

基于“肠-肝轴”探讨胃苓汤对代谢相关脂肪性肝病的改善作用^Δ

崔蓓蓓^{1,2*}, 宋艺佳^{1,2}, 管雅捷^{1,2}, 张琪振^{1,2}, 吴文静^{1,2}, 徐俊姣^{1,2}, 刘鸣昊^{1,2#} (1. 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046)

中图分类号 R965; R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)19-2501-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.19.04



摘要 **目的** 基于“肠-肝轴”理论,探讨胃苓汤对代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的改善作用。**方法** 将雄性C57BL/6J小鼠分为空白组(9只)和造模组(47只),其中造模组小鼠以高脂饲料喂养12周以构建MAFLD模型。将45只造模小鼠随机分为模型组、阳性对照组[二甲双胍,0.2 g/(kg·d)]和胃苓汤低、中、高剂量组[6.17、12.34、24.68 g/(kg·d),以生药量计],每组9只。各组小鼠每天灌胃相应药液或生理盐水1次,连续4周。末次给药后,比较各组小鼠体重、肝脏质量及肝脏指数,检测其肝功能(丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)、血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇)、炎症[肿瘤坏死因子α、白细胞介素6(IL-6)、IL-1β]、氧化应激(丙二醛、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶)及肠道屏障[脂多糖(LPS)、二胺氧化酶、D-乳酸]相关指标水平,观察其肝组织病理改变,检测其空肠组织中紧密连接蛋白[闭锁小带1(ZO-1)、闭合蛋白(occludin)]和肝组织中脂质代谢[固醇调节元件结合蛋白1(SREBP-1)、脂肪酸合酶(FASN)、过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARα)]、炎症通路[Toll样受体4(TLR4)、髓系分化初级反应蛋白88(MyD88)、核因子κB p65(NF-κB p65)]相关蛋白的表达情况,并分析其肠道菌群变化情况。**结果** 与模型组相比,胃苓汤各剂量组小鼠肝组织脂肪变性和炎症损伤均明显减轻,体重(实验第16周)、肝脏质量、肝脏指数和肝功能、血脂、炎症、氧化应激、肠道屏障相关指标均普遍改善($P<0.05$);肝组织中SREBP-1、FASN、TLR4、MyD88蛋白的表达和NF-κB p65蛋白的磷酸化水平均普遍降低或下调($P<0.05$),空肠组织中ZO-1、occludin蛋白和肝组织中PPARα蛋白的表达均普遍升高或上调($P<0.05$)。与模型组相比,胃苓汤高剂量组小鼠肠道菌群的Observed species、Chao1、Ace指数均显著回升($P<0.05$),且其疣微菌门、阿克曼菌属等菌群的相对丰度均显著升高,放线菌门和另枝菌属、粪杆菌属等菌群的相对丰度均显著降低($P<0.05$)。**结论** 胃苓汤可改善MAFLD,其作用可能与调节肠道菌群、修复肠道机械屏障、减少LPS易位,进而抑制TLR4/MyD88/NF-κB炎症通路、减轻氧化应激,并调节SREBP-1/FASN与PPARα介导的脂质代谢有关。

关键词 胃苓汤;代谢相关脂肪性肝病;肠-肝轴;肠道菌群;肠道屏障;脂质代谢;TLR4/MyD88/NF-κB信号通路;SREBP-1/FASN信号轴;PPARα信号通路

Ameliorative effect of Weiling decoction on metabolic associated fatty liver disease based on the gut-liver axis

CUI Beilei^{1,2}, SONG Yijia^{1,2}, GUAN Yajie^{1,2}, ZHANG Qizhen^{1,2}, WU Wenjing^{1,2}, XU Junjiao^{1,2}, LIU Minghao^{1,2}

(1. Dept. of Gastroenterology, Hepatology and Biliary Diseases, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the ameliorative effect of Weiling decoction on metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) based on the gut-liver axis theory. **METHODS** Male C57BL/6J mice were divided into a blank group ($n=9$) and a modeling group ($n=47$). The modeling group was fed a high-fat diet for 12 weeks to establish the MAFLD model. Forty-five modeled mice were randomly divided into a model group, a positive control group [metformin, 0.2 g/(kg·d)], and Weiling decoction low-, medium-, and high-dose groups [6.17, 12.34, 24.68 g/(kg·d), calculated as crude drug], with 9 mice in each group. Mice in each group received intragastric administration of the corresponding drug solution or normal saline once daily for 4 consecutive weeks. After the last administration, the body weight, liver weight, and liver index were compared among groups; the levels of liver function indicators (alanine transaminase, aspartate transaminase), lipid indicators (total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol), inflammatory indicators [tumor necrosis factor-α, interleukin-6 (IL-6), IL-1β], oxidative stress indicators (malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase), and intestinal barrier indicators [lipopolysaccharide (LPS), diamine oxidase, D-lactic acid] were measured; hepatic pathological changes were observed; the expressions of tight junction proteins [zonula occludens-1 (ZO-1), occludin] in jejunal tissue and proteins related to lipid metabolism [sterol regulatory element-

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82575010);河南省省级科技研发计划联合基金项目(No.242301420096);河南省卫生健康委国家中医药传承创新中心科研专项(No.2023ZXZX1162)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治消化疾病。

E-mail:1412739387@qq.com

通信作者 教授,博士生导师。研究方向:中医药防治消化疾病。

E-mail:liumh015@163.com

binding protein-1 (SREBP-1), fatty acid synthase (FASN), peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) and inflammatory pathways [Toll-like receptor 4 (TLR4), myeloid differentiation primary response protein 88 (MyD88), nuclear factor- κ B p65 (NF- κ B p65)] in liver tissue were detected; and changes in gut microbiota were analyzed. **RESULTS** Compared with the model group, hepatic steatosis and inflammatory injury were significantly alleviated in all Weiling decoction dose groups; body weight (at week 16), liver weight, liver index, and the levels of liver function indicators, lipid indicators, inflammation indicators, oxidative stress indicators, and intestinal barrier indicators were all generally improved ($P<0.05$). The expressions of SREBP-1, FASN, TLR4, and MyD88 and the phosphorylation level of NF- κ B p65 in liver tissue were generally decreased or downregulated ($P<0.05$), while the expressions of ZO-1 and occludin in jejunal tissue and PPAR α in liver tissue were generally increased or upregulated ($P<0.05$). Compared with the model group, the Observed species, Chao1, and Ace indices of gut microbiota in the Weiling decoction high-dose group were significantly increased ($P<0.05$), and the relative abundances of Verrucomicrobiota, *Akkermansia*, etc. were significantly increased, while those of Actinomycetota, *Alistipes*, *Faecalibaculum*, etc. were significantly decreased ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Weiling decoction can ameliorate MAFLD, and its effect may be associated with regulating gut microbiota, repairing the intestinal mechanical barrier, reducing LPS translocation, thereby inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B inflammatory pathway, alleviating oxidative stress, and regulating SREBP-1/FASN and PPAR α -mediated lipid metabolism.

KEYWORDS Weiling decoction; metabolic associated fatty liver disease; gut-liver axis; gut microbiota; intestinal barrier; lipid metabolism; TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway; SREBP-1/FASN signaling axis; PPAR α signaling pathway

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是全球常见的慢性肝病之一,在我国城市体检人群中的患病率约为 28.77%^[1]。MAFLD 发病涉及胰岛素抵抗、脂质毒性、内质网应激及肠道微生态失衡等,常伴发 2 型糖尿病、心血管疾病及肝外恶性肿瘤^[2]。目前,该病一线治疗以生活方式干预及代谢合并症综合管理为主,但患者长期依从性欠佳;Resmetirom 等新型药物存在长期获益不明确和肝硬化、严重肾功能不全等特定人群用药数据缺乏的临床应用局限^[3]。因此,探索安全有效的治疗策略仍是当前重要课题。

中医认为,MAFLD 属“肝癖”“积聚”等范畴,以脾虚湿盛、痰浊瘀阻肝络为病机核心。胃苓汤源自《丹溪心法》,由苍术、厚朴、陈皮等 9 味中药组方而成,具燥湿运脾、行气和胃、利水渗湿之效。临床研究表明,该方能有效改善 MAFLD 患者临床症状、血糖血脂及肝功能^[4]。基础研究证实,其可改善肠道通透性,减轻炎症并保护肠道屏障^[5],还可调节肠道菌群,改善肠道微生态平衡^[6],提示其作用可能与调节“肠-肝轴”的肠道环节有关。网络药理学预测,该方可能通过调控肿瘤蛋白 p53、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等靶点,发挥抗炎及调节脂质代谢的作用,从而改善 MAFLD^[7],但该结果尚属预测,且主要指向“肠-肝轴”的肝脏环节。可见,现有研究虽分别涉及“肠-肝轴”的肠道和肝脏环节,但尚未从“肠-肝轴”整体角度阐明胃苓汤改善 MAFLD 的作用。

“肠-肝轴”假说认为,肠道屏障功能障碍及微生态失衡在 MAFLD 的发病过程中至关重要:高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 可导致肠道菌群失调、肠黏膜通透性增加,使脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等肠源性有害物质经门静脉易位至肝脏,激活肝脏 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4),进而招募髓系分化初级反

应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88), 激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,启动促炎因子转录,加剧肝脏脂肪变性炎症损伤^[8]。因此,修复肠道屏障与调节肠道菌群可能成为治疗 MAFLD 的有效途径。基于此,本研究以 HFD 诱导的 MAFLD 小鼠为对象,结合分子生物学分析与 16S rRNA 测序,从“肠-肝轴”角度探讨胃苓汤调节肠道菌群、改善肝脏脂质代谢和炎症的作用,为该方的临床合理应用提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括 RM2235 型石蜡切片机 (德国 Leica 公司), KD-P 型组织摊片机 (金华市科迪仪器设备有限公司), TB-718 型组织包埋机、CM1850 型冰冻切片机 (湖北泰维科技实业有限公司), AE2000 型倒置显微镜 (麦克奥迪实业集团有限公司), IX73 型倒置荧光显微镜 (日本 Olympus 公司), Infinite 200 PRO 型酶标仪 [帝肯 (上海) 实验器材有限公司], BVE-4 型垂直电泳仪、BVT-4 型转印电泳仪、SPW-DM 型电泳电源 (武汉赛维尔生物科技有限公司) 等。

1.2 主要药品与试剂

胃苓汤组方中药饮片苍术、厚朴、陈皮、白术、泽泻、猪苓、茯苓、桂枝、炙甘草 (批号分别为 20241032、20241042、20241021、20241086、20241074、20241127、20241093、20241045、20241069) 均由河南中医药大学第一附属医院中药房提供,经该院脾胃肝胆科五病区刘鸣昊主任中医师鉴定均为真品。

盐酸二甲双胍肠溶片 (中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 20241028, 规格 0.5 g) 由河南中医药大学第一附属医院西药房提供; 4% 多聚甲醛溶液 (批号 DF0135) 购自北京雷根生物技术有限公司; 苏木精-伊红 (HE)、油红

O染色试剂盒(批号分别为G1120、G1261)均购自北京索莱宝科技有限公司;丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒(批号分别为C009-2-1、C010-2-1、A110-1-1、A111-1-1、A113-1-1、A112-1-1、A003-1-2、A001-2-2、A005-1-2)均购自南京建成生物工程研究所;TNF- α 、IL-6、IL-1 β 检测试剂盒(批号分别为KE10002、KE10007、KE10003)均购自上海酶联生物技术有限公司;LPS试剂盒(批号YPJV1222)购自杭州臻优品生物科技有限公司;二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)试剂盒(批号分别为202208、202207)均购自江苏酶标生物科技有限公司;BCA蛋白定量试剂盒(批号P0011)购自上海碧云天生物技术股份有限公司;兔抗固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1)多克隆抗体(批号YT6055)购自美国ImmunoWay公司;鼠抗TLR4、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)单克隆抗体,兔抗闭锁小带1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白(occludin)多克隆抗体,辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔、山羊抗鼠免疫球蛋白G(H+L)二抗(批号分别为66826-1-Ig、66350-1-Ig、21773-1-AP、27260-1-AP、SA00001-2、SA00001-1)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;鼠抗NF- κ B p65单克隆抗体、兔抗磷酸化NF- κ B p65(phosphorylated NF- κ B p65, p-NF- κ B p65)单克隆抗体和兔抗MyD88、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体(批号分别为BF8005、BF3001、AF5195、DF6106、AF7021)均购自江苏亲科生物研究中心有限公司。

1.3 实验动物及饲料

SPF级雄性C57BL/6J小鼠,6~7周龄,体重18~22 g,由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供,生产许可证号为SCXK(浙)2020-0002。高脂饲料(批号2509011906,含60%脂肪供能)及普通饲料(批号2509011802)均购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司。所有小鼠饲养于SPF级屏障环境[温度(22 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C,相对湿度40%~50%,每12 h明暗循环],自由摄食、饮水,并于实验前适应性饲养1周。本实验方案已通过河南中模生物技术研究实验动物伦理委员会审核[审批号:ZM(伦)202510010]。

2 方法

2.1 药液的制备

取苍术、厚朴、陈皮、白术、泽泻、猪苓、茯苓、桂枝、炙甘草饮片(质量比12:6:6:12:10:10:10:10:6),混合,

加10倍量水浸泡60 min,大火煮沸后转小火煎煮30 min,过滤;药渣加8倍量水,小火复煎60 min,过滤;合并两次滤液,旋转蒸发浓缩。平行操作3份,分别得质量浓度分别为0.62、1.23、2.47 g/mL(按生药量计)的药液,过滤后分装,于4 $^{\circ}$ C下保存,备用。

取盐酸二甲双胍肠溶片10片,刮去肠衣,充分研细,精密称定质量后,以水为溶剂,制得浓度为50 mmol/L的药液,过滤后分装,于4 $^{\circ}$ C下保存,备用。临用前,以生理盐水稀释至所需浓度。

2.2 造模、分组与给药

将56只小鼠随机分为空白组(C组,9只)和造模组(47只)。造模组小鼠以高脂饲料喂养12周后,随机选择2只麻醉、处死,取其肝组织进行HE染色以评估造模情况。若肝细胞呈弥散性大泡性脂肪变性(脂肪变性肝细胞占比>30%,细胞质内可见大小不一的圆形脂滴空泡,细胞核被挤向一侧),伴小叶内炎症细胞浸润及肝细胞气球样变,则判定MAFLD模型构建成功^[9]。

将剩余造模组小鼠随机分为模型组(HFD组)、阳性对照组(Pos组,二甲双胍0.2 g/(kg $\cdot$ d))以及胃苓汤低、中、高剂量组[WLD-L、WLD-M、WLD-H组,胃苓汤6.17、12.34、24.68 g/(kg $\cdot$ d),按生药量计],每组9只。各药物组小鼠每天灌胃相应药液1次,C组和HFD组小鼠每天灌胃等体积生理盐水1次,连续4周。

胃苓汤剂量设置依据如下:成人(60 kg)临床常用日剂量为82 g(按生药量计),即1.37 g/(kg $\cdot$ d);根据人与小鼠体表面积折算系数(9.01)换算,小鼠等效剂量约为12.34 g/(kg $\cdot$ d),故将此剂量设为中剂量,将此剂量的1/2、2倍分别设为低、高剂量[6.17、24.68 g/(kg $\cdot$ d)]。二甲双胍剂量根据成人临床常用剂量(1.0~2.0 g/d),同法换算得小鼠等效剂量。

2.3 样本采集

实验过程中,每2周测定小鼠体重1次。末次给药后,各组小鼠禁食、不禁水24 h,收集其新鲜粪便样本,经液氮速冻后于-80 $^{\circ}$ C下保存,用于16S rRNA基因测序。称定小鼠体重后,以腹腔注射1%戊巴比妥钠将其麻醉,经眼眶静脉丛采血,离心后分离血清,于-80 $^{\circ}$ C下保存,用于肝功能等相关指标检测。随后,处死各组小鼠,取其肝脏并称定质量,计算肝脏指数(肝脏指数=肝脏质量/体重 $\times$ 100%);取肝左叶组织,置于4%多聚甲醛中固定,用于病理学形态观察;取肝右叶及空肠组织,经液氮速冻后于-80 $^{\circ}$ C下保存,用于相关蛋白表达检测。

2.4 小鼠肝功能、血脂、炎症、氧化应激及肠道屏障相关指标检测

取“2.3”项下各组小鼠血清样品和冻存的肝组织样本,按试剂盒说明书方法操作,采用全自动生化分析法检测血清中肝功能指标(ALT、AST)及血脂指标(TC、TG、LDL-C、HDL-C)水平,采用酶标仪检测血清中促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)、肠道屏障指标(LPS、DAO、

D-LA)水平以及肝组织中氧化应激指标(MDA、SOD、GSH-Px)水平。

2.5 小鼠肝组织病理学形态观察

取“2.3”项下各组小鼠经固定的肝组织适量,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后切片(厚约4 μm),按染色试剂盒说明书方法进行HE染色,再使用显微镜观察其肝组织形态变化。另取“2.3”项下各组小鼠经固定的肝组织适量,以OCT包埋剂包埋后切片(厚约10 μm),按试剂盒说明书方法进行油红O染色,再使用显微镜观察其肝组织脂质沉积情况。

2.6 小鼠空肠组织中紧密连接蛋白和肝组织中脂质代谢、炎症通路相关蛋白表达检测

取“2.3”项下各组小鼠(每组3只)经冻存的空肠组织和肝组织,加入RIPA裂解液提取总蛋白,并采用BCA法定量。取蛋白适量,经变性处理后行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,再以湿转法转至聚偏二氟乙烯膜上,用5%脱脂奶粉于室温下封闭1 h;洗膜后,加入紧密连接蛋白(ZO-1、occludin)、脂质合成相关蛋白(FASN、SREBP-1)、脂质氧化相关蛋白(PPARα)、炎症通路相关蛋白(TLR4、MyD88、p-NF-κB p65、NF-κB p65)、GAPDH一抗(稀释比例均为1:2 000),于4℃下孵育过夜;洗膜后,加入相应二抗(稀释比例均为1:10 000),于室温下孵育1 h;洗膜后,使用ECL化学发光法显影、成像。使用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白与内参蛋白(GAPDH)的条带灰度值比值表示目的蛋白的相对表达量,以p-NF-κB p65与NF-κB p65的相对表达量比值表示NF-κB p65蛋白的磷酸化水平。结果以C组为参照进行归一化处理。

2.7 小鼠肠道菌群结构分析

取“2.3”项下C组、HFD组、WLD-H组(根据各药物组干预效果选择)小鼠的粪便样本,提取、纯化其总DNA,对其16S rRNA基因V3+V4高变区(正向引物338F:5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3';反向引物806R:5'-GGACTACHVGGGTWTCTAT-3')进行聚合酶链式反应(PCR)扩增。取所得PCR产物,构建微生物多样性测序文库,并在Illumina NovaSeq平台上进行双末端测序。所得原始测序数据经质控及拼接后,使用Uparse软件以97%相似性进行操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)聚类。通过QIIME2平台进行α多样性分析(Observed species、Chao1、Ace、Good's coverage指数)与β多样性分析[主坐标分析(principal coordinate analysis, PCoA)、非度量多维尺度分析(non-metric multidimensional scaling, NMDS)]。采用RDP Classifier软件对OTU代表序列进行分类学注释,并在门、属水平进行群落组成分析:以相对丰度为物种组成检测指标,筛选相对丰度排前列的优势菌群;采用线性判别分析效应量(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)分析,以线性判别分析(linear discriminant analy-

sis, LDA)效应值>3.5、 $P<0.05$ 为标准^[10],筛选组间差异显著的标志性菌群。

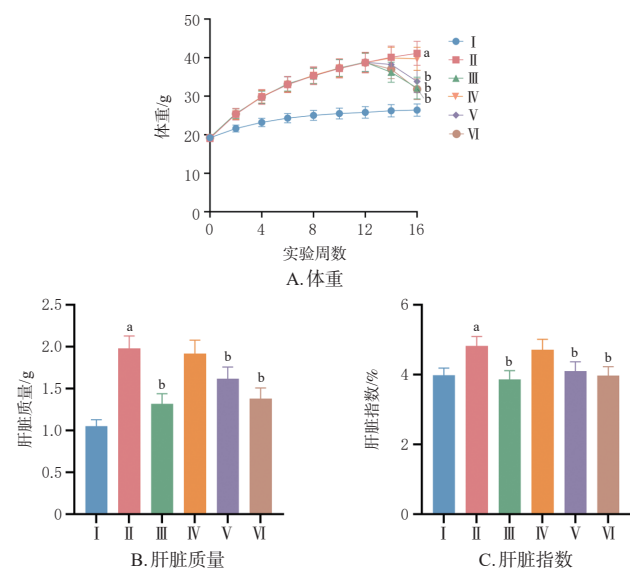
2.8 统计学方法

采用GraphPad Prism 10.4.1及SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。采用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验,采用Levene检验进行方差齐性检验。符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,方差齐时,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验;方差不齐时,多组间比较采用Welch方差分析,进一步两两比较采用Dunnett's T_3 检验。不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用Dunn-Bonferroni检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 胃苓汤对MAFLD小鼠体重、肝脏质量及肝脏指数的影响

与C组相比,HFD组小鼠的体重(实验第16周)、肝脏质量、肝脏指数均显著升高($P<0.05$)。与HFD组相比,Pos组和WLD-M、WLD-H组小鼠的体重(实验第16周)、肝脏质量及肝脏指数均显著降低($P<0.05$)。结果见图1。



I: C组; II: HFD组; III: Pos组; IV: WLD-L组; V: WLD-M组; VI: WLD-H组; a: 与C组相比, $P<0.05$; b: 与HFD组相比, $P<0.05$ 。

图1 各组小鼠的体重、肝脏质量及肝脏指数比较($\bar{x}\pm s, n=9$)

3.2 胃苓汤对MAFLD小鼠肝功能、血脂、炎症、氧化应激及肠道屏障相关指标的影响

(1)血清肝功能与血脂指标:与C组相比,HFD组小鼠血清中ALT、AST、TC、TG、LDL-C水平均显著升高,而HDL-C水平显著降低($P<0.05$)。与HFD组相比,各药物组小鼠血清中ALT、AST、TC、TG、LDL-C水平(WLD-L组的TG、LDL-C除外)均显著降低,而HDL-C水平(WLD-L组除外)均显著升高($P<0.05$)。结果见表1。

表1 胃苓汤对MAFLD小鼠血清肝功能及血脂指标水平的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)
C组	34.53±1.93	76.44±2.65	4.06±0.12	0.86±0.02	0.40±0.05	1.25±0.09
HFD组	82.44±2.99 ^a	163.00±4.53 ^a	6.43±0.08 ^a	1.55±0.03 ^a	0.76±0.05 ^a	0.75±0.07 ^a
Pos组	45.08±1.73 ^b	100.20±3.17 ^b	4.28±0.21 ^b	1.36±0.05 ^b	0.64±0.06 ^b	1.09±0.09 ^b
WLD-L组	78.66±2.90 ^b	155.30±4.20 ^b	6.24±0.14 ^b	1.47±0.05	0.71±0.08	0.80±0.08
WLD-M组	64.45±2.67 ^b	132.90±4.69 ^b	5.02±0.08 ^b	1.44±0.12 ^b	0.66±0.06 ^b	0.89±0.09 ^b
WLD-H组	49.40±2.67 ^b	109.00±4.55 ^b	4.41±0.17 ^b	1.40±0.13 ^b	0.64±0.05 ^b	0.98±0.08 ^b
F	521.000	619.600	461.400	89.970	37.990	46.560
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a: 与C组相比, $P<0.05$; b: 与HFD组相比, $P<0.05$ 。

(2) 血清炎症及肝脏氧化应激指标: 与C组相比, HFD组小鼠血清中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平及肝组织MDA水平均显著升高, 而肝组织中SOD、GSH-Px水平均显著降低($P<0.05$)。与HFD组相比, 各药物组小鼠TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MDA水平均显著降低, SOD、GSH-Px水平均显著升高($P<0.05$)。结果见表2。

表2 胃苓汤对MAFLD小鼠血清炎症因子和肝组织氧化应激指标水平的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	TNF- α / (pg/mL)	IL-6/ (pg/mL)	IL-1 β / (pg/mL)	MDA/ (nmol/mg)	SOD/ (U/mg)	GSH-Px/ (U/mg)
C组	151.90±6.45	95.67±3.12	19.33±1.73	1.51±0.08	142.40±8.85	135.10±5.35
HFD组	343.30±8.80 ^a	151.40±6.69 ^a	32.00±2.24 ^a	3.53±0.11 ^a	89.78±8.45 ^a	57.33±6.10 ^a
Pos组	188.70±5.75 ^b	108.20±3.90 ^b	20.67±1.00 ^b	1.96±0.06 ^b	121.20±4.24 ^b	108.10±3.98 ^b
WLD-L组	285.20±8.57 ^b	137.40±4.88 ^b	28.22±2.11 ^b	2.83±0.20 ^b	100.40±7.16 ^b	83.78±3.07 ^b
WLD-M组	229.30±8.16 ^b	127.30±6.52 ^b	24.00±1.12 ^b	2.43±0.16 ^b	103.20±4.44 ^b	85.00±6.82 ^b
WLD-H组	208.80±4.68 ^b	111.90±4.81 ^b	23.11±1.97 ^b	2.15±0.16 ^b	116.80±5.17 ^b	101.90±5.65 ^b
F	826.500	143.900	66.150	242.300	70.770	221.200
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a: 与C组相比, $P<0.05$; b: 与HFD组相比, $P<0.05$ 。

(3) 血清肠道屏障功能指标: 与C组相比, HFD组小鼠血清中LPS、DAO、D-LA水平均显著升高($P<0.05$)。与HFD组相比, 各药物组小鼠血清中LPS、DAO、D-LA水平(WLD-L组的LPS除外)均显著降低($P<0.05$)。结果见表3。

3.3 胃苓汤对MAFLD小鼠肝组织病理学形态的影响

HE染色显示, C组小鼠肝小叶结构完整, 肝细胞排列整齐, 未见明显脂滴空泡及炎症细胞浸润; HFD组小鼠肝组织可见典型MAFLD病理特征, 包括肝细胞内大

表3 胃苓汤对MAFLD小鼠血清肠道屏障功能指标水平的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	LPS/(ng/mL)	DAO/(pg/mL)	D-LA/(μ g/L)
C组	0.56±0.04	2.02±0.09	17.53±0.10
HFD组	0.81±0.03 ^a	4.48±0.08 ^a	61.75±1.20 ^a
Pos组	0.62±0.02 ^b	2.88±0.03 ^b	31.14±2.86 ^b
WLD-L组	0.78±0.03	3.91±0.08 ^b	48.21±0.83 ^b
WLD-M组	0.71±0.03 ^b	3.52±0.07 ^b	47.71±1.02 ^b
WLD-H组	0.65±0.03 ^b	3.06±0.10 ^b	36.38±0.66 ^b
F	67.190	1 049.000	1 093.000
P	<0.001	<0.001	<0.001

a: 与C组相比, $P<0.05$; b: 与HFD组相比, $P<0.05$ 。

量泡性脂肪变性空泡、气球样变及小叶内炎症细胞浸润; 与HFD组相比, 各药物组小鼠上述肝组织病理损伤均有不同程度减轻。油红O染色进一步证实, HFD组小鼠肝组织中存在大量红色脂滴沉积; 与HFD组相比, Pos组和WLD-M、WLD-H组小鼠肝细胞内脂滴空泡均明显减少, WLD-L组小鼠则仅有轻微改善。结果见图2。

3.4 胃苓汤对MAFLD小鼠空肠组织中紧密连接蛋白和肝组织中脂质代谢、炎症通路相关蛋白表达的影响

与C组相比, HFD组小鼠空肠组织中ZO-1、occludin蛋白和肝组织中PPAR α 蛋白的表达均显著下调, 肝组织中SREBP-1、FASN、TLR4、MyD88蛋白的表达及NF- κ B p65蛋白的磷酸化水平均显著上调或升高($P<0.05$); 与HFD组相比, 各药物组小鼠ZO-1、occludin、PPAR α 蛋白的表达(WLD-L、WLD-M组的PPAR α 蛋白除外)均显著上调, SREBP-1、FASN、TLR4、MyD88蛋白的表达及NF- κ B p65蛋白的磷酸化水平均显著下调或降低($P<0.05$)。结果见表4(电泳图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图1)。

3.5 胃苓汤对MAFLD小鼠肠道菌群的影响

(1) OTU聚类分析: 本研究共获得优化序列991 905条, 平均长度为1 450 bp; 共获得OTU 571个; 经Venn图筛选发现, C组、HFD组、WLD-H组小鼠粪便样本中分别特有OTU 111、10、304个。

(2) α 多样性分析: 与C组相比, HFD组小鼠肠道菌群的Observed species、Chao1、Ace指数均显著降低($P<0.05$); 与HFD组相比, WLD-H组小鼠肠道菌群的上述指数均显著回升($P<0.05$)。此外, 3组小鼠肠道菌群的

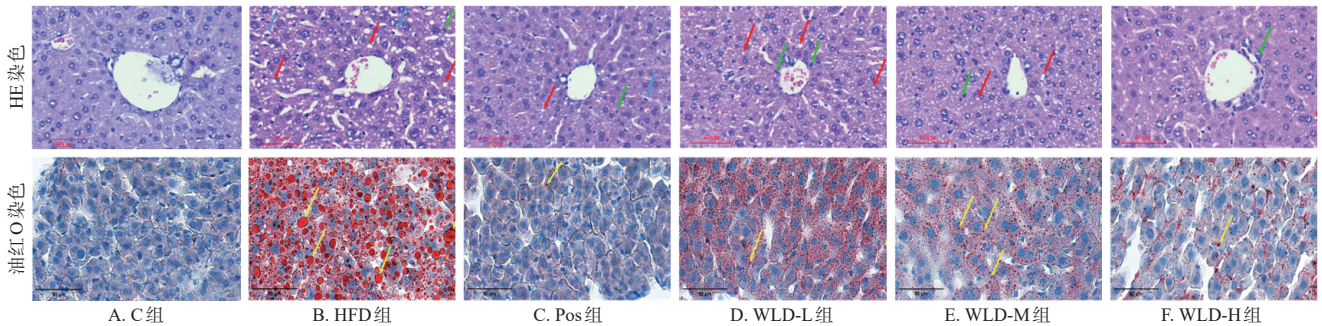


图2 胃苓汤对MAFLD小鼠肝组织病理形态的影响(标尺: 60 μ m)

表4 胃苓汤对MAFLD小鼠空肠组织中紧密连接蛋白及肝组织中脂质代谢、炎症通路相关蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	空肠组织				肝组织			
	ZO-1/ GAPDH	occludin/ GAPDH	SREBP-1/ GAPDH	FASN/ GAPDH	PPAR α / GAPDH	TLR4/ GAPDH	MyD88/ GAPDH	p-NF- κ B p65/ NF- κ B p65
C组	1.00 $\pm$ 0.07	1.00 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.05	1.00 $\pm$ 0.07	1.00 $\pm$ 0.07	1.00 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.06
HFD组	0.85 $\pm$ 0.04 ^a	0.62 $\pm$ 0.10 ^a	1.25 $\pm$ 0.08 ^a	1.33 $\pm$ 0.11 ^a	0.74 $\pm$ 0.03 ^a	1.46 $\pm$ 0.09 ^a	1.44 $\pm$ 0.09 ^a	1.69 $\pm$ 0.07 ^a
Pos组	1.17 $\pm$ 0.05 ^b	0.99 $\pm$ 0.08 ^b	0.96 $\pm$ 0.09 ^b	0.90 $\pm$ 0.09 ^b	0.95 $\pm$ 0.13 ^b	1.10 $\pm$ 0.09 ^b	0.78 $\pm$ 0.12 ^b	0.63 $\pm$ 0.11 ^b
WLD-L组	1.04 $\pm$ 0.04 ^a	1.07 $\pm$ 0.05 ^a	1.00 $\pm$ 0.08 ^a	0.98 $\pm$ 0.16 ^a	0.76 $\pm$ 0.08	0.78 $\pm$ 0.10 ^a	1.00 $\pm$ 0.10 ^a	1.23 $\pm$ 0.11 ^a
WLD-M组	1.02 $\pm$ 0.07 ^a	1.13 $\pm$ 0.05 ^a	0.70 $\pm$ 0.09 ^a	1.05 $\pm$ 0.09 ^a	0.77 $\pm$ 0.05	0.79 $\pm$ 0.10 ^a	0.86 $\pm$ 0.15 ^a	0.71 $\pm$ 0.09 ^a
WLD-H组	1.03 $\pm$ 0.06 ^a	1.18 $\pm$ 0.04 ^a	0.89 $\pm$ 0.07 ^a	1.08 $\pm$ 0.04 ^a	0.92 $\pm$ 0.05 ^a	0.92 $\pm$ 0.14 ^a	0.67 $\pm$ 0.13 ^a	0.83 $\pm$ 0.09 ^a
F	9.306	29.810	15.010	6.783	6.684	18.700	16.260	58.470
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a:与C组相比, $P<0.05$;b:与HFD组相比, $P<0.05$ 。

中位 Good's coverage 指数均大于 0.996,且组间比较的差异无统计学意义($P>0.05$),提示测序深度充分、覆盖度良好^[10]。结果见表5。

表5 胃苓汤对MAFLD小鼠肠道菌群 α 多样性的影响 [$M(P_{25}, P_{75}), n=9$]

组别	Observed species指数	Chao1指数	Ace指数	Good's coverage指数
C组	354.00(347.25,359.25)	407.03(396.38,411.68)	406.56(395.44,412.27)	0.9965(0.9965,0.9968)
HFD组	262.00(251.50,265.75) ^a	303.88(290.24,309.24) ^a	303.11(292.02,305.34) ^a	0.9974(0.9973,0.9975)
WLD-H组	268.50(250.75,290.75) ^b	325.67(302.04,356.10) ^b	321.09(306.19,331.13) ^b	0.9969(0.9966,0.9974)
H	11.117	12.426	12.813	5.785
P	0.004	0.002	0.002	0.055

a:与C组相比, $P<0.05$;b:与HFD组相比, $P<0.05$ 。

(3) β 多样性分析:PCoA 和 NMDS 分析(图3)显示,C组与HFD组小鼠数据点分布差异明显,WLD-H组小鼠数据点分布于两者之间并向C组靠拢;相似性分析与置换多元方差分析进一步证实,C组与HFD组小鼠菌群结构差异最大($R^2=0.578, P=0.003$),HFD组与WLD-H组差异显著($R^2=0.423, P=0.003$),而C组与WLD-H组的差异相对较小($R^2=0.255, P=0.003$)。

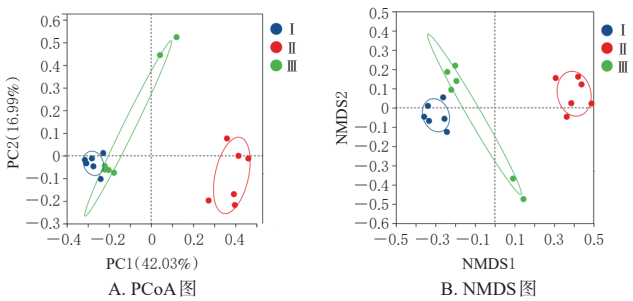


图3 胃苓汤对MAFLD小鼠肠道菌群 β 多样性的影响

(4) 肠道菌群组成及差异分析:在门水平上(图4A),3组的优势菌门均为芽孢杆菌门 Bacillota、拟杆菌门 Bacteroidota。与C组相比,HFD组小鼠拟杆菌门的相对丰度显著降低,放线菌门 Actinomycetota、疣微菌门 Verrucomicrobiota 的相对丰度均显著升高($P<0.05$)。与HFD组相比,WLD-H组小鼠疣微菌门的相对丰度显著升高,而芽孢杆菌门、放线菌门、假单胞菌门 Pseudo-

monadota 的相对丰度均显著降低($P<0.05$)。在属水平上(图4B),3组的优势菌属包括阿克曼菌属 Akkermansia、邓卡尼菌属 Duncaniella、鼠杆菌属 Muribaculum 等。与C组相比,HFD组小鼠邓卡尼菌属、鼠杆菌属、副鼠杆菌属 Paramuribaculum、乳杆菌属 Lactobacillus 的相对丰度均显著降低,而阿克曼菌属、细粒菌属 Leptogranulimonas、粪杆菌属 Faecalibaculum、另枝菌属 Alistipes 的相对丰度均显著升高($P<0.05$)。与HFD组相比,WLD-H组小鼠阿克曼菌属、邓卡尼菌属、鼠杆菌属及脱硫弧菌属 Desulfovibrio 的相对丰度均显著升高,而粪杆菌属、拟杆菌属 Bacteroides、另枝菌属、罗姆布茨菌属 Romboutsia 的相对丰度均显著降低($P<0.05$)。3组样本中,共有37个差异菌群(门和属水平)的变化具有统计学意义;经胃苓汤干预后,32个菌群的相对丰度出现不同程度回调,其中显著下调的包括放线菌门、粪杆菌属、另枝菌属、罗姆布茨菌属等,显著上调的有邓卡尼菌属、鼠杆菌属等($P<0.05$)。

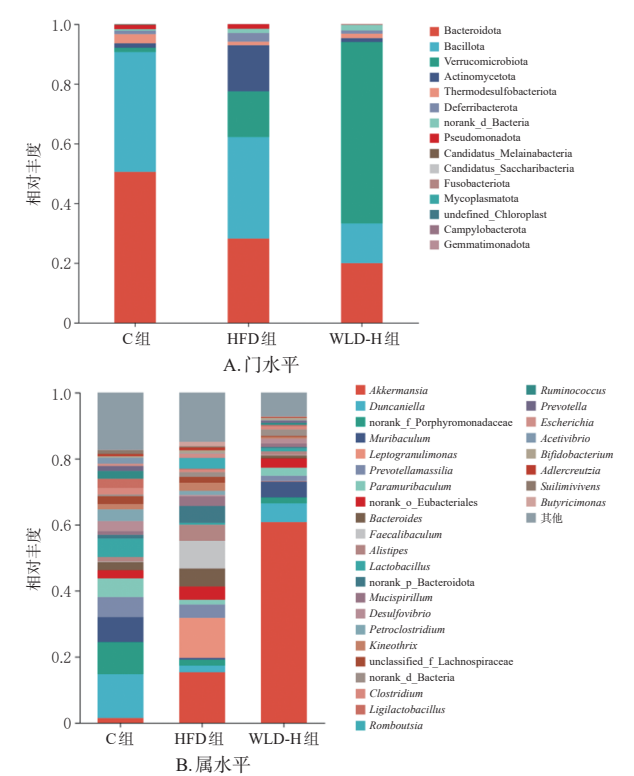


图4 胃苓汤对MAFLD小鼠肠道菌群组成结构的影响

(5) 标志性菌群筛选:LEfSe 分析结果显示,C组有67个标志性菌群,包含拟杆菌门、芽孢杆菌门、鼠杆菌科等;HFD组有44个标志性菌群,包括放线菌门、红螯菌纲 Coriobacteriia、细粒菌属等;WLD-H组有9个标志性菌群,包括疣微菌门、疣微菌目 Verrucomicrobiales、阿克曼菌科 Akkermansiaceae、俄罗斯杆菌属 Ruthenibacterium、人杆菌属 Hominibacterium 等(LEfSe 分析图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图2)。

4 讨论

本研究采用HFD诱导构建MAFLD小鼠模型,以二甲双胍为阳性对照药物(该药为胰岛素增敏剂,是目前MAFLD相关代谢异常基础治疗的代表性药物,且被广泛应用于MAFLD动物模型研究^[11]),从整体药效、肝脏脂质代谢、炎症与氧化应激、肠道屏障功能以及肠道菌群结构等多个层面系统评价了胃苓汤对模型小鼠的改善作用。

本研究首先在整体药效层面进行了探索,结果显示,胃苓汤可显著降低MAFLD小鼠的体重(实验第16周)、肝脏质量及肝脏指数,改善肝功能和血脂指标,并减轻肝组织脂肪变性和炎症细胞浸润。此外,与C组相比,HFD组小鼠肝组织中SREBP-1和FASN蛋白的表达均显著上调,而PPAR α 蛋白的表达则显著下调。研究指出,SREBP-1是调控脂肪酸和TG合成关键酶(如FASN)的核心转录因子;PPAR α 则通过促进脂肪酸 β 氧化限速酶肉碱棕榈酰转移酶1A的转录,主导脂肪酸的分解代谢^[12]。经胃苓汤干预后,小鼠肝组织中上述蛋白的表达均显著回调,表明胃苓汤既能抑制肝脏脂肪酸和TG的从头合成,又能促进脂肪酸 β 氧化,从而双重改善小鼠肝脏脂质沉积。

MAFLD的疾病进展不仅与肝脏脂质代谢紊乱有关,还与“二次打击”学说的炎症反应及氧化应激密切相关^[13]。相关研究证实,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 是MAFLD发生发展中的关键促炎因子^[14];MDA是脂质过氧化的终产物,反映细胞膜受损程度^[15];SOD和GSH-Px是机体清除自由基的核心抗氧化酶^[16]。本研究结果显示,与C组相比,HFD组小鼠血清中促炎因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及肝组织中MDA水平均显著升高,肝组织中SOD、GSH-Px水平则显著降低,提示MAFLD小鼠存在明显的炎症反应与氧化应激损伤。经胃苓汤干预后,小鼠上述指标均显著回调,提示小鼠体内炎症及氧化应激损伤得以改善。此外,研究指出,TLR4是识别LPS等病原相关分子模式的关键受体,其激活是连接肠道菌群失调与肝脏炎症的重要桥梁^[17]。本研究结果还显示,与C组相比,HFD组小鼠肝组织中TLR4、MyD88蛋白的表达及NF- κ B p65蛋白的磷酸化水平均显著上调或升高;经胃苓汤干预后,小鼠肝组织中上述指标均显著下调或降低,提示该方可从上游抑制NF- κ B炎症通路,减少炎症因子的分泌与表达。

本研究还检测了肠道屏障相关指标。其中,LPS是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,血清中LPS水平升高提示肠道细菌或其产物发生易位,反映肠道生物屏障受损^[8]。DAO主要存在于小肠黏膜绒毛细胞胞质中,D-LA是肠道细菌的代谢产物,二者血清水平升高提示肠道通透性增加^[18]。ZO-1是维持细胞紧密连接结构和功能完整性的核心调控分子,occludin则直接参与调节细胞旁

路的通透性^[19]。本研究结果显示,与C组相比,HFD小鼠血清中LPS、DAO、D-LA水平均显著升高,空肠组织中ZO-1、occludin蛋白的表达均显著下调,提示长期HFD破坏了小鼠肠道机械屏障的完整性,形成“肠漏”。经胃苓汤干预后,小鼠上述指标均显著逆转,提示该方可修复受损的肠道机械屏障,从而减少内毒素及肠道源性代谢产物向循环系统易位。本研究由此推测,胃苓汤的抗炎作用可能与其改善肠道屏障功能和减少LPS易位有关。

本研究进一步的16S rRNA测序结果揭示了胃苓汤调节肠道屏障的潜在上游环节:HFD诱导的MAFLD小鼠出现了典型的肠道菌群失调,即 α 多样性(Observed species、Chao1、Ace指数)显著降低,菌群整体结构发生明显重构。在菌群组成上,与C组相比,HFD组小鼠邓卡尼菌属、鼠杆菌属的相对丰度均显著降低,而疣微菌门、放线菌门、阿克曼菌属、粪杆菌属、另枝菌属的相对丰度均显著升高;经胃苓汤干预后,多数差异菌群趋于回调,而疣微菌门及其代表菌属阿克曼菌属的相对丰度进一步升高。阿克曼菌属通常被认为与肠道屏障完整性、胰岛素敏感性、抗炎作用相关,但其相对丰度变化受饮食、宿主状态及肠道微环境等多种因素的影响^[20]。本研究中,HFD组小鼠体内阿克曼菌属相对丰度呈代偿性升高;经胃苓汤干预后,小鼠体内该菌属进一步富集,可能与该方增强肠道屏障、减少内毒素易位有关,但具体机制尚需进一步验证。此外,胃苓汤还可上调邓卡尼菌属和鼠杆菌属的相对丰度。上述菌属可生成短链脂肪酸,后者具有抗炎活性,并可为肠上皮细胞提供能量以维持肠道屏障完整性^[21]。同时,胃苓汤能有效抑制放线菌门、粪杆菌属、另枝菌属、罗姆布茨菌属等菌群的异常增殖。临床研究发现,青少年MAFLD患者肠道中放线菌属的相对丰度较肥胖但无MAFLD的对照人群明显升高^[22];动物实验证实,HFD可诱导粪杆菌属的异常增殖^[23];另枝菌属相对丰度与肝功能、血脂指标异常呈正相关^[24];罗姆布茨菌属则被证实是MAFLD进展中的特征性指示菌群,其过度增殖与肝脏脂质代谢紊乱、炎症反应及纤维化程度密切相关^[25]。上述结果表明,胃苓汤可调节肠道菌群结构,使多数差异菌群趋于回调,从而从上游重塑了肠道微生态平衡,为修复肠道机械屏障奠定了关键的菌群基础。

综上所述,胃苓汤可改善MAFLD,其作用可能与调节肠道菌群、修复肠道机械屏障、减少LPS易位,进而抑制TLR4/MyD88/NF- κ B炎症通路、减轻氧化应激,并调节SREBP-1/FASN与PPAR α 介导的脂质代谢有关。但本研究仍存在一定局限性:未验证菌群与药效的因果关系,未系统解析药效物质基础,也未明确活性成分对特定菌群的直接作用。后续可结合粪菌移植、血清药物化学及无菌动物模型进一步验证该方的具体作用机制。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hou M M, Gu Q, Cui J W, et al. Proportion and clinical characteristics of metabolic-associated fatty liver disease and associated liver fibrosis in an urban Chinese population[J]. Chin Med J, 2025, 138(7): 829-837.
- [2] Li Y X, Yang P P, Ye J L, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1): 117.
- [3] Arvanitakis K, Koufakis T, Cholongitas E, et al. Insights into the results of resmetirom trials; can a thyroid hormone receptor agonist be the holy grail of MASH therapy? [J]. Pharmacol Ther, 2025, 268: 108811.
- [4] 杨国亮, 李爱丽. 胃苓汤联合多烯磷脂酰胆碱治疗对 NAFLD 患者 LSM 和胰岛素水平的影响[J]. 中国处方药, 2024, 22(1): 158-161.
- [5] 张燕燕, 严波, 郭虎生, 等. 基于 MLCK/MLC2 信号通路探讨胃苓汤对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道屏障功能的影响[J]. 河北医学, 2025, 31(4): 577-582.
- [6] 刘奇, 郭宏丽. 新加胃苓汤联合肠道生态调节剂治疗小儿迁延性腹泻的疗效及对患儿肠道微生态的影响[J]. 海南医学, 2020(4): 459-462.
- [7] 李爱丽, 李凤霞, 柴仲秋, 等. 基于网络药理学探讨胃苓汤治疗非酒精性脂肪肝的分子机制研究[J]. 职业与健康, 2025, 41(5): 611-616.
- [8] Pan X E, Chen X Y, Ma Y, et al. Chemotaxis-guided nano-platform for non-alcoholic steatohepatitis therapy via macrophage reprogramming, hepatoprotection and gut microbiome modulation[J]. Biomaterials, 2026, 326: 123694.
- [9] Yang L, Bi L P, Jin L L, et al. Geniposide ameliorates liver fibrosis through reducing oxidative stress and inflammatory response, inhibiting apoptosis and modulating overall metabolism[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 772635.
- [10] Sanchis-Artero L, Martínez-Blanch J F, Manresa-Vera S, et al. Evaluation of changes in intestinal microbiota in Crohn's disease patients after anti-TNF alpha treatment [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 10016.
- [11] Sun Y D, Zhang H, Gong X L, et al. Multiomics reveals metformin's dual role in gut microbiome remodeling and hepatic metabolic reprogramming for MAFLD intervention[J]. Sci Rep, 2025, 15: 22699.
- [12] Zou J J, Song Q B, Shaw P C, et al. Tangerine peel-derived exosome-like nanovesicles alleviate hepatic steatosis induced by type 2 diabetes; evidenced by regulating lipid metabolism and intestinal microflora[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 10023-10043.
- [13] Sharma S, Le Guillou D, Chen J Y. Cellular stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(10): 662-678.
- [14] He P K, Luo Z H, Liu X J, et al. Multi-omics reveals rutin directly targets RUNX1 to disrupt the RUNX1/TET2 complex and alleviate NAFLD via TLR4/NF- κ B inhibition[J]. Eur J Pharmacol, 2026, 1023: 178862.
- [15] Mohideen K, Chandrasekar K, Ramsridhar S, et al. Assessment of oxidative stress by the estimation of lipid peroxidation marker malondialdehyde (MDA) in patients with chronic periodontitis; a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Dent, 2023, 2023: 6014706.
- [16] Li S, Hu R, Xu L Y, et al. Protective effects of salidroside on NAFLD rodent models by alleviating oxidative stress and inflammation; a meta-analysis and mechanism exploration[J]. Front Pharmacol, 2026, 17: 1709953.
- [17] Ren G H, Bai C C, Yi S T, et al. Mechanisms and therapeutic strategies for MAFLD targeting TLR4 signaling pathways[J]. J Innate Immun, 2024, 16(1): 45-55.
- [18] Białek D, Wunsch E, Kempńska-Podhorodecka A, et al. microRNA and protein biomarkers of intestinal permeability in the assessment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(23): 11351.
- [19] Obert E, Strauss R, Brandon C, et al. Targeting the tight junction protein, zonula occludens-1, with the connexin43 mimetic peptide, α CT1, reduces VEGF-dependent RPE pathophysiology[J]. J Mol Med, 2017, 95(5): 535-552.
- [20] Ioannou A, Berkhout M D, Geerlings S Y, et al. *Akkermansia muciniphila*; biology, microbial ecology, host interactions and therapeutic potential[J]. Nat Rev Microbiol, 2025, 23(3): 162-177.
- [21] Shashni B, Tajika Y, Ikeda Y, et al. Self-assembling polymer-based short chain fatty acid prodrugs ameliorate non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis[J]. Biomaterials, 2023, 295: 122047.
- [22] Testerman T, Li Z Y, Galuppo B, et al. Insights from shotgun metagenomics into bacterial species and metabolic pathways associated with NAFLD in obese youth[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(8): 1962-1974.
- [23] Chen Y, Xie C, Lei Y N, et al. Theabrownin from Qingzhuan tea prevents high-fat diet-induced MASLD via regulating intestinal microbiota[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116582.
- [24] Li X, Zeng F, Huang Y F, et al. The positive effects of *Gri-fola frondosa* heteropolysaccharide on NAFLD and regulation of the gut microbiota[J]. IJMS, 2019, 20(21): 5302.
- [25] Luo X M, Zhang B Y, Pan Y H, et al. *Phyllanthus emblica* aqueous extract retards hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD mice in association with the reshaping of intestinal microecology[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 893561.

(收稿日期: 2026-06-06 修回日期: 2026-09-24)

(本文责编: 张元媛)