

• XXXX •

## 降糖消脂片对代谢相关脂肪性肝病小鼠肠道菌群和肝脏胆汁酸合成的影响

陈潇潇<sup>1</sup>, 侯敏<sup>1</sup>, 高云霄<sup>1</sup>, 袁月<sup>1</sup>, 彭菊琴<sup>2</sup>, 张秋艳<sup>1</sup>, 任钧国<sup>1\*</sup>, 刘建勋<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091;

2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

**[摘要]** 目的:探究降糖消脂片(JTXZT)对代谢相关脂肪性肝病的改善作用,从肠道菌群和肝脏胆汁酸合成的角度研究降糖消脂片的作用机制。方法:30只健康SPF级C57BL/6J小鼠随机分为正常组、模型组、降糖消脂片高剂量组(12.5 g·kg<sup>-1</sup>)、降糖消脂片低剂量组(6.25 g·kg<sup>-1</sup>)、奥利司他组(70 mg·kg<sup>-1</sup>)、普通饲料喂养正常组、高脂饲料喂养其他组,连续12周,第5周开始给药,灌胃8周。检测体成分、体质量、肝脏质量,进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),生化法检测小鼠甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、总胆汁酸(TBA)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测胰岛素、葡萄糖、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)含量,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),苏木素-伊红(HE)染色法观察肝脏病理形态学表现,油红O染色法观察肝脏脂质沉积情况,16S核糖体核糖核酸(16S rRNA)高通量测序检测小鼠肠道菌群变化,蛋白免疫印迹法(Western blot)和免疫组化检测胆汁酸合成基因胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶(CYP7A1)和法尼醇X受体(FXR)蛋白表达水平的变化。结果:与正常组比较,模型组小鼠体质量、肝脏质量、脂肪含量、口服葡萄糖各时间点的血糖水平及曲线下面积(AUC)、胰岛素含量、HOMA-IR、TG、TC、ALT、AST、TNF- $\alpha$ 和IL-6显著升高( $P<0.01$ ),TBA明显下降( $P<0.05$ ),病理学显示肝组织脂肪变性、脂质蓄积,肠道微生物菌群群落多样性减少,CYP7A1蛋白表达明显减少( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),FXR蛋白表达显著增加( $P<0.01$ );与模型组比较,各给药组小鼠体质量、肝脏质量、脂肪含量、口服葡萄糖各时间点的血糖水平及曲线下面积(AUC)、胰岛素含量、HOMA-IR、TG、TC、ALT、AST、TNF- $\alpha$ 和IL-6明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),TBA明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),病理学显示肝组织脂肪变性、脂质蓄积情况明显改善,肠道微生物菌群群落多样性恢复,群落组成改变,CYP7A1蛋白表达明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),FXR蛋白表达明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结论:JTXZT可改善代谢相关脂肪性肝病小鼠的肝脏脂肪变性,减轻胰岛素抵抗和炎症损伤,并通过调节肠道菌群的多样性、菌群结构和促进胆汁酸的合成,发挥治疗代谢相关脂肪性肝病的作用。

**[关键词]** 降糖消脂片; 代谢相关脂肪性肝病; 肠道菌群; 胆汁酸合成

**[中图分类号]** R289;R256;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20260604

**[网络出版地址]**

**[网络出版日期]** XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



## Effect of Jiangtang Xiaozhi Tablets on Gut Microbiota and Hepatic Bile Acid Synthesis in Mice with Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease

CHEN Xiaoxiao<sup>1</sup>, HOU Min<sup>1</sup>, GAO Yunxiao<sup>1</sup>, YUAN Yue<sup>1</sup>, PENG Juqin<sup>2</sup>, ZHANG Qiuyan<sup>1</sup>,  
REN Junguo<sup>1\*</sup>, LIU Jianxun<sup>1</sup>

(1. Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**[收稿日期]** 2026-02-28

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82374184);中国中医科学院西苑医院具有知识产权的医疗机构制剂和中药新药的研发与转化专项(XYZX0303-09)

**[第一作者]** 陈潇潇,在读博士,从事中药药理学研究,E-mail:chenxiangjiao@126.com

**[通信作者]** \*任钧国,博士,博士生导师,研究员,从事新药研发和中药药理学研究,Tel:010-62835612,E-mail:reek2003@163.com

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the ameliorative effect of Jiangtang Xiaozhi tablets (JTXZT) on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, and to explore its mechanism from the perspectives of gut microbiota and hepatic bile acid synthesis. **Methods:** Thirty healthy SPF C57BL/6J mice were randomly divided into a normal group, a model group, a high-dose JTXZT group ( $12.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), a low-dose JTXZT group ( $6.25 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), and an orlistat group ( $70 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). The normal group was fed with normal diet, while the other groups were fed with high-fat diet for 12 weeks. Administration began in the fifth week, with gavage lasting for 8 weeks. Body composition, body weight, and liver weight were measured. Oral glucose tolerance test (OGTT) was conducted. Biochemical methods were used to detect the levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) in mice. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of insulin, glucose, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6). The insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological morphology of the liver, and oil red O staining was used to observe lipid deposition in the liver. High-throughput sequencing of 16S rRNA was used to detect changes in the gut microbiota of mice. Western blot and immunohistochemistry were used to detect changes in the protein expression levels of bile acid synthesis genes, cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1) and farnesoid X receptor (FXR). **Results:** Compared with the normal group, the model group showed significantly increased body weight, liver weight, fat content, blood glucose levels at various time points after oral glucose administration and area under the curve (AUC), insulin content, HOMA-IR, TG, TC, ALT, AST, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels ( $P<0.01$ ) and a significantly decreased TBA level ( $P<0.05$ ). Pathological examination revealed steatosis and lipid accumulation in liver tissue, reduced diversity of gut microbiota communities, significantly decreased CYP7A1 protein expression ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and significantly increased FXR protein expression ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, each treatment group showed significantly decreased body weight, liver weight, fat content, blood glucose levels at various time points after oral glucose administration and AUC, insulin content, HOMA-IR, TG, TC, ALT, AST, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) and a significantly increased TBA level ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Pathological examination showed significant improvement in steatosis and lipid accumulation in liver tissue, restoration of gut microbiota community diversity, changes in community composition, significantly increased CYP7A1 protein expression ( $P<0.05$ ), and significantly decreased FXR protein expression ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion:** JTXZT can improve liver steatosis in mice with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, alleviate insulin resistance and inflammatory damage, and promote bile acid synthesis by regulating the diversity and structure of gut microbiota, thereby achieving the therapeutic effect on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

**[Keywords]** Jiangtang Xiaozhi tablets; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; gut microbiota; bile acid synthesis

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)之前被称为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),已成为全球慢性肝损伤的主要原因之一,主要由胰岛素抵抗、氧化应激、炎症和肠道菌群失调等因素驱动<sup>[1]</sup>,其发病率随肥胖、2型糖尿病、高脂血症等代谢综合征的流行而持续攀升<sup>[2]</sup>。MAFLD不仅与肝内脂质异常沉积直接相关,更显著增加患者发生肝硬化、肝细胞癌及心血管事件的风险<sup>[3]</sup>。

近年来,“肠-肝轴”在MAFLD发生发展中的核心作用日益明确,肠道菌群作为这一轴线的关键枢纽,其稳态的破坏(即菌群失调)被认为是驱动肝脏炎症和代谢紊乱的关键因素<sup>[4]</sup>。胆汁酸不仅是脂质消化吸收所必需的物质,更是重要的信号分子,通过激活法尼醇X受体(FXR)等途径,调控肝脏的糖脂代谢、炎症反应及能量稳态等过程<sup>[5]</sup>。同时,肠道菌群通过其代谢活动,深度参与肝脏胆汁酸代谢的调节。因此,当肠道菌群失衡导致肝脏胆汁酸分泌异常时,胆汁酸分泌异常也会反向加剧菌群紊乱,二者作为肠-肝轴调控的关键环节相互作用,共同推

动MAFLD的进展<sup>[6]</sup>。

中医认为MAFLD属本虚标实之证,以肝脾肾亏虚为本,痰湿瘀互结为标,治疗多以疏肝健脾、化痰散结及活血通络之法结合使用<sup>[7]</sup>。降糖消脂片是中国中医科学院西苑医院魏子孝教授的临床经验方,工艺改进后成为院内制剂,具有益气养阴、化痰祛瘀的作用<sup>[8]</sup>,前期研究发现该药对MAFLD具有良好的药效,并可通过调控生物钟相关基因达到治疗MAFLD的作用<sup>[9]</sup>,但从肠道菌群与胆汁酸代谢的角度研究其治疗MAFLD的作用机制并不清楚。为此,本研究从肠道菌群和胆汁酸代谢的角度出发,探究降糖消脂片干预MAFLD的潜在作用机制,为其临床治疗MAFLD的应用提供理论依据和实验支撑。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级C57BL/6J雄性小鼠,30只,4周龄,购自北京华阜康生物科技股份有限公司[合格证号SCXK(京)2019-0008],饲养于中国中医科学院西苑医院SPF级动物实验室,湿度维持

40%~60%，温度维持(22±2)℃，12 h/12 h明暗昼夜交替循环。

**1.2 伦理** 所有动物实验均经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准，批准编号2021XLC001-2。

**1.3 药物和试剂** 降糖消脂片(中国中医科学院西苑医院基础研究所，批号1906271，批准文号京药制字Z20063007)，规格：2.5 g，成分及质量按照女贞子1 000 g、黄芪500 g、黄连250 g、荔枝核500 g、昆布375 g、姜黄375 g制成，以每克含女贞子以特女贞苷(C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>17</sub>)计不得少于4.64 mg；奥利司他胶囊(山东新时代药业有限公司，批号85190302)；普通饲料(北京科澳协力饲料有限公司，批号19083213)；高脂饲料(美国Research Diets公司，批号19072201HS 2.5，由猪油、酪蛋白、麦芽糊精、蔗糖、豆油等组成)；戊巴比妥钠(国药集团化学试剂有限公司，货号020402)；甘油三酯(TG)试剂盒、总胆固醇(TC)检测试剂盒、丙氨酸氨基转移酶(ALT)检测试剂盒、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)检测试剂盒、总胆汁酸(TBA)检测试剂盒(苏州康何欣生物科技有限公司，货号分别为CAK1086、CAK1116、CAK1002、CAK1004、CAK1166)；胰岛素试剂盒、葡萄糖试剂盒、白细胞介素-6(IL-6)试剂盒、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)试剂盒(北京冬歌博业生物科技有限公司，货号分别为DG30435M、DG93005Q、DG30062M、DG30048M)；苏木素-伊红(HE)染色试剂盒、饱和油红O染色液、D-无水葡萄糖(北京索莱宝科技有限公司，货号分别为G1126、G1260、G8150)；胆固醇7α-羟化酶(CYP7A1)、FXR抗体(北京博奥森生物技术有限公司，货号分别为bs-21430R、bs-12867R)；内参β-肌动蛋白(β-actin)抗体(美国Immunoway公司，货号YT0099)。

**1.4 仪器** IEC-CL31R型高速冷冻离心机(美国赛默飞世尔科技公司)；TP213型精密电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)；Echo MRI-100&A10型清醒动物体成分分析仪(美国Echo MRI公司)；SYNERGY4型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)；ULTRA TURRAX T25型组织匀浆机(德国IKA公司)；Tissue-Tek VIP6型全封闭组织脱水机、Tissue-TEK TEC型生物组织包埋机(日本樱花公司)；RM2235型组织切片机、CV5030型全自动封片机(德国徕卡公司)；Olympus-Bx53型光学显微镜(日本奥林巴斯公司)；PowerPac Universal型基础电泳仪电源、Mini-PROTEAN 3 CELL型垂直板电泳槽、Bio-Rad Image Lab TM XRS型凝胶成像仪(美国

Bio-Rad公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组与给药** 经过1周适应性饲养后，小鼠随机分为5组：空白组、模型组、降糖消脂片高剂量组(12.5 g·kg<sup>-1</sup>)、降糖消脂片低剂量组(6.25 g·kg<sup>-1</sup>)、奥利司他组(70 mg·kg<sup>-1</sup>)，每组6只。普通饲料喂养正常组，高脂饲料喂养其他组，连续12周。第5周起，各组按照20 mL·kg<sup>-1</sup>灌胃，每日1次。给药剂量和模型制备方法均参考文献<sup>[9]</sup>进行。奥利司他在临床中广泛用于超重MAFLD患者的治疗，兼顾降脂、减重、保肝三重作用，更贴合MAFLD整体治疗需求，因而选择奥利司他作为阳性药。

**2.2 小鼠体脂成分分析** 饲养结束后，用清醒动物体成分分析仪检测小鼠脂肪(fat)、瘦肉(lean)、总水(total water)含量。

**2.3 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检测** 小鼠禁食12 h后，经尾静脉采血测定空腹血糖水平，记为0 min血糖值。随后按10 mL·kg<sup>-1</sup>体质量的剂量灌胃给予20%葡萄糖溶液，并于给药后15、30、60及120 min分别采集血样以检测血糖。根据各时间点血糖值绘制葡萄糖耐量曲线，并计算曲线下面积(AUC)。

**2.4 体质量、肝脏质量的计算** 饲养结束后，称量小鼠体质量并记录，末次给药后禁食不禁水过夜，用1%戊巴比妥钠溶液腹腔注射(10 mL·kg<sup>-1</sup>)麻醉后，摘眼球取血，取小鼠肝脏，称量肝脏质量。

**2.5 肝脏指标含量检测** 称量一定量的肝脏组织研磨、12 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min(离心半径8.4 cm，下同)后，按照试剂盒说明书步骤对小鼠肝脏TC、TG、胆汁酸含量进行检测。

**2.6 血清指标含量检测** 摘眼球取血后，血液室温静置2 h后，3 500 r·min<sup>-1</sup>离心15 min，收集上层血清用于ALT、AST、胰岛素、葡萄糖、IL-6、TNF-α的检测，并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)，具体操作按照试剂盒说明书进行。HOMA-IR=空腹血清葡萄糖(mmol·L<sup>-1</sup>)×空腹血清胰岛素(mU·L<sup>-1</sup>)/22.5。

**2.7 小鼠肝脏组织病理学分析**

**2.7.1 肝脏HE染色** 将小鼠肝脏组织在4%多聚甲醛中固定24 h后，用石蜡包埋，切片后进行HE染色，并进行病理评估。

**2.7.2 肝脏油红O染色** 采集经液氮速冻处理的适量肝脏组织，以冷冻切片包埋剂(OCT)包埋后，设置适宜的切片厚度进行冰冻切片。切片行油红O染色，经甘油明胶封片后，置于光学显微镜下对各

组切片进行病理组织学观察与分析。

**2.8 16S 核糖体核糖核酸(16S rRNA)高通量测序检测小鼠肠道菌群** 收集各组小鼠粪便样本,提取样本中微生物群落总DNA。采用引物338F(5'-ACTCCTACGGGAGGCAGAG-3')和806R(5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')对16S rRNA基因的V3-V4可变区进行聚合酶链式反应(PCR)扩增,利用Illumina MiSeq PE300高通量测序平台进行测序。在Alpha多样性分析中,采用观测物种指数(Sobs)、Chao1丰富度指数(Chao)、ACE丰富度指数(Ace)及香农多样性指数(Shannon)指数评估各样本的微生物群落多样性,并构建Sobs稀释性曲线以验证测序深度合理性。通过计算不同分类水平上样本间的菌群相对丰度,比较各组间微生物群落结构的差异。此外,采用线性判别分析效应大小(LEfSe)差异分析方法,筛选各组间具有统计学差异的标志性菌群。

**2.9 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测FXR及CYP7A1蛋白表达** 取适量小鼠肝脏组织裂解,12 000 r·min<sup>-1</sup>,4℃离心10 min后取上清测定蛋白浓度,蛋白定量后,配制10%聚丙烯酰胺凝胶,上

样,电泳,转膜,封闭,孵育一抗,FXR(1:1 000)、CYP7A1(1:1 000),4℃冰箱摇床过夜,洗膜,孵育二抗(1:20 000),洗膜后显影,并用Image J软件进行结果分析。

**2.10 免疫组化法检测FXR及CYP7A1的表达** 将包埋好的肝脏蜡块切片,脱蜡,水化,避光室温封闭,加一抗孵育,FXR(1:100)、CYP7A1(1:100),加二抗孵育,显色,复染,封片。光学显微镜下观察,用Image-Pro Plus 5.1对采集到的图像进行分析。

**2.11 统计学分析** 数据采用SPSS 21.0统计软件分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若方差齐且符合正态分布,采用t检验进行统计,不符合正态分布或方差不齐,采用秩和检验进行分析,检验水准 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 降糖消脂片对MAFLD小鼠体质量、肝脏质量、体成分的影响** 与正常组比较,模型组小鼠体质量显著升高,肝脏质量显著增加,脂肪含量显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,降糖消脂片高、低剂量组及奥利司他组小鼠体质量、肝脏质量、脂肪含量明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表1。

表1 降糖消脂片对MAFLD小鼠体质量、肝脏质量、体成分的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	体质量	肝脏质量	脂肪含量	瘦肉含量	总水含量
正常组		27.10±1.24	0.91±0.07	1.95±0.15	22.37±1.05	19.48±0.94
模型组		34.22±0.91 <sup>2)</sup>	1.14±0.08 <sup>2)</sup>	7.43±1.35 <sup>2)</sup>	23.80±1.97	20.12±1.48
降糖消脂片高剂量组	12.5	28.12±1.70 <sup>4)</sup>	0.77±0.04 <sup>4)</sup>	2.42±0.60 <sup>4)</sup>	22.20±0.71	18.80±0.63
降糖消脂片低剂量组	6.25	30.23±2.95 <sup>3)</sup>	0.91±0.04 <sup>4)</sup>	3.52±1.33 <sup>4)</sup>	23.07±1.36	19.94±1.23
奥利司他组	0.07	28.28±1.20 <sup>4)</sup>	0.89±0.04 <sup>4)</sup>	2.77±0.83 <sup>4)</sup>	22.54±1.55	19.42±0.56

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表2-表8同)

**3.2 降糖消脂片对MAFLD小鼠葡萄糖耐量的影响** 与正常组比较,模型组小鼠口服葡萄糖15、30、60、120 min后的血糖水平及AUC显著高于正常组( $P < 0.01$ );与模型组比较,降糖消脂片高、低剂量组

与奥利司他组小鼠口服葡萄糖后各个时间点的血糖水平均明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),OGTT的AUC显著减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

表2 降糖消脂片对MAFLD小鼠葡萄糖耐量的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	0 min /mmol·L <sup>-1</sup>	15 min /mmol·L <sup>-1</sup>	30 min /mmol·L <sup>-1</sup>	60 min /mmol·L <sup>-1</sup>	120 min /mmol·L <sup>-1</sup>	AUC /mmol·L <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>
正常组		4.62±0.33	13.95±1.09	11.68±0.83	7.33±0.78	5.30±0.56	1 027.28±81.81
模型组		5.20±0.47 <sup>1)</sup>	17.92±1.43 <sup>2)</sup>	16.43±1.52 <sup>2)</sup>	14.02±1.63 <sup>2)</sup>	9.28±1.35 <sup>2)</sup>	1 514.10±113.60 <sup>2)</sup>
降糖消脂片高剂量组	12.5	4.88±0.47	13.57±1.35 <sup>4)</sup>	13.70±1.16 <sup>4)</sup>	11.27±1.45 <sup>3)</sup>	7.68±0.72 <sup>3)</sup>	1 266.90±162.78 <sup>4)</sup>
降糖消脂片低剂量组	6.25	5.00±0.50	14.65±1.44 <sup>4)</sup>	14.37±1.63	11.80±1.33 <sup>3)</sup>	8.00±1.03	1 288.43±90.66 <sup>4)</sup>
奥利司他组	0.07	4.78±0.43	14.92±1.34 <sup>4)</sup>	14.22±1.45 <sup>3)</sup>	10.65±1.48 <sup>4)</sup>	7.27±0.68 <sup>3)</sup>	1 285.20±73.89 <sup>4)</sup>

**3.3 降糖消脂片对MAFLD小鼠胰岛素抵抗的影响** 与正常组比较,模型组小鼠胰岛素分泌显著增多( $P<0.01$ ),HOMA-IR显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,降糖消脂片高、低剂量组和奥利司他组小鼠胰岛素和葡萄糖水平显著降低( $P<0.01$ ),HOMA-IR显著降低( $P<0.01$ )。见表3。

表3 降糖消脂片对MAFLD小鼠胰岛素抵抗的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )  
Table 3 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on insulin resistance in MAFLD mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	胰岛素/ $mU\cdot L^{-1}$	葡萄糖/ $mmol\cdot L^{-1}$	HOMA-IR
正常组		20.03±1.56	5.83±0.41	5.17±0.23
模型组		29.41±1.54 <sup>2)</sup>	7.56±0.51 <sup>2)</sup>	9.89±0.90 <sup>2)</sup>
降糖消脂片高剂量组	12.5	21.19±3.21 <sup>4)</sup>	5.99±0.50 <sup>4)</sup>	5.61±0.75 <sup>4)</sup>
降糖消脂片低剂量组	6.25	23.72±2.74 <sup>4)</sup>	6.32±0.23 <sup>4)</sup>	6.66±0.75 <sup>4)</sup>
奥利司他组	0.07	20.76±1.75 <sup>4)</sup>	6.69±0.37 <sup>4)</sup>	6.17±0.58 <sup>4)</sup>

**3.4 降糖消脂片对MAFLD小鼠肝脏TG、TC和TBA的影响** 与正常组比较,模型组小鼠肝脏TG、TC水平显著升高( $P<0.01$ ),TBA明显下降( $P<0.05$ );与模型组比较,降糖消脂片高、低剂量组

和奥利司他组小鼠TG、TC水平明显下降( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),TBA明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见表4。

表4 降糖消脂片对MAFLD小鼠肝脏TG、TC和TBA的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 4 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on liver TG, TC, and TBA in MAFLD mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )  $\mu mol\cdot g^{-1}$

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	TC	TG	TBA
正常组		5.87±1.32	4.21±1.92	0.71±0.30
模型组		8.74±2.83 <sup>2)</sup>	9.48±2.04 <sup>2)</sup>	0.46±0.15 <sup>1)</sup>
降糖消脂片高剂量组	12.5	6.64±1.29 <sup>3)</sup>	3.60±1.34 <sup>4)</sup>	0.82±0.17 <sup>4)</sup>
降糖消脂片低剂量组	6.25	5.32±1.42 <sup>4)</sup>	4.40±0.88 <sup>4)</sup>	0.60±0.11 <sup>3)</sup>
奥利司他组	0.07	5.69±1.30 <sup>4)</sup>	5.70±1.27 <sup>4)</sup>	0.69±0.95 <sup>4)</sup>

**3.5 降糖消脂片对MAFLD小鼠肝功能和炎症反应的影响** 与正常组比较,模型组小鼠ALT、AST、TNF- $\alpha$ 、IL-6显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,降糖消脂片高、低剂量组和奥利司他组小鼠ALT、AST、TNF- $\alpha$ 、IL-6明显下降( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见表5。

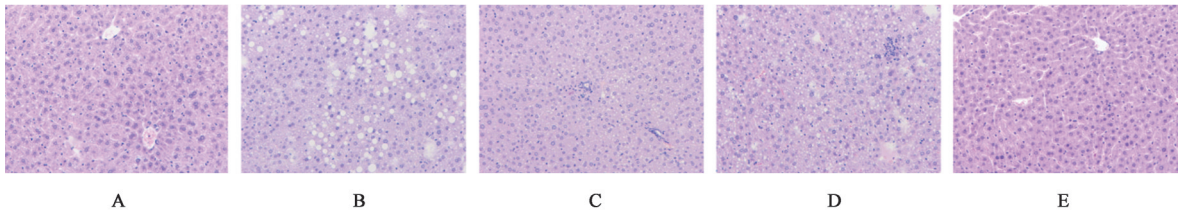
表5 降糖消脂片对MAFLD小鼠血清指标的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )  
Table 5 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on serum indicators in MAFLD mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	ALT/ $U\cdot L^{-1}$	AST/ $U\cdot L^{-1}$	TNF- $\alpha$ / $ng\cdot L^{-1}$	IL-6/ $ng\cdot L^{-1}$
正常组		35.33±6.16	146.00±13.42	236.88±11.83	53.42±6.08
模型组		67.67±10.34 <sup>2)</sup>	182.83±19.57 <sup>2)</sup>	332.43±15.95 <sup>2)</sup>	75.52±4.31 <sup>2)</sup>
降糖消脂片高剂量组	12.5	33.67±3.40 <sup>4)</sup>	138.67±15.27 <sup>4)</sup>	282.65±14.30 <sup>4)</sup>	67.28±5.14 <sup>4)</sup>
降糖消脂片低剂量组	6.25	33.83±2.48 <sup>4)</sup>	131.33±16.00 <sup>4)</sup>	291.88±17.67 <sup>4)</sup>	69.69±6.14 <sup>3)</sup>
奥利司他组	0.07	49.00±4.62 <sup>4)</sup>	140.67±13.46 <sup>4)</sup>	267.07±20.65 <sup>4)</sup>	63.57±4.27 <sup>4)</sup>

**3.6 降糖消脂片对MAFLD小鼠肝脏组织病理学变化的影响** HE染色结果显示,正常组小鼠肝小叶结构清晰,排列规则,肝细胞大小一致,边界清晰;模型组肝组织结构紊乱,肝索排列扭曲,肝细胞大小不一,出现明显气球样变性,细胞核被大泡脂肪变挤向一侧,局部可见炎性细胞浸润;降糖消脂片高、低剂量组和奥利司他组脂肪气球样变性程度及范围较模型组明显减轻,肝组织结构排列也明显清晰。油红O染色显示,正常组小鼠肝组织染色均匀,肝细胞核呈蓝色,胞浆内未见明显橘红色脂滴沉积;模型组小鼠肝细胞则出现明显的脂质蓄积,胞浆内脂滴大量弥漫分布,并伴有明显的细胞肿胀及脂肪变性;降糖消脂片高、低剂量组和奥利司他组红色脂滴数目减少,体积减小,脂质蓄积情况明显改善。见图1及图2。

**3.7 降糖消脂片对MAFLD小鼠肠道菌群的影响**

对所得结果进行均一化处理,泛物种(Pan)和核心物种(Core)物种曲线分别用来表示总物种数量累积和核心物种数量累积情况,结果显示曲线趋于饱和,说明样本量设置合理、数据可靠。其中,正常组的物种数量高于模型组及降糖消脂片组;与模型组比较,降糖消脂片组的物种数量呈现一定程度的回升。稀释曲线分析显示,随着测序数据量的增加,曲线趋于平坦,说明测序深度充足,适宜进行后续分析。韦恩图分析结果显示,正常组、模型组和降糖消脂片组分别包含766、543、583个操作分类单元(OTU),三组共有OTU数量为361个,各组特有的OTU数量分别为正常组251个、模型组32个、降糖消脂片组44个。见增强出版附加材料。在Alpha多样性分析方面,与正常组比较,模型组微生物多样性明显降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );与模型组比较,降糖消脂片组的Sobs、Chao及Ace指数均明显升



注:A.正常组;B.模型组;C.降糖消脂片高剂量组;D.降糖消脂片低剂量组;E.奥利司他组(图2-图5同)

图1 降糖消脂片对MAFLD小鼠肝脏组织病理变化的影响(HE,×100)

Fig. 1 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on pathological changes of liver tissue in MAFLD mice (HE,×100)

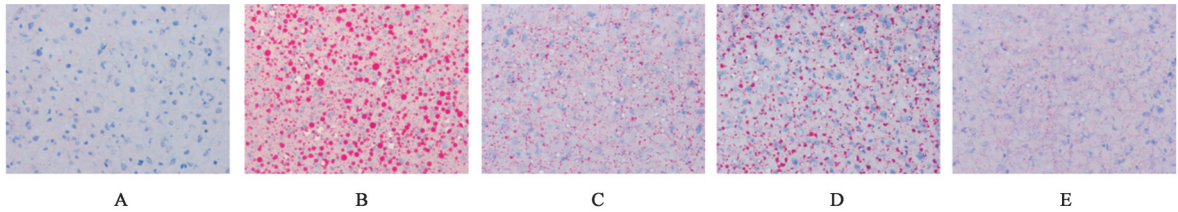


图2 降糖消脂片对MAFLD小鼠肝脏组织脂质变化的影响(油红O,×200)

Fig. 2 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on lipid changes in liver tissue in MAFLD mice (oil red O,×200)

高( $P<0.05, P<0.01$ ),提示降糖消脂片可在一定程度上恢复肠道微生物群落的多样性。见表6。

表6 降糖消脂片对MAFLD小鼠干预作用的Alpha多样性分析( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 6 Alpha diversity analysis of intervention effect of Jiangtang Xiaozhi tablets in MAFLD mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Sobs	Chao	Ace	Shannon
正常组		518.46±23.08	590.91±63.64	578.24±48.73	4.08±0.24
模型组		315.38±50.77 <sup>2)</sup>	376.36±92.73 <sup>2)</sup>	357.62±73.81 <sup>2)</sup>	3.48±1.13 <sup>1)</sup>
降糖消脂片组	12.5	361.54±43.15 <sup>4)</sup>	445.45±56.36 <sup>3)</sup>	422.59±54.37 <sup>4)</sup>	3.73±0.82

在门水平上,厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)和疣微菌门(Verrucomicrobiota)在各组小鼠肠道菌群中是优势菌群,变形菌门(Proteobacteria)、脱硫杆菌门(Desulfobacterota)等次之。正常组中,厚壁菌门与拟杆菌门的相对丰度分别为34.04%和49.05%,模型组中两者分别为65.21%和20.50%,降糖消脂片组则分别为39.03%和31.73%。与正常组比较,厚壁菌门在模型组中的相对丰度显著升高,而拟杆菌门、疣微菌门及变形菌门的相对丰度均降低;与模型组比较,厚壁菌门在降糖消脂片组中的相对丰度减少,而拟杆菌门、疣微菌门及变形菌门的相对丰度则呈现增加趋势。在种水平上, *Muribaculaceae* (uncultured)、*Lachnospiraceae* (unclassified) 和 *Akkermansia muciniphila* 的相对丰度最高。与正常组比较,模型组 *Muribaculaceae* (uncultured) 和 *Akkermansia muciniphila* 的相对丰度降低, *Lachnospiraceae* (unclassified) 的相对丰度升高;与模型组比较,降糖消脂片组 *Muribaculaceae* (uncultured) 和 *Akkermansia muciniphila* 的相对丰度升高,

*Lachnospiraceae*(unclassified)的相对丰度降低。采用LEfSe差异分析(LDA>3.5)对各组间肠道菌群进行高维生物标志物筛选,LDA分值越高表明该物种对组间差异的贡献越大。结果显示,正常组中拟杆菌门、拟杆菌纲及拟杆菌目的相对丰度最高,模型组中厚壁菌门和梭菌纲的相对丰度最高,而降糖消脂片组中疣微菌门、疣微菌纲及疣微菌目的差异富集最为显著。见增强出版附加材料。

**3.8 降糖消脂片对MAFLD小鼠胆汁酸合成基因CYP7A1、FXR蛋白表达的影响** Western blot结果显示,与正常组比较,模型组CYP7A1蛋白表达明显减少( $P<0.05$ ),FXR蛋白表达显著增加( $P<0.01$ );与模型组比较,降糖消脂片高剂量组、奥利司他组的CYP7A1蛋白表达明显增多( $P<0.05$ ),降糖消脂片高剂量组的FXR蛋白表达显著减少( $P<0.01$ ),降糖消脂片低剂量组和奥利司他组FXR蛋白表达有下降趋势。见图3、表7。

免疫组化结果显示,与正常组比较,模型组小鼠CYP7A1蛋白表达显著降低( $P<0.01$ ),FXR蛋白表达显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,降糖消脂

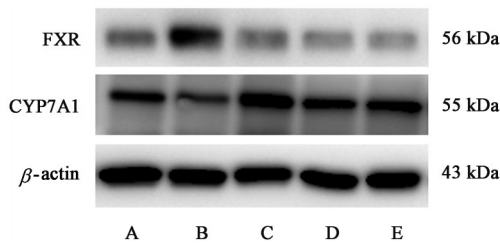


图3 各组小鼠CYP7A1、FXR蛋白表达电泳  
Fig. 3 Electrophoresis of CYP7A1 and FXR protein expression of mice in each group

片高剂量组和奥利司他组CYP7A1蛋白表达明显升高( $P<0.05$ ),降糖消脂片高剂量组FXR蛋白表达明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图4、图5

表7 降糖消脂片对MAFLD小鼠CYP7A1、FXR蛋白表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 7 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on expression of CYP7A1 and FXR protein in MAFLD mice ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	CYP7A1 /β-actin	FXR /β-actin
正常组		0.62±0.11	0.50±0.06
模型组		0.26±0.06 <sup>1)</sup>	0.90±0.01 <sup>2)</sup>
降糖消脂片高剂量组	12.5	0.88±0.26 <sup>3)</sup>	0.43±0.07 <sup>4)</sup>
降糖消脂片低剂量组	6.25	0.63±0.19	0.73±0.13
奥利司他组	0.07	0.71±0.21 <sup>3)</sup>	0.54±0.25

及表8。

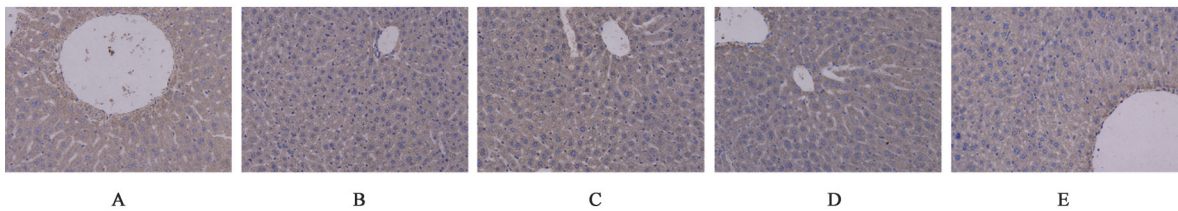


图4 降糖消脂片对MAFLD小鼠CYP7A1阳性表达的影响(免疫组化,×200)

Fig. 4 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on CYP7A1 positive expression in MAFLD mice (IHC, ×200)

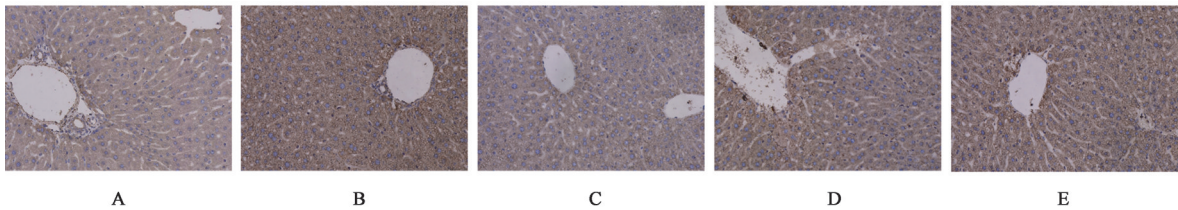


图5 降糖消脂片对MAFLD小鼠FXR阳性表达的影响(免疫组化,×200)

Fig. 5 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on FXR positive expression in MAFLD mice (IHC, ×200)

表8 降糖消脂片对MAFLD小鼠CYP7A1、FXR蛋白表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 8 Effect of Jiangtang Xiaozhi tablets on expression of CYP7A1 and FXR proteins in MAFLD mice ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	CYP7A1平均 积分吸光度	FXR平均积分 吸光度
正常组		910.33±112.88	849.50±108.93
模型组		663.00±77.05 <sup>2)</sup>	1 242.50±119.32 <sup>2)</sup>
降糖消脂片高剂量组	12.5	776.17±61.94 <sup>3)</sup>	1 061.33±97.79 <sup>3)</sup>
降糖消脂片低剂量组	6.25	754.17±95.28	1 146.83±92.56
奥利司他组	0.07	763.17±77.31 <sup>3)</sup>	1 149.33±88.27

#### 4 讨论

MAFLD已成为全球重大公共卫生挑战,流行病学数据显示,全球MAFLD患病率从1990年的17.6%大幅增长至2025年的33.6%<sup>[10-11]</sup>。中国MAFLD的发病率及患病率增幅均居全球首位,目前已取代病毒性肝炎的传统主导地位,成为我国第

一大慢性进展性肝病。MAFLD在全球及中国均呈现高流行态势,且疾病负担仍在加重,因此积极寻找并研发治疗MAFLD的有效药物,对于满足临床需求具有重要的现实意义。降糖消脂片中女贞子养阴益肾、补气舒肝,黄芪补气固表,黄连清热燥湿,姜黄破瘀行气,荔枝核行气散结,昆布消痰软坚散结,六味药共奏益气养阴,祛痰化瘀之功<sup>[12]</sup>,对MAFLD的治疗具有良好的药效。本研究结果显示,降糖消脂片能显著降低MAFLD小鼠体质量、肝脏质量和脂肪质量,说明降糖消脂片对MAFLD小鼠有减重和缓解MAFLD的作用;降糖消脂片可以降低MAFLD小鼠肝脏TG、TC水平,并且促进MAFLD小鼠肝细胞内的胆固醇转化为胆汁酸,说明降糖消脂片对MAFLD小鼠肝脏脂质蓄积具有显著的治疗作用;降糖消脂片可以降低MAFLD小鼠AST、ALT、TNF-α和IL-6水平,说明降糖消脂片可以改善MAFLD小鼠的肝功能,减轻MAFLD小鼠

的肝脏损伤和炎症反应;降糖消脂片可以降低口服葡萄糖各时间点的血糖水平及AUC、胰岛素含量和HOMA-IR,说明降糖消脂片能够改善MAFLD小鼠的糖代谢和胰岛素抵抗。

研究表明,MASLD患者的肠道菌群在组成与功能上均发生显著改变,具体表现为微生物丰富度( $\alpha$ 多样性)下降、拟杆菌门/厚壁菌门(B/F)比例降低、产短链脂肪酸的有益菌(如柔嫩梭菌群、普拉梭菌)减少,以及内源性乙醇、脂多糖、氧化三甲胺等有害代谢物水平升高<sup>[13-16]</sup>。这种菌群紊乱不仅影响肠道正常功能,更重要的是通过“肠-肝轴”对肝脏产生深远影响。具体而言,失调的肠道菌群可破坏肠道屏障的完整性,使肠道通透性增加,形成所谓的“肠漏”,从而使细菌产物(如脂多糖)易于进入门静脉循环并抵达肝脏,诱发内毒素血症。脂多糖等成分可激活肝脏免疫细胞表面的Toll样受体,触发持续的低度炎症反应,推动MAFLD向脂肪性肝炎和肝纤维化进展<sup>[17]</sup>。此外,肠道菌群紊乱还调节关键代谢产物发生变化,例如短链脂肪酸的减少可扰乱全身糖脂代谢稳态<sup>[18]</sup>;而次级胆汁酸(如脱氧胆酸)的组成异常则影响肝内FXR受体信号,加剧肝脏脂肪堆积和炎症反应。在门水平上,肠道菌群主要由拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和变形菌门构成,其中以前两者为主<sup>[19]</sup>。在种水平上,*Muribaculaceae*作为拟杆菌门的核心类群之一,其编码的胆盐水解酶(BSH)可催化结合型胆汁酸[如甘氨或牛磺结合的胆酸(CA)、鹅脱氧胆酸(CDCA)等]去结合,释放游离型胆汁酸,为次级胆汁酸[如脱氧胆酸(DCA)、石胆酸(LCA)、熊去氧胆酸(UDCA)]的生成提供前体。高脂饮食或代谢紊乱状态下,*Muribaculaceae*丰度下降,BSH活性降低,导致结合型胆汁酸堆积、游离/结合胆汁酸比值降低,进而抑制FXR/武田G蛋白偶联受体5(TGR5)信号通路,加剧糖脂代谢紊乱及肝脏脂肪变性<sup>[20]</sup>。另一方面,*Akkermansia muciniphila*有助于维持肠道黏液层的完整性,减少肠道通透性增高引起的内毒素和胆汁酸异常入血,降低肝脏的炎症反应<sup>[21]</sup>;同时,其还可调节肠道菌群结构,激活肠道FXR/FGF15信号通路,改善胆汁酸代谢,从而缓解脂肪肝病<sup>[22]</sup>。本研究发现,经降糖消脂片治疗后,MASLD模型小鼠的肠道微生物丰富度( $\alpha$ 多样性)明显升高,拟杆菌门/厚壁菌门(B/F)比例回升,同时*Muribaculaceae*与*Akkermansia muciniphila*等关键菌群丰度也显著增加。上述变化与已有研究结果一致,提示降糖消脂

片可能通过重塑肠道菌群结构,恢复菌群多样性,沿“肠-肝轴”调节胆汁酸代谢,进而发挥治疗MAFLD的作用。

CYP7A1是肝脏经典胆汁酸合成途径的限速酶,催化胆固醇转化为7 $\alpha$ -羟基胆固醇,决定胆汁酸的合成速率,其表达异常可直接导致胆汁酸合成失衡<sup>[23-24]</sup>。FXR作为胆汁酸的主要核受体,在激活后通过两条核心通路负反馈抑制CYP7A1表达,从而防止胆汁酸过度积累。在肝脏中,胆汁酸累积激活肝细胞FXR,上调小异源二聚体伴侣(SHP)的表达;SHP进而抑制肝细胞核因子4 $\alpha$ (HNF4 $\alpha$ )和肝受体同源物1(LRH-1)等转录因子,阻断CYP7A1启动子活性,减少胆汁酸合成。在肠道中,激活的肠道FXR诱导成纤维细胞生长因子15/19(FGF15/19)分泌,该因子经门静脉进入肝脏后,与肝细胞膜表面FGFR4/ $\beta$ -克洛索蛋白( $\beta$ -Klotho)受体结合,同样抑制CYP7A1表达,下调胆汁酸合成水平<sup>[25-27]</sup>。在MAFLD状态下,CYP7A1与FXR之间的反馈调节稳态被打破,表现为肝脏中FXR表达升高而CYP7A1表达降低,从而导致胆汁酸合成减少。而降糖消脂片可通过上调CYP7A1、下调FXR的表达,促进胆汁酸合成,降低胆固醇水平,从而改善MAFLD肝脏中的脂质堆积。

在明确降糖消脂片可改善代谢相关脂肪性肝病小鼠的肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗及炎症损伤的药效基础上,本研究进一步探讨了降糖消脂片的作用机制,发现该药能够恢复肠道菌群多样性、调节菌群结构,继而影响胆汁酸合成关键蛋白CYP7A1/FXR的表达,促进胆汁酸合成,最终降低肝脏脂肪蓄积和改善胰岛素抵抗等达到治疗MAFLD的目的。然而,本研究仍存在一定局限性。胆汁酸可分为初级胆汁酸和次级胆汁酸,初级胆汁酸由肝细胞直接以胆固醇为原料合成,包括CA、CDCA等,主要负责促进肠道脂肪的消化吸收,调控肝脏胆固醇代谢与脂质转运,维持肝脏脂代谢平衡;次级胆汁酸则由初级胆汁酸进入肠道后,经肠道菌群脱羟基、氧化等作用转化生成,包括DCA、LCA等,可通过激活胆汁酸受体(如FXR、TGR5)调控糖脂代谢、炎症反应与肠道屏障功能,是介导肠-肝轴对话的关键介质。本研究仅检测了TBA含量,未对单一胆汁酸含量进行检测,因而对于降糖消脂片作用于初级胆汁酸还是次级胆汁酸,作用于何种胆汁酸仍未可知。后续需要进行胆汁酸谱的检测,以明确降糖消脂片作用具体胆汁酸类型,继而分析其作用的途径和机

制。另外,对于肠道菌群如何通过其代谢活动深度参与肝脏胆汁酸代谢调控,影响“肠-肝轴”交互,以及交互后降糖消脂片对肝细胞作用的机制仍未阐明。针对上述问题,后续研究将深入探讨肠道菌群与胆汁酸代谢之间的内在联系,以进一步揭示降糖消脂片调控“肠-肝轴”的作用机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] ZHOU G L, XING R G, WANG Z J, et al. Chitosan and chito-oligosaccharides as multifunctional therapeutics for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. *Carbohydr Polym*, 2026, 375: 124737.
- [2] YOUNOSSI Z M, AVILA L, PETTA S, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for MASLD across age, type 2 diabetes, and obesity subgroups: A multinational study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2026, S1542-3565(26)00044-3.
- [3] RINELLA M E, LAZARUS J V, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [J]. *Hepatology*, 2023, 78 (6) : 1966-1986.
- [4] YAMAZAKI K, KATO T, TSUBOI Y, et al. Oral pathobiont-induced changes in gut microbiota aggravate the pathology of nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766170.
- [5] XU H L, YUAN M M, NIU K L, et al. Involvement of bile acid metabolism and gut microbiota in the amelioration of experimental metabolism-associated fatty liver disease by nobiletin [J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 976.
- [6] WANG L Y, WANG H T, WU J, et al. Gut microbiota and metabolomics in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Interaction, mechanism, and therapeutic value [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1635638.
- [7] 李峰, 罗水荣, 曾如雪, 等. 施维群教授辨治非酒精性脂肪肝经验浅析 [J]. *天津中医药大学学报*, 2020, 39(1): 27-29.
- LI F, LUO S R, ZENG R X, et al. Analysis of Professor SHI Weiqun's experience in treating nonalcoholic fatty liver disease based on syndrome differentiation [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2020, 39(1): 27-29.
- [8] 侯敏, 高文静, 杜阳, 等. 降糖消脂片治疗 NAFLD 的分子作用机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 147-157.
- HOU M, GAO W J, DU Y, et al. Molecular mechanism of Jiangtang Xiaozhi tablet in treatment of NAFLD [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(5): 147-157.
- [9] 陈潇潇, 侯敏, 王攀, 等. 降糖消脂片对代谢相关脂肪性肝病小鼠肝脏生物钟相关基因 CLOCK、BMAL1、REV-ERB $\alpha$ 、REV-ERB $\beta$  的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 20-29.
- CHEN X X, HOU M, WANG P, et al. Effect of Jiangtang Xiaozhi tablet on liver clock genes CLOCK, BMAL1, REV-ERB $\alpha$ , REV-ERB $\beta$  in mice with metabolic associated fatty liver disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(18): 20-29.
- [10] MOSTAFA A M, PAN Z, YU M L, et al. MAFLD: A comprehensive review of the link between metabolic dysfunction and cardiovascular risk [J]. *Hepat Med*, 2025, 17: 75-90.
- [11] JIA S Z, YE X L, WU T W, et al. Global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in children and adolescents with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 691.
- [12] 郑咏秋, 葛争艳, 金龙, 等. 降糖消脂片对 KK-Ay 糖尿病肥胖小鼠胰岛素受体及底物表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3): 175-179.
- ZHENG Y Q, GE Z Y, JIN L, et al. Effect of Jiangtang Xiaozhi tablet on expression of insulin receptor and its substrate in KK-Ay diabetic obese mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2013, 19(3): 175-179.
- [13] YANG W T, JIN Q, XIAO D W, et al. Interaction mechanism and intervention strategy between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and intestinal microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1597995.
- [14] SCHNABL B, DAMMAN C J, CARR R M. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the gut microbiome: Pathogenic insights and therapeutic innovations [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(7): e186423.
- [15] DUARTE L, MAGNE F, GOTTELAND M. Gut microbiota in patients with metabolic, dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2025, 28(4): 307-315.
- [16] 彭川, 胡学芳, 陈正涛, 等. 基于 16S rRNA 技术研究萹连丸对 2 型糖尿病 db/db 小鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(12): 63-70.
- PENG C, HU X F, CHEN Z T, et al. Effect of Loulian wan on gut microbiota in db/db mice with type 2 diabetes mellitus based on 16S rRNA technology [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(12): 63-70.
- [17] LAU H C, 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.
- [18] MA C Y, WANG J, SONG X L, et al. Molecular mechanisms and clinical applications of gut microbiota-derived bioactive compounds in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1682755.
- [19] YANG G, WEI J, LIU P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases [J]. *Metabolism*, 2021, 117: 154712.
- [20] CHIANG J Y, FERRELL J M. Bile acid receptors FXR and

- TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318 (3) : G554-G573.
- [21] LIU J Q, LIU Y H, HUANG C Q, et al. Quercetin-driven *Akkermansia muciniphila* alleviates obesity by modulating bile acid metabolism via an ILA/m6A/CYP8B1 signaling [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(12):e2412865.
- [22] WU W R, KAICEN W, BIAN X Y, et al. *Akkermansia muciniphila* alleviates high-fat-diet-related metabolic-associated fatty liver disease by modulating gut microbiota and bile acids [J]. *Microb Biotechnol*, 2023, 16 (10) : 1924-1939.
- [23] CHIANG J Y, FERRELL J M. Up to date on cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis [J]. *Liver Res*, 2020, 4(2) : 47-63.
- [24] ARAB J P, KARPEN S J, DAWSON P A, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (1) : 350-362.
- [25] SONG L T, HOU Y S, XU D, et al. Hepatic FXR-FGF4 is required for bile acid homeostasis via an FGFR4-LRH-1 signal node under cholestatic stress [J]. *Cell Metab*, 2025, 37 (1) : 104-120.
- [26] JIAO T Y, MA Y D, GUO X Z, et al. Bile acid and receptors: Biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5) : 1103-1119.
- [27] CHIANG J Y, FERRELL J M. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 548 : 111618.
- [责任编辑 周冰冰]