·综述·

DOI：10.12449/JCH250523

短链脂肪酸在肝性脑病中的免疫调节作用及潜在诊疗价值

陈玮钰[1]，毛德文[2]，王 涵[2]，杜 洋[1]，冯雯倩[1]，付 蕾[3]，姚 春[3]

1 广西中医药大学研究生院，南宁 530001

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科，南宁 530023

3 广西中医药大学教学实验实训中心，南宁 530001

通信作者：姚春，yaoc@gxtcmu.edu.cn（ORCID：0000-0003-2903-8814）；付蕾，lfu@gxtcmu.edu.cn（ORCID：0009-0001-1600-3068）

摘要：肝性脑病（HE）作为临床常见的严重肝病终末期并发症，其有效救治率亟需提升，发病机制亟待攻克。肝脏是重要的免疫调节中心，免疫稳态失衡在HE的病理机制中占主导地位。短链脂肪酸（SCFA）作为肠道菌群的主要代谢物之一，在先天性免疫和适应性免疫的生物学过程中扮演着重要角色，能够调控免疫细胞的增殖分化、维持肠道微环境稳态和屏障功能完整性。研究表明，SCFA通过免疫调节途径与肝-肠-脑轴进行双向、动态的交互反应和信号传递，在HE的诊疗和预后评估方面具有不可忽视的作用。基于此，本文以SCFA的免疫调节效应为切入点，就SCFA与肝-肠-脑轴的串扰关系，以及SCFA在HE诊疗中的重要意义进行归纳和探讨，以期为优化HE临床防治方案提供新的思路。

关键词：肝性脑病；脂肪酸类，挥发性；免疫调节；胃肠道微生物组

基金项目：广西重点研发计划项目（桂科AB22035076）；国家自然科学基金地区基金（82260899）；广西研究生教育创新计划项目（YCBZ2024149，YCSW2024407）；国家中医药传承创新中心研究任务（2023019-03）；广西中药壮瑶药多学科交叉创新团队（GZKJ2301）；广西疑难重症中医诊疗研究团队（2022A001）；国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目（zyyzdxk-2023166）

Immunomodulatory effect of short-chain fatty acids in hepatic encephalopathy and its potential diagnostic value

CHEN Weiyu[1]，*MAO Dewen*[2]，*WANG Han*[2]，*DU Yang*[1]，*FENG Wenqian*[1]，*FU Lei*[3]，*YAO Chun*[3]

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning 530001，China；2. Department of Hepatology，The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning 530023，China；3. Teaching Experiment and Training Center of Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning 530001，China

Corresponding authors：YAO Chun，yaoc@gxtcmu.edu.cn（ORCID：0000-0003-2903-8814）；FU Lei，lfu@gxtcmu.edu.cn（ORCID：0009-0001-1600-3068）

Abstract：Hepatic encephalopathy（HE）is a common complication of severe liver disease in the end stage，and it is urgently needed to improve the rate of effective treatment and clarify the pathogenesis of HE. The liver is a crucial hub for immune regulation，and disruption of immune homeostasis is a key factor in the pathological mechanisms of HE. As the main metabolites of intestinal flora，short-chain fatty acids（SCFAs）play a vital role in the biological processes of both innate and adaptive immunity and can regulate the proliferation and differentiation of immune cells maintain the homeostasis of intestinal microenvironment and the integrity of barrier function. Studies have shown that SCFAs participate in bidirectional and dynamic interactions with the liver-gut-brain axis through immunomodulatory pathways，thereby playing an important role in the diagnosis，treatment，and prognostic evaluation of HE. Starting from the immunoregulatory effect of SCFAs，this article summarizes and analyzes the crosstalk relationship between SCFAs and the liver-gut-brain axis and the significance of SCFAs in the diagnosis and treatment of HE，in order to provide new ideas for optimizing clinical prevention and treatment strategies.

Key words: Hepatic Encephalopathy; Fatty Acids, Volatile; Immunomodulation; Gastrointestinal Microbiome

Research funding: Guangxi Key Research and Development Project (Guike AB22035076); Regional Foundation of National Natural Science Foundation of China (82260899); Innovation Project of Guangxi Graduate Education (YCBZ2024149, YCSW2024407); Research Undertaking of the National Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Center (2023019-03); Guangxi Traditional Chinese Medicine Zhuangyao Medicine Multidisciplinary Cross Innovation Team (GZKJ2301); Guangxi Difficult and Severe TCM Diagnosis and Treatment Research Team (2022A001); State Administration of Traditional Chinese Medicine High-level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine (zyyzdxk-2023166)

肝性脑病(hepatic encephalopathy，HE)是严重肝病常见的、以代谢紊乱为基础的致死性并发症，临床表现可从轻微认知障碍到明显的定向力障碍、行为异常，甚至昏迷，给患者生活质量和社会医疗经济带来了沉重的负担[1]。HE的临床救治颇为棘手，尽管抗生素、代谢性氨清除剂、菌群移植等防治手段不断迭代更新，但流行病学研究显示，仍有30%～40%的肝病患者并发HE[2]，且一旦出现HE，患者的1年生存率仅为48.3%，中位生存期仅为0.92年[3]。HE的发生发展是一个复杂的级联反应，目前对HE发病机制的研究聚焦于肝-肠-脑轴的双向、动态信号传递。其中，肠道菌群代谢物短链脂肪酸(short-chain fatty acid，SCFA)既是肝细胞、结肠上皮细胞的主要能量底物，又可参与中枢神经系统功能调节，在肝-肠-脑轴中发挥关键的中介作用[4]。本文以SCFA的免疫调节作用为切入点，重点论述SCFA与肝-肠-脑轴的交互关系，以及SCFA的免疫调节作用在HE中的潜在价值，以期为防治HE提供新的角度和依据。

1 SCFA的生成及其功能

肠道菌群由细菌、真菌、病毒和古细菌等大量微生物组成，是人体内数量最多、种类最丰富的微生物组，被誉为“人类第二基因组”。SCFA是肠道菌群的重要代谢物之一，主要通过分解难以消化的膳食纤维而生成。肠道中SCFA主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐，正常人体内三者的含量比例约为3∶1∶1，共占肠道内SCFA总量的95%以上[5]。肠道菌群代谢具有显著的菌株特异性，乙酸盐和丙酸盐主要由肠道中的拟杆菌门代谢产生，而丁酸盐的生成与厚壁菌门的菌株代谢密切相关[6]。SCFA的产生及其与肠道菌群代谢之间的相互串扰是一个复杂的调控过程，肠道菌群的结构和功能失调可直接改变肠道内SCFA的代谢水平，继而影响机体能量代谢和免疫功能调节。

SCFA经结肠上皮细胞吸收后，通过β-氧化和cAMP(环磷酸腺苷)依赖性机制等途径进一步代谢，在三羧酸(tricarboxylic acid，TCA)循环过程中释放能量，约占人体所需能量的10%，对于维持能量稳态至关重要[7-8]。丁酸盐是结肠上皮细胞的首要能量来源，此外还能增加黏蛋白的合成，在肠道中形成保护性黏液层，既可促进结肠上皮细胞的正常生长分化，又可拮抗肠道癌性细胞的增殖，在维持肠道屏障的完整性方面扮演着多重角色[9]。乙酸盐和丙酸盐在肝脏能量代谢中发挥着不可或缺的作用。乙酸盐作为肠道内含量最多的SCFA，经肠上皮细胞吸收后，通过血液循环及有机阴离子转运蛋白、单羧酸转运蛋白等转运蛋白跨膜运输，参与肝脏中脂肪酸合成和葡萄糖代谢[10]。丙酸盐在肠道吸收后，经门静脉输送至肝脏，作为肝脏糖异生的前体转化为葡萄糖，维持血糖平衡，以保证机体能量供应[11]。

SCFA能诱导机体免疫微环境中促炎与抗炎作用之间的转换，是炎症反应发生和扩散的恶性反馈调节机制中的重要环节，该过程主要分为先天性免疫和适应性免疫两部分。SCFA对先天性免疫调控作用涉及树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell，ILC)等免疫细胞的增殖和分化，而适应性免疫调节与T细胞、B细胞形成的免疫稳态关系密切。SCFA通过激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor，GPCR)信号传导、抑制组蛋白去乙酰化酶(histonedeacetylases，HDAC)活性等多种机制介导广泛的免疫调节。GPCR作为肠上皮细胞和免疫细胞中发挥免疫表达调控作用的主要受体，SCFA可直接结合并激活GPR41、GPR43和GPR109A等GPCR的表达，进而抑制核因子κB(nuclear factor kappa-B，NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase，MAPK)信号通路活化，以减少促炎细胞因子的释放[12]。此外，SCFA还可作为表观遗传修饰因子，通过抑制HDAC活性，从而调节赖氨酸甲基化、乙酰化、巴豆酰化等蛋白质翻译后修饰的水平，以维持免疫稳态，该作用还能抑制促炎细胞因子的转录过程，协同发挥积极的免疫应答效应[13]。由此可见，SCFA具有免疫多效性，在错综复杂的免疫交互网络中实现对非自身抗原的免疫耐受和维持免疫平衡(表1)。

表1 SCFA对免疫系统的调节作用

Table 1 The regulatory effect of SCFA on immune system

免疫机制	免疫细胞类型	SCFA类型	作用机制
先天性免疫	树突状细胞	丁酸盐	激活GPR109A信号传导和抑制HDAC活性，减少树突状细胞的分化，促进抗炎细胞因子IL-10的表达，抑制促炎细胞因子IL-12、干扰素γ的产生，增强免疫系统对抗原的耐受性[14-15]
		丁酸盐、丙酸盐	下调树突状细胞中IL-6、IL-12和IL-23的表达，抑制抗原特异性$CD8^+$ T细胞的活化，促进初始T细胞分化为Treg，有助于增强树突状细胞的免疫耐受活性[16]
		乙酸盐、丁酸盐	分别激活树突状细胞中的GPR109A和肠上皮细胞中的GPR43，触发SCFA信号传导，增强免疫细胞$CD103^+$树突状细胞的耐受活性，以抑制过度的免疫反应[17]
	巨噬细胞	丁酸盐	抑制HDAC活性，诱导肠道巨噬细胞的糖酵解水平下调，减少肠道内促炎细胞因子的释放，增强巨噬细胞的抗菌功能[18-19]
		丁酸盐、丙酸盐	激活GPR43信号传导和抑制HDAC活性，增加组蛋白H3的乙酰化水平，诱导巨噬细胞由促炎M1表型向抗炎M2表型极化，减轻炎症反应[19-20]
	中性粒细胞	丁酸盐	抑制HDAC活性以减少中性粒细胞来源的趋化因子和促炎细胞因子的释放水平，调节肠道局部免疫以发挥抗炎作用[21]
		丁酸盐、丙酸盐	抑制HDAC活性和NF-κB、MAPK信号通路活化，以及诱导乙酰化组蛋白H3的高表达，从而减少中性粒细胞对趋化因子和炎症介质的释放[22-23]
		丁酸盐、丙酸盐、乙酸盐	抑制NF-κB信号通路活化，减少中性粒细胞释放促炎细胞因子TNF-α、IL-6和IL-1α，拮抗炎症损伤[24]
	嗜酸性粒细胞	丁酸盐、丙酸盐	抑制HDAC活性，诱导嗜酸性粒细胞中线粒体膜电位去极化和Caspase-3/7激活，启动细胞凋亡以抑制嗜酸性粒细胞浸润，促进炎症消退[25]
	嗜碱性粒细胞	丁酸盐、丙酸盐	抑制HDAC活性，诱导IL-13表达增加并减少IL-4产生，介导嗜碱性粒细胞脱颗粒，加速细胞凋亡，从而恢复保护性免疫平衡[26]
	ILC	乙酸盐	激活GPR43，从而增强ILC3中IL-1受体的表达，导致IL-1β的分泌增加以诱导IL-22的产生，IL-22能加速黏蛋白的合成以维持屏障功能完整性，实现抗炎作用[27-28]
		丁酸盐	激活GPR41和抑制HDAC活性，能减少ILC2增殖并上调IL-22的表达，促进黏蛋白合成，修复肠道屏障以维持免疫稳态[29-30]
		乙酸盐、丙酸盐	触发GPR43信号传导，进一步介导AKT/STAT3轴差异性激活AKT或ERK信号，导致ILC3丰度增加并促进IL-22分泌，增强肠道稳态和宿主防御[31]
适应性免疫	T细胞	丁酸盐	一方面通过激活GPR43、GPR109A信号传导和抑制HDAC活性介导FOXP3基因位点乙酰化，驱动FOXP3基因的转录，诱导初始$CD4^+$ T细胞向Treg分化，以及增加IL-10的产生；另一方面通过介导TCA循环与糖酵解的解耦强化细胞能量产生途径，维持$CD8^+$ T细胞的特异性抗原识别功能，协同调节肠道炎症反应和建立免疫稳态[32-35]
		丙酸盐	能够在不影响机体对病原体正常防御性免疫反应的情况下，扩增Treg数量和保护Treg功能，提供积极的抗炎效应[36]
		丁酸盐、丙酸盐	抑制HDAC活性进而增加FOXP3的表达，促进抗炎Treg生成以重建肠道菌群与免疫系统之间的通信网络，恢复促炎和抗炎机制之间的平衡[37]
	B细胞	乙酸盐	一方面通过激活GPR43以促进树突状细胞中视黄酸信号传导，进而诱导B细胞协同产生IgA，肠道中的IgA对保护肠道免受炎症损伤具有重要作用；另一方面通过促进乙酰辅酶A的生成与代谢，驱动TCA循环产生能量和翻译后赖氨酸的乙酰化，诱导Breg分泌IL-10，实现免疫保护和维持免疫稳态[38-39]
		丙酸盐	激活GPR43信号传导以诱导GrB的表达，驱动Breg产生IL-10和TTP，其中TTP能加速IL-10的降解，而丙酸盐可诱导GrB与TTP形成复合物以维持IL-10的功能稳定性，从而调节适应性免疫反应[40]
		丁酸盐	既可通过增加血清5-HIAA的水平进而强化Breg的防御功能，又能与5-HIAA协同激活芳香烃受体依赖性基因转录，有助于Breg识别并抑制自身免疫。此外，还能通过调节昼夜节律相关基因的表达诱导Breg分泌IL-10，确保免疫反应的适度和精确性[41-42]
		丁酸盐、丙酸盐	抑制HDAC活性以下调B细胞中免疫应答关键调节剂Aicda和Prdm1的表达，从而延缓B细胞内抗体类别转换重组和浆细胞分化的进程，以防止过度的自身免疫，维持免疫系统平衡[43]

注：IL，白细胞介素；Treg，调节性T细胞；TNF-α，肿瘤坏死因子α；Caspase，半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶；AKT，蛋白激酶B；STAT，信号传导和转录启动因子；ERK，细胞外调节蛋白激酶；FOXP3，叉头框蛋白P3；IgA，免疫球蛋白A；Breg，调节性B细胞；GrB，颗粒酶B；TTP，Tristetraprolin；5-HIAA，5-羟吲哚乙酸；Aicda，活化诱导胞嘧啶核苷脱氨酶；Prdm1，PR结构域锌指蛋白1。

2 SCFA与肝-肠-脑轴的交互关系

2.1 SCFA与肝脏的相关性 肝脏是吸收和代谢SCFA的重要器官，肠道内SCFA通过血液循环经门静脉系统运输至肝脏，其中丙酸盐和丁酸盐进入肝脏后被高效代谢，仅有少量在血液中积累，而乙酸盐在血液中的含量通常比丙酸盐、丁酸盐更高，且分布更为广泛[44]。SCFA的免疫稳态失衡主要通过两种途径诱导肝脏疾病的发生和发展：一是SCFA的代谢紊乱介导黏蛋白合成不足，以及occludin、claudin等紧密连接蛋白的表达受损，造成肠道屏障的完整性和通透性破坏，发生肠道泄露和细菌易位，增加脂多糖的释放，引发肝脏炎症反应；二是SCFA通过GPCR信号传导等途径异常调控免疫细胞的抗炎效应，导致Treg的数量减少或功能减弱，进而对肝脏的免疫耐受和免疫应答产生负面影响。

多项临床研究数据证实，肠道菌群来源的SCFA代谢紊乱与多种肝脏疾病的发病机制有关[45-47]，尤其在非酒精性脂肪性肝病，以及自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎等自身免疫性肝病中起到核心驱动作用。SCFA含量降低是非酒精性脂肪性肝病的高危致病因素。在肝脏代谢的过程中，SCFA可降低肝脏中脂肪酸合酶的活性，减少脂质的合成和储存，同时促进脂肪酸的氧化代谢，进而减少肝脏中的脂质积累[48]。与此同时，SCFA还能激活细胞内能量感应器AMPK（腺苷酸活化蛋白激酶），进而沉默PPAR-γ（过氧化物酶体增殖物激活受体γ）依赖性途径，激活脂肪酸氧化的基因表达以启动从脂质合成转换为脂质降解，减少肝脏中的脂质沉积[49-50]。采用16S rRNA测序技术检测自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎患者的肠道微生物群落组成和动态变化时均发现，产生SCFA的菌株丰度明显降低，SCFA含量显著减少，其中在原发性硬化性胆管炎患者中低水平的SCFA加速了肝脏促炎反应和纤维化进程，产生SCFA特异性菌株的丰度水平还与Mayo风险评分界定的临床病情严重程度呈负相关[45,51-52]。值得注意的是，上述肝脏疾病虽是肝细胞癌形成的重要中间阶段，但SCFA的功能在肝细胞癌进程中却展现出截然相反的调节作用。肠道和门静脉SCFA水平的升高可能通过改变肝脏的免疫及代谢状态形成T细胞免疫抑制表型，扩增血液循环中抑制性Treg的数量，沉默$CD8^+$ T细胞的抗肿瘤效应，营造有助于肝癌细胞生长的肿瘤微环境，发挥潜在的促癌作用，与肝细胞癌患者临床免疫治疗耐药性和不良预后相关[53-54]。

因此，尽管SCFA在生理条件下具有多种有益作用，但当其含量过高或在长期暴露的情况下，可能会触发反向调控机制，从而为癌细胞的生长和存活创造肿瘤微环境。SCFA在肝脏疾病中的利与弊，实则反映出其在肝脏不同病理阶段的作用差异，基于SCFA分期靶向调控的治疗策略尚需进一步的探索和论证。

2.2 SCFA与肠道的相关性 肠道具有吸收营养和免疫防御的双重作用，其中肠道微生物群和肠黏膜协同调节免疫反应，既可抵御外部病原体的侵入，又可防止免疫系统过度反应以维持免疫平衡。SCFA作为肠道菌群代谢物之一，有充分的证据表明其可通过激活GPCR信号传导和抑制HDAC活性调节机体的免疫反应，促进抗炎表型的形成，并增强肠道屏障的功能，最终维持免疫系统的稳定[55-56]。结肠是肠道中微生物密集度最高的部位，约占肠道微生物总量的70%，而占主导地位的菌群正是与SCFA生成密切相关的厚壁菌门和拟杆菌门[57]。结肠内不同区域的SCFA含量存在差异，盲肠和近端结肠是SCFA产生的主要场所，而在远端结肠中其含量明显降低[58]。与SCFA在肠道延伸中逐渐减少的趋势相适应，结肠不同区域的肠上皮细胞也展现出差异化的吸收机制。SCFA主要通过扩散、MCT1（单羧酸转运体1）的被动转运和SMCT1（钠偶联单羧酸转运体1）的主动转运三种方式被结肠上皮细胞吸收，在此过程中，SCFA高含量部位通过扩散和被动转运就足以满足需求，而处于低浓度条件时，SMCT1的主动转运确保了SCFA的持续吸收[59]。由此可见，SCFA转运蛋白在结肠上皮细胞的多重吸收机制中扮演着重要角色，维持了肠道功能的高效运作。

近年来，SCFA在维持肠道健康方面的重要性引起了广泛关注，其参与结肠上皮细胞生物学过程的机制主要包括调节免疫反应、增强屏障防御功能和促进肠组织愈合。已有研究表明，结肠中SCFA水平下降与结肠炎、结肠癌的发病机制相关[60-61]，在正常免疫微环境中，SCFA的抗炎效应可有效改善结肠炎的临床症状，并促进癌细胞凋亡，降低慢性结肠炎进展为结肠癌的风险。GPR109A在树突状细胞和巨噬细胞中高度表达，对于促进抗炎信号传导和调节脂质稳态至关重要。SCFA能够激活结肠中GPR109A的表达，促使抗炎细胞因子IL-10释放以拮抗肠道免疫失衡，同时SCFA通过抑制HDAC活性以驱动FOXP3基因启动子上组蛋白H3乙酰化，与IL-10协同介导Treg分化，从而减轻肠道炎症[33-34]。持续的肠道炎症会损坏肠道屏障功能的完整性和通透性，使外部病

原体渗入肠道内壁触发免疫反应，造成“炎症打击”的恶性循环。一方面，SCFA能够刺激肠道中的杯状细胞增加黏液分泌，黏液层覆盖在肠道内壁上，可有效减少病原体、脂多糖等直接接触和穿透肠道上皮细胞；另一方面，SCFA还能促进肠道上皮细胞之间紧密连接的形成和稳定，防止脂多糖等有害物质经细胞间隙进入肠内[62]。值得关注的是，SCFA还参与肠道内的组织修复过程，能够促进肠道上皮细胞的增殖和分化，对组织炎症损伤愈合具有潜在的有益作用[63]。目前，鉴于SCFA对肠道保护的积极影响，使用益生菌、益生元等增加SCFA水平的治疗策略有望成为预防和治疗结肠炎、结肠癌等肠道相关疾病的优效干预措施，拥有广阔的开发价值和前景。

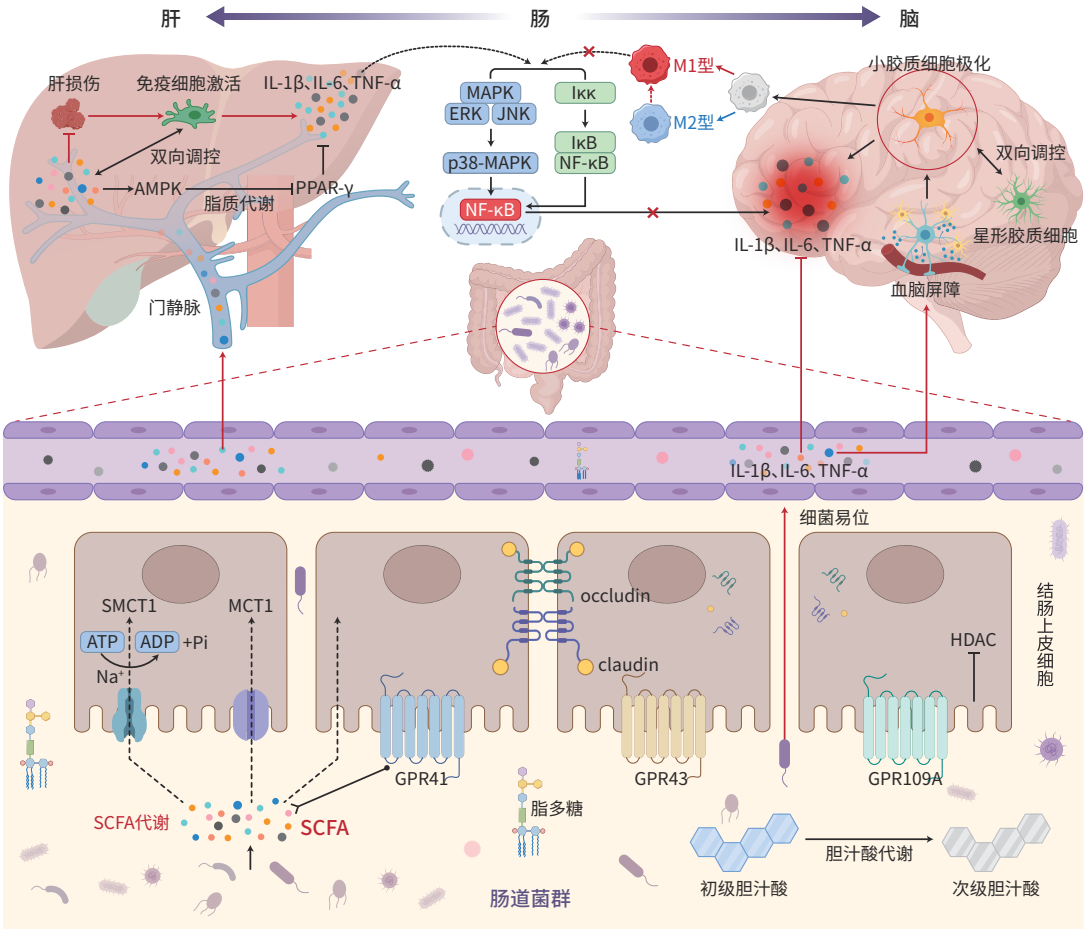
2.3 SCFA与中枢神经系统的相关性 肠道菌群代谢物功能的发挥并未局限于消化、代谢过程，其还能通过跨肠脑轴的神经免疫通信机制影响中枢神经系统（central nervous system，CNS）的生理和行为机能[64]。肠道与CNS之间的通信网络主要由两部分组成，一是肠神经系统通过交感神经和副交感神经的信号传递与CNS进行双向串扰，二是肠道菌群代谢物通过跨肠脑轴与CNS进行动态、连续的交互反应。SCFA在后者的调控机制中展现出巨大的潜力，其既有助于保持血脑屏障的完整性和稳定性，还能经跨肠脑轴直接影响神经元的能量代谢过程，更重要的是调节体内免疫平衡，以诱导脑内小胶质细胞、巨噬细胞等免疫细胞的促炎和抗炎表型转换，对维持CNS稳态具有重要意义[65]。

迄今为止，跨肠脑轴的神经免疫通信机制为从肠道菌群及其代谢物角度阐明CNS病理改变提供了有力的证据链，而具有免疫调节作用的SCFA也被认为是阿尔兹海默症、脑卒中等多种CNS疾病的潜在非侵入性生物标志物和治疗靶标。Liu等[66]在探讨SCFA中乙酸盐对阿尔兹海默症小鼠模型的神经保护机制时发现，乙酸盐能上调GPR41水平，并抑制ERK/JNK/NF-κB信号通路活化，从而降低阿尔兹海默症关键病理产物β-淀粉样蛋白的沉积，以及减少促炎细胞因子COX-2（环氧合酶-2）和IL-1β的表达，有效拮抗神经炎症和改善认知功能障碍。Chen等[67]研究证实，缺血性脑卒中可诱发肠道菌群结构和功能紊乱，增加肠道屏障的通透性，显著降低SCFA水平，以丁酸盐的含量减少尤为突出，而移植富含SCFA的肠道微生物群成为该病的有效治疗手段。在神经免疫微环境中，小胶质细胞与星形胶质细胞的交互作用协同保障脑内免疫稳态，其中小胶质细胞作为大脑中的常驻免疫细胞，对病原体防御和CNS病理损伤起到首要的“卫士”职责。研究表明，肠道菌群衍生的SCFA与CNS中小胶质细胞的稳态密切相关[68-69]，清除SCFA后的无菌小鼠出现了小胶质细胞发育异常和功能缺陷，以及抑制紧密连接蛋白表达进而导致血脑屏障通透性升高，造成神经免疫和屏障功能受损，重建肠道菌群补充SCFA能一定程度逆转以上改变。据报道，SCFA中乙酸盐是星形胶质细胞的特异性氧化代谢标志物[70]，在CNS能量供给和神经保护中发挥着无可替代的作用。此外，SCFA还能独立于CNS进行自主神经功能调节[71]，提示其可能更快速且直接地响应免疫反应和能量调节信号，突破了跨肠脑轴调控机制的桎梏，为神经退行性疾病的早期防治提供新的视角。

3 SCFA对HE的免疫调节作用

HE是由严重肝功能障碍引发的CNS异常表现，肝-肠-脑轴作为重要的双向通讯回路在该病的发病机制中起到广泛调节作用。肝脏与肠道之间由胆管、体循环和门静脉系统相互联系，HE的病理损伤可直接改变肠道菌群及其代谢物水平，以及破坏肠道屏障的结构和功能，导致肠道免疫失衡；反之，肠道菌群及其代谢物也参与了肝脏的胆汁酸代谢和糖脂代谢，肠道微生态失稳又可加剧肝硬化、肝癌等终末期肝病的恶性进展[72]。已有研究证据表明，HE存在肠道菌群多样性和功能的显著改变[73-75]。肠道菌群紊乱是诱发CNS免疫反应的关键因素，SCFA作为肠道菌群衍生的生物活性分子之一，前文已阐述其在肝-肠-脑轴的交互关系中作为有效媒介，通过先天性免疫和适应性免疫功能的发挥，对恢复HE的动态免疫平衡具有治疗潜力（图1）。

在多项临床队列研究中发现，肝硬化及HE患者肠道微生态紊乱，肠道菌群多样性减少，产生SCFA的菌株丰度显著下降，代谢生成SCFA水平受限，且肠内SCFA含量与患者的临床病情严重程度呈负相关[74,76]。然而，一项新近研究结果区别于上述研究的结论[75]，指出肝硬化及HE患者粪便SCFA水平虽低于健康对照组，但两者之间的含量无统计学差异，侧面反映出SCFA可能与病情进展无关。此外，该研究还发现HE患者的血清SCFA水平明显高于肝硬化组，究其原因，可能与HE患者肠道屏障功能减弱和通透性增大，继而促进SCFA吸收入血有关。值得注意的是，既往Juanola等[77]研究结果与此结论相反，其认为肝硬化患者血清SCFA水平与门静脉高压、内毒素血症和全身性炎症等HE高危诱因呈负相关，SCFA含量下降提示终末期肝病病情可能出现恶性演变。



注：JNK，c-jun氨基末端转移酶；IκB，核因子κB抑制因子；Iκκ，IκB激酶。

图1　SCFA与肝-肠-脑轴的免疫调节路径

Figure 1　Immunomodulatory pathways of SCFA and liver-gut-brain axis

由此可见，鉴于肠道屏障的存在，HE中粪便与血清SCFA的具体分布情况尚需深入探索，由于临床研究样本量小、HE分型和分期不同等多种因素可能造成了以上数据差异，SCFA对于HE的早期诊断和预后评估有待进一步强化检测手段和临床应用验证。但肠内SCFA的治疗价值不容忽视，其水平降低与HE的发生发展密切相关，该结论在重建肠道菌群补充SCFA用以治疗HE的确切疗效中得以充分体现。通过粪便微生物群移植和补充益生菌、益生元等方式进行HE的肠道微生物组靶向治疗，可显著恢复肠道微生态平衡，增加肠内SCFA含量以提高机体免疫调节能力，安全且有效地控制疾病发展进程，同时降低HE的复发率[78]。

4　小结与展望

HE是临床诊疗面临的重大挑战，其高病死率、高医疗资源消耗及尚未明晰的复杂病理机制形成三重困境，探索新的诊断、治疗和预后评估手段将成为该领域的研究热点。肝-肠-脑轴作为HE神经免疫通信起始、应答与沟通的核心级联机制，肠道菌群来源的SCFA在此交互过程中可能作为免疫启动和免疫抑制的中心介质，从而参与HE免疫调节反应的全过程。作为一种无创、安全的防治手段，目前SCFA在癌症、消化系统及神经系统等众多疾病的动物实验和临床研究中均发挥了有益的影响，靶向SCFA免疫调节活性的相关诊治策略展现出巨大的发展前景。但在HE中，针对SCFA的精准诊疗仍面临诸多挑战。例如，HE的发病时间窗短，且病情进展迅速，如何在有限时间内提高肠内或血清SCFA预测和诊断的准确性亟待进一步研究；通过粪便微生物群移植改善SCFA水平，虽是一种很有前景的新疗法，但经粪便传播导致的不良感染也可能迅速打破HE患者的免疫防御壁垒。此外，中药保留灌肠治疗HE临床疗效斐然，针对SCFA的中药药理作用研究也有望从中医视角阐明SCFA的免疫调控机制，助力SCFA干预药物的研发进程。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：姚春、陈玮钰负责研究选题并拟定写作思路；毛德文、王涵、付蕾负责设计论文框架；杜洋、冯雯倩负责收集和整理文献材料；陈玮钰负责文章撰写及修改。

参考文献：

[1] YANNY B, WINTERS A, BOUTROS S, et al. Hepatic encephalopathy challenges, burden, and diagnostic and therapeutic approach[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(4): 607-623. DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.001.

[2] ELSAID MI, RUSTGI VK. Epidemiology of hepatic encephalopathy [J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(2): 157-174. DOI: 10.1016/j.cld.2020.01.001.

[3] TAPPER EB, ABERASTURI D, ZHAO Z, et al. Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohorts of patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(12): 1397-1405. DOI: 10.1111/apt.15749.

[4] MIRZAEI R, BOUZARI B, HOSSEINI-FARD SR, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111661. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111661.

[5] FERNANDES J, SU W, RAHAT-ROZENBLOOM S, et al. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans[J]. Nutr Diabetes, 2014, 4(6): e121. DOI: 10.1038/nutd.2014.23.

[6] YANG HJ, KIM JH. Role of microbiome and its metabolite, short chain fatty acid in prostate cancer[J]. Investig Clin Urol, 2023, 64(1): 3-12. DOI: 10.4111/icu.20220370.

[7] de VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, GONCALVES D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits[J]. Cell, 2014, 156(1-2): 84-96. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.016.

[8] BERGMAN EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species[J]. Physiol Rev, 1990, 70(2): 567-590. DOI: 10.1152/physrev.1990.70.2.567.

[9] COMALADA M, BAILÓN E, DE HARO O, et al. The effects of short-chain fatty acids on colon epithelial proliferation and survival depend on the cellular phenotype[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2006, 132(8): 487-497. DOI: 10.1007/s00432-006-0092-x.

[10] MACHADO MG, PATENTE TA, ROUILLÉ Y, et al. Acetate improves the killing of *Streptococcus pneumoniae* by alveolar macrophages via NLRP3 inflammasome and glycolysis-HIF-1α axis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 773261. DOI: 10.3389/fimmu.2022.773261.

[11] LANGE O, PROCZKO-STEPANIAK M, MIKA A. Short-chain fatty acids-a product of the microbiome and its participation in two-way communication on the microbiome-host mammal line[J]. Curr Obes Rep, 2023, 12(2): 108-126. DOI: 10.1007/s13679-023-00503-6.

[12] YANG M, ZHANG CY. G protein-coupled receptors as potential targets for nonalcoholic fatty liver disease treatment[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(8): 677-691. DOI: 10.3748/wjg.v27.i8.677.

[13] ZHANG L, SHI XH, QIU HM, et al. Protein modification by short-chain fatty acid metabolites in sepsis: A comprehensive review[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1171834. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1171834.

[14] KAISAR MMM, PELGROM LR, VAN DER HAM AJ, et al. Butyrate conditions human dendritic cells to prime type 1 regulatory T cells via both histone deacetylase inhibition and G protein-coupled receptor 109A signaling[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1429. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01429.

[15] LIU L, LI L, MIN J, et al. Butyrate interferes with the differentiation and function of human monocyte-derived dendritic cells[J]. Cell Immunol, 2012, 277(1-2): 66-73. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.05.011.

[16] NASTASI C, FREDHOLM S, WILLERSLEV-OLSEN A, et al. Butyrate and propionate inhibit antigen-specific $CD8^+$ T cell activation by suppressing IL-12 production by antigen-presenting cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14516. DOI: 10.1038/s41598-017-15099-w.

[17] TAN J, MCKENZIE C, VUILLERMIN PJ, et al. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways[J]. Cell Rep, 2016, 15(12): 2809-2824. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.047.

[18] SCHULTHESS J, PANDEY S, CAPITANI M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages [J]. Immunity, 2019, 50(2): 432-445. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.018.

[19] CHANG PV, HAO LM, OFFERMANNS S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(6): 2247-2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.

[20] HUANG CR, DU W, NI YM, et al. The effect of short-chain fatty acids on M2 macrophages polarization in vitro and in vivo[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 207(1): 53-64. DOI: 10.1093/cei/uxab028.

[21] LI GF, LIN J, ZHANG C, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1968257. DOI: 10.1080/19490976.2021.1968257.

[22] AOYAMA M, KOTANI J, USAMI M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways[J]. Nutrition, 2010, 26(6): 653-661. DOI: 10.1016/j.nut.2009.07.006.

[23] VINOLO MA, RODRIGUES HG, HATANAKA E, et al. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils[J]. J Nutr Biochem, 2011, 22(9): 849-855. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009.

[24] TEDELIND S, WESTBERG F, KJERRULF M, et al. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(20): 2826-2832. DOI: 10.3748/wjg.v13.i20.2826.

[25] THEILER A, BÄRNTHALER T, PLATZER W, et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 144(3): 764-776. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.002.

[26] SHI YB, XU MZ, PAN S, et al. Induction of the apoptosis, degranulation and IL-13 production of human basophils by butyrate and propionate via suppression of histone deacetylation[J]. Immunology, 2021, 164(2): 292-304. DOI: 10.1111/imm.13370.

[27] FACHI JL, SÉCCA C, RODRIGUES PB, et al. Acetate coordinates neutrophil and ILC3 responses against C. difficile through FFAR2[J]. J Exp Med, 2020, 217(3): e20190489. DOI: 10.1084/jem.20190489.

[28] SERAFINI N, JARADE A, SURACE L, et al. Trained ILC3 responses promote intestinal defense[J]. Science, 2022, 375(6583): 859-863. DOI: 10.1126/science.aaz8777.

[29] YANG WJ, YU TM, HUANG XS, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4457. DOI: 10.1038/s41467-020-18262-6.

[30] THIO CL, CHI PY, LAI AC, et al. Regulation of type 2 innate lymphoid cell-dependent airway hyperreactivity by butyrate[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(6): 1867-1883. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.032.

[31] CHUN E, LAVOIE S, FONSECA-PEREIRA D, et al. Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity[J]. Immunity, 2019, 51(5): 871-884. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.014.

[32] KIBBIE JJ, DILLON SM, THOMPSON TA, et al. Butyrate directly decreases human gut lamina propria CD4 T cell function through his-

tone deacetylase (HDAC) inhibition and GPR43 signaling[J]. Immunobiology, 2021, 226(5): 152126. DOI: 10.1016/j.imbio.2021.152126.
[33] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. Nature, 2013, 504(7480): 446-450. DOI: 10.1038/nature12721.
[34] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. Immunity, 2014, 40(1): 128-139. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007.
[35] BACHEM A, MAKHLOUF C, BINGER KJ, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote the memory potential of antigen-activated $CD8^+$ T cells[J]. Immunity, 2019, 51(2): 285-297. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.002.
[36] MEYER F, SEIBERT FS, NIENEN M, et al. Propionate supplementation promotes the expansion of peripheral regulatory T-Cells in patients with end-stage renal disease[J]. J Nephrol, 2020, 33(4): 817-827. DOI: 10.1007/s40620-019-00694-z.
[37] ARPAIA N, CAMPBELL C, FAN XY, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. Nature, 2013, 504(7480): 451-455. DOI: 10.1038/nature12726.
[38] WU W, SUN M, CHEN F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(4): 946-956. DOI: 10.1038/mi.2016.114.
[39] DAÏEN CI, TAN J, AUDO R, et al. Gut-derived acetate promotes B10 cells with antiinflammatory effects[J]. JCI Insight, 2021, 6(7): e144156. DOI: 10.1172/jci.insight.144156.
[40] TIAN GX, PENG KP, YU Y, et al. Propionic acid regulates immune tolerant properties in B Cells[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(10): 2766-2776. DOI: 10.1111/jcmm.17287.
[41] ROSSER EC, PIPER CJM, MATEI DE, et al. Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory B cells[J]. Cell Metab, 2020, 31(4): 837-851. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.03.003.
[42] KIM DS, WOO JS, MIN HK, et al. Short-chain fatty acid butyrate induces IL-10-producing B cells by regulating circadian-clock-related genes to ameliorate Sjögren's syndrome[J]. J Autoimmun, 2021, 119: 102611. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102611.
[43] SANCHEZ HN, MORONEY JB, GAN HQ, et al. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 60. DOI: 10.1038/s41467-019-13603-6.
[44] BLOEMEN JG, VENEMA K, van de POLL MC, et al. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery[J]. Clin Nutr, 2009, 28(6): 657-661. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.05.011.
[45] LIWINSKI T, CASAR C, RUEHLEMANN MC, 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. DOI: 10.1111/apt.15754.
[46] KUMMEN M, THINGHOLM LB, RÜHLEMANN MC, et al. Altered gut microbial metabolism of essential nutrients in primary sclerosing cholangitis[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1784-1798. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.058.
[47] CORNEJO-PAREJA I, AMIAR MR, OCAÑA-WILHELMI L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with morbid obesity: The gut microbiota axis as a potential pathophysiology mechanism[J]. J Gastroenterol, 2024, 59(4): 329-341. DOI: 10.1007/s00535-023-02075-7.
[48] BRÜSSOW H, PARKINSON SJ. You are what you eat[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(3): 243-245. DOI: 10.1038/nbt.2845.
[49] DEN BESTEN G, BLEEKER A, GERDING A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARγ-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation[J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2398-2408. DOI: 10.2337/db14-1213.
[50] DENG MJ, QU F, CHEN L, et al. SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD[J]. J Endocrinol, 2020, 245(3): 425-437. DOI: 10.1530/JOE-20-0018.
[51] WEI YR, LI YM, YAN L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis[J]. Gut, 2020, 69(3): 569-577. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317836.
[52] AWONIYI M, WANG J, NGO B, et al. Protective and aggressive bacterial subsets and metabolites modify hepatobiliary inflammation and fibrosis in a murine model of PSC[J]. Gut, 2023, 72(4): 671-685. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326500.
[53] SINGH V, YEOH BS, CHASSAING B, et al. Dysregulated microbial fermentation of soluble fiber induces cholestatic liver cancer[J]. Cell, 2018, 175(3): 679-694. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.004.
[54] BEHARY J, AMORIM N, JIANG XT, et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 187. DOI: 10.1038/s41467-020-20422-7.
[55] PRATT M, FORBES JD, KNOX NC, et al. Microbiome-mediated immune signaling in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Support from meta-omics data[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 716604. DOI: 10.3389/fcell.2021.716604.
[56] HANUS M, PARADA-VENEGAS D, LANDSKRON G, et al. Immune system, microbiota, and microbial metabolites: The unresolved triad in colorectal cancer microenvironment[J]. Front Immunol, 2021, 12: 612826. DOI: 10.3389/fimmu.2021.612826.
[57] KIRUNDI J, MOGHADAMRAD S, URBANIAK C. Microbiome-liver cross-talk: A multihit therapeutic target for liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(11): 1651-1668. DOI: 10.3748/wjg.v29.i11.1651.
[58] CUMMINGS JH, POMARE EW, BRANCH WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood [J]. Gut, 1987, 28(10): 1221-1227. DOI: 10.1136/gut.28.10.1221.
[59] SIVAPRAKASAM S, BHUTIA YD, YANG SP, et al. Short-chain fatty acid transporters: Role in colonic homeostasis[J]. Compr Physiol, 2017, 8(1): 299-314. DOI: 10.1002/cphy.c170014.
[60] FRANK DN, ST AMAND AL, FELDMAN RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104 (34): 13780-13785. DOI: 10.1073/pnas.0706625104.
[61] MIRZAEI R, AFAGHI A, BABAKHANI S, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111619. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111619.
[62] MA JY, PIAO XS, MAHFUZ S, et al. The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids[J]. Anim Nutr, 2021, 9: 159-174. DOI: 10.1016/j.aninu.2021.09.012.
[63] PARADA VENEGAS D, de la FUENTE MK, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. Front Immunol, 2019, 10: 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.
[64] AGIRMAN G, YU KB, HSIAO EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. Science, 2021, 374(6571): 1087-1092. DOI: 10.1126/science.abi6087.
[65] ASHIQUE S, MOHANTO S, AHMED MG, et al. Gut-brain axis: A cutting-edge approach to target neurological disorders and potential synbiotic application[J]. Heliyon, 2024, 10(13): e34092. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34092.
[66] LIU JM, LI HJ, GONG TY, et al. Anti-neuroinflammatory effect of short-chain fatty acid acetate against Alzheimer's disease via up-regulating GPR41 and inhibiting ERK/JNK/NF-κB[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(27): 7152-7161. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c02807.
[67] CHEN RZ, XU Y, WU P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota[J]. Pharmacol Res, 2019, 148: 104403. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104403.

[68] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS AL, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7): 965-977. DOI: 10.1038/nn.4030.
[69] BRANISTE V, AL-ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.
[70] WYSS MT, MAGISTRETTI PJ, BUCK A, et al. Labeled acetate as a marker of astrocytic metabolism[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(8): 1668-1674. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.84.
[71] KOH A, de VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. Cell, 2016, 165(6): 1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
[72] PABST O, HORNEF MW, SCHAAP FG, et al. Gut-liver axis: Barriers and functional circuits[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(7): 447-461. DOI: 10.1038/s41575-023-00771-6.
[73] BLOOM PP, TAPPER EB, YOUNG VB, et al. Microbiome therapeutics for hepatic encephalopathy[J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1452-1464. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.004.
[74] BLOOM PP, LUÉVANO JM Jr, MILLER KJ, et al. Deep stool microbiome analysis in cirrhosis reveals an association between short-chain fatty acids and hepatic encephalopathy[J]. Ann Hepatol, 2021, 25: 100333. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100333.
[75] WANG Q, CHEN CX, ZUO S, et al. Integrative analysis of the gut microbiota and faecal and serum short-chain fatty acids and tryptophan metabolites in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 395. DOI: 10.1186/s12967-023-04262-9.
[76] BAJAJ JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy[J]. Gut Microbes, 2014, 5(3): 397-403. DOI: 10.4161/gmic.28684.
[77] JUANOLA O, FERRUSQUÍA-ACOSTA J, GARCÍA-VILLALBA R, et al. Circulating levels of butyrate are inversely related to portal hypertension, endotoxemia, and systemic inflammation in patients with cirrhosis[J]. FASEB J, 2019, 33(10): 11595-11605. DOI: 10.1096/fj.201901327R.
[78] ZHU RR, LIU LW, ZHANG GZ, et al. The pathogenesis of gut microbiota in hepatic encephalopathy by the gut-liver-brain axis[J]. Biosci Rep, 2023, 43(6): BSR20222524. DOI: 10.1042/BSR20222524.

收稿日期：2024-09-18；**录用日期**：2024-10-10
本文编辑：葛俊

引证本文：CHEN WY, MAO DW, WANG H, et al. Immunomodulatory effect of short-chain fatty acids in hepatic encephalopathy and its potential diagnostic value[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 954-962.
陈玮钰, 毛德文, 王涵, 等. 短链脂肪酸在肝性脑病中的免疫调节作用及潜在诊疗价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 954-962.

·国外期刊精品文章简介·

Journal of Hepatology | 肿瘤源性CD109通过重塑肿瘤相关巨噬细胞抑制抗肿瘤免疫反应

尽管免疫治疗在晚期恶性肿瘤中的应用取得了显著进展，但对于肝内胆管癌（iCCA）等典型的免疫“冷”肿瘤，其临床疗效仍较为有限，亟需深入解析iCCA的免疫逃逸机制。

2025年4月，中国科学技术大学附属第一医院崔天铭博士为第一作者，刘连新教授、王嘉倍教授和刘尧教授为共同通信作者在*Journal of Hepatology*发表的研究发现，CD109在抗PD-L1耐药iCCA患者的生物样本中显著上调。肿瘤细胞分泌的CD109通过将单核来源巨噬细胞重塑为以高表达CD73为特征的肿瘤相关巨噬细胞（$CD73^+$ TAM），进而抑制淋巴细胞的抗肿瘤免疫反应。机制上，CD109通过激活FcγRI/SYK/NF-κB信号通路上调CD73的mRNA转录。不仅如此，CD109被巨噬细胞内吞进入胞质，并经TRIM21介导的泛素化-蛋白酶体途径降解。这一过程阻断了TRIM21与CD73的相互作用，进而抑制CD73蛋白的降解。值得注意的是，靶向CD109可以改善免疫抑制性肿瘤微环境，增敏iCCA免疫治疗效果。

综上所述，本研究揭示了肿瘤细胞分泌的CD109通过促使巨噬细胞重编程为$CD73^+$ TAM，促进肿瘤免疫逃逸并加速肿瘤进展。结合细胞分子实验和多种动物模型，研究进一步阐明了$CD73^+$ TAM的起源及其受CD109调控的关键分子机制。更重要的是，靶向CD109显著改善了免疫抑制性肿瘤免疫微环境，增强了iCCA对免疫治疗的响应。上述结果表明，CD109有望成为iCCA治疗的潜在新靶点。

摘译自 CUI T, SUN L, GUO X, et al. Tumor-derived CD109 orchestrates reprogramming of tumor-associated macrophages to dampen immune response[J]. J Hepatol, 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.03.035. [Epub ahead of print]

（中国科学技术大学附属第一医院 肝胆胰外科安徽省重点实验室 崔天铭 报道）