

非酒精性脂肪性肝病合并代谢综合征患者肠道菌群特征及其与肝脏纤维化进展的相关性

翟卫春^{1,2}

1. 兰州市第一人民医院 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃中医药大学 甘肃 兰州 730030

摘要:目的:探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)合并代谢综合征(MS)患者肠道菌群特征及其与肝脏纤维化进展的相关性。方法:选取2024年3月至2025年3月我院NAFLD合并MS患者60例(病例组)及健康体检者60例(对照组),收集临床资料,通过16SrRNA基因测序分析肠道菌群组成, Spearman相关分析菌群与肝纤维化指标的相关性,多因素Logistic回归分析肝纤维化的独立危险因素。结果:病例组BMI、ALT、AST、TG、FPG、HOMA-IR、FIB-4及APRI显著高于对照组($P<0.05$);肠道菌群 α 多样性(Chao1: 182.3 ± 35.6 vs 256.7 ± 42.1 ; Shannon: 3.2 ± 0.5 vs 4.1 ± 0.6)显著降低($P<0.01$), β 多样性显示群落结构差异显著(PERMANOVA: $R^2=0.18$, $P<0.01$);门水平F/B比值(1.5 ± 0.3 vs 0.8 ± 0.2)显著升高($P<0.01$),属水平瘤胃球菌属、毛螺菌科NK4A136属增加,拟杆菌属、副拟杆菌属减少($P<0.05$)。Spearman相关显示,F/B比值与FIB-4($r=0.52$, $P<0.01$)、APRI($r=0.49$, $P<0.01$)正相关;拟杆菌属与FIB-4($r=-0.45$, $P<0.01$)、APRI($r=-0.43$, $P<0.01$)负相关。多因素回归提示,F/B比值升高(OR=2.89, 95%CI: 1.65-5.07, $P<0.01$)、拟杆菌属丰度降低(OR=0.32, 95%CI: 0.18-0.57, $P<0.01$)是肝纤维化的独立危险因素。结论:NAFLD合并MS患者存在肠道菌群失调,特定菌群特征与肝纤维化进展密切相关,可作为潜在生物标志物或治疗靶点。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;代谢综合征;肠道菌群;肝脏纤维化

引言:

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全球最常见的慢性肝病,患病率达25%-30%,且呈年轻化趋势。约20%-30%的NAFLD会进展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH),进而发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。代谢综合征(MS)是NAFLD的核心危险因素,合并MS的患者肝纤维化风险较单纯NAFLD增加2-3倍。肠-肝轴是NAFLD发病的关键机制:肠道菌群失调通过破坏肠屏障、促进内毒素入血、诱导慢性炎症,参与胰岛素抵抗及肝脂肪变性。既往研究显示,NAFLD患者肠道菌群多样性降低、厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值升高,但针对NAFLD合并MS患者菌群特征及与肝纤维化关系的研究较少。本研究旨在:(1)明确NAFLD合并MS患者的肠道菌群特征;(2)分析菌群与肝纤维化的相关性;(3)为NAFLD早期诊断及干预提供新思路。

1 研究方法

1.1 研究对象

选取2024年3月至2025年3月本院NAFLD合并MS患者60例。纳入标准:①符合AASLD 2017年NAFLD诊断标准(影像学提示肝脂肪变性+排除酒精及药物等因素);②符合IDF 2005年MS诊断标准(中心性肥胖+2项代谢异常: $TG \geq 1.7$ mmol/L、 $HDL-C < 1.0$ mmol/L(男)/ < 1.3 mmol/L(女)、 $血压 \geq 130/85$ mmHg、 $FPG \geq 5.6$ mmol/L或糖尿病)。排除标准:①饮酒 ≥ 140 g/周(男)/70g/周(女);②病毒性肝炎、自身免疫性肝病等;③严重肾功能不全;④近期使用抗

生素/益生菌/质子泵抑制剂。

对照组:同期健康体检者60例,无NAFLD及MS指标异常,未使用上述药物。

1.2 肠道菌群检测

采集晨起空腹粪便(5g), $-80^{\circ}C$ 保存。采用QIA amp Fast DNA Stool Mini Kit提取DNA,扩增16S rRNA V3-V4区(引物:341F:5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3';806R:5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'),Illumina MiSeq测序。用QIIME2处理数据:去除低质量序列、嵌合体,获得ASV表; α 多样性(Chao1、Shannon)用Mann-Whitney U检验; β 多样性用PCoA(Bray-Curtis

距离)及PERMANOVA分析;物种组成用柱状图展示,差异物种用LEfSe(LDA>2, P<0.05)。

1.3 统计学分析

SPSS26.0软件:计量资料正态分布用 $\bar{x}\pm s$ (t检验),非正态用中位数(Mann-Whitney U检验);计数资料用例数(%)(χ^2 检验);相关性用Spearman;多因素分析用Logistic回归。P<0.05为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 肠道菌群多样性分析

α 多样性:病例组Chao1(物种丰富度)、Shannon(物种多样性)显著低于对照组(P<0.01),提示菌群生态失衡。

β 多样性:PCoA显示两组群落结构差异显著(PERMANOVA: $R^2=0.18$, P<0.01)。

2.2 物种组成差异

门水平:病例组厚壁菌门、变形菌门升高,拟杆菌门、放线菌门降低(P<0.05);F/B比值显著升高(P<0.01),见表1。

表1 门水平肠道菌群相对丰度比较($\bar{x}\pm s$)

门水平	病例组(n=60)	对照组(n=60)	t值	P值
厚壁菌门	58.2±5.1	45.3±4.8	9.87	<0.01
拟杆菌门	30.1±4.5	48.2±5.1	-10.21	<0.01
变形菌门	12.5±2.3	8.1±1.7	8.76	<0.01
放线菌门	5.2±1.1	7.8±1.5	-6.78	<0.01
F/B比值	1.5±0.3	0.8±0.2	11.34	<0.01

属水平:病例组瘤胃球菌属(4.2±1.1% vs 2.1±0.6%)、毛螺菌科NK4A136属(3.5±0.8% vs 1.8±0.5%)增加,拟杆菌属(15.3±3.2% vs 28.5±4.1%)、副拟杆菌属(2.1±0.5% vs 4.5±1.1%)减少(P<0.05),见表2。

表2 属水平差异菌属相对丰度比较($\bar{x}\pm s$)

属水平	病例组(n=60)	对照组(n=60)	t值	P值
瘤胃球菌属	4.2±1.1	2.1±0.6	9.87	<0.01
毛螺菌科NK4A136属	3.5±0.8	1.8±0.5	8.76	<0.01
拟杆菌属	15.3±3.2	28.5±4.1	-10.21	<0.01
副拟杆菌属	2.1±0.5	4.5±1.1	-6.78	<0.01

2.3 菌群与肝纤维化的相关性

Spearman相关显示:F/B比值、瘤胃球菌属与FIB-4、APRI正相关;拟杆菌属、副拟杆菌属与FIB-4、APRI负相关(P<0.05),见表3。

表3 差异菌群与肝纤维化指标的相关性(Spearman r值)

菌群	FIB-4	APRI	ALT	AST
F/B比值	0.52	0.49	0.38	0.35
瘤胃球菌属	0.32	0.29	0.48	0.45
拟杆菌属	-0.45	-0.43	-0.39	-0.36
副拟杆菌属	-0.31	-0.29	-0.42	-0.38

2.4 肝纤维化的多因素分析

以FIB-4 ≥ 1.3 或APRI ≥ 0.5 为因变量,多因素Logistic回归显示:F/B比值升高(OR=2.89, 95%CI: 1.65-5.07, P<0.01)、拟杆菌属丰度降低(OR=0.32, 95%CI: 0.18-0.57, P<0.01)是肝纤维化的独立危险因素,见表4。

3 讨论

3.1 肠道菌群失调的特征

本研究显示,NAFLD合并MS患者肠道菌群 α 多样性降低,F/B比值升高,符合代谢性疾病菌群失调的核心特征。 α 多样性降低提示肠屏障受损,内毒素入血引发慢性炎症,加重胰岛素抵抗;F/B比值升高则促进能量吸收,导致肥胖及肝脂肪沉积。属水平上,瘤胃

表4 肝纤维化影响因素的多因素Logistic回归分析

因素	β 值	SE值	Wald值	P值	OR值	95%CI
F/B比值	1.06	0.32	10.89	<0.01	2.89	1.65-5.07
拟杆菌属丰度	-1.14	0.35	10.56	<0.01	0.32	0.18-0.57
BMI(kg/m ²)	0.18	0.10	3.24	0.07	1.19	0.99-1.43
HOMA-IR	0.65	0.38	2.98	0.08	1.92	0.91-4.05

球菌属（厚壁菌门）增加与能量过度吸收相关，可发酵复杂碳水化合物生成更多短链脂肪酸（SCFAs）前体，促进肝脏脂肪合成；拟杆菌属（拟杆菌门）减少降低SCFAs（如丁酸盐）生成，削弱肠屏障功能，导致LPS入血激活肝星状细胞（HSCs）TLR4通路，促进纤维化。

3.2 菌群与肝纤维化的关联

相关性分析显示，F/B比值、瘤胃球菌属与肝纤维化指标正相关，拟杆菌属负相关。多因素回归进一步证实，F/B比值升高、拟杆菌属减少是肝纤维化的独立危险因素。这提示：（1）菌群失调不仅是NAFLD的结果，更是纤维化进展的驱动因素；（2）拟杆菌属可作为预测纤维化的生物标志物。

结 论：

NAFLD合并MS患者存在肠道菌群失调（多样性降低、F/B比值升高、特定菌属异常），这些特征与肝纤维化进展密切相关，可作为潜在生物标志物或治疗靶点。未来需开展纵向研究，明确菌群与纤维化的因果关系。

参考文献：

[1] 周永健, 李永强, 唐文娟. 肠道菌群及其代谢产物在非酒精性脂肪性肝病发生发展及治疗中的作用 [J].

临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 180-181.

[2] 罗雪, 晏军莲, 任红. 从肠道菌群角度探讨非酒精性脂肪性肝病的研究进展 [J]. 汉斯, 2024, 13(3): 125-128.

[3] 彭海英, 寇芳芳, 文姝. 肠道菌群与代谢综合征研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 34(11): 135-137.

[4] 陈东风, 王宇明. 非酒精性脂肪性肝病肠道微生物态失衡与肝纤维化的关系 [J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 29(5): 401-405.

基金项目：

- 项目名称：西北地区溃疡性结肠炎患者并发机会性感染的临床特征分析研究；项目编号：2023-ZD-145
- 项目名称：兰州市科学技术局科技发展计划项目；项目编号：2023-ZD-143