

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.12.008  
文章编号: 1005-8982 (2026) 12-0051-08

综述

## 肠道菌群-胆汁酸-FXR轴在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制及治疗干预新进展\*

潘雁, 王红梅, 何桥玲

(梅州市人民医院, 广东 梅州 514031)

**摘要:** 代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 是一种与代谢异常密切相关的慢性肝病, 严重威胁肝脏健康与代谢稳态。近年来, 肠道菌群-胆汁酸-FXR轴作为肠道菌群、胆汁酸代谢系统与宿主肝肠通路之间的核心调控网络, 逐渐成为MAFLD研究的重要方向。肠道菌群通过代谢产物、胆汁酸组成及信号分子调控FXR受体活性, 进而影响肝脏脂质合成、炎症反应及纤维化进程, 在MAFLD的发生、发展中起关键作用。该系统综述了肠道菌群-胆汁酸-FXR轴介导肠肝互作的分子机制, 探讨了该通路在MAFLD发病中的调控作用及其治疗干预新进展, 旨在为MAFLD的精准治疗和微生态干预提供理论依据与研究基础。

**关键词:** 代谢相关脂肪性肝病; 肠道菌群; 胆汁酸; FXR轴; 作用机制; 干预策略

**中图分类号:** R575.5

**文献标识码:** A

## Mechanisms and therapeutic advances of the gut microbiota-bile acid-FXR axis in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease\*

Pan Yan, Wang Hong-mei, He Qiao-ling

(Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China)

**Abstract:** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic liver condition closely linked to metabolic disorders and poses a serious threat to hepatic health and systemic metabolic balance. In recent years, the gut microbiota-bile acid-farnesoid X receptor (FXR) axis has emerged as a key regulatory network bridging intestinal microbial communities, bile acid metabolism, and host gut-liver crosstalk, and has become a research hotspot in MAFLD. The gut microbiota regulates FXR activity through microbial metabolites, bile acid composition, and signaling molecules, thereby influencing hepatic lipid synthesis, inflammatory responses, and fibrotic progression, and ultimately playing a critical role in the onset and progression of MAFLD. This review systematically summarizes the molecular mechanisms by which the gut microbiota-bile acid-FXR axis mediates gut-liver interaction, explores its role in the pathogenesis of MAFLD, and highlights recent advances in therapeutic interventions, aiming to provide a theoretical foundation for precision treatment and microbiota-targeted strategies in the management of MAFLD.

**Keywords:** gut microbiota; bile acids; farnesoid X receptor axis; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; mechanisms; therapeutic strategies

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 是近年来由国

收稿日期: 2025-07-25

\* 基金项目: 广东省自然科学基金 (2023A1515011314)

际专家小组提出的新型疾病定义，其核心特征为肝脏脂质沉积伴随明确的代谢功能异常<sup>[1]</sup>。相较于传统的非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD），MAFLD更加强调其与肥胖、2型糖尿病、胰岛素抵抗等代谢异常状态的密切联系，更符合精准医学的发展趋势<sup>[2]</sup>。流行病学研究表明<sup>[3]</sup>，MAFLD在全球范围内的患病率已超过25%，在代谢性疾病人群中患病率更高，正逐渐成为肝硬化、肝细胞癌及多系统代谢相关疾病的重要病因之一。随着微生物学研究的深入，肠道菌群在MAFLD发病机制中的作用逐渐受到关注。研究发现，MAFLD患者常伴有肠道菌群失衡，表现为菌群多样性下降、有益菌减少及致病菌增殖，进一步导致肠屏障功能受损，促使脂多糖（Lipopolysaccharide, LPS）等细菌代谢产物经门静脉入肝，激活肝脏炎症通路<sup>[4]</sup>。此外，肠道菌群还可通过影响胆汁酸（bile acids, BAs）合成与转化，进而调控法尼醇X受体（farnesoid X receptor, FXR）信号通路，参与调节糖脂代谢与肝脏纤维化过程<sup>[5]</sup>。本文从多组学研究成果的整合视角系统阐述肠道菌群-BAs-FXR轴在MAFLD中的作用机制：宏基因组学揭示了菌群多样性下降及特定菌群异常丰度；代谢组学解析了BAs谱及短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）、吲哚类衍生物等代谢物的变化特征；转录组学和蛋白质组学则揭示了FXR下游基因转录活性、炎症信号通路及相关蛋白网络的调控模式。通过整合不同组学证据，系统呈现该通路的多层次分子机制，并结合临床样本研究，突出了其转化价值与潜在干预策略。

## 1 肠道菌群与MAFLD的相关性

肠道菌群是维持宿主代谢稳态的重要生态系统，其失衡与多种代谢性疾病密切相关。大量临床及动物研究证实<sup>[6-7]</sup>，MAFLD患者的肠道菌群多样性下降，肠道屏障功能受损，致使肝门静脉中细菌产物（如LPS）进入肝脏，激活Kupffer细胞，诱发炎症反应和脂肪沉积，进一步加重肝脏损伤。研究表明，肠道菌群失调通过多种机制加速MAFLD的发生与进展：①肠黏膜通透性升高是MAFLD发病机制中的关键环节之一<sup>[8]</sup>。当肠腔中革兰阴性菌大量繁殖时，其细胞壁外膜成分—LPS可

经门静脉系统进入肝脏，激活肝内内皮细胞表面的Toll样受体4（Toll-like receptor 4, TLR4）及树突状细胞上的TLR9，引发一系列促炎因子与趋化因子的级联反应，从而促进肝脏炎症反应与组织损伤<sup>[9]</sup>；②肠道菌群失调还与内源性酒精水平增加密切相关。研究发现，MAFLD患者肠道中变形杆菌属丰度显著升高，并与内源性酒精水平呈正相关<sup>[10]</sup>。酒精可进一步损伤肠上皮屏障结构，增加肠道通透性，通过门静脉循环直接作用于肝脏，加重肝细胞损伤。在代谢过程中，酒精不仅促进脂肪在肝细胞内沉积，还可加剧氧化应激反应，从而加速MAFLD进展。

## 2 MAFLD肠道菌群特点

研究表明，肠道菌群的多样性与宿主整体健康状况密切相关，其失衡已被证实参与多种疾病的发生和进展，包括代谢综合征<sup>[11]</sup>、肥胖<sup>[12]</sup>、炎症性肠病<sup>[13]</sup>和多种肝脏疾病。拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和变形菌门为主要构成健康个体的肠道菌群，其中拟杆菌门与厚壁菌门的比例被视为反映肠道稳态的重要生物标志。

然而，在MAFLD患者中，该比例及菌群结构均出现明显异常。有研究提示，MAFLD患者中拟杆菌门相对丰度降低，而厚壁菌门及变形菌门相对增加；同时，具有益生作用的产SCFAs菌株明显减少<sup>[14-15]</sup>。这些菌群在维持肠屏障功能和抑制炎症方面发挥重要作用，其减少可能导致BAs代谢紊乱、肝脏脂质合成增加，从而加重肝脏代谢异常。国外KANG等<sup>[16]</sup>在动物实验中发现，高脂饮食诱导MAFLD小鼠肠道中厚壁菌门显著增多、放线菌门减少。从科分类层面来看，MAFLD组优势菌群为Lachnospiraceae，对照组则以Bifidobacteriaceae、Lactobacillaceae和Atopobiaceae为主；从属分类层面来看，Gordonibacter与Streptococcus在MAFLD组中优势显著，而对照组中Bifidobacterium和Lactobacillus占主导。临床方面，高玉婷等<sup>[17]</sup>研究74例2型糖尿病患者（其中28例合并NAFLD）的肠道菌群分布特征，并设健康人群为对照，结果显示，3组菌群 $\alpha$ 多样性比较，差异无统计学意义，但 $\beta$ 多样性差异有统计学意义。2型糖尿病合并NAFLD组中，产粪甾醇真杆菌属、梭状链杆菌属、副萨特氏菌属

及 *Tyzzellerella* 3 显著富集, 解黄酮菌属显著下降。任璐等<sup>[18]</sup>研究进一步发现, MAFLD 患者肠道菌群多样性下降, 厚壁菌门丰度低于对照组, 拟杆菌门丰度升高, 导致厚壁菌门与拟杆菌门的丰度比值下降。然而 GHOSH 等<sup>[19]</sup>及 ARON-WISNEWSKY 等<sup>[20]</sup>研究指出, MAFLD 患者中厚壁菌门与拟杆菌门的丰度变化趋势与上述结果相反, 提示菌群结构可能受种族、地理、饮食等因素影响。尽管部分研究存在差异, 但多数证据仍支持: MAFLD 患者肠道菌群组成与健康人存在显著差异, 厚壁菌门与拟杆菌门的失衡可能在其发病机制中发挥关键作用。

### 3 肠道菌群-BAs-FXR 轴在 MAFLD 中的作用机制

#### 3.1 肠道菌群在 BAs 代谢调控中的作用

BAs 是由胆固醇在肝脏中合成的一类重要代谢产物, 广泛参与肠道内的多种生理功能。肠道菌群作为人体内重要的微生态系统, 与 BAs 之间存在复杂而动态的双向调控关系<sup>[21]</sup>。一方面, BAs 通过其化学性质对肠道菌群的组成与多样性产生调节作用。BAs 具有天然的抗菌特性, 尤其是其疏水性能够破坏细菌细胞膜的完整性, 进而抑制特定菌群的生长。不同类型的 BAs 对细菌的抑制作用具有选择性。如脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA) 可抑制乳杆菌属和双歧杆菌属的生长<sup>[22]</sup>; 而胆酸 (cholic acid, CA) 则能降低乳杆菌属及瘤胃球菌属的活性<sup>[23]</sup>。此外, BAs 还可通过调节肠道的理化环境 (如 pH 值、BAs 盐浓度) 间接影响菌群的定植与分布。研究表明, 在 BAs 代谢紊乱的小鼠模型中, 肠道菌群结构发生明显改变, 表现为有益菌数量减少、有害菌群占比增加<sup>[24]</sup>。

另一方面, 肠道菌群可通过其代谢活性对 BAs 进行转化, 进而调控 BAs 的组成与生物功能。肠道细菌分泌多种酶类, 如胆盐水解酶 (bile salt hydrolase, BSH)、差向异构酶及脱硫酶等, 能够催化初级 BAs 的转化过程。在肠道中, 初级 BAs [如 CA 和鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)] 可在肠道菌群中关键酶 (如  $7\alpha$ -去羟化酶) 作用下转化为次级 BAs [如 DCA 和石胆酸 (lithocholic acid, LCA)]<sup>[25]</sup>。这些次级 BAs 具有独特的生理活性, 不

仅可反馈抑制肝脏中 BAs 的合成和分泌, 还能影响脂质吸收、葡萄糖代谢及能量稳态。此外, 肠道菌群还可调控 BAs 的肠肝循环, 通过调节 BAs 在肠道中的重吸收与排泄过程, 维持 BAs 池的稳定<sup>[26]</sup>。JENA 等<sup>[27]</sup>研究发现, 非酒精性脂肪性肝炎模型小鼠中肝脏 BAs 组成发生异常, 表现为  $\alpha$ -鼠胆酸、 $\beta$ -鼠胆酸、牛脱氧胆酸、牛磺鹅去氧胆及 DCA 水平升高, 而血清中 CA、CDCA 及牛磺胆酸水平下降。同时, BAs 合成相关酶胆固醇  $7\alpha$ -羟化酶 (cholesterol  $7\alpha$ -hydroxylase, CYP7A1)、CYP8B1 表达上调, 而成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF15) 则呈降低趋势。而补充益生菌制剂 VSL#3<sup>TM</sup> 可有效逆转上述异常。这表明肠道菌群可通过调节 FXR/FGF15 信号通路参与 BAs 代谢的调控。但需注意  $\alpha/\beta$ -MCA 为小鼠特有, 人类 MAFLD 中须以其他 BAs 为研究对象。

#### 3.2 肠道菌群影响 FXR 信号通路的机制

FXR 是核激素受体超家族成员, 在 BAs 代谢调控中发挥关键作用。FXR 广泛表达于肝脏和肠道, 其主要功能是维持 BAs 稳态<sup>[28]</sup>。具体而言, FXR 在肝脏中通过抑制 CYP7A1 表达, 抑制 BAs 合成<sup>[29]</sup>; 在肠道中, FXR 激活可促进 BAs 重吸收, 减少其在肠腔内的滞留<sup>[30]</sup>。

临床证据显示, 肠道菌群通过多种机制调控 FXR 的表达和活性: ①调节 BAs 组成。肠道菌群通过影响 BAs 的种类和浓度间接调控 FXR 信号通路。不同 BAs 与 FXR 亲和力不同, 次级 BAs 如 DCA 和 LCA 对 FXR 亲和力较低, 甚至具有拮抗作用。菌群失调导致次级 BAs 比例升高, 抑制 FXR 活性<sup>[31]</sup>。TILG 等<sup>[32]</sup>研究表明, FXR 激动剂可改善 MAFLD 模型小鼠的肠道屏障功能, 抑制细菌易位及疾病进展。②产生调节性代谢物。除 BAs 外, 肠道菌群还可产生 SCFAs、色氨酸代谢产物等代谢物, 这些物质可通过调节肠道上皮细胞代谢状态或免疫反应间接影响 FXR 活性。如 SCFAs 可增强肠上皮功能, 促进 FXR 表达; 而色氨酸代谢物, 如吲哚-3-乙酸可通过改善肠道屏障功能调节 FXR 通路<sup>[33]</sup>。THERIOT 等<sup>[34]</sup>研究指出, 抗生素处理可导致次级 BAs 下降、FXR 活性增强, 并抑制 CYP7A1 表达, 从而减少 BAs 合成。③调节下游信号分子。FXR 在肠道中的靶基因 FGF19 可通过门静脉反馈至肝脏, 抑

制 CYP7A1 表达, 减少 BAs 合成。肠道菌群调控 FGF19 表达, 菌群失调时 FGF19 水平下降, FXR 通路反馈调节功能减弱<sup>[35]</sup>。④表观遗传调控。部分菌群代谢产物可影响 FXR 基因的 DNA 甲基化与组蛋白修饰, 从而调控其转录活性。

除了在脂质代谢和 BAs 稳态中的经典作用, FXR 对细胞免疫应答也具有显著调节功能<sup>[36]</sup>。FXR 在多种免疫细胞中表达, 包括巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞。激活 FXR 可以抑制促炎基因表达, 减少巨噬细胞的 M1 极化, 从而降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 等炎症因子释放。此外, FXR 通过调节核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体信号通路, 抑制肝脏的炎症反应, 保护肝细胞免受免疫介导损伤。

### 3.3 肠道菌群通过调节免疫应答与炎症反应影响 MAFLD 的机制

肠道菌群不仅通过 BAs 代谢和 FXR 信号调控参与 MAFLD 的发生、发展, 还可通过调节宿主免疫应答与炎症反应对肝脏病理过程产生深远影响。其具体机制如下: ①调控先天免疫反应。在肠屏障受损和菌群失衡的条件下, 肠源性病原相关分子模式如 LPS、肽聚糖和细菌 DNA, 可经门静脉进入肝脏, 直接激活 Kupffer 细胞、肝窦内皮细胞和树突状细胞。LPS 与 TLR4 结合后, 启动 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎细胞因子释放, 导致肝细胞损伤和脂质代谢紊乱。同时, Kupffer 细胞分泌的趋化因子可招募中性粒细胞和单核细胞, 进一步放大炎症反应。②影响适应性免疫平衡。肠道菌群及其代谢物能够调节 T 细胞亚群分化, 特别是 Th17 细胞与调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 之间的平衡。SCFAs (如丁酸) 可通过抑制组蛋白去乙酰化酶促进 Treg 分化, 从而发挥抗炎作用<sup>[37]</sup>; 而菌群失衡状态下, 部分产炎菌株 (如分泌黏附素的拟杆菌) 可诱导肠道和肝脏中 Th17 细胞增多, 分泌 IL-17 和 IL-22, 增强肝脏炎症反应与纤维化风险。③激活炎症小体与细胞死亡途径。LPS、细菌 DNA 及游离脂肪酸等可协同激活肝细胞和巨噬细胞内的 NLRP3 炎症小体,

促使半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 介导的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 成熟释放, 诱发细胞焦亡, 并加剧肝实质损伤。此外, 部分菌群代谢产物 [如三甲胺-N-氧化物 (Trimethylamine-N-Oxide, TMAO)] 通过诱导氧化应激, 可促进细胞坏死性凋亡, 进一步推动 MAFLD 的炎症进展<sup>[38]</sup>。④调节信号转导网络。菌群来源的代谢物还可通过调节多条炎症与代谢相关信号通路影响肝脏稳态。例如, SCFAs 通过 GPR41/43 激活 AMPK 通路, 抑制脂质合成和促炎反应; 吡啶类衍生物通过芳香烃受体抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 减少炎症因子产生<sup>[39]</sup>。在菌群失调时, 这些保护性信号减弱, 而促炎信号 (如 JAK/STAT、MAPK 通路) 则被持续激活, 导致慢性肝炎症与纤维化形成。

综上所述, 肠道菌群通过多层次免疫调控与炎症放大机制参与 MAFLD 的发生与进展, 这一过程与肠屏障功能、菌群结构及代谢产物特征密切相关。因此, 靶向调节菌群组成、恢复免疫稳态有望成为干预 MAFLD 的重要策略。

## 4 肠道菌群代谢产物对 MAFLD 疾病的影响

肠道菌群代谢物是微生物在代谢过程中产生的一类生物活性小分子, 广泛参与宿主的代谢调节、免疫应答与炎症反应, 特别在肝脏健康与 MAFLD 等疾病中发挥重要作用。

### 4.1 SCFAs

SCFAs 是由肠道微生物在发酵膳食中不可吸收的纤维质过程中生成的代谢产物, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸等。这些代谢物可经门静脉系统输送至肝脏, 在此参与能量代谢调节、脂类合成控制及抑制炎症反应等生理过程。研究发现, 丁酸及其相关衍生物通过调节氧化应激水平、改善炎症状态、重塑肠道菌群结构及维持肠道稳态, 在 NAFLD 的防治中发挥多重作用<sup>[40]</sup>。赵翠娟等<sup>[41]</sup>基础研究显示, 丁酸梭菌可显著缓解 NAFLD 模型小鼠的肝脂沉积和炎症反应, 其作用机制可能通过下调 RIPK3 和 MLKL 表达, 进而抑制程序性坏死过程。BEISNER 等<sup>[42]</sup>研究指出, 丁酸钠对高脂高糖饮食诱导的  $\alpha$ -防御素表达下调具有明显缓解作用, 有助于修复肠道抗菌屏障的功能完整性。此外, SCFAs 可作为配体与自由脂肪酸受体 FFAR2 与

FFAR3 结合, 调节脂类代谢途径及免疫反应过程, 为其作为潜在干预靶点提供了理论支持。

#### 4.2 胆盐

胆盐是调节脂质消化吸收过程中的关键分子, 主要来源于肝细胞。肠道微生态可通过分泌 BSH 等酶类介入胆盐转化过程, 进而重构其组成特征, 影响与核受体 FXR 及 TGR5 介导的信号通路的相互作用<sup>[43]</sup>。这种调节机制对于维持肝脏内脂质稳态及控制炎症信号具有重要意义。相关研究显示, 肠道菌群结构失衡可能打破胆盐代谢平衡, 造成肠屏障功能受损, 增加内毒素或致病菌的易位风险, 从而加剧 MAFLD 的病情恶化<sup>[44]</sup>。

#### 4.3 其他代谢物

除 SCFAs 和胆盐以外, 肠道微生物还能合成一系列影响肝脏代谢功能的小分子化合物。如色氨酸经肠道菌群代谢后可转化为吲哚类衍生物, 如吲哚-3-丙酸 (indole-3-propionic acid, IPA), 在调控肝脏免疫稳态及缓解肝炎炎症方面展现出积极作用。姚宇等<sup>[45]</sup>研究指出, IPA 可有效缓解高脂饮食小鼠模型中的脂肪肝表现, 其机制或与调节脂肪组织分化、代谢通路以及抑制炎症因子表达密切相关。此外, 肠道菌群可代谢胆碱和肉碱等底物, 生成 TMAO, 已有研究表明其可通过 FMO3/HSP90 $\beta$  信号轴扰乱线粒体蛋白质稳态, 加速 MAFLD 病理过程<sup>[46]</sup>。

肠源性 LPS 也是其重要代谢物之一, 其通过激活 TLR4 相关信号通路, 诱导肝组织炎症反应, 是 MAFLD 发病机制中的关键炎症介质。胆碱作为维持肝细胞膜稳定性及参与脂质代谢不可缺少的底物, 其可被部分菌株大量降解, 降低生物有效性, 进而导致肝细胞功能障碍及脂质沉积, 促进脂肪肝形成<sup>[47]</sup>。此外, 肠道微生物在发酵碳水化合物过程中可产生内源性乙醇, 若积聚过量, 可能导致肠上皮屏障受损及血液 LPS 水平升高, 进一步激发肝脏炎症反应并诱发组织损伤。

### 5 MAFLD 治疗干预新进展

随着对 MAFLD 发病机制理解的不断深入, 其治疗策略不断演进, 呈现出多靶点、多通路协同干预的趋势, 涵盖生活方式调整、药物治疗、微生态调控及新型分子靶向疗法等方面。其中, 生

活方式干预仍为 MAFLD 管理的基础和首选策略, 尤以饮食调控和规律运动最为关键。研究表明, 当体重减轻超过 7% 时, 可显著改善肝内脂肪堆积及肝酶异常; 若减重幅度超过 10%, 部分患者可见肝纤维化逆转<sup>[48]</sup>。

目前, 多种候选药物已在 MAFLD 相关临床试验中显示出良好前景: ①胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂及其联合分子 (如司美格鲁肽、Pemvidutide、替尔泊肽、Efocipegtrutide 等) 通过多靶点机制调控脂质稳态与糖代谢。BROUWERS 等<sup>[49]</sup>研究显示, 司美格鲁肽 (0.4 mg) 可使 59% 受试者实现代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 缓解且无纤维化进展。临床上, 合并 2 型糖尿病 MASH 患者推荐优先使用 GLP-1 受体激动剂、GIP/GLP-1 双受体激动剂或吡格列酮, 必要时可联合治疗以协同改善血糖与肝代谢<sup>[50]</sup>。此外, SGLT2 抑制剂 (如达格列净、恩格列净) 除有助于体重控制、缓解胰岛素抵抗和肝脂变外, 还可降低转氨酶水平并改善心肾功能<sup>[51]</sup>。西格列汀联合二甲双胍在血糖控制基础上, 对心肌保护也具有潜力<sup>[52]</sup>。虽然二甲双胍尚无直接缓解 MASH 的证据, 但其对胰岛素抵抗与代谢紊乱的改善作用可能有助于降低 MAFLD 相关肝癌风险。若病程进展至失代偿期, 则应考虑使用胰岛素以稳定血糖。②过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 激动剂通过调节脂质代谢和抗炎反应发挥作用。Lanifibranor 作为泛 PPARs 激动剂, 可显著降低肝内脂质积聚并下调炎症标志物<sup>[53]</sup>; Saroglitazar 是 PPAR $\alpha/\gamma$  双重激动剂, 已在印度获批用于 MASLD 合并 2 型糖尿病患者治疗, 但其长期疗效与安全性仍需进一步验证。③甲状腺激素受体  $\beta$  型 (thyroid hormone receptor- $\beta$ , THR- $\beta$ ) 激动剂通过靶向肝脏代谢通路改善脂肪变性与胰岛素抵抗。Resmetirom 作为首个口服小分子 THR- $\beta$  激动剂, 已于 2024 年 3 月获美国食品药品监督管理局批准用于非肝硬化 MASH 合并 F2、F3 纤维化患者, 其证实可显著降低肝脂肪含量 (>30%) 并在 24% ~ 26% 患者中改善肝纤维化<sup>[54]</sup>。VK2809 亦在缓解肝脂变方面显示出良好疗效<sup>[55]</sup>。④FGF 类似物在 MASH 治疗中具有

广阔的应用前景。Pegozafermin (长效 PEG 化 FGF21 类似物) 在 II b 期临床试验中, 每周 44 mg 剂量可使 27% 患者实现纤维化改善, 26% 患者实现 MASH 缓解<sup>[56]</sup>; Efruxifermin 则可通过激活 FGFR1c/ $\beta$ -Klotho 受体复合物, 使肝脂肪含量下降达 60% 以上, 且多数患者出现纤维化改善趋势<sup>[57]</sup>。FGF19 类似物 Aldafermin 亦展现出逆转肝纤维化的潜力<sup>[58]</sup>。⑤ FXR 激动剂在临床研究中显示出改善 MASH 组织病理学的潜力, 但其应用仍面临重大挑战。奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 作为首个被广泛研究的 FXR 激动剂, 在 III 期 REGENERATE 试验中提示部分患者可实现纤维化改善, 但在 MASH 缓解方面未达主要终点。同时, 其不良反应发生率较高, 尤以瘙痒最为突出 (45% ~ 55%), 并伴随剂量相关的血脂异常 (如低密度脂蛋白胆固醇升高), 使其获益-风险比备受质疑。OCA 在 MASH 适应证的加速批准申请亦因上述疗效与安全性问题而于 2020 年被美国食品药品监督管理局否决, 目前仅获批用于原发性胆汁性胆管炎。这一现象可能与 FXR 激活后 BAs 合成受抑、BAs 池组成改变, 以及皮肤中胆盐沉积有关。此外, FXR 信号通路在能量代谢与线粒体功能调控中具有重要作用, OCA 长期使用可能导致线粒体功能紊乱, 从而增加潜在毒性风险。除药理机制外, 患者个体差异 (如 BAs 代谢相关基因多态性、肠道菌群构成差异) 亦可能影响不良反应的发生率和严重程度。

在分子靶向治疗方面, 针对 PNPLA3 风险突变和 HSD17B13 保护性突变的寡核苷酸疗法已进入临床开发阶段。RNA 干扰药物 ARO-HSD 在早期研究中显著降低血清丙氨酸氨基转移酶水平, 显示出潜在的治疗价值, 但其对脂质代谢的直接影响仍需进一步验证。如猪去氧胆酸 (norursodeoxycholic acid, norUDCA) 在 MAFLD 中显示出独特的双重代谢调节机制。一方面, norUDCA 可通过抑制肠道核受体 FXR 的激活, 从而降低其下游靶基因 (如小异黄嘌呤脱氢酶小异源二聚体伴侣和 FGF19) 表达, 进而阻断肠-肝轴反馈调控, 促进肝内 BAs 合成和胆汁流动, 缓解肝内胆汁淤积与代谢负荷; 另一方面, norUDCA 在肝内可诱导细胞色素 P450 家族成员 CYP7B1 的表达, 从而增强“替代 BAs 合成通路”, 该通路以 24-羟化为起点, 与经典

CYP7A1 通路互为补充, 具有维持 BAs 稳态和改善肝内脂质代谢的潜力。鞘磷脂磷酸二酯酶 3 抑制剂 DC17 在临床前研究中则可使肝脏脂肪减少约 40%, 其作用机制可能与烟酰胺腺嘌呤双核苷酸依赖性去乙酰化酶 SIRT1 信号通路的激活相关, 提示其在调节能量代谢和抗炎方面亦具有一定前景。

## 6 总结与展望

越来越多研究证实肠道菌群-BAs-FXR 轴在 MAFLD 的发生、发展中具有重要调控作用。肠道菌群通过其代谢产物调控 BAs 合成与转化、影响 FXR 信号通路活性, 从而介导脂质代谢、炎症反应和肝纤维化进程。该信号轴任一环节功能失调均可引发代谢紊乱, 加剧肝脏脂变, 提示其在 MAFLD 防治中具有潜在的干预价值和临床意义。目前, 针对该通路的干预策略不断拓展, 虽已有部分研究证实微生态调节手段 (如益生菌、合生制剂) 可一定程度缓解肠道屏障功能损伤与代谢异常, 但真正基于肠道菌群-BAs-FXR 轴的系统性治疗仍处于探索阶段。临床上尚无特异性药物获批治疗 MAFLD, 但包括 GLP-1 受体激动剂、PPARs 激动剂、THR- $\beta$  激动剂及 FGF 类似物等候选药物, 已在临床试验中展现出调控代谢、改善肝脂沉积与纤维化的积极效果。此外, FXR 激动剂虽具备改善组织病理学改变的能力, 但副作用限制了其广泛应用。未来研究应从多个层面深入探索肠道菌群-BAs-FXR 轴在 MAFLD 中的靶向干预潜力, 包括利用肠道微生态调整策略重建菌群平衡、优化 BAs 池组成, 或通过靶向激活/抑制 FXR 及其下游因子实现多靶点调控, 为 MAFLD 的精准防治提供新思路。与此同时, 多组学整合分析与人工智能辅助建模有望推动疗效预测模型和个体化治疗路径的开发, 为 MAFLD 精准治疗提供科学依据。

### 参 考 文 献 :

- [1] POUWELS S, SAKRAN N, GRAHAM Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 63.
- [2] KAYA E, ZEDGINIDZE A, BECHMANN L, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): distinct fatty liver entities with different clinical outcomes? [J]. Hepatobiliary Surg Nutr,

- 2022, 11(2): 299-301.
- [3] JEEYAVUDEEN M S, KHAN S K A, FOU DA S, et al. Management of metabolic-associated fatty liver disease: the diabetology perspective[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(1): 126-143.
- [4] 夏巧云, 鲁迪, 张建民, 等. MAFLD 不同病变阶段动物模型中肠道菌群的多态性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(11): 1069-1076.
- [5] 李俸琴, 唐璐, 王诚诺, 等. 基于肠道微生物群-FXR 轴探讨文王一支笔提取物缓解代谢功能障碍相关脂肪性肝病的研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(9): 1660-1667.
- [6] 翟家明, 何恒, 何康乐. 中药调节肠道菌群及代谢物改善代谢相关脂肪性肝病研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2025, 14(2): 269-276.
- [7] 薛咏茜, 齐千瑾, 孟鑫, 等. 中国儿童代谢相关脂肪性肝病流行现状及危险因素研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(11): 961-968.
- [8] MOURIES J, BRESCIA P, SILVESTRI A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1216-1228.
- [9] SHEPARD C R. TLR9 in MAFLD and NASH: at the intersection of inflammation and metabolism[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 11: 613639.
- [10] HERNÁNDEZ-CEBALLOS W, CORDOVA-GALLARDO J, MENDEZ-SANCHEZ N. Gut microbiota in metabolic-associated fatty liver disease and in other chronic metabolic diseases[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(2): 227-238.
- [11] YAN Y J, ZHANG W L, WANG Y L, et al. Crosstalk between intestinal flora and human iron metabolism: the role in metabolic syndrome-related comorbidities and its potential clinical application[J]. *Microbiol Res*, 2024, 282: 127667.
- [12] TONG Y, GAO H R, QI Q C, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5889-5910.
- [13] FEDERICI S, KVIATCOVSKY D, VALDÉS-MAS R, et al. Microbiome-phage interactions in inflammatory bowel disease[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(6): 682-688.
- [14] LU J, SHATAER D, YAN H Z, et al. Probiotics and non-alcoholic fatty liver disease: unveiling the mechanisms of *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium bifidum* in modulating lipid metabolism, inflammation, and intestinal barrier integrity[J]. *Foods*, 2024, 13(18): 2992.
- [15] HU M Y, ZHANG L, RUAN Z, et al. The regulatory effects of citrus peel powder on liver metabolites and gut flora in mice with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Foods*, 2021, 10(12): 3022.
- [16] KANG K, SUN Y, PAN D, et al. Distinctive gut microbial dysbiosis between chronic alcoholic fatty liver disease and metabolic-associated fatty liver disease in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 418.
- [17] 高玉婷, 赵天奕, 刘诗璇, 等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病者肠道菌群的特征分析[J]. *中华临床营养杂志*, 2024, 32(2): 80-89.
- [18] 任璐, 刘娜. 代谢相关脂肪性肝病者肠道菌群特征及其与代谢指标的相关性[J]. *中国微生态学杂志*, 2025, 37(5): 577-586.
- [19] GHOSH T S, RAMPELLI S, JEFFERY I B, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1218-1228.
- [20] ARON-WISNEWSKY J, VIGLIOTTI C, WITJES J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 279-297.
- [21] 唐银佩, 朱正望, 朱平生, 等. 胆汁酸与肠道菌群互作在胆汁淤积发病和治疗中的作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(3): 578-583.
- [22] 张学敏, 马瑞雪, 代怡琳, 等. 非酒精性脂肪性肝病患儿胆汁酸水平和肠道菌群的变化[J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(10): 1187-1194.
- [23] 孙梦园, 向晓星. 肠道菌群和胆汁酸通路在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(12): 2831-2834.
- [24] 李傲翔, 綦文涛, 刘欣果, 等. 糙米膳食纤维通过肠道菌群和胆汁酸调控肥胖小鼠脂代谢紊乱[J]. *中国食品学报*, 2025, 25(1): 122-131.
- [25] 蒋雨涵, 唐怡, 王国泰, 等. 肠道菌群在肝纤维化中的作用机制及治疗进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2025, 33(6): 633-638.
- [26] GUO X H, OKPARA E S, HU W T, et al. Interactive relationships between intestinal flora and bile acids[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8343.
- [27] JENA P K, SHENG L L, LI Y C, et al. Probiotics VSL3 are effective in reversing non-alcoholic steatohepatitis in a mouse model[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(2): 170-182.
- [28] 周文辉, 赵梅, 张萌, 等. 基于"肠道菌群-胆汁酸-法尼醇X受体"探讨中药治疗代谢相关脂肪性肝病[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(6): 89-93.
- [29] 王昊阳, 杨明华, 梅璐. 肠道菌群与胆汁酸代谢在代谢相关脂肪性肝病的发生发展中的作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(8): 989-992.
- [30] 乔宝进, 周政, 朱春胜, 等. 血脂康胶囊治疗小鼠代谢相关脂肪性肝病的作用机制及其对 FXR 通路相关蛋白的影响[J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(1): 30-36.
- [31] SUN L L, CAI J, GONZALEZ F J. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 335-347.
- [32] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718.
- [33] LIU T C, KERN J T, JAIN U, et al. Western diet induces Paneth cell defects through microbiome alterations and farnesoid X receptor and type I interferon activation[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(6): 988-1001.e6.

- [34] THERIOT C M, BOWMAN A A, YOUNG V B. Antibiotic-induced alterations of the gut microbiota alter secondary bile acid production and allow for *Clostridium difficile* spore germination and outgrowth in the large intestine[J]. *mSphere*, 2016, 1(1): e00045-15.
- [35] XU H T, FANG F, WU K Z, et al. Gut microbiota-bile acid crosstalk regulates murine lipid metabolism via the intestinal FXR-FGF19 axis in diet-induced humanized dyslipidemia[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 262.
- [36] 李素素, 濮文渊, 凌云, 等. 三物白散通过影响FXR表达逆转Th1/Th2漂移发挥抗肝癌免疫应答作用[J]. *中医学报*, 2021, 36(5): 1021-1028.
- [37] 陈慧, 李硕焯, 李楠, 等. 丁酸及其衍生物防治非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(15): 111-114.
- [38] GUO J, WANG Y K, ZHANG D M, et al. The FMO3/TMAO/HSP90 $\beta$  axis aggravates MAFLD by disrupting mitochondrial protein homeostasis[J]. *Cell Signal*, 2025, 134: 111960.
- [39] 姚宇, 候鹏飞, 周敏, 等. 吡啶-3-丙酸通过调节脂肪组织代谢改善高脂饮食诱导代谢相关脂肪性肝病的作用及机制研究[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(9): 919-927.
- [40] 陈慧, 李硕焯, 李楠, 等. 丁酸及其衍生物防治非酒精性脂肪性肝病的作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(15): 111-114.
- [41] 赵翠娟, 陈焯, 李妍华, 等. 丁酸梭菌对小鼠非酒精性脂肪性肝病的改善作用及对细胞程序性坏死的影响[J]. *国际消化病杂志*, 2025, 45(2): 87-93.
- [42] BEISNER J, FILIPE ROSA L, KADEN-VOLYNETS V, et al. Prebiotic inulin and sodium butyrate attenuate obesity-induced intestinal barrier dysfunction by induction of antimicrobial peptides[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678360.
- [43] HUNT J E, CHRISTIANSEN C B, YASSIN M, et al. The severity of DSS-induced colitis is independent of the SCFA-FFAR2/3-GLP-1 pathway despite SCFAs inducing GLP-1 secretion via FFAR2/3[J]. *Metabolites*, 2024, 14(7): 395.
- [44] 曾忠花, 刘容容, 汤俐, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢的相互作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(7): 849-856.
- [45] 姚宇, 候鹏飞, 周敏, 等. 吡啶-3-丙酸通过调节脂肪组织代谢改善高脂饮食诱导代谢相关脂肪性肝病的作用及机制研究[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(9): 919-927.
- [46] GUO J, WANG Y K, ZHANG D M, et al. The FMO3/TMAO/HSP90 $\beta$  axis aggravates MAFLD by disrupting mitochondrial protein homeostasis[J]. *Cell Signal*, 2025, 134: 111960.
- [47] WANG D, BAGHOOMIAN A, ZHANG Z Y, et al. Hepatic lipopolysaccharide binding protein partially uncouples inflammation from fibrosis in MAFLD[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(17): e179752.
- [48] ESLAM M, FAN J G, YU M L, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2025, 19(2): 261-301.
- [49] BROUWERS B, RAO G, TANG Y Y, et al. Incretin-based investigational therapies for the treatment of MASLD/MASH[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 211: 111675.
- [50] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2025[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(1 Suppl 1): S59-S85.
- [51] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5): 418-434.
- [52] 潘红博, 穆玉晶, 姜丽燕, 等. 西格列汀与二甲双胍联用在2型糖尿病合并NAFLD患者中的疗效及其对心肌损伤、心功能的影响[J]. *西南医科大学学报*, 2025, 48(2): 192-197.
- [53] PORTINCASA P, KHALIL M, MAHDI L, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from pathogenesis to current therapeutic options[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5640.
- [54] LIN R T, SUN Q M, XIN X, et al. Comparative efficacy of THR- $\beta$  agonists, FGF-21 analogues, GLP-1R agonists, GLP-1-based polyagonists, and Pan-PPAR agonists for MASLD: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2024, 161: 156043.
- [55] 李威, 吕梦竹, 莫大双. 非酒精性脂肪性肝病治疗药物resmetirom的研发及临床进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(9): 1075-1080.
- [56] LINDÉN D, ROMEO S. Therapeutic opportunities for the treatment of NASH with genetically validated targets[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 1056-1064.
- [57] KUANG J L, WANG J Y, LI Y T, et al. Hyodeoxycholic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(10): 1752-1766.e8.
- [58] HUTCHISON A L, TAVAGLIONE F, ROMEO S, et al. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): beyond insulin resistance[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1524-1541.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 潘雁, 王红梅, 何桥玲. 肠道菌群-胆汁酸-FXR轴在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制及治疗干预新进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(12): 51-58.

**Cite this article as:** PAN Y, WANG H M, HE Q L. Mechanisms and therapeutic advances of the gut microbiota-bile acid-FXR axis in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(12): 51-58.