

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.014

非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群变化与血清炎症因子及肝纤维化的关系*

答 颖¹, 杨雪梅², 陈 锦¹, 胥菁雯³, 王玉栋⁴

1. 四川省广元市第一人民医院检验科, 四川广元 628000; 2. 四川省广元市中医医院检验科, 四川广元 628000; 3. 四川省广元市第一人民医院感染科, 四川广元 628000; 4. 成都医学院第一附属医院检验科, 四川成都 610000

摘要:目的 探讨非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者肠道菌群变化与血清炎症因子及肝纤维化的关系。方法 选取 2022 年 5 月至 2025 年 5 月四川省广元市第一人民医院收治的 127 例 NASH 患者作为观察组, 另选取同期在四川省广元市第一人民医院体检的 127 例健康体检者作为对照组。观察组均进行肝组织活检术, 并根据纤维化情况将患者分为肝纤维化组和非肝纤维化组。采用 Pearson 相关分析 NASH 患者肠道菌群与血清炎症因子的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 NASH 患者发生肝纤维化的影响因素。结果 观察组患者双歧杆菌、乳杆菌数量均低于对照组, 肠杆菌、肠球菌数量及 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, NASH 患者双歧杆菌、乳杆菌数量与 CRP、IL-6 水平呈负相关($P < 0.05$), 肠杆菌、肠球菌数量与 CRP、IL-6 水平呈正相关($P < 0.05$)。肝纤维化组的双歧杆菌、乳杆菌数量均低于非肝纤维化组, 肠杆菌、肠球菌数量及 CRP、IL-6 水平高于非肝纤维化组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 肠杆菌、肠球菌数量增加及 CRP、IL-6 水平升高均是 NASH 患者发生肝纤维化的危险因素($P < 0.05$)。结论 NASH 患者肠道菌群变化与血清炎症因子水平变化密切相关, 肠杆菌、肠球菌数量增加与血清 CRP、IL-6 水平升高是 NASH 患者发生肝纤维化的危险因素。

关键词: 肠道菌群; 非酒精性脂肪性肝炎; 炎症因子; 肝纤维化

中图法分类号: R575.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)15-2103-06

Relationship between changes in intestinal flora and serum inflammatory factors and liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis*

Zan Ying¹, Yang Xuemei², Chen Jin¹, Xu Jingwen³, Wang Yuli⁴

1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Guangyuan City, Guangyuan, Sichuan 628000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Guangyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangyuan, Sichuan 628000, China; 3. Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Guangyuan City, Guangyuan, Sichuan 628000, China; 4. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between intestinal flora changes and serum inflammatory factors and liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** A total of 127 patients with NASH admitted to the First People's Hospital of Guangyuan City from May 2022 to May 2025 were selected as the observation group, and 127 healthy people who underwent physical examination in the First People's Hospital of Guangyuan City during the same period were selected as the control group. The observation group all underwent liver biopsy, and the patients were divided into liver fibrosis group and non-liver fibrosis group according to the fibrosis. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between intestinal flora and serum inflammatory factors in NASH patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of liver fibrosis in patients with NASH. **Results** The number of

* 基金项目: 四川省科技计划项目(2024YPPK0139)。

作者简介: 答颖, 女, 主管技师, 主要从事微生物检验方向的研究。

引用格式: 答颖, 杨雪梅, 陈锦, 等. 非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群变化与血清炎症因子及肝纤维化的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15): 2103-2108.

Bifidobacterium and Lactobacillus in the observation group were lower than those in the control group, the number of Enterobacter and Enterococcus, and the levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the numbers of Bifidobacterium and Lactobacillus were negatively correlated with the levels of CRP and IL-6 in patients with NASH ($P < 0.05$), and the numbers of Enterobacter and Enterococcus were positively correlated with the levels of CRP and IL-6 ($P < 0.05$). The number of Bifidobacterium and Lactobacillus in the liver fibrosis group was lower than that in the non-liver fibrosis group, and the number of Enterobacter and Enterococcus and the levels of CRP and IL-6 were higher than those in the non-liver fibrosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase in the number of Enterobacteriaceae and Enterococcus and the increase in CRP and IL-6 levels were risk factors for liver fibrosis in patients with NASH ($P < 0.05$).

Conclusion The changes of intestinal flora in patients with NASH are closely related to the changes of serum inflammatory factors. The increased number of Enterobacteriaceae and Enterococcus and the increased serum CRP and IL-6 levels are the risk factors for liver fibrosis in patients with NASH.

Key words: intestinal flora; non-alcoholic steatohepatitis; inflammatory factor; liver fibrosis

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是全球高发的慢性肝病, 其疾病谱系涵盖单纯性肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 等, 病情持续进展可诱发肝纤维化、肝硬化, 严重时还会恶化为肝癌^[1-2]。作为 NAFLD 的进展性疾病, NASH 以肝脂肪变性、气球样变性、炎症细胞浸润及不同程度的纤维组织增生为主要病理特征, 是影响患者疾病预后的核心病理阶段^[3-4]。目前, NASH 的临床诊断仍高度依赖肝活检, 而无创性生物标志物的灵敏性和特异性有限, 亟须探索新的早期预警指标和干预靶点。NASH 的发病机制涉及多种代谢紊乱和炎症反应, 其中胰岛素抵抗、氧化应激和脂毒性被认为是关键的致病因素^[5-6]。近年来, 肠道菌群失调在 NASH 发生、发展中的作用受到关注。肠道是人体最大的细菌存储器官, 其黏膜屏障由生物屏障、机械屏障等构成, 这些屏障协同作用以维持肠道内环境的稳态^[7]。相关研究表明, 肠道生物屏障的破坏情况, 特别是肠道菌群所发生的异常改变, 能够对机体代谢紊乱产生影响, 且可能在 NASH 的发病进程中发挥作用^[8-9]。另有研究表明, 肠道菌群失调可导致促炎菌丰度增加, 拟杆菌等有益菌丰度减少, 从而导致胆汁酸代谢紊乱、短链脂肪酸合成不足及肠道通透性增强, 进而激活肝脏炎症通路^[10]。宋晓伟等^[11]的研究表明, 通过调节慢性乙型肝炎患者的肠道菌群结构, 能够减轻机体的炎症反应, 改善患者的肝功能指标, 并抑制肝纤维化的进展。尽管当前相关研究已对肠道菌群与炎症因子的相互作用、炎症因子与肝纤维化的关联展开探讨, 但多数研究仍局限于两两关系的分析。在同一研究队列中, 将肠道菌群结构、血清炎症因子水平与肝纤维化程度进行整合, 深入剖析三者之间调控机制的研究仍较为匮乏。因此, 本研究分析了 NASH 患者肠道菌群的变化, 探讨其与血清炎症因子的相关性, 并进一步分析这种关联对

肝纤维化的影响, 以期为 NASH 的发病机制提供新的视角, 并为临床诊断和治疗提供潜在的微生物标志物和干预方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2025 年 5 月四川省广元市第一人民医院收治的 127 例 NASH 患者作为观察组。纳入标准: (1) 符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)》^[12] 中 NASH 的诊断标准; (2) 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: (1) 由酒精性、药物性及病毒性所致的肝损害; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 合并严重肝、肾功能不全; (4) 妊娠期或哺乳期女性; (5) 近 1 个月内有感染性疾病史。另选取同期在四川省广元市第一人民医院体检的 127 例健康体检者作为对照组。本研究经四川省广元市第一人民医院医学伦理委员会审核批准 (GYYLW2021111502), 且所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 肠道菌群检测 于患者入院后 24 h 内及体检者体检当天清晨排便后收集新鲜粪便标本 1.5 g。将采集到的标本置于无菌便盒内, 并在 30 min 内完成送检流程。检测指标选用每克粪便湿重对应的菌落形成单位对数值 ($\log$ CFU/g), 针对肠道内双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌及肠球菌进行活菌数量检测。

1.2.2 血清炎症指标检测 于患者入院后 24 h 内及体检者体检当天清晨采集 5 mL 外周空腹静脉血, 以 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径为 11.5 cm), 取上层清液。采用乳胶增强免疫散射比浊法检测血清 C-反应蛋白 (CRP) 水平, 以电化学发光法检测血清白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 试剂盒分别购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司、深圳普门科技有限公司, 货号分别为 105-019036-00、03-R05A390-00030。

1.2.3 肝纤维化的诊断及分组 对 NASH 患者进

行活检术以明确有无肝纤维化,肝活检结果参照 Metavir 分期标准^[13]划分为 5 个等级:S0 期为无肝纤维化表现;S1 期可见汇管区纤维化范围扩大,伴局限于窦周或小叶内的纤维化;S2 期为可见管区周围纤维化,纤维间隔已形成且小叶结构保持完整;S3 期为存在纤维间隔,且小叶结构出现紊乱,但尚未进展至肝硬化;S4 期为早期肝硬化。S0 期患者确诊为无肝纤维化,S1~S4 期患者均确诊为存在肝纤维化。根据患者是否存在肝纤维化,将其分为肝纤维化组和非肝纤维化组。

1.2.4 基线资料收集 收集所有研究对象的基线资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)、血脂指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)]、肝功能指标[天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)]。

表 1 观察组和对照组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	基础疾病		
		男	女			高血压	糖尿病	冠心病
对照组	127	74(58.27)	53(41.73)	51.97±4.03	23.11±2.16	20(15.75)	15(11.81)	14(11.02)
观察组	127	80(62.99)	47(37.01)	51.86±4.15	23.39±2.20	26(20.47)	22(17.32)	20(15.75)
χ^2/t		0.594		0.214	-1.023	0.956	1.550	1.222
P		0.441		0.830	0.307	0.328	0.213	0.269

表 2 观察组与对照组肠道菌群及炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	双歧杆菌 (log CFU/g)	乳杆菌 (log CFU/g)	肠杆菌 (log CFU/g)	肠球菌 (log CFU/g)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)
对照组	127	9.57±1.03	9.93±1.06	8.69±1.07	7.39±0.30	1.36±0.41	5.59±1.94
观察组	127	8.70±0.76	9.11±0.74	9.97±0.25	7.93±0.22	7.64±2.29	10.67±3.14
t		7.659	7.148	-13.128	-16.358	-30.421	-15.511
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NASH 患者肠道菌群与血清炎症因子水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,NASH 患者双歧杆菌、乳杆菌数量与 CRP、IL-6 水平呈负相关($P<0.05$),肠杆菌、肠球菌数量与 CRP、IL-6 水平呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 肝纤维化组与非肝纤维化组临床资料比较 肝纤维化组有 44 例患者,非肝纤维化组有 83 例患者。肝纤维化组的双歧杆菌、乳杆菌数量均低于非肝纤维化组,肠杆菌、肠球菌数量及 CRP、IL-6 水平均高于非肝纤维化组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 NASH 患者发生肝纤维化的影响因素 以 NASH 患者是否发生肝纤维化为因变量(是=1,否=0),将表 4 中差异有统计学意

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 NASH 患者肠道菌群与血清炎症因子的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 NASH 患者发生肝纤维化的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和对照组基线资料比较 观察组和对照组性别、年龄、BMI 及基础疾病情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 观察组与对照组肠道菌群及炎症因子水平比较 观察组双歧杆菌、乳杆菌数量均低于对照组,肠杆菌、肠球菌数量及 CRP、IL-6 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

义的指标(双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌、肠球菌、CRP、IL-6)为自变量(均原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,肠杆菌、肠球菌数量增加及 CRP、IL-6 水平升高均是 NASH 患者发生肝纤维化的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 3 NASH 患者肠道菌群与血清炎症因子水平的相关性

项目	CRP		IL-6	
	r	P	r	P
双歧杆菌	-0.521	<0.001	-0.384	<0.001
乳杆菌	-0.461	<0.001	-0.452	<0.001
肠杆菌	0.465	<0.001	0.500	<0.001
肠球菌	0.437	<0.001	0.233	0.008

表 4 肝纤维化组与非肝纤维化组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	基础疾病		
		男	女			高血压	糖尿病	冠心病
非肝纤维化组	83	49(59.04)	34(40.96)	51.65±4.13	23.37±2.17	16(19.28)	11(13.25)	12(14.46)
肝纤维化组	44	31(70.45)	13(29.55)	52.26±4.18	23.43±2.26	10(22.73)	11(25.00)	8(18.18)
χ^2/t		1.608		−0.789	−0.146	0.21	2.771	0.301
<i>P</i>		0.205		0.432	0.884	0.647	0.096	0.584

组别	<i>n</i>	TG	TC	HDL-C	LDL-C	AST	ALT
		(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(U/L)	(U/L)
非肝纤维化组	83	2.16±0.50	5.87±0.33	1.03±0.17	3.37±0.23	29.51±5.83	40.82±5.92
肝纤维化组	44	2.28±0.61	5.94±0.38	0.98±0.19	3.49±0.28	31.49±5.92	42.71±6.06
χ^2/t		−1.191	−1.079	1.514	−1.801	−1.812	−1.701
<i>P</i>		0.236	0.283	0.133	0.074	0.072	0.091

组别	<i>n</i>	双歧杆菌	乳杆菌	肠杆菌	肠球菌	CRP	IL-6
		(log CFU/g)	(log CFU/g)	(log CFU/g)	(log CFU/g)	(mg/L)	(pg/mL)
非肝纤维化组	83	8.83±0.96	9.24±0.91	9.89±0.30	7.87±0.27	6.89±1.96	9.72±2.82
肝纤维化组	44	8.46±0.39	8.87±0.42	10.13±0.16	8.04±0.13	9.05±2.91	12.46±3.74
χ^2/t		2.227	2.553	−4.941	−3.936	−4.969	−4.640
<i>P</i>		0.016	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析 NASH 患者发生肝纤维化的影响因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
双歧杆菌	−0.079	0.045	3.082	0.097	0.924	0.846~1.009
乳杆菌	−0.086	0.048	3.210	0.089	0.918	0.835~1.008
肠杆菌	0.096	0.040	5.760	<0.001	1.101	1.018~1.191
肠球菌	0.091	0.039	5.444	0.004	1.095	1.015~1.182
CRP	0.082	0.036	5.188	0.007	1.085	1.012~1.165
IL-6	0.075	0.034	4.866	0.011	1.078	1.008~1.152
常数项	−2.169	1.347	2.593	0.162	—	—

注：—表示无数据。

3 讨 论

随着肥胖与代谢综合征的患病比例持续上升，NASH 已成为慢性肝病的主要病因之一，并与肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌等肝病风险显著相关^[14-15]。当前 NASH 治疗缺乏特效药物，减重等生活方式干预虽可改善部分患者病情，但长期干预效果往往不尽理想。已有研究证实，肠道有益菌群可促进肠道相关蛋白的表达，增强肠黏膜屏障的完整性，进而减轻肝脏损伤及脂肪异常沉积，最终降低 NAFLD 的发病率^[16]。另有多项研究表明，肠道菌群失衡状态与多种代谢相关脂肪性肝病患者体内的炎症因子水平密切相关^[17-18]。彭聪高^[19]的研究结果显示，益生菌制剂干预能够调节肠道菌群结构，对延缓慢性肝病患者的肝纤维化进程具有积极作用。基于上述研究背景，笔者

推测肠道菌群可作为潜在调控靶点，其可能通过影响 NASH 患者的血清炎症因子水平及肝纤维化程度，为疾病的早期诊断与精准治疗提供新思路。故本文通过分析 NASH 患者肠道菌群特征、血清炎症因子与肝纤维化的关系，有望揭示 NASH 患者肠道菌群-炎症反应-肝纤维化网络在疾病进展中的作用，为靶向肠道菌群的精准治疗提供理论依据。

本研究结果显示，观察组患者双歧杆菌、乳杆菌数量均低于对照组，而肠杆菌、肠球菌数量及 CRP、IL-6 水平均高于对照组。分析其原因，NASH 患者普遍存在胰岛素抵抗与脂质代谢紊乱，肝脏脂肪过度沉积会通过肠-肝轴释放过量胆汁酸、内毒素，直接抑制双歧杆菌、乳杆菌的增殖；同时，患者常伴随高糖高脂、膳食纤维不足等饮食结构的失衡，而双歧杆菌、乳杆菌依赖膳食纤维发酵产生短链脂肪酸作为能量来源，膳食纤维缺乏则导致其数量下降^[20]。而 Jiang 等^[21]研究报道，乳杆菌属在 NAFLD 患者和高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠中呈现增加趋势，这种差异可能是人群饮食结构或疾病阶段不同所致；这提示在不同亚型 NAFLD 中，菌群变化模式可能存在动态演变，未来需进行分层分析。另一方面，NASH 引发的肠道黏膜炎症会破坏肠道屏障完整性，肠道内氧化应激水平升高，可抑制双歧杆菌、乳杆菌等益生菌的生存^[22]。双歧杆菌、乳杆菌等有益菌的减少会削弱肠道菌群的竞争抑制效应，使肠杆菌、肠球菌等获得竞争优势，从而大量增殖，且 NASH 患者肝脏代谢紊乱引发的肠

道微环境改变,更适合肠杆菌、肠球菌等兼性厌氧菌生长^[23-24]。此外,NASH 患者肝脏脂肪变性本身会引发肝细胞应激损伤,释放损伤相关分子,与脂多糖(LPS)协同激活炎症信号通路,导致血清 CRP、IL-6 等促炎性细胞因子水平升高^[25-26]。本研究还发现,NASH 患者肠道菌群中双歧杆菌、乳杆菌数量与 CRP、IL-6 水平呈负相关,肠杆菌、肠球菌数量与 CRP、IL-6 水平呈正相关。探究其机制,双歧杆菌和乳杆菌具备促进肠上皮细胞分泌黏蛋白的作用,能够强化肠道黏膜的物理屏障效能,进而有效阻挡各类致病菌侵入循环系统;当这类有益菌群数量减少时,肠道通透性会相应增加,使得致病菌产生的内毒素更易渗透至肠道组织及肝脏部位,进而激活炎症信号通路,最终引发 CRP、IL-6 等促炎性细胞因子的大量合成与释放^[27]。另一方面,双歧杆菌与乳杆菌可对膳食纤维进行发酵分解,生成丰富的短链脂肪酸。该物质不仅能为肠上皮细胞提供能量支持,进一步稳固肠道屏障功能,还可推动调节性 T 细胞的分化进程,抑制机体过度的炎症应答,从而降低 CRP、IL-6 等炎症因子水平^[28]。肠杆菌作为肠道内 LPS 的主要产生菌,其过度增殖会导致肠道内 LPS 含量显著上升;加之菌群失衡状态下肠道屏障常出现损伤,大量 LPS 易发生移位进入血液,进一步加剧炎症反应,最终导致 CRP 与 IL-6 水平升高^[29]。此外,肠球菌等机会致病菌可以直接激活肠道黏膜的免疫系统,诱导局部产生促炎因子。同时,这类致病菌的代谢产物能够通过门静脉循环抵达肝脏,激活肝内的免疫细胞,促进炎症反应,进而导致 CRP 和 IL-6 水平升高。

本研究结果显示,与非肝纤维化组相比,肝纤维化组的肠杆菌、肠球菌数量及 CRP、IL-6 水平均升高;同时,经多因素 Logistic 回归结果显示,肠杆菌、肠球菌数量增加及 CRP、IL-6 水平升高均为 NASH 患者发生肝纤维化的危险因素。Loomba 等^[30]研究了粪菌移植在 NASH 治疗中的作用,发现 NASH 患者的肠道菌群中丁酸盐产生菌显著减少,而致病菌富集,且与肝脏炎症活动度正相关,与本研究的发现具有一致性。分析其原因,肠杆菌、肠球菌可分泌 LPS 等内毒素,同时,肠道屏障功能因有益菌减少而受损,导致肠道通透性增加,大量 LPS 经由门静脉进入肝脏组织,会进一步激活核因子- κ B 等炎症信号通路,进而诱导 CRP、IL-6 等促炎性细胞因子大量合成与释放,直接加重肝脏损伤;另一方面,持续高水平的 CRP 和 IL-6 还可对肝星状细胞产生激活作用,推动肝星状细胞向具备胶原合成能力的肌成纤维细胞表型发生转化^[31]。本研究结果还显示,与非肝纤维化组相比,肝纤维化组的双歧杆菌、乳杆菌数量减少。肝纤维化阶

段肝脏代谢紊乱进一步加重,释放的过量胆汁酸与内毒素会抑制双歧杆菌、乳杆菌的繁殖及定植^[32]。且在肝纤维化进展过程中,肠道黏膜炎症反应增强,肠道屏障完整性受损、通透性增加,而双歧杆菌、乳杆菌等需借助肠道黏膜表面定植的益生菌易发生流失。然而,本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,双歧杆菌、乳杆菌数量的变化与 NASH 患者是否发生肝纤维化无关。这可能是因为单一有益菌的减少,被机会致病菌的过度增殖及其他更强效的促纤维化因素影响。已有研究证实,丁酸等短链脂肪酸的减少会削弱其对肝星状细胞活化及炎症通路的抑制作用^[33-34]。这提示有益菌减少或许是通过减少短链脂肪酸分泌,间接削弱机体抗炎与抗纤维化能力,进而影响纤维化进程,其对 NASH 肝纤维化作用不具有直接作用。

综上所述,NASH 患者肠道菌群中双歧杆菌、乳杆菌数量降低,与血清 CRP、IL-6 水平呈负相关,而肠杆菌、肠球菌数量增加,与血清 CRP、IL-6 水平呈正相关;且肠杆菌、肠球菌数量增加与血清 CRP、IL-6 水平升高是影响 NASH 患者发生肝纤维化的危险因素。然而,尽管本研究多因素模型纳入的变量偏少,但为全面评估各指标的独立效应,仍报告完整模型结果,未来需更大样本做进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 答颖:检索文献、分析数据、研究设计、设计实施、文章构思及撰写;杨雪梅、陈锦:资料收集与汇总;胥菁雯、王玉栋:统计分析、对文章的知识性内容进行批评性审阅、修改。

参考文献

- [1] Powell E E, Wong V W, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [2] 杨金秋, 赵文霞, 周毓, 等. 非酒精性脂肪性肝病发生进展期肝纤维化的危险因素及列线图预测模型构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1579-1584.
- [3] Fraile J M, Palliyil S, Barelle C, et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-a review of a crowded clinical landscape, driven by a complex disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3997-4009.
- [4] Heyens L J M, Busschots D, Koek G H, et al. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: from liver biopsy to non-invasive biomarkers in diagnosis and treatment[J]. Front Med, 2021, 8: 615978.
- [5] Lee K C, Wu P S, Lin H C. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(1): 77-98.
- [6] Lonardo A, Ballestri S, Mantovani A, et al. Endpoints in NASH clinical trials: are we blind in one eye? [J]. Metabolites, 2024, 14(1): 40.

- [7] Wang L, Cao Z M, Zhang L L, et al. The role of gut microbiota in some liver diseases: from an immunological perspective[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:923599.
- [8] Singhal S, Rani V. Therapeutic effects of gut microbiota on metabolic syndrome: a patent review[J]. *Recent Adv Food Nutr Agric*, 2022, 13(1):17-26.
- [9] 李金强, 王环君, 谢青, 等. 补充维生素 D 治疗对非酒精性脂肪性肝病患者生化指标、IL-18、IL-37 及肝纤维化、脂肪变的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(2):117-120.
- [10] Capparelli R, Cuomo P, Gentile A, et al. Microbiota-liver diseases interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3883.
- [11] 宋晓伟, 赵小丽. 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对慢性乙型肝炎患者血清炎症因子和肠道菌群的影响[J]. *中国微生物生态学杂志*, 2024, 36(8):938-942.
- [12] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3):195-203.
- [13] The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 1994, 20(1):15-20.
- [14] Zhai M, Liu Z, Long J, et al. The incidence trends of liver cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis via the GBD study 2017[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):5195.
- [15] Zhou Y, Zhang H, Yao Y, et al. CD4⁺ T cell activation and inflammation in NASH-related fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:967410.
- [16] 刘媛, 梁博豪, 周岳君, 等. 基于肠道菌群结构的调节探讨脂易消防治非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(9):4371-4376.
- [17] 张燕洁, 杜宏波, 李晓玲, 等. 从肠道菌群与炎症角度探讨代谢相关脂肪性肝病从痰湿论治本质[J]. *天津中医药*, 2023, 40(7):848-853.
- [18] 张雅菲, 徐侠, 贾超. 非酒精性脂肪性肝病病人肠道菌群生态特征与血清 AFP-L3、IL-19 水平的相关性研究[J]. *安徽医药*, 2025, 29(6):1190-1194.
- [19] 彭聪高. 慢性肝病肠道微生态紊乱及益生菌制剂干预对血清肝纤维化指标的改善作用研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [20] 王芳, 高晓霞, 汪庆强. 黄连解毒汤联合益生菌制剂对非酒精性脂肪性肝炎患者中医证候积分和肠道菌群平衡的影响[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(2):235-238.
- [21] Jiang H, Mao T, Sun Z, et al. Yinchén Lingguì Zhugān decoction ameliorates high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by modulation of SIRT1/Nrf2 signaling pathway and gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:1001778.
- [22] Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, et al. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11689.
- [23] Xue L, Deng Z, Luo W, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:759306.
- [24] 杨林辉, 郭华, 蔡俊, 等. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对非酒精性脂肪性肝炎肠道菌群失调的干预作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(20):1873-1878.
- [25] Di Vincenzo F, del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2):275-293.
- [26] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies[J]. *Mol Aspects Med*, 2024, 95:101231.
- [27] 石媛媛, 王雅, 郭丹, 等. 疏肝理脾汤对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(17):2533-2537.
- [28] 代武, 郑董璇, 耿若愚, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 与网络药理学联用技术探究新疆假龙胆总提物对非酒精性脂肪性肝病的改善作用及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(7):1938-1948.
- [29] 肖晴, 章述军, 阳成, 等. 人参皂苷 Rg1 对游离脂肪酸诱导非酒精性脂肪肝细胞炎症的改善作用及机制研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(1):102-109.
- [30] Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5):1054-1062.
- [31] Xiang H, Sun D, Liu X, et al. The role of the intestinal microbiota in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:812610.
- [32] 余思雨, 操颖, 朱明哲, 等. 化滞柔肝颗粒减轻非酒精性脂肪性肝炎相关肝纤维化的机制研究[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(2):41-50.
- [33] Qin D, Han C, Gao Y, et al. Lactucin reverses liver fibrosis by inhibiting TGF- β 1/STAT3 signaling pathway and regulating short-chain fatty acids metabolism[J]. *Sci Rep*, 2024, 14:19323.
- [34] 张宁, 秦波. 丁酸钠在代谢相关脂肪性肝病中的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(12):1229-1232.