌中究竟哪些会成为关键致病因子尚待进一步阐述。

饮食治疗是目前代谢性疾病研究领域的热点之一。其在NAFLD防治中发挥重要的作用,不管是热量限制还是结构调整都取得了显著的疗效,而对其作用机制的研究也逐步深入,肠道菌群的调节是其重要的机制之一。

今后,尚需更多、大型临床试验进一步证实不同饮食治疗措施对NAFLD患者肠道菌群的作用,同时也需要考虑患者对不同种类饮食治疗的长期依从性,以摸索出安全、有效又具有长期可操作性的饮食治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009 [J]. *Hepatology*, 2015, 62 (6): 1723-1730. DOI: 10.1002/hep.28123.
- [2] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 179-185. DOI:10.1038/nature10809.

- [3] Singh SP, Misra B, Kar SK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) without insulin resistance: is it different? [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39 (4): 482-488. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.08.014.
- [4] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Metabolism, 2016, 65 (8): 1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- [5] Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota [J]. Hepatology, 2016, 63 (3): 764-775. DOI: 10.1002/hep.28356.
- [6] Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation [J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 759-795. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937.
- [7] Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2013, 58 (1): 120-127. DOI: 10.1002/hep.26319.
- [8] De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, et al. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice [J]. Hepatology, 2014, 59 (5): 1738-1749. DOI: 10.1002/hep.26695.
- [9] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome [J]. Nature, 2013, 499 (7456): 97-101. DOI: 10.1038/nature12347.
- [10] Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7 (5): 251-264. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.41.
- [11] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. Nature, 2014, 505 (7484): 559-563. DOI: 10.1038/nature12820.
- [12] Tarantino G, Finelli C. Systematic review on intervention with prebiotics/probiotics in patients with obesity-related nonalcoholic fatty liver disease [J]. Future Microbiol, 2015, 10 (5): 889-902. DOI: 10.2217/fmb.15.13.
- [13] Trenell MI. Sedentary behaviour, physical activity, and NAFLD: curse of the chair [J]. J Hepatol, 2015, 63 (5): 1064-1065. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.009.
- [14] Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota [J]. ISME J, 2011, 5 (2): 220-230. DOI: 10.1038/ismej.2010.118.
- [15] Cani PD. When specific gut microbes reveal a possible link between hepatic steatosis and adipose tissue [J]. J Hepatol, 2014, 61 (1): 5-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.006.
- [16] Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling [J]. Cell Metab, 2015, 22 (4): 658-668. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.026.
- [17] Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28 (2): 159-165. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b.
- [18] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 385 (9972): 956-965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
- [19] Mujico JR, Baccan GC, Gheorghe A, et al. Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice [J]. Br J Nutr, 2013, 110 (4): 711-720. DOI: 10.1017/S0007114512005612.
- [20] Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (7): 1429-1435. DOI: 10.2337/dc12-0033.
- [21] Houghton D, Wilcox MD, Chater PI, et al. Biological activity of alginate and its effect on pancreatic lipase inhibition as apotential treatment for obesity [J]. Food Hydrocoll, 2015, 49: 18-24. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2015.02.019.
- [22] Neyrinck AM, Possemiers S, Verstraete W, et al. Dietary modulation of clostridial cluster X IV a gut bacteria (Roseburia spp.) by chitin-glucan fiber improves host metabolic alterations induced by high-fat diet in mice [J]. J Nutr Biochem, 2012, 23 (1): 51-59. DOI: 10.1016/j.jnuthio.2010.10.008.
- [23] Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss [J]. Int J Obes (Lond), 2008, 32 (11): 1720-1724. DOI: 10.1038/ijo.2008.155.
- [24] Ferrere G, Leroux A, Wrzosek L, et al. Activation of kupffer cells is associated with a specific dysbiosis induced by fructose or high fat diet in mice [J]. PLoS One, 2016, 11 (1): e0146177. DOI: 10.1371/journal.pone.0146177.
- [25] Kiilerich P, Myrmel LS, Fjære E, et al. Effect of a long-term high-protein diet on survival, obesity development, and gut microbiota in mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 310 (11): E886-E899. DOI: 10.1152/ajpendo.00363.2015.
- [26] Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93 (5): 1062-1072. DOI: 10.3945/ajcn.110.002188.

(收稿日期: 2016-09-13)