·综述·

DOI：10.12449/JCH250833

肠道屏障功能障碍在肝肾综合征-急性肾损伤发病中的串扰机制

孙　文[1,2]，陈　晓[1,2]，张　鑫[1,2]，于博睿[1,2]，杨　波[1,2]，邢海涛[1,2]

1 天津中医药大学第一附属医院肾病科，天津 300193

2 国家中医针灸临床医学研究中心，天津 300193

通信作者：邢海涛，haitxing@126.com（ORCID：0009-0004-0382-7553）

摘要：2015年国际腹水俱乐部就肝肾综合征的进展提出了肝肾综合征-急性肾损伤的新定义，目前其确切发病机制仍在探索中。肠道屏障在肝肾连接中发挥重要桥梁作用，肠道菌群紊乱，细菌易位发生，内毒素入血，通过释放促炎细胞因子、激活免疫相关细胞对肾脏造成损害，胆汁酸进入循环系统也直接或间接导致肝肾综合征-急性肾损伤的发生与进展。本文以肠道屏障为切入点对肝肾综合征-急性肾损伤的串扰机制进行综述，进一步阐明肝-肠-肾轴在其发病中的关键作用，以期提供新的治疗思路。

关键词：肠道屏障；肝硬化；肝肾综合征；急性肾损伤；细菌易位

基金项目：国家自然科学基金（81973799）；天津市教委科研计划（2023KJ154）

The crosstalk mechanism of intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of hepatorenal syndrome-acute kidney injury

SUN Wen[1,2], *CHEN Xiao*[1,2], *ZHANG Xin*[1,2], *YU Borui*[1,2], *YANG Bo*[1,2], *XING Haitao*[1,2]

1. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

Corresponding author: XING Haitao, haitxing@126.com (ORCID: 0009-0004-0382-7553)

Abstract: In 2015, the International Ascites Club proposed a new definition of hepatorenal syndrome-acute kidney injury based on the progression of hepatorenal syndrome, and studies are still being conducted to explore the exact pathogenesis of hepatorenal syndrome-acute kidney injury. Intestinal barrier plays an important bridging role in liver-kidney connection, and intestinal flora disturbance, bacterial translocation, and endotoxins entering the blood cause damage to the kidneys by releasing proinflammatory cytokines and activating immune-related cells. The entrance of bile acid into the circulation system also directly or indirectly lead to the development and progression of hepatorenal syndrome-acute kidney injury. This article reviews the crosstalk mechanism of hepatorenal syndrome-acute kidney injury from the perspective of the intestinal barrier and further clarifies the key role of the liver-gut-kidney axis in the pathogenesis of this disease, in order to provide new treatment ideas.

Key words: Intestinal Barrier; Liver Cirrhosis; Hepatorenal Syndrome; Acute Kidney Injury; Bacterial Translocation

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81973799); Tianjin Municipal Education Commission Scientific Research Project (2023KJ154)

肝硬化是全球第11大常见死因，每年约导致200万人死亡[1]，在肝硬化失代偿期，患者可并发肝肾综合征（hepatorenal syndrome，HRS）。研究表明，合并HRS的肝硬化患者的病死率较未合并HRS者升高约4倍[2]。HRS分为肝肾综合征-急性肾损伤（hepatorenal syndrome-acute kidney injury，HRS-AKI）和肝肾综合征-非急性肾损伤[3]，

其中1年内HRS-AKI的总病死率约39%[2]，预后不良风险更大。HRS-AKI病因有多种，如门静脉高压、张力性腹水、免疫功能异常、肠道屏障功能障碍等[4]，其中肠道屏障功能障碍是近年的研究热点。针对肠道相关靶点的治疗方案仍在探索阶段，基于肝-肠-肾轴阐明HRS-AKI的发病机制对未来研究具有重要意义。

1 肠道屏障的功能

肠道屏障由微生物屏障、机械屏障、化学屏障和免疫屏障四部分构成：肠道微生物群构成微生物屏障，对肠道稳态和平衡有重要意义[5]；机械屏障由黏膜上皮、固有层和黏膜肌层构成，肠上皮细胞之间的紧密连接构成机械屏障的核心[6]；化学屏障主要指肠道杯状细胞分泌的黏液及肝脏产生的胆汁酸，能阻止有害物质直接接触肠腔表面并产生有效抗菌作用[7]；免疫屏障抵御病原微生物入侵，其损害可导致肠道出现克罗恩病、溃疡性结肠炎等[8]。肠道屏障功能障碍在炎症性肠病、肝硬化、急性肾损伤、慢性肾病等多种疾病发生、发展中发挥重要作用[9]。

2 肠道屏障在HRS串扰AKI中的作用机制

2.1 *微生物屏障功能障碍* 微生物屏障是由肠道菌群组成的微生态系统，正常肠道菌群具有高度的生物多样性和丰度。在健康生物环境中，肠道菌群对肝损伤的发生发展具有重要保护作用，并能减轻肝损伤程度，进而延缓肝纤维化进展，如饮食导向的非酒精性脂肪性肝硬化动物模型研究证实：肠道菌群的正常化可以直接逆转门静脉高压[10]。

在肝损伤早期，厚壁菌门与拟杆菌门的比例已显著下降[11]，这两类菌群产生的短链脂肪酸是肠上皮细胞的主要营养来源，通过促进细胞增殖、增强免疫屏障等机制对人体发挥重要的保护作用；当肝损伤进展至肝硬化阶段，肠道菌群多样性和丰度显著降低，Maslennikov等[12]研究证实肝硬化患者中梭杆菌、变形菌和链球菌富集，拟杆菌门和毛螺杆菌门减少；Qin等[13]团队发现拟杆菌门和厚壁菌门减少，但变形菌门和梭杆菌门增加。AKI的发生与肠道菌群的变化有密切关联，一项肾缺血/再灌输损伤（ischemia-reperfusion injury，IRI）小鼠模型诱导肠道菌群失调的研究发现，AKI小鼠肠杆菌科细菌增加，同时乳杆菌属、瘤胃球菌属减少，粪便中短链脂肪酸水平显著降低。与对照组相比，移植了IRI小鼠菌群的无菌小鼠出现更严重的缺血后肾损伤[14]；Efremova等[15]在检测中发现肠杆菌科增加与TNF-α、IL-6、IL-1β水平呈正相关；以上提示肠道微生物失调会直接导致AKI，这可能与肠致病性杆菌科产生过量脂多糖（LPS）相关。AKI对肠道菌群产生影响，肠道菌群失调则能反向作用于肾脏并促使肾功能进一步恶化；在建模前对IRI小鼠使用非吸收性抗生素清除肠道菌群后，可显著减轻肾损伤，表明肠道微生物群落的改变是AKI发生与进展的重要因素[14]。

综上，肝硬化进程中所出现的菌群变化实际与AKI所致的菌群变化有较大类似性，均出现拟杆菌门、厚壁菌门等的减少及肠杆菌科的增加，短链脂肪酸产生显著减少。微生物菌群种类明显改变、有益菌群减少等导致肝硬化进展，其炎症导向性变化使得辅助性T淋巴细胞（Th）17、Th1增加，并通过抑制调节性T淋巴细胞和M2极化巨噬细胞使肠道炎症加重[14]，进而推动肾损伤恶化。因此对肠道菌群的提前干预将有益于打破肝、肠、肾间的恶性循环，减缓HRS-AKI的发生与进展。

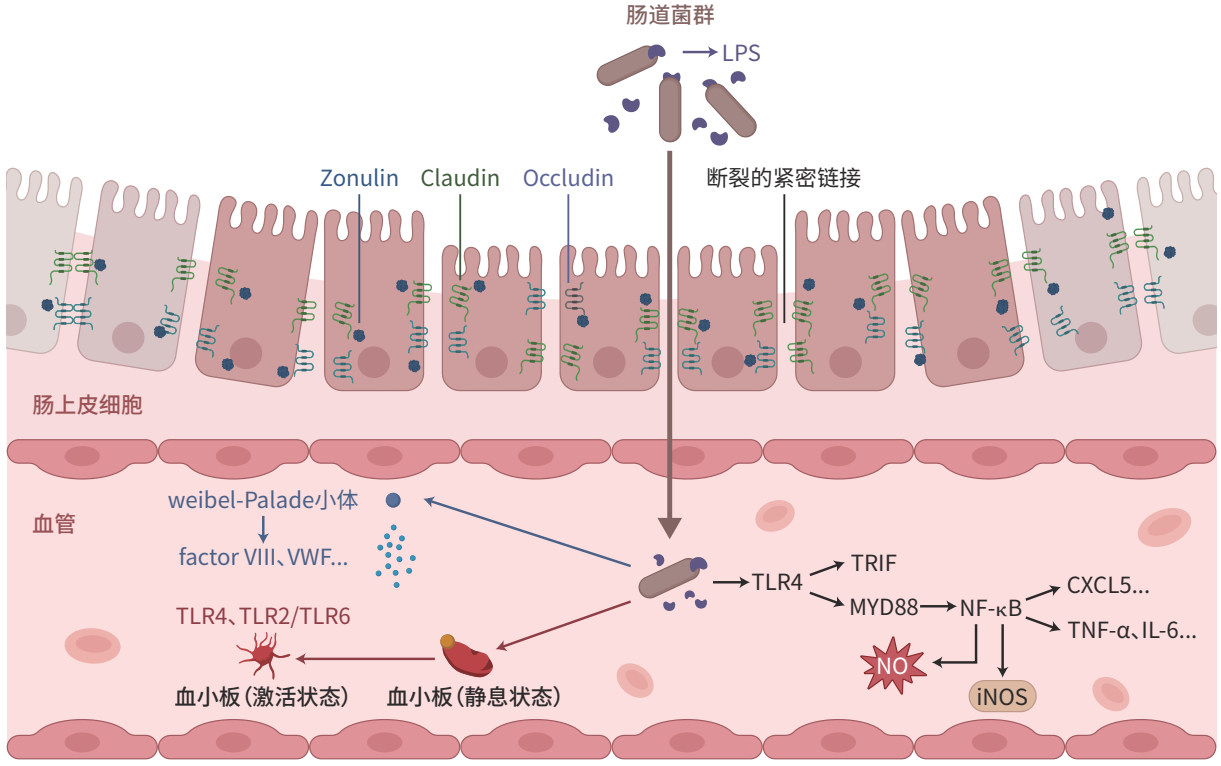
2.2 *机械屏障功能障碍* Iebba等[16]对肝硬化患者的门静脉血液成分进行检测，存在与结肠黏膜活检组织构成相似的肠杆菌科等细菌，提示肝硬化背景下机械屏障受损、细菌易位持续发生。肝硬化发生时出现肠上皮细胞间距增大、微绒毛缩短并变宽、固有层水肿、纤维肌增加等结构变化[17]，其中肠上皮细胞层构成机械屏障的核心，以复杂的蛋白质网络为基础通过机械方式连接，对肠管内毒素、有害抗原和肠道菌群形成有效防御[18]。连蛋白（Zonulin）在肠道和肝脏合成，能可逆调节紧密连接结构相关蛋白的表达：生理状态下，Zonulin释放诱导紧密连接打开，黏液等分泌进入肠腔以发挥免疫作用；病理条件下，Zonulin通过蛋白酶激活受体2激活表皮生长因子导致紧密连接分解，使细菌、内毒素进入血液[19]。Zonulin的释放受到LPS的调节，Xiang等[20]研究显示，LPS处理过的人结肠癌细胞系Zonulin水平明显升高。肾病综合征患者血浆中Zonulin水平高于健康对照组[21]，蛋白酶激活受体2在肾小球足细胞中表达，并参与活化蛋白C对足细胞的保护作用[22]，因此推测Zonulin和蛋白酶激活受体2相互作用导致的足细胞功能破坏与AKI发病相关，对Zonulin的调节可能成为HRS-AKI治疗的潜在靶点。肝硬化时释放的促炎细胞因子可直接引起紧密连接断裂，IFN-γ和TNF-α等通过肌球蛋白轻链激酶介导肌球蛋白轻链磷酸化，诱导闭合蛋白、紧密连接蛋白-1、紧密连接蛋白-4的重组，破坏紧密连接，进一步增加肠道通透性[23]。细菌易位不仅受限于肠上皮屏障，也受到

“第二屏障”肠血管屏障的制约。肠血管屏障在质膜囊泡相关蛋白-1的影响下，依赖Wnt/β-连环蛋白信号通路控制抗原向门静脉循环转运，限制细菌易位发生，但某些肠道病原体可导致该通路失调进而引起肠血管屏障结构改变，在肠血管屏障层面出现细菌易位[24]。肝硬化发生时肝脏清除能力有限，门静脉压力显著改变肠道黏膜功能，无法清除的大量病原微生物在诱导肝细胞凋零和坏死、推动肝硬化快速进展的同时，通过肠系膜和门静脉循环逃逸进入血液[25]。

细菌、内毒素易位入血后激活肾小管上的Toll样受体4（TLR4），通过髓样分化因子88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）或β干扰素TIR结构域衔接蛋白（TIR domain-containing adaptor protein inducing interferon β，TRIF）通路释放IL-1α、IL-6、IL-8和TNF-α等促炎因子，形成广泛炎症反应，引发内毒素血症，并通过Fas和caspase介导途径直接引起肾小管细胞凋亡[26]。Lin等[27]使用LPS和人重组LPS结合蛋白预处理过的人结肠癌细胞系可以造成人肾小管上皮细胞（HK-2）的广泛凋亡和坏死，证实紧密连接断裂后因LPS入血引起的一系列反应对肾小管细胞造成不可逆损害，该研究还发现HK-2细胞在预处理后的人结肠癌细胞系培养基中孵育24 h出现细胞迁移和上皮-间质转化。Yang等[14]对IRI大鼠模型的研究进一步证实肠道通透性会随着肠道炎症进展、内毒素水平升高而增加，并与肾脏存在相互恶化的双向关系。

细菌易位还通过作用于血管推动AKI的发生、发展。LPS通过激活血小板，促进其聚集，并刺激内皮细胞释放人凝血因子Ⅷ（factor Ⅷ），从而增强肾脏微循环的高凝状态，促进微血栓形成[28]；炎症因子和内毒素上调诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）表达，推动NO生成和活性提高，引起侧支循环增加，有效循环血量减少及肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）活跃，导致肾脏血管收缩、灌注不足，促使肾小管出现急性损伤和坏死[29]。而肾脏缺血再灌注状态能反向促进全身性炎症发展，进一步推动肠道内毒素易位[30]，最终形成恶性循环（图1）。

2.3 *化学屏障功能障碍* 化学屏障由肠黏液、胆汁酸等共同发挥作用。肠黏液由小肠杯状细胞分泌产生，主要成分为黏蛋白并富含分泌型免疫球蛋白A，能阻止有害物质和细菌接触肠细胞表面、减少炎症发生[31]；潘氏细胞分泌α-防御素、溶菌酶、磷脂酶A2等抗菌物质，在小



注：Claudin，紧密连接蛋白；Occludin，闭合蛋白；Weibel-Palade小体，怀布尔-帕拉德小体；VWF，血管性血友病因子；NF-κB，核因子κB；CXCL5，C-X-C基序趋化因子5。

图1 肝硬化中的病理性细菌易位

Figure 1 Pathologic bacterial translocation in cirrhosis

肠黏膜防御功能中起到重要作用[32]；肝硬化失代偿阶段，潘氏细胞和杯状细胞中的FcGBP（Fcγ结合蛋白）和SPDEF（含SAM尖端结构域E26转化特异性因子）的表达降低[33]，两个因子均参与杯状细胞和潘氏细胞的分化，其降低直接影响细菌的正常生长和肠道通透性的维持；黏蛋白2在LPS、脂磷壁酸（lipoteichoic acid，LTA）等刺激后短暂过剩表达，黏液层在增厚后最终趋薄，导致防御能力下降[34]；硫酸化可以稳定肠道黏液、防止降解，增强对细菌和其他酶物质的抵抗力而增强屏障功能，肠道中硫的供体主要是3′-磷酸腺苷5′-磷酸硫酸合酶2（3′-phosphoadenosine 5′-phosphosulfate synthase 2，PAPSS2），肝硬化失代偿期的持续炎症状态会抑制PAPSS2的表达[33]，肠黏液层破坏促使肠道炎症进一步升级，加重细菌易位和全身炎症进展，促使HRS-AKI恶化。

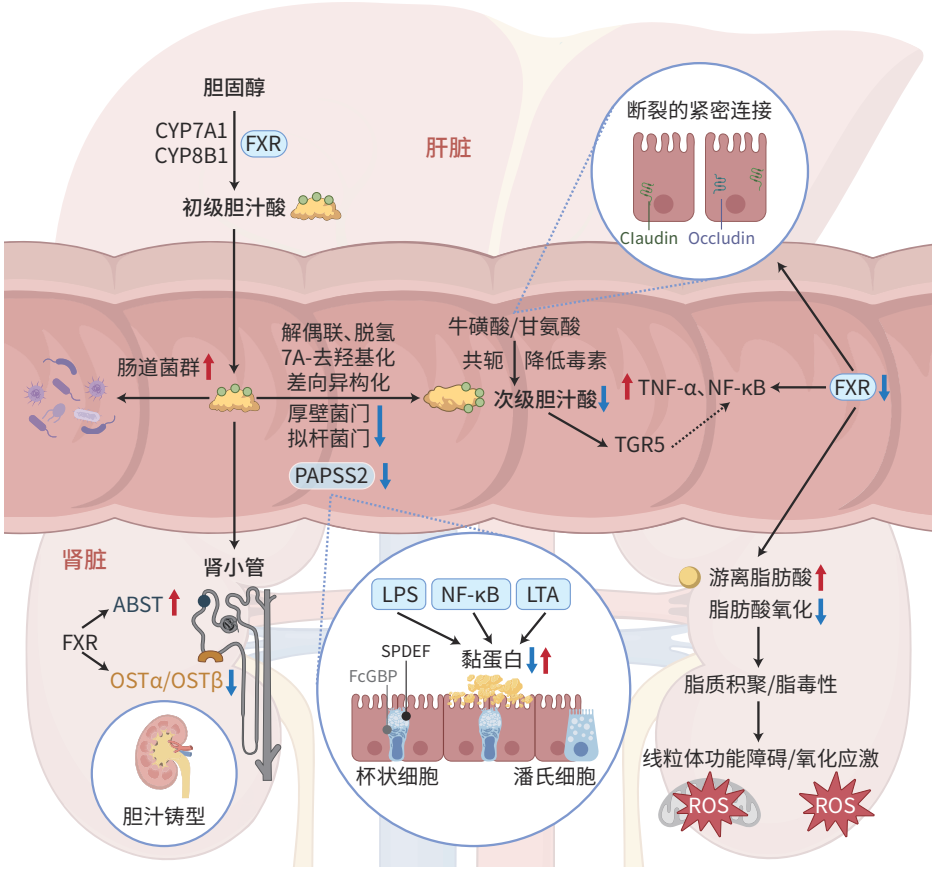
胆汁酸在调节肠道菌群、肠道通透性、维持肝脏生理功能中发挥直接作用[35]。初级胆汁酸在回肠远端和结肠被特定的细菌种类（如厚壁菌门、拟杆菌门等）通过去偶联、7α-去羟基化等转化为次级胆汁酸[36]，与牛磺酸、甘氨酸等结合后亲水性增加，降低胆汁酸的毒性[35]。肝硬化失代偿期特别是进入HRS后，初级胆汁酸的形成和排泄明显减少，难以发挥其调节肠道菌群数量与种类的作用，导致相关肠道菌群发生负选择，引起细菌过度生长，影响肠道微环境、黏膜屏障完整性以及抗菌肽和凝集素的合成[28]。由于拟杆菌门、厚壁菌门等肠道菌群不断减少，次级胆汁酸转化受限，无法激活Takeda G蛋白偶联受体5在单核细胞、巨噬细胞、Kupffer细胞中的表达，发挥抑制TNF-α和NF-κB的活性、减少肠道炎症的作用[37]；不断增加的疏水性胆汁酸作为炎症刺激体可直接刺激促炎介质产生，对肝细胞产生损害的同时，促使肠道炎症发生[38]，导致细菌易位频发；发生肝硬化时肠道胆汁酸水平降低，相对血清胆汁酸水平升高，过量的血清胆汁酸经循环系统到达肾脏，顶端钠依赖型胆汁酸转运体促使肾小管重吸收增加，胆汁酸在肾脏中持续淤积导致胆汁铸型形成，并促进细胞释放活性氧引起线粒体过氧化和磷酸化，导致肾小管间质炎症、诱导炎性小体形成[39]，从而引发炎症级联反应推动AKI进展，实验研究表明，去甲熊去氧胆酸干预可降低经肾脏排泄的胆汁酸毒性，进而减少其对炎症反应的诱导[40]，降低AKI发生率。

胆汁酸的合成与代谢受法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）的多重调节，肠道中FXR的激活能刺激成纤维细胞生长因子-15/19的释放，通过细胞外信号调节激酶信号通路抑制肝脏中的胆汁酸生成[41]；FXR也能通过抑制NF-κB缓解肝脏炎症[42]。值得注意的是，FXR在肾脏中也高表达[43]。Xu等[44]团队发现IRI发生后24 h内FXR水平升高，提示过量胆汁酸激活肾小管上的FXR，通过抑制B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子凋亡通路的磷酸化引起肾小管上皮细胞凋亡；Kim等[45]观察到IRI发生后48 h，小鼠FXR表达显著降低，自噬相关蛋白3、7等表达显著上升，对$FXR^{-/-}$（FXR基因敲除）小鼠进行实验显示，HK-2细胞凋亡和自噬水平明显增加，证明FXR在肾脏自噬中起关键作用。肝硬化时脂质代谢出现进行性损害，游离脂肪酸增加[46]，肾实质中过量脂肪沉积可能提高肾脏静水压并激活RAAS系统导致肾脏灌注不足，催生过度的氧化应激反应直接引起肾脏细胞的凋亡[43]，FXR的激活能促进脂肪酸氧化以供能肾小管细胞，减少脂肪积累[47]，并通过降低磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶α、核转录因子红系2相关因子2和血红素加氧酶1水平抑制氧化应激反应，减少活性氧（ROS）产生[48]。FXR激活还能降低NF-κB诱导的大鼠肾细胞趋化因子的表达，降低IL-1β、IL-6和TNF-α的水平，减少肾脏炎症反应，缓解纤维化进程[49]。肝硬化时肠黏液和胆汁酸的病理变化见图2。

最近的临床试验证实，FXR受体激动剂Vonafexor不仅能减少非酒精性脂肪性肝炎患者的肝纤维化，达到减缓肝硬化进程、促进肝再生的作用，也能明显改善肾功能[50]。另一种用于改善肝硬化的FXR受体激动剂奥贝胆酸可以增强回肠中肠道抗菌肽、连接蛋白ZO-1和闭合蛋白的转录，减少活化炎性单核细胞的扩增，进一步改善肠上皮完整性和恢复肠道通透性[51]。FXR对肝肾的治疗作用受到广泛关注，然而其在内皮细胞中的表达促进血管舒张[52]，对FXR受体激动剂是否会加剧肝硬化患者的血流动力学失调、微循环功能障碍仍暂无定论；FXR受体在AKI后呈现动态变化，初期激活加剧肾小管损伤而后期则推动细胞修复，对FXR受体激动剂的治疗时间节点仍需进一步研究。

2.4 *免疫屏障功能障碍* 肠道是免疫系统与微生物、致病微生物相互作用的主要场所。在体内外相关动物研究中，肠道免疫屏障出现功能障碍被认为是许多免疫性和炎症性疾病发生与恶化的关键因素，不仅会促进局部及全身性炎症疾病进展，与HRS-AKI也密切相关[53]。

肝脏通过合成免疫反应必需的可溶性分子来调节肠道免疫屏障，通过自身双重血液供应防御血源性病原体、减少来自肠道的微生物和抗原在全身传播。发生肝硬化后肠道免疫系统紊乱，肠道巨噬细胞M1极化，表达iNOS

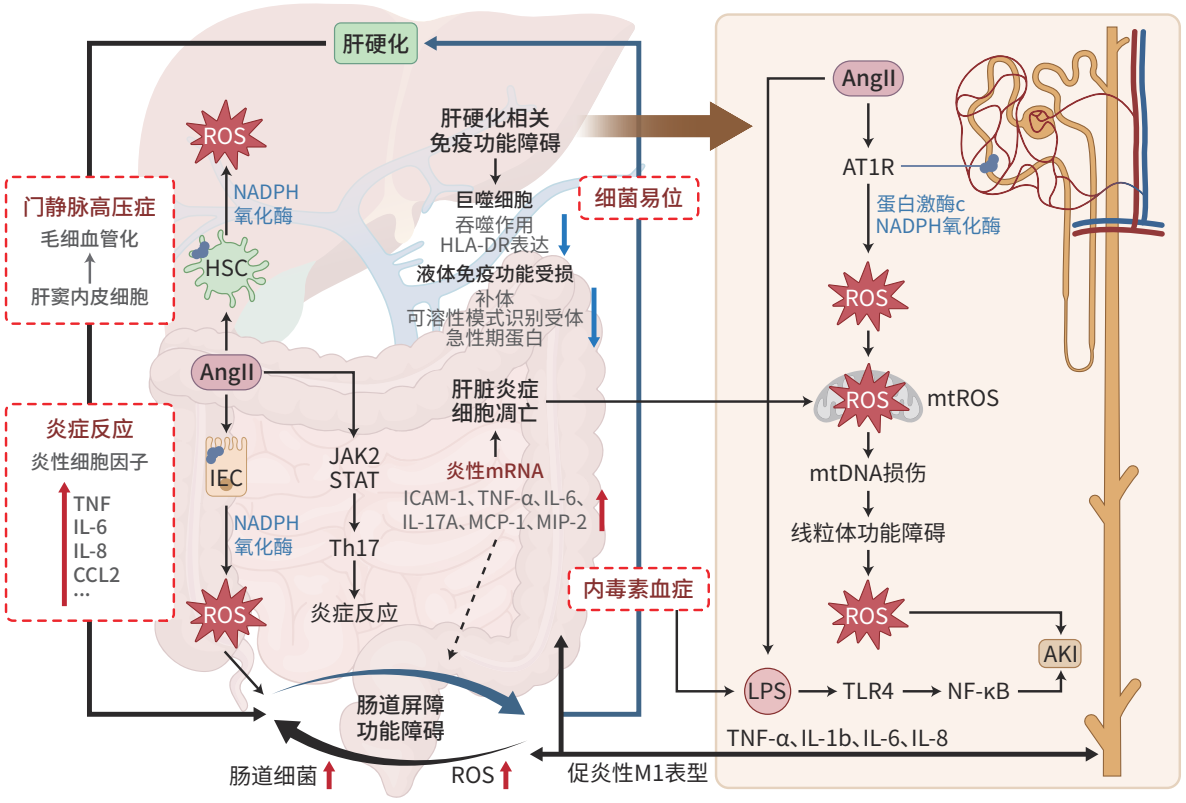


注：CYP7A1，胆固醇7-羟化酶；CYP8B1，细胞色素P450家族8亚家族B成员1；TGR5，胆汁酸G蛋白偶联受体5；ASBT，顶端膜钠依赖性胆汁酸转运蛋白；OSTα/β，有机溶质转运蛋白α/β。

图2　肝硬化下肠黏液和胆汁酸的病理变化

Figure 2　Pathological changes in intestinal mucus and bile acids in cirrhosis

并分泌NO和IL-6等促进Th1和Th17介导的免疫应答过程，破坏肠道上皮细胞及肠道屏障[54]；上皮内淋巴细胞和固有层淋巴细胞的炎症免疫失调，淋巴细胞活化，IFN-γ和IL-17等产生增加[55]；潘氏细胞、中性粒细胞的抗菌功能受损导致防御素、分泌型免疫球蛋白A等的合成和释放减少[54]，大量微生物和病原体经肠系膜淋巴和门静脉循环进入肝脏和全身循环。肝脏对来自肠道的病原体和微生物衍生分子产生免疫耐受性同时提供免疫监视，肝硬化时对抗原识别的耐受性受损，促炎反应明显，引起肝脏巨噬细胞活化并分泌大量TNF-α、NO、IL-1β、IL-6和IL-8等[56]，这些促炎细胞因子通过TGF-β1、血小板源性生长因子通路与肠道来源的LPS（通过TLR4/NF-κB通路）协同作用，触发“细胞因子风暴”，进而加剧肝纤维化和严重炎症反应[56]。受损肝细胞通过损伤相关分子模式不断释放LPS经体循环到达肾脏，识别肾脏足细胞、肾小管细胞上的TLR-4受体，通过激活细胞内MyD88引起TNF-α、IL-6等促炎细胞因子水平升高，对肾脏产生明显损伤[57]；所释放的线粒体DNA影响NLRC5/TAP1（核苷酸结合寡聚化结构域样受体5/抗原加工相关转运蛋白1）信号通路促使肾细胞凋亡[58]，通过激活TLR9产生过量的肾线粒体超氧化物，引发ATP衰竭、细胞膜蛋白和磷脂降解等，进而加剧AKI的发生与进展[59]。肝硬化晚期则出现以免疫缺陷和全身炎症动态共存为特征的肝硬化相关免疫功能障碍[17]，出现免疫麻痹，一项针对失代偿期肝硬化患者肾脏病变的活检研究显示，纤维化区域存在显著的单核及多形核白细胞浸润，并伴有明显的间质炎症反应。且随着肝硬化失代偿期进展，免疫缺陷加重，全身性炎症反应显著提高了HRS-AKI的易感性及恶化率[30]。Park等[60]研究团队发现AKI后肠道IL-17A、IL-6、TNF-α等迅速产生，导致乳糜管内皮细胞凋亡、小肠上皮细胞坏死，肠道通透性显著提高，随之促炎细胞因子进入门静脉循环引起明显肝细胞空泡化、坏死，加重肝硬化，由此肝、肠、肾在肠道免疫层面相互串扰并实现恶性循环（图3）。



注：ICAM-1，细胞间黏附分子1；MCP-1，单核细胞趋化蛋白-1；MIP-2，CXC趋化因子配体2；CCL2，趋化因子2；HLA-DR，人类白细胞抗原-DR；mtROS，线粒体活性氧；HSC，肝星状细胞；IEC，小肠上皮细胞。JAK2/STAT，Janus激酶2/信号转导与转录激活子。；AngⅡ，血管紧张素Ⅱ；ATIR，血管紧张素1型受体。

图3　肝硬化后的免疫系统异常与氧化应激

Figure 3　Immune system abnormalities and oxidative stress after cirrhosis

巨噬细胞M1型极化受到氧化应激反应的影响，ROS生成增加能够刺激巨噬细胞M1型极化，并通过AngⅡ-AT1R-ROS轴导致肠上皮细胞、肾小管细胞、肝细胞的凋亡[61-63]，AngⅡ介导的氧化应激反应贯穿了肝、肠、肾三脏。有研究证实，短链脂肪酸中的醋酸盐对AKI的保护效果较好，可以降低ROS、IL-6和TNF-α的生成，缓解氧化应激和炎症状态，恢复肾小管结构[64]，并能间接改善肝硬化[65]，丙酸和丁酸可以通过下调促炎因子、干预免疫细胞募集以逆转肾脏炎症，缓解AKI进展[66]。

3　小结

随着对肠道屏障理论研究的不断深入，为进一步认识和理解HRS-AKI提供了理论依据和有力的证据基础，肠道菌群改变与机械屏障、化学屏障、免疫屏障功能障碍在串扰HRS-AKI发病中发挥重要作用，推动了肝-肠-肾轴的恶性循环，既是肝肾疾病的受害者也是积极参与者。近年一些研究已经致力于恢复和维持肝硬化患者的肠道屏障稳定同时降低对肾脏的损害[67]，力争从源头遏制HRS-AKI的发生、发展，其中FXR、肠道代谢产物短链脂肪酸等研究方向为这一复杂临床综合征的治疗提供潜在思路。肝-肠-肾轴间相互串扰、相互致病的理论可能成为HRS-AKI临床治疗的重要方向。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：孙文、邢海涛、张鑫负责设计论文框架；孙文、陈晓、张鑫负责论文参考文献收集；孙文、陈晓负责起草论文；邢海涛、于博睿负责论文修改；邢海涛、杨波负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] XU XY, DING HG, LI WG, et al. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis(abbreviated version)[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(45): 7088-7103. DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7088.

[2] LEKAKIS V, WONG F, GKOUFA A, et al. Mortality of acute kidney injury in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of over 5 million patients across different clinical settings[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 61(3): 420-432. DOI: 10.1111/apt.18426.

[3] ANGELI P, GINES P, WONG F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recom-

mendations of the International Club of Ascites[J]. Gut, 2015, 64(4): 531-537. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874.
[4] ADEBAYO D, WONG F. Pathophysiology of hepatorenal syndrome-acute kidney injury[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(10): S1-S10. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.034.
[5] DURACK J, LYNCH SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy[J]. J Exp Med, 2019, 216(1): 20-40. DOI: 10.1084/jem.20180448.
[6] PATRICIA JJ, DHAMOON AS. Physiology, Digestion[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
[7] DAMIANOS J, ABDELNAEM N, CAMILLERI M. Gut goo: Physiology, diet, and therapy of intestinal mucus and biofilms in gastrointestinal health and disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 23(2): 205-215. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.09.007.
[8] AHREND H, BUCHHOLTZ A, STOPE MB. Microbiome and mucosal immunity in the intestinal tract[J]. In Vivo, 2025, 39(1): 17-24. DOI: 10.21873/invivo.13801.
[9] KHALIL M, DI CIAULA A, MAHDI L, et al. Unraveling the role of the human gut microbiome in health and diseases[J]. Microorganisms, 2024, 12(11): 2333. DOI: 10.3390/microorganisms12112333.
[10] GARCIA-LEZANA T, RAURELL I, BRAVO M, et al. Restoration of a healthy intestinal microbiota normalizes portal hypertension in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1485-1498. DOI: 10.1002/hep.29646.
[11] FUKUIH. Role of gut dysbiosis in liver diseases: What have we learned so far?[J]. Diseases, 2019, 7(4): 58. DOI: 10.3390/diseases7040058.
[12] MASLENNIKOV R, IVASHKIN V, EFREMOVA I, et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis[J]. World J Hepatol, 2021, 13(5): 557-570. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.557.
[13] QIN N, YANG FL, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. Nature, 2014, 513(7516): 59-64. DOI: 10.1038/nature13568.
[14] YANG J, KIM CJ, GO YS, et al. Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation[J]. Kidney Int, 2020, 98(4): 932-946. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.048.
[15] EFREMOVA I, MASLENNIKOV R, KUDRYAVTSEVA A, et al. Gut microbiota and cytokine profile in cirrhosis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(8): 689-700. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00090.
[16] IEBBA V, GUERRIERI F, DI GREGORIO V, et al. Combining amplicon sequencing and metabolomics in cirrhotic patients highlights distinctive microbiota features involved in bacterial translocation, systemic inflammation and hepatic encephalopathy[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8210. DOI: 10.1038/s41598-018-26509-y.
[17] TRANAH TH, EDWARDS LA, SCHNABL B, et al. Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis[J]. Gut, 2021, 70(5): 982-994. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320786.
[18] PHILIPS CA, AUGUSTINE P. Gut barrier and microbiota in cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(2): 625-638. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.027.
[19] MOHAMMADI-KORDKHAYLI M, MOUSAVI MJ, CAMARA-LEMARROY CR, et al. Elucidating the significance of zonulin in the pathogenesis of chronic inflammatory disorders: Emphasis on intestinal barrier function and tight junction regulation[J]. Curr Med Chem, 2024. DOI: 10.2174/0109298673335863240829060545. [Online ahead of print]
[20] XIANG L, PENG LL, DU WX, et al. Protective effects of *Bifidobacterium* on intestinal barrier function in LPS-induced enterocyte barrier injury of caco-2 monolayers and in a rat NEC model[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161635. DOI: 10.1371/journal.pone.0161635.
[21] TRACHTMAN H, GIPSON DS, LEMLEY KV, et al. Plasma zonulin levels in childhood nephrotic syndrome[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 197. DOI: 10.3389/fped.2019.00197.
[22] YU J, SHEN Y, ZHOU N. Advances in the role and mechanism of zonulin pathway in kidney diseases[J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(10): 2081-2088. DOI: 10.1007/s11255-020-02756-9.
[23] ZHANG HF, LIU M, SONG FF, et al. Fermentation enhances the amelioration effect of bee pollen on Caco-2 monolayer epithelial barrier dysfunction based on NF-κB-mediated MLCK-MLC signaling pathway[J]. Food Res Int, 2024, 178: 113938. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.113938.
[24] KE ZL, HUANG YB, XU J, et al. *Escherichia coli* NF73-1 disrupts the gut-vascular barrier and aggravates high-fat diet-induced fatty liver disease via inhibiting Wnt/β-catenin signalling pathway[J]. Liver Int, 2024, 44(3): 776-790. DOI: 10.1111/liv.15823.
[25] NICOLETTI A, PONZIANI FR, BIOLATO M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(33): 4814-4834. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4814.
[26] SHAN L, LIU D, XIAO J, et al. Abnormal lncRNA CCAT1/microRNA-155/SIRT1 axis promoted inflammatory response and apoptosis of tubular epithelial cells in LPS caused acute kidney injury[J]. Mitochondrion, 2020, 53: 76-90. DOI: 10.1016/j.mito.2020.03.010.
[27] LIN YH, KUO NR, SHEN HC, et al. Prediction models combining zonulin, LPS, and LBP predict acute kidney injury and hepatorenal syndrome-acute kidney injury in cirrhotic patients[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 13048. DOI: 10.1038/s41598-023-40088-7.
[28] NIE GL, ZHANG HL, XIE DN, et al. Liver cirrhosis and complications from the perspective of dysbiosis[J]. Front Med(Lausanne), 2024, 10: 1320015. DOI: 10.3389/fmed.2023.1320015.
[29] MOLEMA G, ZIJLSTRA JG, van MEURS M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(2): 95-112. DOI: 10.1038/s41581-021-00489-1.
[30] ARROYO V, ANGELI P, MOREAU R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 670-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.048.
[31] QIAO YR, HE CE, XIA YX, et al. Intestinal mucus barrier: A potential therapeutic target for IBD[J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(2): 103717. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103717.
[32] WAHIDA A, MÜLLER M, HIERGEIST A, et al. XIAP restrains TNF-driven intestinal inflammation and dysbiosis by promoting innate immune responses of Paneth and dendritic cells[J]. Sci Immunol, 2021, 6(65): eabf7235. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf7235.
[33] JIANG XX, XU Y, FAGAN A, et al. Single nuclear RNA sequencing of terminal ileum in patients with cirrhosis demonstrates multi-faceted alterations in the intestinal barrier[J]. Cell Biosci, 2024, 14(1): 25. DOI: 10.1186/s13578-024-01209-5.
[34] HADERER M, NEUBERT P, RINNER E, et al. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: Disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases[J]. Gut, 2022, 71(3): 580-592. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321663.
[35] LIU Z, YOU C. The bile acid profile[J]. Clin Chim Acta, 2025, 565: 120004. DOI: 10.1016/j.cca.2024.120004.
[36] TILG H, ADOLPH TE, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.
[37] QI YC, DUAN GZ, WEI DB, et al. The bile acid membrane receptor TGR5 in cancer: Friend or foe?[J]. Molecules, 2022, 27(16): 5292. DOI: 10.3390/molecules27165292.
[38] ZIMNY S, KOOB D, LI JG, et al. Hydrophobic bile salts induce profibrogenic proliferation of hepatic stellate cells through PI3K p110 alpha signaling[J]. Cells, 2022, 11(15): 2344. DOI: 10.3390/cells11152344.
[39] VELEZ JCQ, THERAPONDOS G, JUNCOS LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(3): 137-155. DOI: 10.1038/s41581-019-0218-4.
[40] KRONES E, ELLER K, POLLHEIMER MJ, et al. NorUrsodeoxycholic acid ameliorates cholemic nephropathy in bile duct ligated mice[J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 110-119. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.019.
[41] 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 choles-

tatic stress[J]. Cell Metab, 2025, 37(1): 104-120. e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.09.008.
[42] LIU SP, KANG WL, MAO XR, et al. Melatonin mitigates aflatoxin B1-induced liver injury via modulation of gut microbiota/intestinal FXR/liver TLR4 signaling axis in mice[J]. J Pineal Res, 2022, 73(2): e12812. DOI: 10.1111/jpi.12812.
[43] YANG JF, PONTOGLIO M, TERZI F. Bile acids and farnesoid X receptor in renal pathophysiology[J]. Nephron, 2024, 148(9): 618-630. DOI: 10.1159/000538038.
[44] XU Y, LI DW, WU JJ, et al. Farnesoid X receptor promotes renal ischaemia-reperfusion injury by inducing tubular epithelial cell apoptosis[J]. Cell Prolif, 2021, 54(4): e13005. DOI: 10.1111/cpr.13005.
[45] KIM DH, PARK JS, CHOI HI, et al. The critical role of FXR is associated with the regulation of autophagy and apoptosis in the progression of AKI to CKD[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 320. DOI: 10.1038/s41419-021-03620-z.
[46] CHEN S, YANG CQ. Significance of lipidomics in liver fibrosis[J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(5): 484-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200316-00118.
陈帅, 杨长青. 脂质组学在肝纤维化中的意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(5): 484-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200316-00118.
[47] MITROFANOVA A, MERSCHER S, FORNONI A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(10): 629-645. DOI: 10.1038/s41581-023-00741-w.
[48] ZHANG YM, XU YW, QI Y, et al. Protective effects of dioscin against doxorubicin-induced nephrotoxicity via adjusting FXR-mediated oxidative stress and inflammation[J]. Toxicology, 2017, 378: 53-64. DOI: 10.1016/j.tox.2017.01.007.
[49] HA S, YANG YJ, WON KIM J, et al. Diminished tubule epithelial farnesoid X receptor expression exacerbates inflammation and fibrosis response in aged rat kidney[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2023, 78(1): 60-68. DOI: 10.1093/gerona/glac148.
[50] RATZIU V, HARRISON SA, LOUSTAUD-RATTI V, et al. Hepatic and renal improvements with FXR agonist vonafexor in individuals with suspected fibrotic NASH[J]. J Hepatol, 2023, 78(3): 479-492. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.023.
[51] ANDERSON KM, GAYER CP. The pathophysiology of farnesoid X receptor (FXR) in the GI tract: Inflammation, barrier function and innate immunity[J]. Cells, 2021, 10(11): 3206. DOI: 10.3390/cells10113206.
[52] SAUERBRUCH T, HENNENBERG M, TREBICKA J, et al. Bile acids, liver cirrhosis, and extrahepatic vascular dysfunction[J]. Front Physiol, 2021, 12: 718783. DOI: 10.3389/fphys.2021.718783.
[53] MACURA B, KIECKA A, SZCZEPANIK M. Intestinal permeability disturbances: Causes, diseases and therapy[J]. Clin Exp Med, 2024, 24(1): 232. DOI: 10.1007/s10238-024-01496-9.
[54] JUANOLA O, FRANCÉS R, CAPARRÓS E. Exploring the relationship between liver disease, bacterial translocation, and dysbiosis: Unveiling the gut-liver axis[J]. Visc Med, 2024, 40(1): 12-19. DOI: 10.1159/000535962.
[55] MUÑOZ L, CAPARRÓS E, ALBILLOS A, et al. The shaping of gut immunity in cirrhosis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1139554. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1139554.
[56] DĄBROWSKA A, WILCZYŃSKI B, MASTALERZ J, et al. The impact of liver failure on the immune system[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9522. DOI: 10.3390/ijms25179522.
[57] VALLÉS PG, GIL LORENZO AF, GARCIA RD, et al. Toll-like receptor 4 in acute kidney injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1415. DOI: 10.3390/ijms24021415.
[58] GE GJ, ZHU BC, ZHU XF, et al. Mitochondrial DNA (mtDNA) accelerates oxygen-glucose deprivation-induced injury of proximal tubule epithelia cell via inhibiting NLRC5[J]. Mitochondrion, 2025, 81: 101989. DOI: 10.1016/j.mito.2024.101989.
[59] YAO CC, LI ZW, SUN KK, et al. Mitochondrial dysfunction in acute kidney injury[J]. Ren Fail, 2024, 46(2): 2393262. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2393262.
[60] PARK SW, CHEN SWC, KIM M, et al. Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy[J]. Lab Invest, 2011, 91(1): 63-84. DOI: 10.1038/labinvest.2010.151.
[61] GAO ZY, JIANG YJ, WANG J, et al. Inhibition of angiotensin II type 1 receptor reduces oxidative stress damage to the intestinal barrier in severe acute pancreatitis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(8): 824-833. DOI: 10.1002/kjm2.12692.
[62] CIRILO MAS, RIBEIRO FPB, LIMA NKDS, et al. Paricalcitol prevents renal tubular injury induced by ischemia-reperfusion: Role of oxidative stress, inflammation and AT_1R[J]. Mol Cell Endocrinol, 2024, 594: 112349. DOI: 10.1016/j.mce.2024.112349.
[63] LI S, ZHAO W, ZHAO ZM, et al. Levistilide A reverses rat hepatic fibrosis by suppressing angiotensin II-induced hepatic stellate cells activation[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 2191-2198. DOI: 10.3892/mmr.2020.11326.
[64] AL-HARBI NO, NADEEM A, AHMAD SF, et al. Short chain fatty acid, acetate ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibition of NADPH oxidase signaling in T cells[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 58: 24-31. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.02.023.
[65] BALTAZAR-DÍAZ TA, GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ LA, ALDANA-LEDESMA JM, et al. *Escherichia*/*Shigella*, SCFAs, and metabolic pathways-the triad that orchestrates intestinal dysbiosis in patients with decompensated alcoholic cirrhosis from western *Mexico*[J]. Microorganisms, 2022, 10(6): 1231. DOI: 10.3390/microorganisms10061231.
[66] CORTE-IGLESIAS V, SAIZ ML, ANDRADE-LOPEZ AC, et al. Propionate and butyrate counteract renal damage and progression to chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2024, 40(1): 133-150. DOI: 10.1093/ndt/gfae118.
[67] CORMICAN S, GRIFFIN MD. Fractalkine (CX3CL1) and its receptor CX3CR1: A promising therapeutic target in chronic kidney disease?[J]. Front Immunol, 2021, 12: 664202. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664202.

收稿日期：2024-12-09；**录用日期**：2025-02-11
本文编辑：王莹

引证本文：SUN W, CHEN X, ZHANG X, et al. The crosstalk mechanism of intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of hepatorenal syndrome-acute kidney injury[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1685-1692.
孙文, 陈晓, 张鑫, 等. 肠道屏障功能障碍在肝肾综合征-急性肾损伤发病中的串扰机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1685-1692.