

肠-菌-肝轴及其在肠衰竭相关性肝损害发生发展中的作用

范圣先¹ 王剑² 李强¹ 李幼生³ 管文贤¹ 黎介寿²

¹南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科 210008; ²南京大学医学院附属金陵医院普通外科 210002; ³上海交通大学医学院附属第九人民医院普通外科 200011

通信作者:黎介寿, Email: ljsnjuedu@126.com



扫码阅读电子版

【摘要】 由于长期的肠道摄入不足,肠衰竭患者不得不依赖肠外营养(PN)来维持能量和正常的生理需求。然而PN在提供能量及营养物质的同时,也会引起肝脏损害。此外,由于肠道结构和内环境发生改变,IF患者往往伴随着肠道菌群失调及小肠细菌过度生长,过度生长的细菌代谢产生的毒性介质可诱导肠道炎症反应和胆汁酸代谢紊乱,最终导致肠黏膜屏障功能受损及肠衰竭相关性肝损害(IFALD)。自1998年Marshall首次提出肠-肝轴的概念以来,肠-肝轴紊乱在IFALD发生发展中的作用也备受关注。肠道-肝脏之间的“对话”是维持肝脏代谢和肠道内稳态平衡的关键,二者相互作用,互为因果。然而,作为一个“被遗忘的器官”,肠道菌群在IFALD发病过程中的作用并没有得到很好的体现。因此,笔者首次提出肠-菌-肝轴这样一个全新的概念,试图强调肠道菌群是肠-肝轴中的重要一环,三者之间的相互作用在IF患者肠道和肝脏损害过程中扮演着重要的角色。对肠-菌-肝轴这一概念的理解和深入研究,将对理解IFALD的发病机制和改进防治措施具有重要意义。

【关键词】 肠-菌-肝轴; 肠-肝轴; 肠衰竭相关性肝损害; 肠衰竭; 短肠综合征

基金项目:国家自然科学基金(81800452);黎介寿肠道屏障研究基金(LJS-201803B)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201009-00550

Mechanism of gut-microbiota-liver axis in the pathogenesis of intestinal failure-associated liver disease

Fan Shengxian¹, Wang Jian², Li Qiang¹, Li Yousheng³, Guan Wenxian¹, Li Jiesshou²

¹Department of General Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China;

²Department of General Surgery, Nanjing Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210002, China;

³Department of General Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Medical School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Li Jiesshou, Email: ljsnjuedu@126.com

【Abstract】 Intestinal failure (IF) is defined as the critical reduction of functional intestines below the minimum

needed to absorb nutrients and fluids, so that intravenous supplementation with parenteral nutrition (PN) is required to maintain health and / or growth. Although the benefits are evident, patients receiving PN can suffer from serious cholestasis due to lack of enteral feeding and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). One such complication that may arise is intestinal failure - associated liver disease (IFALD). Evidences from recent studies suggest that alterations in the intestinal microbiota, as well as intraluminal bile acid driven signaling, may play a critical role in both hepatic and intestinal injury. Since Marshall first proposed the concept of the gut-liver axis in 1998, the role of gut - liver axis disorders in the development of IFALD has received considerable attention. The conversation between gut and liver is the key to maintain liver metabolism and intestinal homeostasis, which influences each other and is reciprocal causation. However, as a “forgotten organ”, intestinal microbiota on the pathogenesis of IFALD has not been well reflected. As such, we propose, for the first time, the concept of gut - microbiota - liver axis to emphasize the importance of intestinal microbiota in the interaction of gut-liver axis. Analysis and research on gut-microbiota-liver axis will be of great significance for understanding the pathogenesis of IFALD and improving the prevention and treatment measures.

【Key words】 Gut-microbiota-liver axis; Gut-liver axis; Intestinal failure - associated liver disease; Intestinal failure; Short bowel syndrome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800452); LI JIESHOU Medical Foundation for Intestinal Barrier (LJS-201803B)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201009-00550

肠衰竭(intestinal failure)一词最早出现在20世纪50年代,但当时尚无完整而确切的定义。随着对肠衰竭认识的不断深入,其内涵也在不断丰富。1981年, Fleming 和 Remington首次将肠衰竭定义为“功能性肠道减少,不能满足食物的消化与吸收”^[1]。随后, Irving^[2-3]将肠衰竭概括为4类主要的病理学改变,包括短肠综合征(short bowel syndrome,

SBS)、肠动力障碍和(或)慢性肠梗阻、广泛的小肠黏膜病变以及肠痿。2001年,Nightingale^[4]进一步将肠衰竭定义为“由于肠道吸收减少,需要补充营养与水/电解质以维持机体健康和(或)生长发育”。然而,上述肠衰竭的定义均局限于肠道营养物质的消化与吸收方面。但肠道除了具有消化吸收功能外,还具有免疫调节、屏障保护、激素分泌等功能。2004年,黎介寿院士再次对肠衰竭的概念进行了系统的阐述与讨论,指出由“肠功能障碍”一词代替“肠衰竭”更适合临床情况及需要,并将其定义为“肠实质与(或)功能的损害,导致消化吸收营养与(或)黏膜屏障功能产生障碍”。至此,学者们在临床工作中开始认识到肠黏膜屏障功能在肠衰竭中的重要意义^[5]。2015年,欧洲临床营养和代谢学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)通过系统性回顾肠衰竭相关的综述,将肠衰竭定义为“肠道功能下降,不能满足营养和(或)水/电解质吸收的最低需要量,需要静脉补充以维持机体健康和(或)生长”^[6]。根据发病机制和潜在疾病状态的不同,ESPEN将肠衰竭概括为五大类病理学改变,包括SBS、肠痿、肠动力障碍、机械性肠梗阻以及广泛的小肠黏膜病变,此分类与Irving^[2-3]的分类基本一致。在这五大类病理学改变中,SBS是肠衰竭最常见的类型。因此,本文将重点围绕以SBS为主的肠衰竭类型。

由于小肠无法吸收足量的营养物质、液体和电解质,肠衰竭患者不得不部分或全部依赖肠外营养(parenteral nutrition, PN)来维持机体的能量和正常的生理需求^[7-9]。20世纪60年代以来,PN的出现无疑解决了无法经胃肠道进食患者的营养问题,维持了患者的营养,延长了生命。全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)更是治疗无法由肠内营养(enteral nutrition, EN)提供全部营养的肠衰竭患者的唯一选择^[10-11]。然而PN在提供能量及营养物质的同时,也会引起肝脏的损害。早在20世纪70年代,Peden等^[12]就发现长期的PN容易导致患者出现胆汁淤积和肝脂肪变性,PN伴随的肝功能异常以及胆汁淤积一直是影响肠衰竭患者预后的难题。截止目前,仍然没有对这一现象广为接受的精确认识,研究者们传统地认为PN所含的某种成分或者缺乏某种成分导致了肝损害,这种简单的认识逐渐被取而代之,目前认为肝损害是由一系列因素造成的,这些因素是接受PN患者的综合状态而非单纯PN本身。所以,这一肝损害的命名由之前的“肠外营养相关性肝损害”(PN-associated liver disease, PNALD)逐渐演变为“肠衰竭相关性肝损害”(IF-associated liver disease, IFALD)。IFALD主要包括三种病理学改变:肝脂肪变性、胆汁淤积和胆石形成。其中,胆汁淤积可以导致肝硬化甚至肝衰竭,是致死性的并发症^[13-15]。近年来,随着对肠-肝轴和肠道菌群研究的不断深入,肠-肝轴紊乱和肠道菌群失调在IFALD发生发展中的作用也备受关注,其中包括肠黏膜屏障破坏、肠道细菌移位、胆汁酸代谢紊乱、肝脏炎症反应等环节^[7,14,16]。相关研究结果显示,肠道菌群失调可引起肠黏膜屏障的破坏,进而导致毒性代谢产物入血和细菌移位的发生,诱发肝脏炎症反应和损害^[17]。在此过程中,肠道、

肠道菌群、肝脏三者之间的“对话”起到了重要作用。而对于以上三者相互作用关系的理解和深入研究有助于帮助我们重新认识IFALD的预防和治疗理念。因此,本文从传统的肠-肝轴理论出发,首次提出肠-菌-肝轴的全新概念,并基于肠-菌-肝轴理论对其在IFALD发病机制及防治中的重要作用展开述评。

一、肠-菌-肝轴的现代概念

(一)肠-肝轴

肠道与肝脏起源于同一胚层,二者之间有着很多解剖和功能上的联系。肠道疾病可以引起肝脏损害,而肝脏疾病也会带来肠道功能的紊乱。自1998年Marshall首次提出肠-肝轴的概念以来,关于肠道疾病和肝脏疾病关系的研究越来越引起研究者的关注^[18]。目前认为,肠道与肝脏是相互影响的。一方面,肝脏不仅持续接触来自肠道消化吸收的营养物质,而且还持续暴露于包括肠道细菌及其产物、内毒素(lipopolysaccharide, LPS)和炎性介质等在内的多种肠源性因子中。当肠黏膜屏障功能受损且通透性增加时,肠道中的大量毒性因子通过门脉系统进入肝脏,激活肝脏内Kupffer细胞释放一系列炎性因子,进而使得肝脏发生病理性改变。另一方面,肝脏则通过分泌胆汁酸及其他生物活性物质与肠道沟通,肝脏受损后,Kupffer细胞吞噬能力下降、免疫蛋白合成减少,也会造成肠道功能受损^[19-21]。肠道与肝脏之间通过各种细胞因子和炎性介质相互影响和作用,从而构成了一个复杂的网络系统。

(二)肠道菌群与肠黏膜屏障

肠道菌群是人体最大、最复杂的微生态系统。正常情况下,肠道寄生的细菌按照一定的数量和比例分布在肠道不同的部位,在质和量上形成一个既相互依存又相互制约并具有相对稳定性的微生态系统,对宿主发挥着生物屏障、营养与免疫调节等重要的生理作用。正常成人肠道内的菌群总质量有1~2 kg,包含500~1 000种不同的类型,其细菌总量有 10^{13} ~ 10^{14} 个集落形成单位,几乎是人体自身细胞的10倍,其编码的基因数量至少是人体自身基因的100倍^[22]。健康成人肠道内菌群种类繁多,主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和疣微菌门,其中厚壁菌门和拟杆菌门最占优势,占肠道菌群的90%以上^[23]。肠道菌群与宿主相互依存,共同生长发展,形成一种动态平衡。这些细菌及其代谢产物之所以不损害机体健康,完全依赖于人体完整的肠黏膜屏障功能,肠黏膜屏障可以有效阻挡肠道内细菌及其毒素向肠腔外组织、器官移位,防止机体受内源性微生物及其毒素的侵害。该屏障主要包括肠道菌群构成的生物屏障、肠道菌群与肠道黏液层、肠上皮细胞组成的机械屏障、肠道相关淋巴组织形成的免疫屏障及肠-肝轴。随着研究的深入,研究者们发现肠道菌群在机体代谢中具有重要作用,被称为“被遗忘的器官”^[24]。一方面,肠道菌群广泛参与食物的消化吸收、维生素的合成以及机体的免疫调节;另一方面,肠道菌群和胆汁酸之间复杂的相互作用深刻影响着肝脏代谢,肝脏中合成的胆汁酸进入肠道后参与营养物质的消化吸收,

直接或间接地影响肠道菌群的组成与功能,并可在肠道菌群的作用下转变为次级胆汁酸,进一步通过肠肝循环被重吸收回肝脏。大量研究表明,肠道菌群失调是影响包括IFALD在内的多种肝脏疾病发生发展的核心因素,维持肠道菌群内稳态平衡对这些肝脏疾病的防治具有重要意义^[7,14,16-17]。

(三)肠-菌-肝轴

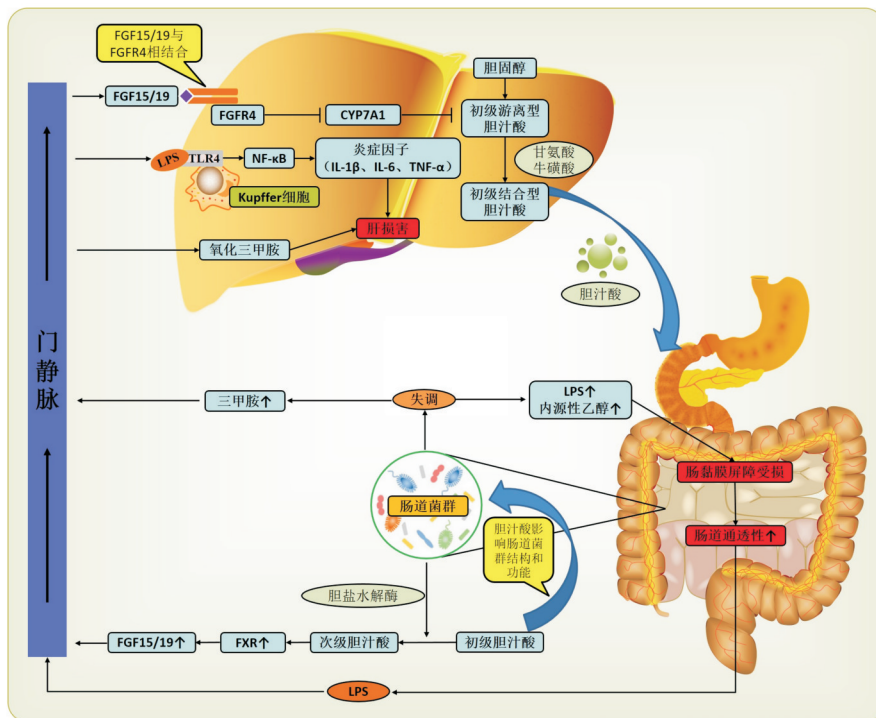
肠-肝轴在维持机体内环境稳态方面的重要性早已得到认可,然而作为肠道-肝脏功能关键调节者之一的肠道菌群的出现,使研究者们逐渐认识到一个独特的循环模式—肠道、肠道菌群、肝脏三者“对话”的重要性。肠道菌群在维持机体肠道内环境稳定方面起着至关重要的作用,其生态失调与肠道炎症反应密切相关,可促进肠道疾病的发生发展,也可促进肝脏的损害^[21]。大量的研究已经证实,肠道菌群不仅仅是一个“虚拟的代谢器官”,其与肠-肝轴之间存在着密不可分的联系,广泛参与肠道内稳态及肝脏代谢的平衡。近年来,肠道菌群与机体健康和疾病的关系正得到深入的研究,肠道内寄生的细菌参与了机体多项病理生理过程,其作用范围也早已超出肠道本身,并与肝脏、免疫系统等发生着广泛的交互作用。既往的研究结果显示,肠道菌群结构和功能的稳定对维持机体正常肠道和肝脏功能至关重要^[25-26]。因此,笔者首次提出肠-菌-肝轴这样一个全新的概念,试图强调肠道菌群与肠-肝轴一样,在肠衰竭患者肠道和肝脏损害过程中扮演着至关重要的角色。对肠-菌-肝轴这一概念的理解和深入研究,将对理解IFALD的发病机制和改进防治措施具

有重要意义。肠-菌-肝轴的主要调节途径和机制见图1。

二、肠-菌-肝轴与肠衰竭相关性肝损害

(一)肠衰竭致肠道菌群与肠黏膜屏障功能的变化

肠衰竭患者由于长期的肠道摄入不足甚至禁食,不得不依赖PN来维持机体能量和正常的生理需求。然而PN在提供能量及营养物质的同时,也会引起肠道内稳态的紊乱^[6]。与此同时,由于大量肠管的切除,小肠长度大大缩短,回盲瓣功能降低甚至回盲部被切除,消化物在小肠中快速通过,提前到达结肠,结肠在未被正常消化吸收的食物、胆汁及胰液的作用下,肠道菌群结构紊乱。而由于回盲部的功能减弱、丧失甚至被切除,结肠内的消化物及细菌返流入小肠,进而引起小肠内细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)^[14,27-28]。Korpela等^[29]通过对比肠衰竭患者与正常人的肠道菌群发现,肠衰竭患者肠道菌群的多样性和丰富度显著下降,肠衰竭患者肠道中乳杆菌属、变形菌门比例显著增加,而梭菌属、厚壁菌门比例显著减少。在正常人肠道菌群中,梭菌属应占主导,变形菌门占很小比例,而对于肠衰竭患者,变形菌门占主导地位,而梭菌属比例减少。Joly等^[30]的肠道微生态分析结果显示,肠衰竭患者粪便及肠道黏膜中乳杆菌属显著增加,而梭菌属和拟杆菌门明显减少。此外,研究人员还发现,肠衰竭患者肠道菌群的变化主要表现为菌群多样性的减少,厚壁菌门和拟杆菌门等常见共生菌的相对丰度下降,变形菌门(如肠杆菌属)的数量增多^[31]。由此可见,伴随着肠衰竭的发生发展,机体肠道菌群也在不断的变化。



注: CYP7A1: 胆固醇7α-羟化酶; FGF15/19: 成纤维细胞生长因子15/19; FGFR4: 成纤维细胞生长因子受体4; FXR: 法尼酯X受体; IL-1β: 白介素-1β; IL-6: 白介素-6; LPS: 内毒素; TLR4: Toll样受体4; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α

图1 肠-菌-肝轴的主要调节途径和机制(范圣先绘制)

生理状态下,肠黏膜屏障可以保护机体免受食物抗原、微生物及其代谢产物的损害,维护机体内环境的稳定。肠衰竭患者由于肠道结构和内环境发生改变,常导致肠黏膜屏障功能受损,进而肠道内细菌和毒素进入组织器官和血液循环^[30,32]。肠黏膜屏障主要由机械屏障、生物屏障、化学屏障和免疫屏障组成。机械屏障是肠黏膜屏障中重要的组成部分,由单层的肠上皮细胞及细胞间连接组成。肠上皮细胞是肠黏膜屏障的重要组成部分,它在机体肠道黏膜表面的天然及获得性免疫中起调节作用,是对抗肠道细菌、毒素的第一道防线。肠上皮细胞受细菌及其产物、毒素、细胞因子等刺激时,可出现增殖及凋亡异常,导致肠上皮细胞功能障碍,进而损伤肠黏膜屏障功能^[33-34]。机械屏障中细胞间的连接方式包括紧密连接、粘附连接、桥粒及缝隙连接等,其中紧密连接是细胞间最重要的连接方式。作为半透性细胞旁路屏障,紧密连接只允许离子及小分子可溶性物质通过,而不允许肠腔内抗原、微生物及其毒素通过。大量研究表明,紧密连接在黏膜屏障中起着至关重要的作用,其完整性破坏与许多肠道疾病的发生发展密切相关^[35-36]。此外,肠道内益生菌与致病菌之间相互依赖、相互制约,共同构成了肠黏膜的生物屏障。肠衰竭患者肠黏膜屏障功能受损往往伴随着肠道菌群失调及 SIBO, SIBO 将导致肠道菌群移位甚至肠源性败血症,并出现肠源性肝损害^[7,37]。细菌移位最常见的是肠道菌群的革兰氏阴性菌, LPS 作为其主要的毒性成分,可破坏紧密连接的完整性,损伤肠黏膜屏障功能,而肠黏膜屏障功能受损,细胞旁路屏障通透性增加,又可导致肠道细菌和(或) LPS 进入循环系统,形成恶性循环,最终加重肠源性感染的发生发展^[38-39]。既往研究发现, LPS 可通过激活炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等损害肠上皮细胞及其细胞间紧密连接,从而影响肠黏膜屏障的正常功能,引起细胞因子级联反应,最终诱发肠源性肝损害、全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 甚至多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[39-41]。而胆汁酸作为化学屏障最重要的组成成分,不仅在脂肪类物质的消化吸收中起重要作用,而且还能抑制 SIBO 和细菌移位,帮助机体维持肠黏膜屏障正常功能并创造一个稳定的肠道内环境。相关研究结果显示,肠衰竭患者由于胆盐代谢异常,往往伴随着肠道化学屏障受损^[16,42]。

(二) 肠道菌群失调与肠衰竭相关性肝损害

肠道菌群在机体代谢中具有重要作用, Mazmanian 等^[24]将其称为“被遗忘的器官”。肠道菌群对胆汁酸的转化在胆汁酸循环中起到重要的调节作用,肠道菌群代谢产生的次级胆汁酸通过肠肝循环被富集,可作为信号分子在维持肝脏代谢中发挥重要的调控作用。除了直接代谢胆汁酸,肠道菌群还可以调控胆汁酸的合成与重吸收。以胆固醇为原料在肝脏中完成初级游离型胆汁酸的合成,随后游离型胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合,形成结合型胆汁酸,结合型胆汁酸通过胆盐输

出泵 (bile salt export pump, BSEP) 主动运输分泌至胆管,在胆囊中储存浓缩,进餐后分泌至十二指肠和小肠。进入肠道的胆汁酸约 95% 在回肠末端通过钠依赖性胆汁酸转运蛋白 (apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT) 被重吸收,通过门静脉转运至肝脏。未被重吸收的胆汁酸在肠道菌群的作用下转变为次级胆汁酸,次级胆汁酸通过激活法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR), 进而启动包括胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α hydroxylase, CYP7A1) 在内的多种下游靶基因表达,对胆汁酸的合成进行负反馈调节^[14,16,43]。肠道菌群与胆汁酸之间复杂的相互作用深刻影响着肝脏代谢,参与多种肝脏疾病的发生发展。此外, Wang 等^[44]还发现,肠道菌群失调与 IFALD 严重程度密切相关。在肝脏脂肪变性和胆汁淤积程度较高的肠衰竭患者中,变形菌门丰度显著增加,而厚壁菌门丰度显著降低。过度生长的细菌代谢产生的毒性介质如 LPS 和三甲胺可通过门静脉直接入血,其中 LPS 可诱导炎症反应、胆汁酸代谢紊乱和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR); 三甲胺在肝脏中进一步转化为氧化三甲胺,能够降低 CYP7A1 的表达,促进血管内胆固醇的沉积和斑块形成,最终促进 IFALD 的发生发展^[14,45-46]。此外, LPS 还可诱导肝脏 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 的表达,激活 Kupffer 细胞, Kupffer 细胞的激活会诱导下游炎症反应信号通路的活化,促进 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的释放,加重 IFALD 的发生发展。TNF- α 可诱导肝细胞炎症反应及凋亡,并可通过抑制胰岛素受体损害胰岛素信号传导,导致 IR 的发生。大量研究已经证实, IR 在肝脏脂肪变性的发生发展过程中扮演着重要角色。IL-1 β 、IL-6 通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 及其下游分子调节脂质代谢,导致肝脏甘油三酯 (triglyceride, TG) 积累,从而发生脂肪变性^[47-49]。事实上,肠道菌群与胆汁酸的相互作用不仅体现在肠道菌群对胆汁酸代谢的影响,胆汁酸也在肠道菌群组成和功能的调节中发挥重要作用,从而起到维持肠道菌群内稳态平衡,抑制细菌移位及 SIBO 的作用^[16,50-51]。肠道菌群失调与胆汁酸代谢紊乱互为因果,两者往往形成恶性循环,促进 IFALD 的发生发展。

(三) 肠黏膜屏障破坏与肠衰竭相关性肝损害

正常情况下,肠黏膜可允许少量 LPS 通过进入门静脉,对维持肝脏网状内皮系统的激活状态有一定意义。肠衰竭患者肠道内环境改变、肠道菌群失调往往伴随着 LPS 循环水平升高, LPS 可通过激活炎症因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等损害肠上皮细胞及细胞间紧密连接,引起肠微血管收缩及肠道组织缺血缺氧,导致大量活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,加剧肠黏膜屏障的损伤;而肠黏膜屏障功能受损,细胞旁路屏障通透性增加,又可导致肠道细菌和(或) LPS 进入循环系统,形成恶性循环,作用于肝脏,进一步加重 IFALD 的发生发展^[47,52]。而在此过程中,肠黏膜屏障受损所导致的肠道细菌及 LPS 渗漏即为 IFALD 发病机制中的多次打击因素,揭示了肠道菌群/肠道通透性增加、内毒素血症、炎症因子、氧化应激、肝脂肪变性/损伤为主要环节的

肠-菌-肝“对话”模式,体现了肠-菌-肝轴在 IFALD 发病过程中的地位。IFALD 作为一个多系统疾病,其发病机制与肠黏膜屏障通透性增加密切相关^[7]。肠道菌群及其相关代谢产物可直接透过肠黏膜屏障,通过门脉系统进入肝脏,引起肝脏的免疫-炎症反应,促进和加剧 IFALD 的发展。此外,肠道浆细胞分泌的免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 对肠道细菌有很强的亲和抑菌能力。当肠黏膜屏障受损时,会导致 IgA 分泌减少,进而促进肠道细菌移位,导致细菌抗原被 TLR 识别结合,引起免疫-炎症反应级联反应,加剧肠黏膜屏障的损害,促进 IFALD 的发生和发展^[7,14,16-17]。综上所述,肠黏膜屏障受损后导致的肠道细菌、LPS 及相关代谢产物才是导致 IFALD 的主要病原。

三、小结与展望

自 1998 年 Marshall 提出肠-肝轴的概念以来,关于肠道疾病和肝脏疾病关系的研究越来越引起研究者的关注。传统的观点认为,肠道与肝脏二者之间是直接相互作用的,受损的肠道使肝脏直接暴露于肠源性 LPS,而肝脏的损害又进一步造成肠道功能障碍。近年来,越来越多的证据表明肠道菌群作为机体的一个重要“器官”,其在肠-肝轴中发挥着至关重要的作用。肠道、肠道菌群、肝脏三者之间的相互“对话”是维持肝脏代谢和肠道内稳态平衡的关键,三者相互作用,互为因果,一旦三者之间的平衡被打破,病变随之而来。肠道菌群失调和细菌移位更是肠衰竭患者肠道和肝脏损害的核心因素,其在 IFALD 的发生发展中扮演重要角色。使用益生元、益生菌,甚至粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 调节肠道菌群内稳态的平衡将可能成为预防和治疗 IFALD 的新靶点。因此,笔者建议肠道菌群不应再被视为虚拟的微生物群落,更应该被当作机体的一个器官。本文所提出的肠-菌-肝轴的概念将有助于提高研究者们对肠道菌群在肠衰竭及肠源性肝损害中重要作用的认识,为理解 IFALD 的发病机制和发展新防治措施提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fleming CR, Remington M. Intestinal failure. In: Hill GL. Nutrition and the surgical patient [M]. New York: Churchill Livingstone, 1981:219-235.
- [2] Irving M. Spectrum and epidemiology of intestinal failure [J]. Clin Nutr, 1995, 14 Suppl 1: S10-S11. DOI: 10.1016/s0261-5614(95)80274-6.
- [3] Irving M. Intestinal failure [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15 Suppl: G26-29. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02261.x.
- [4] Nightingale J. Definition and classification of intestinal failure. In: Nightingale J. Intestinal failure [M]. London: Greenwich Medical Media Ltd, 2001.
- [5] 黎介寿. 肠衰竭——概念、营养支持与肠黏膜屏障维护 [J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11 (2): 65-67. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2004.02.001.
- [6] Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults [J]. Clin Nutr, 2015, 34 (2): 171-180. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
- [7] Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, et al. Mechanisms of parenteral nutrition-associated liver and gut injury [J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35 (1): 63-71. DOI: 10.1002/ncp.10461.
- [8] Fan S, Ni X, Wang J, et al. High prevalence of suboptimal vitamin D status and bone loss in adult short bowel syndrome even after weaning off parenteral nutrition [J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32 (2): 258-265. DOI: 10.1177/0884533616665784.
- [9] 吴国豪. 短肠综合征患者的代谢改变及营养支持治疗 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20 (10): 1117-1121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.10.007.
- [10] Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein [J]. JAMA, 1968, 203 (10): 860-864.
- [11] Pironi L, Sasdelli AS. Intestinal failure-associated liver disease [J]. Clin Liver Dis, 2019, 23 (2): 279-291. DOI: 10.1016/j.cld.2018.12.009.
- [12] Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition [J]. J Pediatr, 1971, 78 (1): 180-181. DOI: 10.1016/s0022-3476(71)80289-5.
- [13] Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? [J]. Gastroenterology, 2006, 130 (2 Suppl 1): S70-S77. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.066.
- [14] Bond A, Huijbers A, Pironi L, et al. Review article: diagnosis and management of intestinal failure-associated liver disease in adults [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50 (6): 640-653. DOI: 10.1111/apt.15432.
- [15] Lal S, Pironi L, Wanten G, et al. Clinical approach to the management of Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) in adults: a position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN [J]. Clin Nutr, 2018, 37 (6 Pt A): 1794-1797. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.006.
- [16] Manithody CS, Van Nispen J, Murali V, et al. Role of bile acids and gut microbiota in parenteral nutrition associated injury [J]. J Hum Nutr (Carson City), 2020, 4 (1): 286. DOI: 10.36959/487/286.
- [17] Neelis E, de Koning B, Rings E, et al. The gut microbiome in patients with intestinal failure: current evidence and implications for clinical practice [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43 (2): 194-205. DOI: 10.1002/jpen.1423.
- [18] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 76 (5): 479-484. DOI: 10.1139/cjpp-76-5-479.
- [19] Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15 (7): 397-411. DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z.
- [20] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy [J]. J Hepatol, 2020, 72 (3): 558-577. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- [21] Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-liver axis, gut

- microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2) DOI: 10.3390/ijms20020395.
- [22] 范圣先, 李幼生. 肠道细菌移居: 短肠综合征肠道微生态紊乱的核心[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(12): 1059-1062. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.12.018.
- [23] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
- [24] Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease[J]. *Nature*, 2008, 453(7195): 620-625. DOI: 10.1038/nature07008.
- [25] Shen TD, Pysopoulou N, Rustgi VK. Microbiota and the liver [J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(4): 539-550. DOI: 10.1002/lt.25008.
- [26] Harmsen HJ, de Goffau MC. The human gut microbiota [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 902: 95-108. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_7.
- [27] Levesque CL, Turner J, Li J, et al. In a neonatal piglet model of intestinal failure, administration of antibiotics and lack of enteral nutrition have a greater impact on intestinal microflora than surgical resection alone[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(6): 938-945. DOI: 10.1177/0148607115626903.
- [28] 李幼生, 蔡威, 黎介寿, 等. 中国短肠综合征诊疗共识(2016年版, 南京) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.001.
- [29] Korpela K, Mutanen A, Salonen A, et al. Intestinal microbiota signatures associated with histological liver steatosis in pediatric-onset intestinal failure[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(2): 238-248. DOI: 10.1177/0148607115584388.
- [30] Joly F, Mayeur C, Bruneau A, et al. Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome[J]. *Biochimie*, 2010, 92(7): 753-761. DOI: 10.1016/j.biochi.2010.02.015.
- [31] Davidovics ZH, Carter BA, Luna RA, et al. The fecal microbiome in pediatric patients with short bowel syndrome[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(8): 1106-1113. DOI: 10.1177/0148607115591216.
- [32] Zhang T, Wang Y, Yan W, et al. Microbial alteration of small bowel stoma effluents and colonic feces in infants with short bowel syndrome [J]. *J Pediatr Surg*, 2020, 55(7): 1366-1372. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.004.
- [33] Rios-Arce ND, Collins FL, Schepper JD, et al. Epithelial barrier function in gut-bone signaling [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1033: 151-183. DOI: 10.1007/978-3-319-66653-2_8.
- [34] Blackwood BP, Yuan CY, Wood DR, et al. Probiotic lactobacillus species strengthen intestinal barrier function and tight junction integrity in experimental necrotizing enterocolitis [J]. *J Probiotics Health*, 2017, 5(1) DOI: 10.4172/2329-8901.1000159.
- [35] Wang J, Ghosh SS, Ghosh S. Curcumin improves intestinal barrier function: modulation of intracellular signaling, and organization of tight junctions [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(4): C438-438C445. DOI: 10.1152/ajpcell.00235.2016.
- [36] Nighot PK, Leung L, Ma TY. Chloride channel ClC-2 enhances intestinal epithelial tight junction barrier function via regulation of caveolin-1 and caveolar trafficking of occludin [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 113-122. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.01.024.
- [37] Lee WS, Sokol RJ. Intestinal microbiota, lipids, and the pathogenesis of intestinal failure-associated liver disease [J]. *J Pediatr*, 2015, 167(3): 519-526. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.048.
- [38] Zhang L, Meng Q, Yepuri N, et al. Surfactant proteins-A and -D attenuate LPS-induced apoptosis in primary intestinal epithelial cells (IECs) [J]. *Shock*, 2018, 49(1): 90-98. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000919.
- [39] Chen J, Zhang R, Wang J, et al. Protective effects of baicalin on LPS-induced injury in intestinal epithelial cells and intercellular tight junctions [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(4): 233-237. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0262.
- [40] Chen S, Zhu J, Chen G, et al. 1, 25 - Dihydroxyvitamin D3 preserves intestinal epithelial barrier function from TNF - α induced injury via suppression of NF- κ B p65 mediated MLCK-P-MLC signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 873-878. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.125.
- [41] Chen SW, Zhu J, Zuo S, et al. Protective effect of hydrogen sulfide on TNF - α and IFN - γ - induced injury of intestinal epithelial barrier function in Caco-2 monolayers [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(10): 789-797. DOI: 10.1007/s00011-015-0862-5.
- [42] Xiao Y, Zhou K, Lu Y, et al. Administration of antibiotics contributes to cholestasis in pediatric patients with intestinal failure via the alteration of FXR signaling [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1-14. DOI: 10.1038/s12276-018-0181-3.
- [43] Lu TT, Makishima M, Repa JJ, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(3): 507-515. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)00050-2.
- [44] Wang P, Wang Y, Lu L, et al. Alterations in intestinal microbiota relate to intestinal failure-associated liver disease and central line infections [J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(8): 1318-1326. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.04.020.
- [45] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772. DOI: 10.2337/db06-1491.
- [46] Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L - carnitine and cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2): 456-461. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.013.
- [47] El KKC, Anderson AL, Devereaux MW, et al. Toll-like receptor 4-dependent Kupffer cell activation and liver injury in a novel mouse model of parenteral nutrition and intestinal injury [J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1518-1528. DOI: 10.1002/hep.25500.
- [48] Zhang CH, Sheng JQ, Sarsaiya S, et al. The anti-diabetic activities, gut microbiota composition, the anti-inflammatory effects of *Scutellaria-coptis* herb couple against insulin resistance-model of diabetes involving the toll-like receptor 4 signaling

- pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 237: 202-214. DOI: 10.1016/j.jep.2019.02.040.
- [49] Novak F, Vecka M, Meisnerova E, et al. Fish oil supplementation with various lipid emulsions suppresses in vitro cytokine release in home parenteral nutrition patients: a crossover study [J]. Nutr Res, 2019, 72: 70-79. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.10.004.
- [50] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid - microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15 (2): 111-128. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119.
- [51] 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.
- [52] Choda Y, Morimoto Y, Miyaso H, et al. Failure of the gut barrier system enhances liver injury in rats: protection of hepatocytes by gut-derived hepatocyte growth factor [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004, 16 (10): 1017-1025. DOI: 10.1097/00042737-200410000-00011.

(收稿日期:2020-10-09)

(本文编辑:万晓梅)

本文引用格式

范圣先,王剑,李强,等. 肠-菌-肝轴及其在肠衰竭相关性肝损害发生发展中的作用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021,24(1):94-100. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201009-00550.

《中华胃肠外科杂志》第六届编辑委员会成员名单

顾问 (按姓氏拼音首字母排序):

蔡三军 黎介寿 李 宁 刘玉村 王国斌 汪建平 郑 树 周总光 朱正纲

总 编 辑 兰 平

副总编辑 (按姓氏拼音字母为序):

顾 晋 何裕隆 季加孚 李国新 秦新裕 任建安 王 杉 吴小剑 张忠涛 郑民华

编辑委员 (按姓氏拼音字母为序):

蔡建春 曹 晖 曹 杰 陈俊强 陈 凜 陈龙奇 陈路川 程向东 池 畔 崔书中
戴冬秋 邓艳红 丁克峰 董剑宏 杜建军 杜晓辉 方文涛 房学东 冯 波 傅传刚
傅剑华 郜永顺 龚建平 顾 晋 韩方海 何裕隆 胡建昆 胡文庆 胡志前 黄昌明
黄 华 黄美近 黄忠诚 季加孚 姜可伟 江志伟 揭志刚 康 亮 兰 平 李国新
李乐平 李心翔 李 勇 李幼生 李子禹 梁 寒 林国乐 刘炳亚 刘 骞 刘颖斌
马晋平 潘 凯 潘志忠 彭俊生 钱 群 秦新裕 任东林 任建安 沈 琳 苏向前
孙益红 所 剑 陶凯雄 童卫东 汪 欣 王存川 王海江 王 宽 王昆华 王 烈
王 群 王 杉 王锡山 王 屹 王振军 王自强 卫 勃 卫洪波 魏 东 吴国豪
吴小剑 武爱文 肖 毅 徐惠绵 徐瑞华 徐泽宽 许剑民 薛英威 燕 速 杨 桦
姚宏亮 姚宏伟 姚琪远 叶颖江 于颖彦 余 江 余佩武 袁维堂 臧 潞 张 卫
张忠涛 章 真 赵青川 赵 任 郑民华 钟 鸣 周平红 周岩冰 周志伟 朱维铭

通讯编委 (按姓氏拼音字母为序):

陈 功 陈心足 邓靖宇 高志冬 韩加刚 何国栋 何显力 何晓生 胡彦锋 黄 俊
季 刚 江从庆 姜 军 靖昌庆 柯重伟 李 明 李太原 李晓华 李永翔 练 磊
林宏城 刘凤林 卢 云 马君俊 戎 龙 申占龙 沈坤堂 宋 武 孙 锋 孙凌宇
孙跃明 唐 磊 汪学非 王 颢 王 林 王 黔 王 权 王 伟 王旭东 魏 波
吴 涛 谢忠士 严 超 严 俊 杨 力 杨盈赤 俞金龙 袁 勇 曾长青 张 宏
张 俊 张连海 张文斌 赵 刚 赵永亮 郑朝辉 钟芸诗 周 焯 朱 骥 朱甲明

特约审稿专家 (按姓氏拼音字母为序):

柴宁莉 陈瑛昱 戴 勇 刁德昌 董 平 黄 颖 柯 嘉 刘 浩 刘 屹 刘忠臣
楼 征 钱 锋 王海屹 王晰程 王振宁 吴秀文 吴舟桥 赵 刚 叶再生 张 鹏
张信华