

肠道菌群、维生素代谢与代谢性肝病：机制、相互作用及干预策略

苏玉双¹, 时敏¹, 杨邦一¹, 周洪^{1*}

1. 安徽医科大学生命科学院, 合肥 230012

联系人, E-mail: hzhou@ahmu.edu.cn

收稿日期: 2025-5-22; 接受日期: 2025-9-8

摘要 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD)是一种与代谢紊乱密切相关的慢性肝病, 其发病机制复杂, 尚无有效治疗药物. 近年来, 研究表明肠道菌群与维生素代谢间相互作用对于 MASLD 的发生发展至关重要. 一方面, 肠道菌群可以合成维生素并调控其活化与利用; 另一方面, 维生素可以调节肠道菌群的组成和功能. 这种双向调节关系参与机体脂质代谢与炎症反应的调控, 有望成为 MASLD 干预的新方向. 本文将系统综述肠道菌群失调与维生素代谢异常对于 MASLD 发病的影响, 探讨科学调节肠道菌群和维生素稳态在预防和治疗代谢性肝病中的潜力.

关键词 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 肠道菌群 维生素代谢 菌群失调

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD)是指无过量酒精摄入的前提下, 伴有至少一种心脏代谢危险因素的肝脏脂肪变性^[1, 2], 是目前全球最常见的慢性肝病. MASLD 的病程涵盖了从单纯脂肪变性到代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)及其相关肝硬化(cirrhosis)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等一系列肝脏疾病. MASLD 全球患病率从 1990-2006 年的 25.26% 增加到 2016-2019 年的 38%^[3]; 而中国人群的患病率也从 2011-2014 年的 26.1% 增加到 2015-2018 年的 32.3%^[4]. MASLD 的发病机制仍未完全阐明, 学界较为认可的是“多重打击”学说, 即认为该疾病的发生发展过程是脂代谢异常、胰岛素抵抗、细胞程序性死亡、氧化应激和线粒体功能障碍等因素共同作用的结果. 目前, MASLD 的治疗策略主要是对风险因素的干预与控制^[5].

肠道菌群在 MASLD 的发生发展中扮演至关重要的角色. MASLD 患者以及高脂饮食模型小鼠均出现严重的肠道菌群紊乱^[6], 由此继发的肠道炎症、屏障功能损伤和细菌易位可反向影响肝脏, 导致肝损伤、炎症和纤维化的加重, 从而加速疾病的发展^[7, 8]. 此外, 菌群紊乱还会影响机体维生素代谢^[9], 而维生素代谢的异常亦可影响肠道菌群平衡, 间接参与 MASLD 的发生发展. 研究显示, 维生素 D 水平与 MASLD 的患病率呈显著负相关^[10], 维生素 D 和 A 可通过调控肠道菌群稳态减缓 MASLD 的发生发展^[11, 12]. 随着人们对 MASLD、肠道菌群和维生素代谢关系的深入研究, 干预肠道菌群组成的策略, 如抗生素、益生菌、益生元、合生元、粪菌移植以及维生素补充剂已逐渐被应用于 MASLD 的临床治疗, 展示出显著的效果.

肠道菌群是维生素代谢和肝脏稳态之间的重要桥梁, 菌群紊乱可能是代谢性肝病的潜在促发因素.

本文将进一步总结肠道菌群与维生素代谢如何影响 MASLD 的发生发展, 并探讨如何调节肠道菌群和维生素稳态来治疗 MASLD 的新思路。

1、肠道菌群与维生素代谢间的双向调节

肠道菌群是定居于机体肠道内庞大且复杂的微生物群落, 涵盖细菌、真菌及古菌等多个种类, 与宿主共生, 广泛参与营养代谢、免疫调节和屏障功能维持等过程^[13]。其中, 部分肠道菌可合成维生素, 尤其是维生素 K 以及大多数水溶性 B 族维生素, 包括钴胺素、叶酸、吡哆醇、核黄素^[9, 14]。以钴胺素为例, 其合成能力主要存在于拟杆菌门和一些变形菌门, 且合成过程常依赖于不同菌群间的代谢互作与协同作用^[15]。

肠道菌群不仅合成维生素, 还可以通过表达代谢酶、转运蛋白或通过其代谢产物(如胆汁酸、短链脂肪酸及脂多糖等)调控维生素的活化与利用^[16]。例如, 大肠杆菌的视黄醛脱氢酶将视黄醛转化为维生素 A 在生理过程中发挥主要活性形式-视黄酸。部分细菌可产生具有类加氧酶活性的酶, 模拟 BCO1 和 BCO2(β -胡萝卜素 9', 10'-加氧酶)活性, 催化 β -胡萝卜素生成类视黄醇^[17]。无菌小鼠模型显示, 肠道菌群缺失可上调成纤维细胞因子(fibroblast growth factor23, FGF23), 抑制 CYP27B1 并诱导 CYP24A1 的表达, 促使 1, 25(OH)₂D₃ 转化为无活性形式 24(OH)D₃,

从而抑制维生素 D 的活化过程^[18]。此外, 某些次级胆汁酸(如石胆酸)可与维生素 D 受体竞争性结合, 抑制胆汁酸诱导的细胞毒性, 而不显著升高血钙^[19]。

另一方面, 维生素也可以调节肠道菌群的组成和功能。维生素 A、B₂、C、D 可以改变宿主肠道菌群组成, 影响优势菌群的结构^[20]。例如, 维生素 C 能够抑制金黄色葡萄球菌的生长, 并增强槲皮素对大肠杆菌体外生长的抑制作用^[21]。维生素 B₂ 则可能通过抗氧化作用降低肠腔内活性氧(ROS)水平, 从而调节腔内微生物群的组成和功能^[22]。此外, 维生素 A 在 IgA 生成^[23]及紧密连接蛋白表达^[24]中发挥重要作用, 参与肠道屏障和微生态稳态的调节^[25]。

鉴于肠道菌群与维生素代谢存在如此密切的双向调节, MASLD 患者中这两者是否存在特征性改变成为研究关注的焦点(图 1)。

2、MASLD 患者肠道菌群组成和维生素代谢异常

MASLD 患者普遍存在肠道菌群失调, 表现为多样性和有益菌群丰度显著下降。研究表明, MASH 患者小肠细菌过度生长(Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)发生率高达 50%, 远高于健康对照(22%)^[26]。MASLD 患者的拟杆菌门丰度较高, 厚壁菌门丰度较低, 其中瘤胃球菌科 UCG-010、梭状芽胞杆菌目和梭状芽胞杆菌类数量显著低于健康个体^[27]。

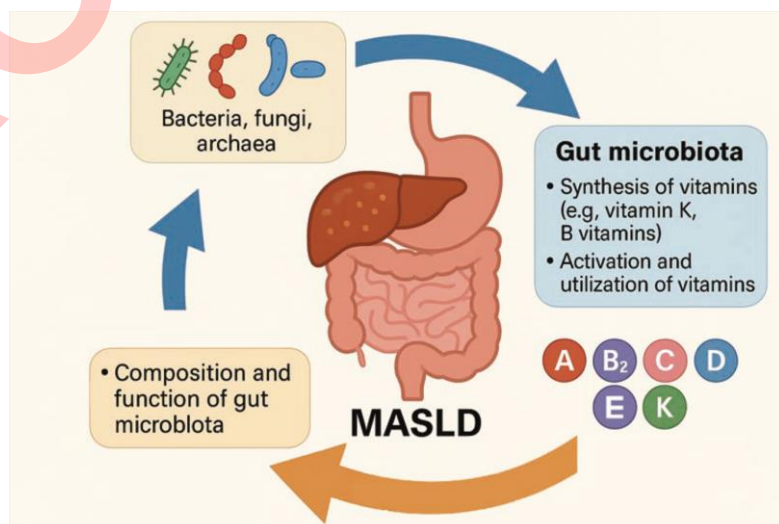


图 1 肠道菌群与维生素代谢的双向调节及其在 MASLD 中的作用。肠道菌群可通过合成维生素(如维生素 K 及多种 B 族维生素)及调控其活化与利用, 影响宿主代谢功能; 而维生素也可通过抗氧化、调节免疫和屏障功能

等方式反向调节肠道菌群的组成和功能。

Figure 1 The bidirectional regulation of gut microbiota and vitamin metabolism and its role in MASLD. Gut microbiota can synthesize vitamins (e.g., vitamin K and various B vitamins) and regulate their activation and utilization, thereby influencing the host metabolic functions. Conversely, vitamins can modulate the composition and function of the gut microbiota through mechanisms such as antioxidant activity, immune regulation, and barrier function enhancement.

伴随着菌群失调, MASLD 患者维生素代谢常出现异常. 研究报道, MASLD 患者血清视黄醇水平降低, 并且与胰岛素抵抗、高血糖和肥胖相关. 有趣的是, MASLD 患者的维生素 A 缺乏并非反映体内维生素 A 的完全耗竭, 而是机体维生素 A 代谢受损所致, 补充维生素 A 的活性代谢物, 如维甲酸, 可以改善 MASLD 症状^[28]. 维生素 D 的缺乏会增加 MASLD 的患病风险. 一项研究结果显示, MASLD 伴肥胖患者的血清 25-羟维生素 D 水平显著低于健康人群, 且该水平与肝功能、血脂含量及炎症指标均存在显著负相关^[29]. 一项针对韩国人群的调查同样发现, 维生素 D 水平与 MASLD 的患病率呈负相关关系^[30].

由此可见, MASLD 患者的肠道菌群组成和维生素代谢出现异常, 提示菌群失调和维生素代谢紊乱可能参与 MASLD 的发生发展.

3、肠道菌群失调是影响 MASLD 的重要因素之一

越来越多的研究表明, 菌群失调在 MASLD 的发生发展中起着重要作用. 肝脏和肠道通过胆道、门静脉和体循环形成结构和功能高度耦合的“肠-肝轴”, 这是菌群影响肝脏稳态的重要通路^[31].

一方面, 肠道菌群失调可损伤肠道屏障功能, 使肠道内的微生物及代谢产物或内毒素进入血液循环, 导致细菌易位, 诱发内毒素血症, 从而破坏免疫稳态. 这些有害物质经门静脉进入肝脏后, 激活肝脏免疫反应, 最终导致脂肪在肝脏内积累并加重肝损伤. 例如, MASLD 患者常表现出严重的“肠漏”现象. 动物实验发现, 高脂饮食模型小鼠肠道屏障受损, 细菌易位到肝脏. 脂多糖可作用于脂肪细胞和巨噬细胞, 促使炎症因子释放, 从而诱发胰岛素抵抗^[32].

另一方面, 肠道菌群失调还会影响短链脂肪酸、胆汁酸、肠道菌群来源的乙醇及胆碱等代谢产物的生成, 并通过“肠-肝轴”进一步调节肝脏脂质代谢和能量平衡^[33]. 其中, 胆汁酸作为信号分子可激活法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体(pregnenolone X receptor, PXR)、组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)、G 蛋白偶联胆汁酸受体(G-protein-coupled bile acid receptor 1 (GPBAR1))以及维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR), 调节糖脂代谢、能量代谢、炎症反应及肠道稳态^[34]. 研究表明, MASH 患者粪便中总胆汁酸水平升高, 且初级胆汁酸如鹅去氧胆酸含量增加, 而且患者粪便中 *C. leptum* 的丰度显著下降, 这与胆汁酸代谢紊乱密切相关^[35]. 此外, FXR 激活可抑制肝脏脂肪酸和甘油三酯的合成, 从而减少肝脏脂肪的积累. FXR^{-/-}小鼠出现严重的脂肪肝、高血糖以及胰岛素抵抗^[36]. 另外, MASLD 患者肠道微生物组成改变常伴有短链脂肪酸代谢异常, 表现为粪便中乙酸和丁酸含量显著降低^[37]. 有团队发现乙酸盐通过激活肝细胞 G 蛋白偶联蛋白受体 43 抑制 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路, 从而抑制非酒精性脂肪肝病相关的肝细胞癌^[38]. 同样, 丁酸盐可以激活抗脂肪化 AMPK 通路, 以减轻肝脏脂肪变性, 减少甘油三酯积累并提高 MASLD 小鼠的胰岛素敏感性^[39]. 色氨酸能够被肠道内的草兰氏阳性菌和阴性菌转化为多种分子, 包括吲哚及其衍生物, 如吲哚甲醛(IAlD)、吲哚乙酸(IAA)、吲哚丙酸(IPA))和吲哚乙醛(IAAlD)等. 这些分子通过作用于宿主细胞核受体发挥关键生物学功能. 研究报道, MASLD 患者粪便中的 IPA 和 IAA 减少. IPA 和 IAA 给药通过降低体内内毒素水平和巨噬细胞失活, 进而抑制 NF- κ B 信号通路, 最终改善 MASLD 动物模型的肝脏脂肪变性和炎症^[40]. 由此可见, 肠道菌群失调在 MASLD 的发病过程中起关键作用.

除了肠道菌群的影响, 维生素代谢紊乱同样在 MASLD 发展中扮演关键的角色. 特别是维生素 D、A 和 E, 它们通过不同的分子机制调节肝脏代谢和炎症反应.

4、维生素代谢与 MASLD 发生发展

除了肠道菌群的影响, 维生素代谢紊乱同样在 MASLD 发展中扮演关键的角色. 特别是维生素 D、A 和 E, 它们通过不同的分子机制调节肝脏代谢和炎症反应.

4.1 维生素 D 与 MASLD

维生素 D 不仅参与钙磷代谢和骨骼健康, 还具有广泛抗纤维化、抗炎和胰岛素增敏等多种代谢调节

功能^[12, 41]. 多项研究显示, 维生素 D 可以通过调节肠道菌群与肠屏障功能参与 MASLD 的发生发展, 而补充维生素 D 可降低高脂饮食(High-Fat Diet, HFD)小鼠肠道中厚壁菌门/拟杆菌门的比例, 增加菌群 α 多样性, 并通过上调普雷沃氏菌和卟啉单胞菌科的丰富, 同时降低 *Mucispirillum*、*Acetatifactor*、*Desulfovibrio* 以及 *Oscillospira* 的丰度, 从而改善肠道菌群失调^[12]. 肠道菌群组成的改变往往伴随着代谢产物的变化. 研究表明, 补充维生素 D 可抑制 *Mucispirillum* 的增殖, 并促进色氨酸、酪氨酸以及精氨酸的生物合成, 从而缓解 HFD 引起的代谢失调. 此外, 维生素 C 和 D3 可能通过改善肠道菌群和促进胆汁酸代谢进而缓解脂肪性肝病. 具体而言, 维生素 C 和 D3 可提高 HFD 小鼠肠道中拟杆菌门和变形菌门的丰度, 降低厚壁菌门的丰度, 并增加肝脏中胆酸合成相关基因 *CYP7A1* 及胆酸转运相关基因 *FXR* 和 *BSEP* 的表达, 促进胆汁酸代谢^[42]. 值得注意的是, 小肠远端区域高表达 *VDR*, 在潘氏细胞区域尤为明显, 这表明维生素 D 信号通路具有潜在的调控肠道潘氏细胞的作用^[43]. 这种调节机制能够影响防御素的产生, 从而调控小肠中微生物群的生长和稳态. 维生素 D 亦可维持屏障功能的完整性. 动物模型实验表明, 无论是膳食中缺乏维生素 D, 还是将 *VDR* 基因敲除, 均会显著下调粘蛋白相关基因以及紧密连接基因(如 *ZO-1*、*occludin* 和 *claudins*)的表达, 导致肠上皮屏障完整性受损、通透性显著升高^[44].

通过 *VDR* 介导信号通路, 维生素 D 还能上调胰岛素靶组织中相应的受体、促进脂肪和肌肉组织中的脂肪酸分解代谢, 同时下调炎症因子表达, 从而改善机体胰岛素的敏感性. 维生素 D 还能够抑制白细胞介素-6(*interleukin-6*, *IL-6*)和肿瘤坏死因子- α (*tumor necrosis factor- α* , *TNF- α*)等炎症因子的释放, 在脂肪组织中发挥抗炎作用并促进脂肪代谢, 从而减缓 MASLD 的发展^[45].

4.2 维生素 A 与 MASLD

维生素 A 通过其活性代谢产物视黄酸(*retinoic acid*, RA), 在调控免疫、维持上皮完整性、抗氧化及脂质代谢等方面发挥重要作用, 其作用主要依赖于与视黄酸受体(*retinoic acid receptors*, *RARs*)和视黄醇 X 受体(*retinoid X receptors*, *RXRs*)的结合^[46]. 研究表明, RA 通过调节 *RAR β* 改善肠道屏障功能, 从

而降低肠道通透性, 减少肝脏对肠源性毒素(如脂多糖)的暴露风险^[47]. RA 还可以调节肠道粘膜免疫, 其作用机制包括增加 T 细胞表面肠道归巢受体 $\alpha 4\beta 7$ 和 *CCR9* 的表达, 促进 T 细胞向肠道黏膜募集, 维持肠道免疫稳态. 此外, RA 还能抑制脂肪从头合成, 促进脂肪酸 β 氧化. 研究显示, RA 可降低与脂肪从头合成有关的关键因子如固醇调节元件反应蛋白(*sterol*

regulatory-element binding protein, *SREBP*)和脂肪酸合成酶(*fatty acid synthase*, *FASN*)的 mRNA 水平, 从而减少肝脏脂质积累和脂肪变性^[48]. RA 通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (*peroxisome proliferators-activated receptors alpha*, *PPAR α*)、成纤维细胞生长因子 21(*fibroblast growth factor21*, *FGF21*)、肉碱棕榈酰转移酶 1(*carnitine palmitoyltransferase1*, *CPT1*)和解偶联蛋白 2(*uncoupling protein 2*, *UCP2*)的表达, 增强肝脏脂质氧化能力, 从而改善脂质代谢^[28, 49]. 因此, 维生素 A 在维持肠肝屏障和代谢稳态方面具有重要保护作用.

4.3 维生素 E 与 MASLD

氧化应激是 MASLD 发生发展的关键驱动因素, 维生素 E(α -生育酚)是自然界最有效的抗氧化剂, 能有效清除脂质过氧化产物, 保护肝细胞免受 ROS 损伤. 临床研究表明, 维生素 E 可改善 MASLD 患者的血清转氨酶水平和肝脏组织学特征, 动物实验亦能证实其可抑制脂质过氧化, 缓解肝脏脂肪变性和损伤. 此外, 高脂饮食诱导肝脏病变的程度与饮食中亚油酸和维生素 E 水平密切相关. 高水平的亚油酸和低水平的维生素 E/多不饱和脂肪酸可显著造成脂肪代谢异常和肝损伤^[50]. 维生素 E 在改善肝脏氧化应激、抑制脂质过氧化、调节糖脂代谢以及铁代谢方面发挥重要作用, 是目前除了干预生活方式之外的 MASLD 的一线治疗选择.

4.4 水溶性维生素与 MASLD

除脂溶性维生素外, 水溶性维生素在 MASLD 的发生发展中也发挥着重要作用. 维生素 B 族作为辅酶参与能量代谢的关键过程, 其代谢异常与 MASLD 密切相关. 一项关联性调查显示烟酸摄入量与 MASLD 风险之间呈 U 型相关, 随着烟酸摄入量的增加, MASLD 的患病率呈逐渐下降趋势, 直至达到拐点 23.6 毫克^[51], 而补充烟酸能够降低 MASLD 死亡风险. 维生素 B3 还可以通过白色脂肪组织-肝脏轴参与 MA

SLD 的发生发展^[52]。例如,烟酸能够降低脂肪酸从脂肪组织到肝脏的转运效率,减少肝脏甘油三酯的合成,增加肝脏脂质氧化,从而改善 MASLD 的肝脂肪变性^[53]。此外,叶酸以及维生素 B12 的摄入量与 MASLD 的发生率呈负相关^[54, 55]。一项动物研究表明,甲基供体(B12 和叶酸)缺乏会通过 PGC1- α 的低甲基化导致肝脏脂肪酸氧化受损^[56]。在 MASLD 患者中,血清维生素 B12 本身与死亡率无显著关联,但其代谢产物甲基丙二酸升高与死亡风险增加有关,这种联合作用还受到叶酸水平的调节^[57]。除了维生素 B 族,维生素 C 作为强效抗氧化剂,不仅能直接清除自由基减轻肝脏氧化损伤,还能通过调节拟杆菌门等有益菌群改善肠道微生态,从而缓解 MASLD 疾病进程^[58]。

各类维生素在 MASLD 发生发展中展现出不同的作用机制和临床意义,代谢途径上,脂溶性维生素(A、D、E)主要通过核受体信号通路(如 VDR、RXR)调控基因表达,而水溶性维生素(B、C)则更多作为辅酶或抗氧化剂参与代谢反应;作用靶点上,维生素 A 和 D 主要作用于肠-肝轴的免疫调节,维生素 E 应用于抗氧化损伤,而 B 族维生素则更侧重于能量代谢和甲基化平衡。这种差异提示针对不同 MASLD 亚型(如以炎症为主型或以代谢紊乱为主型)可能需要选择不同的维生素干预策略;临床效果上,维生素 E 是目前唯一被相关防治指南明确推荐用于 MASLD 治疗的维生素,其改善肝脏组织学方面的数据最为充分。维生素 D 虽然在改善胰岛素敏感性方面效果显著,但其最佳剂量和疗程仍存在争议。

5、新兴研究与未来方向

5.1 微生态干预

近年来,针对肠道菌群的调节策略已成为治疗和预防代谢性肝病的重要研究方向。“肠-肝轴”在 MASLD 等疾病的发生发展中发挥关键作用,因此,通过调节肠道菌群以改善肝脏代谢,已成为一种新兴的治疗手段。目前,主要的干预措施包括益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)、合生元(synbiotics)以及粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等^[59]。随着微生态干预策略研究的不断深入,针对特定菌群的精准调控正逐渐成为研究重点。个性化医学的快速发展推动了基于肠道菌群的个性化营养干预策略的发展。此外,下一代益生菌(next-generation pr

obiotics, NGPs)的开发,如阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)等新型有益菌,显示出改善胰岛素抵抗、降低炎症及维持肠道稳态的潜力。这些研究为精准医学与个性化营养相结合的治疗策略提供了重要方向。

5.2 个体化营养

基于肠道菌群特征的精准营养策略为 MASLD 治疗提供了新思路。通过宏基因组测序可预测个体对特定营养素(如膳食纤维、维生素 D)的应答性,从而制定个性化方案。目前,维生素 E 是唯一被《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》明确推荐用于治疗 MASLD 的维生素^[60]。一项全国多中心、大样本随机双盲临床实验评估了维生素 E 在非糖尿病 MASH 患者中的治疗效果,每日补充中等剂量维生素 E 可安全有效地改善非糖尿病 MASH 患者的肝脂肪变性、肝损伤和肝脏炎症。研究显示,维生素 E 治疗 MASLD 患者的效果受个体的遗传因素影响,然而,大多数中国人携带对维生素 E 应答敏感的基因型^[61],这意味着维生素 E 可能在中国 MASLD 患者中具有更优的治疗效果。除了维生素 E,维生素 D 也被认为是非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎相关肝损害的潜在干预靶点。但是,目前关于维生素 D 的最佳剂量及给药方案仍存在争议。在补充方式方面,胆钙化醇因其高效提升血清 25(OH)D 水平的能力,被认为优于麦角钙化甾醇,是目前恢复维生素 D 水平的首选方案。

6、结论

肠道菌群与维生素的联合调控策略在 MASLD 治疗中展现出多方面的潜力,这种联合干预策略能够通过调节肠-肝轴功能和改善代谢紊乱进行协同治疗。在安全性方面,相较于传统药物治疗,这类天然物质的干预方案显示出更好的耐受性。个性化治疗方案的制定也因菌群检测技术的发展而成为可能。然而,该领域仍面临若干挑战,例如维生素最佳剂量的确定、菌群定植的稳定性问题以及动物模型向临床转化的局限性等,仍需要后续更多的临床数据支持和实验探索来寻找更优方案。

参 考 文 献

- [1] CHAN W K, CHUAH K H, RAJARAM R B, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review [J]. *J Obes Metab Syndr*, 2023, 32: 197-213.
- [2] LAZARUS J V, NEWSOME P N, FRANQUE S M, et al. Reply: A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease

nomenclature [J]. *Hepatology*, 2024, 79: E93-e4.

- [3] YOUNOSSI Z M, GOLABI P, PAIK J M, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77: 1335-47.
- [4] ZHOU F, ZHOU J, WANG W, et al. Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China From 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 70: 1119-33.
- [5] VIDAL-CEVALLOS P, SORROZA-MARTÍNEZ A P, CHÁVEZ-TAPIA N C, et al. The Relationship between Pathogenesis and Possible Treatments for the MASLD-Cirrhosis Spectrum [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25:
- [6] MOUZAKI M, COMELLI E M, ARENDT B M, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, 58: 120-7.
- [7] 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: 1877-87.
- [8] ZENG H, LARSON K J, CHENG W H, et al. Advanced liver steatosis accompanies an increase in hepatic inflammation, colonic, secondary bile acids and Lactobacillaceae/Lachnospiraceae bacteria in C57BL/6 mice fed a high-fat diet [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 78: 108336.
- [9] LEBLANC J G, MILANI C, DE GIORI G S, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2013, 24: 160-8.
- [10] BARCHETTA I, ANGELICO F, DEL BEN M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes [J]. *BMC Med*, 2011, 9: 85.
- [11] CANTORNA M T, SNYDER L, ARORA J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54: 184-92.
- [12] ZHANG X L, CHEN L, YANG J, et al. Vitamin D alleviates non-alcoholic fatty liver disease via restoring gut microbiota and metabolism [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1117644.
- [13] LI D, WANG P, WANG P, et al. The gut microbiota: A treasure for human health [J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34: 1210-24.
- [14] HILL M J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis [J]. *Eur J Cancer Prev*, 1997, 6 Suppl 1: S43-5.
- [15] MAGNÚSDÓTTIR S, RAVCHEEV D, DE CRÉCY-LAGARD V, et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes [J]. *Front Genet*, 2015, 6: 148.
- [16] STACCHIOTTI V, REZZI S, EGGERSDORFER M, et al. Metabolic and functional interplay between gut microbiota and fat-soluble vitamins [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61: 3211-32.
- [17] SRINIVASAN K, BUYS E M. Insights into the role of bacteria in vitamin A biosynthesis: Future research opportunities [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59: 3211-26.
- [18] BORA S A, KENNETT M J, SMITH P B, et al. The Gut Microbiota Regulates Endocrine Vitamin D Metabolism through Fibroblast Growth Factor 23 [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 408.
- [19] ISHIZAWA M, AKAGI D, MAKISHIMA M. Lithocholic Acid Is a Vitamin D Receptor Ligand That Acts Preferentially in the Ileum [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:
- [20] PHAM V T, FEHLBAUM S, SEIFERT N, et al. Effects of colon-targeted vitamins on the composition and metabolic activity of the human gut microbiome- a pilot study [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1-20.
- [21] KALLIO J, JAAKKOLA M, MÄKI M, et al. Vitamin C inhibits staphylococcus aureus growth and enhances the inhibitory effect of quercetin on growth of Escherichia coli in vitro [J]. *Planta Med*, 2012, 78: 1824-30.
- [22] SUWANNASOM N, KAO I, PRUß A, et al. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:
- [23] ROSS A C, CHEN Q, MA Y. Vitamin A and retinoic acid in the regulation of B-cell development and antibody production [J]. *Vitam Horm*, 2011, 86: 103-26.
- [24] LI Y, GAO Y, CUI T, et al. Retinoic Acid Facilitates Toll-Like Receptor 4 Expression to Improve Intestinal Barrier Function through Retinoic Acid Receptor Beta [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42: 1390-406.
- [25] OKAI S, USUI F, OHTA M, et al. Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8: 486-92.
- [26] WIGG A J, ROBERTS-THOMSON I C, DYMOCK R B, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Gut*, 2001, 48: 206-11.
- [27] TSAI M C, LIU Y Y, LIN C C, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Taiwan [J]. *Nutrients*, 2020, 12:
- [28] SAEED A, DULLAART R P F, SCHREUDER T, et al. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) [J]. *Nutrients*, 2017, 10:
- [29] QU Y L, SONG Y H, SUN R R, et al. Serum Vitamin D Level in Overweight Individuals and Its Correlation With the Incidence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Physiol Res*, 2024, 73: 265-71.
- [30] CHUNG G E, KIM D, KWAK M S, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22: 146-51.
- [31] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications [J]. *Cell Metab*, 2022, 34: 1700-18.
- [32] CARPINO G, DEL BEN M, PASTORI D, et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD [J]. *Hepatology*, 2020, 72: 470-85.
- [33] LI Z, YUAN H, CHU H, et al. The Crosstalk between Gut Microbiota and Bile Acids Promotes the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Microorganisms*, 2023, 11:
- [34] MA K, SAHA P K, CHAN L, et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1102-9.
- [35] CHEN J, THOMSEN M, VITETTA L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 2713-20.
- [36] CLIFFORD B L, SEDGEMAN L R, WILLIAMS K J, et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption [J]. *Cell Metab*, 2021, 33: 1671-84.e4.
- [37] YANG C, WU J, YANG L, et al. Altered gut microbial profile accompanied by abnormal short chain fatty acid metabolism exacerbates nonalcoholic fatty liver disease progression [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 22385.
- [38] SONG Q, ZHANG X, LIU W, et al. Bifidobacterium pseudolongum-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2023, 79: 1352-65.
- [39] ENDO H, NIIOKA M, KOBAYASHI N, et al. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e63388.
- [40] MIN B H, DEVI S, KWON G H, et al. Gut microbiota-derived indole compounds attenuate metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by improving fat metabolism and inflammation [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16: 2307568.
- [41] CHAROENNGAM N, HOLICK M F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease [J]. *Nutrients*, 2020, 12:
- [42] CHEN Q, ZHAO L, MEI L, et al. Vitamin C and vitamin D(3) alleviate metabolic-associated fatty liver disease by regulating the gut microbiota and bile acid metabolism via the gut-liver axis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1163694.
- [43] BAKKE D S, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Myeloid vitamin D receptor regulates Paneth cells and microbial homeostasis [J]. *Faseb j*, 2023, 37: e22957.
- [44] SUN J, ZHANG Y G. Vitamin D Receptor Influences Intestinal Barriers in Health and Disease [J]. *Cells*, 2022, 11:
- [45] ZENG Y, LUO M, PAN L, et al. Vitamin D signaling maintains intestinal innate immunity and gut microbiota: potential intervention for metabolic syndrome and NAFLD [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318: G542-g53.
- [46] DAWSON M I. The importance of vitamin A in nutrition [J]. *Curr Pharm Des*, 2000, 6: 311-25.
- [47] CALLAGHAN P J, RYBAKOVSKY E, FERRICK B, et al. Retinoic acid improves baseline barrier function and attenuates TNF- α -induced barrier leak in human bronchial epithelial cell culture model, 16HBE 14o [J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0242536.
- [48] GENG C, XU H, ZHANG Y, et al. Retinoic acid ameliorates high-fat diet-induced liver steatosis through sirt1 [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 1234-41.
- [49] LI B, CAI S Y, BOYER J L. The role of the retinoid receptor, RAR/RXR heterodimer, in liver physiology [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867: 166085.
- [50] CHEE N M, SINNANAIDU R P, CHAN W K. Vitamin E improves serum markers and histology in adults with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39: 2545-54.
- [51] ZHOU J, HAN J. Association of niacin intake and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: findings from National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *BMC Public Health*, 2024, 24: 2742.
- [52] TAITOLI I, MATHEW A R, VERRIENTI A, et al. The Interplay between Liver and Adipose Tissue in the Onset of Liver Diseases: Exploring the Role of Vitamin Deficiency [J]. *Cells*, 2024, 13:
- [53] LINDER K, WILLMANN C, KANTARTZIS K, et al. Dietary Niacin Intake Predicts the Decrease of Liver Fat Content During a Lifestyle Intervention [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 1303.
- [54] MOLAQANBARI M R, ZARRINGOL S, TALARI H R, et al. Effects of Folic Acid Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, and Insulin Resistance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized

Controlled Trial [J]. *Adv Biomed Res*, 2023, 12: 103.

[55] ZHU J, LIAO X, DU L, et al. Associations of serum folate and vitamin B(12) levels with all-cause mortality among patients with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: a prospective cohort study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1426103.

[56] POOYA S, BLAISE S, MORENO GARCIA M, et al. Methyl donor deficiency impairs fatty acid oxidation through PGC-1 α hypomethylation and decreased ER- α , ERR- α , and HNF-4 α in the rat liver [J]. *J Hepatol*, 2012, 57: 344-51.

[57] WANG P, YU J, ZHAO Y, et al. The independent and joint associations of vitamin B12 and methylmalonic acid on the risk of mortality in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *Eur J Nutr*, 2024, 63: 2541-53.

[58] HE Z, LI X, YANG H, et al. Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Liver Health and Associated Parameters in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 745609.

[59] GARCIA-MATEO S, RONDINELLA D, PONZIANI F R, et al. Gut microbiome and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Pathogenic role and potential for therapeutics [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2024, 72: 101924.

[60] VIOLI F, CANGEMI R. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1185-6; author reply 6.

[61] SEVERSON T J, BESUR S, BONKOVSKY H L. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 6742-56.

Gut Microbiota, Vitamin Metabolism, and Metabolic Dysfunction-Associated Liver Disease: Mechanisms, Interactions, and Therapeutic Strategies

SU YuShuang¹, SHI Min¹, YANG BangYi¹, ZHOU Hong^{1*}

¹*School of Life Sciences, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China.*

*Corresponding author, E-mail: hzhou@ahmu.edu.cn

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a chronic liver disorder closely associated with metabolic disturbances and characterized by a complex pathogenesis, further complicated by the lack of effective treatments. Increasing evidence suggests that the interplay between gut microbiota and vitamin metabolism plays a pivotal role in the development and progression of MASLD. The gut microbiota contributes to the synthesis, activation, and utilization of vitamins, which, in turn, modulate the composition and function of the gut microbial community. This bidirectional regulatory relationship influences lipid metabolism and inflammatory responses, thereby offering a promising therapeutic target for MASLD. This review aims to systematically summarize the mechanisms by which gut microbiota dysbiosis and aberrant vitamin metabolism drive MASLD pathogenesis and to explore the targeting of gut microbiota and vitamin homeostasis as a potential strategy for the prevention and treatment of metabolic liver diseases.

metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, gut microbiota, vitamin metabolism, gut microbiota dysbiosis