



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.024

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.024>

· 继续教育园地 ·

肠道微生物群参与肝硬化和肝衰竭发病机制的研究进展

曹攀 陈倩 石春霞 龚作炯

[摘要] 人类肠道微生物已被证明是健康和疾病的重要参与者,而微生物产物穿过肠黏膜屏障遇到的第一个器官就是肝脏,因此肠道微生物群在肝脏疾病的发生发展中可能起着重要作用。肠道的物理和免疫特性将其多种微生物与人体的其他部位分离开,这一特性的失效可能导致微生物易位到炎症反应中,从而促进肝损伤。本文重点讨论了肠道微生物群在肝硬化失代偿以及进展为急慢性肝衰竭中可能发挥的作用。

[关键词] 肝脏疾病; 肠黏膜屏障; 肠道微生物

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

肠道中有近百万亿种细菌,而人体内复杂的微生物网络调节着它们的平衡^[1-2]。当肠道黏膜屏障破坏时可导致微生物进入肝门静脉循环并全身传播^[3]。而肝脏作为微生物产物穿过肠道上皮屏障后遇到的第一个器官,可能受到多方面影响。有研究表明细菌到达肝脏后可起到信号分子的作用^[4]。因此,肠道微生物群可能在肝脏疾病的发展中发挥重要作用^[5-6]。

慢性肝损伤可导致肝组织瘢痕形成,并可进展为肝纤维化以及肝硬化^[7]。而门脉高压导致静脉充血,肠道血管新生增加,并增加肠道屏障的通透性^[8]。事实上,与健康个体相比,肝硬化患者的肠道微生物群结构存在着显著的差异^[9]。在急性失代偿期,一种与全身性炎症相关的严重情况可能发生,即所谓的急慢性肝衰竭^[10]。此外,有数据表明,肠道微生物代谢产物与急慢性肝衰竭的发生有关^[11]。因此,肠道菌群对急慢性肝衰竭的影响值得研究和改进。本文综述了在失代偿肝硬化和急慢性肝衰竭中,肠道微生物在疾病进展中所起到的重要作用及作为诊断工具和治疗靶点的可靠性分析。

一、肠道微生物群失调

在健康状态下,人体通过免疫系统、分泌胆汁酸和上皮内免疫细胞释放的抗菌肽,紧密调节肠道微生物的负荷、分布、组成和活性^[12]。疾病发展过程中肠道微生物群的变化可能会影响人体和肠道微生物群之间的稳态。不平衡的肠道微生物群被称为生态失调,不同的肠道微生物群失调与不同的疾病有关^[13]。失调微生物群会影响肠道上皮屏障,导致从肠道到肝脏及肝脏以外内容物的易位控制不良,这种肠道上皮屏障的损伤被称为肠道漏^[14]。在肝脏疾病发生的过程中,由于肠肝循环、肠道炎症和门脉高压的改变,宿主的生理和肠道完整性发生重大变化。同时,肠道菌群与肝脏之间的关系也发生了重大变化:肠道中的宿主黏膜蛋白和通路[如法尼酯 X 受体(FXR)信号]被肠道微生物代谢物(如短链脂肪酸)改变,可能导致肝损

伤;肝脏疾病进展引起的肠道神经改变可能会影响肠道屏障,促进肠道炎症,并降低抗菌肽水平;肠道相关淋巴组织可能通过驱动肠道炎症从而干扰肠道黏膜屏障的功能和通透性^[15-17]。肝脏疾病的进展与亚临床炎症有关,亚临床炎症延伸到肠道黏膜,导致树突状细胞活性受损,表达肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(IFN)- γ 的淋巴细胞增多,产生 IL-17 的 T 细胞减少^[18]。由于细菌成分穿过肠道上皮屏障触发免疫反应,肠道渗漏被认为会增加慢性全身炎症。如在肝脏疾病患者,特别是肝硬化患者中,已经观察到来自细菌细胞壁的脂多糖水平升高,这种疾病也被称为内毒素血症^[19]。

二、肠道微生物群与病变肝脏的相互作用

在急慢性肝衰竭的发展过程中,不同衰竭器官的死亡细胞和细胞外基质的重构,特别是肝脏的细胞外基质,都通过释放与危险相关的分子模式,促进失代偿和炎症的发生,这最终可能是急慢性肝衰竭发展的先决条件^[20]。这种相关性在乙型肝炎病毒(HBV)诱导的肝硬化或急慢性肝衰竭患者中尤为常见。HBV 的再激活可能会引起肝损伤,从而释放与危险相关的分子模式,进而导致器官衰竭和急慢性肝衰竭。在一项对我国患者的研究中,该事件被认为是主要的诱发因素。此外,甲型肝炎病毒和戊型肝炎病毒的叠加感染也可能导致慢性肝病和肝硬化患者发生急慢性肝衰竭^[21]。另一方面,这种炎症的爆发是在微生物或其成分易位之前发生的,这些微生物或其成分也被称为病原体相关分子模式(PAMPs)。对 PAMPs 的免疫反应可能会在免疫病理的过程中引起器官功能障碍,在这种过程中,免疫反应导致了感染的损害^[22]。全身炎症标志物如 IL-8 或 IL-6 的血浆水平升高,伴或不伴有明显的细菌感染,均与肝硬化急性失代偿和急慢性肝衰竭相关。除肠道菌群衍生的代谢物与急慢性肝衰竭发展之间的联系外,血浆代谢物特征(可能也源自肠道菌群)也与全身炎症和急慢性肝衰竭密切相关^[23]。

有研究表明,HBV 相关急慢性肝衰竭患者的循环细菌 DNA 显著增加,并与炎症标志物相关,如 CXCL10。CXCL10 是一种已知在非 HBV 病因中也与急慢性肝衰竭相关的趋化因子,尤

其是酒精性肝硬化^[24]。此外,在急性酒精性肝炎(急慢性肝衰竭的一种亚型)中,与没有这种特定菌株的患者相比,患有特定产溶细胞素肠球菌菌株的患者死亡率极高^[25]。

三、门脉高压与酒精的作用

即使肝硬化门静脉高压得到有效的治疗,如放置经颈静脉肝内门静脉系统分流术(TIPS)支架,许多患者仍出现进一步的失代偿和急慢性肝衰竭,特别是由于全身炎症和随后的器官衰竭。此外,作为失代偿的一个指标,腹腔积液的存在决定了门静脉中循环微生物群的组成,与肝静脉、右心房和外周静脉相比,特定循环微生物群成员与炎症标志物和急慢性肝衰竭的发展相关。然而,需要指出的是,TIPS 支架本身可能会加重高动力循环,从而导致内毒素血症水平的增加^[26]。从长期来看,TIPS 支架降低了肝硬化患者的失代偿率,这可能主要是因为这些肝硬化患者腹腔积液的发生率降低了。

失代偿性肝硬化和急慢性肝衰竭主要发生在酒精性肝硬化患者中^[11]。这一发现可能很重要,不仅因为酒精是失代偿性肝硬化最常见的病因,而且还可能是因为酒精本身对肠道微生物群和肠道屏障功能的直接影响。在健康个体和动物模型中,研究表明急性酗酒会增加循环中的内毒素和细菌 DNA 水平,酒精极大地改变了肠道菌群的组成,使拟杆菌门相对丰度降低,变形菌门相对丰度增加^[27]。

四、微生物代谢和易位

生态失调和肠道渗漏会随着肝硬化并发症的数量和严重程度而增加,其可能是微生物群-肝脏相互作用的一个重要变量。腹腔积液与肝硬化患者循环中细菌产物的存在有关,研究表明,失代偿的存在是门静脉循环中细菌数量和组成的最重要的决定因素^[28]。一项研究表明,在肝硬化向失代偿和急慢性肝衰竭发展的进展过程中,血液代谢物特征发生了显著变化^[29]。另一项针对 602 例患者的研究表明,微生物群衍生的代谢物与急慢性肝衰竭的存在有关;进一步的微生物成分,如次级胆汁酸、短链脂肪酸和色氨酸代谢物,在肝硬化中也发生了显著的变化,并似乎与疾病的进展有关^[11]。有间接证据表明,非选择性 β -阻滞剂治疗(防止肝硬化失代偿的常见选择)改善了肠道屏障,减少了肠道转运时间,因此也降低了肝硬化中细菌易位的概率^[30]。

五、肠道微生物群作为一种生物标志物

为了优化肝硬化和失代偿的治疗,肠道微生物群可以作为疾病进展、严重程度和治疗反应的生物标志物,由于肠道微生物群与肠-肝轴密切相关,肠道微生物群为诊断肝硬化的生物标志物提供了巨大的机会。肠道微生物群在许多疾病的诊断生物标志物方面显示出了很好的潜力。一项以 16S rRNA 基因扩增子为基础纳入 244 例患者的研究结果表明,肠道微生物群的进行性变化显示了肝硬化患者生态失调率的恶化,并伴有失代偿和急慢性肝衰竭的发展^[31]。另一项对 129 例患者的研究可以确定毛螺菌科肠道微生物群的减少是急慢性肝衰竭的一个特征,而巴斯德氏菌科肠道微生物群的相对丰度可以预测死亡

率^[32]。其他基于粪便 16S rRNA 基因扩增子的研究提供了证据,表明特定的微生物群特征可以区分肝硬化和健康对照,并且微生物群的变化可能能够监测疾病的严重程度、急慢性肝衰竭和死亡的发生^[33]。此外,在 45 例肝移植患者的研究中提供了微生物群反映失代偿性肝硬化的证据,其中肝移植改变了肠道微生物群,增加了微生物多样性^[34]。

首个对我国肝硬化患者进行的基于全宏基因组序列的关联研究显示,与健康人群相比,肝硬化患者的肠道菌群组成发生了改变,其中超过 34 种菌群差异丰富。其中,韦永氏球菌属和链球菌属水平升高,而产生丁酸盐的共生细菌,例如柔嫩梭菌群被耗尽^[35]。另一项研究检测了来自俄罗斯的 99 名酒精依赖患者,结果表明与没有肝硬化但有酒精依赖的患者相比,酒精性肝硬化患者的 46 个种和 13 个属的水平不同,包括链球菌属的水平升高和柔嫩梭菌群的消耗^[36]。在两项研究中发现的种水平上唯一的特征是柔嫩梭菌群和单形拟杆菌的消耗以及唾液乳杆菌的富集。然而,在属水平上存在更多的一致性:两项研究中都富含链球菌。

六、针对肠-肝轴的治疗方法

目前治疗肝硬化的几种方法,如不可吸收的抗生素,以及针对肠-肝轴的其他方法,如粪便微生物群移植,目前正在临床试验中。

(1) 抗生素和他汀类药物:利福昔明是一种不易吸收的抗生素,似乎是治疗炎症性肠病等许多胃肠疾病的良好选择^[37]。几个评估利福昔明对肝脏疾病影响的非对照研究提供了一些证据,表明利福昔明可能阻止肝脏疾病的进展并降低门脉压力^[38-39]。此外,之前的一项随机对照试验表明,他汀类药物可能通过门静脉压降低效应以外的机制提高肝硬化患者静脉曲张出血后的生存期^[40-41]。

(2) 抗生素作为预防:抗生素,特别是喹诺酮类药物,也被用作失代偿肝硬化的预防治疗。腹腔积液患者发生自发性腹膜炎的风险增加,且常需接受抗生素的预防治疗(如诺氟沙星),以预防发性腹膜炎的发展。一项在严重肝硬化患者中使用诺氟沙星的多中心随机对照试验结果表明,总生存率没有获益,但同样,腹腔积液中白蛋白水平较低的患者在接受诺氟沙星治疗时,生存率有所提高^[42]。

抗生素预防在多重耐药细菌增加中可能的作用是有争议的,但有研究表明,预防不会增加肝硬化多重耐药感染的发生率^[43]。尽管如此,开发一种更有针对性的调节肠道微生物群的抗生素是有必要的,以避免广泛的耐药性。

(3) 白蛋白作为潜在治疗:当肠道屏障减弱时,其会双向泄漏,如在酒精性肝病动物模型中,肠道通透性增加导致粪便白蛋白水平升高^[44]。此外,肝脏白蛋白的合成随着肝硬化的进展而受损。白蛋白也被证明可以通过结合前列腺素 E2 改善免疫 B 细胞功能,阻止与急慢性肝衰竭的发展和死亡密切相关的全身炎症爆发^[45]。因此,渗入腹腔的白蛋白可能会影响并被肠道微生物群代谢,从而可能改变微生物群组成,并间接影响肝损伤的进展。

(4) 牙周卫生:已发表的研究表明,在肝硬化期间,肠道微

生物群向口腔微生物群谱变化^[46]。减少胃中作为天然屏障的酸性环境可能有助于口腔微生物群转移到肠道中,在肠道中,上皮屏障适应不同的微生物群组成,这些变化可能会促进肠道微生物群穿过肠道屏障。因此,防止口腔微生物群不必要地转移到肠道可能成为未来治疗肝硬化的基础。已有研究表明,与 20 例非肝硬化患者相比,改善 30 例肝硬化患者牙周卫生的干预措施改变了肠道微生物群并改善了肝性脑病^[47]。此外,也有研究表明,来自口腔的具核梭杆菌可能参与了炎症性肠病的发生^[48],并且一项多发性肝脓肿的病例中也报道了具核梭杆菌的浸润^[49]。

(5) 粪便微生物群移植:一项包括 20 例复发性肝性脑病患者的开放性随机试验观察到,使用粪便微生物群移植灌肠可减少住院次数,改善认知和生态失调^[50],这也被另一项研究证实^[51]。使用口服胶囊配方的粪便微生物群移植的新应用也在肝硬化和肝性脑病中显示出类似的安全性和治疗效果^[52]。然而,由于报告了一些与粪便微生物群移植相关的耐药性细菌转移导致的死亡病例,包括一些肝硬化患者,因此需要谨慎此种治疗方法^[53]。

七、结论

尽管在技术快速发展的推动下,肠道微生物群在人类健康和疾病中的描述、功能和作用已经取得了进步,但其重要的混杂因素阻碍了这些知识在临床实践中的应用。由于肝硬化及急性慢性肝衰竭患者表现出肠道微生物群与宿主之间重要的相互作用,因此使用微生物群诊断和治疗对于治疗疾病进展几乎是必要的。未来的研究应探索和加深对肠道微生物群变化影响肝硬化进展和肝衰竭发展的动力学和机制的理解,微生物群与不同治疗的相互作用将有助于我们在未来指导治疗并监测治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation [J]. *Nutrients*, 2018, 10(8):988.
- [3] Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3):G171-G193.
- [4] Ni Y, Ni L, Zhuge F, et al. The Gut Microbiota and Its Metabolites, Novel Targets for Treating and Preventing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(17):e2000375.
- [5] Wang R, Tang R, Li B, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1):4-17.
- [6] 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.
- [7] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65:37-55.
- [8] Cardenas A, Reiberger T. Complications of Cirrhosis [J]. *Clin Liver Dis*, 2021, 25(2):xiii-xiv.
- [9] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513(7516):59-64.
- [10] Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, et al. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:476.
- [11] Bajaj JS, Reddy KR, O'Leary JG, et al. Serum Levels of Metabolites Produced by Intestinal Microbes and Lipid Moieties Independently Associated With Acute-on-Chronic Liver Failure and Death in Patients With Cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5):1715-1730.
- [12] Wang R, Tang R, Li B, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1):4-17.
- [13] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1):55-71.
- [14] Acharya C, Bajaj JS. Gut Microbiota and Complications of Liver Disease [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1):155-169.
- [15] Hartmann P, Chen P, Wang HJ, et al. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):108-119.
- [16] Wang L, Fouts DE, Starkel P, et al. Intestinal REG3 Lectins Protect against Alcoholic Steatohepatitis by Reducing Mucosa-Associated Microbiota and Preventing Bacterial Translocation [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2):227-239.
- [17] Munoz L, Borrero MJ, Ubeda M, et al. Intestinal Immune Dysregulation Driven by Dysbiosis Promotes Barrier Disruption and Bacterial Translocation in Rats With Cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2019, 70(3):925-938.
- [18] 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.
- [19] Queck A, Carnevale R, Uschner FE, et al. Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS [J]. *Gut*, 2020, 69(8):1535-1536.
- [20] Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, et al. Addressing Profiles of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:476.
- [21] Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(3):131-149.
- [22] Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame [J]. *Cell*, 2010, 140(6):771-776.
- [23] Moreau R, Claria J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4):688-701.
- [24] Lehmann JM, Claus K, Jansen C, et al. Circulating CXCL10 in cirrhotic portal hypertension might reflect systemic inflammation and predict ACLF and mortality [J]. *Liver Int*, 2018, 38(5):875-884.
- [25] Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease [J]. *Nature*, 2019, 575(7783):505-511.
- [26] Jalan R, Olde DS, Ter Steege JC et al. Acute endotoxemia following transjugular intrahepatic stent-shunt insertion is associated with systemic and cerebral vasodilatation with increased whole body nitric oxide production in critically ill cirrhotic patients [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(2):265-271.
- [27] Voigt RM, Forsyth CB, Shaikh M, et al. Diurnal variations in intestinal barrier integrity and liver pathology in mice; implications for alcohol binge [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 314(1):G131-G141.
- [28] Schierwagen R, Alvarez-Silva C, Madsen M et al. Circulating microbiome in blood of different circulatory compartments [J]. *Gut*, 2019, 68(3):578-580.
- [29] Kakiyama G, Hylemon PB, Zhou H, et al. Colonic inflammation and secondary bile acids in alcoholic cirrhosis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(11):G929-G937.
- [30] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5):911-921.
- [31] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):940-947.
- [32] Chen Y, Guo J, Qian G, et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(9):1429-1437.
- [33] Bajaj JS, Vargas HE, Reddy KR, et al. Association Between Intestinal Microbiota Collected at Hospital Admission and Outcomes of Patients With Cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(4):756-765.
- [34] Bajaj JS, Fagan A, Sikaroodi M, et al. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(7):907-914.
- [35] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513(7516):59-64.
- [36] Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1):141.
- [37] Sartor RB. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(Suppl 1):27-36.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.025

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.025

重症急性胰腺炎肠屏障受损诱导脓毒症的机制及治疗策略

杨晶 高青

[摘要] 重症急性胰腺炎(SAP)由于发生持续性器官功能衰竭使其临床诊治变得较为复杂,继发脓毒症后病死率进一步提高。目前对 SAP 继发脓毒症的相关临床诊治及发病机制的报道较为少见,本文将从肠道屏障损伤这一方面对 SAP 继发脓毒症的机制及治疗进行综述。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 脓毒症; 肠道屏障; 细菌异位

[中图分类号] R45;R57 **[文献标识码]** A

急性胰腺炎(AP)是胰腺及胰腺外组织自我消化引起的胰腺水肿、出血、坏死的炎症反应,约 20% ~ 30% 的 AP 患者发展为重症 AP(SAP),表现为持续性器官功能衰竭,病情进展快、病死率高(20% ~ 40%)^[1]。胰腺的坏死、感染导致肠道屏障功能受损、肠道菌群异位,易发展为脓毒症,与 SAP 后期高病死率密切相关^[2]。SAP 通过改变肠道屏障的完整性,促进病原体生长、异位,并激发全身炎症反应(SIRS),过度炎症极易发生多器官衰竭(MOF),从而导致脓毒症^[3]。本文将阐述 SAP 发生后肠道屏障受损诱导脓毒症的发生机制,为临床诊治提供新的治疗策略。

一、SAP 与脓毒症

SAP 起病急、进展快,常伴有肠道功能紊乱及免疫功能失调,易导致全身炎症反应、细菌过度繁殖。肠道屏障受损和肠道微生态失衡继发的菌群异位可导致胰腺及全身感染,甚至发

展为脓毒症,是 SAP 晚期死亡的重要原因^[2]。革兰阴性菌是 SAP 感染的主要致病菌,脂多糖(LPS)是革兰阴性菌细胞外膜的重要组成部分,通过与单核巨噬细胞和中性粒细胞膜上的 CD14 受体结合,使肠上皮细胞活化,激活 Toll 样受体(TLRs),机体过度释放干扰素 α 、IL 等促炎因子,进而导致广泛的级联病理反应,大量内源性炎性介质进入全身循环,导致全身炎症反应、组织损伤和器官功能障碍,从而激活脓毒症通路^[4,5]。

二、SAP 继发脓毒症的发生机制

1. 肠道屏障功能受损:肠道屏障由机械屏障、生物屏障、免疫屏障等三个部分构成。肠上皮细胞(IECs)是肠道机械屏障的重要组成部分,可限制微生物及其产物进入血液循环。然而肠道不仅是具有消化、免疫和代谢等功能的重要器官,也是细菌、内毒素的贮存库,是肠源性感染的重要发源地^[6]。肠道功能障碍是 AP 的主要并发症之一,约 59% 的 AP 患者伴有肠道屏障受损^[7]。内脏血流灌注减少时,IECs 氧化应激产生大量的氧自由基和钙超载,影响核基因转录及蛋白质的合成,从而加重 IECs 凋亡^[8]。IECs 的凋亡或损伤致使肠道屏障受损,肠黏

作者单位:400042 重庆,重庆医科大学附属第一医院消化内科

通讯作者:高青,E-mail:981051852@qq.com

[38] Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7): 815-818.

[39] Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasiannopoulou P et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(3): 450-455.

[40] Munoz AE, Pollarsky FD, Marino M, et al. Addition of statins to the standard treatment in patients with cirrhosis: Safety and efficacy[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(28): 4639-4652.

[41] Tripathi DM, Vilaseca M, Lafoz E, et al. Simvastatin Prevents Progression of Acute on Chronic Liver Failure in Rats With Cirrhosis and Portal Hypertension[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1564-1577.

[42] Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2018, 155(6): 1816-1827.

[43] Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1368-1380.

[44] Hartmann P, Chen P, Wang HJ, et al. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice[J]. Hepatology, 2013, 58(1): 108-119.

[45] O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2[J]. Nat Med, 2014, 20(5): 518-523.

[46] Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic

Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Cell Metab, 2019, 30(3): 607.

[47] Bajaj JS, Matin P, White MB, et al. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 315(5): G824-G837.

[48] Chen Y, Chen Y, Cao P, et al. Fusobacterium nucleatum facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF-kappaB via the upregulation of CARD3 expression[J]. J Pathol, 2020, 250(2): 170-182.

[49] Nagpal SJ, Mukhija D, Patel P. Fusobacterium nucleatum: a rare cause of pyogenic liver abscess[J]. Springerplus, 2015, 4: 283.

[50] Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial[J]. Hepatology, 2017, 66(6): 1727-1738.

[51] Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, et al. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1921-1923.

[52] Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. Hepatology, 2019, 70(5): 1690-1703.

[53] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres SM, et al. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 2043-2050.

(收稿日期:2022-03-11)

(本文编辑:李丹青)