

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260625

肠道菌群-Toll样受体轴与代谢相关脂肪性肝病的关系

孙媛媛, 张存正, 徐静远, 周春晓

南京医科大学附属苏州医院消化内科, 江苏 苏州 215002

通信作者: 周春晓, zhouchunxiao@njmu.edu.cn (ORCID: 0009-0006-6713-0944)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发病与肠道菌群紊乱密切相关。菌群失调可导致细菌衍生物(如脂多糖)易位,通过激活Toll样受体(TLR)及其下游信号通路,驱动肝脏炎症反应与代谢失衡。本文系统综述了肠道菌群-TLR在MAFLD中的作用机制,重点阐述了TLR2、TLR4等关键受体,以及TLR5、TLR7、TLR9等较少受关注成员的功能;总结了TLR激活后的下游信号事件,包括经典核因子 κ B、促分裂原活化的蛋白激酶通路,以及在MAFLD病理机制中日益受到关注的Janus激酶-信号转导与转录激活因子和磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B通路;最后归纳了以肠道菌群为靶点、通过调控肠道菌群-TLR信号轴治疗MAFLD的潜在干预策略,为临床防治提供了新思路。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 胃肠道微生物组; Toll样受体

基金项目: 江苏省自然科学基金(SBK20250408076)

Association between the gut microbiota-Toll-like receptor axis and metabolic associated fatty liver disease

SUN Yuanyuan, ZHANG Cunzheng, XU Jingyuan, ZHOU Chunxiao

Department of Gastroenterology, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215002, China

Corresponding author: ZHOU Chunxiao, zhouchunxiao@njmu.edu.cn (ORCID: 0009-0006-6713-0944)

Abstract: The pathogenesis of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is closely associated with gut microbiota dysbiosis. Dysbiosis can lead to translocation of bacterial derivatives (such as lipopolysaccharide), which drives hepatic inflammatory response and metabolic imbalance by activating Toll-like receptors (TLR) and their downstream signaling pathways. This article systematically reviews the mechanism of action of the gut microbiota-TLR axis in MAFLD, and elaborates on the function of the key receptors such as TLR2 and TLR4 and the lesser-studied members (TLR5, TLR7, and TLR9). This article also summarizes the downstream signaling events after TLR activation, including the canonical NF- κ B and MAPK pathways, as well as the role of the JAK-STAT and PI3K-Akt pathways in the pathological mechanism of MAFLD. Finally, this article reviews the potential intervention strategies for MAFLD by targeting gut microbiota and regulating the gut microbiota-TLR signaling axis, in order to provide new ideas for clinical prevention and treatment.

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Gastrointestinal Microbiome; Toll-Like Receptor

Research funding: Jiangsu Provincial Natural Science Foundation(SBK20250408076)

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)曾被称为非酒精性脂肪性肝病,是全球最常见的慢性肝病,目前累及全球超过30%的人口^[1]。其病理生理学机制涉及肝脏脂肪过度积累、肝细胞功能障碍、炎症反应和纤维化形成,并可能增加肝细

胞癌的发生风险。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脂毒性及慢性炎症三者协同作用,共同构成MAFLD驱动全身代谢紊乱的核心调控网络,致使肝脏局部病变与全身代谢异常相互促进、密切相关^[2]。MAFLD的发病率通常与肥胖流行趋势相一致,但亦可见于瘦弱个

体^[3]。从全球分布来看,该病在南美洲和中东地区的发病率最高,亚洲、美国和欧洲次之。亚洲地区 MAFLD 流行态势日趋严峻,与西方国家患病率的差距正迅速缩小。随着该地区肥胖、糖尿病等代谢危险因素的持续增加,MAFLD 相关肝病负担预计将进一步加重^[4]。在我国,MAFLD 患病率从 21 世纪初的约 23.8% (95%CI: 16.4%~31.2%) 上升至 2018 年的 32.9% (95%CI: 28.9%~36.8%), 已对我国医疗卫生系统造成显著负担^[5]。

肠道菌群是由原核生物、真核生物以及病毒组成的高度多样化微生物群落。日益增多的研究证据表明,肠道菌群失调与 MAFLD 的疾病进展密切相关。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是一类存在于哺乳动物细胞表面的蛋白质,能够识别细菌产物,如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖等,并激活下游信号通路,进而介导炎症反应和免疫调节^[6]。在 MAFLD 的发病机制中,TLR 活化后可能通过调节肠道菌群结构、改变肠道通透性、激活肝脏炎症反应等方式影响疾病的进展。因此,深入研究 TLR 下游信号通路在 MAFLD 中的作用,对于深入阐明疾病的发生发展机制和探索新的治疗策略具有重要意义。

1 肠道菌群与 MAFLD

人体微生态系统由细菌、真菌、病毒等数万亿微生物构成,共同维持肠道内环境稳态^[7]。肠道菌群失调可导致有害代谢产物和内毒素生成增多,诱发炎症反应,并引起肠道屏障通透性升高,形成“肠漏”,进而引发全身性炎症效应,损害机体健康^[8]。此外,菌群失调也被证实可促进肥胖、血脂异常、2 型糖尿病等代谢性疾病的发生发展^[9],提示其在代谢紊乱中可能发挥驱动作用。

MAFLD 的发病与肠道菌群的结构改变密切相关。一项系统综述和荟萃分析显示,MAFLD 患者的肠道菌群特征主要表现为菌群多样性降低、致病菌富集和有益菌减少^[10]。Jasirwan 等^[11]的研究指出,厚壁菌门/拟杆菌门比例仅在肥胖人群中与肝脏脂肪变性呈正相关,而变形菌门是唯一与肝纤维化强相关的菌门。研究证实,在单纯性脂肪变性或代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic associated steatohepatitis, MASH) 患者中,变形菌门 (如埃希氏菌属) 的丰度显著升高,厚壁菌门的丰度则明显降低^[12]。不同研究显示,MAFLD/MASH 患者肠道内厚壁菌门的丰度存在差异:梭菌属、乳杆菌属和链球菌属呈富集趋势,而粪球菌属、真杆菌属和粪杆菌属则减少^[12]。Schwimmer 等^[13]的研究指出,MAFLD 患者肠道内拟杆

菌门丰度整体呈增加趋势。

菌群失调的动物模型进一步证实了肠道菌群在 MAFLD 发生发展中的因果作用。将来自“高脂饮食易感供体小鼠”的肠道菌群移植给无菌小鼠,可使其更易发生 MAFLD^[14]。其机制可能涉及菌群紊乱导致肠杆菌等革兰氏阴性条件致病菌富集,后者通过下调紧密连接蛋白表达、分泌蛋白酶、触发炎症、破坏黏膜层等方式损伤肠屏障、释放内毒素,进而激活肝脏炎症反应,从而推动 MAFLD 进展。

2 TLR 活化对 MAFLD 的影响及潜在机制

TLR 作为模式识别受体,在肠道菌群与肝损伤之间扮演着关键的连接角色。迄今为止,已在人类中鉴定出 10 种 TLR (TLR1~TLR10)^[15]。TLR1~TLR6 主要识别革兰氏阴性菌的细胞壁成分,如 LPS、脂蛋白、肽聚糖^[16]等微生物相关分子模式;TLR3、TLR7~TLR9 主要识别病毒 RNA、细菌 DNA 或内源性核酸^[17]。肠道菌群紊乱可释放 LPS、DNA 等病原相关分子模式,这些物质经受损肠道屏障进入门静脉循环,进而激活肝脏 TLR 信号通路,触发肝内细胞炎症反应,促进肝纤维化发生^[18-20]。这一“肠-肝轴”的通讯机制已被证明是 MAFLD 发生的重要驱动力。

2.1 TLR 活化对 MAFLD 发生发展的影响 TLR4 是首个被发现的 TLR,广泛分布于肝细胞、肝巨噬细胞和肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 中。TLR4 活化后可诱导炎症、引发代谢紊乱、介导氧化应激,并参与 IR、肝脏炎症损伤及肝纤维化修复,在 MAFLD 的发病机制中发挥关键作用^[21]。TLR4 活化后可增加白细胞介素 6 等炎症因子的分泌,促进炎症小体激活,从而加剧 MAFLD 的病理进程^[22]。此外,TLR4 可上调肝谷氨酰胺酶 1 的表达,促进肝脏内氨的积累,推动 MAFLD 向 MASH 进展^[23]。同时,TLR4 信号可通过上调促纤维化基因 (平滑肌肌动蛋白 α 、转化生长因子 β 、I 型/IV 型胶原、基质金属蛋白酶 9),激活 HSC,促进胶原沉积和肝纤维化^[21]。这些机制共同确立了 TLR4 在 MAFLD 病理过程中的重要地位。

TLR2 广泛分布于肝脏巨噬细胞和肝细胞中。目前关于 TLR2 对 MAFLD 影响的研究结论尚存在争议。多数研究认为 TLR2 促进 MAFLD 的发生发展。例如,研究指出,微塑料可通过激活肝细胞 TLR2 加剧肝损伤^[24];LPS 可通过活化肝细胞 TLR2 加重棕榈酸诱导的脂毒性,采用 TLR2 干扰小 RNA 干预则可缓解此效应^[25]。另一

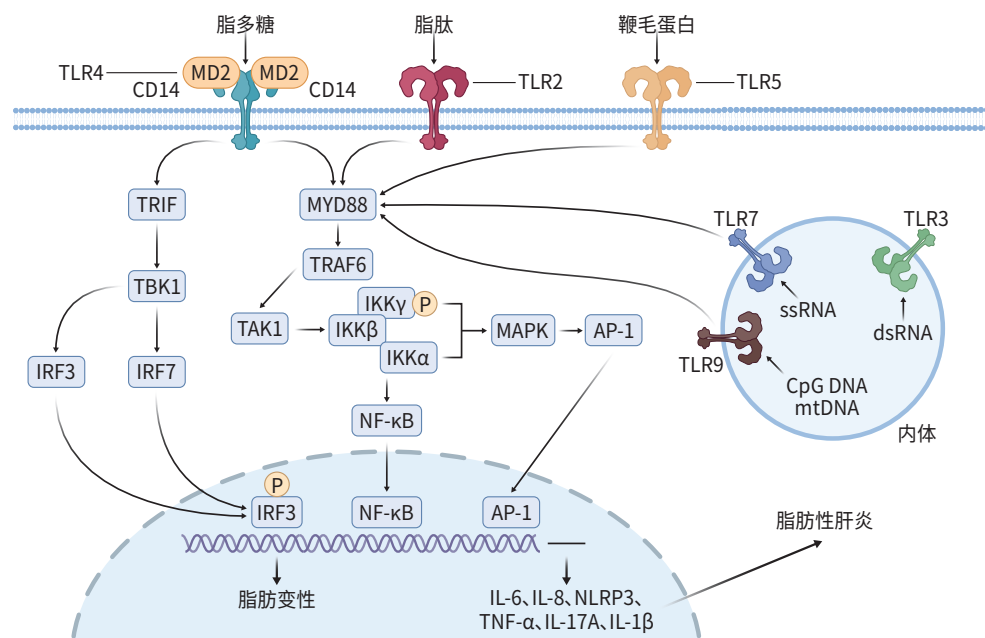
方面,嗜黏蛋白阿克曼氏菌通过下调肝 $\gamma\delta$ T细胞上的TLR2表达,减少肝 $\gamma\delta$ T17细胞的数量,进而通过白细胞介素17调节肝巨噬细胞极化,最终抑制MASH的发展^[26]。然而,也有研究表明,TLR2介导的信号转导可能对肝损伤发挥保护作用。例如,AHCC是一种标准化培养的香菇菌丝体提取物,可同时活化TLR2来诱导细胞球蛋白表达,并阻断TLR4以减少胶原蛋白产生,从而抑制HSC的激活,延缓MAFLD进展^[27]。由此可见,TLR2在肝脏中的差异作用反映了MAFLD发病机制中TLR2功能的环境依赖性和复杂性,未来的治疗开发应着眼于细胞靶向性的TLR2调控,例如,研发能将TLR2拮抗剂特异性递送至特定细胞的纳米载体,精准抑制其有害信号,同时保留其生理条件下的有益功能。

除TLR2和TLR4外,其他TLR成员在MAFLD中的作用也有相关报道。TLR7信号可通过抑制小鼠的调节性T细胞促进MAFLD的发生发展^[28]。在MASH小鼠模型和患者血浆中,肝源性线粒体DNA可通过TLR9驱动MASH、肝纤维化和IR的发展^[29]。TLR5敲除的小鼠则表现出对高脂饮食诱导的肝脂肪变性的易感性增加^[30]。上述研究提示,不同TLR成员可能在疾病不同阶段及不

同细胞类型中发挥特异或协同作用,为多靶点干预策略的制订提供了理论依据。

2.2 TLR活化影响MAFLD的致病通路 TLR的激活可通过多通路交叉作用,包括核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus激酶-信号转导与转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)通路以及磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)通路,共同导致肝脏炎症、脂质代谢失衡、IR及肝纤维化,最终促进MAFLD的发生(图1)。因此,深入理解TLR激活的具体信号通路对于指导MAFLD的个体化治疗以及研发针对MAFLD的新型药物至关重要。

NF- κ B通路是TLR下游研究最为广泛的信号通路。NF- κ B通路的激活机制分为两条途径:经典途径由促炎因子[如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]或病原相关分子模式(如LPS)触发,促使NF- κ B抑制蛋白泛素化降解,释放NF- κ B入核并诱导靶基因转录;非经典途径则由白细胞分化抗原40配体或B细胞活化因子激活,介导p52/RelB二聚体入核以促进下游基因表



注:MD2,髓样分化蛋白2;CD14,白细胞分化抗原14;TRIF,含有Toll/IL-1受体结构域的诱导干扰素 β 的衔接蛋白;TBK1,TANK结合激酶1;IRF3,干扰素调节因子3;IRF7,干扰素调节因子7;MYD88,髓系分化初级反应蛋白88;TRAF6,肿瘤坏死因子受体相关因子6;TAK1,TGF- β 激活激酶1;IKK α ,核因子 κ B激酶亚基 α 抑制剂;IKK β ,核因子 κ B激酶亚基 β 抑制剂;IKK γ ,核因子 κ B激酶亚基 γ 抑制剂;NF- κ B,核因子 κ B;MAPK,促分裂原活化的蛋白激酶;AP-1,激活蛋白1;dsRNA,双链RNA;ssRNA,单链RNA;mtDNA,线粒体DNA;CpG DNA,胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤DNA;IL-6,白细胞介素6;IL-8,白细胞介素8;NLRP3,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3;TNF- α ,肿瘤坏死因子 α ;IL-17A,白细胞介素17A;IL-1 β ,白细胞介素1 β ;TLR,Toll样受体。

图1 TLR活化后引起的下游通路

Figure 1 Downstream signaling pathways activated by TLR

达^[31]。NF- κ B通过调控促炎细胞因子和代谢压力信号(如内质网应激)驱动慢性炎症,成为肥胖、IR等代谢性疾病的核心枢纽。研究表明,抑制肝脏线粒体抗病毒信号蛋白可降低肝脏中NF- κ B的表达,进而降低促炎细胞因子TNF- α 的循环水平以改善MAFLD^[32]。该发现不仅证实了NF- κ B通路在MAFLD中的关键驱动作用,也提示靶向其上游信号分子有望成为潜在的干预策略。

MAPK通路是TLR下游另一条经典的信号通路,由MAP3K、MAP2K和MAPK三级激酶级联组成。在接收到TLR4等受体的刺激信号后,该通路被逐级磷酸化激活,并分化为细胞外调节蛋白激酶、c-Jun氨基末端激酶、p38等主要分支。激活的MAPK(如c-Jun氨基末端激酶和p38)能够使其下游的激活蛋白1转录因子复合物入核,促进促炎因子(如TNF- α 等)和促纤维化相关基因的转录,引起强烈的炎症反应、肝细胞损伤、脂质代谢紊乱以及激活细胞死亡信号,从而驱动单纯性脂肪肝向MASH的进展^[33]。研究表明,c-Jun氨基末端激酶抑制剂J27可以显著缓解高脂饮食诱导的MAFLD^[34]。由此可见,MAPK是TLR下游的关键执行者。然而,MAPK各亚型在MAFLD不同阶段的动态作用及其与TLR的具体关联尚未完全阐明,针对其亚型的选择性调控是目前转化研究的重要策略。

此外,TLR还可以激活其他信号通路。JAK-STAT通路是白细胞介素6、干扰素 γ 等细胞因子释放的核心调控途径。目前,TLR对JAK-STAT通路的调控主要以间接机制为主,即TLR激活后促使细胞因子释放,进而激活JAK-STAT通路^[35],但其直接调控机制的研究仍较为匮乏。PI3K-Akt通路是胰岛素信号的核心传导者。在免疫和炎症反应中,TLR与PI3K-Akt通路之间存在交叉调控关系^[36]。例如,硫酸盐还原菌的部分结构可被TLR2识别,激活PI3K-Akt通路,最终导致促炎因子TNF- α 和诱导型一氧化氮合酶的大量表达,驱动炎症反应^[37]。而在重症胰腺炎中,激活PI3K-Akt通路可以抑制TLR4及其下游的炎症信号,从而减轻炎症^[38]。由此可见,TLR通路在激活炎症反应的同时,可激活PI3K-Akt通路;而PI3K-Akt在特定背景下又可负反馈抑制TLR信号,避免炎症反应过度,维持免疫稳态。因此,在炎症活跃期适度激活其负反馈机制,有助于减轻组织损伤;而在肝纤维化进程中,则需抑制其促炎活化效应。

3 基于肠道菌群-TLR的MAFLD干预措施

3.1 益生菌、益生元与后生元 益生菌可通过调节肠道

菌群稳态对MAFLD发挥防治作用。例如,乳酸杆菌和双歧杆菌已被证实可稳定肠道黏膜免疫功能^[39];鼠李糖乳杆菌GG可通过上调TLR负调控因子抑制NF- κ B通路,减少白细胞介素1 β 等促炎因子的产生;此外,多种乳酸菌株及混合益生菌还可促进抗菌肽分泌,进一步维持肠道稳态^[40]。另有研究指出,某些乳酸杆菌表面的鞭毛蛋白可能在肠上皮中触发TLR介导的免疫反应^[41]。

益生元是一类人体难以消化吸收的膳食成分,通过选择性提高益生菌等特定菌群活性以改善宿主健康。研究显示,接受益生元治疗的MASH患者,其肝脏脂肪变性程度的改善显著优于安慰剂组^[42]。

后生元指肠道菌群或发酵食品产生的有益代谢物(如丁酸),可改善肠道健康并减少肝脏脂肪堆积、炎症反应和肝纤维化^[43]。一项随机对照研究显示,联合补充丁酸、维生素D3与锌可显著降低脂肪肝指数^[44];在感染后肠易激综合征的肠组织外植体中,乳酸杆菌来源的后生元可显著降低TLR4蛋白表达,而活菌制剂则无此效应^[45],提示后生元可能通过直接下调TLR4的表达,降低组织对病原相关分子模式的敏感性,从而缓解炎症反应。

由此可见,相比于益生菌和益生元,后生元作为无活菌的代谢产物混合物,可避免在炎症状态下通过TLR途径过度激活免疫系统,有望成为更安全的MAFLD干预策略。

3.2 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT) FMT可用于治疗MAFLD。动物研究表明,对肥胖个体进行健康瘦供体的FMT可减轻其体重、脂肪量并改善代谢综合征相关指标^[46]。在FMT处理的大鼠模型中,肝脏TLR4和TLR9的表达明显下调,循环促炎因子如白细胞介素1 β 的水平显著降低^[47],表明FMT能够通过下调TLR4和TLR9的表达来限制全身性炎症。目前,FMT尚未获批用于临床治疗MAFLD,已有随机临床试验尝试将其应用于肥胖、代谢综合征及MAFLD^[48]。受限于样本量小、供受体异质性等原因,FMT单一干预对MAFLD病理改善的效果有限,但长期应用可能有助于减少肝脏脂肪堆积^[48-49]。

3.3 工程菌 工程菌是指通过基因工程技术人为改造遗传物质的微生物(主要是细菌),使其能够特异性表达靶向分子。例如,工程菌大肠埃希氏菌Nissle 1917(*Escherichia coli* Nissle 1917, EcN)-金属硫蛋白(metallothionein, MT)通过将MT基因插入pET28a质粒

并转化至EcN株,以缓解镉暴露引起的肝损伤,实验显示MT表达可直接抑制TLR4/NF- κ B通路的活化,减轻肝脏炎症和氧化应激。此外,EcN还能特异性调节肠道菌群,促进益生菌丰度增加,间接降低肠道炎症,并经由肠-肝轴减轻肝损伤^[50]。尽管目前大多相关研究仍处于临床前阶段,但利用工程菌靶向肠道菌群-TLR轴无疑为MAFLD的针对性治疗开辟了极具前景的新方向。

3.4 噬菌体 肠道病毒组主要由噬菌体组成,其数量远超细菌(约10:1)。噬菌体通过调控细菌群落影响宿主健康。动物研究显示,肺炎克雷伯菌可诱发脂肪性肝炎,而靶向该菌的噬菌体治疗能显著缓解小鼠肝损伤^[51]。另外,噬菌体鸡尾酒疗法可成功治疗酒精性肝炎模型,降低粪肠球菌毒素水平并减轻肝损伤^[52]。由此可见,噬菌体疗法通过设计与递送特异性靶向此类细菌的噬菌体鸡尾酒,能有效削减肠道内致病菌载量,从源头减少LPS的产生与易位。此举直接削弱了对肝脏TLR4通路的异常激活,有助于缓解下游的慢性炎症反应与肝细胞损伤,为干预MAFLD的疾病进程提供了一种极具针对性的策略。未来还可对噬菌体进行基因改造,使其在感染特定肠道细菌后,裂解细菌同时表达并释放有益分子,如修复肠道屏障的蛋白质或抗炎因子,实现双重作用。

3.5 直接药物作用 动物研究表明,花生皮提取物、京尼平苷和异槲皮素的混合物通过调节肠道微生物群,减少革兰氏阴性菌的主要代谢产物、抑制TLR4/NF- κ B信号通路,从而预防肥胖小鼠MAFLD的发生^[53]。随着对MAFLD免疫微环境与肠-肝轴相互作用机制的深入理解,靶向肠道菌群-TLR轴的药物研发有望成为未来对抗MAFLD的重要方向。

综上所述,TLR在MAFLD中表现出复杂且具双向性的免疫调节作用。一方面,针对TLR4、TLR7相关通路的治疗可以改善MAFLD;另一方面,TLR2、TLR5在肝病特定背景下可能发挥保护作用,提示基于TLR信号通路及宿主遗传背景的个体化治疗策略至关重要。进一步地,通过肠道菌群干预,如特异性靶向某些TLR配体(如LPS、鞭毛蛋白等)或富产有益代谢物(如短链脂肪酸)的功能菌群,可实现对TLR通路的精细调节,避免非特异性激活或抑制,从而为MAFLD的个体化免疫治疗提供新思路。

4 展望

肠道菌群失调可导致肠屏障功能受损,致使细菌及

其代谢产物经门静脉入肝,通过激活TLR信号通路,驱动局部炎症反应、肝细胞损伤、代谢紊乱及肝纤维化进程,构成MAFLD发生与发展的重要病理基础。未来研究应深入解析MAFLD中特异性致病菌群及其代谢产物对TLR各亚型的精准调控机制,阐明TLR激活后下游信号在肝细胞、肝巨噬细胞、HSC等不同肝脏细胞类型中的异质性传递规律,以促进基础研究向临床干预的转化。在此基础上,综合运用益生菌、FMT、工程菌等微生态干预策略重建TLR信号稳态,并结合多组学整合分析与人工智能建模,有望深化对MAFLD发病机制的认知,推动其早期预警与个体化防治的精准医学进程。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 孙媛媛负责撰写论文;张存正负责论文设计;徐静远、周春晓负责指导文章撰写并最后定稿。

参考文献:

- [1] MIAO L, TARGHER G, BYRNE CD, et al. Current status and future trends of the global burden of MASLD[J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(8): 697-707. DOI: 10.1016/j.tem.2024.02.007.
- [2] ZHOU M, BO T, FAN XD, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A central hub in systemic metabolic dysregulation[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1725-1728. DOI: 10.12449/JCH250902. 周蒙, 薄涛, 范修德, 等. 代谢相关脂肪性肝病: 全身代谢性紊乱的核心枢纽之一[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1725-1728. DOI: 10.12449/JCH250902.
- [3] YOUNOSSI Z, ANSTEE QM, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 11-20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
- [4] HUANG WS. The prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in Asia[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1721-1724. DOI: 10.12449/JCH250901. 黄炜燊. 亚洲地区代谢相关脂肪性肝病流行情况[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1721-1724. DOI: 10.12449/JCH250901.
- [5] Digestive System Diseases Professional Committee of Chinese Association of Integrative Medicine. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (2025) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2025, 33(4): 339-350. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2025.04.01. 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗专家共识(2025年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(4): 339-350. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2025.04.01.
- [6] YU LL, GAO FF, LI YX, et al. Role of pattern recognition receptors in the development of MASLD and potential therapeutic applications [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 175: 116724. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116724.
- [7] GHOSH S, WHITLEY CS, HARIBABU B, et al. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 11(5): 1463-1482. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.02.007.
- [8] WEISS GA, HENNET T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(16): 2959-2977. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- [9] MOSZAK M, SZULIŃSKA M, BOGDAŃSKI P. You are what you eat-the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders-a

- review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1096. DOI: 10.3390/nu12041096.
- [10] SU X, CHEN SY, LIU JZ, et al. Composition of gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2024, 25(1): e13646. DOI: 10.1111/obr.13646.
 - [11] JASIRWAN COM, MURADI A, HASAN I, et al. Correlation of gut Firmicutes/Bacteroidetes ratio with fibrosis and steatosis stratified by body mass index in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2021, 40(1): 50-58. DOI: 10.12938/bmfh.2020-046.
 - [12] LAU HC, ZHANG X, YU J. Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(9): 619-638. DOI: 10.1038/s41575-025-01089-1.
 - [13] SCHWIMMER JB, JOHNSON JS, ANGELES JE, et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 1109-1122. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.028.
 - [14] YUAN J, CHEN C, CUI JH, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(6): 1172. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.006.
 - [15] FITZGERALD KA, KAGAN JC. Toll-like receptors and the control of immunity[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.041.
 - [16] RAY A, COT M, PUZO G, et al. Bacterial cell wall macroamphiphiles: Pathogen-/microbe-associated molecular patterns detected by mammalian innate immune system[J]. *Biochimie*, 2013, 95(1): 33-42. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.06.007.
 - [17] KIZILTAS S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(32): 1354-1369. DOI: 10.4254/wjh.v8.i32.1354.
 - [18] HOU KJ, WU ZX, CHEN XY, et al. Microbiota in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4.
 - [19] WIEST R, LAWSON M, GEUKING M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 197-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.
 - [20] KUBES P, MEHAL WZ. Sterile inflammation in the liver[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1158-1172. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.008.
 - [21] ZHANG YL, WU BB, ZHANG HL, et al. Inhibition of MD2-dependent inflammation attenuates the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 936-947. DOI: 10.1111/jcmm.13395.
 - [22] ROY S, SAHA P, BOSE D, et al. Hepatic NLRP3-derived Hsp70 binding to TLR4 mediates MASLD to MASH progression upon inhibition of PP2A by harmful algal bloom toxin microcystin, a second hit[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16354. DOI: 10.3390/ijms242216354.
 - [23] MERCADO-GÓMEZ M, GOIKOETXEA-USANDIZAGA N, KERBERT AJC, et al. The lipopolysaccharide-TLR4 axis regulates hepatic glutaminase 1 expression promoting liver ammonia build-up as steatotic liver disease progresses to steatohepatitis[J]. *Metabolism*, 2024, 158: 155952. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155952.
 - [24] XU R, CAO JW, LV HL, et al. Polyethylene microplastics induced gut microbiota dysbiosis leading to liver injury via the TLR2/NF- κ B/NLRP3 pathway in mice[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 917: 170518. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170518.
 - [25] ZHANG LT, XIE ZH, YU HM, et al. TLR2 inhibition ameliorates the amplification effect of LPS on lipid accumulation and lipotoxicity in hepatic cells[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18): 1429. DOI: 10.21037/atm-21-4012.
 - [26] HAN YQ, LING Q, WU L, et al. *Akkermansia muciniphila* inhibits non-alcoholic steatohepatitis by orchestrating TLR2-activated $\gamma\delta$ T17 cell and macrophage polarization[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2221485. DOI: 10.1080/19490976.2023.2221485.
 - [27] URUSHIMA H, MATSUBARA T, GU QY, et al. AHCC inhibited hepatic stellate cells activation by regulation of cytoglobin induction via TLR2-SAPK/JNK pathway and collagen production via TLR4-NF- κ B pathway[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 327(6): G741-G753. DOI: 10.1152/ajpgi.00134.2024.
 - [28] ROH YS, KIM JW, PARK S, et al. Toll-like receptor-7 signaling promotes nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting regulatory T cells in mice[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(11): 2574-2588. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.07.011.
 - [29] JEONG SW. Toll-like receptor 9, a possible blocker of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(2): 185-186. DOI: 10.3350/cmh.2020.0046.
 - [30] ETIENNE-MESMIN L, VIJAY-KUMAR M, GEWIRTZ AT, et al. Hepatocyte Toll-like receptor 5 promotes bacterial clearance and protects mice against high-fat diet-induced liver disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(5): 584-604. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.04.007.
 - [31] HAYDEN MS, GHOSH S. NF- κ B, the first quarter-century: Remarkable progress and outstanding questions[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3): 203-234. DOI: 10.1101/gad.183434.111.
 - [32] NÓVOA E, DA SILVA LIMA N, GONZALEZ-RELLAN MJ, et al. Mitochondrial antiviral signaling protein enhances MASLD progression through the ERK/TNF α /NF κ B pathway[J]. *Hepatology*, 2025, 81(5): 1535-1552. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000930.
 - [33] BAI L, QU WY, CHENG X, et al. Multispecies transcriptomics identifies SIKE as a MAPK repressor that prevents NASH progression[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(734): eade7347. DOI: 10.1126/scitranslmed.ade7347.
 - [34] YE JX, ZHU WW, CUI YQ, et al. Compound J27 alleviates high-fat diet-induced metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by targeting JNK[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 154: 114570. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114570.
 - [35] DAS D, BANERJEE A, MUKHERJEE S, et al. Quercetin inhibits NF- κ B and JAK/STAT signaling via modulating TLR in thymocytes and splenocytes during MSG-induced immunotoxicity: An in vitro approach[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 277. DOI: 10.1007/s11033-024-09245-7.
 - [36] ZHU LX, 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. DOI: 10.1002/hep.26093.
 - [37] SINGH SB, BRAUN CA, CARROLL-PORTILLO A, et al. Sulfate-reducing bacteria induce pro-inflammatory TNF- α and iNOS via PI3K/Akt pathway in a TLR 2-dependent manner[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(9): 1833. DOI: 10.3390/microorganisms12091833.
 - [38] WANG J, ZHANG C, XU P, et al. Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B regulates inflammation severity via signaling of Toll-like receptor 4 in severe acute pancreatitis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7835-7844. DOI: 10.3892/mmr.2018.8819.
 - [39] MOHAMAD NOR MH, AYOB N, MOKHTAR NM, et al. The effect of probiotics (MCP[®] BCMC[®] strains) on hepatic steatosis, small intestinal mucosal immune function, and intestinal barrier in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3192. DOI: 10.3390/nu13093192.
 - [40] KAUR H, ALI SA. Probiotics and gut microbiota: Mechanistic insights into gut immune homeostasis through TLR pathway regulation[J]. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7423-7447. DOI: 10.1039/d2fo00911k.
 - [41] KAJIKAWA A, MIDORIKAWA E, MASUDA K, et al. Characterization of flagellins isolated from a highly motile strain of *Lactobacillus agilis* [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16: 49. DOI: 10.1186/s12866-016-0667-x.
 - [42] BOMHOF MR, PARNELL JA, RAMAY HR, et al. Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: A pilot clinical trial[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(4): 1735-1745. DOI: 10.1007/s00394-018-1721-2.
 - [43] VINDEROLA G, SANDERS ME, SALMINEN S. The concept of postbiotics[J]. *Foods*, 2022, 11(8): 1077. DOI: 10.3390/foods11081077.
 - [44] FOGACCI F, GIOVANNINI M, di MICOLI V, et al. Effect of supplementation of a butyrate-based formula in individuals with liver steato-

- sis and metabolic syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Nutrients*, 2024, 16(15): 2454. DOI: 10.3390/nu16152454.
- [45] MAYORGAS A, DOTTI I, SALAS A. Microbial metabolites, postbiotics, and intestinal epithelial function[J]. *Molecular Nutrition Food Res*, 2021, 65(5): 2000188. DOI: 10.1002/mnfr.202000188.
- [46] PÉREZ-MATUTE P, ÍÑIGUEZ M, DE TORO M, et al. Autologous fecal transplantation from a lean state potentiates caloric restriction effects on body weight and adiposity in obese mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9388. DOI: 10.1038/s41598-020-64961-x.
- [47] WANG WW, ZHANG Y, HUANG XB, et al. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(38): 6983-6994. DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.6983.
- [48] XUE LF, DENG ZL, LUO WH, 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. DOI: 10.3389/fcimb.2022.759306.
- [49] CHEN N, GENG N, LI J. Mechanisms and clinical practice advances in weight reduction for patients with metabolic associated fatty liver disease[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2025, 17(3): 10-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.002. 陈楠, 耿楠, 李婕. 代谢相关脂肪性肝病减重治疗机制与临床实践进展[J/CD]. *中国肝胆病杂志(电子版)*, 2025, 17(3): 10-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.002.
- [50] ZOU CW, CHEN Y, LI HY, et al. Engineered bacteria EcN-MT alleviate liver injury in cadmium-exposed mice via its probiotics characteristics and expressing of metallothionein[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857869. DOI: 10.3389/fphar.2022.857869.
- [51] SCHÖLER D, SCHNABL B. The role of the microbiome in liver disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2024, 40(3): 134-142. DOI: 10.1097/MOG.0000000000001013.
- [52] DUAN Y, LLORENTE C, LANG S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease[J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505-511. DOI: 10.1038/s41586-019-1742-x.
- [53] YI MJ, FASINA OB, LI YJ, et al. Mixture of peanut skin extract, geniposide, and isoquercitrin improves the hepatic lipid accumulation of mice via modification of gut microbiota homeostasis and the TLR4 and AMPK signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16684. DOI: 10.3390/ijms242316684.

收稿日期: 2025-10-24; 录用日期: 2025-11-19

本文编辑: 王莹

引证本文: SUN YY, ZHANG CZ, XU JY, et al. Association between the gut microbiota-Toll-like receptor axis and metabolic associated fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(6): 1404-1410.

孙媛媛, 张存正, 徐静远, 等. 肠道菌群-Toll样受体轴与代谢相关脂肪性肝病的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(6): 1404-1410.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于论文表格与插图自明性的要求

为确保期刊的学术质量,提升论文的可读性与传播效率,根据中华人民共和国新闻出版行业标准《CY/T 170—2019 学术出版规范 表格》《CY/T 171—2019 学术出版规范 插图》及国际生物医学期刊编辑惯例,《临床肝胆病杂志》对投稿论文中插图和表格的自明性作如下规定。

一、自明性的定义

“自明性”是指所有表格、插图(包括照片、数据图等)应被视为论文的独立信息单元,读者无需阅读正文,仅通过其自身的各个构成要素,即可清晰、准确地理解其所传达的核心信息、数据结果及重要结论。

二、具体要求

1. 表题/图题:应简明、完整反映图表的核心内容,中英文对照。表序/图序按照在正文中出现的顺序连续编号。
2. 缩略语:表格/插图(含表题、图题在内)自身使用的所有英文缩略语,应以表注或图注形式标注“英文缩略语,中文全称”,按照出现顺序依次标注,多个标注以分号分隔,注文末尾应用句号。示例:注:ALT,丙氨酸氨基转移酶。本刊仅认定DNA(脱氧核糖核酸)、RNA(核糖核酸)为公知公认的英文缩略语,可直接使用。
3. 符号/标记:表格/插图中出现的所有符号(如*、#、△)、线条样式(如实线、虚线)以及颜色标记,须在表注/图注区域解释对应含义。
4. 项目/标目:表格栏目应标明变量的名称和单位。数据图应标明坐标轴标目的名称和单位,标值、坐标原点应标注完整、规范、统一。
5. 数据/技术:表格中同一行数据的修约数位应一致。组织切片、影像学图片等应注明染色方法和放大倍数。