

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250829

酒精性肝病增加脓毒症易感性机制的研究进展

刘 航¹, 郭 焱²

1 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001

2 山西医科大学第一医院重症医学科, 太原 030001

通信作者: 郭焱, 2008guoyan@sina.com (ORCID: 0009-0003-9176-0637)

摘要: 脓毒症是由宿主对感染的反应失调导致危及生命的器官功能障碍, 目前尚缺乏有效的治疗方法。酒精性肝病(ALD)是西方国家酒精导致死亡的最重要原因。脓毒症是ALD最常见的并发症和死亡原因之一, 本文对ALD增加脓毒症易感性机制的研究进展进行综述, 旨在为ALD致脓毒症患者的预防和治疗提供参考。

关键词: 脓毒症; 酒精性肝病; 免疫系统; 胃肠道微生物组

基金项目: 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20240045)

Research advances in the mechanisms of increased susceptibility to sepsis in alcoholic liver disease

LIU Hang¹, GUO Yan²

1. The First Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: GUO Yan, 2008guoyan@sina.com (ORCID: 0009-0003-9176-0637)

Abstract: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, and currently there is still a lack of effective therapies. Alcoholic liver disease (ALD) is the most important cause of death caused by alcohol in Western countries, and sepsis is one of the most common complications and causes of death in ALD. This article reviews the research advances in the mechanism by which ALD increases the susceptibility to sepsis, in order to provide a reference for the prevention and treatment of sepsis in ALD patients.

Key words: Sepsis; Alcoholic Liver Disease; Immune System; Gastrointestinal Microbiome

Research funding: Fund Program for the Scientific Activities of Selected Returned Overseas Professionals in Shanxi Province (20240045)

脓毒症是机体对感染的反应失调导致危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症是危重患者死亡的最常见原因, 据估计2020年中国脓毒症导致近100万人死亡, 脓毒症相关死亡率从2006年的130.2/10万下降至2020年的76.6/10万^[2], 脓毒症的诊断通常依赖于临床表现和相关评分系统, 如《脓毒症和感染性休克第三版国际共识》^[1]中推荐的序贯器官衰竭评分。目前脓毒症仍缺乏有效的治疗手段, 控制原发感染、液体复苏及脏器功能支持治疗是目前临床上的主要治疗措施。酒精性肝病

(ALD)和脓毒症的发生和发展有密切的关系, 脓毒症是ALD患者的主要死亡原因, 尤其是在重症酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis, sAH)患者中^[3]。

长期过量饮酒是ALD的主要致病因素, 有研究表明有害饮酒(男性饮酒3杯/天或21杯/周, 女性2杯/天或14杯/周)是ALD的危险因素^[4]。ALD的疾病谱包括脂肪变性、酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)、进行性肝纤维化和肝硬化^[5]。ALD是西方国家最常见的肝病类型, 也是酒精导致死亡的最重要原因^[6-7]。在过去30年

内,酒精使用一直是肝硬化最主要的危险因素之一,全球疾病负担数据显示,2019年全球酒精所致肝硬化死亡人数约占肝硬化死亡总数的48.4%,造成了极大的社会负担^[3,8]。肝硬化患者容易受到细菌、真菌和病毒感染,酒精性肝硬化患者的感染风险显著高于非酒精性肝硬化患者^[9]。ALD患者继发脓毒症通常预后较差,但其脓毒症易感性增加的具体机制仍未被充分阐明。本文就ALD致脓毒症易感性增加的机制进行综述,为相关患者的临床诊疗提供新思路。

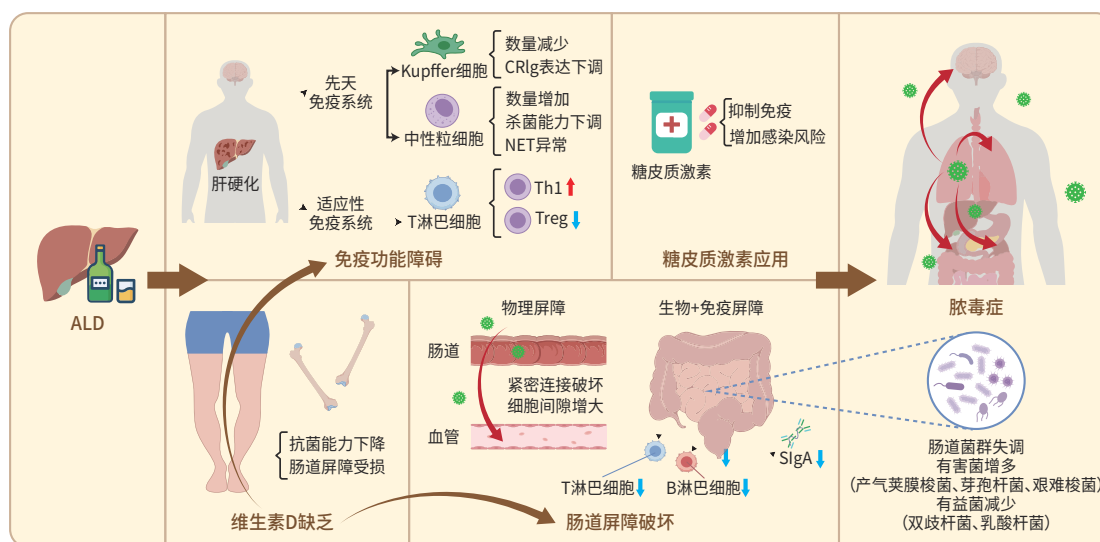
ALD致脓毒症易感性增加的具体机制包括免疫功能障碍、肠道屏障功能破坏、维生素D缺乏(vitamin D deficiency, VDD)、糖皮质激素使用等(图1)。

1 免疫系统障碍

ALD患者的病程常伴随着肝硬化,导致肝脏调控体内环境稳态的功能受损,从而出现肝硬化相关的免疫功能障碍(cirrhosis-associated immune dysfunction, CAID)^[10]。CAID的显著特征是获得性免疫缺陷和全身炎症的动态共存,这是肝硬化对脓毒症易感性增加的病理生理学特征^[11]。CAID影响先天免疫系统及适应性免疫系统^[10],几乎所有细胞类型都出现紊乱。先天免疫系统的细胞包括中性粒细胞、单核细胞、组织驻留和募集的巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞^[12]。适应性免疫系统由不同的T淋巴细胞亚群(CD4、CD8、Th1、Th2、Th17、Treg)、B淋巴细胞和自然杀伤T淋巴细胞组成^[13]。

1.1 Kupffer细胞 Kupffer细胞是肝脏的常驻巨噬细胞,

主要通过吞噬作用清除外来物质和死亡细胞。Kupffer细胞通常是最先接触由酒精引发的肠道来源微生物免疫原性刺激的细胞之一,这些刺激包括脂多糖(LPS)和肽聚糖^[14]。Kupffer细胞的激活是ALD发病机制中的关键环节,饮酒期间细菌LPS的肠道移位增加是诱导Kupffer细胞激活的关键,酒精摄入引起的肠道通透性增加和肝细胞损伤会导致病原体相关分子模式或损伤相关分子模式的释放,这些分子通过Toll样受体(TLR)通路激活炎症反应,从而加重AH^[13]。LPS与Kupffer细胞表面的TLR4结合后,通过激活MyD88依赖性和TRIF依赖性信号通路,触发下游的MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)和NF- κ B(核因子 κ B)信号级联反应。这一过程导致Kupffer细胞释放促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-18和IL-23,同时分泌趋化因子C-X-C基序趋化因子配体1和单核细胞趋化蛋白-1,进而招募中性粒细胞和单核细胞,加剧肝脏炎症反应^[15]。肽聚糖通过与TLR2受体或NOD样受体结合,通过激活MyD88依赖性或RIP2(受体相互作用蛋白激酶2)依赖性信号通路,导致免疫细胞释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12及IL-10,加剧炎症反应。CRIg主要表达于肝脏Kupffer细胞和其他组织驻留的巨噬细胞。Kupffer细胞通过CRIg识别和吞噬补体分解产物C3b和iC3b,清除血液中的病原体,防止细菌性脓毒症发生^[16]。也有研究表明,CRIg可作为巨噬细胞模式识别受体,直接结合并捕获血源性革兰阳性菌^[17]。Duan等^[18]研究发现,ALD患者肝脏CRIg的表达降低,CRIg缺陷小鼠对肠道移位的革兰阳性菌清除能力显著降低,且酒精喂养后



注: CRIg, 免疫球蛋白超家族补体受体; NET, 中性粒细胞胞外陷阱; Th1, 辅助性T淋巴细胞1型; Treg, 调节性T淋巴细胞; SIgA, 分泌型免疫球蛋白A。

图1 ALD增加脓毒症易感性的机制

Figure 1 Mechanisms by which alcoholic liver disease increases susceptibility to sepsis

肝损伤和炎症反应加剧。这表明ALD患者CRIg表达减少导致移位致病菌的清除能力减弱,从而增加全身感染的发生率。

肝脏可以有效监测并清除血液中来自肠道的分子和病原体,从而维持体内免疫稳态^[19]。肝硬化通常伴随肝脏的结构损害,如肝窦纤维化和毛细血管化、伴随门体分流形成的间隔纤维化以及Kupffer细胞功能障碍,这些特征在酒精性肝硬化中更加明显^[3]。Peiseler等^[20]发现与对照组小鼠相比,肝纤维化小鼠在感染金黄色葡萄球菌后肝窦中Kupffer细胞的细菌捕获显著减少,血液及脾脏中的细菌负荷明显高于对照组;同时作者测定了两组小鼠Kupffer细胞的吞噬能力,结果显示四氯化碳处理后,肝纤维化小鼠Kupffer细胞对捕获异物的酸化处理延迟了1h,这表明肝纤维化环境中Kupffer细胞的抗菌功能下降甚至丧失。

ALD患者Kupffer细胞数量减少、CRIg表达下调及肝纤维化微环境共同导致Kupffer细胞吞噬功能缺陷,使其无法有效清除肠道来源的细菌颗粒,导致脓毒症感染风险增加。

1.2 中性粒细胞 AH通常伴随着循环系统和肝脏的中性粒细胞计数增加^[21]。中性粒细胞是数量最多的先天免疫细胞,占人类所有循环白细胞的40%~75%,配有储存在专门颗粒中的抗菌剂,可通过吞噬作用、脱颗粒和释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)来释放这些抗菌剂,是抵御细菌感染的第一道防线,在先天免疫系统中发挥重要作用^[22-23]。中性粒细胞功能障碍显著增加了ALD患者的感染风险,脓毒症相关器官衰竭仍然是ALD患者死亡的主要原因。AH中观察到循环中性粒细胞和肝中性粒细胞增加,但中性粒细胞静息氧化爆发能力及吞噬功能受损,导致细菌清除能力下降,感染的易感性增加^[21]。Mookerjee等^[24]对63例肝硬化合并AH患者的中性粒细胞功能的研究发现,中性粒细胞功能障碍表现为静息氧化爆发 $\geq 55\%$ 且吞噬能力 $< 42\%$,与感染、脏器衰竭及死亡风险显著相关,这种功能障碍的原因可能与循环LPS的增加有关,并且可能通过去除LPS或使用TLR4抑制剂恢复中性粒细胞的功能。

NET在感染过程中可能发挥双重作用:一方面通过直接捕获和杀死细菌、真菌和病毒等微生物,起到免疫防御作用;另一方面过度释放NET可能加重炎症反应^[23]。Bukong等^[25]对健康志愿者的中性粒细胞进行酒精处理后发现,NET形成增加,但在PMA(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)进一步刺激下,NET生成能力却下降,表明酗酒诱导了中性粒细胞功能的耗竭。同时在酗酒小鼠模型中,肝脏中性粒细胞迁移显著减少,NET形成的

关键组分(如瓜氨酸化组蛋白H3和中性粒细胞弹性蛋白酶)的表达也下降;并且酗酒小鼠的肝脏中性粒细胞及NET的清除显著受损,导致肝脏内促炎因子水平升高以及肝细胞凋亡加剧,从而加剧肝损伤和脓毒症严重程度。另一项研究发现在酒精相关性肝炎患者血液中NET显著增加,中性粒细胞表型改变,高密度中性粒细胞被激活而低密度中性粒细胞存在缺陷;低密度中性粒细胞表现为功能耗竭表型,在静息和LPS刺激下表现出活性氧生成减少,吞噬能力下降,且被巨噬细胞清除减少^[26]。

中性粒细胞在ALD中表现为功能障碍,数量增加但微生物清除能力降低,同时伴随NET异常生成,导致机体抗感染能力下降、脓毒症易感性增加,监测和改善ALD患者的中性粒细胞功能可能成为治疗ALD患者脓毒症的方向。

1.3 T淋巴细胞 适应性免疫细胞在机体形成免疫记忆并对抗原和炎症信号产生持久免疫反应中发挥重要作用。T淋巴细胞是适应性免疫细胞的重要组成部分,同时又作为肝脏募集的循环免疫细胞,在ALD的炎症反应中发挥着关键作用。成熟T淋巴细胞分为CD4⁺和CD8⁺亚型,过量的酒精摄入会导致T淋巴细胞免疫表型发生变化,从而削弱机体对损伤的防御能力,增加感染风险^[27]。McTernan等^[27]的研究表明酒精可通过影响CD4⁺T淋巴细胞的免疫代谢,促使CD4⁺T淋巴细胞向促炎表型(如Th1)分化,并抑制Treg分化,从而加剧全身性炎症反应。Zuluaga等^[28]研究发现酒精性肝硬化患者CD4⁺T淋巴细胞的分化能力丧失,饮酒会促使细胞向Th1/Th2表型分化,Th17减少。这种T淋巴细胞分化失调可能降低抗原识别能力,从而增加细菌感染风险。

2 肠道屏障功能障碍

肠道是人体表面积最大的屏障器官,能保护机体免受潜在有毒代谢物、细菌及其抗原的侵害^[29]。肠道屏障是一个复杂的结构,主要由肠道微生物群、不动水层、糖萼、黏膜层以及由紧密连接蛋白连接的上皮细胞组成^[30]。酒精破坏肠道上皮屏障,包括物理屏障、免疫屏障和生物屏障,增加肠道通透性,从而促进细菌和细菌产物进入全身循环。肠道屏障破坏被称为“肠漏”或肠壁漏综合征,其特征是细菌代谢物和内毒素释放到循环中^[31]。肠道屏障功能的完整性对于维持机体健康非常重要,其破坏会造成局部或全身炎症,从而造成组织器官损伤。Tulkens等^[32]的研究表明,肠道屏障功能障碍患者的血浆中LPS阳性细菌胞外囊泡水平显著高于健康对照组,并能够诱导免疫激活,表现为促炎细胞因

子分泌增加。

2.1 肠道物理屏障 紧密连接是由一组复杂的蛋白质网络构成,包括 occludin、claudin 和连接黏附分子,这些蛋白质通过 ZO-1 等蛋白与肌动蛋白细胞骨架相互作用^[33]。紧密连接对屏障功能非常重要,肠上皮细胞紧密连接破坏是酒精相关脓毒症、全身炎症和多器官损伤的主要诱因。Meena 等^[34]的研究发现,酒精及其有毒代谢产物通过刺激 TRPV6 通道介导的钙离子吸收,增加细胞内钙离子浓度,从而破坏肠上皮细胞间紧密连接,导致肠上皮屏障功能障碍;使用 TRPV6 基因敲除小鼠或 TRPV6 特异性抑制剂可以减轻酒精诱导的肠屏障功能障碍及肝损伤。Rungratanawanich 等^[35]对 ALDH2 基因敲除小鼠和野生型小鼠研究发现,低剂量(3.5 g/kg)酒精喂养 1 h 可以引起 ALDH2 基因敲除小鼠肠道炎症和肠上皮细胞凋亡以及血清内毒素水平升高;酒精暴露使小鼠肠道紧密连接和黏附连接蛋白(如 ZO-1、Occludin 等)显著降低,同时肠道菌群中有益菌减少、致病菌增加,而野生型小鼠变化较小。

2.2 肠道免疫屏障 肠道免疫屏障主要由 SIgA 和肠道相关淋巴组织组成。肠道黏膜免疫系统通过协调先天性和适应性免疫反应来清除潜在的致病微生物^[36]。肠道 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在 ALD 肠道屏障功能障碍中发挥重要作用。SIgA 由肠道固有层中的浆细胞产生,其通过多聚免疫球蛋白受体穿过上皮屏障到达管腔,能维持肠道屏障功能并抑制细菌移位^[37]。Hendrikx 等^[38]研究发现,多聚免疫球蛋白受体缺陷型小鼠在酒精喂养后,肠道 IgA 水平降低,血浆 LPS 水平和肝脏细菌(如大肠杆菌)移位显著增加。T 淋巴细胞是肠道相关淋巴组织中重要的免疫细胞组分。Maccioni 等^[39]研究发现 ALD 患者的十二指肠黏膜中 T 淋巴细胞数量减少,且这种减少导致微生物移位增加。另一篇研究也证实与健康对照者和非酒精性脂肪性肝病患者相比,ALD 患者十二指肠 CD8⁺ T 淋巴细胞数量减少,尤其是 T 驻留记忆细胞显著减少,同时可溶性 CD14 等微生物移位标志物升高^[40]。

2.3 肠道生物屏障 肠道是人体最大的微生物储存库,包括各种微生物如细菌、古细菌、真菌和病毒,它们参与消化、物质代谢和宿主免疫^[29]。肠道微生物群主要由两大类优势菌群构成,分别是作为革兰阳性菌代表的厚壁菌门,以及属于革兰阴性菌的拟杆菌门^[41]。肠道、肝脏和免疫系统与肠道微生物有着共生关系。饮酒会造成肠道微生物群组成及功能改变导致肠道菌群失调,这种菌群失调会引发肠道屏障功能障碍、细菌移位以及肝病的发生发展^[42]。肠道菌群失调的主要特征是微生物丰富度和多样性的降低以及 LPS 生成菌变形菌门的异常

增殖^[43]。长期饮酒人群常表现出肠道微生物群的失调,有益菌如产短链脂肪酸菌属的相对丰度降低可能削弱肠道的免疫屏障功能,有害菌如变形菌的增加则会加剧系统性炎症反应^[30]。肠道菌群失调通过加剧全身炎症反应、诱发免疫功能障碍,从而增加脓毒症的易感性。Bluemel 等^[44]对长期酒精喂养 8 周的小鼠空肠、回肠、盲肠、粪便和肝脏中的微生物群 16S rRNA 测序分析发现,慢性酒精喂养小鼠空肠细菌丰富度增加,且回肠及肝脏细菌群革兰阴性菌比例增加,可能与肠道细菌移位至肝脏有关。Philips 等^[45]对 35 例 sAH 患者接受健康供体粪便微生物群移植后的长期临床预后进行分析,发现接受健康供体粪便微生物群移植能显著降低脓毒症相关的病死率,且与肠道细菌群落向有益菌属(如双歧杆菌)变化有关。

酒精通过破坏肠道上皮屏障功能,使肠道通透性增高,肠源性微生物和细菌内毒素进入门静脉及体循环,导致全身炎症及脓毒症易感性增加。因此,保护 ALD 患者肠道屏障功能可能使患者感染风险下降,改善预后。

3 维生素 D 缺乏(VDD)

维生素 D 除调节骨代谢外,还具有抗菌活性与免疫调节特性,同时也是维持紧密连接及黏附连接完整性的辅助因子^[46-47]。酗酒人群中普遍存在 VDD,多项研究表明,VDD 在慢性肝病,尤其是在酒精相关肝病中极为普遍^[46,48-49]。VDD 可以增加脓毒症的发生和死亡风险^[47]。Parekh 等^[50]的研究纳入 61 例轻度脓毒症和重症脓症患者及 20 例健康对照者,结果发现重症脓毒症患者的 25-羟维生素 D3 浓度显著低于轻度脓症患者和健康对照组;同时动物实验表明,VDD 小鼠模型细菌载量显著增加,并伴随抗菌肽表达降低和巨噬细胞吞噬功能缺陷。Wang 等^[49]发现 VDD 可以改变饮酒小鼠肠道菌群组成,导致肠道紧密连接蛋白 Occludin 和 E-cadherin 的蛋白表达下调,同时促进肝脏和结肠组织中炎症细胞因子的表达上调。Shibamoto 等^[46]开展的研究对 78 例 ALD 相关肝硬化患者进行了分析,显示 ALD 相关肝硬化患者血清 25-羟基维生素 D 水平显著低于健康对照组,且内毒素活性显著升高;同时小鼠实验中维生素 D 缺乏使小鼠肠道的紧密连接蛋白如 ZO-1、occludin、claudin-2 等表达显著下调,肠道通透性增加,同时肝脏 LPS 水平升高,表明了 VDD 与 ALD 相关肝硬化患者的内毒素血症相关。

VDD 导致 ALD 肠道菌群破坏、肠道通透性增加以及炎症反应激活,可能使脓毒症感染的机会增加。然而这些改变在 ALD 患者中同样存在,尚未明确维生素 D 在 ALD 相关脓毒症进程中如何与其他因素相互作用,仍有待深入探索。

4 糖皮质激素治疗

糖皮质激素是治疗sAH的主要方法之一,能提高短期生存率^[51],但对于其是否增加感染风险仍存在争议。糖皮质激素治疗可能引发剂量依赖性不良反应,尤其在脓毒症感染风险上,糖皮质激素通过抑制中性粒细胞趋化功能、下调促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β)表达,并阻碍免疫细胞向感染灶的募集,削弱了机体的免疫防御机制。该免疫抑制作用可进一步恶化sAH患者固有的免疫麻痹状态,糖皮质激素的使用可能使患者更易发生感染事件。Vergis等^[52]通过对1092例sAH患者的研究发现,泼尼松治疗会增加sAH患者严重感染和治疗后感染风险,且感染与泼尼松治疗患者的90天病死率独立相关;同时还发现治疗前循环细菌DNA水平>18.5 pg/mL可预测泼尼松治疗患者的7天内感染风险。Thursz等^[53]对1103例sAH患者进行多中心双盲随机试验发现,泼尼松治疗增加了sAH患者感染风险,但不会增加感染相关病死率。

糖皮质激素可以改善sAH的短期预后,但其带来的感染风险不能忽视,在sAH患者治疗中需要权衡糖皮质激素的使用时机、剂量和治疗时长,并监控治疗期间的感染风险,同时也需要研究糖皮质激素的替代疗法。

5 结语与展望

综上,脓毒症是ALD患者最常见的并发症和死亡原因之一,ALD可通过多种途径增加脓毒症易感性,如免疫功能障碍、肠道屏障功能破坏、VDD及糖皮质激素诱导的获得性免疫抑制等。ALD通过削弱先天性及适应性免疫细胞的功能使其对病原体清除能力下降,并且损害肠道屏障功能导致肠道微生物群改变、肠道通透性增高,使得肠源性微生物和细菌内毒素进入门静脉及体循环,同时ALD病程中往往存在营养不良如VDD、糖皮质激素治疗导致的免疫抑制状态,这些因素共同导致了ALD患者的脓毒症高感染风险。虽然有大量研究已揭示ALD相关脓毒症的部分关键机制,但对免疫平衡变化的调控机制、宿主-微生物协同作用、遗传易感性差异等关键科学问题仍需通过多中心队列研究结合单细胞测序/代谢组学技术深入解析,未来方向应聚焦信号传导路径的作用机制、循环miRNA生物标志物筛选及菌群定向移植等精准干预方案的构建,以降低ALD患者脓毒症发生率,提高生存率。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郭焱负责课题设计,指导撰写文章并最后定稿;刘航负责资料收集分析,撰写论文。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] DONG R, LIU W, WENG L, et al. Temporal trends of sepsis-related mortality in China, 2006-2020: A population-based study [J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13(1): 71. DOI: 10.1186/s13613-023-01166-1.
- [3] GUSTOT T, FERNANDEZ J, SZABO G, et al. Sepsis in alcohol-related liver disease [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1031-1050. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.013.
- [4] JOPHLIN LL, SINGAL AK, BATALLER R, et al. ACG clinical guideline: Alcohol-associated liver disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119(1): 30-54. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002572.
- [5] GUSTOT T, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2): 319-327. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.008.
- [6] World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [G]. World Health Organization, 2018.
- [7] NAGHAVI M, ABAJOBIR AA, ABBAFATI C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
- [8] WANG YK, WANG MQ, LIU CR, et al. Global burden of liver cirrhosis 1990-2019 and 20 years forecast: Results from the global burden of disease study 2019 [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2328521. DOI: 10.1080/07853890.2024.2328521.
- [9] BONNEL AR, BUNCHORNTAVAKUL C, RAJENDER REDDY K. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(9): 727-738. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.031.
- [10] NOOR MT, MANORIA P. Immune dysfunction in cirrhosis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(1): 50-58. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00056.
- [11] ALBILLOS A, MARTIN-MATEOS R, van der MERWE S, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(2): 112-134. DOI: 10.1038/s41575-021-00520-7.
- [12] SZABO G, PETRASEK J, BALA SS. Innate immunity and alcoholic liver disease [J]. *Dig Dis*, 2012, 30(Suppl 1): 55-60. DOI: 10.1159/000341126.
- [13] LI S, TAN HY, WANG N, et al. Recent insights into the role of immune cells in alcoholic liver disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1328. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01328.
- [14] NAGY LE. The role of innate immunity in alcoholic liver disease [J]. *Alcohol Res*, 2015, 37(2): 237-250.
- [15] GAO B, AHMAD MF, NAGY LE, et al. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2): 249-259. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.023.
- [16] van LOOKEREN CAMPAGNE M, VERSCHOOR A. Pathogen clearance and immune adherence "revisited": Immuno-regulatory roles for CR1g [J]. *Semin Immunol*, 2018, 37: 4-11. DOI: 10.1016/j.smim.2018.02.007.
- [17] ZENG ZT, SUREWAARD BGJ, WONG CHY, et al. CR1g functions as a macrophage pattern recognition receptor to directly bind and capture blood-borne gram-positive bacteria [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(1): 99-106. DOI: 10.1016/j.chom.2016.06.002.
- [18] DUAN Y, CHU HK, BRANDL K, et al. CR1g on liver macrophages clears pathobionts and protects against alcoholic liver disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7172. DOI: 10.1038/s41467-021-27385-3.
- [19] JENNE CN, KUBES P. Immune surveillance by the liver [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 996-1006. DOI: 10.1038/ni.2691.
- [20] PEISELER M, DAVID BA, ZINDEL J, et al. Kupffer cell-like syncytia replenish resident macrophage function in the fibrotic liver [J]. *Science*, 2023, 381(6662): eabq5202. DOI: 10.1126/science.abq5202.
- [21] KHAN RS, LALOR PF, THURSZ M, et al. The role of neutrophils in alcohol-related hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 1037-1048. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.017.
- [22] HERRO R, LEIGHTON GRIMES H. The diverse roles of neutrophils

- from protection to pathogenesis[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(12): 2209-2219. DOI: 10.1038/s41590-024-02006-5.
- [23] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
- [24] MOOKERJEE RP, STADLBAUER V, LIDDER S, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 831-840. DOI: 10.1002/hep.21737.
- [25] BUKONG TN, CHO Y, IRACHETA-VELLVE A, et al. Abnormal neutrophil traps and impaired efferocytosis contribute to liver injury and sepsis severity after binge alcohol use[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(5): 1145-1154. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.005.
- [26] CHO Y, BUKONG TN, TORNAI D, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to liver damage and increase defective low-density neutrophils in alcohol-associated hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(1): 28-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.029.
- [27] McTERNAN PM, LEVITT DE, WELSH DA, et al. Alcohol impairs immunometabolism and promotes Naïve T cell differentiation to pro-inflammatory Th1 CD4⁺ T cells[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 839390. DOI: 10.3389/fimmu.2022.839390.
- [28] ZULUAGA P, ZURERA-EGEA C, FUSTER D, et al. Changes in CD4⁺ T cells subsets in patients with alcohol-related cirrhosis[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 31. DOI: 10.1007/s10238-024-01548-0.
- [29] WANG R, TANG RQ, LI B, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 4-17. DOI: 10.1038/s41423-020-00592-6.
- [30] SOSNOWSKI K, PRZYBYŁKOWSKI A. Ethanol-induced changes to the gut microbiome compromise the intestinal homeostasis: A review [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2393272. DOI: 10.1080/19490976.2024.2393272.
- [31] DI VINCENZO F, DEL GAUDIO A, PETITO V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: A narrative review [J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2): 275-293. DOI: 10.1007/s11739-023-03374-w.
- [32] TULKENS J, VERGAUWEN G, van DEUN J, et al. Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 191-193. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317726.
- [33] PATEL S, BEHARA R, SWANSON GR, et al. Alcohol and the intestine [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4): 2573-2588. DOI: 10.3390/biom5042573.
- [34] MEENA AS, SHUKLA PK, BELL B, et al. TRPV6 channel mediates alcohol-induced gut barrier dysfunction and systemic response[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(11): 110937. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110937.
- [35] RUNGRATANAWANICH W, LIN YH, WANG X, et al. ALDH2 deficiency increases susceptibility to binge alcohol-induced gut leakiness, endotoxemia, and acute liver injury in mice through the gut-liver axis[J]. *Redox Biol*, 2023, 59: 102577. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102577.
- [36] MACCIONI L, LECLERCQ IA, SCHNABL B, et al. Host factors in dysregulation of the gut barrier function during alcohol-associated liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12687. DOI: 10.3390/ijms222312687.
- [37] INAMINE T, SCHNABL B. Immunoglobulin A and liver diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(6): 691-700. DOI: 10.1007/s00535-017-1400-8.
- [38] HENDRIKX T, LANG S, RAJCIC D, et al. Hepatic IgA-mediated secretion of IgA limits bacterial translocation and prevents ethanol-induced liver disease in mice[J]. *Gut*, 2023, 72(10): 1959-1970. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328265.
- [39] MACCIONI L, GAO B, LECLERCQ S, et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1782157. DOI: 10.1080/19490976.2020.1782157.
- [40] MACCIONI L, LORIOT A, DEWULF J, et al. Duodenal CD8⁺ T resident memory cell apoptosis contributes to gut barrier dysfunction and microbial translocation in early alcohol-associated liver disease in humans[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(6): 1055-1070. DOI: 10.1111/apt.17177.
- [41] DUKIĆ M, RADONJIĆ T, JOVANOVIĆ I, et al. Alcohol, inflammation, and microbiota in alcoholic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3735. DOI: 10.3390/ijms24043735.
- [42] HSU CL, SCHNABL B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(11): 719-733. DOI: 10.1038/s41579-023-00904-3.
- [43] ADRIENNE WEISS G, HENNET T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16): 2959-2977. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- [44] BLUEMEL S, WANG LR, KUELBS C, et al. Intestinal and hepatic microbiota changes associated with chronic ethanol administration in mice [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 265-275. DOI: 10.1080/19490976.2019.1595300.
- [45] PHILIPS CA, AHAMED R, RAJESH S, et al. Long-term outcomes of stool transplant in alcohol-associated hepatitis-analysis of clinical outcomes, relapse, gut microbiota and comparisons with standard care[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(4): 1124-1132. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.01.001.
- [46] SHIBAMOTO A, KAJI K, NISHIMURA N, et al. Vitamin D deficiency exacerbates alcohol-related liver injury via gut barrier disruption and hepatic overload of endotoxin[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 122: 109450. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109450.
- [47] DELRUE C, SPEECKAERT R, DELANGHE JR, et al. Vitamin D deficiency: An underestimated factor in sepsis?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2924. DOI: 10.3390/ijms24032924.
- [48] KHAN MA, DAR HA, BABA MA, et al. Impact of vitamin D status in chronic liver disease[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(5): 574-580. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.03.001.
- [49] WANG HH, GONG WY, GAO JX, et al. Effects of vitamin D deficiency on chronic alcoholic liver injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 220-231. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.037.
- [50] PAREKH D, PATEL JM, SCOTT A, et al. Vitamin D deficiency in human and murine sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2): 282-289. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002095.
- [51] MATHURIN P, O' GRADY J, CARITHERS RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: Meta-analysis of individual patient data[J]. *Gut*, 2011, 60(2): 255-260. DOI: 10.1136/gut.2010.224097.
- [52] VERGIS N, ATKINSON SR, KNAPP S, et al. In patients with severe alcoholic hepatitis, prednisolone increases susceptibility to infection and infection-related mortality, and is associated with high circulating levels of bacterial DNA[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 1068-1077. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.019.
- [53] THURSZ MR, RICHARDSON P, ALLISON M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1619-1628. DOI: 10.1056/NEJMoa1412278.

收稿日期: 2025-01-05; 录用日期: 2025-03-10

本文编辑: 王莹

引证本文: LIU H, GUO Y. Research advances in the mechanisms of increased susceptibility to sepsis in alcoholic liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(8): 1662-1667. 刘航, 郭焱. 酒精性肝病增加脓毒症易感性机制的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(8): 1662-1667.