

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20241104001

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

周文辉¹, 赵 梅¹, 张 萌², 王海强³

1. 黑龙江中医药大学第一临床医学院(黑龙江 哈尔滨 150040); 2. 安康市高新医院老年医学科(陕西 安康 725000); 3. 黑龙江中医药大学附属第一医院消化二科(黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)发病机制复杂,肠肝循环紊乱不仅是导致 MAFLD 的关键病机,还是引起胆汁酸(BA)代谢异常及肠道菌群紊乱的重要因素,BA 代谢和肠道菌群又可通过“肠-肝轴”对肠肝循环进行双向调控。法尼醇 X 受体(FXR)是 BA 的天然配体,可通过多种途径调控 BA 的合成和转运。基于“肠道菌群-BA-FXR”探讨中药对 MAFLD 的调控作用,发现中药不仅能调节肠道菌群结构和功能,还可以调控 FXR 相关通路,从而维持 BA 平衡、改善糖脂代谢及炎症反应。

【关键词】 代谢相关脂肪性肝病;非酒精性脂肪性肝病;胆汁酸;肠道菌群;法尼醇 X 受体;中药

Exploring Chinese materia medica in the treatment of metabolic associated fatty liver disease based on "gut microbiota-bile acid-Farnesoid X receptor"

ZHOU Wenhui¹, ZHAO Mei¹, ZHANG Meng², WANG Haiqiang³

1. First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Department of Geriatrics, Ankang High-Tech Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China; 3. Department of Gastroenterology II, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Abstract: The pathogenesis of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is complex. Dysregulation of the enterohepatic circulation is not only a key mechanism causing MAFLD, but also an important factor contributing to abnormal bile acid (BA) metabolism and gut microbiota dysbiosis. BA metabolism and the gut microbiota can bidirectionally regulate the enterohepatic circulation through the "gut-liver axis". The Farnesoid X receptor (FXR), the natural ligand of BA, regulates BA synthesis and transport via multiple pathways. We explore the regulatory effects of Chinese materia medica on MAFLD based on the "gut microbiota-BA-FXR" axis. Chinese materia medica can modulate the composition and function of the gut microbiota, as well as regulate FXR-related pathways, thereby maintaining BA balance, improving glucose and lipid metabolism, and alleviating inflammatory responses.

Keywords: metabolic associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; bile acid; gut microbiota; Farnesoid X receptor; Chinese materia medica

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)发病机制复杂,目前“多重打击”学说被广泛接受用来解释其发生发展。根据 MAFLD

病因病机和临床表现,可将其归属于中医学“胁痛”“肝癖”等范畴。早在《难经》中就提出了肝与脾的关系,后世张仲景在秉承前贤肝脾同调思想的基础上,又对其进行了拓展和延伸。肝主疏泄,可调畅全身气机,维持人体水液正常输布;脾气散精,为胃行其津液,以灌四傍。病理状态下,肝失疏泄,横犯脾胃,中焦气机不利,则致肝病、脾病。随着研究的深入,诸多医家发现中医学肝脾相关理论与现代医学中的“肠-肝轴”作用机制有很多相似之处。肠肝循环紊乱不仅是导致 MAFLD 的关键病机,还是引起胆汁酸(BA)代谢异常及肠道菌群紊乱的重要因素。BA 代谢和肠道菌群可通过“肠-肝

〔基金项目〕国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函〔2022〕1号);黑龙江中医药大学“优秀青年骨干教师”计划(15041190018)

〔作者简介〕周文辉,男,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗消化系统疾病临床与研究工作

〔通信作者〕王海强,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: haiqiang915@163.com

轴”对肠肝循环进行双向调控,这恰好与肝脾之间相互影响、相互促进的关系不谋而合。法尼醇 X 受体(FXR)作为 BA 的关键受体,可通过调控 BA 的合成及排泄来维持 BA 代谢平衡。本文以“肠道菌群-BA-FXR”为出发点,探讨中药对 MAFLD 的调节作用。

1 BA 的合成与肠肝循环

BA 可通过经典途径和替代途径在肝细胞中合成,是胆固醇代谢的最终产物。在经典途径中,胆固醇主要转化为胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA)^[1]。胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)是一种细胞色素 P450 酶,仅在肝脏中表达,可催化 BA 合成。替代途径主要由限速酶甾醇 27-羟化酶(CYP27A1)启动,通过甾醇 7 α -羟化酶(CYP7B1)的作用生成 CDCA^[2]。

BA 在肝脏和肠道之间循环,与牛磺酸或甘氨酸结合后从肝脏分泌至胆汁中,并与其他胆汁成分共同储存在胆囊中,然后随着食物的摄入释放至十二指肠,在肠道微生物作用下进一步转化为次级 BA。转化之后,依赖于顶端钠依赖性 BA 转运蛋白(ASBT)的作用,约 95% 的 BA 在回肠末端重吸收。在肠上皮细胞的细胞质中,BA 与回肠 BA 结合蛋白结合后转运至基底外侧膜,随后被牛磺胆酸盐共转运多肽(NTCP)和有机阴离子转运多肽家族成员摄取,通过主动运输机制经门静脉返回至肝脏,被肝细胞吸收并重新分泌到胆汁中^[3-5]。这个过程被称为肠肝循环。剩余的 5% BA 在粪便中丢失,但可以通过肝脏迅速合成,从而保持恒定的 BA 池大小^[4,6]。在人体中,BA 的肠肝循环每天要完成 6~8 次^[7]。肠肝循环可以维持 BA 池的稳定性,这对营养吸收和肠道菌群平衡至关重要。

2 FXR 与 BA

FXR 是核受体超家族的成员,哺乳动物中有 FXR α 和 FXR β 两种形式,主要存在于肠道和肝脏中,在肾脏、脂肪组织和肾上腺中的表达水平较低^[8]。BA 是 FXR 的内源性配体,按效力顺序,CDCA 是最有效的,其次为石胆酸(LCA)、去氧胆酸(DCA)和 CA^[9]。FXR 是连接肝脏和肠道的桥梁,可调控 BA 平衡、肝脏脂质和葡萄糖代谢以及炎症反应。其调节 BA 浓度的机制可能与小异源二聚体伴侣(SHP)、成纤维细胞生长因子(FGF) 15/19 通路有关,FGF15/19、SHP 的表达情况会直接影响 CYP7A1 和甾醇 12 α -羟化酶(CYP8B1)水平,CYP7A1、CYP8B1 水平又会影响 BA 合成^[10]。研究^[3]表明,CYP7A1 表达主要受 FGF15/19 调节,CYP8B1 表达则与 FXR/SHP 信号通路调控有关,这两种调控机制与 BA 稳态密切相关。研究^[4,11]发现,缺失 FXR 的模型小鼠血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、游离脂肪酸水平升高,

葡萄糖代谢紊乱,脂质代谢严重异常。

3 肠道菌群与 BA

肠道菌群可通过解偶联、脱羟基化、氧化和差向异构化参与 BA 的生物转化和修饰^[12]。BA 解偶联是通过 BA 水解酶(BSH)水解牛磺酸和甘氨酸偶联物发生的,BSH 活性与肠道中厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门的丰度密切相关^[13]。BA 脱羟基化是肠道菌群介导的关键转化之一,如梭菌属可通过 7-脱羟基化代谢将初级 BA 转化为次级 BA^[9]。BA 的氧化和差向异构化则通过肠道菌群表达的羟基类固醇脱氢酶(HSDH)进行,菌群失调可能导致 BA 代谢异常,从而影响 HSDH 的功能^[13]。此外,肠道菌群可以通过硫酸化、酯化以及再结合作用增加 BA 池的多样性^[14],也可以通过 FXR/(FGF15/19)通路负调控 BA 的合成和转运。FXR 可以诱导 FGF15/19 表达,进而激活成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4)/[c-Jun 氨基末端激酶 1/2(JNK1/2)]信号通路,抑制 CYP7A1 表达及 BA 合成^[4];FXR 也可以激活胆盐输出泵,从而抑制 NTCP,减少 BA 从血液重吸收至肝脏^[15]。肠道菌群还可通过抑制 ASBT 的表达,影响 BA 在回肠中的重吸收^[16]。

肠道菌群对 BA 组成的影响不是单向的,BA 同样也会影响肠道菌群的结构。BA 通过多种方式发挥抗菌作用,比如破坏细菌细胞膜、诱导蛋白质错误折叠或变性、破坏 DNA、干扰 RNA 二级结构以及引起氧化应激^[17]。研究^[18]表明,CA 可以增加致病菌如普雷沃氏菌和脱硫弧菌的数量,减少有益菌如瘤胃球菌、乳杆菌和罗斯拜瑞氏菌的数量。DCA 由于其自身疏水性和对细胞膜的作用,可以有效抑制脆弱拟杆菌、双歧杆菌、乳酸菌等肠道菌群的生长^[19-20]。熊去氧胆酸(UDCA)则可以通过维持厚壁菌门和拟杆菌门比例,刺激富含 BSH 细菌的生长,进而改善肠道菌群的失调^[16]。BA 还会影响肠上皮细胞的完整性及 FXR 的表达,从而间接调节肠道菌群的多样性^[21]。研究^[22]发现,BA 水平降低会导致肠道中革兰氏阳性菌数量减少,但有利于革兰氏阴性菌的生长,从而增加内毒素脂多糖的产生。

4 肠道菌群和 BA 在 MAFLD 中的相互作用

肠道菌群是自然界中复杂的生态系统,存在超过 100 万亿个微生物。厚壁菌门和拟杆菌门是肠道菌群中最丰富的菌属,其比例变化直接影响宿主的健康^[23]。BA 作为重要的信使,不仅调节肝脏代谢,还影响肠道菌群。因此,肠道菌群和 BA 在 MAFLD 中发挥关键作用,并可能是潜在的治疗靶点。

研究^[2,24]表明,MAFLD 患者的肠道菌群组成存在不利的变化,比如其肠道中能将初级 BA 转化为次级 BA 的细菌减少。BA 作为信号分子可能在多个水平上

影响 MAFLD 的发展,这些调控作用与 FXR 密切相关,FXR 可通过不同途径调节葡萄糖和脂质代谢。如 FXR 通过 SHP 途径调节磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6P)的表达,还可抑制碳水化合物反应元件结合蛋白(*ChREBP*)基因的转录活性,降低糖酵解基因表达水平,从而增加肝糖原合成^[3,11];FXR 通过 FGF15/19 途径降低肝脏糖异生,增加肝糖原合成^[15]。又如 FXR 可上调参与极低密度脂蛋白和乳糜微粒清除基因的表达,同时通过固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)调控参与脂肪合成的关键酶,如脂肪酸合成酶(FAS),还可通过诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)和靶基因的表达促进脂肪酸的氧化,进而调节 TG 水平^[10,25]。此外,FXR 缺陷会导致肠屏障的受损,肠道菌群易位增加^[8];FXR 激动剂则可有效改善 MAFLD 模型小鼠的肠道屏障,减少细菌易位并抑制疾病的发生发展^[26]。

5 中药基于“肠道菌群-BA-FXR”对 MAFLD 的调控作用

中药不仅能调节肠道菌群结构组成和功能,还可以调控 FXR 相关通路,从而对 MAFLD 发挥治疗作用。

5.1 调控 FXR/SHP/SREBP-1c 信号通路 研究^[27-28]表明,红芪多糖可有效促进肠道有益菌的生长,恢复由抗生素诱导的肠道菌群紊乱,进而调节 BA 代谢和转运,对糖脂代谢等具有重要价值。除此之外,红芪多糖被证明能够降低 MAFLD 细胞模型中 TG 和 TC 的含量,下调天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶的活性,其机制与下调 FXR/SHP/SREBP-1c 信号通路密切相关^[29]。

大黄素具有一定的抗菌活性,能够抑制肠道中致病菌的生长,促进乳酸菌等有益菌的生长^[30]。同时,大黄素能够激活 FXR/SHP 信号通路,抑制 SREBP-1c 的表达,从而有效降低 MAFLD 模型小鼠血清 TG 水平,改善其肝脏脂肪沉积^[31]。

Zhai 等^[32]研究表明,黄芪甲苷 IV 可通过“肠道菌群-BA-FXR”途径减轻高脂饮食诱导的肝脏脂肪变性;肠道中 FXR 特异性敲除实验进一步证实,黄芪甲苷 IV 可以减轻 SREBP-1c 相关的脂肪合成。

孙一帆^[33]研究发现,芍药甘草汤不仅可以通过抑制 FXR/SHP/SREBP-1c 信号通路调控 BA 合成限速酶 CYP7A1 的表达,还可显著降低大鼠肠道中厚壁菌门的比例,提高拟杆菌门、阿克曼氏菌属的相对丰度。值得注意的是,阿克曼氏菌属是一种黏液降解细菌,在维持肠道屏障完整性及改善糖脂代谢方面有着重要作用,其不仅可以逆转高脂饮食诱导的脂肪含量增加以及脂肪组织炎症,还与 BA 代谢密切相关^[34-35]。

经典名方葛根芩连汤不仅能够恢复肠道菌群结

构,还可调节 BA 代谢^[36-37]。其可恢复肠道拟杆菌门的丰度,激活肝脏中 FXR、SHP 的表达,抑制由 SREBP-1c 调控的脂肪酸、TG、低密度脂蛋白合成;上调 *FGFR4* mRNA 表达,抑制 CYP7A1 合成,进而减少因 BA 合成紊乱引起的肝损伤和肝脏脂质生成。

5.2 调控 FXR/FGF15 信号通路 金钱草多糖是中药金钱草的主要生物活性成分,临床广泛用于治疗肝炎、肝硬化。研究^[38]发现,金钱草多糖能够调节高脂血症小鼠的肠道菌群,减少乳杆菌属的含量,抑制 BSH 酶的活性,进而抑制 FXR/FGF15 信号通路,促进 CYP7A1 的表达水平,最终发挥降低体内胆固醇水平的作用。

黄连-吴茱萸药对可增加高脂模型大鼠肠道中益生菌及肠道屏障修复菌的数量,降低致病菌的数量^[39],并通过抑制 FXR/FGF15/FGFR4 信号通路调控 BA 代谢,从而降低肝脏胆固醇水平^[40]。

杜念龙等^[41]研究发现,附子理中汤同样可通过激活 FXR/FGF15 信号通路,进而降低 MAFLD 模型大鼠肝脏组织中低密度脂蛋白的水平,减轻肝脏损伤。

5.3 共同调控 FXR/SHP/SREBP-1c 及 FXR/FGF15 信号通路 小檗碱是黄连、黄柏等中药的主要生物碱成分,可有效调节肠道菌群^[42]。研究^[43-46]发现,小檗碱可通过改变肠道菌群、抑制 BSH 活性、激活肠道 FXR/FGF15 信号通路等途径,抑制脂肪酸转运蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 基因的表达,但上述有益作用在 FXR 相关基因敲除小鼠中明显减弱。张秀茹等^[47]发现,小檗碱可抑制肝脏组织中 SREBP-1c 的活性,进而抑制脂肪合成,从而减轻肝脏炎症。

五味子具有保肝、抗炎的作用,其有效成分五味子甲素可激活 MAFLD 模型小鼠肠道中 FXR 相关信号通路,上调 SHP 表达,降低肝脏中 CYP7A1、CYP8B1 及 SREBP-1c 的表达,抑制 BA 合成,从而改善肝脏中的脂质堆积^[48]。在肠道 FXR 特异性敲除的小鼠中,五味子甲素对肝脏中脂质合成相关基因表达无明显调控作用,提示其可能通过 FXR/FGF15 通路调节肝脏脂质代谢^[49-50]。五味子花粉提取物可改善 MAFLD 模型小鼠的肠道菌群结构,如降低小鼠肠道放线菌、变形菌的相对丰度,提高乳酸菌的相对丰度^[51]。

柴胡-人参药对不仅可以改善肠道菌群结构,还能通过激活 FXR/SHP 通路下调 *CYP7A1*、*CYP8B1* 基因的表达,抑制下游 SREBP-1c 蛋白的表达,进而降低 MAFLD 模型大鼠血清中 TG、TC、低密度脂蛋白水平,减轻肝脏脂肪变性^[52-54]。

茵陈蒿汤中的绿原酸、栀子苷、大黄酸、没食子酸是治疗 MAFLD 的主要有效成分^[55],该方可显著改善 MAFLD 模型大鼠的肠道菌群失调^[56]。不仅如此,茵陈蒿汤还可减轻二甲基亚硝胺(DMN)诱导的肝纤维化,

并通过负反馈途径抑制 BA 的合成,上调 FXR/SHP 通路,进而改善肝脏的组织病理学变化^[57]。栀子苷、绿原酸可明显上调肝组织和回肠组织中 SHP、FGF15 等蛋白的表达,抑制肝脏 CYP7A1 表达,降低肝脏脂肪组织含量,并增强小鼠胰岛素敏感性^[58]。

田黄方由三七和黄连组成,是郭皎教授治疗脂质代谢紊乱的临床验方^[59]。研究^[60-61]发现,田黄方可通过调节高脂模型小鼠的肠道菌群抑制 BSH 活性,升高血清及肝脏中牛磺-β-鼠胆酸含量,进而抑制肝脏中 FXR、SHP 表达,上调 CYP7A1 蛋白表达,增加 BA 合成。

6 小结

MAFLD 是在多种因素共同作用下导致的代谢相关性疾病,发病机制复杂。肠道菌群及 BA 对 MAFLD 的发生发展至关重要,通常两者又可相互串扰。肠道菌群可以通过解偶联、脱羧基化、氧化和差向异构化等过程影响 BA 池的多样性、调控 BA 的合成和转运,BA 又可通过多种途径影响肠道菌群结构。肠道菌群和 BA 的相互串扰会影响核受体 FXR 的激活,FXR 在 BA 的肠肝循环、人体糖脂代谢中发挥关键调控作用,其活性降低会促进 MAFLD 的发展。

中药治疗 MAFLD 具有多靶点、多方位特点^[62],其疗效及安全性得到了众多患者的认可,但具体机制尚不明确。本文基于“肠道菌群-BA-FXR”探讨中药对 MAFLD 的调节作用,其不仅能调节肠道菌群结构组成和功能,还可以调控 FXR 相关通路,从而对 MAFLD 发挥治疗作用。但目前中药对 BA 调控的信号通路以及下游靶点的研究仍存在局限性,对 FXR 信号通路的研究药物较少,缺乏探索性研究。未来我们需要提供更多中药基于“肠道菌群-BA-FXR”治疗 MAFLD 的证据,明确其作用机制,以期为中医药防治 MAFLD 提供参考。

参考文献:

- [1] XUE R, SU L, LAI S, et al. Bile acid receptors and the gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2806.
- [2] JIAO T Y, MA Y D, GUO X Z, et al. Bile acid and receptors: biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5): 1103-1119.
- [3] GOTTLIEB A, CANBAY A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1358.
- [4] XIANG J, ZHANG Z, XIE H, et al. Effect of different bile acids on the intestine through enterohepatic circulation based on FXR[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1949095.
- [5] 邵慧娟,郑晓凤,黄俊,等.胆汁酸及其受体在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用及药物治疗的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(9): 143-148.
- [6] PERINO A, DEMAGNY H, VELAZQUEZ-VILLEGAS L, et al. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(2): 683-731.
- [7] LIN S, WANG S, WANG P, et al. Bile acids and their receptors in regulation of gut health and diseases [J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 89: 101210.
- [8] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 548: 111618.
- [9] LI Z, YUAN H, CHU H, et al. The crosstalk between gut microbiota and bile acids promotes the development of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(8): 2059.
- [10] YANG Z, DANZENG A, LIU Q, et al. The role of nuclear receptors in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(1): 113-126.
- [11] ZHOU W, ANAKK S. Enterohepatic and non-canonical roles of farnesoid X receptor in controlling lipid and glucose metabolism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 549: 111616.
- [12] CHEN J, VITETTA L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5214.
- [13] KRIAA A, BOURGIN M, POTIRON A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(2): 323-332.
- [14] CAI J, RIMAL B, JIANG C, et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108238.
- [15] JIANG L Y, ZHANG H J, XIAO D S, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2148-2159.
- [16] GUO X, OKPARA E S, HU W, et al. Interactive relationships between intestinal flora and bile acids [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8343.
- [17] SHI Q, YUAN X, ZENG Y, et al. Crosstalk between gut microbiota and bile acids in cholestatic liver disease [J]. *Nutrients*, 2023, 15(10): 2411.
- [18] WANG S, DONG W, LIU L, et al. Interplay between bile acids and the gut microbiota promotes intestinal carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(7): 1155-1167.
- [19] LI T, CHIANG J Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948-983.
- [20] HOU J J, WANG X, WANG Y M, et al. Interplay between gut microbiota and bile acids in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a review [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48(6): 696-713.
- [21] FIORUCCI S, DISTRUTTI E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(11): 702-714.
- [22] WINSTON J A, THERIOT C M. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 158-171.
- [23] MORI H, SVEGLIATI BARONI G, MARZIONI M, et al. Farnesoid X receptor, bile acid metabolism, and gut microbiota [J]. *Metabolites*, 2022, 12(7): 647.
- [24] CHEN J, THOMSEN M, VITETTA L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic

- fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2713-2720.
- [25] ADORINI L, TRAUNER M. FXR agonists in NASH treatment[J]. J Hepatol, 2023, 79(5): 1317-1331.
- [26] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718.
- [27] 张磊, 万生芳, 李亚玲. 红芪多糖对非酒精性脂肪肝病细胞模型的干预效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(2): 206-210.
- [28] 董嘉琪, 张旺东, 姚万玲, 等. 红芪多糖-1-1 的分离纯化及其调节抗生毒素诱导小鼠肠道菌群失调的最佳剂量分析[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(8): 2794-2811.
- [29] 张磊, 金智生, 杨晓铁, 等. 红芪多糖对非酒精性脂肪肝病细胞模型 FXR-SHP-SREBP-1c 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(2): 200-204.
- [30] 李兆霞. 重症急性胰腺炎大鼠肠道菌群改变、细菌移位及大黄素干预的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [31] 吴双成. 基于 FXR 通路探讨大黄素对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝的保护作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [32] ZHAI Y, ZHOU W, YAN X, et al. Astragaloside IV ameliorates diet-induced hepatic steatosis in obese mice by inhibiting intestinal FXR via intestinal flora remodeling[J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154444.
- [33] 孙一帆. 基于肠道菌群-胆汁酸-FXR 轴探究芍药甘草汤改善多囊卵巢综合征脂代谢异常的作用机制[D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [34] 邓贵凤, 刘俊瑾, 常壮鹏, 等. 芍药甘草汤对多囊卵巢综合征大鼠整体代谢及肠道菌群紊乱的调节作用[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(9): 769-775.
- [35] HUANG J, CHEN P, XIANG Y, et al. Gut microbiota dysbiosis-derived macrophage pyroptosis causes polycystic ovary syndrome via steroidogenesis disturbance and apoptosis of granulosa cells [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108717.
- [36] 章常华, 程子文, 薛亚楠, 等. 葛根芩连汤含药血清对游离脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂肪堆积模型 FXR 通路相关信号因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2077-2080.
- [37] HUANG J, ZHANG J, WANG F, et al. Modified Gegen Qinlian Decoction modulated the gut microbiome and bile acid metabolism and restored the function of goblet cells in a mouse model of ulcerative colitis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1445838.
- [38] 周永飞. 金钱草多糖的纯化、表征及改善小鼠高脂血症机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [39] 周昕. 黄连吴茱萸等比配伍对高脂模型大鼠胆固醇代谢相关基因及肠道菌群的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [40] 徐路. 基于 FXR/FGF15/FGFR4 通路研究黄连吴茱萸配伍调控胆汁酸代谢发挥降脂效应的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [41] 杜念龙, 杨家耀, 徐丹, 等. 附子理中汤通过 FXR-FGF15 通路影响非酒精性脂肪肝胆汁酸代谢[J]. 西部医学, 2024, 36(11): 1576-1581.
- [42] 王紫轩, 薛琼雯, 罗亦轩, 等. 中药通过肠道菌群改善肥胖症及其相关代谢性疾病的作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 1-7.
- [43] SUN R, YANG N, KONG B, et al. Orally administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway [J]. Mol Pharmacol, 2017, 91(2): 110-122.
- [44] 李璐, 王玉琳, 秦鸿宇, 等. 小檗碱调节肠肝轴治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1501-1509.
- [45] TIAN Y, CAI J, GUI W, et al. Berberine directly affects the gut microbiota to promote intestinal farnesoid X receptor activation [J]. Drug Metab Dispos, 2019, 47(2): 86-93.
- [46] SHU X, LI M, CAO Y, et al. Berberine alleviates non-alcoholic steatohepatitis through modulating gut microbiota mediated intestinal FXR activation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 750826.
- [47] 张秀茹, 李婷婷, 刘淑文, 等. 盐酸小檗碱改善高脂诱导的小鼠非酒精性脂肪肝机制[J]. 生物加工过程, 2021, 19(6): 657-661.
- [48] 田童. 基于 FXR 调控的五味子酯甲改善高脂饲料诱导的非酒精性脂肪肝的作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [49] 马钰捷. 五味子甲素调控肠道 FXR 信号通路改善非酒精性脂肪肝的作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [50] GU M, SONG H, LI Y, et al. Extract of *Schisandra chinensis* fruit protects against metabolic dysfunction in high-fat diet induced obese mice via FXR activation [J]. Phytother Res, 2020, 34(11): 3063-3077.
- [51] CHENG N, CHEN S, LIU X, et al. Impact of *Schisandra Chinensis* Bee Pollen on nonalcoholic fatty liver disease and gut microbiota in highfat diet induced obese mice[J]. Nutrients, 2019, 11(2): 346.
- [52] 肖铁刚, 何道同, 陈珺明, 等. 柴胡人参药对对非酒精性脂肪性肝病大鼠法尼醇 X 受体和固醇调节元件结合蛋白-1c 表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(4): 234-238.
- [53] 黄茂光, 谢胜, 王金鑫, 等. 中药调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2): 267-275.
- [54] 刘凯利, 张强, 李军辉, 等. 柴胡人参药对通过调控胆汁酸代谢防治非酒精性脂肪肝的研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 101-106, 267.
- [55] 覃春萍, 丘琴, 李鹏飞, 等. 茵陈蒿汤治疗肝胆疾病研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 208-214.
- [56] 李自辉, 张娜, 王宇, 等. 基于 16S rRNA 技术与代谢组学探究茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1908-1913.
- [57] CAI F F, WU R, SONG Y N, et al. Yinchenhao Decoction alleviates liver fibrosis by regulating bile acid metabolism and TGF- β /Smad/ERK signalling pathway[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15367.
- [58] 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, 2020.
- [59] 陈可纯, 罗朵生, 郭姣. 田黄方治疗高脂血症大鼠粪便代谢组学研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 100-104.
- [60] 杨玲, 陈可纯, 罗朵生, 等. 基于肠道菌群-T β MCA-FXR 轴探讨田黄方对老年脂代谢紊乱小鼠作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 18-24.
- [61] 赵慧敏. 基于肠-肝轴研究田黄方改善非酒精性脂肪性肝病小鼠糖脂代谢紊乱的作用及机制[D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [62] 李振, 祝峻峰. 中药治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 8-13.

编辑: 严林

收稿日期: 2024-11-04