

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260427

胆汁酸与肠道菌群在原发性胆汁性胆管炎发生发展中的作用及机制

吴梦瑶, 潘佳茵, 丁 蓉, 李劲榆, 邵文琳

昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650101

通信作者: 邵文琳, taiwenlin@kmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-8278-929X)

摘要: 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种以肝内小胆管损伤为特征的胆汁淤积性自身免疫性肝病,其确切发病机制尚未完全阐明。近年来研究表明,胆汁酸代谢紊乱与肠道菌群失衡在PBC的发生与进展中扮演关键角色,二者通过“肠-肝轴”形成复杂的动态互作网络,协同调控免疫应答、代谢稳态以及炎症反应等核心生理病理过程。本文系统阐述了PBC中胆汁酸代谢与肠道菌群的异常特征,深入探讨其在PBC中的协同作用机制,并在此基础上提出联合靶向胆汁酸受体与调节肠道菌群的策略,有望突破现有治疗手段的局限,为PBC的临床干预提供新的思路与方向。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 胆汁酸类和盐类; 胃肠道微生物组

基金项目: 国家自然科学基金(82060385,82560413); 云南省基础研究计划昆医联合专项面上项目(202201AY070001-099)

Roles and mechanism of bile acids and gut microbiota in primary biliary cholangitis

WU Mengyao, PAN Jiayin, DING Rong, LI Jinyu, TAI Wenlin

Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: TAI Wenlin, taiwenlin@kmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-8278-929X)

Abstract: Primary biliary cholangitis (PBC) is a cholestatic autoimmune liver disease characterized by the injury of small intrahepatic bile ducts, and at present, the pathogenesis of PBC remains unclear. Recent studies have shown that bile acid metabolism disorder and gut microbiota imbalance play a key role in the development and progression of PBC, and they form a complex and dynamic interaction network via the “gut-liver axis” and regulate core physiopathological processes such as immune response, metabolic homeostasis, and inflammatory response in a synergistic manner. This article systematically elaborates on the abnormal features of bile acid metabolism and gut microbiota in PBC, discusses their synergistic mechanisms in PBC, and then proposes a combined strategy of targeting bile acid receptors and modulating gut microbiota, in order to overcome the limitations of current treatment modalities and provide new insights and directions for the clinical management of PBC.

Key words: Primary Biliary Cholangitis; Bile Acids and Salts; Gastrointestinal Microbiome

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82060385,82560413); General Project of the Joint Special Program between Kunming Medical University and Yunnan Provincial Basic Research Plan (202201AY070001-099)

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种进行性自身免疫性肝病,若未及时治疗可进展为胆管纤维化、肝硬化甚至肝衰竭^[1],严重威胁人类健康。随着流行病学调查的深入与临床诊断水平的提升,我国PBC患病率呈逐年上升趋势^[2]。PBC病因机制复

杂,既往研究证实,PBC患者肝内胆汁酸代谢紊乱,胆汁淤积可激活肝细胞炎症反应并引发氧化应激,进而导致肝损伤^[3]。近年来,在高通量测序技术的助力下,多项研究通过肠道菌群表型分析发现,肠道微生物群(gut microbiota, GM)亦可通过分子模拟、细菌易位及与胆汁

酸代谢的相互调控等机制,参与PBC的发生发展^[4-5]。因此,深入探究胆汁酸代谢与肠道菌群的相互作用,有助于揭示PBC的发病机制,发现潜在生物标志物,并为新型治疗策略的开发提供理论基础。本文基于胆汁酸代谢与肠道菌群的交互机制,系统综述该领域近年来的研究进展。

1 胆汁酸与PBC

胆汁酸是由胆固醇代谢产生的两亲性分子,其在促进脂质消化吸收、调控肝脏与肠道代谢及维持炎症和免疫稳态等方面发挥关键作用。在PBC患者中,自身免疫介导的小胆管进行性破坏导致胆汁排泄受阻,引发肝内胆汁淤积,此淤积状态下毒性胆汁酸比例升高,扰乱胆汁酸受体信号网络,最终诱发肝细胞凋亡与坏死。经此,胆汁酸由“代谢调控者”转变为“病理损伤驱动者”,持续推动肝组织炎症-纤维化进程,并介导瘙痒等临床症状,成为PBC疾病进展的关键分子基础。

1.1 PBC胆汁酸异常 研究显示,PBC患者血清及肝细胞内总胆汁酸水平显著升高,且以结合型胆汁酸为主,同时胆汁酸谱呈特征性改变(结合型/非结合型比例升高、次级/初级比例降低),其水平与肝脏病理分期、疾病严重程度呈正相关^[6-8]。在分子层面,PBC患者肝内2型阴离子交换蛋白基因表达下调,导致胆管上皮细胞膜去质子化环境异常,更易受胆汁酸盐攻击^[9]。而高浓度初级胆汁酸已被证明可作为损伤相关分子模式激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎性小体,诱导促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)1 β 释放,参与胆汁淤积性肝损伤^[10]。此外,胆汁酸积聚还可诱导胆管上皮细胞衰老并激活衰老相关分泌表型,促进PBC胆管病变^[11]。上述研究结果提示,循环胆汁酸水平可能是评估PBC疾病活动与进展的重要指标;同时,胆汁酸成分变化或可作为熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗应答的标志物,对预后判断具有重要价值^[12-13]。

1.2 PBC中胆汁酸受体的信号调控与靶向治疗 在生理状态下,胆汁酸可通过结合靶细胞上多种受体调控下游信号通路,包括法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷X受体、维生素D受体、过氧化物酶体增殖物激活受体、成纤维生长因子受体4和G蛋白偶联受体等,其信号异常与PBC病程密切相关。FXR作为胆汁酸代谢核心调控因子,激活后可促进小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)15/19等基因表达,抑制胆固醇7 α -羟化酶(cytochrome P450 family 7 subfamily A

member 1, CYP7A1)介导的胆汁酸合成^[14]。研究显示,PBC肝硬化期患者肝脏中FXR及下游信号分子(如FGF19、SHP等)上调,CYP7A1下调,胆汁酸转运蛋白(胆盐输出泵、有机溶质转运体 α/β)升高^[15-18],这可能是机体对胆汁淤积作出的代偿性反应。目前,FXR激动剂奥贝胆酸因促胆汁酸外排作用显著,已成为PBC患者UDCA治疗无效/不耐受时的二线用药。Takeda G蛋白偶联受体5(Takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)是首个被发现的胆汁酸激活G蛋白偶联受体,可抑制肝巨噬细胞的核因子 κ B炎症通路,促进巨噬细胞由促炎型(M1型)向抗炎型(M2型)转化。在PBC胆汁淤积状态下,TGR5可增强胆道上皮氯离子/碳酸氢盐分泌及屏障功能,保护肝脏免受毒性胆汁酸攻击^[19]。基于受体调控胆汁酸稳态的核心作用,靶向其他辅助受体也成为重要的疾病治疗开发方向。例如,激活孕烷X受体可上调胆汁酸代谢酶及外排转运体的表达,促进有毒胆汁酸的代谢与排泄,并支持肝细胞再生^[20],其激动剂利福平已被证明能缓解胆汁淤积,并减轻PBC患者的瘙痒症状^[21];过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂(如Elafibranor和Seladelpar)在改善患者肝生化指标及瘙痒方面取得了显著疗效,已获批作为PBC二线治疗药物^[22-23];维生素D受体通过调控微RNA-155/细胞因子信号传导抑制蛋白1信号轴调节炎症反应,该受体在PBC患者肝脏中表达降低可能削弱其对炎症反应的抑制^[24],为疾病慢性炎症机制提供了新解释;另外,FXR调控的FGF4可通过成纤维细胞生长因子受体4/肝受体同源物1信号轴调节胆汁酸稳态,为PBC治疗提供新靶点^[25]。

综上所述,PBC患者的胆汁酸代谢紊乱与受体信号通路异常构成了高度复杂的调控网络。这些受体不仅参与胆汁酸的合成、转运与排泄,还广泛介入炎症、免疫及肝纤维化等病理过程。因此,靶向胆汁酸受体及其下游信号通路,已成为PBC精准治疗的重要方向,其分子机制与临床应用仍需深入探索。

2 肠道菌群与PBC

GM由多种细菌、古细菌、真菌和病毒组成,通过调控免疫应答、参与食物消化、调节肠道内分泌及通透性等^[26],深度参与宿主代谢及免疫过程。在“肠-肝轴”的作用下,肝脏持续受到肠源性微生物组分及其代谢产物的影响。研究发现,PBC患者存在明显的肠道菌群组成与功能紊乱;进一步行粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)实验证明,将PBC患者肠道菌群移

植给无菌小鼠,可诱导小鼠出现PBC样肝脏病变^[27],从而确立菌群在PBC发病中的关键地位。

2.1 PBC患者肠道菌群失调 研究表明,PBC患者肠道菌群丰度及多样性显著降低,主要表现为酸杆菌门、拉赫杆菌属及梭状芽孢杆菌等有益共生菌减少,而 γ -变形菌门、奈瑟菌科和克雷伯菌等机会致病菌相对丰度增加,这些变化与肝功能指标密切相关。例如,克雷伯菌通过IL-2A、奈瑟菌科通过尿吡啶丙烯酸酯影响肝功能^[28]。研究还发现,在PBC小鼠模型(dnTGF β R II小鼠)肠道中,厚壁菌门比例升高、拟杆菌门比例下降^[29];在家系水平上,S24-7、瘤胃球菌科、文肯菌科和紫单胞菌科比例降低,毛螺菌科和拟杆菌科比例增加,这一趋势与Tang等^[30]在PBC患者粪便样本中的观察结果一致。

除粪菌检测外,肠黏膜活检同样提示肠道菌群 α -多样性明显下降,其中,鞘脂单胞菌科和假单胞菌属相对丰度显著增加,被认为是PBC的独立危险因素^[31]。此外,最新的全基因组关联研究首次报道红蜡菌纲、红蜡菌目与PBC高风险有关,而 δ -变形菌纲则具有保护作用^[32]。该发现与Zhou等^[33]的研究部分一致,虽然调整假阳性率后未能确认红蜡菌纲的显著性,但进一步揭示了拟杆菌门、拟杆菌纲、拟杆菌目以及毛螺科UCG010等菌群与PBC存在潜在因果关联。

2.2 肠道菌群在PBC发病机制中的潜在作用

GM失调通过多种途径促进PBC肝胆损伤,核心机制包括影响肠黏膜免疫稳态、增加肠道通透性、激活先天免疫,以及介导分子模拟与表位扩增等。

2.2.1 影响肠黏膜免疫稳态 GM是肠黏膜免疫系统成熟与稳态维持的关键因素。部分可黏附或侵袭上皮的共生菌能够激活树突状细胞,促使其分泌IL-6、IL-1 β 和IL-23等细胞因子,介导辅助性T细胞(helper T cell, Th)17分化,并与调节性T细胞协同维持肠道免疫平衡^[34-35]。PBC患者受损胆管周围可见Th17大量浸润,并伴有IL-6、IL-1 β 和IL-23表达上调^[36],提示GM失调可能通过诱导Th17过度活化,推动炎症细胞向胆管迁移并激活“肠-肝轴”免疫反应,从而加剧胆管慢性炎症。

2.2.2 影响肠道通透性与细菌易位 GM失调会破坏肠道屏障功能,增加其通透性,促使细菌及其产物易位至肝脏,诱发或加重肝脏炎症。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)2通过调控紧密连接蛋白-1维持肠道屏障完整性。研究发现,PBC患者肝组织中富集的加维乳球菌能下调紧密连接蛋白-1和Occludin蛋白的表达,显著增加肠道通透性^[37]。动物实验进一步显示,TLR2敲除的PBC

小鼠模型因肠屏障受损,细菌易位至肝脏,并显著加重自身免疫性胆管炎^[29]。值得注意的是,肺炎克雷伯菌在PBC患者粪便中增多,其破坏上皮屏障、诱导细菌易位和肝脏炎症的能力,已在原发性硬化性胆管炎等其他淤胆性疾病中得到证实,提示其可能是PBC的共致病因子^[38]。

2.2.3 激活先天免疫 GM失调引发肠道屏障功能受损后,细菌代谢产物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作为病原相关分子模式进入体循环,与TLR4结合后激活髓样分化因子88和IL-1受体相关激酶等下游信号,触发核因子 κ B通路,诱导趋化因子CX3C配体1释放和效应T细胞募集,最终导致小胆管上皮细胞损伤与炎症浸润^[39]。研究显示,PBC患者血清LPS水平显著升高^[40],胆管上皮细胞、门静脉周围肝细胞中TLR4表达增强,且可随疾病进展扩展至小叶间肝细胞^[41],提示LPS/TLR4信号轴激活通过诱导胆管上皮细胞凋亡,加剧胆管损伤与肝纤维化,参与PBC致病。研究发现,LPS还可通过TLR2、TLR9等其他受体激活差异化炎症通路,破坏免疫耐受,加速PBC自身免疫进程^[42]。

2.2.4 分子模拟与表位扩增 PBC特征性自身抗体,即抗线粒体抗体主要靶向线粒体丙酮酸脱氢酶复合体E2亚单位(subunit E2 of pyruvate dehydrogenase complex, PDC-E2),针对PDC-E2的免疫耐受丧失是PBC发病的关键环节^[43]。研究显示,PBC患者大肠杆菌性尿路感染高发^[44],其根源在于该菌PDC-E2硫辛酸结构域与人类高度同源,可诱导交叉抗体攻击胆管上皮表面的PDC-E2,引发免疫损伤;而新鞘氨醇杆菌属的嗜芳烃新鞘氨醇菌脂酰化蛋白与PDC-E2同源性更高,或为更重要的环境诱发因素^[45]。此外,铜绿假单胞菌、中间链球菌、德氏乳杆菌等细菌在PBC患者肝组织中富集,并能与抗线粒体抗体发生交叉反应,被视为潜在致病触发因子。随着免疫应答的持续,肠道菌群代谢产物或凋亡细胞释放的其他自身抗原(如gp210、sp100)相继被识别,免疫攻击范围扩大,胆管慢性炎症随之加剧。

2.3 肠道菌群与PBC治疗 研究发现,PBC的一线治疗药物UDCA,可在不显著影响微生物多样性的情况下,部分改善GM失调^[30]。值得注意的是,肠道菌群代谢物如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),亦反向影响患者对UDCA的治疗应答。研究证实,SCFA具备的抗炎活性可减轻类风湿性关节炎等疾病模型小鼠的自身免疫反应^[46]。马雄团队^[47]将该机制首次引入PBC,研究显示,UDCA无应答者丁酸盐水平降低,且髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)

功能受损。进一步行机制分析发现,丁酸盐可通过上调脂肪酸氧化途径相关基因的H3K27ac修饰,增强MDSC的扩增和免疫抑制功能,从而缓解胆管炎。该研究凸显了靶向微生物衍生代谢物对调节自身免疫稳态的重要性,并提示通过补充产丁酸梭菌等有益菌以恢复SCFA水平,或可提升PBC临床疗效。基于肠道菌群在PBC中的关键作用,微生态干预策略展现出显著潜力:益生菌(如ZirFos)可通过提高肠道内有益菌丰度、重塑肠道微环境,改善胆汁淤积和生化指标;FMT作为一种新兴的微生态治疗手段,已在原发性硬化性胆管炎中显示出良好的临床疗效^[48],尽管该疗法在PBC中的临床应用尚处于初步阶段,但凭借其恢复菌群多样性、调节胆汁酸代谢方面的显著潜力,有望成为未来治疗的突破点。

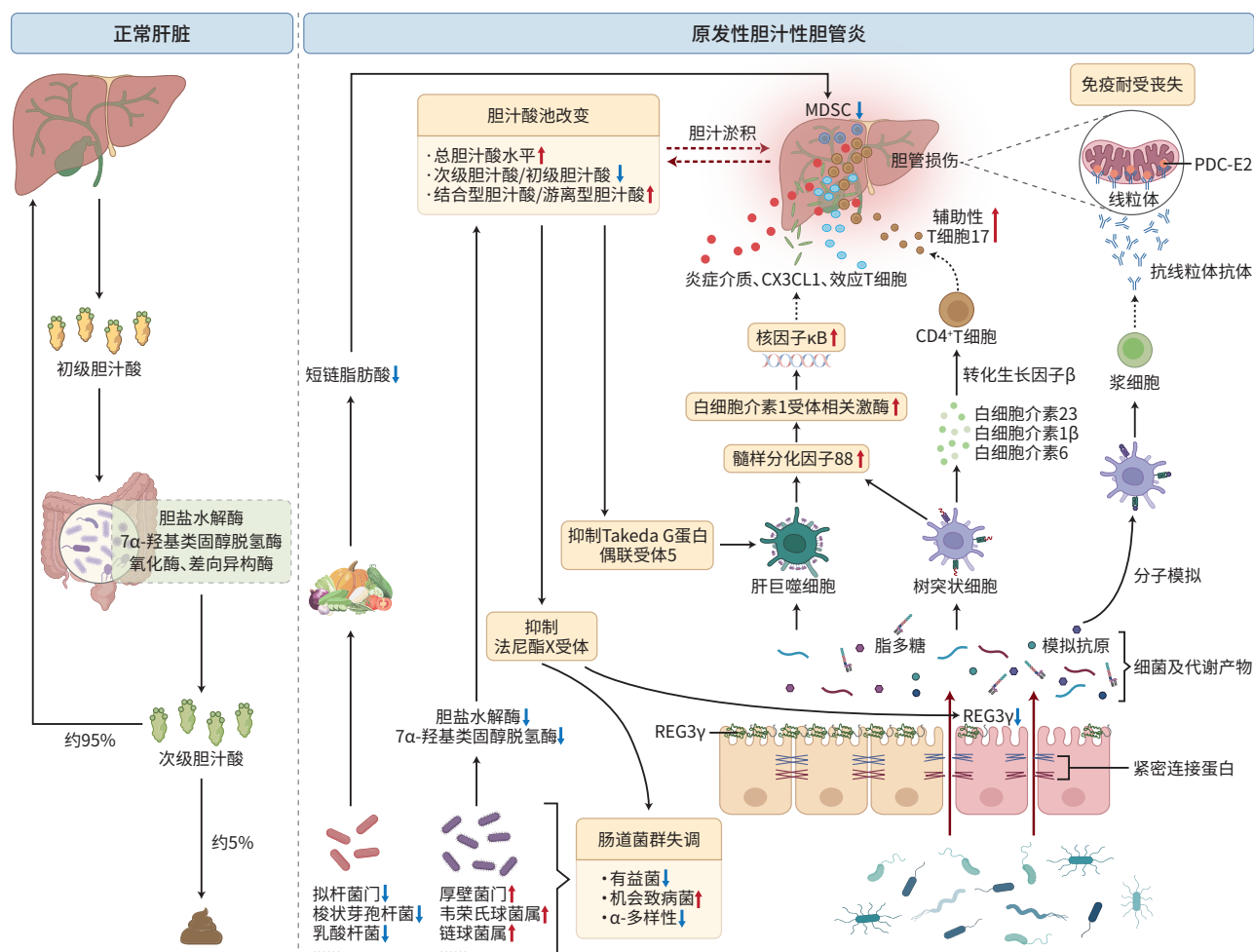
综上所述,肠道菌群失调是PBC患者的普遍特征,菌群通过多重机制影响疾病进程及治疗反应。未来研

究可聚焦于识别并靶向调控PBC的关键保护性或致病性菌群,为疾病的精准诊断与个体化治疗开辟新方向。

3 肠道菌群-胆汁酸轴与PBC

“肠-肝轴”作为连接肝脏与肠道的关键桥梁,其核心是胆汁酸与肠道菌群之间形成的双向调控网络。在生理状态下,肠道菌群通过去结合、7 α -脱羟基化和异构化等酶促反应修饰胆汁酸,显著增加其结构多样性,并通过激活FXR等信号通路调控宿主代谢与免疫稳态。反之,胆汁酸通过其抗菌活性和激活维持肠道稳态的宿主信号通路来塑造微生物群的组成^[31]。在PBC中,肝内胆汁淤积与肠道菌群失调并存,两者相互作用、互为因果,共同驱动疾病进展(图1)。

研究发现,PBC患者的胆汁酸谱与肠道菌群呈现协同异常^[8]。在PBC患者中,胆汁酸代谢通路受阻,胆汁



注:MDSC,髓源性抑制细胞;CX3CL1,趋化因子CX3C配体1;REG3 γ ,再生胰岛衍生蛋白3 γ ;PDC-E2,线粒体丙酮酸脱氢酶复合体E2亚单位。

图1 “肠-肝轴”在PBC发生发展中的作用机制

Figure 1 Mechanism of the gut-liver axis in the development of PBC

酸谱发生特征性改变,表现为初级胆汁酸比例升高、次级胆汁酸显著减少,以及牛磺酸结合型胆汁酸异常积累,这与肠道菌群中胆汁酸代谢菌丰度下降、促炎菌过度增殖密切相关。其中,次级胆汁酸水平与肠道富集的韦荣氏球菌属、克雷伯氏菌属呈显著负相关,而与健康对照组中富集的粪杆菌属、颤螺菌属呈正相关,这些菌群通过调节7 α -脱羟基化等代谢酶活性,直接影响次级胆汁酸池的完整性,进而削弱次级胆汁酸对肠道屏障及肝脏的保护功能,加重肝损伤。

除此之外,PBC患者对UDCA治疗应答的异质性亦与菌群-胆汁酸轴密切相关。Chen等^[8]研究发现,UDCA治疗后,患者肠道内嗜牛磺酸代谢菌(如嗜血杆菌属)的显著增加,与牛磺酸结合型胆汁酸减少密切相关。此类菌群通过加速牛磺酸降解,降低胆汁酸水溶性,进而加重肝内胆汁淤积与排泄障碍。这一机制解释了部分患者UDCA治疗后生化指标改善不佳的原因。近期,马雄团队^[49]的宏基因组与代谢组学研究发现,PBC患者的基线肠道菌群可分为*Clostridia*high(高梭菌型)与*Clostridia*low(低梭菌型)两种亚型。*Clostridia*high型肠道菌群结构更接近健康人群,该型患者不仅具备更强的保护性代谢物(如色氨酸衍生物、SCFA等)生成能力,还表现出更强的FXR介导胆汁酸稳态调控活性,因此对UDCA的应答率较高;相比之下,*Clostridia*low型牛磺酸降解代谢下调、肠道促炎代谢物(如长链酰基肉碱)增加、生理性缺氧状态丧失,导致肠道屏障功能受损、系统性炎症增强,进而对UDCA的应答率显著降低。该研究强调基线菌群模式可作为预测UDCA疗效的生物标志物,并为个性化治疗策略提供依据。一项英国多中心研究在UDCA治疗应答不佳的PBC患者中鉴定出特征性“游离型胆汁酸缺陷型”肠菌谱,其特征为含胆盐水解酶基因的脱硫杆菌门、疣微菌门及放线菌门明显减少,而促炎的*Tissierellales*(泰式菌目)过度生长,这种失衡导致患者粪便中排出的脱氧胆酸、石胆酸等未结合次级胆汁酸及其下游衍生物如异脱氧胆酸和牛磺猪去氧胆酸减少,毒性胆汁酸滞留,加剧肝损伤;而应答良好组因其粪便中能排泄更多的6 α -羟基化胆汁酸(如甘氨酸猪去氧胆酸、甘氨酸胆酸),这些代谢物分别是鹅脱氧胆酸抗体和石胆酸在肝脏中经I相解毒细胞色素P450酶催化生成的产物,从而显示出更强的肝脏解毒能力,提示靶向调节菌群胆盐水解酶功能或激活P450相关酶可能为改善PBC预后的新策略^[13]。

除了直接修饰胆汁酸外,肠道菌群还能通过FXR/FGF19信号轴对胆汁酸代谢进行“远程”调控。例如,在

胆汁淤积小鼠模型中,灌胃鼠李糖乳杆菌可激活肠道FXR-FGF15(小鼠同源FGF19)通路,一方面抑制肝脏CYP7A1介导的胆汁酸合成,另一方面上调胆汁酸转运体,促进其排泄,从而缓解肝损伤与纤维化^[50]。值得注意的是,PBC患者肝组织中FXR及FGF19表达同步升高,提示该信号轴在PBC中处于代偿性激活状态,可能是胆汁淤积状态下菌群维持胆汁酸稳态的核心环节之一。另外,马雄团队^[51]的研究进一步表明,考来烯胺干预后PBC患者胆汁淤积缓解程度的显著差异,与肠道微生物种类及其代谢物(如SCFA、色氨酸衍生物)的动态变化密切相关,这些代谢物可能通过协同调节FXR/FGF19轴及免疫微环境影响治疗反应。2024年,Li等^[52]在胆汁淤积小鼠模型研究中取得了新突破:口服补锌可特异性富集*B.producta*(经黏液真杆菌属),促进对香豆酸生成,该代谢物通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2-活性氧轴,进一步抑制胆汁酸诱导的半胱天冬酶-3/焦孔素E依赖性肝细胞焦亡,最终保护宿主免受阻塞性和肝内胆汁淤积损害,该研究首次将微量元素-菌群-胆汁酸轴纳入PBC潜在治疗靶点。

值得注意的是,肠菌-胆汁酸轴在介导性别相关肝胆疾病中也发挥关键作用。细菌来源的7 α -羟基类固醇脱氢酶作为胆汁酸代谢的核心酶,可通过氧化反应增强胆汁酸亲水性,从而强化肠道屏障保护功能。一项美国的基础研究证实:常规饲养的雄性小鼠肠道菌群中富含*hdhA*(7 α -羟基类固醇脱氢酶编码基因),导致其门静脉中7-氧代胆汁酸含量是雌性的3倍;而雌性小鼠因肠道内缺乏毛螺菌科等胆汁酸代谢菌,门静脉以结合型初级胆汁酸(如牛磺- β -鼠胆酸)为主^[53]。对雌性小鼠而言,高占比的结合型初级胆汁酸可能降低脂质消化效率,并因氧化型胆汁酸缺乏削弱肠道屏障防御功能,共同增加肝胆疾病易感性。该研究首次系统性阐释了肠道微生物-胆汁酸相互作用的性别二态性,为临床上PBC女性高发提供了菌群-胆汁酸层面的解释。

胆汁酸不仅是菌群的代谢底物,其自身的抗菌活性与信号调控能力也深刻影响肠道微生态结构。一项日本研究发现,在胆汁淤积小鼠模型中补充胆汁酸(特别是脱氧胆酸)可通过其本身强极性和亲脂性破坏细菌膜结构,显著抑制肠道细菌过度生长^[54]。除直接抗菌外,次级胆汁酸还可通过激活肠道FXR,抑制炎症因子(如IL-6)分泌,并上调抗菌肽(如再生胰岛衍生蛋白3 γ)表达,维持肠道上皮屏障完整性,防止细菌过度生长与易位进入肝脏^[55]。PBC患者因次级胆汁酸比例下

降、FXR表达降低,这一抗菌机制被严重削弱,导致肠源性细菌及内毒素持续入肝,驱动慢性肝炎与纤维化进展。动物实验证实,对胆管结扎小鼠补充胆汁酸,可逆转因胆汁酸缺乏引起的肠道细菌过度增殖与易位^[55],恢复肠道稳态。临床证据表明,对复发性艰难梭菌感染患者实施FMT,患者因次级胆汁酸库恢复而改善病情^[56]。上述发现共同强调了维持胆汁酸库完整性对调控菌群平衡及PBC精准治疗的重要性,提示重建胆汁酸代谢网络可能是改善“肠-肝轴”稳态的关键策略。

综上所述,“肠-肝轴”通过“代谢-免疫-屏障”三重机制构建了胆汁酸与肠道菌群之间的紧密互作网络。胆汁酸作为“化学信使”调控菌群的组成与功能,肠道菌群通过修饰胆汁酸优化宿主代谢效率,两者经FXR、TGR5等受体介导信号整合。在PBC病理状态下,“肠-肝轴”的平衡被打破,胆汁酸毒性效应增强与肠道菌群促炎表型协同作用,二者相互放大,形成恶性循环,共同驱动PBC疾病进展。

4 总结与展望

PBC是一种以胆汁淤积为特征的慢性自身免疫性肝病,其发病机制尚未完全明晰,现有治疗手段相对单一且疗效有限,亟需探索新型有效治疗策略。本文系统梳理了相关研究进展,发现肠道菌群失调与胆汁酸代谢紊乱在PBC的发生发展中均发挥关键作用。肠道菌群不仅通过分子模拟机制触发自身免疫反应,还因代谢产物失衡驱动慢性炎症反应,并与胆汁酸相互作用,进一步破坏机体内环境稳态。基于这一认识,未来研究应进一步阐明肠道菌群与肝脏之间的时空动态变化及分子互作机制,并以“肠-肝轴”为核心靶点,构建胆汁酸代谢重编程与肠道菌群生态修复相结合的精准干预体系,从而实现PBC治疗模式由传统的“对症控制”向“发病机制导向”的根本性转变。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 吴梦瑶负责文章的构思和论文撰写;潘佳茵、丁璐负责论文框架的构建;李劲榆负责指导撰写文章;邵文琳负责最终版本修订,对论文整体负责。

参考文献:

- [1] CHEN S, DUAN WJ, YOU H, et al. Recommendations of APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(2): 196-198. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220208-00058. 陈莎, 段维佳, 尤红, 等. 亚太肝病学会《原发性胆汁性胆管炎临床诊疗指南》推荐意见[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(2): 196-198. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220208-00058.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis (2025 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1504-1506. DOI: 10.12449/JCH250805. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性胆汁性胆管炎诊疗指南(2025年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1504-1506. DOI: 10.12449/JCH250805.
- [3] SUN DY, XIE CP, ZHAO Y, et al. The gut microbiota-bile acid axis in cholestatic liver disease[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 104. DOI: 10.1186/s10020-024-00830-x.
- [4] QIAN QW, HE W, TANG RQ, et al. Implications of gut microbiota in autoimmune liver diseases[J]. Minerva Gastroenterol, 2023, 69(1): 95-106. DOI: 10.23736/s2724-5985.21.02860-9.
- [5] LIWINSKI T, HEINEMANN M, SCHRAMM C. The intestinal and biliary microbiome in autoimmune liver disease-current evidence and concepts[J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(4): 485-507. DOI: 10.1007/s00281-022-00936-6.
- [6] CHEN S. Research of namonaphene-NAD⁺ regulates cholestasis through SIRT1/PGC-1 α /TFAM pathway[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2022. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2022.001356. 陈思. 纳米NAD⁺通过SIRT1/PGC-1 α /TFAM通路治疗胆汁淤积的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2022.001356.
- [7] BAO J, ZHANG X, YE M, et al. Exploration of novel metabolic mechanisms underlying primary biliary cholangitis using hepatic metabolomics, lipidomics, and proteomics analysis[J]. J Proteome Res, 2025, 24(2): 562-578. DOI: 10.1021/acs.jproteome.4c00708.
- [8] CHEN WH, WEI YR, XIONG AZ, et al. Comprehensive analysis of serum and fecal bile acid profiles and interaction with gut microbiota in primary biliary cholangitis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 58(1): 25-38. DOI: 10.1007/s12016-019-08731-2.
- [9] MEDINA J. Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 1997, 25(1): 12-17. DOI: 10.1053/jhep.1997.v25.pm0008985258.
- [10] CHE Y, XU WF, DING CJ, et al. Bile acids target mitofusin 2 to differentially regulate innate immunity in physiological versus cholestatic conditions[J]. Cell Rep, 2023, 42(1): 112011. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112011.
- [11] SASAKI M, MIYAKOSHI M, SATO Y, et al. Modulation of the microenvironment by senescent biliary epithelial cells may be involved in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53(2): 318-325. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.008.
- [12] GAO Y, SHEN XX, XIA SQ, et al. Bile acid composition and their impact of response to immunosuppressant or UCDA therapy in patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis[J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(5): 709-712. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.05.016. 高怡, 沈小雪, 夏素芹, 等. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性胆管炎患者血清胆汁酸成分变化及其对治疗应答的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(5): 709-712. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.05.016.
- [13] MARTINEZ-GILI L, PECHLIVANIS A, MCDONALD JAK, et al. Bacterial and metabolic phenotypes associated with inadequate response to ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2208501. DOI: 10.1080/19490976.2023.2208501.
- [14] BYUN S, KIM DH, RYERSON D, et al. Postprandial FGF19-induced phosphorylation by Src is critical for FXR function in bile acid homeostasis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2590. DOI: 10.1038/s41467-018-04697-5.
- [15] JUNG H, CHEN JJ, HU XM, et al. BRD4 inhibition and FXR activation, individually beneficial in cholestasis, are antagonistic in combination[J]. JCI Insight, 2020, 6(1): e141640. DOI: 10.1172/jci.insight.20191640.

- sight.141640.
- [16] WUNSCH E, MILKIEWICZ M, WASIK U, et al. Expression of hepatic fibroblast growth factor 19 is enhanced in primary biliary cirrhosis and correlates with severity of the disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13462. DOI: 10.1038/srep13462.
- [17] BOYER JL, TRAUNER M, MENNONE A, et al. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OST α -OST β in cholestasis in humans and rodents[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(6): G1124-G1130. DOI: 10.1152/ajpgi.00539.2005.
- [18] TAKEYAMA Y, KANEGAE K, INOMATA S, et al. Sustained upregulation of sodium taurocholate cotransporting polypeptide and bile salt export pump and downregulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in the liver of patients with end-stage primary biliary cirrhosis[J]. *Med Mol Morphol*, 2010, 43(3): 134-138. DOI: 10.1007/s00795-009-0480-9.
- [19] BIDAULT-JOURDAINNE V, MERLEN G, GLÉNISSON M, et al. TGR5 controls bile acid composition and gallbladder function to protect the liver from bile acid overload[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(2): 100214. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100214.
- [20] HUANG D, ZHAO YY, WANG RM, et al. Natural product-based screening led to the discovery of a novel PXR agonist with anti-cholestasis activity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(8): 2139-2146. DOI: 10.1038/s41401-021-00793-3.
- [21] van DIJK R, KREMER AE, SMIT W, et al. Characterization and treatment of persistent hepatocellular secretory failure[J]. *Liver Int*, 2015, 35(4): 1478-1488. DOI: 10.1111/liv.12603.
- [22] KOWDLEY KV, BOWLUS CL, LEVY C, et al. Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(9): 795-805. DOI: 10.1056/NEJMoa2306185.
- [23] HIRSCHFELD GM, BOWLUS CL, MAYO MJ, et al. A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(9): 783-794. DOI: 10.1056/NEJMoa2312100.
- [24] KEMPINSKA-PODGORODECKA A, MILKIEWICZ M, WASIK U, et al. Decreased expression of vitamin D receptor affects an immune response in primary biliary cholangitis via the VDR-miRNA155-SOCS1 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 289. DOI: 10.3390/ijms18020289.
- [25] SONG LT, HOU YS, XU D, et al. Hepatic FXR-FGF4 is required for bile acid homeostasis via an FGFR4-LRH-1 signal node under cholestatic stress[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(1): 104-120. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.09.008.
- [26] KHO ZY, LAL SK. The human gut microbiome - a potential controller of wellness and disease[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835.
- [27] JIANG HY, YU Y, HU XX, et al. The fecal microbiota of patients with primary biliary cholangitis (PBC) causes PBC-like liver lesions in mice and exacerbates liver damage in a mouse model of PBC[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2383353. DOI: 10.1080/19490976.2024.2383353.
- [28] LV LX, FANG DQ, SHI D, et al. Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(7): 2272-2286. DOI: 10.1111/1462-2920.13401.
- [29] MA HD, ZHAO ZB, MA WT, et al. Gut microbiota translocation promotes autoimmune cholangitis[J]. *J Autoimmun*, 2018, 95: 47-57. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.09.010.
- [30] TANG RQ, WEI YR, LI YM, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy [J]. *Gut*, 2018, 67(3): 534-541. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332.
- [31] KITAHATA S, YAMAMOTO Y, YOSHIDA O, et al. Ileal mucosa-associated microbiota overgrowth associated with pathogenesis of primary biliary cholangitis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19705. DOI: 10.1038/s41598-021-99314-9.
- [32] LUO X, YOU X. Genetic predisposition of the gastrointestinal microbiome and primary biliary cholangitis: A bi-directional, two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1225742. DOI: 10.3389/fendo.2023.1225742.
- [33] ZHOU ZJ, LI WX, WU YL, et al. Bidirectional Mendelian randomization links gut microbiota to primary biliary cholangitis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28301. DOI: 10.1038/s41598-024-79227-z.
- [34] CAI J, SUN LL, GONZALEZ FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3): 289-300. DOI: 10.1016/j.chom.2022.02.004.
- [35] SANO T, HUANG W, HALL JA, et al. An IL-23R/IL-22 circuit regulates epithelial serum amyloid A to promote local effector Th17 responses[J]. *Cell*, 2015, 163(2): 381-393. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.061.
- [36] HARADA K, SHIMODA S, SATO Y, et al. Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 157(2): 261-270. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.03947.x.
- [37] LIU M, JI YL, HU YJ, et al. *Lactococcus garvieae* aggravates cholestatic liver disease by increasing intestinal permeability and enhancing bile acid reabsorption[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(10): 101014. DOI: 10.3748/wjg.v31.i10.101014.
- [38] LEMOINNE S, SABINO J, SOKOL H. Gut microbiota in PSC: From association to possible causality. Commentary to "Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis" by Nakamoto et al. *Nature Microbiology*, January 2019[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(2): 123-125. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.06.005.
- [39] GULAMHUSEIN AF, HIRSCHFELD GM. Primary biliary cholangitis: Pathogenesis and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(2): 93-110. DOI: 10.1038/s41575-019-0226-7.
- [40] ZHAO JM, ZHAO SX, ZHOU GD, et al. Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(4): 485-494. DOI: 10.3109/00365521.2010.539624.
- [41] WANG AP, MIGITA K, ITO M, et al. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis[J]. *J Autoimmun*, 2005, 25(1): 85-91. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.05.003.
- [42] MAO TK, LIAN ZX, SELMI C, et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2005, 42(4): 802-808. DOI: 10.1002/hep.20859.
- [43] LIU ZY, ZHANG JN, YANG XL, et al. High-throughput sequencing reveals the characteristics of T cell receptor profiles in patients with primary biliary cholangitis[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2024, 16(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.007. 刘珍玉, 张俊宁, 杨雪丽, 等. 高通量测序揭示原发性胆汁性胆管炎患者的T细胞受体图谱特征[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024, 16(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.007.
- [44] YANG Y, CHOI J, CHEN Y, et al. *E. coli* and the etiology of human PBC: Antimitochondrial antibodies and spreading determinants[J]. *Hepatology*, 2022, 75(2): 266-279. DOI: 10.1002/hep.32172.
- [45] TANAKA A, LEUNG PSC, GERSHWIN ME. Pathogen infections and primary biliary cholangitis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(1): 25-34. DOI: 10.1111/cei.13198.
- [46] TAKAHASHI D, HOSHINA N, KABUMOTO Y, et al. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells[J]. *EBioMedicine*, 2020, 58: 102913. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102913.
- [47] WANG R, LI B, HUANG BY, et al. Gut microbiota-derived butyrate induces epigenetic and metabolic reprogramming in myeloid-derived suppressor cells to alleviate primary biliary cholangitis[J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(4): 733-749. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.05.014.
- [48] ZHANG L, YANG L, CHU HK. Targeting gut microbiota for the treatment of primary biliary cholangitis: From bench to bedside[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(4): 958-966. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00408.

- [49] LIU QY, HUANG BY, ZHOU YJ, et al. Gut microbiome pattern impacts treatment response in primary biliary cholangitis[J]. Med, 2025, 6(1): 100504. DOI: 10.1016/j.medj.2024.08.003.
- [50] 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.
- [51] LI B, ZHANG J, CHEN Y, et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary cholangitis[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1946366. DOI: 10.1080/19490976.2021.1946366.
- [52] LI DP, WAN MJ, XUE LF, et al. Zinc promotes microbial p-coumaric acid production that protects against cholestatic liver injury[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(12): 2195-2211. DOI: 10.1016/j.chom.2024.11.002.
- [53] REICHARDT F, LUCAS LN, OKYERE L, et al. Portal bile acid composition and microbiota along the murine intestinal tract exhibit sex differences in physiology[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2540483. DOI: 10.1080/19490976.2025.2540483.
- [54] WATANABE M, FUKIYA S, YOKOTA A. Comprehensive evaluation of the bactericidal activities of free bile acids in the large intestine of humans and rodents[J]. J Lipid Res, 2017, 58(6): 1143-1152. DOI: 10.1194/jlr.M075143.
- [55] WAHLSTRÖM A, SAYIN SI, MARSHALL HU, et al. Intestinal cross-talk 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.
- [56] WEINGARDEN AR, CHEN C, BOBR A, et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(4): G310-G319. DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2013.

收稿日期: 2025-06-21; 录用日期: 2025-10-27

本文编辑: 葛俊

引证本文: WU MY, PAN JY, DING R, et al. Roles and mechanism of bile acids and gut microbiota in primary biliary cholangitis[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 957-964.

吴梦瑶, 潘佳茵, 丁榕, 等. 胆汁酸与肠道菌群在原发性胆汁性胆管炎发生发展中的作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 957-964.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Lancet Gastroenterology & Hepatology | 西洛非索治疗非肝硬化原发性硬化性胆管炎: 一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验

目前尚无任何药物治疗能够改变原发性硬化性胆管炎(PSC)的自然病程。奥地利维也纳医科大学的Trauner等对法尼酯X受体激动剂西洛非索在非肝硬化PSC患者中的疗效与安全性进行了评估。

研究纳入18~75岁的非肝硬化大胆管PSC患者,其肝纤维化程度为路德维希分级(Ludwig分级)F0~F3期。研究通过交互式网络应答系统按2:1的比例将患者随机分组,试验组每日口服1次西洛非索100 mg,安慰剂组服用外观一致的安慰剂,疗程均为96周。按照熊去氧胆酸的使用情况(是或否)和是否存在桥接纤维化(F3 vs F0~F2)进行随机分组,每组6例。研究对象、直接参与研究实施的工作人员以及终点评估者均对治疗分组设盲。研究主要终点为治疗96周时,出现肝纤维化组织学进展(Ludwig分级升高≥1期)的患者比例。在研究终止后,对主要终点分析集进行了修正,将所有具备基线和96周肝脏活组织检查数据的受试者纳入安全性分析集(即所有至少接受过1剂研究药物的参与者)。

2019年6月13日—2021年7月22日共419例受试者被随机分组,416例纳入完整分析集和安全性分析集(西洛非索组277例;安慰剂组139例);其中男257例(62%),女159例(38%)。该研究于2022年9月26日提前结束,因为在160例患者随访96周后进行的计划中期无效性分析显示,西洛非索与安慰剂之间存在显著差异的概率为6%~8%(无效性界值≤10%)。主要终点最终分析中,西洛非索组133例、安慰剂组64例患者具有可用肝脏活组织检查结果。96周时,西洛非索组41例(31%)、安慰剂组21例(33%)出现肝纤维化进展($P=0.42$)。最常见的不良事件为瘙痒(西洛非索组49%,安慰剂组36%);其中3级及以上瘙痒发生率:西洛非索组4%,安慰剂组1%)、新型冠状病毒感染(西洛非索组23%,安慰剂组19%)和上腹痛(西洛非索组14%,安慰剂组14%)。两组严重不良事件发生率相近(西洛非索组19%,安慰剂组19%),未出现与治疗相关的死亡病例。

与安慰剂相比,西洛非索并未明显降低非肝硬化PSC患者的肝纤维化进展率;接受西洛非索治疗的患者中,出现瘙痒的比例高于接受安慰剂治疗的患者。该研究为西洛非索及同类药物提供了具有参考价值的安全性数据。

摘译自 TRAUNER M, LEVY C, TANAKA A, et al. Cilofexor in non-cirrhotic primary sclerosing cholangitis (PRIMIS): A randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2026, 11(1): 46-58. DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00208-0.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 华瑞 郝欣蕾 报道)