



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.022

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.022>

· 继续教育园地 ·

炎症性肠病合并原发性硬化性胆管炎的发病机制及基于肠道菌群的治疗进展

刘欣 孙杨 缪应雷

[摘要] 炎症性肠病(IBD) 是一种慢性特发性和进行性胃肠道疾病, 可累及全身, 出现肠外表现, 其中原发性硬化性胆管炎(PSC) 是最常见的肝胆肠外表现。合并 PSC 的 IBD(PSC-IBD) 被认为是一种独立的实体, 其发病机制尚不清楚, 目前认为涉及遗传易感性、免疫介导通路、胆汁酸稳态受损和肠道生态失调等多重因素。PSC-IBD 易癌变、常危及生命, 如何治疗变得尤为关键, 鉴于肠道菌群在疾病中是重要因素, 许多研究提出调节肠道菌群的相关疗法。因此, 本文简要总结了 PSC-IBD 的发病机制并阐述了调节肠道菌群在治疗中的潜力。

[关键词] 肠-肝轴; 肠道微生物群; 炎症性肠病; 原发性硬化性胆管炎

[中图分类号] R574.62 **[文献标识码]** A

炎症性肠病(IBD) 是一种慢性且进展性的胃肠道疾病, 常伴随肠外表现。原发性硬化性胆管炎(PSC) 是一种罕见的慢性胆汁淤积性肝病, 两种疾病关联性极强, 同时患有两种疾病的患者即 PSC-IBD, 随病程发展, 可能出现癌变、甚至死亡。目前发病机制尚不清楚, 研究发现肠-肝轴在其中发挥重要作用, 针对这种肠肝相互作用, 许多研究进一步探索了基于肠道菌群的治疗。本文总结了当前 PSC-IBD 的发病机制, 并提供了围绕调节肠道菌群治疗的新策略。

一、肠-肝轴与肠道微生物群

肠-肝轴是指肠道、肠道微生物群(GM) 与肝脏之间的双向关系, 由饮食、遗传和环境因素相互作用构成。这种双向关系建立在门静脉基础上, 肠源性产物被门静脉血液转运至肝脏, 而肝脏将胆汁和抗体分泌至肠道。GM 的调节在维持肠-肝轴的稳态中发挥重要作用, 而肝脏通过胆汁酸和抗体等物质反馈调节肠道微生物^[1]。当肠-肝轴中某一环节出现障碍会引起多种疾病, 如 PSC-IBD。

二、IBD 与 PSC

1. IBD: IBD 是一种慢性特发性和进行性胃肠道疾病^[1], 包括克罗恩病(CD) 和溃疡性结肠炎(UC)。近年来随着工业化、城市化发展, IBD 发病率逐渐升高, 已成为一种全球性疾病^[2], 尤其在我国的 IBD 疾病负担严重且呈上升趋势, 给我国人民带来了严重的经济和社会负担^[3]。IBD 是一种可累及全身的疾病, 可能影响关节、皮肤和肝胆等系统^[4]。上述肠外表现可能显著影响患者的生活质量和治疗预后, PSC 是最常见、易癌变、

甚至可致患者死亡的肝胆肠外表现^[5]。

2. PSC-IBD: PSC 是一种慢性肝内和肝外胆管疾病, 其特征是胆管周围出现炎症和纤维化, 导致胆管狭窄和胆汁淤积^[6]。PSC 与 IBD 关联性极强, 约 70% 的 PSC 同时患有 IBD, 然而, 只有 5% ~ 10% 的 IBD 患者会发展为 PSC^[5]。PSC-IBD 具有独特的临床特征、遗传易感性和微生物群组成, 因此被认为是一种独立的 IBD 实体。

三、PSC-IBD 的发病机制

1. 遗传易感性: 遗传关联研究确定了高度可变的人类白细胞抗原(HLA) 区域是 IBD 的最强遗传易感性位点, HLA 的主要作用之一是将抗原呈递给宿主免疫系统^[7]。一项队列研究结果发现, PSC 患者一级亲属患 PSC 的风险增加, 表明 PSC 具有很强的遗传因素, 且无 IBD 的 PSC 患者一级亲属患 UC 的风险也有增加, 提示 PSC 和 UC 具有共同的遗传易感因素^[8]。对 PSC 遗传结构进一步研究发现 HLA 复合物是其中的关键组成部分^[9]。尽管遗传易感性在 IBD 与 PSC 中有着密切的联系, 但这种遗传联系是有限的, 其他环境因素也可能通过基因-环境交互作用影响疾病的发展。

2. 免疫介导的通路: 胆管细胞是构成胆道结构和功能的基础, 除调节胆汁的分泌和组成外, 还参与了免疫和炎症反应。在肠道处于炎症时, 胆管细胞暴露于肠道来源的细菌产物, 触发 Toll 样受体介导的信号传导并激活上调促炎基因表达的细胞内信号通路, 从而诱导失调的固有免疫反应, 产生和分泌促炎因子、趋化细胞因子, 如单核细胞募集趋化因子(CCL)-20 和 CCL-2^[10]。此外, 近年发现上皮黏附蛋白整合素 $\alpha V\beta 6$ ($\alpha V\beta 6$) 的自身抗体与 UC 密切相关^[11], 针对 PSC 患者中是否也存在抗 $\alpha V\beta 6$ 抗体, 有研究证明抗 $\alpha V\beta 6$ 抗体在 PSC 患者中发生率较高, 尤其是 PSC-IBD, 其水平与 PSC-IBD 中的 IBD 活动度呈正相关^[12]。因此, 自身抗体印证了免疫介导机制在 PSC 中的重要

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82170550)

作者单位: 650032 昆明, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

通讯作者: 缪应雷, E-mail: myldu@sina.com

作用,验证其成为潜在生物标志物的临床价值,可能为早期诊断提供新靶点。

3. 肠道淋巴细胞归巢假说:淋巴细胞是慢性炎症部位产生的主要白细胞,同时淋巴细胞浸润是 IBD 肠外并发症的特征之一。有证据表明肠道与肝脏淋巴细胞存在再循环,肠道炎症导致 T 淋巴细胞在肠道中被激活,可通过肝脏再循环,且在一定条件下触发炎症反应。一种胃肠道内皮细胞表达的黏膜地址蛋白细胞黏附分子(MAdCAM)-1 在 PSC 的肝门静脉内皮上也存在,de Krijger 等^[13]发现在 PSC-IBD 患者中,肠道 MAdCAM-1 在肝脏中上调,支持了异常的肠道淋巴细胞归巢肝脏的概念。目前关于肠道淋巴细胞归巢假说仍有争议,有研究通过 PSC-IBD 和其他慢性肝病(CLD)比较,对“肠道归巢”是 PSC 主要驱动因素的假说提出反驳,并表明肠道来源 T 细胞在肝脏的异常募集并非 PSC 所独有,而是 CLD 的一个病因学特征^[14]。

4. 胆汁酸稳态受损:胆汁酸(BA)作为调节肝脏代谢和免疫的重要信号分子,有助于维持 GM 稳态。一项首次针对 PSC 患者血浆 BA 谱的研究发现,PSC 中血浆 BA 的变化不依赖于是否合并 IBD,但会因合并 UC 而加剧^[15],表明初级 BA 分数的增加是 PSC 的一种独立现象。BA 的稳态调节受肠道、肝脏和免疫细胞表达的受体控制,关键受体包括膜结合 G 蛋白偶联受体 5(TGR5)和核受体法尼醇 X 受体(FXR)。胆管细胞能产生“碳酸氢盐伞”,从而保护其免受 BA 毒性攻击,TGR5 在这种保护机制中发挥重要作用,被激活的 TGR5 会分泌富含碳酸氢盐的胆汁,并维持胆管细胞紧密连接的完整性^[10]。在 PSC 患者及 PSC 遗传小鼠模型研究中,TGR5 的下调可能参与 PSC 的发生发展^[16]。FXR 可通过抑制胆汁酸合成酶的生成,负反馈调控 BA 合成,Schneider 等^[17]在 PSC 小鼠模型中发现,失去 GM 介导的 BA 合成负反馈调控会导致胆汁淤积性肝损伤,这依赖于 BA 向 FXR 的信号传导减少。因此,BA 通过激活一些细胞受体将免疫反应和肠道菌群相联系,从而维持内环境稳态。

5. 肠道菌群失调:PSC-IBD 患者的微生物组研究是一项多维任务,因为在整个病程中,GM 受多种混杂因素影响,如药物、肠道炎症或胆汁淤积引起肠道微生态失调、潜在遗传因素、饮食变化等,这些复杂因素造成了 PSC-IBD 与肠道菌群之间的因果关系呈现“先有鸡还是先有蛋”的问题^[6]。

研究一致发现,与健康个体相比,PSC-IBD 患者的肠道菌群多样性降低且总体微生物组成发生显著变化。在细菌水平层面上,Bajer 等^[18]通过对患有(32 例)或未患(11 例)IBD 的 PSC 患者、单纯 UC 患者(32 例)和健康对照者(31 例)的粪便进行 16S rRNA 分析,发现无论是否伴有 IBD,罗氏菌属、肠球菌属、链球菌属、韦荣球菌属和其他三个菌属丰度在 PSC 中均明显过高,而阿德勒克罗伊茨菌属代表菌株 *A. equolifaciens* 和普雷沃氏菌属的丰度降低。在真菌水平层面上,一项法国队列研究首次发现 PSC 患者表现出真菌肠道生态失调,其特征是生物多样性相对增加和成分的改变,其中外瓶霉丰度增加,酿酒酵母丰度减少^[19]。

四、调节肠道菌群在 PSC-IBD 治疗中的潜力

PSC-IBD 由于发病机制不清,且临床试验中难以使用真正

的终点(例如死亡或肝移植),目前仍缺乏有效的治疗方法,近年来,随着研究技术的进步,发现肠道菌群在 PSC-IBD 中发挥重要作用,可能是疾病的促成或改变因素,鉴于此提出了个体化治疗,包括益生菌、益生元、饮食、噬菌体等,这些疗法起到一定积极作用,但存在风险和弊端,未来对个体化治疗的开发仍需要规模更大、周期更长的研究。

1. 益生菌、益生元和饮食:益生菌是活的微生物,研究证明其可调节肠道微生态组并参与肠道微环境的代谢合成,从而减轻氧化应激、肠道炎症和肠道屏障损伤^[20]。其中,肝肠轴的相互作用促进了肠道微生物衍生的代谢物直接运输到肝脏^[1]。戊球菌 Li05 是从健康人中分离出的益生菌,Bian 等^[21]证实其在结肠炎小鼠模型中具有抗炎作用,为进一步研究 Li05 对 PSC 的影响,Han 等^[22]建立了胆汁淤积小鼠模型,发现 Li05 显著减轻了肝脏损伤、肝脏炎症、纤维化和胆管增生。益生元是不可消化的营养物质,可选择性地刺激有益细菌的生长或活性^[23]。大量研究证明了益生元可调节肠道菌群组成和代谢功能,在结肠炎动物模型、IBD 临床试验中显示出有益效果,在益生元治疗 PSC 方面目前尚无研究报道^[24-25]。然而目前益生菌疗法大多作为辅助治疗,且存在活性受限、生物利用度低等问题。饮食是肠道菌群的重要调节剂,已有研究发现饮食在 IBD 的发生发展中起到重要作用,如乳化剂通过影响肠道菌群、肠道屏障发挥双重作用^[2],这种针对饮食-微生物群相互作用的疗法在未来 PSC-IBD 治疗应用中具有巨大的潜力。

2. 抗生素:万古霉素是一种抗革兰氏阳性菌抗生素,有抑菌作用的同时,还被认为是一种免疫调节抗生素。一项关于 PSC-IBD 非盲法的单臂临床试验(15 例)通过对粪便、血液、结肠活检黏膜进行多组学分析,发现口服万古霉素治疗可通过调节肠道菌群多样性、短链脂肪酸稳态和 BA 代谢来诱导 PSC-IBD 的临床缓解,鉴于治疗反应的可变性和 PSC 的异质性,需要进一步研究来探索黏膜免疫、肝脏自身免疫和慢性胆道疾病之间的机制联系,且该研究缺乏验证万古霉素治疗 PSC-IBD 的临床应用安全性、药物最优剂量、适用人群范围及万古霉素局限的抗菌靶标、长期使用导致耐万古霉素肠球菌生长等问题^[26]。

3. 噬菌体和代谢靶标:噬菌体是感染和杀死细菌的原核病毒,其宿主特异性有可能精确编辑肠道细菌微生物群,通过靶向和减少特定致病菌的丰度,恢复肠道微生态,这一点优于于可能导致菌群失调或抗生素耐药的广谱抗生素治疗。Ichikawa 等^[27]在 PSC 患者的粪便中检测到大量肺炎克雷伯菌(Kp)和鸡肠球菌,将其定植于无特定病原体(SPF)肝胆损伤易感小鼠,通过口服噬菌体鸡尾酒疗法可降低 Kp 定植的无菌小鼠和 SPF 小鼠的 Kp 水平,从而减轻肝脏炎症,且未发生脱靶生态失调,证明了针对病理性 Kp 的噬菌体疗法可改善 PSC 的病程。由于噬菌体的宿主范围窄、分离毒性噬菌体困难、噬菌体耐药变体的出现,开发噬菌体疗法面临重大困难。因此,基于噬菌体疗法有望发展成为一种有前途的方法。

4. 粪便微生物群移植(FMT):FMT 是将健康供体的粪便输注给患病受体,是一种恢复 GM 平衡的有效方法。Allegretti 等^[28]在一项针对 PSC-IBD 患者的开放标签试验中,对 10 例患者进行 FMT,未观察到不良事件,30% 的患者碱性磷酸酶水平

下降 $\geq 50\%$,菌群多样性在移植后第 1 周即显著增加,并在 24 周内持续增加,首次证明了 FMT 在 PSC 中的安全性。目前,FMT 的推广面临着人主观意识、感染相关不良反应、维持长期疗效、选择“高质量”供体的问题,未来需要通过更规范化的 FMT 技术及筛选“高质量”供体来解决上述问题,因此,FMT 在提高疗效、最大限度降低不良反应上仍有广阔的发展空间。

5. 肝病肠治与肠病肝治:大多数研究认为肠道炎症会加重胆汁淤积性肝病,而 Gui 等^[29]采用小鼠模型发现了不一致结果,在慢性结肠炎模型中,肠道炎症和屏障损伤改善了急性胆汁淤积性肝损伤,并减少了纤维化,这种保护作用是通过抑制 BA 合成起效的,在肠道屏障受损时,脂多糖通过肠-肝轴中的门静脉易位至肝,激活 NF- κ B 信号通路,研究还表明了肠道炎症与更长的无肝移植生存期相关,可能对疾病进展具有潜在保护作用。这为靶向 IBD 治疗 PSC 提供了新视角。

基于“肝病肠治”的存在进一步假设肠病可以通过肝病的产物来治疗,即“肠病肝治”。Bedke 等^[30]验证了这一假设,在结肠炎和硬化性胆管炎的小鼠模型及 IBD 和 PSC-IBD 患者中,发现实验小鼠中胆管炎减轻了结肠炎的严重程度并增加了 Foxp3⁺ Treg 细胞的比例,将 IBD 和 PSC-IBD 患者的粪便微生物群移植到无菌小鼠体内,然后进行结肠炎诱导,发现与 IBD 相比,接受 PSC-IBD 患者 FMT 的小鼠结肠炎严重程度显著降低,且毛螺菌科家族属强烈富集,PSC 通过诱导 GM 改变,促进 Foxp3⁺ Treg 细胞的扩增,从而减轻结肠炎的严重程度,证明了在 GM 的介导下 PSC 对 IBD 具有治疗作用。

五、结论

PSC-IBD 是一种慢性进行性免疫疾病,终末期会出现肝硬化、肝衰竭,甚至合并恶性肿瘤。然而该病发病机制不清,目前研究强调肠-肝轴的相互作用,在肝脏方面,免疫介导参与 BA 的代谢合成,进而影响 GM,造成肠道稳态失调,肠道微生物通过受损的肠道屏障易位,导致肝胆炎症,失去肠道菌群介导的 BA 合成负反馈调控进一步导致肝脏炎症。此外,肠道炎症导致淋巴细胞通过门静脉归巢到肝脏,最终促进肝脏炎症。近年来,研究发现肠道菌群在 PSC-IBD 发病机制中扮演着重要角色,对疾病的发生发展起到巨大作用,开发调节肠道菌群的相关疗法,成为治疗 PSC-IBD 的新希望。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 范宇烁,孙杨,吴静,等. 乳化剂对肠道菌群及炎症性肠病影响的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40 (6): 423-425.
- [3] Yu Z, Ruan G, Bai X, et al. Growing burden of inflammatory bowel disease in China: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021 and predictions to 2035 [J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137 (23): 2851-2859.
- [4] Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, et al. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2024, 30 (2): 230-239.
- [5] 万健,梁洁. 炎症性肠病癌变的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40 (9): 646-648.
- [6] Hov JR, Karlsen TH. The microbiota and the gut-liver axis in primary sclerosing cholangitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20 (3): 135-154.
- [7] Degenhardt F, Mayr G, Wendorff M, et al. Transethnic analysis of the human leukocyte antigen region for ulcerative colitis reveals not only

- shared but also ethnicity-specific disease associations [J]. Hum Mol Genet, 2021, 30 (5): 356-369.
- [8] Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6 (8): 939-943.
- [9] Karlsen TH, Franke A, Melum E, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis [J]. Gastroenterology, 2010, 138 (3): 1102-1111.
- [10] Kim YS, Hurley EH, Park Y, et al. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut-liver axis [J]. Exp Mol Med, 2023, 55 (7): 1380-1387.
- [11] Uzzan M, Martin JC, Mesin L, et al. Ulcerative colitis is characterized by a plasmablast-skewed humoral response associated with disease activity [J]. Nat Med, 2022, 28 (4): 766-779.
- [12] Roth D, Düll MM, Horst IJ, et al. Integrin α V β 6: Autoantigen and Driver of Epithelial Remodeling in Colon and Bile Ducts in Primary Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Disease [J]. J Crohns Colitis, 2025, 19 (2): 131.
- [13] de Krijger M, Visseren T, Wildenberg ME, et al. Characterization of gut-homing molecules in non-endstage livers of patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease [J]. J Transl Autoimmun, 2020, 3: 100054.
- [14] Graham JJ, Mukherjee S, Yuksel M, et al. Aberrant hepatic trafficking of gut-derived T cells is not specific to primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2022, 75 (3): 518-530.
- [15] Mousa OY, Juran BD, McCauley BM, et al. Bile Acid Profiles in Primary Sclerosing Cholangitis and Their Ability to Predict Hepatic Decompensation [J]. Hepatology, 2021, 74 (1): 281-295.
- [16] Reich M, Spomer L, Klindt C, et al. Downregulation of TGR5 (GPBAR1) in biliary epithelial cells contributes to the pathogenesis of sclerosing cholangitis [J]. J Hepatol, 2021, 75 (3): 634-646.
- [17] Schneider KM, Candels LS, Hov JR, et al. Gut microbiota depletion exacerbates cholestatic liver injury via loss of FXR signalling [J]. Nat Metab, 2021, 3 (9): 1228-1241.
- [18] Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (25): 4548-4558.
- [19] Lemoine S, Kemgang A, Ben Belkacem K, et al. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Gut, 2020, 69 (1): 92-102.
- [20] Zhou T, Wu J, Khan A, et al. A probiotic Limosilactobacillus fermentum GR-3 mitigates colitis-associated tumorigenesis in mice via modulating gut microbiome [J]. NPJ Sci Food, 2024, 8 (1): 61.
- [21] Bian X, Yang L, Wu W, et al. Pediococcus pentosaceus LI05 alleviates DSS-induced colitis by modulating immunological profiles, the gut microbiota and short-chain fatty acid levels in a mouse model [J]. Microb Biotechnol, 2020, 13 (4): 1228-1244.
- [22] Han S, Wang K, Shen J, et al. Probiotic Pediococcus pentosaceus LI05 Improves Cholestasis through the FXR-SHP and FXR-FGF15 Pathways [J]. Nutrients, 2023, 15 (23): 4864.
- [23] Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29 (14): 2078-2100.
- [24] Liu F, Liu J, Wang TTY, et al. Molecular and Microbial Signatures Predictive of Prebiotic Action of Neogargarotetraose in a Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Colitis Model [J]. Microorganisms, 2020, 8 (7): 995.
- [25] Wilson B, Eyice Ö, Koumoutsos I, et al. Prebiotic Galactooligosaccharide Supplementation in Adults with Ulcerative Colitis: Exploring the Impact on Peripheral Blood Gene Expression, Gut Microbiota, and Clinical Symptoms [J]. Nutrients, 2021, 13 (10): 3598.
- [26] Quraishi MN, Cheesbrough J, Rimmer P, et al. Open Label Vancomycin in Primary Sclerosing Cholangitis-Inflammatory Bowel Disease: Improved Colonic Disease Activity and Associations With Changes in Host-Microbiome-Metabolomic Signatures [J]. J Crohns Colitis, 2025, 19 (2): 189.
- [27] Ichikawa M, Nakamoto N, Kredor-Russo S, et al. Bacteriophage therapy against pathological Klebsiella pneumoniae ameliorates the course of primary sclerosing cholangitis [J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 3261.
- [28] Allegretti JR, Kassam Z, Carrellas M, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114 (7): 1071-1079.
- [29] Gui W, Hole MJ, Molinaro A, et al. Colitis ameliorates cholestatic liver disease via suppression of bile acid synthesis [J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 3304.
- [30] Bedke T, Stumme F, Tomczak M, et al. Protective function of sclerosing cholangitis on IBD [J]. Gut, 2024, 73 (8): 1292-1301.

(收稿日期: 2025-01-06)

(本文编辑: 李昊阳)