

NASH (非酒精性脂肪性肝病)大鼠肠道的病理变化

郭 涛, 戴光荣

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 1012279811@qq.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月19日; 发布日期: 2020年11月26日

摘 要

总结研究非酒精性脂肪性肝病的研究进展。通过查阅国内外的数据文献, 以非酒精性脂肪性肝病病理变化、临床表现等作为综述重点, 通过以大鼠肠道的病理变化为研究基础, 总结出非酒精性脂肪性肝病的发病机制、临床表现以及治疗方式, 为非酒精性脂肪性肝病的临床发展夯实基础。

关键词

非酒精性, 大鼠肠道, 脂肪性, 肝病, 病理变化

Pathological Changes of Intestinal Tract in NASH Rats

Tao Guo, Guangrong Dai

Yanan University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: 1012279811@qq.com

Received: Nov. 2nd, 2020; accepted: Nov. 19th, 2020; published: Nov. 26th, 2020

Abstract

The article is to summarize the research progress of nonalcoholic fatty liver disease. Based on the pathological changes of rat intestine, the pathogenesis, clinical manifestations and treatment of NAFLD were summarized, which laid a solid foundation for the clinical development of NAFLD.

Keywords

Nonalcoholic, Rat Intestine, Fatty, Hepatopathy Inflammation, Pathological Changes

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是一种普遍的慢性肝病之一,发病机制和酒精性肝病微乎其微。国外的发病率大约在 10%~24%它好发于患有糖尿病、高血脂的女性人群中,发病率为 57%~74%,还可见于 10~15 岁的男生中。据相关研究发现,我国发生率呈现逐年增长趋势,一定程度上超过病毒性肝炎和酒精性肝炎的发病率诱导发病的原因有环境、遗传等因素共同作用的结果,其临床病理学方面的变化主要是线粒体功能障碍、脂肪酸滞留、自由基的产生、氧应激、脂质过氧化和内毒素介导的细胞因子释放等[1]。

2. NASH 的发病机制

NASH 是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤[2]。它的发病机制与 2 型糖尿病、动脉硬化性心血管疾病以及结直肠肿瘤等的高发密切相关。非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease)已成为我国第一大慢性肝病和健康体检肝脏生物化学指标异常的首要原因。并且,越来越多的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染者合并 NAFLD,严重危害人民生命健康[3]。

NAFLD 的发病机制极为复杂,是当前该病研究的热点之一。“多重打击”学说,现如今成为解释该病发生机制的主要理论。肝脏在脂类代谢、游离脂肪酸的输入及脂类和脂蛋白的贮存和输出等方面起着核心作用[4]。“共同土壤”是胰岛素抵抗。IR 导致肝脏脂肪沉积,成为 NAFLD 发病中的首次打击。脂肪性肝炎的持续存在(炎症坏死的循环),或其它因素的打击将使肝脏细胞外基质的合成大于降解,从而造成肝脏的纤维化[5] [6]。

一次打击主要是促进脂肪在肝脏中的堆积。IR 是一次打击的中心环节。它使得激素敏感性脂肪酶的抑制作用下降,导致脂肪组织动员,FFA 的摄取和积聚增多。FFA 可大量转换为三酰甘油,但当 FFA 大量产生时,载脂蛋白耗竭,三酰甘油无法运出,脂肪在肝细胞中贮存。所有 NAFLD 患者都存在周围组织和肝脏的 IR,其严重程度与 NAFLD 病情进展相关而不一定伴有糖耐量异常或肥胖[7]。IR 主要通过加强周围组织脂肪分解和高胰岛素血症形成对肝细胞的第一次打击。胰岛素与胰岛素受体结合,通过促进胰岛素受体底物(IRS)的酪氨酸磷酸化而发挥作用。但 IR 时,脂肪分解加强,游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)增多,此时的 FFA 也可直接经门静脉排至肝脏,造成肝细胞内 FFA 蓄积。虽然目前对 IR 的研究很多,但其确切的始发部位和强度的精确测定还需要进一步研究[8] [9] [10]。

二次打击主要是促进肝脏纤维化的发展。通过第一次打击后,肝细胞会出现继发性的 IR,肝细胞能量储备不足等情况下极易发生氧化应激。甘油三酯的过量储积和 FFA 在线粒体的大量氧化将产生过多的超氧阴离子和活性氧(reactive oxygen species, ROS),而 ROS 通过调节线粒体膜通透性转变、产生一系列细胞因子以及炎性黏附因子等引起肝组织的纤维化,也可以与多价不饱和脂肪酸结合引起脂质过氧化[11]。毒性增强,还可抑制抗氧化系统,增加对外源性过氧化物损害的敏感性,并诱导中性粒细胞浸润,

激活 Kupffer 细胞释放肿瘤坏死因子 α 引起肝细胞内 DNA、积聚及 Mallory 小体形成, 最终导致脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化的形成[12] [13]。

3. NASH (非酒精性脂肪性肝病)大鼠肠道的临床表现

邵幼林(2019)中论述到: 通过对大鼠的研究中发现, NASH (非酒精性脂肪性肝病)无明显症状, 部分可出现一些非特异性症状, 常常会伴随着乏力、腹部不适, 胀满, 肝区会有稍微的疼痛感, 包括右上腹不适或胀满感、食欲减退等非特异性症状[13]。情况稍微严重的大鼠, 出现恶心、呕吐以及其他消化道症状。继而发展到肝硬化失代偿期时的症状与肝硬化极其相似。病情较为严重的大鼠会出现胃肠道反应, 有黄疸显现, 用手触摸肝部, 会有肿大现象[14] [15]。

部分大鼠出现食道胃底静脉曲张破裂及肝细胞癌并出现相应的症状。肝肿大是 NAFLD 常见的体征, 50%~75%的 NAFLD 大鼠有肝肿大 15%~25%的 NAFLD 大鼠出现脾肿大。少数可有轻度黄疸。肝硬化的体征包括肝掌、蜘蛛痣、黄疸、腹壁静脉曲张、脾肿大、腹水及下肢水肿等[16] [17] [18]。NAFLD 常有肝外的临床表现, 如肥胖或体质量超重、2 型糖尿病以及心血管疾病等相应的症状和体征。肝活检组织学检查(简称肝活检)是目前本病诊断及其分型和分期最可靠的手段, 可准确判断肝组织脂肪变、炎症和纤维化程度[14]。影像学检查是目前诊断本病常用的检查方法, 其中腹部超声已作为拟诊脂肪肝的首选方法, 腹部超声检查对肝内脂肪浸润程度的判断仍不够精确, 并且难以识别肝内炎症和纤维化的程度[19] [20]。弥漫性脂肪肝在腹部超声图像上有独特表现, 常规腹部超声可检出肝脂肪含量达 30%以上的脂肪肝; 肝脂肪含量达 50%以上的脂肪肝, 超声诊断的敏感性可达 90%, 对局灶性脂肪肝判断需与占位性病鉴别[21]。

4. NASH (非酒精性脂肪性肝病)对大鼠肠道的病理变化

非酒精性脂肪性肝病在消化内科极为普遍,且发病率年年升高[22]。多项研究指出,其发病机制和机体肠道菌群功能降低、大鼠肠道四壁功能遭到破坏有关, 具体情况仍在研究中。Julia Wattacheril (2018)中论述到: 最近有调查指出,非酒精性脂肪性肝病的发生原因与肠道菌群功能降低、肠壁屏障功能损害及肠源性内毒素有关[23]。肠道菌群是人体内环境最为重要的元素之一, 它不但拥有着庞大的细菌数量, 而且类型较多, 主要是以细菌为主, 其次有真菌、古菌等。在非酒精性脂肪性肝病对大鼠实验中, 发现大鼠肠道壁发生了明显的改变, 肌球蛋白轻链激酶在肠上皮细胞中的表达和活性增加。肌球蛋白轻链激酶抑制剂可改善小肠黏膜屏障功能, 改善肝脏炎症。提示小肠黏膜机械屏障与 NAFLD 的发病机制有关[24] [25] [26]。

肠道菌群失调是指正常的肠道菌群被破坏, 它可以因环境、免疫或宿主因素改变而导致[27]。近年来, 肠道菌群失调在 NAFLD 的发病机制中越来越受到重视。据有关研究调查显示, 会增加内源性乙醇产量、影响胆汁酸代谢及机体免疫反应等在 NAFLD 病理过程中起一定作用。非酒精性脂肪性肝病改变了大鼠肠道的菌群、ECS 和 SIRT₃ 的反应[28]。崔翔, (2019)中论述到: 通过高脂饮食的作用下, 大鼠的肝脏脂肪发生了改变, 发生了炎症反应、肠道菌群混乱及道屏障功能下降等现象, 其中 CB₁ 表达增在 SIRT3 缺失情况下会更加突出“肠道菌群-ECS”在调节肠道屏障功能和诱导大鼠非酒精性脂肪性肝病的发展中起到决定性作用, RSV 可通过调节肠道菌群的稳态, 减少肠道 LPS 的产生, 抑制结肠 CB₁, 降低肠道通透性, 激活 CB₂, 减轻肠道炎症, 最终减轻肠道 LPS 引起的肝脏脂肪变性和炎症损伤, 延缓 NAFLD 的发生和发展[29] [30] [31]。

肠道菌群已被视为 NAFLD 的关键决定因素。除了肠道菌群的组成发生变化外, 源自肠道菌群的成分和代谢产物也是调节 NAFLD 病理过程的关键因素。据估计, 肠道内存在的微生物数量是人类细胞数

量的 10 倍[31]。这些微生物与宿主代谢、免疫力和疾病的调节有关。在正常的生理条件下, 肠道屏障可阻止肠腔内细菌及细菌衍生产物或毒素向肠腔外转移。然而, 在某些病理条件下, 肠道屏障的破坏可导致细菌及其代谢产物的易位和免疫系统异常活化, 引发肝脏炎症和损伤。肠道与肝脏之间的相互作用, 也被称为肠-肝轴。肠道菌群可通过“肠-肝轴”参与 NAFLD 的发生发展。因此, 作为连接肠道与肝脏的重要结构, 肠-肝轴在 NAFLD 的发病机制中起关键作用[32] [33]。

非酒精性脂肪性肝病的发生, 导致大鼠的肠道微生态屏障混乱及肝脏损伤。侯洪涛, (2017)中论述到: 经过研究表明, 肠道菌群可以通过肠-肝诱导非酒精性脂肪性肝炎的发生, 并通过肝脏炎症反应发挥重要作用[34]。通过对大鼠粪便的检测, 侧面得知它的肠道微生态的变化, 而双歧杆菌和乳酸杆菌呈下降趋势[35] [36]。

徐三鹏, (2017)中论述到: 肠道与肝脏有着一定的解剖学和病理生理联系, 这反应在其结构与功能上, 所以说肠道菌群的紊乱也是非酒精性脂肪性肝病炎的病理机制之一, 人体肠道的有害细菌增多和益生菌的减少, 都会使得人体内有害物质代谢增多, 从而有机会进入肝脏系统, 导致肝脏炎症反应, 和氧化应激等, 形成脂肪变性和脂肪纤维化[37]。肝脏疾病的患者通常都有一个共同的特点, 胆汁分泌以及肠道内胆盐的不足, 加上门静脉回流受阻, 从而导致胃肠道的淤血不能排出体外, 造成内积, 肝脏分泌大量的炎症因子, 导致进一步加重肠道菌群失调。研究显示, 有害菌肠杆菌和肠葡萄球菌数量都有着明显的增加, 进一步加重炎症介质的大量释放, 对肝细胞的损害程度加重。本研究发现, 小檗碱可以帮助可以减轻高脂饮食所导致的黏膜损伤, 还能改善肠道菌群的结构, 对高脂饮食所诱发的非酒精性脂肪性肝病炎有着积极的治疗作用[38] [39] [40]。

在正常情况下很少 D-乳酸被人体吸收, 人体也没有其分解代谢酶系统。血中 D-乳酸水平的测定可以反映肠黏膜的完整性[41]。ELISA 法检测血浆二胺氧化酶和 D-乳酸水平。结果发现, 高脂饲料喂养的 NAFLD 大鼠血浆水平明显高于对照组, 说明 NAFLD 大鼠肠黏膜损伤。据相关研究推测, NAFLD 组大鼠肠黏膜通透性增加, 紧密连接蛋白 ZO-1 与 Occludin 改变, 导致更多细菌内毒素进入血液循环, 血浆内毒素水平升高[42] [43]。我们推测 NAFLD 可能与肠道通透性改变有关。NAFLD 肠黏膜局部炎症状态也不同。NAFLD 诱导的肠道炎症可能是肠通透性增加的机制之一。以大鼠肝硬化为例, 胃酸和胆汁酸的分泌量往往减少, 会导致肠道内大量细菌生长, 引起肠道菌群失调。肝脏损伤会产生大量炎症因子。当肠道受损时, 肠道通透性增加, 细菌产物通过肠道进入血液, 通过门静脉损伤肝脏[44] [45]。

5. 述评

综述所述, 我国非酒精性脂肪性肝炎的发生率呈现逐年增长趋势, 一定程度上超过病毒性肝炎和酒精性肝炎的发病率。诱导发病的原因有环境、其临床病理学方面的变化主要是脂肪酸滞留、自由基的产生、氧应激、脂质过氧化和内毒素介导的细胞因子释放等[46]。在该疾病发生中, 第一次打击是肝细胞内脂质在体内的滞留, 主要原因是胰岛素抵抗所引起的; 非酒精性脂肪性肝炎形成的首要条件就是甘油三酯的沉积。第二次打击是是非酒精性脂肪性肝病炎的发病过程中关键的一步[47] [48]。

通过对大鼠的病理的变化中, 并通过肝脏炎症反应发挥重要作用。通过对大鼠粪便的检测, 侧面得知它的肠道微生态的变化, 而双歧杆菌和乳酸杆菌呈下降趋势。在研究中, 当大鼠的肠道、肝脏受损时, 会严重影响肠道屏障功能。如大鼠出现肝硬化, 往往会有胃酸、胆汁酸分泌减少现象出现, 会使肠道内大量细菌生长, 引起肠道菌群失调, 肝损伤会产生大量炎症因子, 破坏肠道的紧密联系细胞和增加肠道通透性; 当肠道受到损害时, 会增加肠道通透性, 为人类在非酒精性脂肪性肝病炎的临床诊断以及研究方向上, 有了更深一步的造诣, 并奠定了医学界模型理论的基础, 更为临床医学治疗中提供宝贵的经验, 铺垫了病因治疗、饮食控制及运动治疗等。总结出非酒精性脂肪性肝病炎的发病机制、临床表现以及治

疗方式, 为非酒精性脂肪性肝病的临床发展夯实基础[49] [50]。

参考文献

- [1] 傅建, 齐洁, 张波, 张钧. 游泳运动对高脂引起的大鼠非酒精性脂肪肝的预防作用及机制[J]. 体育与科学, 2019, 40(3): 108-115.
- [2] 金军, 刘吉祥, 易鸣. 黄连素对高脂饮食诱导非酒精性脂肪性肝病小鼠肝脂毒性的保护作用及相关机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019(11): 1124-1128.
- [3] 代静. 疏肝理脾方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肠道菌群的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [4] 陈梦婷. “肠道菌群-内源性大麻素系统”在白藜芦醇防治 NAFLD 中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [5] 瞿娟, 吴双贵, 吴甜, 刘智慧, 刘梦姣, 黄小飞, 李春艳. 黄瓜香对高脂饲料诱导的大鼠非酒精性脂肪肝保护作用研究[J]. 临床医学进展, 2019, 9(1): 7-12.
- [6] 姜云. 丹皮酚对非酒精性脂肪肝大鼠肠道菌群及炎症因子影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [7] 曹颖, 谢雯. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 12-14.
- [8] 任习芳, 张丽静. 益生菌制剂辅助治疗中重度脂肪肝患者肠功能紊乱的临床疗效[J]. 医药导报, 2019, 38(5): 603-606.
- [9] 杨清荣, 吉木斯, 陈伟钊. 益生菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(8): 93-94.
- [10] 高琦. 肠道益生菌辅助对非酒精性脂肪性肝硬化患者糖脂代谢、氧化损伤和肝功能的影响[J]. 微量元素与健康研究, 2019, 36(2): 20-21.
- [11] 李亚男, 马晓峰, 王小英, 秦静. 乳杆菌联合甘露寡糖对非酒精性小鼠脂肪肝的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(3): 344-347.
- [12] 刘贝贝, 徐可树. 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(3): 214-217.
- [13] 邵幼林, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 10-13.
- [14] Chi, Y.L., Lin, Y., Lu, Y.Y., Huang, Q.S., Ye, G.Z. and Dong, S.J. (2019) Gut Microbiota Dysbiosis Correlates with a Low-Dose PCB126-Induced Dyslipidemia and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Science of the Total Environment*, **653**, 274-282. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.387>
- [15] Li, F., Sun, G., Wang, Z.K., Wu, W.M., Guo, H., Peng, L.H., Wu, L.L., Guo, X. and Yang, Y.S. (2018) Characteristics of Fecal Microbiota in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Science China (Life Sciences)*, **61**, 770-778. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9303-9>
- [16] 朱文正. 长期口服益生菌片对非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌落和血清肝纤维化指标水平的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30(10): 57-59.
- [17] 祝娟娟, 程明亮, 赵雪珂, 穆茂. 蓝莓联合益生菌通过 IL-22 调控的 JAK1/STAT3/BAX 通路改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(9): 128-136.
- [18] 曹少锋, 梅璐, 黄煌, 孙向东, 蒋杰, 任士萌, 赵锐豪, 郑鹏远. 降脂益生菌调节胆固醇代谢改善小鼠非酒精性脂肪肝[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(8): 869-874.
- [19] 谭利莎, 邓春玲, 李玲艳, 杨冰, 钟森. 基于“脾不散精”探讨非酒精性脂肪性肝病治疗思路[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018(45): 223-223.
- [20] 张园园, 严君君, 张培, 周希乔. 黄连素调节肠道菌群减轻非酒精性脂肪性肝病肝脏炎症的实验研究[J]. 胃肠病学, 2018, 23(4): 209-215.
- [21] 费亚军, 费璇. 肾俞五十七穴电针治疗非酒精性脂肪肝的疗效及对肝脏 CT 值的影响[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(3): 62-65.
- [22] Zhu, S.Y., Jiang, N., Yang, J., Tu, J., Zhou, Y., Xiao, X. and Dong, Y. (2018) Silybum Marianum Oil Attenuates Hepatic Steatosis and Oxidative Stress in High Fat Diet-Fed Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **100**, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.144>
- [23] Wattacheril, J., Issa, D. and Sanyal, A. (2018) Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Hepatic Fibrosis: Emerging

- Therapies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **58**, 649-662. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052545>
- [24] Lim, H.-W. and Bernstein, D.E. (2018) Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics. *Clinics in Liver Disease*, **22**, 39-57. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.008>
- [25] Vilar-Gomez, E. and Chalasani, N. (2018) Non-Invasive Assessment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Prediction Rules and Blood-Based Biomarkers. *Journal of Hepatology*, **68**, 305-315. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013>
- [26] Loomba, R. (2018) Role of Imaging-Based Biomarkers in NAFLD: Recent Advances in Clinical Application and Future Research Directions. *Journal of Hepatology*, **68**, 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.028>
- [27] 崔翔. 消脂益肝方防治高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝病的机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [28] Faraj, T.A., McLaughlin, C.L. and Erridge, C. (2017) Host Defenses against Metabolic Endotoxaemia and Their Impact on Lipopolysaccharide Detection. *International Reviews of Immunology*, **36**, 125-144. <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1280483>
- [29] Cobbina, E. and Akhlaghi, F. (2017) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)—Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Drug Metabolism Reviews*, **49**, 197-211. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293683>
- [30] Mann, J.P., et al. (2017) Clinical Implications of Understanding the Association between Oxidative Stress and Pediatric NAFLD. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 371-382. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1291340>
- [31] Rotman, Y. and Sanyal, A.J. (2017) Current and Upcoming Pharmacotherapy for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gut*, **66**, 180-190. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312431>
- [32] 肖伟松, 乐滢玉, 曾胜澜, 覃小宾, 吴聪, 毛德文. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8): 1874-1879.
- [33] 马富超, 张泉洋, 王帅, 吴崇明, 郭鹏. 非酒精性脂肪性肝病动物模型研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(5): 409-414.
- [34] 侯洪涛, 裘艳梅, 胡义亭, 张建, 李月芹. 姜黄素对高脂饲料喂养大鼠肠道菌群的影响[J]. 现代预防医学, 2017, 44(18): 3310-3312+3341.
- [35] 韩本丽. 二甲双胍联合盐酸小檗碱治疗非酒精性脂肪肝病疗效及对白细胞介素-17 与转化生长因子- β 水平影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(5): 496-499.
- [36] 罗莉川. “脂肝方”对 NASH 大鼠肝细胞线粒体选择性自噬及其碎片降解机制的影响[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [37] 徐三鹏. 慈菇消脂胶囊对非酒精性脂肪性肝病大鼠 PPAR α 及 CAT 表达影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [38] Fonseca, J., Nunes, G., Fonseca, C., Canhoto, M., Barata, A.T. and Santos, C.A. (2017) Comment to: “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”. *Journal of Hepatology*, **64**, 1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.036>
- [39] Xu, J., Chen, H.B. and Li, S.L. (2017) Understanding the Molecular Mechanisms of the Interplay between Herbal Medicines and Gut Microbiota. *Medicinal Research Reviews*, **37**, 1140-1185. <https://doi.org/10.1002/med.21431>
- [40] Hu, Q.L., Zhuo, Z., Fang, S.L., Zhang, Y.W. and Feng, J. (2017) Phytosterols Improve Immunity and Exert Anti-Inflammatory Activity in Weaned Piglets. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **97**, 4103-4109. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8277>
- [41] 张静怡. 非酒精性脂肪性肝病对肠道微生物、代谢产物以及肠道通透性影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [42] Babkova, K., Korabecny, J., Soukup, O., Nepovimova, E., Jun, D. and Kuca, K. (2017) Prolyl Oligopeptidase and Its Role in the Organism: Attention to the Most Promising and Clinically Relevant Inhibitors. *Future Medicinal Chemistry*, **9**, 1015-1038. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0030>
- [43] Jiang, Y., Han, T., Zhang, Z.-G., Li, M., Qi, F.-X., Zhang, Y. and Ji, Y.-L. (2017) Potential Role of Thymosin Beta 4 in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **20**, 1e4. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2017.06.003>
- [44] Li, G.Y., Zhou, F., Chen, Y., Zhang, W.G. and Wang, N. (2017) Kukoamine A Attenuates Insulin Resistance and Fatty

Liver through Downregulation of Srebp-1c. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **89**, 536-543.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.024>

- [45] 龚世梅, 舒发明, 冯全生. 中药复方治疗非酒精性脂肪肝研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(1): 83-85.
- [46] 麦静愷, 高月求, 蔡峥, 方蔓倩. 参葛方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肠道黏膜屏障损伤和紧密连接蛋白 Occludin 表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(4): 228-230.
- [47] 张志勇, 王建钢. 自拟荷叶丹参饮治疗非酒精性脂肪性肝病临床观察[J]. 四川中医, 2016(8): 111-113.
- [48] 史晓伟, 王一强, 张玉香, 王俊喆. 清肝祛湿活血方治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 181-184.
- [49] 唐金模, 梁惠卿, 王宏国, 林曼婷, 张利敏, 陈少东. 皂术茵陈方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及对游离脂肪酸和 TNF- α 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 544-548.
- [50] 王文成. 海兔素对慢性酒精性肝损伤大鼠 TLR4 信号转导通路和肠道菌群的影响[D]: [博士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2016.