

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260330

基于肠道菌群-胆汁酸轴探讨肝硬化的发病新机制及干预策略

刘宁宁^{1,2}, 崔文婷^{1,2}, 慕淑丽^{1,2}, 马秀珍^{2,3}, 麦平²

1 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 甘肃省人民医院消化科, 兰州 730000

3 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

通信作者: 麦平, maiping_123@163.com (ORCID: 0000-0003-3706-7439)

摘要: 肝硬化是多种慢性肝病进展的终末阶段, 伴随严重并发症且病死率高。近年来研究表明, 肠道菌群和胆汁酸代谢的交互作用(肠道菌群-胆汁酸轴)与肝硬化密切相关。本文系统综述了肠道菌群-胆汁酸轴在肝硬化进展中的作用机制, 阐述了肝硬化的病理特征及对机体的危害, 概述了肠道菌群-胆汁酸轴与肝硬化发生发展的关联, 剖析了该轴在肝硬化病程演进中的关键调控作用, 并探讨了其作为肝硬化治疗靶点的潜在应用价值, 以期探索更有效的临床干预手段提供理论依据。

关键词: 肝硬化; 胃肠道微生物组; 胆汁酸类

基金项目: 甘肃省自然科学基金(21JR1RA014)

Novel pathogenesis and intervention strategies for liver cirrhosis based on the gut microbiota-bile acid axis

LIU Ningning^{1,2}, CUI Wenting^{1,2}, MU Shuli^{1,2}, MA Xiuzhen^{2,3}, MAI Ping²

1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: MAI Ping, maiping_123@163.com (ORCID: 0000-0003-3706-7439)

Abstract: Liver cirrhosis is the final stage of the progression of various chronic liver diseases, often accompanied by serious complications and high mortality rates. Recent studies have shown that the interaction between gut microbiota and bile acid metabolism (the gut microbiota-bile acid axis) is closely associated with liver cirrhosis. This article systematically reviews the mechanism of action of the gut microbiota-bile acid axis in the progression of liver cirrhosis, elaborates on the pathological features of liver cirrhosis and its harm to the body, and summarizes the association of the gut microbiota-bile acid axis with the development and progression of liver cirrhosis. It also analyzes the key regulatory role of this axis in the progression of liver cirrhosis and explores its potential application value as a therapeutic target for liver cirrhosis, in order to provide a theoretical basis for exploring more effective clinical intervention methods.

Key words: Liver Cirrhosis; Gastrointestinal Microbiome; Bile Acid

Research funding: Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR1RA014)

肝硬化是多种慢性肝病进展至晚期的表现, 其特征表现为肝实质细胞广泛坏死、肝组织弥漫性纤维化及假小叶形成, 最终可能导致肝功能衰竭和门静脉高压, 严

重威胁患者的生命健康。近年来, 随着微生物学和代谢组学研究的不断深入, 肠道菌群与宿主代谢之间的相互作用在肝脏疾病中的关键作用日益显现。其中, 肠道菌

群-胆汁酸轴的动态平衡紊乱被认为是促进肝硬化发生和发展的重要机制之一。尽管目前针对肝硬化的临床治疗手段(如病因控制、对症支持治疗)已取得一定进展,但仍缺乏能够有效阻断病程进展的靶向策略。因此,深入解析肠道菌群-胆汁酸轴在肝硬化中的分子调控机制,并探索以该轴为靶点的干预措施(如益生菌调节、胆汁酸受体激动剂应用等),不仅可为阐明肝硬化发病新机制提供理论依据,更为开发新型防治策略开辟了重要路径。本文旨在系统探讨肠道菌群-胆汁酸轴在肝硬化进展中的核心作用,并综述基于该轴的潜在干预靶点与策略,以期为肝硬化的精准防治提供新思路。

1 肠道菌群-胆汁酸轴的正常生理基础

1.1 肠道菌群的稳态功能 肠道菌群是一个复杂且动态的微生物群落,由细菌、真菌、单细胞生物和病毒组成。其中,细菌是目前的研究重点。肠道细菌有9个主要门,其中厚壁菌门和拟杆菌门是优势门^[1]。肝脏和肠道通过门静脉、胆管和体循环进行双侧交通,肠道微生物群和肠-肝脏之间的相互作用形成了肠道菌群-胆汁酸轴。肠道菌群以肠道菌群-胆汁酸轴为基础,调节肝脏和肠道的促炎变化,从而影响肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌变的发展^[2]。正常情况下,肠道菌群保持一定的平衡:在肠道屏障方面,有益菌通过形成生物膜、产生抗菌物质等方式加固物理与化学屏障^[3];在营养代谢方面,菌群能发酵膳食纤维产生短链脂肪酸,并参与蛋白和脂肪代谢过程;在免疫调节方面,菌群刺激免疫细胞的发育与激活,有助于维持免疫平衡^[4];在神经调节方面,通过肠-脑轴产生神经递质影响神经系统,从而调节应激反应^[5]。综上,肠道菌群稳态涉及多方面功能,维持其稳定可助力预防和治疗多种疾病。然而,当肠道屏障功能发生改变、肠道环境也随之变化时,一些条件性病原菌(如大肠杆菌和变形杆菌等)可在肠道内繁殖,导致肠道菌群失衡,进而诱发病变^[6]。

1.2 胆汁酸的合成 胆汁酸合成包括经典途径和肝脏替代途径:经典途径由胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)启动,经3 β -羟类固醇脱氢酶7型(hydroxysteroid dehydrogenase 3 beta type 7, HSD3B7)编码的7型3 β -羟类固醇脱氢酶生成C4,再经细胞色素P450家族8亚家族B成员1(cytochrome p450 family 8 subfamily B member 1, CYP8B1)编码的固醇12 α -羟化酶等作用,最终生成结合型胆汁酸;鹅去氧胆酸在人和小鼠中可转化为熊去氧胆酸,在小鼠中还可转化为鼠去氧胆酸^[7]。替代途

径由细胞色素P450家族27亚家族A成员1(cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1, CYP27A1)编码的固醇27-羟化酶启动,肝外组织产生的氧甾醇中间体可运输至肝脏参与合成,产生鹅去氧胆酸和胆酸;胆固醇25-羟化酶(cholesterol 25-hydroxylase, CH25H)和细胞色素P450家族46亚家族A成员1(cytochrome P450 family 46 subfamily A member 1, CYP46A1)编码的胆固醇24-羟化酶分别在肝脏和大脑中将胆固醇转化为羟基胆固醇,再经细胞色素P450家族7亚家族B成员1(cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1, CYP7B1)编码的氧化固醇7 α -羟化酶生成多羟基胆固醇^[8]。

1.3 胆汁酸的肠肝循环 肝脏作为宿主代谢与肠道菌群相互作用的核心枢纽,其合成的初级胆汁酸与肠道微生物生态系统的稳态,对维系机体健康具有关键意义。

在生理过程中,初级胆汁酸由肝脏生成后进入肠道,经厚壁菌门等细菌及相关基因型作用,转化为次级胆汁酸;随后,多数胆汁酸通过肠肝循环重吸收回肝脏,经处理后再次排入胆汁,仅3%~5%随粪便排出^[9]。作为重要信号分子,胆汁酸可激活法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)等受体,直接调控肠道菌群,在空肠中通过细胞毒性直接发挥作用,在回肠中则通过FXR介导信号传导,部分细菌还以胆汁酸为能量来源^[10-11]。同时,胆汁酸能够改善肠道屏障功能,并通过相关受体调节免疫、发挥抗炎作用,这也使得靶向FXR及其下游的药物成为肝病治疗的关键方向^[12]。而在病理状态下,胆汁酸与肠道菌群的动态平衡被打破,会显著影响肝硬化及慢性肝病的进展。一方面,肝硬化及慢性肝病会削弱肠道微生物群对胆汁酸组成和胆汁酸池大小的调控能力,且这种能力会随肝脏代偿功能丧失而逐渐下降^[13];另一方面,肠腔内胆汁酸浓度降低会导致肝硬化患者的肠道有益菌群减少、病原菌增加,引发肠道菌群失调,且这种失调可能随肝硬化及肝性脑病的进展而加重^[14]。二者的相互干扰还会通过肠道菌群-胆汁酸轴影响脂质稳态、炎症反应、纤维化及肠道屏障功能,最终加剧肝硬化患者的病情严重程度^[15]。临床试验已证实,血清胆汁酸水平升高与肝硬化及慢性肝病患者的神经功能下降密切相关^[16]。

因此,鉴于胆汁酸与肠道菌群在肝病发生发展中的核心作用,调节二者之间的平衡已成为治疗肝硬化及其并发症的新策略。

2 肠道菌群-胆汁酸轴失衡驱动肝硬化的发病机制

2.1 肠道菌群紊乱与肠屏障损伤 肝硬化的核心特征为肝结构紊乱与门静脉高压症,二者相互作用、互为因果,共同加剧病情。门静脉高压会引发肠道壁结构改变,表现为血管充血、水肿、纤维肌增生、黏膜肌层增厚及紧密连接蛋白减少或松动,同时导致肠道菌群组成变化和内毒素负荷增加。这些变化会激活免疫细胞(尤其是巨噬细胞上的模式识别受体),促使静止的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化。活化的HSC会响应多种细胞因子,增殖并分泌I型胶原纤维,最终导致肝纤维化形成^[17]。此外,HSC表达的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)负荷增加时,会释放大量的LPS-TLR4通路的细胞外基质蛋白,进一步促进肝纤维化。激活的TLR4还会启动肝内信号级联反应,激活核因子 κ B、p38丝裂原活化蛋白激酶和c-Jun氨基末端激酶,触发免疫炎症,促使白细胞介素1 β 、白细胞介素6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎症因子释放,造成持续炎症刺激,导致肝细胞反复受损后再生修复,从而加速肝硬化进程^[18]。肝硬化患者常伴有胃酸分泌减少和胆汁酸分泌改变,进而损害肠道蠕动功能,降低防御素抗菌活性,并减少黏膜免疫蛋白A水平。胆汁酸具有抗菌功能,既能直接破坏细菌细胞膜,又能通过结合并激活FXR发挥信号分子作用,FXR可调节防止细菌过度生长和维持肠上皮完整性的相关基因表达^[19]。而肠道菌群失调会导致胆汁酸代谢物水平发生变化,多数共轭胆汁酸[如牛磺鹅脱氧胆酸(taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)、牛磺脱氧胆酸(taurodeoxycholic acid, TDCA)、甘氨酸脱氧胆酸(glycodeoxycholic acid, GDCA)等]含量增加,其中TDCA或GDCA能通过激活TGR5-胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2和p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进HSC增殖,从而推动肝纤维化^[20]。研究发现,健康对照组与肝硬化组粪便中均以拟杆菌门和厚壁菌门为主,但二者存在显著差异:肝硬化患者拟杆菌门减少、变形菌门增多;在属水平上,肝硬化组拟杆菌属显著减少,韦荣球菌等属富集,健康对照组则真杆菌等属富集。肝硬化组链球菌属、梭状芽孢杆菌属数量明显增加,拟杆菌门和厚壁菌门部分物种大幅减少^[21]。肠杆菌科和链球菌科在肝硬化患者中富集,且与蔡尔德-皮尤评分(Child-Pugh评分)呈正相关;失代偿期患者变形菌门(尤其是肠杆菌科)水平显著升

高,部分肠杆菌科细菌可激活炎性小体,加重炎症反应。在功能代谢方面,肝硬化组产氨模块和 γ -氨基丁酸生物合成模块富集。此外,研究还表明,肠道菌群失调在肝硬化的肝性脑病、腹水形成与感染等并发症中作用显著,如肝硬化合并感染患者中大肠杆菌和链球菌显著增多^[22]。综上所述,肠道菌群主要通过破坏黏膜屏障,或者促使自身及其产物发生易位,共同推动肝硬化及其并发症的发展与恶化。

2.2 胆汁酸代谢失调与肝损伤 胆汁酸代谢在维持肝脏正常生理功能中发挥至关重要的作用。一旦胆汁酸代谢失衡,将触发一系列病理变化,导致严重的肝损伤。当胆汁酸稳态失衡时,毒性胆汁酸能够激活肝细胞内的死亡受体信号通路,从而导致肝细胞凋亡。肝细胞内含有属于TNF或神经生长因子受体超家族的死亡受体信号,其中Fas、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体-受体1(TNF-related apoptosis-inducing ligand-receptor 1, TRAIL-R1)、TRAIL-R2和TNF受体1在肝细胞中广泛表达^[23]。胆汁酸的细胞毒性作用主要通过Fas和TRAIL-R2/死亡受体5来实现。微摩尔浓度的甘氨酸鹅去氧胆酸能够通过Fas配体非依赖机制诱导Fas在细胞膜上聚集^[24],毒性胆汁酸可改变Fas的细胞内转运,通过与高尔基体相关的微管依赖途径,在蛋白激酶C和c-Jun氨基末端激酶的作用下,促进Fas向细胞表面转运并增加其寡聚化,从而启动死亡信号,提高肝细胞对Fas诱导凋亡的敏感性,促进配体非依赖和依赖的肝细胞凋亡^[24]。在Fas缺乏的细胞中,毒性胆汁酸会增加TRAIL-R2/死亡受体5的表达和寡聚化,这表明TRAIL在胆汁淤积中具有肝脏毒性。此外,胆汁酸不仅可启动配体非依赖的死亡受体寡聚化,还可调节信号通路增强死亡受体介导的细胞凋亡^[25]。死亡受体激活的凋亡信号会导致肝细胞线粒体功能紊乱,进而破坏电子传递链功能并诱发氧化应激损伤^[26]。疏水性胆汁酸促使线粒体产生活性氧化代谢产物,引发脂质过氧化、细胞失活,并促使线粒体膜通透性转换孔异常开放,释放过量的细胞色素C,最终导致肝细胞凋亡和肝功能损伤^[27]。综上所述,胆汁酸代谢失衡从多个层面影响肝脏健康,引发肝细胞凋亡并推动肝硬化进展,因此深入探究其机制对于肝损伤的防治具有重要意义。

2.3 肠道菌群-胆汁酸轴的恶性循环 肠道菌群与胆汁酸之间的关系紧密且复杂,在疾病状态下二者相互影响形成恶性循环,加剧肝、肠等器官病理进程。肝硬化等慢性肝病引发的肠道菌群紊乱与胆汁酸代谢异常之间存在恶性交互作用,构成疾病进展的关键机制^[28]。肝硬

化患者肠道菌群在门水平上显著失衡:拟杆菌门等保护菌减少,变形菌门等条件致病菌增多。这种变化会提升共轭胆汁酸(如TCDCA、TDCA、GDCA)浓度,其中TDCA和GDCA可激活HSC表面TGR5受体,通过ERK1/2和p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路促进其增殖及胶原沉积,从而加速肝纤维化进程^[29]。此外,菌群紊乱会导致肠道屏障功能障碍,促使内毒素易位,经TLR4介导的免疫激活通路进一步加剧胆汁酸代谢紊乱,形成持续放大的病理环路^[30]。

从反向调控角度分析,胆汁酸代谢紊乱可显著重塑肠道微生态环境。稳态失衡可显著削弱其固有的抗菌特性:在生理状态下,胆汁酸通过双重机制维持肠道稳态——其两亲性结构可直接破坏细菌细胞膜完整性^[31],同时通过核受体FXR调控抗菌肽(如防御素)及紧密连接蛋白的表达^[32]。然而在肝硬化状态下,胆汁酸分泌模式改变导致肠道动力受损、防御素活性抑制及黏膜分泌型免疫球蛋白A分泌减少,为肠杆菌科和链球菌科等致病菌的定植扩张创造了有利条件。临床队列研究证实,上述菌科丰度与Child-Pugh评分呈显著正相关($r=0.68, P<0.01$)^[33]。更值得关注的是,毒性胆汁酸可通过激活肝细胞死亡受体(如Fas)介导的凋亡通路,导致肝功能进一步恶化,形成“肝损伤-胆汁酸代谢紊乱-菌群失调”的级联放大效应。

这种双向恶性循环在肝硬化并发症的发生发展中发挥核心驱动作用。实验数据显示,肠源性内毒素可增强CYP7A1启动子甲基化水平(甲基化率增加42%),抑制经典胆汁酸合成途径;而脱氧胆酸等次级胆汁酸可促进LPS产生菌的增殖(增殖率达3.8倍),形成正反馈调节。这种交互作用可解释肝硬化患者中肝性脑病(血氨升高1.7倍)、自发性腹膜炎(腹水中白细胞介素6>300 pg/mL)等并发症的高发机制^[34]。针对这一病理轴心的干预策略已展示出临床潜力:FXR激动剂奥贝胆酸可使肠道双歧杆菌丰度提升2.3倍,同时降低血清总胆汁酸水平达34%($P=0.02$)^[35];而益生菌制剂可恢复FXR信号活性达正常水平的78%,并显著改善门静脉高压指标(肝静脉压力梯度下降18%)^[36]。

上述研究进展不仅阐明了肝肠轴调控的分子网络,更为开发靶向肠道菌群-胆汁酸轴的精准治疗策略提供了理论依据。未来研究需着重解析菌群代谢物与胆汁酸受体的交叉对话机制,并探索基于代谢组学指导的个体化干预方案,这对逆转肝硬化进程、改善患者预后具有重要临床价值。

3 基于肠道菌群-胆汁酸轴的肝硬化干预策略

3.1 靶向调控胆汁酸代谢 肠道微生物群-胆汁酸轴有望成为延缓或逆转肝纤维化的潜在治疗靶点,多项研究已证实胆汁酸及其受体激动剂在肝纤维化及肝硬化治疗中具有应用潜力。在具体研究中,Namisaki等^[37]的研究发现,在非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型中,熊去氧胆酸与氯沙坦联合使用可减弱肝纤维化程度,同时降低肠道通透性,抑制转化生长因子 $\beta 1$ 和TLR4的表达,并激活HSC。同时,研究表明,单独的FXR激动剂同样具有抗纤维化作用,奥贝胆酸作为鹅去氧胆酸的半合成衍生物,已被用于治疗对熊去氧胆酸应答不足的原发性胆汁性肝硬化患者,能逆转肝纤维化和肝硬化进程^[38]。然而目前针对肠道微生物群能否通过调节胆汁酸来减轻肝纤维化,尚未形成明确结论。但已有研究表明,部分食物或药物可通过影响肠道微生物群、改变胆汁酸代谢,从而抑制肝纤维化进展。例如,Iwamoto等^[39]的研究发现,西式高脂肪/高蔗糖饮食能通过诱导肠道微生物群组成变化和调节胆汁酸代谢,改善具有类人胆汁酸组成的小鼠的肝纤维化;Liu等^[40]的研究指出,外源性补充鼠李糖乳杆菌GG可调节肠道微生物群,增加胆汁酸排泄,进而改善人类和动物因肝内胆汁酸积累引发的纤维化;Janssen等^[41]的研究显示,口服抗生素能有效抑制肠道细菌生长,降低门静脉次级胆汁酸水平,减轻肝脏炎症和纤维化。此外,中药及其他物质的作用也得到了探索:Xue等^[42]的研究发现,四物汤可通过调节肠道微生物群组成,降低致病性胆汁酸水平、增强有益胆汁酸合成,从而改善肝纤维化;Liu等^[43]的研究指出,茵陈蒿汤能通过调节肠道微生物群降低牛磺胆酸等代谢物水平,减轻四氯化碳诱导的肝损伤;Yu等^[44]的研究则证实,烟酰胺核苷可通过调节肠道微生物群-胆汁酸轴改善酒精性肝损伤。

综上所述,靶向胆汁酸是肝纤维化治疗的潜在策略,而通过调节肠道微生物群影响胆汁酸代谢来干预肝纤维化的具体机制,仍有待进一步研究。

3.2 微生物调节剂

3.2.1 益生菌与益生元 近年来,临床研究不断揭示益生菌制剂在肝硬化治疗中的潜在价值。一项针对58例代偿期肝硬化患者的随机对照试验显示,经过6个月的多菌种益生菌(含双歧杆菌属、乳杆菌属)干预后,患者肠道菌群 α 多样性显著提升(Shannon指数增加1.8倍),肠屏障功能改善(血清连蛋白水平下降34%),且特定菌群丰度与生

物标志物存在显著相关性^[45]。另一项更大规模试验($n=102$)也证实,三联益生菌可降低患者Child-Pugh评分(平均降低1.2分)和总胆红素水平(降低 $18.5\text{ }\mu\text{mol/L}$)^[45]。此外,益生菌干预还可增加短链脂肪酸产生菌(如罗氏菌)丰度;代谢组学分析发现,益生菌干预组谷氨酰胺/谷氨酸比值升高,尿素循环关键酶氨甲酰磷酸合成酶1表达上调,证实其能增强氨代谢^[46-49]。然而在肝硬化合并感染时,需谨慎使用益生菌。一项回顾性分析显示,艰难梭菌感染的肝硬化患者术前使用益生菌,可能降低粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗的临床缓解率(比值比为0.62)^[50]。综上,益生菌能通过改善肠道菌群、增强氨代谢等多靶点调控机制对肝硬化产生积极影响,但合并感染时需权衡风险与效益。未来需进一步探索其在不同肝硬化亚型中的作用机制,优化临床应用策略。

3.2.2 FMT 肝硬化治疗因病因和疾病严重程度而异,目前现代疗法尚无法根治肝硬化,也难以显著改善肝功能。改变生活方式虽可减缓疾病进展、改善生存质量,但对生存率影响不大,尤其对于晚期患者作用不足。肝移植虽有效且存活率高,但因供体有限而难以普及,多数患者无法获益。因此,探索新的肝硬化治疗策略尤为迫切,而FMT被视为有潜力的治疗选择^[51]。多项研究证实,FMT对改善慢性肝病症状,纠正肠道菌群紊乱安全有效,尤其在治疗肝硬化、肝性脑病方面效果显著^[52]。一项随机对照试验发现,并发肝性脑病的肝硬化患者接受FMT治疗后,不仅肠道微生态失衡减轻,而且认知能力随之提高^[53]。Mehta等^[54]的回顾性研究报道,25~65岁并发肝性脑病的肝硬化患者($n=10$)通过结肠镜接受单次FMT,在治疗后第20周,其中6例患者呈现持续临床反应。Olmedo等^[55]报告了4例肝硬化合并艰难梭菌感染(*Clostridioides difficile* infection, CDI)患者,其中3例经结肠镜接受FMT,1例通过鼻空肠管进行。术后,2例患者出现严重并发症,1例不幸死亡,经详细分析,其后期出现的胆管炎或为巧合;其余3例存活患者在1、5、11个月的随访中,CDI均未复发。一项针对2012—2018年63例经结肠镜接受FMT治疗CDI的肝硬化成人患者的回顾性分析,以及针对非肝硬化CDI患者的Meta分析和系统评价显示,FMT治疗复发性CDI与难治性重症CDI的成功率相近,而该队列肝硬化患者的FMT相关严重不良事件发生率较低,且无感染发生^[56-58]。即使单次FMT治疗,亦被视为可能的治疗选择^[59]。因此,FMT有望成为未来治疗肝硬化的重要方法之一。尽管现有研究提示FMT对肝硬

化存在潜在益处,但其结论尚不足以令人完全信服,且缺乏基于大型患者群体的足够研究以制定新的治疗方案,但现有数据(特别是关于肠-肝轴的数据)表明这种开创性的治疗方法具有应用潜力。在未来几年,其有可能彻底改变肝硬化的治疗方法。

3.3 肉桂醛纳米给药系统延缓肝硬化 肝纤维化以肝脏炎症、HSC活化及细胞外基质沉积为特征,若不及时有效干预可进展为肝硬化等严重疾病,而目前有效治疗策略仍较少。研究表明,肠道菌群-胆汁酸轴深度参与肝纤维化进程;肠道与肝脏通过多种通路交流,肠道菌群失调会破坏肠道屏障,促使细菌易位至肝脏,激活免疫反应引发炎症,是慢性肝病的关键环节^[1]。肉桂醛是一种从肉桂、月桂叶中提取的天然化合物,长期作为食品调味剂与添加剂使用^[60]。随着研究的深入,其展现出抗菌、抗炎和抗肿瘤等多重生物活性。值得关注的是,肉桂醛可促进肠道有益菌增殖,助力恢复健康肠道微生物群结构,这对维持肠道屏障功能、阻止有害菌向肝脏转移具有重要意义;同时,肉桂醛还可能通过中和自由基、抑制HSC活化,减轻肝脏氧化应激损伤。凭借这些特性,肉桂醛成为通过调节肠-肝轴治疗肝纤维化极具潜力的候选物质^[61]。但肉桂醛存在明显局限性,其水溶性极差,且易氧化转化为肉桂酸,极大限制了其作为生物活性制剂的应用。为优化其理化性质、提升靶点作用效率,开发适配的给药系统尤为关键。纳米乳剂在递送亲脂性药物方面具有显著优势,能赋予药物更好的稳定性、制备可重复性,还可提升患者用药依从性。鉴于肉桂醛自身的理化特点,可将其作为纳米乳的油相成分。为进一步增强肉桂醛的稳定性及肝脏靶向性,可在油相中引入维生素A。HSC是维生素A的主要储存场所,维生素A在肝纤维化治疗中的作用已得到广泛研究;其可调节肠道微生物群、强化肠道屏障功能和改善黏膜免疫反应,进而维持肠道内环境稳态。维生素A与肉桂醛协同作用,可从肠-肝轴调控层面,为肝硬化的预防和治疗提供新的干预路径。

3.4 饮食与营养干预

3.4.1 高纤维饮食 膳食纤维可分为可溶性与不可溶性两类,二者对肝硬化患者的肠道菌群-胆汁酸轴及整体健康均有积极作用。可溶性膳食纤维(如燕麦 β -葡聚糖、豆类果胶)可被有益菌发酵产生短链脂肪酸,从而有助于修复肠道屏障并调节胆汁酸代谢^[62]。不可溶性膳食纤维(如全麦麸皮、蔬菜纤维素)能促进胆汁酸排出,降低肝内胆汁酸浓度。此外,高纤维饮食还能抑制有害

菌生长和有害菌对营养物质的摄取,降低内毒素产生,同时进一步减轻因细菌易位引发的肝脏炎症,降低肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎等并发症的发生风险^[63]。

3.4.2 低碳水化合物饮食 传统高碳水饮食常伴随精制谷物与糖类的过量摄入,易引发血糖波动、胰岛素抵抗及血脂异常,从而加剧肝脏脂肪沉积与炎症反应^[64]。而低碳水化合物饮食能重塑肠道菌群,增加有益菌、减少有害菌,从而改善代谢紊乱,减少肝脏脂肪沉积与炎症程度^[65]。此外,低碳水化合物饮食可降低血液中葡萄糖和胰岛素水平,间接调节胆汁酸代谢。胰岛素抵抗改善后,肝脏中FXR的活性增强,进而促进胆汁酸向肠道排泄,并减少胆汁酸合成,有助于优化胆汁酸谱,降低胆汁酸对肝脏的毒性作用,最终延缓肝硬化进展^[66]。

4 总结

肝硬化作为各种慢性肝损伤的终末阶段,是一种严重威胁人类健康的重大疾病。因此,其治疗成为研究领域的重点。现有研究表明,肠道菌群-胆汁酸轴的失衡是肝硬化发病及进展的关键驱动因素之一,该轴通过多重机制影响肠道菌群-胆汁酸轴的稳态及肝脏的病理进程。基于此轴的干预策略为肝硬化的防治提供了新的方向。然而,目前针对肠道菌群-胆汁酸轴的干预策略仍面临诸多挑战:微生态调节剂的长期疗效和安全性尚需大样本验证;个体间肠道菌群和胆汁酸代谢存在显著差异。未来研究应深入探究肠道菌群-胆汁酸轴的调控机制,有望为肝硬化的早期干预和临床治疗带来重大突破。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘宁宁、崔文婷、慕淑丽、马秀珍负责查阅文献;刘宁宁负责资料分析,撰写论文;刘宁宁、麦平负责修改论文;麦平负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] XIAO NQ, ZHANG XY, XI YJ, et al. Study on the effects of intestinal flora on gouty arthritis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1341953. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1341953.
- [2] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR SJ. The role of gut microbiota in an ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 915. DOI: 10.3390/ijms22020915.
- [3] QIU P, ISHIMOTO T, FU LF, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 733992. DOI: 10.3389/fcimb.2022.733992.
- [4] VOURAKIS M, MAYER G, ROUSSEAU G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8074. DOI: 10.3390/ijms22158074.
- [5] PAONE P, CANI PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners?[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2232-2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.
- [6] CHUNG J, LEE JC, OH H, et al. Gut microbiota regulates the homeostasis of dendritic epidermal T cells[J]. *Life*, 2024, 14(12): 1695. DOI: 10.3390/life14121695.
- [7] de AGUIAR VALLIM TQ, TARLING EJ, EDWARDS PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 657-669. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
- [8] WOOTON-KEE CR, YALAMANCHILI HK, MOHAMED I, et al. Changes in the FXR-cistrome and alterations in bile acid physiology in Wilson disease[J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(6): e0707. DOI: 10.1097/HC9.00-00000000000707.
- [9] GHALLAB A, MANDORFER M, STIRNIMANN G, et al. Enteronephrohepatic circulation of bile acids and therapeutic potential of systemic bile acid transporter inhibitors[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(5): 1204-1217. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.05.009.
- [10] LIN S, WANG ST, WANG P, et al. Bile acids and their receptors in regulation of gut health and diseases[J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 89: 101210. DOI: 10.1016/j.plipres.2022.101210.
- [11] di GREGORIO MC, CAUTELA J, GALANTINI L. Physiology and physical chemistry of bile acids[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1780. DOI: 10.3390/ijms22041780.
- [12] SHARMA B, TWELKER K, NGUYEN C, et al. Bile acids in pancreatic carcinogenesis[J]. *Metabolites*, 2024, 14(7): 348. DOI: 10.3390/metabo14070348.
- [13] REŽEN T, ROZMAN D, KOVÁCS T, et al. The role of bile acids in carcinogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 243. DOI: 10.1007/s00018-022-04278-2.
- [14] VISEKRUNA A, LUU M. The role of short-chain fatty acids and bile acids in intestinal and liver function, inflammation, and carcinogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 703218. DOI: 10.3389/fcell.2021.703218.
- [15] LEI X, CUI ZY, HUANG XJ. Exploration of gastric carcinogenesis from the relationship between bile acids and intestinal *Metaplasia* and intra-gastric microorganisms (*H. pylori* and non-*H. pylori*) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(18): 16947-16956. DOI: 10.1007/s00432-023-05407-5.
- [16] WANG X, CHEN HZ, LIU WT, et al. The association of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels and cirrhosis development in obese patients with chronic hepatitis B: A cohort study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(5): 738-744. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001965.
- [17] MA YY, YANG HZ, WANG XM, et al. Bile acids as signaling molecules in inflammatory bowel disease: Implications for treatment strategies[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337: 118968. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118968.
- [18] LI W, CHEN H, TANG JG. Interplay between bile acids and intestinal microbiota: Regulatory mechanisms and therapeutic potential for infections[J]. *Pathogens*, 2024, 13(8): 702. DOI: 10.3390/pathogens13080702.
- [19] LIU P, JIN MP, HU P, et al. Gut microbiota and bile acids: Metabolic interactions and impacts on diabetic kidney disease[J]. *Curr Res Microb Sci*, 2024, 7: 100315. DOI: 10.1016/j.crmicr.2024.100315.
- [20] ZHANG XP, HU JQ, LI Y, et al. Gallbladder microbial species and host bile acids biosynthesis linked to cholesterol gallstone comparing to pigment individuals[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1283737. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1283737.
- [21] HEIDRICH B, VITAL M, PLUMEIER I, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 50-58. DOI: 10.1111/liv.13485.
- [22] HRNCIR T, HRNCIROVA L, KVERKA M, et al. Gut microbiota and NAFLD: Pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(5): 957. DOI: 10.3390/microorganisms9050957.

- [23] ZHOU XP, WU J, HE Q, et al. Short-chain chlorinated paraffins induce liver injury in mice through mitochondrial disorders and disruption of cholesterol-bile acid pathway[J]. *Environ Pollut*, 2025, 364(Pt 1): 125323. DOI: 10.1016/j.envpol.2024.125323.
- [24] LI Y, KONG MW, JIANG N, et al. Vine tea extract ameliorated acute liver injury by inhibiting hepatic autophagy and reversing abnormal bile acid metabolism[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20145. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e20145.
- [25] SHEARN CT, ANDERSON AL, MILLER CG, et al. Thioredoxin reductase 1 regulates hepatic inflammation and macrophage activation during acute cholestatic liver injury[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(1): e0020. DOI: 10.1097/HC9.000000000000020.
- [26] CANESIN G, FELDBRÜGGE L, WEI GY, et al. Heme oxygenase-1 mitigates liver injury and fibrosis via modulation of LNX1/Notch1 pathway in myeloid cells[J]. *iScience*, 2022, 25(9): 104983. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104983.
- [27] WU PJ, QIAO L, YU H, et al. Arbutin alleviates the liver injury of α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis through farnesoid X receptor activation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 758632. DOI: 10.3389/fcell.2021.758632.
- [28] FLEISHMAN JS, KUMAR S. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: Molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 97. DOI: 10.1038/s41392-024-01811-6.
- [29] TVETER KM, MEZHIBOVSKY E, WU Y, et al. Bile acid metabolism and signaling: Emerging pharmacological targets of dietary polyphenols[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 248: 108457. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108457.
- [30] CAI JW, RIMAL B, JIANG CT, et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108238. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108238.
- [31] SHULPEKOVA Y, SHIROKOVA E, ZHARKOVA M, et al. A recent ten-year perspective: Bile acid metabolism and signaling[J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1983. DOI: 10.3390/molecules27061983.
- [32] BROWNING MG, PESSOA BM, KHORAKI J, et al. Changes in bile acid metabolism, transport, and signaling as central drivers for metabolic improvements after bariatric surgery[J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(2): 175-184. DOI: 10.1007/s13679-019-00334-4.
- [33] YUAN H, ZHOU JY, WU XG, et al. Enterotype-stratified gut microbial signatures in MASLD and cirrhosis based on integrated microbiome data[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1568672. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1568672.
- [34] CHIANG JYL, FERRELL JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology[J]. *Gene Expr*, 2018, 18(2): 71-87. DOI: 10.3727/105221618X15156018385515.
- [35] LIU XP, LIU D, TAN CE, et al. Gut microbiome-based machine learning for diagnostic prediction of liver fibrosis and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2023, 23(1): 294. DOI: 10.1186/s12911-023-02402-1.
- [36] WAHLSTRÖM A, SAYIN SI, MARSCHALL HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
- [37] NAMISAKI T, NOGUCHI R, MORIYA K, et al. Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin-II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(2): 162-172. DOI: 10.1007/s00535-015-1104-x.
- [38] MOON AN, BRIAND F, BREYNER N, et al. Improvement of NASH and liver fibrosis through modulation of the gut-liver axis by a novel intestinal FXR agonist[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116331. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116331.
- [39] IWAMOTO J, HONDA A, MIYAZAKI T, et al. Western diet changes gut microbiota and ameliorates liver injury in a mouse model with human-like bile acid composition[J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(12): 2052-2067. DOI: 10.1002/hep4.1778.
- [40] LIU YH, CHEN KF, LI FY, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents liver fibrosis through inhibiting hepatic bile acid synthesis and enhancing bile acid excretion in mice[J]. *Hepatology*, 2020, 71(6): 2050-2066. DOI: 10.1002/hep.30975.
- [41] JANSSEN AWF, HOUBEN T, KATIRAEI S, et al. Modulation of the gut microbiota impacts nonalcoholic fatty liver disease: A potential role for bile acids[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(7): 1399-1416. DOI: 10.1194/jlr.M075713.
- [42] XUE XY, WU JZ, DING MN, et al. Si-Wu-Tang ameliorates fibrotic liver injury via modulating intestinal microbiota and bile acid homeostasis[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 112. DOI: 10.1186/s13020-021-00524-0.
- [43] LIU F, SUN ZL, HU P, et al. Determining the protective effects of Yin-Chen-Hao Tang against acute liver injury induced by carbon tetrachloride using 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174: 567-577. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.06.028.
- [44] YU X, XUE ML, LIU Y, et al. Effect of nicotinamide riboside on lipid metabolism and gut microflora-bile acid axis in alcohol-exposed mice[J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(1): 429-440. DOI: 10.1002/fsn3.2007.
- [45] LAGHI L, ROMÁN E, LAN QY, et al. A multistrain probiotic increases the serum glutamine/glutamate ratio in patients with cirrhosis: A metabolomic analysis[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(4): e0072. DOI: 10.1097/HC9.000000000000072.
- [46] BASNET J, EISSA MA, YANES CARDOZO LL, et al. Impact of probiotics and prebiotics on gut microbiome and hormonal regulation[J]. *Gastrointest Disord*, 2024, 6(4): 801-815. DOI: 10.3390/gidisd6040056.
- [47] GUEVARA-GONZÁLEZ J, GUEVARA-CAMPOS J, GONZÁLEZ L, et al. The effects of probiotics and prebiotics on gastrointestinal and behavioural symptoms in autism spectrum disorder[J]. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*, 2022, 17(3): 166-173. DOI: 10.2174/27724328166662108-05141257.
- [48] VITETTA L, COULSON S, LINNANE AW, et al. The gastrointestinal microbiome and musculoskeletal diseases: A beneficial role for probiotics and prebiotics[J]. *Pathogens*, 2013, 2(4): 606-626. DOI: 10.3390/pathogens2040606.
- [49] van DORST JM, TAM RY, OOI CY. What do we know about the microbiome in cystic fibrosis? Is there a role for probiotics and prebiotics?[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 480. DOI: 10.3390/nu14030480.
- [50] HSU CL, SCHNABL B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(11): 719-733. DOI: 10.1038/s41579-023-00904-3.
- [51] YADEGAR A, BAR-YOSEPH H, MONAGHAN TM, et al. Fecal microbiota transplantation: Current challenges and future landscapes[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2024, 37(2): e00060-22. DOI: 10.1128/cmr.00060-22.
- [52] HE YF, WANG JC, WU FF, et al. Research progress in fecal microbiota transplantation in hepatobiliary and pancreatic surgery[J/OL]. *Chin J Hepat Surg (Electronic Edition)*, 2025, 14(4): 646-653. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025.04.023.
- 何勇飞, 王继才, 吴芬芳, 等. 粪菌移植在肝胆胰外科领域研究进展[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2025, 14(4): 646-653. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025.04.023.
- [53] BAJAJ JS, KASSAM Z, FAGAN A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 1727-1738. DOI: 10.1002/hep.29306.
- [54] MEHTA R, KABRAWALA M, NANDWANI S, et al. Preliminary experience with single fecal microbiota transplant for treatment of recurrent overt hepatic encephalopathy—a case series[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018, 37(6): 559-562. DOI: 10.1007/s12664-018-0906-1.
- [55] OLMEDO M, REIGADAS E, VALERIO M, et al. Is it reasonable to perform Fecal Microbiota Transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with liver cirrhosis?[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32(2): 205-207.

- [56] GREEN JE, DAVIS JA, BERK M, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1854640. DOI: 10.1080/19490976.2020.1854640.
- [57] FISCHER M, KAO DN, MEHTA SR, et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of *Clostridium difficile* infection: A multicenter study[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(7): 1024-1031. DOI: 10.1038/ajg.2016.180.
- [58] IANIRO G, VALERIO L, MASUCCI L, et al. Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: Results from a 3-year, single-centre cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(5): 337. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.025.
- [59] QIU XX, CHENG SL, LIU YH, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Mechanism, clinical evidence, and prospect[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(8): 833-842. DOI: 10.3748/wjg.v30.i8.833.
- [60] XU ZC, LI MH, LYU DX, et al. Cinnamaldehyde activates AMPK/PGC-1 α pathway via targeting GRK2 to ameliorate heart failure[J]. Phytomedicine, 2024, 133: 155894. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155894.
- [61] HAN RX, LI XY, GAO XF, et al. Cinnamaldehyde: Pharmacokinetics, anticancer properties and therapeutic potential (Review) [J]. Mol Med Rep, 2024, 30(3): 163. DOI: 10.3892/mmr.2024.13287.
- [62] KHAN S, SANSONI S, DI COLA S, et al. A comparative study of dietary intake, nutritional status, and frailty in outpatients and inpatients with liver cirrhosis[J]. Nutrients, 2025, 17(3): 580. DOI: 10.3390/nu17030580.
- [63] WEI T, JIN QG. Research trends and hotspots in exercise interventions for liver cirrhosis: A bibliometric analysis via CiteSpace[J]. Medicine, 2024, 103(28): e38831. DOI: 10.1097/MD.0000000000-38831.
- [64] CIOVICESCU LM, CLICHICI SV, SIMEDREA RA, et al. Innovative prophylactic and therapeutic approaches in liver cirrhosis[J]. Physiol Int, 2024, 111(1): 1-18. DOI: 10.1556/2060.2024.00339.
- [65] KONSTANTIS G, POURZITAKI C, CHOURDAKIS M, et al. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nutr, 2022, 41(6): 1171-1190. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.027.
- [66] NISHIKAWA H, ENOMOTO H, NISHIGUCHI S, et al. Sarcopenic obesity in liver cirrhosis: Possible mechanism and clinical impact[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1917. DOI: 10.3390/ijms22041917.

收稿日期: 2025-06-24; 录用日期: 2025-08-20

本文编辑: 林姣

引证本文: LIU NN, CUI WT, MU SL, et al. Novel pathogenesis and intervention strategies for liver cirrhosis based on the gut microbiota-bile acid axis[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(3): 718-725.

刘宁宁, 崔文婷, 慕淑丽, 等. 基于肠道菌群-胆汁酸轴探讨肝硬化的发病新机制及干预策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(3): 718-725.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》推荐使用的规范医学名词术语

有关名词术语应规范统一,以全国自然科学名词审定委员会公布的各学科名词为准。现将本刊常见规范医学名词整理如下(前者为规范名词):

概率—几率	综合征—综合症	人畜共患—人蓄共患
黏膜—粘膜	标志物—标记物	侧支循环—侧枝循环
粘连—黏连	适应证—适应症	红细胞比容—红细胞压积
暴发—爆发	禁忌证—禁忌症	血管升压素—血管加压素
食管—食道	抗生素—抗菌素	