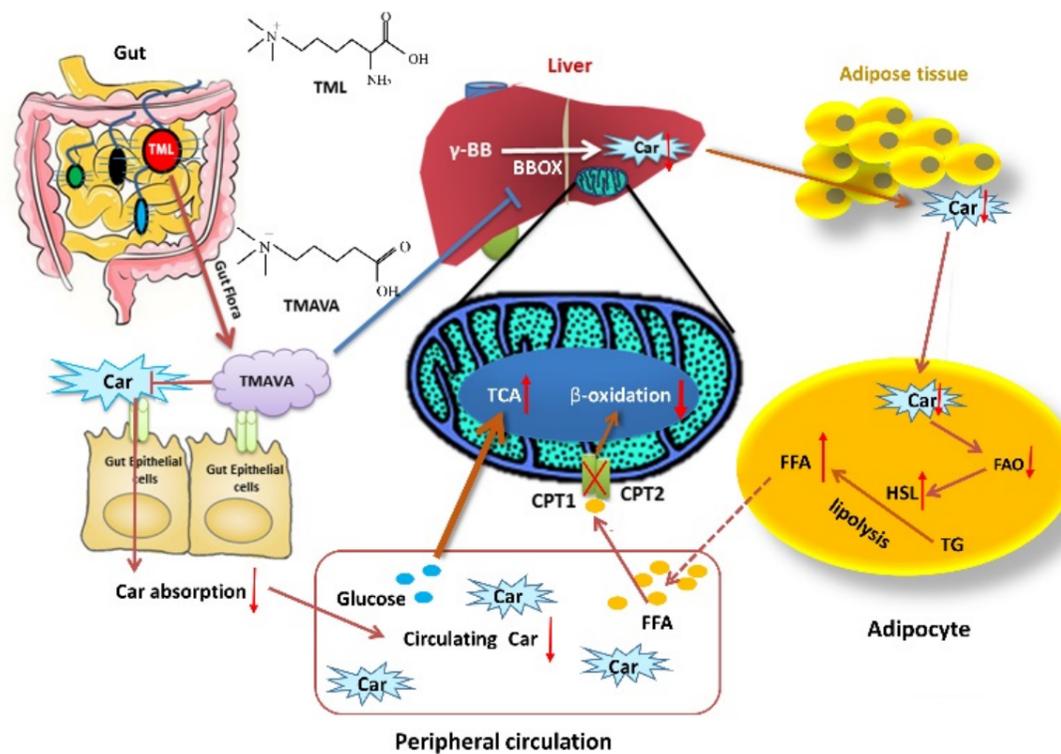


郑乐民团队发现新的肠道菌群代谢物加重肝脏脂肪变性

发布时间: 2020-02-27

2020年2月25日, 北京大学基础医学院郑乐民教授团队在Gastroenterology (IF=19.2) 在线发表了题为“TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ -butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice”的研究论文, 首次报道肠道菌群代谢产物N, N, N-三甲基-5-氨基戊酸 (TMAVA) 通过抑制丁基甜菜碱羟化酶 (BBOX) 加重肝脏脂肪变性, 为非酒精性脂肪肝的干预提供新的靶点。



非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是最常见的肝病综合征, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化。疾病可从单纯性脂肪肝经非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 发展为肝纤维化, 甚至导致肝硬化、肝细胞癌或肝功能衰竭等终末期肝病。既往研究表明病毒性肝炎、NAFLD和酒精性肝病 (ALD) 是导致我国慢性肝损伤和终末期肝病的主要因素。近年来, 由于肝炎疫苗接种计划的普及和生活方式的改变, 肝病的类型和导致终末期肝病的主要因素发生了巨大改变。从1999年到2018年, 我国的病毒性肝炎发病率大幅下降, 但NAFLD及其伴随的代谢紊乱发病率却迅速上升。目前还没有批准针对NAFLD的治疗方法, 因此无论是针对NAFLD治疗药物的开发, 还针对新的诊断方法, 制药和生物技术公司正在大力投资NAFLD研究。在基础和临床研究中寻找可干预的靶点至关重要。

郑乐民教授课题组通过非靶向代谢组学发现内源性代谢物N, N, N-三甲基-5-氨基戊酸 (TMAVA) 在肝脏脂肪变性患者中明显升高, 进一步研究发现TMAVA在肠道菌群的作用下由三甲胺 (TMA) 代谢产生。通过动物实验发现, 给予小鼠TMAVA处理加重了HFD诱导的肝脏脂质沉积, 肝脏脂质抽提发现TMAVA处理组含有更多的游离脂肪酸和神经酰胺。机制上, 研究者发现TMAVA与丁基甜菜碱 (γ -BB) 竞争性地结合丁基甜菜碱羟化酶 (BBOX), 随后抑制内源性肉碱 (Car) 的合成从而导致肉碱水平下降。肉碱水平下降抑制脂肪酸氧化。BBOX敲除小鼠也表现出血浆肉碱水平和线粒体脂肪酸氧化水平降低, 肝脏脂质沉积增多, 证明TMAVA通过BBOX发挥作用, 在给予TMAVA的基础上, 给小鼠外源性补充肉碱逆转了TMAVA诱导的NAFLD。

因此该研究发现肠道菌群通过代谢TMAVA产生TMAVA, TMAVA参与调节NAFLD的发生与发展, 提出了新的潜在的检测和干预靶点。同时, 许多大规模的流行病学研究已经注意到肠道菌群与代谢综合征之间的关系。目前的研究表明, 靶向肠道微生物产生TMAVA作为一种治疗策略, 无论是通过饮食干预, 利用益生菌或益生元改变肠道菌群, 或是直接抑制参与TMAVA产生的微生物酶, 都有可能减少NAFLD的发生。因此, 本研究将TMAVA, 肠道微生物群代谢和NAFLD的发生风险关联到一起, 为NAFLD的预防与治疗提供思路。

北京大学基础医学院博士研究生赵明明和复旦大学附属中山医院赵琳博士为该论文的共同第一作者, 北京大学基础医学院郑乐民教授为通讯作者。该项研究得到国家自然科学基金重大培育计划和北京大学基础研究专项的支持。

文章链接: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30244-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30244-4/fulltext)

[北京大学](#)
[旧版主页](#)

[北医新闻网](#)
[校园卡](#)

版权所有: 北京大学医学部 北京市海淀区学院路
38号 邮编: 100191 京ICP备05065075号-19

官方微信



官方微博

