

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.021

综述

## 幽门螺杆菌感染引发非酒精性脂肪性肝病机制的研究进展

王俊策综述 陈冬梅,杨杰审校



基金项目:贵阳市科技计划项目([2018]1-85号)

作者单位:550000 贵阳,贵州医科大学临床医学院消化内科(王俊策);553000 贵州省六盘水市人民医院消化内科

(陈冬梅);550000 贵阳,贵州医科大学附属医院消化内科(杨杰)

通信作者:陈冬梅,E-mail:cdm2117@163.com

【摘要】非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是引起肝功能异常较常见的疾病,通常由于各种原因引起肝脏代谢脂肪的能力减弱,致使摄入的脂类物质难以正常代谢,导致肝内脂肪过度沉积,病情进展或致肝硬化、肝细胞癌,随着临床对 NAFLD 研究范围的扩大,发现其与幽门螺杆菌(Hp)感染密切相关,文章就 Hp 感染在 NAFLD 中作用机制的研究进展作一综述,以为 NAFLD 的临床预防和治疗提供思路和参考。

【关键词】非酒精性脂肪性肝病;幽门螺杆菌感染;作用机制

【中图分类号】R575.5 【文献标识码】A

## Research progress on the mechanism of non-alcoholic fatty liver disease induced by Helicobacter pylori infection

Wang Junce\*, Chen Dongmei, Yang Jie. \*Department of Gastroenterology, Clinical Medicine School of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550000, China

Funding program: Guiyang Science and Technology Plan Project ([2018]1-85)

Corresponding author: Chen Dongmei, E-mail: cdm2117@163.com

【Abstract】Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common disease that causes abnormal liver function. It is usually caused by various reasons that weaken the liver's ability to metabolize fat, making it difficult to metabolize the intake of lipid substances normally, resulting in excessive deposition of fat in the liver. This has been characterized as a global public health challenge event. The prevalence of NAFLD is on the rise globally, affecting 20% to 45% of the general population. There is currently no approved treatment plan for the progression of the disease or the development of liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. With the expansion of clinical research on NAFLD, it has been found that it is closely related to Helicobacter pylori (Hp) infection. This article reviews the research progress on the mechanism of Hp infection in NAFLD, providing new methods for the clinical prevention and treatment of NAFLD.

【Key words】Nonalcoholic fatty liver disease; Helicobacter pylori infection; Mechanism

目前已发现,幽门螺杆菌(Hp)感染引起的胃溃疡约占70%,十二指肠溃疡高达80%,是导致非医源性消化性溃疡疾病的重要因素<sup>[1-3]</sup>。人体感染Hp后,一般很难自行清除干净,往往会造成终生感染。非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种复杂的异质性疾病,大多数患者无任何症状,仅于体检时发现<sup>[4]</sup>。目前估计NAFLD患病率为24%,是世界范围内最主要的肝脏疾病之一<sup>[5]</sup>。有研究显示,我国NAFLD患病率在25%以上,已被认为是代谢综合征(MetS)的肝脏表现<sup>[6-8]</sup>,目前有更多的实验证据支持NAFLD和Hp密切相关<sup>[9-11]</sup>,虽然NAFLD患者感染的可能性较大,尚不清楚其确切机制,但现有几种说法。脂肪变性可能会对清除肝脏微生物造成损害的肝窦微循环形成干扰。NAFLD患者的先天免疫可能会因维生素D水平降低而损害<sup>[12]</sup>。有证据表明,Kupffer细胞功能受损及其异常激活不仅可能导致NAFLD的发

展,而且会增加感染风险<sup>[13-15]</sup>。同时胰岛素抵抗下小肠过度生长几率较高、小肠上皮连接紧密功能障碍导致肠道通透性增加等,均有可能进一步导致本病患者的感染风险<sup>[16-17]</sup>。本文将综述Hp感染引发NAFLD的相关机制,以为临床诊断NAFLD及治疗该病的新靶点提供依据。

## 1 Hp感染与NAFLD相关性临床研究

Hp生存能力极强,是目前发现的唯一能够在胃中生存的细菌,常见的传播途径为口-口传播、胃-口传播、粪-口传播以及医源性传播,严重影响人体免疫功能,导致人体易感染其他疾病。NAFLD是一种慢性代谢应激性肝损伤疾病,大多数患者无症状,或仅有乏力、恶心、呕吐、食欲不振等非特异性症状。随着临床研究技术的进步,寻找Hp感染与NAFLD的相关性已成为热门的科学议题。Polyzos等<sup>[18]</sup>发现与对照组比较,NAFLD患者的抗Hp IgG阳性率较高( $P=0.038$ )。与11例对

照受试者比较,只有 2 例 NAFLD 患者既没有血清 Hp IgG 阳性,也没有根除治疗史。在 Logistic 回归分析中, Hp 感染和 log (HOMA-IR) 均可独立预测 NAFLD。一项研究通过回归分析发现,幽门螺杆菌感染与 HOMA-IR 之间呈正相关趋势<sup>[19]</sup>。多项研究证实, Hp 感染与 NAFLD、脂肪变程度呈正相关 ( $P < 0.01$ )<sup>[20-22]</sup>。上述研究说明 Hp 感染可作为 NAFLD 独立危险因素,这将有助于临床识别和理解 Hp 感染的特征及对 NAFLD 的影响,以便制定针对性治疗方案,获取理想的治疗效果。

## 2 Hp 感染引发 NAFLD 的机制和途径

### 2.1 胰岛素抵抗

自 1921 年发现胰岛素以来,人们的视角一直集中在肝脏中的胰岛素、骨骼肌和血糖控制上,刺激骨骼肌和脂肪组织吸收葡萄糖,抑制肝组织糖异生,发挥降糖作用。对于 NAFLD 与胰岛素抵抗的发生发展是否有关,王俊平等<sup>[23]</sup>研究显示,72 例 NAFLD 患者血清 HOMA-IR 高于 102 例健康体检者。苏如婷等<sup>[24]</sup>将非 NAFLD 组、轻度 NAFLD 组、中重度 NAFLD 组的 HOMA-IR 进行对照,发现轻度 NAFLD 组、中重度 NAFLD 组的 HOMA-IR 均高于非 NAFLD 组,而中重度 NAFLD 组高于轻度 NAFLD 组,相关分析还显示 NAFLD 的病变程度与 HOMA-IR 呈正相关。张勇等<sup>[25]</sup>研究显示,89 例 NAFLD 患者空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数均高于 60 例无脂肪肝肥胖者,证实胰岛素抵抗指数与 NAFLD 密切相关。付淑姣等<sup>[26]</sup>研究显示,NAFLD 组空腹胰岛素、HOMA-IR 均显著高于健康对照组 ( $P < 0.05$ )。考虑原因一方面为 Hp 感染刺激机体产生大量血管活性物质,增加机体氧化应激状态,通过多条途径作用于胰岛素信号通路,从而导致胰岛素抵抗发生。另一方面为 Hp 感染能够分泌毒素,诱导白介素-1 $\beta$ 、白介素-6 等多种免疫因子,促进胃黏膜炎性反应状态,诱发胰岛素抵抗。

### 2.2 Kupffer 细胞功能受损

Kupffer 细胞是全身单核巨噬细胞系统的重要组成部分,约占巨噬细胞总数的 80%, Kupffer 细胞可通过突入内皮细胞下 Disse 间隙突起与肝细胞直接接触; Kupffer 细胞激活后吞噬功能增加,胞内会出现一些破损的红细胞和碎片。研究显示, Kupffer 细胞通过调整肝内炎症反应和免疫的平衡状态,影响肝内组织细胞的生理,诱发 NAFLD 的形成<sup>[27-29]</sup>。此外, Hp 感染使 Kupffer 细胞功能受损可能在于 Hp 感染后通过影响胃上皮细胞和巨噬细胞的自噬过程所实现<sup>[30]</sup>。

维生素 D 是一种基本营养素,也是类固醇荷尔蒙家族成员之一,起初科学家们认为维生素 D 与其他维生素一样,直到 1969 年发现细胞内存在维生素 D 特异性结合蛋白,维生素 D 先经肝脏羟化为骨化二醇(25-羟基维生素 D),然后在肾脏经 1 $\alpha$ -羟化酶进一步活化为骨化三醇(1,25-羟基维生素 D)后释放入血运输至靶器官,对促进骨骼发育和维持骨健康有重要作用<sup>[31]</sup>。随着技术的不断进步和维生素 D 研究范围的不断拓展,有学者对维生素 D 防治 NAFLD 效果、维生素 D 与 Hp 感染相关性进行深入研究<sup>[32]</sup>,罗雯静等<sup>[33]</sup>研究发现,维生素 D 能够调控 Kupffer 细胞极化,对防治 NAFLD 有着重要意义。周文艳等<sup>[34]</sup>发现, Hp 阳性者的血清维生素 D 水平显著低于 Hp 阴性者,且维生素 D 水平正常者的 Hp 感染率明显低于偏低者 ( $P < 0.05$ )。赵炳超<sup>[35]</sup>研究发现,感染 Hp 患者血清维生素 D 水平

低于 Hp 阴性者,且感染 Hp 患者血清维生素 D 水平越低则 Hp 根除率越低。这是由于临床通常使用抗生素来清除 Hp,以减少相关疾病的风险。然而, Hp 的治疗可能会对肠道菌群产生影响,从而干扰维生素 D 的吸收和代谢。

### 2.3 肠道屏障异常

胃肠道是人体最早发育的组织器官之一,具有丰富的内分泌细胞、自主神经、微血管和淋巴管。肠道屏障功能是防御病菌在肠道黏膜黏附和定植的重要防线,正常情况下,肠道共生菌与宿主可形成一个具有动态稳定性的微生态系统,肠道共生菌附着在宿主肠道表面黏膜层上,形成了一层由细菌构成的微生物屏障,它通过竞争性黏附等机制阻止肠腔内细菌、毒素等有害物质侵入人体,从而发挥重要的屏障功能。 Hp 感染后会在人胃内低 pH 环境中,产生大量毒素损伤胃黏膜,随后可能会出现肠化生或者异型增生,导致肠道微生物群发生改变。一项初步研究报道,幽门螺杆菌定植改变了胃微生物群,降低了生物多样性。考虑原因一方面为 Hp 通过干扰质子泵的表达,调节胃腔的酸度,从而使微环境与通常不能在胃中生长的微生物相容。另一方面为 Hp 可能通过动员抗菌肽或通过营养竞争来改变其他微生物群的生长。

近年来,越来越多的证据表明,肠道屏障异常是 NAFLD 发生和发展的重要因素,包括肠道通透性增加、小肠细菌过度生长、肠道菌群失调等<sup>[36]</sup>。杨林辉等<sup>[37]</sup>研究显示,非酒精性脂肪性肝炎患者肠球菌、肠杆菌的菌落数均高于健康成人,双歧杆菌、乳杆菌和拟杆菌的菌落数显著低于健康成人;血清内毒素、DAO、D-乳酸、TNF- $\alpha$  水平方面,非酒精性脂肪性肝炎患者比健康成人更高。梁淑文等<sup>[38]</sup>研究发现,NAFLD 患者双歧杆菌、乳杆菌的数量及 B/E 比值低于健康体检者,粪肠球菌与大肠杆菌的数量高于健康体检者。可能由于 Hp 感染期间存在的免疫细胞均为促炎细胞,其通过刺激 IL-12 的释放增强了促炎反应;或由于长期微生物感染、肠道菌群失调增加肠道通透性,造成内毒素经门静脉、肝脏进入体循环,激活肝脏中各种促炎基因和细胞因子。此外,当肠道屏障受损后大量细菌及其代谢物脂多糖(LPS)通过肝肠循环进入肝脏,LPS 会刺激 Kupffer 细胞和肝星状细胞并诱发 NAFLD。此外, Hp 可以分泌酸性物质,这种物质可以对胃黏膜产生刺激,使胃黏膜分泌大量胃酸,导致屏障功能受损,由此会促进外籍菌的优势繁殖,引起小肠细菌过度生长及肠道菌群失调<sup>[39]</sup>。

### 2.4 血脂水平异常

血脂是构成细胞膜的重要成分,在脂类的运输和代谢上起着重要作用。大多数脂质的化学本质是脂肪酸和醇所形成的酯类及其衍生物。脂质积累是 NAFLD 的典型标志,脂质积累有助于氧化应激和促进炎症反应,它们共同诱导造成肝细胞死亡、炎症反应和纤维化发展的细胞应激途径,并最终形成 NAFLD<sup>[40-41]</sup>。Benhamed 等<sup>[42]</sup>研究发现,当脂肪变性大于 50% 时非酒精性脂肪性肝炎患者肝活检中 ChREBP 的表达增加,而当存在严重胰岛素抵抗时, ChREBP 表达减少,说明高表达的 ChREBP 影响肝脂肪变性与胰岛素抵抗。杨蕊旭等<sup>[43]</sup>研究发现, NAFLD 患者血清脂质代谢与正常人之间有 77 种脂质存在明显差异 ( $P < 0.05$ ),且 NAFLD 患者 LPI、Cer、TG 较正常人更高 ( $P < 0.05$ )。Carotti 等<sup>[44]</sup>研究显示, LPS/Toll

样受体 4 (TLR4) 轴与 NAFLD 的发病机制有关, TLR4 在 NAFLD 患者肝细胞、胆管细胞和门/隔大细胞中的表达水平较高。黄庆菊等<sup>[45]</sup>将 NAFLD 单因素分析具有统计学意义的项目作为自变量, 并进行二元 Logistic 回归分析, 发现 TG 是 NAFLD 的独立危险因素。任清波等<sup>[46]</sup>显示, 未接受过任何治疗措施的非酒精性单纯性脂肪肝 (NAFL) 患者三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均高于健康对照人群。考虑原因一方面是 Hp 感染后寄生在胃黏膜中分泌尿素酶, 侵蚀、破坏胃黏膜, 从而影响脂肪的消化和吸收, 导致血脂异常。另一方面 Hp 感染会抑制肝脏中的酶活性, 导致胆汁酸合成减少, 从而影响胆固醇的代谢。

### 3 小结与展望

NAFLD 作为严重的慢性肝脏疾病, 除了可直接导致失代偿期肝硬化、肝细胞癌和移植肝复发外, 还可影响其他慢性肝病的进展。Hp 是一种对生长环境要求十分苛刻的螺旋状微厌氧菌, 为世界上传播较为普遍的慢性致病菌之一, 是目前已知唯一能在人体胃内存活的微生物。Hp 感染除了导致胃肠道本身病变外, 还被推测导致 NAFLD 疾病。经上述诸多研究发现, Hp 感染在 NAFLD 中的作用机制可能与胰岛素抵抗、Kupffer 细胞功能受损、肠道屏障异常、血脂水平异常等有关, 但部分研究在设计、样本大小方面都存在不同程度的局限性, 今后仍需要进行大样本量、多中心的试验, 以为 Hp 感染引发 NAFLD 的潜在机制提供理论依据和数据参考。

### 参考文献

- [1] Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(11):677. DOI:10.3390/toxins11110677.
- [2] Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection [J]. *Helicobacter*, 2010, 11(Suppl 1):46-51. DOI:10.1111/j.1478-405X.2006.00430.x.
- [3] Myles A, Aggarwal A. Lack of association of single nucleotide polymorphisms in toll-like receptors 2 and 4 with enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis in Indian population [J]. *Rheumatology International*, 2013, 33(2):417-421. DOI:10.1007/s00296-012-2396-2.
- [4] Araujo AR, Rosso N, Bedogni G, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future [J]. *Liver International*, 2018, 38(S1):47-51. DOI:10.1111/liv.13643.
- [5] Olliver JR, Hardie LJ, Gong Y, et al. Risk factors, DNA damage, and disease progression in Barrett's esophagus. [J]. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*, 2005, 14(3):620-625. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-04-0509.
- [6] Chen SH, He F, Zhou HL, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome [J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(2):125-130. DOI:10.1111/j.1751-2980.2011.00487.x.
- [7] Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Seminars in Liver Disease*, 2001, 21:27-42. DOI:10.1055/s-2001-12927.
- [8] Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" Hypothesis [J]. *Diabetes*, 1995, 44(4):369-374. DOI:10.2337/di-ab.44.4.369.
- [9] Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(31):32345-32353. DOI:10.1074/jbc.M313478200.
- [10] Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 37(2):343-350. DOI:10.1053/jhep.2003.50048.
- [11] Barchetta I, Cimmini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11):3302. DOI:10.3390/nu12113302.
- [12] Tang T, Sui Y, Lian M, et al. Pro-inflammatory activated Kupffer cells by lipids induce hepatic NKT cells deficiency through activation-induced cell death [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81949. DOI:10.1371/journal.pone.0081949.
- [13] Kremer M, Thomas E, Milton RJ, et al. Kupffer cell and interleukin-12-dependent loss of natural killer T cells in hepatosteatosis [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):130-141. DOI:10.1002/hep.23292.
- [14] Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: The emerging view [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(1):212-223. DOI:10.1016/j.jhep.2009.03.008.
- [15] Vanderkerken K, Bouwens L, Rooijen NV, et al. The role of Kupffer cells in the differentiation process of hepatic natural killer cells [J]. *Hepatology*, 1995, 22(1):283-290. DOI:10.1002/hep.1840220139.
- [16] 蔡均均, 韩涛. 2013 年欧洲肝病学会肝硬化细菌感染立场声明的概述 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2014(7):588-591. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2014.07.003.
- [17] Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2009, 49(6):1877-1887. DOI:10.1002/hep.22848.
- [18] Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism Clinical & Experimental*, 2013, 62(1):121-126. DOI:10.1016/j.metabol.2012.06.007.
- [19] Kountouras J, Polyzos SA, Zavos C, et al. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: A systematic review [J]. *Helicobacter*, 2011, 16(2):79-88. DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x.
- [20] 徐晖. 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病的关系 [J]. *中国美容医学*, 2011, 20(z6):69-70. DOI:10.3969/j.issn.1008-6455.2011.z6.053.
- [21] 王砚砚, 于庆功, 刘昕欣, 等. 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病的相关性 [J]. *医学临床研究*, 2019, 36(5):919-921. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2019.05.029.
- [22] 刘安楠, 王蕾蕾, 张晏, 等. 非酒精性脂肪性肝病与幽门螺杆菌感染的相关性 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(12):1451-1454. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2014.12.023.
- [23] 王俊平, 杨路亭. 非酒精性脂肪性肝病患者血清 Chemerin 水平与 HOMA-IR、hs-CRP 的相关性 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(31):60-61.



- [24] 苏如婷,韩晓骏.非酒精性脂肪肝病与胰岛素抵抗的相关性[J].实用医学杂志,2012,28(21):3551-3553. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2012.21.019.
- [25] 张勇,夏林莉.胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病的研究[J].临床和实验医学杂志,2010,9(20):1555. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2010.20.019.
- [26] 付淑姣,杨志欣.非酒精性脂肪肝患者血清 HMGB-1、IL-1 $\beta$ 、Vaspin 水平与 HOMA-IR 的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2132-2134,2138. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.020.
- [27] 徐柯,洪振丰. Kupffer 细胞在非酒精性脂肪性肝病形成中的作用[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(9):57. DOI:10.3969/j.issn.1672-2779.2010.09.039.
- [28] Stienstra R, Saudale F, Duval C, et al. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1 $\beta$ -dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  activity[J]. Hepatology: Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2010,51(2):511-522. DOI:10.1002/hep.23337.
- [29] 张利利,向晓星. Kupffer 细胞在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用[J].临床肝胆病杂志,2011,27(8):873-876. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2011.08.025.
- [30] 何丛,谢川,吕农华.幽门螺杆菌感染对不同细胞自噬影响的研究进展[J].微生物学报,2014,54(12):1391-1396. DOI:10.13343/j.cnki.wsxb.2014.12.001.
- [31] 宁志伟,王鸥,邢小平.维生素 D 的研究历史[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(1):39-43. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2018.01.005.
- [32] Dortet L, Mostowy S, Cossart P. Recruitment of the major vault protein by InlK: A listeria monocytogenes strategy to avoid autophagy[J]. PLoS Pathogens, 2011,7(8):e1002168. DOI:10.1371/journal.ppat.1002168.
- [33] 罗雯静,董显文,赵巧素,等.维生素 D 调控 Kupffer 细胞极化在非酒精性脂肪性肝病防治中的作用[J].浙江医学,2023,45(9):916-921. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.9.2023-189.
- [34] 周文艳,宋红.血清维生素 D 与 Hp 感染的相关性探讨[J].中外医疗,2020,39(18):44-46. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2020.18.044.
- [35] 赵炳超.血清维生素 D 水平与幽门螺杆菌根除率的关系研究[J].中国实用医药,2022,17(16):53-55. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.16.014.
- [36] 何丛,谢川,吕农华.幽门螺杆菌感染对细胞自噬调控的研究进展[J].中华医学杂志,2014,94(24):1915-1917. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.24.019.
- [37] 杨林辉,蔡俊,刘国栋,等.非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群失调与肠道通透性及血清内毒素的相关性研究[J].中国微生态学杂志,2012,24(9):801-804.
- [38] 梁淑文,王晓英,屈昌民,等.非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗与肠道菌群失调相关性研究[J].中国医药,2016,11(1):83-86. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.01.020.
- [39] 唐君瑞,李明珂,曹光琼,等.非酒精性脂肪性肝病与幽门螺杆菌感染的相关性[J].疑难病杂志,2020,19(3):242-247. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.006.
- [40] 刘艳如,温晓华,高冕,等.非肥胖人群血浆致动脉硬化指数与非酒精性脂肪性肝病的相关性[J].临床误诊误治,2021,34(10):94-98. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2021.10.021.
- [41] 喻江南,宋铃榆,杨红,等.肠道菌群代谢产物琥珀酸对非酒精性脂肪性肝病小鼠的影响[J].疑难病杂志,2022,21(9):976-980. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.017.
- [42] Benhamed F, Denechaud PD, Lemoine M, et al. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans[J]. Journal of Clinical Investigation, 2012,122(6):2176-2194. DOI:10.1172/JCI41636.
- [43] 杨蕊旭,胡春秀,宓余强,等.非酒精性脂肪性肝病患者血清脂质组学研究[J].中华肝脏病杂志,2017,25(2):122-127. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.009.
- [44] Carotti S, Vespasiani-Gentilucci U, Perrone G, et al. Hepatic toll-like receptor 4 expression is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with NAFLD[J]. Liver International, 2015,35(2):569-581. DOI:10.1111/liv.12531.
- [45] 黄庆菊,侯亚甜,王景瑞,等.老年非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能与血脂水平的相关性研究[J].中国现代药物应用,2022,16(20):28-31. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2022.20.007.
- [46] 任清波,郇述玲,陈晶晶,等.非酒精性单纯性脂肪肝患者肝功及血脂代谢情况分析[J].山东医药,2016,56(17):92-93. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.17.034.

(收稿日期:2024-03-30)