

“肠-肝轴”与肝硬化相关性研究进展*

刘礼剑¹ 李建锋¹ 陈广文¹ 杨成宁¹ 韦金秀¹ 黎丽群¹ 翁欣欣² 谢胜^{1△}

[关键词] 肠-肝轴;肝硬化;肠道菌群

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.03.14

[中图分类号] R735 [文献标志码] A

Research progress on the relationship between "gut-liver axis" and cirrhosis

Summary Cirrhosis is the late stage of the continuous development of liver fibrosis, and it is also the final stage of the development of various chronic liver diseases. In the later stage, complications such as spontaneous peritonitis, hepatic encephalopathy and portal hypertension may occur. It can also lead to variceal bleeding, hepatorenal syndrome and acute chronic liver failure. The occurrence of these complications is closely related to the disorder of intestinal microbiome and has become the focus of current research. Based on the "gut-liver axis" theory, liver disease can lead to intestinal microbiome disorder, at the same time, intestinal microbiome disorder promotes the progress of liver disease, showing a vicious circle. Therefore, we systematically review the relationship among cirrhosis, "Gut-liver axis" and intestinal microbiome, and review the current research status of regulating intestinal microbiome from "gut-liver axis" in the treatment of liver cirrhosis.

Key words gut-liver axis; cirrhosis; intestinal microbiome

肝硬化是临床常见的一种慢性进行性肝脏疾病。肝硬化和病毒性肝炎每年在世界范围内可造成约 200 万人死亡,约占全球死亡率的 3.5%^[1]。其中,代偿性肝硬化患者的死亡率比普通人群高 5 倍,而失代偿性肝硬化患者的死亡风险比一般人群增加 10 倍^[2],严重影响患者的生存质量并给社会造成了巨大的经济压力与医疗资源负担^[3]。本病目前尚无特效治疗措施,及至终末期只能有赖于肝移植,然而由于供体短缺、移植费用高昂以及术中、术后并发症等诸多因素,肝移植并不能广泛应用于肝硬化的临床治疗。肠道菌群与肝病密切相关,马歇尔(J.C.Marshall)提出“肠-肝轴”的概念,指出肝病可导致肠道菌群失调,与此同时肠道菌群失调又促进肝病进展,呈恶性循环状态^[4]。研究表明,肠道菌群通过“肠-肝轴”影响着肝硬化等多种肝脏疾病的发生、发展^[5],并且从“肠-肝轴”调节肠道菌群防治肝硬化已为当前的研究热点。现将“肠-肝轴”与肝硬化的相关机制及治疗研究等进行综述。

1 “肠-肝轴”的研究现状

1.1 “肠-肝轴”与肠道菌群

据研究估计,人体肠道中的微生物数量大约是宿主细胞的 10 倍,总数在 $10^{12} \sim 10^{14}$ ^[6]。人体肠道宏基因组研究表明,人体肠道细菌群基因约是人体

基因的 150 倍,基因总数大约有 300 万^[7]。古细菌、细菌、真菌、原生动物和病毒等构成了肠道菌群生态,可分为 12 门并大于 2000 个物种,具有复合基因组,因此被称为肠道微生物组。人体肠道菌群主要包含厚壁菌、拟杆菌、放线菌、变形菌和疣微菌 5 个门类,其中如瘤胃球菌属、梭菌属的厚壁菌门所占比例最大,其次为卍杆菌属、普雷沃菌属的拟杆菌门,再则为双歧杆菌的放线菌,最后为变形菌门、疣微菌门^[8]。此外,还包括数量较少的乳酸菌、链球菌和大肠杆菌。肠道菌群对平衡人体正常生理和病理状态发挥着重要作用,不仅参与了人体的消化与吸收,还参与了人体免疫调节等过程。

在胚胎起源上,肠道和肝脏 2 个器官都起源于相同的前肠,并且肠道相关淋巴细胞的前体起源于发育中的肝脏;在生理解剖上,肠道和肝脏 2 个器官通过门静脉系统相互联系,门静脉有 70%~80% 的血流分流至肝脏,传递着营养物质、遗传和环境等多种信号^[9]。“肠-肝轴”作为一个“虚拟的代谢器官”,肠道与肝脏之间通过物质代谢、免疫调节和神经内分泌系统交互作用,实现密切的功能协作,并构成了一个复杂的网络结构^[10]。在正常情况下,肠道屏障包括化学屏障(抗菌肽、分泌型免疫球蛋白 A 和黏液层),物理屏障(上皮细胞紧密连接和由于耐受植而产生的微生物群)和免疫屏障(肠道相关淋巴组织、GALT)等,构筑了人体同胃肠道外源性物质接触的第一道防线,对于逃逸肠道屏障的抗原和炎性因子,肝脏则提供第二道防线^[11]。通常情况下,细菌及其代谢产物、毒素等有

* 基金项目:广西自然科学基金项目(No: 2018GXNSFB A281130)

¹ 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科(南宁,530012)² 广西中医药大学研究生学院

△ 审校者

通信作者:谢胜, E-mail: xsh916566@126.com

害物质可被肠上皮内的紧密连接形成的“天然屏障”防线所阻碍;然而,一旦“天然屏障”的防线被突破时,即被树突状细胞识别,或通过调节性T淋巴细胞(Tregs)反应激活适应性免疫系统,并通过病原相关分子模式(PAMP),包括脂多糖、肽聚糖和鞭毛蛋白等,与Toll样受体(TLR)和NOD样受体结合,激活核因子 κ B(NF- κ B),产生相应的炎症细胞因子和趋化因子,经肠系膜上下静脉并最终汇入门静脉系统进入肝脏^[12]。一方面,直接损伤肝脏并激活肝脏内Kupffer细胞,同时相关炎症因子进一步造成肠道黏膜及远隔器官的损伤;另一方面,肝脏受损后Kupffer细胞吞噬能力下降、免疫蛋白合成减少以及肝硬化期出现血流动力学改变等因素,又可引起肠道分泌、吸收、运动、屏障、循环等方面的功能障碍,进一步加重肠屏障功能损伤;而肠屏障功能损伤进一步影响肝损伤及修复,因此形成恶性循环^[13]。因此,肠道菌群紊乱通过“肠-肝轴”系统可造成肠屏障和肝脏的双重损伤。

1.2 肠-肝轴与肝硬化

肝硬化是肝纤维化持续发展,肝小叶结构改建、假小叶及结节形成的病理进展结局,是肝纤维化的晚期阶段。各种病因导致肝细胞发生炎症、坏死等变化,其中肝脏中细胞外基质(ECM)合成与降解的平衡失调是肝内纤维结缔组织异常沉积继而发展为肝纤维化的关键^[14]。基于对“肠-肝轴”研究认识的逐步深入,表明肠道菌群与肝硬化的发生、发展密切相关^[1]。2014年李兰娟^[15]院士团队通过宏基因组学的研究方法,对肝硬化肠道菌群进行深度测序及关联分析,通过获得的269万个非冗余人体肠道微生物菌群基因集建立了肝病肠道菌群基因集,以阐明人体肠道微生物群落的特征及功能,并从肠道菌群紊乱的角度揭示肝硬化发生、发展的机制。

肠道菌群紊乱时产生的内毒素通过“肠-肝轴”对肝脏进行多重打击,促进肝纤维化发展和加重肝硬化的进程。内毒素为革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖,其主要来产生于肠道细菌。肝硬化时肠道细菌过度繁殖导致内毒素产生增加,而肝硬化时门脉高压常伴有肠黏膜屏障功能下降,内毒素通过“肠-肝轴”循环至肝脏,而肝硬化时对内毒素清除能力下降,因此肝硬化患者常伴有血清内毒素水平的增高^[16]。首先内毒素对肝血窦和毛细管内膜进行损害,引起血小板聚集而导致慢性弥漫性血管内凝血,致使微循环障碍而引发肝细胞缺血受损,并抑制肝细胞的再生^[16],从而加重肝硬化的进程。机制可能通过TLR4介导细胞内信号转导途径激活NF- κ B促进相应炎症因子释放,引起肝细胞线粒体损伤导致肝细胞凋亡^[17]。同时,模式识别受体通过对细菌、病毒和真菌等特有的结构成分及其产物

的识别,继而诱导固有免疫反应,通过激活肝脏中的库普弗细胞产生细胞因子和引起内毒素血症,再次加重肝细胞损伤^[18]。同时,可进一步诱导和激发肝星状细胞的基因和表型发生改变,以表达释放相应的细胞因子,通过自分泌途径维持和扩展激活状态,使之增生、转化为肌成纤维母细胞,进而合成和分泌大量的ECM,最终导致ECM在肝脏的沉积增加,致肝纤维化形成,进一步发展成为失代偿期肝硬化及肝癌^[16]。内毒素从多个环节促进肝纤维化的发生、发展,尤其在原发病因控制后肝纤维化持续进展中扮演着重要角色。同时研究表明,随着肝硬化病情的加重,因初级胆汁酸向次级胆汁酸转化的减少,引起有益菌群如梭状芽孢杆菌科、瘤胃球菌科等厚壁菌门数量的减少,导致病菌群如肠球菌、肠杆菌科等数量的增加,造成肠道菌群紊乱,使短链脂肪酸等生成减少,从而削弱肠道黏膜屏障功能,导致免疫平衡失调,诱导相应的炎症细胞因子和趋化因子的产生,最终致使肝硬化的加重及并发症的出现^[19-20]。

2 从“肠-肝轴”治疗肝硬化的研究现状

2.1 粪便菌群移植

基于对肠道菌群紊乱、“肠-肝轴”和肝硬化三者关系的认识,越来越多的研究将粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)用于肝硬化、肝衰竭等肝病的治疗中。研究表明,通过灌肠进行FMT^[21-22],不仅可改善肝硬化并肝性脑病患者的认知能力、病情和降低住院率,还可以持续改变肠道菌群结构、增加有益菌群的数量。在一项对原发性硬化性胆管炎患者的研究中,通过结肠镜检查对患者进行单次FMT,结果表明FMT可明显降低原发性硬化性胆管炎患者的碱性磷酸酶,并且无不良事件发生,安全可靠^[23]。但是,FMT治疗过程中仍然存在一定隐患,包括捐赠者粪便成分的不确定性,对宿主新陈代谢和免疫产生影响,还有潜在的感染传染性疾病的风险可能^[1]。

2.2 抗生素

肠道菌群紊乱导致肠道屏障功能障碍,通过“肠-肝轴”系统启动相关免疫炎症性反应,在晚期肝硬化时尤为明显。研究表明,口服不可吸收抗生素可减少肝硬化大鼠模型的细菌移位和肠黏膜炎症,降低肠上皮和固有层中B细胞、T细胞和NK细胞的活性^[24]。氟喹诺酮类抗生素在预防自发性细菌性腹膜炎(低蛋白腹水或既往腹膜炎)方面有明确的作用^[25],其机制可能与通过树突状细胞介导的外周Tregs细胞增加改善肝硬化的炎症反应相关^[26]。利福昔明是一种不可吸收的抗生素,对需氧和厌氧肠道微生物具有广谱抗菌活性,可有效治疗复发性肝性脑病和改善晚期失代偿性肝硬化的各种并发症^[27-28]。虽然抗生素可有效改善肝硬

化及其相关并发症,但是仍需权衡抗生素预防的益处和使用时间,以及如何应对潜在多重耐药感染的风险^[29]。

2.3 益生菌和益生元

益生菌是一种具有活性的有机体,具有维持肠道屏障的完整性和改变肠道 pH 值及调节免疫系统的作用已被证实^[30]。Fernande 等^[31]进行的一项研究表明,益生菌菌株 *Lactobacillus ss33* 在实验性结肠炎模型中通过 NOD2 信号通路诱导局部抗炎树突状细胞反应,以降低肿瘤坏死因子- α 、IL-12、IL-10 等水平,从而起到保护肠屏障的作用。益生元是一种不易消化的食物成分,可对肠道菌群产生影响。其中低聚半乳糖通过增强紧密连接组装和减轻对真菌毒素介导的炎症反应以改善肠道屏障功能^[32]。益生菌和益生元已被证明对肝硬化和肝性脑病患者具有有益作用,可改善患者症状,降低血氨水平和感染率^[33-34]。但仍需要更大规模、合理设计的临床试验来证实益生菌、益生元对肝硬化的临床疗效。

2.4 中医药

中医学虽然无“肠-肝轴”理论,但基于中医学“肝脾相关”以及“肝与大肠相通”等理论研究,两者具有一定相似性^[35-36]。中医药在治疗肝硬化及其并发症肝性脑病、腹水、门静脉高压等方面具有一定疗效,并主要从以下方面展现。首先,具有调节肠道菌群结构比例,抑制肠球菌、肠杆菌等条件致病菌生长,促进双歧杆菌与乳酸杆菌等有益繁殖,保持肠道菌群的多样性^[37-40];其次,具有降低内毒素、血氨水平,抑制肝脏及肠道炎症反应^[41-44];第三,具有改善肠黏膜血供、降低肠黏膜通透性、改善肠屏障功能^[45-47];此外,还可以降低胆红素、改善肝功能^[48-50]。中医药治疗肝硬化,从肝脏、肠道菌群紊乱、内毒素血症以及肠道屏障等多靶点出发,疗效确切,但中医药治疗肝硬化的相关机制有待进一步深入研究。

3 思考及展望

综上所述,可见从“肠-肝轴”治疗肝硬化具有 FMT、使用抗生素、补充益生菌或益生元等多种方法。然而,通过补充益生菌、益生元或使用抗生素可以减少肠源性内毒素对肝脏的打击以及肠道细菌的移位感染,但这只是针对“肠-肝轴”中的一个环节而已,没有触及肠道菌群紊乱发生的内在病理机制,而忽视了肝病是导致肠道菌群紊乱的主要原因。肝硬化通过多个环节导致肠道功能障碍而诱发肠道菌群紊乱,而肠道菌群紊乱所导致的内毒素血症又促进肝硬化进展。因此,“肝硬化-肠道功能障碍-肠道菌群紊乱”三者互为因果、互相促进,呈恶性循环状态。中医药治疗肝硬化,从肝脏、肠道菌群紊乱、内毒素血症以及肠道屏障等多靶点出

发,打破“肝硬化-肠道功能障碍-肠道菌群紊乱”互为因果的恶性循环状态,或将成为今后从肠道菌群角度研究抗肝纤维化作用机制的新探索。

参考文献

- [1] Tranah TH, Edwards LA, Schnabl B, et al. Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis[J]. *Gut*, 2020, gutjnl-2020-320786.
- [2] Fleming KM, Aithal GP, Card TR, et al. All-Cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population; a population-based cohort study [J]. *Liver Int*, 2012, 32(1): 79-84.
- [3] Boudreault S, Chen J, Wu KY, et al. Self-management programmes for cirrhosis: A systematic review [J]. *J Clin Nurs*, 2020, 29(19-20): 3625-3637.
- [4] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5): 479-484.
- [5] 王蓉, 谢伶俐, 宋明宇. 肠道微生物对慢性肝病影响的研究进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(11): 879-882.
- [6] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in human intestine [J]. *Cell*, 2016, 124(4): 837-848.
- [7] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [8] Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core [J]. *Environment Microbiol*, 2019, 11(10): 2574-2584.
- [9] Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.
- [10] Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome-A Potential Controller of Wellness and Disease [J]. *Front Microbiol*, 2018, 14(9): 1835-1837.
- [11] Plaza-Diaz J, Solis-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, et al. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8351-8357.
- [12] Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 395-398.
- [13] Zhang W, Gu Y, Chen Y, et al. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(12): 1481-1486.
- [14] 李桂源. 病理生理学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 394-394.
- [15] 李兰娟. 进一步深入对肠道菌群紊乱与肝病重症化关系的研究 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5): 393-395.
- [16] Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia [J]. *World J Hepatol*, 2019, 7(3): 425-442.

- [17] 李树志,刘铁军.基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路探讨毒消肝清丸对肝硬化内毒素血症大鼠肝组织炎症反应的影响[J].临床肝胆病杂志,2019,35(9):1958-1964.
- [18] Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis; crosstalk between the liver and gut[J]. J Physiol, 2019, 590(3): 447-458.
- [19] 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.
- [20] Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis[J]. Gut Microbes, 2019, 58(5): 949-955.
- [21] Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, et al. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1921-1923.
- [22] Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. Hepatology, 2019, 70(5): 1690-1703.
- [23] Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(7): 1071-1079.
- [24] Muñoz L, Borrero MJ, Ubeda M, et al. Intestinal Immune Dysregulation Driven by Dysbiosis Promotes Barrier Disruption and Bacterial Translocation in Rats With Cirrhosis[J]. Hepatology, 2019, 70(3): 925-938.
- [25] Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond[J]. Gut, 2018, 61(2): 297-310.
- [26] Juanola O, Gómez-Hurtado I, Zapater P, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin enhances a regulatory T cell-mediated inflammatory control mechanism in cirrhosis[J]. Liver Int, 2018, 36(12): 1811-1820.
- [27] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy[J]. J Med, 2019, 362(12): 1071-1081.
- [28] Salehi S, Tranah TH, Lim S, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(4): 435-441.
- [29] Fernández J, Prado V, Trebicka J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 398-411.
- [30] Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 605-616.
- [31] Fernandez EM, Valenti V, Rockel C, et al. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide[J]. Gut, 2015, 60(8): 1050-1059.
- [32] Roselli M, Finamore A, Nuccitelli S, et al. Prevention of TNBS-induced colitis by different Lactobacillus and Bifidobacterium strains is associated with an expansion of gammadeltaT and regulatory T cells of intestinal intraepithelial lymphocytes[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 15(10): 1526-1536.
- [33] Akbari P, Braber S, Alizadeh A, et al. Galacto-oligosaccharides Protect the Intestinal Barrier by Maintaining the Tight Junction Network and Modulating the Inflammatory Responses after a Challenge with the Mycotoxin Deoxynivalenol in Human Caco-2 Cell Monolayers and B6C3F1 Mice[J]. J Nutr, 2017, 145(7): 1604-1613.
- [34] Dalal R, Mcgee RG, Riordan SM, et al. Probiotics for people with hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Systematic Rev, 2017, 2(4): CD008716.
- [35] 陈越,陈兰玲.基于肠道微生态探讨中医药防治慢性肝病的作用机制[J].中医药临床杂志,2020,32(4):646-650.
- [36] 孙元培.基于“肝与大肠相通”理论探讨肝硬化患者肠道菌群及其预后的相关性[D].太原:山西省中医药研究院,2018.
- [37] 陈斌,徐嘉蔚,彭杰,等.基于逍遥散及其拆方研究“肝病实脾法”对肝纤维化大鼠肠道菌群的影响[J].临床肝胆病杂志,2016,32(4):657-662.
- [38] 周晓玲,唐农,余静芳,等.理中汤对肝硬化大鼠肠道微生态的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(7):1521-1525.
- [39] 李辉,沈峰,王秀玲.雷火灸联合搐鼻疗法治疗脾肾阳虚型乙肝肝硬化腹水的疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(4):291-295.
- [40] 曾宏亮,肖满,陈波,等.复方苍术方调节肠道菌群及肠道保护作用的研究[J].现代食品科技,2018,34(1):24-30.
- [41] 陈建永,施琳琳,徐虹,等.正肝汤对肝硬化大鼠内毒素血症以及肠道细菌移位的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(8):2003-2006.
- [42] 马羽萍,张殿增,张新昀,等.解毒灌肠液干预肝硬化家兔内毒素血症的实验研究[J].陕西中医,2018,33(11):1558-1561.
- [43] 骆乐,张冲,胡晓.柔肝健脾活血利湿方对肝硬化患者肠道菌群及内毒素血症的影响[J].四川中医,2017,35(5):110-112.
- [44] 姚金侠,王兴,李敏轩,等.益气消鼓汤合利水贴对乙型肝炎肝硬化腹水患者肠道菌群、免疫功能的影响[J].河北中医药学报,2018,33(6):19-21.

肠道菌群及其代谢物与溃疡性结肠炎的关系

唐英觉¹ 党延启^{1△}

[关键词] 溃疡性结肠炎;肠道菌群;代谢物;肠-肝轴;粪菌移植

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.03.15

[中图分类号] R273 [文献标志码] A

The gut microbiota and metabolites in ulcerative colitis

Summary Ulcerative colitis(UC) is a chronic relapsing intestinal inflammatory disease with non-specific symptoms, which is mainly confined to the mucosa and submucosa of colon in any segment. With the characteristic of repeated recurrence, UC has seriously affected the quality of patients' life. In the past 20 years, the incidence and prevalence of this intestinal illness have gradually increased in china. The etiology of UC is still unclear. A large quantity of research has presented that intestinal flora plays a crucial role in the occurrence and progression of the gut dysbiosis. Studies show that gut microbiota and their metabolites can not only regulate a variety of inflammatory factors and relevant pathways, but also affect immune responds via the gut-liver axis. The latest research has found that fecal transplantation is a new potential method for the treatment of UC.

Key words ulcerative colitis;gut microbiota;metabolites;gut-liver axis;fecal microbiota transplantation

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠和直肠炎性疾病,属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的一种。病变主要局限于大肠黏膜和黏膜下层,通常涉及直肠和乙状结肠,也可延伸至整个结肠。病程漫长,常反复发作,严重影响患者的生活质量^[1]。流行病学调查发现,UC 见于任何年龄,但初发以 20~30 岁多见,男女比例为 1.0:1~1.3:1,中国大陆地区年发病率为 1.8/10 万,总患病率在 11.6/10 万,近 20 年来我国的发病率呈快速上升趋势,并已成为我国卫生经济负担^[2]。相关研究表明,肠道共栖微生物免疫机能失衡、炎性因子刺激和肠上皮屏障功能受损等病理因素与 UC 发病密切相关^[3]。肠道微生物稳态与宿主免疫系统之间的相互作用可能在 UC 的发生、发展中发挥了重要的作用^[4]。致病性菌群及其代谢物引起先天免疫细胞识别并应

答,导致免疫细胞的过度活化,产生大量细胞因子、趋化因子,进而损害肠道内稳态,募集更多循环中的免疫细胞进入肠壁,并导致适应性免疫的激活,再由活化的免疫细胞产生细胞因子等递质,这种级联反应加剧了上皮细胞损伤,屏障功能受损,并使肠道炎症加剧^[5]。其中,致病菌和内毒素(lipopolysaccharide, LPS)脂多糖移位可能通过肠-肝轴参与 UC 的发病^[6]。本文综述肠道菌群及其代谢物、肠-肝轴在 UC 发病中的作用,以及粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗本病的研究进展。

1 肠道菌群与 UC 的关系

肠道微生物涉及人体的消化、吸收、免疫、代谢等多个功能领域,对机体有诸多生物学功能,合成重要的代谢产物如短链脂肪酸、吲哚、胆汁酸等,并为机体提供能量,分泌生长因子,刺激肠黏膜免疫系统构建,阻止病原微生物入侵,维持肠道微生态和机体内环境的稳定^[7]。

UC 患者肠道菌群多样性和丰度呈现特征性变化。相比于健康人,UC 患者肠道菌群的 α 多样

¹ 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所(上海, 200032)

△ 审校者

通信作者:党延启, E-mail: dangyanqi9022@126.com

[45] 范才波,罗云,谢志翔,等.柴芪承气汤对肝硬化肠屏障功能障碍的影响[J].重庆医学,2012,41(23):2355-2357.

[46] 徐蓉,谢振英,华忠.自拟保肝解毒汤联合中药离子导入治疗肝胆湿热证慢性肝炎的临床疗效评价[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(6):417-422.

[47] 井传强.毒消肝清丸对肝硬化大鼠肠道组织 bax/bcl-2 蛋白表达的影响[D].长春:长春中医药大学,2015.

[48] 叶毅,郑亮,郑恩典,等.非酒精性脂肪性肝病的肠道

菌群变化及粪菌移植治疗作用研究[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(10):758-763.

[49] 陈祺松,卓玛莉.中药组方联合门冬氨酸钾镁治疗肝硬化的临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(4):312-314.

[50] 刘礼剑,杨成宁,沈飞霞,等.基于“肠-肝轴”肠道菌群调节观察当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效[J].世界中医药,2017,12(8):1789-1792.

(收稿日期:2020-12-18)