

代谢相关脂肪性肝病的发病机制及其与肠道真菌群关系的研究进展

谢娇娇, 王 莉, 何燕芳(综述), 马燕花(审校)

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(编号:81860821)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃中医药大学第一临床医学院

作者简介: 谢娇娇, 在读硕士研究生, 研究方向: 代谢性肝病的发病机制。E-mail: 2621896644@qq.com

通信作者: 马燕花, 医学博士, 教授, 研究方向: 中西医结合内科学肝病诊疗。E-mail: 617747928@qq.com

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)对人类健康所构成的威胁不容忽视, 现代医学关于 MAFLD 的发病机制的探讨较多, 该文回顾了 MAFLD 的发病机制及其与肠道真菌群的关系, 并讨论了肠道真菌群可能影响疾病进展的机制。控制肠道真菌群的策略可能被开发用于治疗或预防肝脏疾病。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 发病机制; 肠道真菌群; 肠道细菌群

[中图分类号] R 575.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)08-0765-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.08.21

Research progress on the pathogenesis of metabolic-associated fatty liver disease and its relationship with intestinal fungal community XIE Jiao-jiao, WANG Li, HE Yan-fang, et al. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

[Abstract] The threat of metabolic-associated fatty liver disease(MAFLD) to human health cannot be ignored. There are many discussions about the pathogenesis of MAFLD in modern medicine. In this paper, we review the pathogenesis of MAFLD and its relationship with intestinal fungal community, and discuss the mechanisms by which the intestinal fungal community may influence the disease progression. Strategies to control the intestinal fungal community may be developed to treat or prevent liver disease.

[Key words] Metabolic-associated fatty liver disease(MAFLD); Pathogenesis; Intestinal fungal community; Intestinal bacterial flora

代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)是指机体不摄入过量酒精的情况引起肝脏内脂肪的积累, 与酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)有相似的病理发展过程, MAFLD 的进展从脂肪肝到肝炎再恶化为肝硬化, 甚至肝癌。近年, 亚洲 MAFLD 患病率约为 27.37%, MAFLD 合并非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患病率约为 63.45%, 这两组数据均高于世界平均水平^[1-2]。越来越多的研究表明, 肠道微生物群在 MAFLD 发生发展中起着重要作用, 肠道细菌是肠道微生物群中最丰富的成员, 真菌群的变化对宿主健康有重大影响, 研究肠道真菌群的作用有助于发现治疗 MAFLD 的新靶点。本文将近年来 MAFLD 的发病机制及其与肠道真菌群关系研究进展作一综述。

1 MAFLD 发病机制

1.1 “二次打击”与“多重打击”学说 MAFLD 的发病机制复杂, 近年来的研究证据进一步补充了经典的“二次打击”学说, 出现了“多重打击”学说并逐渐被接受。1998 年 Day 和 James 等^[3]初次提出“二次打击”学说。“一次打击”是指肥胖或胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等原因导致过量的脂质积攒于肝脏中使得肝脂肪变性发展。“二次打击”指细胞应激, 如氧化应激、凋亡和肠源性脂多糖。氧化应激可能是引起坏死炎症的原因, 而微粒体、过氧化物酶体和线粒体帮助机体排泄游离脂肪酸过程中生成的活性氧(reactive oxygen species, ROS)成为氧化应激的一个特定来源^[4], 此过程中生成的过氧化产物活化肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)以及中性粒细胞, 核

转录因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路被激活后促使多种促炎因子和黏附分子表达,导致了脂肪性肝炎或肝纤维化的发生发展。“三次打击”指“二次打击”之后,机体修复整个应激过程中被损伤的肝细胞,导致肝纤维化的形成。“四次打击”指“三次打击”之后肝脏的微循环被阻碍,肝细胞供血不足出现缺血甚至坏死,引起肝小叶重建,最终造成肝硬化的结局^[5]。

1.2 IR 与 MAFLD IR 是 MAFLD 发生发展过程中的独立危险因素,非肥胖、非糖尿病以及血脂正常的患者中,研究发现其脂肪和肝脏 IR 也逐渐增加,其中超过 90% 的 MAFLD 表现为 IR^[6]。MAFLD 与 IR 之间的关系目前尚有一定争议。有研究提出,MAFLD 有遗传型与代谢型两种表型,前者患肝细胞癌的风险更高,后者更多伴有 IR 并有更高的 2 型糖尿病患病风险^[7],且后者更多与 IR 和降低的代谢活性有关。有研究表明,IR 可能先于代谢型 MAFLD 发生,患者代谢活性的降低可能是防止游离脂肪酸过多输送至肝脏的一种保护机制^[8]。

1.3 脂肪酸和脂肪因子 当机体摄入过多的高脂饮食或 IR 时,过量的脂肪酸(fatty acids, FAs)就会产生, Lee 等^[9]在 1994 年提出,过量的 FAs 会损伤胰岛 β 细胞,甚至致其凋亡。研究证实,在含有过量的 FAs 培养基中培养 HepG2 细胞造成溶酶体通透性的增加会促进肿瘤坏死因子- α 的合成^[9],诱导肝细胞死亡,激活 HSC 以及促进肝内炎性细胞聚集和细胞因子生成。游离 FAs 如软脂酸、胆固醇、溶血磷脂酰胆碱和神经酰胺等通过激活信号级联、内质网应激、线粒体功能的改变和氧化应激等来改变细胞行为^[10]。瘦素、脂联素等脂肪因子由脂肪组织分泌产生^[11]。瘦素具有促纤维化的作用,脂联素激活 NF- κ B 通路产生抗炎因子和抑制促炎因子,以达到抗炎的作用,同时激活单磷酸腺苷活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)通路对抗纤维化和氧化来保护肝功能^[12]。研究显示,脂肪因子失衡时,脂联素的低表达和瘦素的高表达会激活肝脂肪变性、肝脏的炎症反应过程和肝纤维化过程^[13]。

1.4 炎症反应与 MAFLD 慢性、持续性的炎症反应是 MAFLD 发展过程中的关键环节。IR、多余 FAs、脂肪组织功能障碍以及肠道来源的内毒素等激活促炎细胞因子的产生和释放,如白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α 等,损伤肝组织,最终进展为晚期肝纤维化和肝硬化。JNK-AP-1 和 IKK-NF- κ B 是 MAFLD 炎症反应发生的两条重要信号通路,JNK 是丝裂原活

化蛋白激酶的成员,可以激活凋亡的发生,与 NASH 的进展息息相关^[13]。炎症小体由来自病原微生物或被损伤细胞释放的半胱天蛋白酶和分子组成,是一种胞质多蛋白复合物,炎症小体可激活过量 FAs、氧化应激和其他促炎代谢产物,产生 IL-1 β ,诱导抑制过氧化物酶体增殖物激活受体- α ,促进肝脏脂质的沉积与炎症发生。炎性小体也可直接作用于 HSC,促进肝纤维化^[14]。以 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 为信号通路的 NLRP3 炎性小体可刺激大量致炎因子生成与释放,诱导细胞焦亡,从而加速纤维化的发展^[15]。

1.5 遗传多态性和表观遗传学 遗传多态性与表观遗传学是从基因学的角度论述发病过程^[16]。全基因组关联研究已经确定了 patatin 样磷脂酶结构域蛋白 3(patatin-like phospholipase domain containing protein 3, PNPLA3)单核苷酸多态性在 MAFLD 的发生和发展中的作用。PNPLA3 基因编码一种称为脂肪营养素的蛋白质,这种蛋白质与参与脂质代谢过程的酶有显著的同源性,并可对甘油三酯发挥脂解活性^[17-18]。有学者 2008 年首次证实 PNPLA3 基因 I148M 多态性与 MAFLD 中肝脏脂肪含量升高密切相关,rs738409 变异对脂肪肝发病和更严重肝损害进展的风险影响是目前报道的最常见变异,证明归因于该多态性的总变异比例为 5.3%^[19]。研究者观察到斑马鱼小肠中的 TM6SF2 缺乏会降低脂质清除,促进内质网应激^[20]。TM6SF2 KO 小鼠发生肝脏脂肪变性,这是由极低密度脂蛋白滞留引起的循环胆固醇降低^[21]。

2 肠道真菌群与 MAFLD

2.1 肠道真菌群 哺乳动物的胃肠道是一个复杂的生态系统,由无数与宿主处于稳态的微生物群组成^[22]。细菌、真菌、古菌和病毒等微生物形成了肠道微生态。它大约包含 100 万亿个微生物,是人体基因组的 150 倍之多。相比于细菌占比,肠道真菌群落总数占比仅为 0.03% ~ 2%^[23]。2017 年一项人类微生物组项目研究发现,健康人群肠道最常见的真菌种类为酵母菌、马拉色菌和念珠菌^[24]。在一项 MAFLD 受试者的横断面研究中,念珠菌、毛霉、青霉菌、未知的多孢菌属、肌质巴氏菌和阿根廷假丝酵母的丰度与 NASH 有关,而未知的酵母菌属和马拉色菌属与非酒精性脂肪肝有关^[25]。临床研究实验发现,枝孢属不仅在 MAFLD 患者肠道中的丰度增加,并且在 NASH 和显著纤维化时也显著增加^[26]。从这些研究调查来看,现有的真菌数据库与细菌数据库相比,序列总数较少,分类信息准确性也不够,管理也不够完善,并且真菌的多态性导致不同的研究将相同的 ITS 序列可能鉴定为两

种不同的真菌,增加了研究误差。因此,丰富真菌数据库、完善信息以及研究更精准的真菌鉴定方法是未来微生物研究的重点方向。

2.2 肠道真菌与细菌的相互作用 在自然界和临床环境中存在大量的细菌-真菌相互作用。近年来,有许多关于肠道微生物群的研究结果表明,肠道细菌成分或细菌衍生的代谢物(如三甲胺、次生胆囊酸、短链脂肪酸和丙酸咪唑)从肠道转位到肝脏^[27]。这些分子影响全身炎症、能量稳态和胆汁酸代谢,促进肝脏疾病的发展。Kapitan 等^[28]发现肠道内真菌和细菌丰度呈负相关,细菌微生物群的破坏是真菌过度生长的先决条件。细菌和真菌在医学上的重要相互作用往往取决于环境、病原体和宿主等因素。目前肠道真菌与细菌之间相互作用机制还需要进一步研究,可以将其作为 MAFLD 发病机制的一个新的研究方向。研究发现在注射致命剂量的白色念珠菌之前,给小鼠注射亚致死剂量的大肠杆菌可以观察到其对宿主的杀灭作用减弱,表明大肠杆菌能够随着时间的推移降低白色念珠菌的生存能力可能由大肠杆菌内毒素介导^[29]。有研究发现大肠杆菌 MG1655 菌株在耗镁条件下的体外共培养过程中分泌一种杀真菌分子,可以杀死白色念珠菌^[30]。另一项体外研究观察到,在白色念珠菌存在的情况下,促进大肠杆菌 K12 的生长和增殖。这种效应依赖于两种微生物的铁获取机制。真菌基因 SEF1 或 SFU1(参与铁吸收的转录因子)的缺失,或细菌铁转运蛋白 FepD 或 FebG 的缺失会破坏生长促进作用^[31]。总而言之,一种真菌类铁载体分子可能支持大肠杆菌吸收环境中的铁,尽管机制尚不清楚,但在某些微量元素受铁限制的情况下,它可能在肠道中具有潜在的重要作用。

2.3 肠道真菌的作用机制 1998 年,Marshall^[32]提出“肠-肝轴”学说,是指肝脏和肠道之间的解剖生理关系,两个器官之间通过体循环和外部相互连接,并且战略性地组织成一线和二线免疫调节监视系统。在肠道相关淋巴组织中,免疫细胞对肠道真菌、代谢物和毒素提供防御或耐受。在稳态条件下,这种淋巴组织介导的免疫调节主要局限于肠道组织。当稳态被破坏后来自肠道内共生真菌、摄入真菌或真菌衍生的代谢物的潜在抗原穿过胃肠道屏障,通过门静脉转移到肝脏并影响其功能。肝脏内的免疫细胞对肠道真菌启动免疫反应,以维持体内平衡^[33]。肠道屏障完整性的失调使得真菌产物转移到肝脏。肝脏含有丰富的髓系和淋巴系免疫细胞,包括库普弗细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 细胞和 B 细

胞,当这些细胞暴露于循环的真菌抗原和真菌衍生的代谢物中时,它们会引起炎性细胞因子和趋化因子的产生,其中一些会损害肝脏^[34]。骨髓免疫细胞,如树突状细胞、巨噬细胞和自然杀伤 T 细胞,是最早发现肠道菌群变化并通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)对潜在入侵者发起防御的细胞^[35]。PRRs 主要有 4 种类型:Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、C 型凝集素样受体(C-type lectin receptors, CLRs)、核苷酸结合和寡聚结构域样受体(nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors, NLRs)和半乳糖凝集素家族蛋白(galectin-3)。在先天免疫系统细胞上激活 PRRs 可诱导清除病原体的炎症反应,CLR 是介导真菌病原体识别的主要 PRRs,CLR 主要激活 SYK-CARD9、SYK-PLCG2 或 RAF1 通路^[36]。研究发现,CLR 家族中 CLR 或 CLEC7A 可以识别真菌 β -葡聚糖,并持续激活细胞炎症小体途径。TLR 通过髓样分化因子或 TRIF 激活信号。真菌细胞壁多糖 β -葡聚糖可通过 CLEC7A 信号通路诱导肝脏炎症,导致 IL-1 β 的分泌和肝细胞的损伤。在整个 PRRs 信号级联中 Th1 细胞介导的反应涉及细胞因子干扰素- γ 的产生,Th17 细胞介导的反应通过产生 IL-17 和 IL-22 来抵御真菌^[37]。研究发现 MAFLD 和晚期肝纤维化患者对白色念珠菌的免疫反应增强,白色念珠菌、马拉色菌和烟曲霉已被确定为 Th17 细胞的激活剂,白色念珠菌诱导人产生强烈的抗原特异性 Th17 细胞介导反应^[38]。白色念珠菌增生与肝脏疾病有关,酒精性脂肪性肝炎、病毒性肝炎以及肝纤维化患者 IL-17 细胞显著增加。IL-17 受体在几乎所有类型的肝细胞上都有表达,因此抗真菌免疫反应可能会导致肝损伤,具体的机制还需要进一步研究。在肝硬化患者中真菌感染(如侵袭性念珠菌病和侵袭性曲霉病)是常见的,并常常引发急性-慢性肝衰竭^[39]。所以对肝硬化、肝移植受者和 MAFLD 患者及早诊断真菌感染可降低病死率。

2.4 肠道真菌群的临床应用 研究表明,当小鼠移植了 NASH 患者的粪便微生物群,抗真菌药物两性霉素 B 降低了西餐诱导的 NASH 小鼠的脂肪性肝炎和肝纤维化^[40]。长期乙醇饮食为主的小鼠接受两性霉素 B 不会出现肠道真菌过度生长,肝损伤和肝脂肪变性的程度也会降低^[41]。相比于其他真菌属,布拉氏酵母菌研究应用比较广泛。Everard 等^[42]研究发现经过布拉氏酵母菌处理后的小鼠拟杆菌门的比例增加,变形菌门和厚壁菌门等与小鼠肥胖和 2 型糖尿病有关的菌属数量减少。布拉氏酵母菌可减少 2 型

糖尿病模型的肥胖小鼠的肝脏脂肪变性和肝脏炎症,并减少巨噬细胞的浸润。Zhu 等^[43]研究发现普雷沃菌在人类肥胖和 NASH 患者中增加,经过布拉氏酵母菌处理的小鼠中普雷沃菌数量减少,并且普雷沃菌与脂肪组织重量呈正相关,从而表明这些细菌与脂肪量之间存在联系。四氯化碳诱导肝硬化的大鼠服用布拉氏酵母菌(真菌益生元),其天冬氨酸和丙氨酸转氨酶以及丙二醛的血清水平均降低,肝脏中 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 、 α 平滑肌肌动蛋白和转化生长因子 β 的表达水平也降低,表明肝脏损伤减少^[44]。口服普鲁兰支原体衍生的 β -葡聚糖可防止高脂饮食小鼠发生脂肪肝^[45]。肠道真菌群在个体内与个体间的差异具有显著意义($P < 0.05$)。目前真菌研究主要集中在由真菌物种引起的机会性疾病上,这使得真菌作为微生物群的一部分,其作用仍需进一步探索。

3 结语

MAFLD 的发病机制至今尚未完全明确,因其发病涉及器官较多,病因较复杂,其治疗也未得到令人满意的效果。“肠-肝轴”学说的提出为 MAFLD 的研究提供了新的理论依据和治疗靶点。真菌群落研究发展迅速,但许多问题目前仍未解决,由于肠道微生态中肠道真菌群的丰度低于肠道细菌群,其对 MAFLD 发生发展的作用机制以及两种菌群之间的作用机制有待进一步研究,是否可以利用微生物相互拮抗的机制作为 MAFLD 治疗的全新靶点需要更多的实验研究验证。

参考文献

- [1] Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD' [J]. *Liver Int*, 2020,40(6):1254-1261.
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016,64(1):73-84.
- [3] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? [J]. *Gastroenterology*, 1998,114(4):842-845.
- [4] Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Int J Mol Sci*, 2013,14(10):20704-20728.
- [5] 倪燕君,刘厚钰. 非酒精性脂肪肝诊治进展[J]. *中国临床医学*, 2004,11(6):942-944.
- [6] 池肇春. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状[J]. *世界华人消化杂志*, 2017,25(8):670-683.
- [7] 刘勤,牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”:发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示[J]. *世界华人消化杂志*, 2019,27(19):1171-1178.
- [8] Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017,131(22):2701-2704.
- [9] Lee Y, Hirose H, Ohneda M, et al. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994,91(23):10878-10882.
- [10] Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway[J]. *Hepatology*, 2004,40(1):185-194.
- [11] Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis[J]. *J Hepatol*, 2018,68(2):280-295.
- [12] Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy[J]. *Mediators Inflamm*, 2009,2009:831670.
- [13] Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance[J]. *Gastroenterology*, 2006,131(3):934-945.
- [14] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016,65(8):1038-1048.
- [15] Watanabe A, Sohail MA, Gomes DA, et al. Inflammasome-mediated regulation of hepatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009,296(6):G1248-G1257.
- [16] 龙丹,韦维. NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路在肝纤维化中的作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022,40(1):75-79.
- [17] Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact[J]. *J Hepatol*, 2018,68(2):268-279.
- [18] 王君,李晖,舒娟,等. PNPLA3 基因 rs139051 C>T 多态性与非酒精性脂肪性肝病临床进展的关系[J]. *临床消化病杂志*, 2020,32(4):259-263.
- [19] Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, et al. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity[J]. *J Lipid Res*, 2009,50(10):2111-2116.
- [20] O'Hare EA, Yang R, Yerges-Armstrong LM, et al. TM6SF2 rs58542926 impacts lipid processing in liver and small intestine[J]. *Hepatology*, 2017,65(5):1526-1542.
- [21] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Genet*, 2014,46(4):352-326.
- [22] 王中英,常丽纳. 肠道菌群代谢产物与胰岛素抵抗相关衰老疾病的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(1):86-90.
- [23] Huffnagle GB, Noverr MC. The emerging world of the fungal microbiome[J]. *Trends Microbiol*, 2013,21(7):334-341.
- [24] Nash AK, Auchtung TA, Wong MC, et al. The gut mycobiome of the human microbiome project healthy cohort[J]. *Microbiome*, 2017,5(1):153.
- [25] Demir M, Lang S, Hartmann P, et al. The fecal mycobiome in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2022,76(4):788-799.
- [26] 尤宁宁. 基于 ITS 高通量测序的非酒精性脂肪性肝病患者肠道真菌菌群特征研究[D]. 杭州:杭州师范大学,2020.
- [27] Jiang L, Schnabl B. Gut microbiota in liver disease: what do we know and what do we not know? [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2020,35(4):261-274.
- [28] Kapitan M, Niemiec MJ, Steimle A, et al. Fungi as part of the micro-

biota and interactions with intestinal bacteria[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2019,422:265 – 301.

[29] Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial-fungal interactions[J]. Nat Rev Microbiol, 2010,8(5):340 – 349.

[30] Cabral DJ, Penumatchu S, Norris C, et al. Microbial competition between Escherichia coli and Candida albicans reveals a soluble fungicidal factor[J]. Microb Cell, 2018,5(5):249 – 255.

[31] Chen C, Pande K, French SD, et al. An iron homeostasis regulatory circuit with reciprocal roles in Candida albicans commensalism and pathogenesis[J]. Cell Host Microbe, 2011,10(2):118 – 135.

[32] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998,76(5):479 – 484.

[33] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. J Hepatol, 2020,72(3):558 – 577.

[34] You N, Xu J, Wang L, et al. Fecal fungi dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Obesity(Silver Spring), 2021,29(2):350 – 358.

[35] Yang AM, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease[J]. J Clin Invest, 2017,127(7):2829 – 2841.

[36] Casadevall A. Immunity to invasive fungal diseases[J]. Annu Rev Immunol, 2022,40:121 – 141.

[37] Zeng S, Schnabl B. Roles for the mycobiome in liver disease[J]. Liver Int, 2022,42(4):729 – 741.

[38] Scheffold A, Bacher P, LeibundGut-Landmann S. T cell immunity to commensal fungi[J]. Curr Opin Microbiol, 2020,58:116 – 123.

[39] Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells

in liver diseases[J]. Clin Dev Immunol, 2011,2011:345803.

[40] Fernández J, Piano S, Bartoletti M, et al. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: the MDRO challenge[J]. J Hepatol, 2021,75(Suppl 1):S101 – S117.

[41] Yang AM, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease[J]. J Clin Invest, 2017,127(7):2829 – 2841.

[42] Everard A, Matamoros S, Geurts L, et al. Saccharomyces boulardii administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice[J]. mBio, 2014,5(3):e01011 – e010114.

[43] Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis(NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH[J]. Hepatology, 2013,57(2):601 – 609.

[44] Li M, Zhu L, Xie A, et al. Oral administration of Saccharomyces boulardii ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats via reducing intestinal permeability and modulating gut microbial composition[J]. Inflammation, 2015,38(1):170 – 179.

[45] Muramatsu D, Okabe M, Takaoka A, et al. Aureobasidium pullulans produced β -glucan is effective to enhance Kurosengoku soybean extract induced thrombospondin-1 expression[J]. Sci Rep, 2017,7(1):2831.

[收稿日期 2022 - 02 - 24][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式
谢娇娇,王 莉,何燕芳,等.代谢相关脂肪性肝病的发病机制及其与肠道真菌群关系的研究进展[J].中国临床新医学,2022,15(8):765 – 769.

新进展综述

间充质干细胞外泌体作用及机制的研究进展

余 静(综述), 许 力(审校)

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(编号:KJ2019A1105)

作者单位:232001 淮南,安徽理工大学医学院(余 静);230041 合肥,安徽省第二人民医院血液科(许 力)
作者简介:余 静,在读硕士研究生,研究方向:血液学检验。E-mail:563552549@qq.com
通信作者:许 力,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:造血干细胞移植。E-mail:xuli943119@163.com

[摘要] 间充质干细胞(MSCs)具有多向分化和旁分泌生物活性因子的功能,从而在免疫调节、抗炎、血管生成和抗凋亡等方面发挥作用,广泛应用于临床的细胞治疗中。MSCs 来源的外泌体既可携带 MSCs 的遗传信息,又比 MSCs 更易于储存和维持 MSCs 的功能,有利于多种组织损伤后的修复与再生。该文就 MSCs 及其外泌体生物学特性及功能、MSCs 外泌体在不同疾病中的作用及机制作一综述。

[关键词] 间充质干细胞; 外泌体; 机制

[中图分类号] R 329.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 – 3806(2022)08 – 0769 – 04
doi:10.3969/j.issn.1674 – 3806.2022.08.22