

• 综述 •

肠道菌群改变在肝脏疾病中作用的研究进展

张克慧 曹梦醒 师 哲 周蒙恩 李 勇

【摘要】 肠道菌群改变可能参与了多种肝脏疾病的发生和发展。近年来研究发现,非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎和原发性胆汁性胆管炎等肝脏疾病患者存在肠道菌群的改变。菌群移植及益生菌干预等方法在多种肝脏疾病的治疗中显示出一定的效果。该文就肠道菌群改变在肝脏疾病中的作用,以及肠道菌群调节用于肝脏疾病治疗方面的研究进展作一综述。

【关键词】 肝脏疾病;肠道菌群;机制;治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 02. 002

肠道菌群改变与多种疾病相关,尤其是免疫介导的疾病,如1型糖尿病、类风湿关节炎、多发性硬化症和炎症性肠病等,还可能参与了多种肝脏疾病的发生和发展。种族、年龄、饮食习惯、地域和药物等均可使肠道菌群发生改变^[1];此外,还需综合考虑其他因素,如乙醇摄入、肝病分期等^[2]。目前研究显示,肠道菌群改变参与了非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、酒精性肝病、自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)等疾病的发病机制,菌群移植、益生菌干预等方法在肝脏疾病的治疗中显示出一定的效果。本文就肠道菌群改变在一些常见肝脏疾病中的作用,以及肠道菌群调节用于肝脏疾病治疗方面的研究进展作一综述。

1 肠道菌群改变与肝脏疾病的关系

1.1 酒精性肝病

研究表明,乙醇及其代谢产物乙醛可破坏肠上皮细胞紧密连接蛋白,导致酒精性肝病患者的肠上皮屏障损伤,从而引起肠道菌群移位的发生^[3]。另有研究发现,与正常对照组小鼠相比,持续用乙醇灌胃1周的小鼠外周血中可检测到移位细菌,且外周血内毒素水平升高,但未发现肠道细菌过度生长现象,而持续用乙醇灌胃3周后,常规细菌培养结果显示肠道需氧菌和厌氧菌数量均增加^[4]。此

外,还有研究发现,长期摄入乙醇的动物和患者肠道内抗菌蛋白的表达明显受到抑制,这表明乙醇导致的肠道菌群失调与抗菌蛋白表达下调相关^[4-5]。Llopis 等^[6]的研究分别采用健康者和酒精性肝病患者的肠道菌群对无菌小鼠进行菌群移植,并与用乙醇饲喂的小鼠进行肠道菌群的对比分析,结果表明乙醇相关性肠道菌群失调参与了酒精性肝病的发展。

1.2 NAFLD

肥胖和胰岛素抵抗是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的危险因素。动物实验表明肠道菌群改变在肥胖和NAFLD发病中起着重要的作用^[7]。肠道菌群的改变与肥胖及代谢之间是相互作用、相互影响的。肠道菌群的改变可影响机体肠道中营养物质的吸收和新陈代谢,导致肥胖和NAFLD;肥胖小鼠的肠道菌群改变与促进肥胖及肝脂肪变性的细菌移位有关^[8]。临床研究显示,与健康者相比,NAFLD患者出现了小肠细菌过度生长、肠上皮细胞紧密连接受损和肠黏膜通透性增高,这些加重了肝脂肪变性的严重程度^[9]。

1.3 AIH

目前普遍认为AIH的发病机制是T淋巴细胞介导的肝细胞破坏、免疫细胞功能调节的失衡及免疫耐受缺失引起的对外来抗原的免疫应答缺陷。导致AIH免疫耐受缺失的机制尚未明确,目前研究表明遗传易感性、分子拟态,以及Th17细胞与Treg细胞比例失衡是导致该病发生的关键因素^[10]。此外,肠道菌群改变也被认为是导致自身免疫反

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873775、81873157);

上海中医药大学研究生创新项目(Y2020020)

作者单位:200071 上海市中医医院脾胃科

通信作者:李勇, Email: liyong8256@126.com

应异常的重要因素。2020 年的一项研究显示,相较于采用激素治疗的 AIH 患者,未用激素治疗的患者的肠道菌群多样性降低且更易发生耐药,其中韦荣氏球菌属的丰度与 AST 水平及肝组织炎症反应严重程度呈正相关^[11]。Liwinski 等^[12]的研究发现, AIH 患者的肠道菌群发生了显著改变,其中双歧杆菌数量的减少与病情未能缓解有关。研究表明小鼠肠道菌群失调可能与 Foxp3⁺ Treg 细胞功能缺陷诱导的自身免疫反应有关,并且肠道菌群改变可显著影响自身免疫性疾病的预后,提示益生菌在自身免疫性疾病的治疗中具有潜在的应用价值^[13]。

1.4 PSC 和 PBC

研究发现,与健康者相比, PSC 患者存在肠道菌群失调,其特征是细菌的生物多样性降低,菌群组成改变,相关网络密度降低^[14]。在 PSC 患者中, β -微管蛋白-5 (TBB-5) 已被鉴定为核周型抗中性粒细胞胞浆抗体 (p-ANCA) 的靶抗原,但 p-ANCA 几乎可与所有肠道细菌中存在的 FtsZ 抗原发生交叉反应,这反映了遗传易感的 PSC 患者对肠道菌群抗原的异常免疫反应^[15]。PBC 相关研究也显示,线粒体抗体可与 PBC 患者粪便中分离出的大肠杆菌蛋白发生反应^[16]。

1.5 肝硬化

肝硬化为多种肝脏疾病的终末阶段。Chen 等^[17]的研究显示,与健康者相比,肝硬化患者的粪便菌群中,拟杆菌数量减少,变形杆菌和梭状杆菌数量增加;进一步研究显示链球菌科数量与肝硬化严重程度呈正相关,而毛螺菌科数量与肝硬化严重程度呈负相关。一项大样本研究结果显示,肝硬化患者与健康者的肠道菌群组成存在显著差异,并且肠道菌群的改变与肝硬化患者的认知功能障碍相关^[18]。另有研究对乙型肝炎患者、酒精性肝硬化患者及健康者的粪便菌群进行分析,发现与健康者相比,前两者肠道中致病性肠杆菌科数量增加,双歧杆菌数量减少^[19]。动物实验结果也显示,四氯化碳诱导的肝硬化大鼠肠道中肠杆菌科数量增加^[20]。另一项研究结果显示,相较于正常小鼠,肝纤维化小鼠肠道中革兰阳性厌氧梭菌数量减少,细菌移位发生率及需氧菌/厌氧菌的比值升高^[21]。上述研究表明,肠道菌群失调及细菌移位与肝脏疾病尤其是肝纤维化的发生、发展有关。

2 肝脏疾病中肠道菌群移位的机制

肠道菌群在维持机体内稳态、调节免疫系统等方面发挥着重要作用,肠道菌群失调可能会导致多种疾病。肠道菌群移位可引起肠外器官损伤,肝脏由于肠-肝轴及血供等因素而首当其冲。细菌移位是指活菌及其产物从肠腔向肠系膜淋巴结或其他肠外器官和部位迁移^[22]。肝脏血液可通过门静脉与小肠及结直肠的静脉相汇融,这使得肝脏容易暴露于通过门静脉从肠腔转移的细菌及其产物。组成肝脏的细胞除了实质性肝细胞外,还有非实质性细胞,包括免疫细胞和非免疫细胞。肝脏免疫系统成员包括 Kupffer 细胞、NK 细胞、NKT 细胞、T 细胞和 B 细胞等,这些细胞共同调节肝脏免疫系统的稳态。一般来说,肝脏免疫系统会耐受这些细菌及其产物,以避免过激的免疫反应,此即“肝脏耐受性”^[23]。

肠道菌群移位至肝脏的途径除了门静脉以外,还有肠黏膜。在生理状态下,肠黏膜具有通透性,可以选择性过滤物质。肠上皮细胞构成的完整屏障可阻止大量肠源性物质的转运^[23]。因此,在健康机体中,只有少量移位的肠道细菌及其产物到达肝脏。胆道梗阻、肝硬化介导的肝功能障碍或门脉高压可能会减少胆汁酸的分泌,肠腔内胆汁酸缺乏可引起肠黏膜萎缩和水肿,肠上皮细胞紧密连接损伤,以及肠上皮细胞增殖与凋亡的失衡,可诱导肝脏内炎性细胞因子产生及氧化应激反应的发生,还能抑制肠道运动功能,从而导致细菌过度生长,并能改变肠道菌群的组成,造成肠黏膜屏障破坏,肠黏膜通透性增高而发生肠漏,导致细菌移位^[24-26]。

肠道细菌及其产物的移位可能会破坏肝脏的稳态,并可激活天然免疫系统使肝脏炎性反应加剧。移位的细菌产物可通过模式识别受体[如 Toll 样受体 (TLR)] 促进肝脏免疫细胞的激活。此外,内皮细胞、胆管上皮细胞和肝星状细胞等肝脏非免疫细胞可通过 TLR 与细菌产物发生反应^[23]。激活的 TLR 信号可诱导肝脏先天免疫反应,包括细胞因子和干扰素-1 (IFN-1) 的产生。受损的肝脏细胞也会释放产物激活 TLR 信号,引发无菌性炎性反应^[27]。

3 肠道菌群调节用于肝脏疾病的治疗

目前菌群移植或补充益生菌治疗已被应用于多种疾病,具有较好的临床应用前景。有临床研究显示,对有较高遗传风险的 1 型糖尿病患者早

期补充肠道益生菌,可降低胰岛发生自身免疫反应的风险^[28]。给予类风湿关节炎患者嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌和双歧杆菌口服后,患者 28 个关节的疾病活动度评分改善,血清高敏 C 反应蛋白水平显著降低^[29]。给予乳糜泻患儿植物乳杆菌和副干酪乳杆菌口服,结果显示,与安慰剂组相比,益生菌组的患儿外周血中针对组织谷氨酰胺转移酶的 IgA 自身抗体水平明显下降^[30]。

在肝脏疾病治疗中,采用药物或益生菌干预取得了一定的效果。有研究给予肝硬化啮齿类动物抗生素(诺氟沙星)或益生菌(双歧杆菌)治疗,结果显示肠道内肠杆菌数量减少,双歧杆菌和乳杆菌数量增多,机体内毒素水平降低,肝功能得到改善^[31]。在肝硬化患者中,艰难梭菌感染(CDI)的发生率较高,对此类患者应用肠道菌群移植治疗获得了一定的效果^[32]。另有研究表明,乳杆菌和双歧杆菌可产生胆汁盐水解酶(BSH),而活性 BSH 可降低小鼠体质量、血浆胆固醇和三酰甘油的水平,有望被用于肝脂肪变性、高胆固醇血症患者的治疗^[33]。

4 小结与展望

综上所述,慢性肝脏疾病患者存在肠道菌群的改变,肠道菌群改变可能参与了肝脏疾病的发生和发展,肠道菌群调节用于肝脏疾病的治疗取得了一定的效果。目前有关菌群移植、益生菌治疗的临床文献较少,现有研究主要聚焦于安全性和肠道菌群的变化方面。菌群移植、益生菌治疗是很有潜力的肝脏疾病治疗选择。今后需开展大样本的动物和临床研究,从药效学、药代动力学、菌群移植供体和受体的选择、给药方式、药物剂型的选择、安全性及有效性等方面进行深入的探究。然而,尽管研究表明调节肠道菌群有助于改善受损的肝功能,但由于肝脏疾病的发病机制和治疗涉及多个方面,故针对肠道菌群的治疗可作为综合治疗方法中的一个方面。未来有望通过益生菌干预以改善肠道菌群失调,抑制肠道细菌过度生长,从而改善肝功能,预防肝脏炎症反应及纤维化的发生和发展。

参 考 文 献

- Allaband C, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, et al. Microbiome 101: studying, analyzing, and interpreting gut microbiome data for clinicians[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(2): 218-230.
- Acharya C, Bajaj JS. Altered Microbiome in patients with cirrhosis and complications[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(2): 307-321.
- Yuan J, Che S, Ruan Z, et al. Regulatory effects of flavonoids luteolin on BDE-209-induced intestinal epithelial barrier damage in Caco-2 cell monolayer model[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 150: 112098.
- Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 96-105.
- Wang L, Fouts DE, Stärkel P, et al. Intestinal REG3 lectins protect against alcoholic steatohepatitis by reducing mucosa-associated microbiota and preventing bacterial translocation[J]. Cell Host Microbe, 2016, 19(2): 227-239.
- Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease[J]. Gut, 2016, 65(5): 830-839.
- Ley R, Turnbaugh P, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- Li B, Leung JCK, Chan LYY, et al. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance[J]. Prog Lipid Res, 2020, 77: 101020.
- Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2018, 68(5): 1063-1075.
- Li B, Selmi C, Tang R, et al. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(6): 595-609.
- Wei Y, Li Y, Yan L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis[J]. Gut, 2020, 69(3): 569-577.
- Liwinski T, Casar C, Ruehleemann M, et al. A disease-specific decline of the relative abundance of *Bifidobacterium* in patients with autoimmune hepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(12): 1417-1428.
- He B, Hoang TK, Wang T, et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits Treg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A_{2A} receptors[J]. J Exp Med, 2017, 214(1): 107-123.
- Lemoine S, Kemgang A, Ben Belkacem K, et al. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Gut, 2020, 69(1): 92-102.
- Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, et al. p-ANCA in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ[J]. Gut, 2010, 59(6): 808-816.
- Wang R, Tang R, Li B, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 4-17.
- Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatology, 2011, 54(2): 562-572.
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications[J]. J Hepatol, 2014, 60(5): 940-947.

(下转第 80 页)

- Front Immunol, 2020, 11: 1387.
- 33 Hnatyszyn A, Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, et al. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2019, 17: 18.
 - 34 Dejea CM, Fathi P, Craig JM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. *Science*, 2018, 359(6375): 592-597.
 - 35 Vacante M, Ciuni R, Basile F, et al. Gut microbiota and colorectal cancer development: a closer look to the adenoma-carcinoma sequence[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(11): 489.
 - 36 庄羽骁, 杨姗莹, 龚彪, 等. 肠道微生态参与功能性便秘发生机制的研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2021, 41(2): 84-87.
 - 37 O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(12): 691-706.
 - 38 庄羽骁, 胡颖. 功能性便秘的治疗进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(4): 256-259.

(收稿日期 : 2021-09-08)

(本文编辑 : 严靖)

(上接第 75 页)

- 19 Lu H, Wu Z, Xu W, et al. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients[J]. *Microb Ecol*, 2011, 61(3): 693-703.
- 20 Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 235-246.
- 21 Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Peiró G, et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with inflammation and bacterial translocation in mice with CCL₄-induced fibrosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e23037.
- 22 Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, et al. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1126-1140.
- 23 Gola A, Dorrington MG, Speranza E, et al. Commensal-driven immune zonation of the liver promotes host defence[J]. *Nature*, 2021, 589(7840): 131-136.
- 24 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(48): 6458-6464.
- 25 Yue Y, Yadav SK, Wang C, et al. Nonabsorbable polysaccharide-functionalized polyethylenimine for inhibiting lipid absorption[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 197: 57-65.
- 26 Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 197-209.
- 27 Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826-837.
- 28 Uusitalo U, Liu X, Yang J, et al. Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY study[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(1): 20-28.
- 29 Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(9): 869-879.
- 30 Håkansson Å, Andrén Aronsson C, Brundin C, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the peripheral immune response in children with celiac disease autoimmunity: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1925.
- 31 Yu LX, Yan HX, Liu Q, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4): 1322-1333.
- 32 Pringle PL, Soto MT, Chung RT, et al. Patients with cirrhosis require more fecal microbiota capsules to cure refractory and recurrent *Clostridium difficile* infections[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(4): 791-793.
- 33 Joyce SA, MacSharry J, Casey PG, et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(20): 7421-7426.

(收稿日期 : 2021-05-14)

(本文编辑 : 林磊)