综　述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000936

肥胖相关非酒精性脂肪性肝病防治的新靶点:短链脂肪酸及其受体信号通路的保护作用

梁荫基[1],林琛莅[2],王少娜[3],张玉佩[4],韩　莉[5],王观龙[4],李媛媛[4],
邓远军[4],何毅芳[4],何亲羽[1],蔡小双[1],杨钦河[4]
(暨南大学医学院 1. 护理学系;2. 病理学系,广州　510632;3. 汕头市澄海区人民医院妇产科,汕头　515800;
4. 暨南大学医学院中医学系,广州　510632;5. 暨南大学附属第一医院中医科,广州　510632)

【摘要】近年来,全球肥胖相关非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的发病率和患病率不断上升,但其发病机制尚未完全清楚,临床仍缺乏有效防治手段。目前普遍认为肥胖相关 NAFLD 是一个多系统疾病,最近研究也证实肠道菌群及其代谢产物在肥胖相关 NAFLD 发病中起重要作用。作为肠道菌群主要代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs),可能通过多种途径(肠道、脂肪组织、肝脏)介导机体炎症反应,直接或间接影响肥胖相关 NAFLD 的发生发展。因此,从 SCFAs 及其受体信号通路的角度,探讨肥胖相关 NAFLD 治疗的药物靶点,将是防治 NAFLD 的新途径。

【关键词】非酒精性脂肪性肝病;肥胖;短链脂肪酸;短链脂肪酸受体
【中图分类号】R575.5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-10-09

New targets for prevention and treatment of obesity related NAFLD: short-chain fatty acids and short-chain fatty acid receptors signaling pathways

Liang Yinji[1], *Lin Chenli*[2], *Wang Shaona*[3], *Zhang Yupei*[4], *Han Li*[5], *Wang Guanlong*[4], *Li Yuanyuan*[4], *Deng Yuanjun*[4], *He Yifang*[4], *He Qinyu*[1], *Cai Xiaoshuang*[1], *Yang Qinhe*[4]
(*1. Department of Nursing, School of Medicine, Jinan University; 2. Department of Pathology, School of Medicine, Jinan University; 3. Department of Gynaecology and Obstetrics, People's Hospital of Chenghai District; 4. Department of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine, Jinan University; 5. Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Jinan University*)

【Abstract】In recent years, the incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) has been increasing all over the world and the pathogenesis of NAFLD is unclear. But effective methods of prevention and treatment of NAFLD are insufficient. Now it is widely considered that obesity related NAFLD is a multisystem disease. Recent studies have confirmed that the intestinal flora and their metabolites play an important role in the pathogenesis of obesity related NAFLD. As the main metabolites of intestinal flora, short-chain fatty acids(SCFAs) may mediate the systematic inflammatory response, and directly or indirectly affect the incidence and development of obesity related NAFLD through a variety of ways(intestinal, adipose tissue and liver). Therefore, study on SCFAs and short-chain fatty acid receptors signaling pathways will provide new targets for the prevention and treatment of obesity related NAFLD.

【Key words】nonalcoholic fatty liver disease; obesity; short-chain fatty acids; short-chain fatty acid receptors

作者介绍:梁荫基,Email:tlyj@hotmail.com,
研究方向:中西医结合防治慢性肝病。
通信作者:杨钦河,Email:tyangqh@jnu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81573844);广东省自然科学基金资助项目(编号:2014A030313365);暨南大学医学院护理科研培育基金资助项目(编号:5690014);暨南大学大学生创新创业训练计划资助项目(编号:CX15184)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.0942.018.html
(2016-05-13)

1 概述

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）是代谢综合征的肝表现，常合并肥胖、血脂异常及胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）[1]。近年来，由于肥胖和糖尿病的患病率增加，全球 NAFLD 的发病率和患病率也不断上升[2-3]。当前普遍认为 NAFLD 是一种与遗传-环境-代谢应激相关且无过量饮酒史、肝细胞脂肪变性和脂质贮积为特征的临床病理综合征[4]。NAFLD 发病机制尚未完全清楚，经典解释为 Day 和 James[5]提出的二次打击学说：初次打击主要是 IR 和脂质代谢紊乱所导致的单纯性脂肪肝；二次打击主要为氧化应激、脂质过氧化、炎症性细胞因子释放等因素引起了脂肪性肝炎，进而可能形成脂肪性肝纤维化或肝硬化等严重的病理变化。最新研究发现肠道菌群及其代谢产物在 NAFLD 发病中起重要作用[6]。而肥胖是 NAFLD 最重要的危险因素[7]，单独改变肠道菌群可导致肥胖的发生，这种能力可能归功于肠道菌群主要代谢产物短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）的作用[8-9]。特定肠道菌群的组分及其代谢产物能通过多种途径（肠道、脂肪组织、肝脏）影响肥胖相关NAFLD 的发生发展[8,10-11]。因此，从 SCFAs 及其受体信号通路的角度，探讨肥胖相关 NAFLD 治疗的药物靶点，将是防治NAFLD 的新途径。

2 短链脂肪酸及其受体

肠道微生物的数量和类别保持动态恒定是维持肠道内环境稳定的基础。微生物代谢产物与免疫系统的主要作用部位在肠道，SCFAs 作为肠道微生物菌群发酵的主要代谢产物，大部分通过特定结肠厌氧菌，利用膳食纤维（如：植物多糖）和抗消化淀粉的发酵产生的，其中乙酸、丙酸、丁酸约占 SCFAs 总量的 90%~95%。SCFAs 在肠内、外水平除提供宿主能量和营养物质外，还起以下作用：改变细菌趋药性及吞噬作用；诱导细胞活性氧；改变细胞增殖和功能；抗炎、抗菌、抗肿瘤；改变肠道完整性等[11-12]。已有研究证实在无菌疾病小鼠出现机体炎症反应加重现象，这可能与肠道、血液或组织中 SCFAs 的缺乏密切相关[13-14]。肥胖是 NAFLD 最重要的危险因素[7]，单独改变肠道菌群可导致肥胖的发生，而这种能力归功于 SCFAs 的作用[8-9]。SCFAs 至少通过以下两条信号通路起作用：G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors，GPCRs）激活途径和组蛋白脱乙酰基酶（histone deacetylases，HDACs）抑制途径[12]。一方面 SCFAs 可直接影响 HDACs，另一方面是 SCFAs 可能通过 GPCRs 对 HDACs 产生间接影响。目前发现 SCFAs 特异性受体有 GPR41、GPR43 以及 GPR109A。GPR41 和 GPR43 主要在脂肪细胞、肠内分泌细胞和免疫细胞（多形核细胞和巨噬细胞）中高度表达[13]，而 GPR109A 在脂肪细胞、肝细胞、结肠细胞等表达[15]，这些受体通常直接介导抗炎作用[11]。最新研究发现 GPCRs，尤其是 GPR41、GPR43 以及 GPR109A，在代谢、炎症和疾病调控中起重要作用[12]，可能是治疗某些代谢性疾病潜在的新药物靶点[16]。

3 短链脂肪酸及其受体在肥胖相关 NAFLD 发病中的作用

SCFAs 作为机体重要的能量物质之一，在机体肠道营养、肠道微生态稳态、能量平衡维持、生理功能调节中起着重要的作用[17]，此方面的研究已很多。但作为信号分子参与机体生理功能调节，目前仍有许多问题有待解决。目前普遍认为 SCFAs 及其受体介导机体炎症反应[13]，而肥胖相关NAFLD 是一个多系统疾病[18]，其发病机制与炎症反应密切相关[19]。因此，肠道特定微生物菌群代谢产物 SCFAs 及其受体可能通过多种途径（肠道、脂肪组织、肝脏）直接或间接影响肥胖相关 NAFLD 的发生发展[8,10-11]，这是目前肥胖相关 NAFLD 研究的关注点之一。

3.1 肠道途径

早在 1994 年，Treem 等研究发现人类炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）与肠道 SCFAs 产生减少密切相关[20]。Scheppach 研究发现在溃疡性结肠炎中给予 SCFAs 灌肠 8 周后，具有改善肠道炎症及减少肠道黏膜损伤的作用[21]。一方面，SCFAs 可能通过诱导人胰高血糖素样肽-2 激活，促进肠黏膜生长发育；另一方面，GPR43 抑制肠道炎症反应，起治疗作用。Maslowski 等[13]利用葡聚糖硫酸钠（dextran sulphate sodium，DSS）诱导结肠炎动物模型，检测 SCFAs/GPR43 在肠道炎症反应中的作用。与正常喂养小鼠相比，无菌小鼠中 DSS 诱导的结肠炎更为严重，同时给予乙酸治疗可缓解结肠炎症。但在 GPR43$^{-/-}$小鼠，乙酸对结肠炎症则没有治疗效果。GPR41$^{-/-}$小鼠具有更高结肠炎易感性，这与核转录因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）激活密切相关[12]。SCFAs可通过抑制 NF-κB 活性，降低促炎症细胞因子起抗炎作用[22]。SCFAs（丁酸和丙酸）在外周血单核细胞（peripheral blood mononuclear cells，PBMCs）中可能是通过抑制HDACs，降低 NF-κB 活性，起抗炎作用[23]。高迁移率族蛋白 1（high mobility group box 1，HMGB1）参与 Toll 样受体 4 下游信号NF-κB 而诱发炎症的作用，研究发现在脂多糖诱导 PMBCs中发现 SCFAs 下调 HMGB1，同时抑制 NF-κB 的活性以及肿瘤坏死因子-α 产生[24]。丁酸能激活 GPR109A 受体，导致细胞内环磷酸腺苷水平下降，同时减少电解质和水的吸收，从而减轻 IBD 的腹泻发生率，另外可能通过诱导结肠上皮白介素-18 的分泌，抑制肠道炎症，维护肠道上皮的稳定[25]。也有研究发现 SCFAs/GPR43 能通过调节肠道调节性 T 细胞，对结肠炎起保护作用[26]，提示 SCFAs/GPR43 在炎症相关疾病（如肥胖、NAFLD、2 型糖尿病）的进展密切相关。最新文献报道指出，SCFAs 结合 GPR43 和 GPR109A 后，促进肠道上皮细胞 K^+流

出并超极化，介导 NLRP3 炎症小体激活，从而维护肠道生态平衡[27]。可见，SCFAs 及其受体在炎症反应的发生过程中起着重要的调节作用，尤其是抑制 NF-κB 信号通路。其机制可能是 SCFAs/GPR43 信号帮助改善肠道通透性，抑制肠道炎症反应，减轻微生物细胞成分和其它代谢产物对肝脏的损伤，从而改善 NAFLD 的病理进展。

3.2 脂肪组织途径

SCFAs/GPR43 活性不仅仅局限于肠道。如前所述，SCFAs 在 NAFLD 中的保护作用可能与肥胖密切相关。在人群研究中证实，与瘦小个体相比，超重和肥胖个体肠道 SCFAs 产生增加[28]。在高脂饮食诱导肥胖模型中，宿主多个组织（肝脏、骨骼肌、心脏）GPR43 mRNA 表达量增加[29]。另外，GPR43 在脂肪组织大量表达，相比正常饮食，在高脂饮食肥胖小鼠白色脂肪组织中，GPR43 表达明显增加[30]。在 GPR43$^{-/-}$小鼠，正常饮食也会引起肥胖。Kimura 等[31]发现在小鼠 SCFAs/GPR43 抑制脂肪组织胰岛素信号，从而抑制脂肪组织脂肪蓄积。此外也有研究发现 GPR41 可能和肥胖、糖尿病有关，除可诱导脂肪细胞中瘦素的合成外[32]，在胰岛细胞和 db/db 糖尿病小鼠中 GPR41 表达量增加[33]。GPR109A 在脂肪组织表达，同时能激活脂肪组织巨噬细胞，抑制甘油三酯的蓄积，发挥调节脂质稳态的作用[34]。因此，在脂肪组织，SCFAs 可能通过激活 GPR43 等信号受体，使脂肪组织胰岛素敏感性下降及脂肪蓄积减少，间接影响肝脏胰岛素敏感性，对 NAFLD 起治疗作用。

3.3 肝脏途径

Hitoshi 等[9]研究首先建立大鼠 NAFLD 模型，给予丁酸或产丁酸益生菌干预，结果发现丁酸可能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）信号通路，调节脂质及能量代谢、胰岛素敏感性、氧化应激等方面功能，显著抑制 NAFLD 疾病进展。而在体外脂多糖刺激 RAW264.7 细胞，SCFAs 降低肿瘤坏死因子-α、白介素-1、白介素-6、白介素-10 和一氧化氮的表达，抑制诱导型一氧化氮合酶的活性，同时抑制脂多糖诱导 NF-κB 活性，起抗炎作用[35]。也有研究证实 SCFAs 激活白色脂肪细胞 GPR43，调节机体能量摄取，间接影响肝脏和肌肉组织能量消耗[31]。另外在肥胖和炎症模型中，通过基因敲除方法，证实 SCFAs/GPR43 在调节血脂、血糖水平，肠道微环境，免疫功能方面具有有益效果[36]。因此，SCFAs/GPR43 可能通过抑制肠道炎症，使肝脏免受门静脉来源的肠道微生物的影响，同时下调脂肪组织胰岛素敏感性，激活肝脏 AMPK 信号通路，直接或间接对肝脏健康起保护作用[8]。

4 研究展望

近年来，肠道、肝脏、免疫系统之间的相互作用在肥胖相关 NAFLD 的发生发展中起重要作用[8,37]。多项研究证实：宿主体内短链脂肪酸受体（GPR41、GPR43、GPR109A）在代谢和免疫组织均有表达，SCFAs 作为膳食纤维的肠道厌氧菌群发酵的终产品，除调节机体能量代谢外，对炎症反应具有抑制作用。而目前普遍认为炎症反应与肥胖、NAFLD 和 2 型糖尿病等代谢性疾病均有密切联系。虽然 SCFAs 在宿主外周组织的生理功能及确切的信号转导机制仍未完全阐明，但通过调控能量代谢、胰岛素敏感性和炎症反应等，多种途径（肠道、脂肪组织、肝脏）影响肥胖相关 NAFLD 的发生发展，将是探讨 NAFLD 发病机制和药物开发研究的重要途径，非常值得进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Rinella ME, Sanyal AJ. NAFLD in 2014: Genetics, diagnostics and therapeutic advances in NAFLD[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2015, 12(2): 65-66.

[2] Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2013, 10(5): 307-318.

[3] Adams LA, Ratziu V. Nonalcoholic fatty liver-Perhaps not so benign[J]. Journal of Hepatology, 2015, 62(5): 1002-1004.

[4] Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2013, 10(11): 656-665.

[5] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845.

[6] Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2015, 12(7): 387-400.

[7] Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 679-689.

[8] Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver diseases[J]. Pediatric Research, 2014, 77(1-2): 245-251.

[9] Endo H, Niioka M, Kobayashi N, et al. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63388.

[10] Jin C, Henao-Mejia J, Flavell RA. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression[J]. Cell Metabolism, 2013, 17(6): 873-882.

[11] Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases[J]. Immunity, 2014, 40(6): 833-842.

[12] Tan J, Mckenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. Advances in Immunology, 2014, 121: 91-119.

[13] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammato-

ry responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. Nature,2009,461(7268):1282-1286.

[14] Herbst T,Sichelstiel A,Schär C,et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,2011,184(2):198-205.

[15] Singh N,Gurav A,Sivaprakasam S,et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate,suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. Immunity,2014,40(1):128-139.

[16] Sekiguchi H,Kasubuchi M,Hasegawa S,et al. A Novel Antidiabetic Therapy:free Fatty Acids Receptors as Potential Druggable Targets[J]. Current Diabetes Reviews,2015,11(2):107-115.

[17] 冯泽猛,伍 力,张珍珍,等. 以游离脂肪酸为结合配体的GPCRs 的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(8):820-826.

[18] Byrne CD,Targher G. NAFLD:A multisystem disease[J]. Journal of Hepatology,2015,62(1S):S47-S64.

[19] Ratziu V,Goodman Z,Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH[J]. Journal of Hepatology,2015,62(1 Suppl):S65-S75.

[20] Treem WR,Ahsan N,Shoup M,et al. Fecal short-chain fatty acids in children with inflammatory bowel disease[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,1994,18(2):159-164.

[21] Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group[J]. Digestive Diseases and Sciences,1996,41(11):2254-2259.

[22] Lührs H,Gerke T,Müller JG,et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology,2002,37(4):458-466.

[23] Usami M,Kishimoto K,Ohata A,et al. Butyrate and trichostatin A attenuate nuclear factor kappaB activation and tumor necrosis factor alpha secretion and increase prostaglandin E2 secretion in human peripheral blood mononuclear cells[J]. Nutrition Research,2008,28(5):321-328.

[24] Aoyama M,Kotani J,Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways[J]. Nutrition,2010,26(6):653-661.

[25] Field M,Rao MC,Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease(1)[J]. The New England Journal of Medicine,1989,321(12):800-806.

[26] Smith PM,Howitt MR,Panikov N,et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids,regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. Science,2013,341(6145):569-573.

[27] Macia L,Tan J,Vieira AT,et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome[J]. Nature Communications,2015,6(4):6734-6749.

[28] Schwiertz A,Taras D,Schäfer K,et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects[J]. Obesity,2010,18(1):190-195.

[29] Cornall LM,Mathai ML,Hryciw DH,et al. Diet-induced obesity up-regulates the abundance of GPR43 and GPR120 in a tissue specific manner[J]. Cellular Physiology and Biochemistry,2011,28(5):949-958.

[30] Hong YH,Nishimura Y,Hishikawa D,et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43[J]. Endocrinology,2005,146(12):5092-5099.

[31] Kimura I,Ozawa K,Inoue D,et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. Nature Communications,2013,4(5):1829-1841.

[32] Flodgren E,Olde B,Meidute-Abaraviciene S,et al. GPR40 is expressed in glucagon producing cells and affects glucagon secretion[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2007,354(1):240-245.

[33] Poitout V. The ins and outs of fatty acids on the pancreatic beta cell[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism,2003,14(5):201-203.

[34] Feingold KR,Moser A,Shigenaga JK,et al. Inflammation stimulates niacin receptor(GPR109A/HCA2) expression in adipose tissue and macrophages[J]. Journal of Lipid Research,2014,55(12):2501-2508.

[35] Liu T,Li J,Liu Y,et al. Short-chain fatty acids suppress lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and proinflammatory cytokines through inhibition of NF-kappaB pathway in RAW 264.7 cells[J]. Inflammation,2012,35(5):1676-1684.

[36] Ang Z,Er JZ,Ding JL. The short-chain fatty acid receptor GPR43 is transcriptionally regulated by XBP1 in human monocytes[J]. Scientific Reports,2015,5:8134.

[37] 梁荫基,杨钦河,张玉佩,等. NLRP6 在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用及中医药防治策略[J]. 广东医学,2014,35(23):3756-3758.

（责任编辑：张辉洁）