

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251226

## 自身免疫性肝病基于肠道菌群的靶向治疗最新进展

张照杰<sup>1,2a</sup>, 张婷<sup>1,2a</sup>, 李向向<sup>1,2a</sup>, 郭会姬<sup>1,2a</sup>, 王振<sup>1,2a</sup>, 杨妹霞<sup>1,2a</sup>, 寇春焕<sup>1,2a</sup>, 赵勇<sup>2b</sup>, 于晓辉<sup>2a</sup>, 张久聪<sup>2a</sup>

1 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 a. 消化内科, b. 卫勤训练中心, 兰州 730000

通信作者: 张久聪, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); 赵勇, 19692441@qq.com (ORCID: 0009-0000-6803-247X)

**摘要:** 自身免疫性肝病(AILD)的发病机制尚未完全阐明,导致其临床疗效存在显著个体差异。近年来的研究表明,肠道菌群及其代谢物通过“肠-肝轴”与AILD发生发展和发病机制之间存在密切关联,基于肠道菌群的靶向治疗方法为治疗AILD患者提供新的策略。本文系统综述了肠道菌群在AILD中的潜在致病机制及靶向治疗策略的最新研究进展,通过解析菌群失衡介导免疫紊乱的分子机制,探讨靶向调控肠道微生态实现治疗的可能性,以期为临床诊疗提供理论依据和转化方向。

**关键词:** 自身免疫性肝病; 胃肠道微生物组; 靶向治疗**基金项目:** 甘肃省卫健委课题(GSWSKY2023-34); 兰州市青年科技人才创新项目(2024-QN-39)

### Latest research advances in intestinal flora-based targeted therapy for autoimmune liver disease

ZHANG Zhaojie<sup>1,2a</sup>, ZHANG Ting<sup>1,2a</sup>, LI Xiangxiang<sup>1,2a</sup>, GUO Huiji<sup>1,2a</sup>, WANG Zhen<sup>1,2a</sup>, YANG Meixia<sup>1,2a</sup>, KOU Chunhuan<sup>1,2a</sup>, ZHAO Yong<sup>2b</sup>, YU Xiaohui<sup>2a</sup>, ZHANG Jiucong<sup>2a</sup>

1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. a. Department of Gastroenterology, b. Medical Service Training Center, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730000, China

Corresponding authors: ZHANG Jiucong, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); ZHAO Yong, 19692441@qq.com (ORCID: 0009-0000-6803-247X)

**Abstract:** The pathogenesis of autoimmune liver disease (AILD) remains unclear, leading to significant individual differences in clinical outcomes. Recent studies have shown that intestinal flora and its metabolites are closely associated with the development, progression, and pathogenesis of AILD through the gut-liver axis, and targeted therapy based on intestinal flora has provided new strategies for the treatment of AILD. This article systematically reviews the potential pathogenic mechanism of intestinal flora in AILD and the latest research advances in targeted therapeutic strategies and explores the possibility of targeted regulation of intestinal microecology to achieve treatment by analyzing the molecular mechanisms of immune disorders mediated by imbalance of intestinal flora, in order to provide a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment.

**Key words:** Autoimmune Liver Disease; Gastrointestinal Microbiome; Targeted Therapy**Research funding:** Project of Gansu Provincial Health Care Commission (GSWSKY2023-34); Lanzhou Youth Science and Technology Talent Innovation Project (2024-QN-39)

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一类由异常自身免疫反应介导的慢性肝脏炎性疾病,主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原

发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。目前认为, AILD的致病机制涉及遗传易感性、免疫反应

和环境因素之间复杂的相互作用<sup>[1]</sup>。其诊断通常包括特异性自身抗体检测、血清生化和肝脏病理组织的综合评估。尽管 AILD 在全球范围内的发病率和患病率相对较低,但该类疾病给患病个体带来显著的临床负担。目前 AILD 的临床治疗仍以免疫抑制剂为主,但长期给药易引发潜在副作用,并影响患者的治疗依从性。

## 1 肠道菌群与 AILD 的关系

肠道菌群是一个复杂的微生态系统,随着基因组测序及生物信息学等技术的进步,人们对肠道菌群的特征和功能有了全新的了解。肠道菌群参与机体营养代谢、维持肠道屏障完整性、调节免疫系统和抗病原体感染等多种活动,因此维持肠道菌群的稳定性和多样性对人体健康具有重要意义。

肝脏通过门静脉与肠道紧密相连,在解毒和代谢肠道产物方面发挥重要作用,而肠道菌群失调可直接引发多种肝脏疾病<sup>[2]</sup>。自 1998 年 Marshall 提出“肠-肝轴”理论以来,越来越多的证据显示,AILD 的发生与肠道菌群组成及功能改变存在显著相关性<sup>[3]</sup>。针对 AILD 亚型进行的大量研究发现,AILD 患者普遍存在肠道菌群多样性显著下降(即  $\alpha$  多样性降低),表现为有益菌减少、致病菌富集的菌群结构紊乱。因此,深入探讨肠道菌群的致病机制,并将其作为靶点,为降低 AILD 的发生率提供了新的可能性。

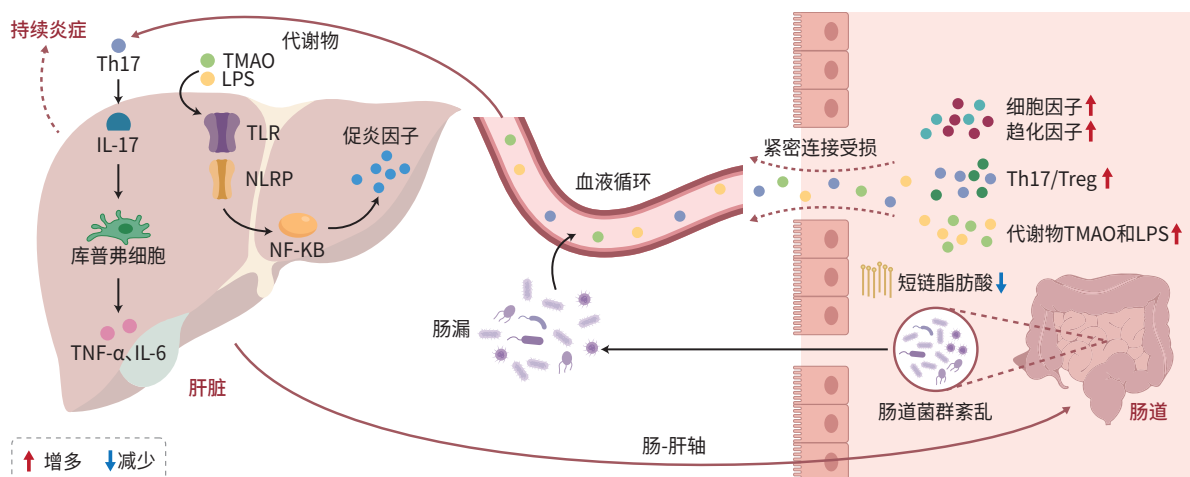
## 2 肠道菌群影响 AILD 的机制

在健康状态下,肠道菌群与机体肝脏免疫系统处于

动态平衡,肠道益生菌产生特定代谢产物和调节免疫细胞功能,有效维持肝脏免疫耐受;而在肠道菌群失调时,肠道致病菌及其代谢产物增加,导致肝脏免疫微环境改变,破坏肝脏免疫耐受,通过影响免疫调节、破坏肠道屏障、衍生代谢物和干扰胆汁酸代谢等多种形式引发 AILD(图 1)。

**2.1 影响免疫调节** 当 AIH 患者肠道菌群紊乱时,炎症反应会触发自身反应性 T 细胞( $CD4^+$ T 细胞和  $CD8^+$ T 细胞),并且破坏由抗原呈递细胞(APC)、辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1、Th2、巨噬细胞、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)和自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT)等免疫细胞维持的稳态平衡。其中,NKT 被证实可激活肝巨噬细胞和募集巨噬细胞分泌促炎因子,从而导致 AIH<sup>[4]</sup>。Beringer 等<sup>[5]</sup>研究发现,AIH 患者存在滤泡调节性 T 细胞/滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T, TFH)、Th17/Treg 的平衡失调,导致肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等促炎因子分泌增加,这些因子与肝脏的炎症损伤和过度期自身免疫的激活密切相关。在 PBC 中,除 Th17/Treg 的平衡被影响外,大肠杆菌及德氏乳杆菌可能通过对人类抗线粒体抗体表位的分子模拟,导致交叉反应<sup>[6]</sup>。在 PSC 中,外周抗核中性粒细胞抗体可靶向  $\beta$ -微管蛋白,并与细菌抗原丝状温度敏感蛋白发生交叉反应<sup>[7]</sup>。研究显示,PSC 肠道相关淋巴组织中的  $CD8^+$ T 细胞在小鼠模型中可通过白细胞介素(IL)-2 和干扰素- $\gamma$  信号通路调节 Treg,并在结合 Toll 样受体(TLR)4 后引发细胞因子风暴和加剧免疫炎症反应,最终导致免疫介导的胆管炎、胆道损伤和纤维化<sup>[8]</sup>。

**2.2 破坏肠道屏障** 肠道屏障的完整性与肠道绒毛、细



注:TMAO,氧化三甲胺;LPS,脂多糖;Th17,辅助性T细胞17;Treg,调节性T细胞;TNF- $\alpha$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;TLR,Toll样受体;NLRP,NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白;NF- $\kappa$ B,核因子 $\kappa$ B。

图1 肠道菌群作用机制

Figure 1 Mechanisms of action of intestinal flora

胞之间的紧密连接蛋白密切相关,AILD患者肠道菌群失调导致肠屏障功能受损,使得细菌通过受损的肠屏障进入血液循环,最终到达肝脏从而加重肝脏病变。短链脂肪酸(short-chain fatty acid,SCFA)、色氨酸代谢物等肠道代谢物可通过刺激肠上皮细胞诱导黏蛋白表达,增强细菌黏附和肠道屏障紧密度,从而发挥保护机体的作用;但当肠道菌群失调时,SCFA与色氨酸代谢物等显著减少,造成肠道屏障受损而引发AILD<sup>[9]</sup>。在AIH中,色氨酸代谢物缺乏会减少孕烷X受体和芳烃受体激活,导致IL-10、IL-17、IL-22等调节肠道免疫稳态的免疫相关细胞因子减少<sup>[10]</sup>,从而破坏肠道稳态。在PBC患者中,其肠道可通过产生丁酸盐来促进肠道屏障功能的瘤胃球菌科和真杆菌减少,同时发现有助于肠道菌群组成的免疫球蛋白A水平降低,导致肠道稳态失衡<sup>[11]</sup>。在PSC患者中,肠道菌群中共生细菌的相对丰度降低,TLR和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白(NLRP)激活下游核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,促进炎症细胞因子和趋化因子释放,导致肠壁受损并随血液入肝<sup>[12]</sup>。此外,研究发现在PSC患者中,粪肠球菌可通过产生基质金属蛋白酶(如明胶酶)诱导Th17免疫反应,导致黏膜炎症和肠道屏障受损,从而进一步加重炎症<sup>[13]</sup>。

**2.3 衍生代谢物** 除SCFA、色氨酸代谢物对肠道屏障完整性的影响外,脂多糖(LPS)作为大多数革兰阴性菌外膜中的一种成分,可通过触发肝巨噬细胞等免疫细胞的激活并导致促炎细胞因子的释放,在“肠-肝轴”中也发挥关键作用<sup>[14]</sup>。在AIH中,LPS可激活TLR4,导致肠道屏障紧密连接蛋白的表达降低和肠道屏障受损,进而引发肝损伤。研究证实,AIH患者血浆中LPS水平与AIH的严重程度呈显著正相关<sup>[15]</sup>。而在PSC中,胆管细胞可能暴露于炎症肠道释放的LPS或其他抗原的数量增加,这些抗原被TLR识别后触发局部炎症和免疫过度激活,进而引起胆管纤维化并导致胆管闭塞<sup>[16]</sup>。此外,研究发现,PSC患者肠道菌群代谢维生素B6和支链氨基酸等必需氨基酸的潜力降低,但其具体机制尚未阐明<sup>[17]</sup>。氧化三甲胺则是另一种肠道微生物代谢产物,其水平升高可能是AILD的诱因之一,其通过激活NLRP3,促使IL-1 $\beta$ 和IL-18等促炎细胞因子的释放,从而引发肝脏炎症反应。

**2.4 干扰胆汁酸代谢** 胆汁酸是体内重要的代谢调节剂,其本身可影响肠道菌群的组成,同时也受肠道菌群代谢的影响,其失调时可导致胆汁流动受阻、胆汁盐积累和炎症反应。在AILD中,胆汁酸代谢紊乱会导致法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)活性降低,下游

NF- $\kappa$ B炎症通路抑制作用减弱,TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎因子释放增加,加剧肝脏炎症和纤维化。此外,特定的胆汁酸可通过调节Th17和Treg的平衡,直接调节适应性免疫<sup>[18]</sup>。研究发现,通过干预AIH小鼠肠道梭状芽胞杆菌数量,可使次级胆汁酸分泌减少,降低NKT表面的G蛋白偶联胆汁酸受体1活性,减弱cAMP-PKA信号通路对NLRP3的磷酸化作用,激活NLRP3,促进NKT10细胞极化和IL-10分泌,进一步导致AIH加重<sup>[19]</sup>。此外,石胆酸及3-氧代石胆酸等次级胆汁酸衍生物在调节CD4<sup>+</sup>T细胞分化,特别是Th17和Treg分化中起关键作用<sup>[20]</sup>。在PBC中,肠道菌群失调和胆盐水解酶解离减少导致胆汁酸代谢异常,表现为共轭/非共轭胆汁酸比例增加和次/初级胆汁酸比例降低。同时,PBC患者血清成纤维细胞生长因子19升高,进一步抑制胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶转录和胆汁酸合成<sup>[21]</sup>。胆汁酸可直接损伤肠道细菌细胞膜,并通过与FXR结合增强抗菌肽的作用间接影响肠道菌群组成;肠道菌群则可通过影响胆汁酸的合成和肠肝循环参与胆汁酸代谢。Liwinski等<sup>[22]</sup>研究发现,PSC患者的胆汁中牛磺酸浓度增加,其炎症水平与肠球菌的丰度密切相关,当人类肠道菌群中含有粪肠球菌时,催化初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的胆汁酸水解酶表达最高,导致PSC加重。Jiang等<sup>[23]</sup>研究发现,人肠道内的*Prevotella*菌可直接通过FXR信号通路调节胆汁酸代谢,改善3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢吡啶诱导的PSC小鼠的肝纤维化,从而逆转PSC的发生。

### 3 靶向肠道菌群治疗AILD策略

随着对肠道菌群在AILD发病机制中作用的深入探究,靶向肠道菌群治疗AILD已成为新的选择。目前,抗生素、粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation,FMT)、调节胆汁酸和益生菌治疗是AILD中研究最多的肠道微生物群靶向干预措施,而噬菌体等新的潜在策略展现出未来的治疗潜力。

**3.1 抗生素疗法** 抗生素作为揭示肠道微生物和疾病之间因果关系的重要工具,成为治疗AILD的有效药物。在PSC中,Rahimpour等<sup>[24]</sup>通过对18例长期口服万古霉素的PSC患者进行分析,发现其临床症状(如疲劳和瘙痒)显著改善,血清碱性磷酸酶(ALP)、胆红素水平以及PSC风险评分均明显降低。Britto等<sup>[25]</sup>认为,口服万古霉素治疗后,PSC患者的肠道梭杆菌、嗜血杆菌和奈瑟菌等潜在致病菌数量减少,菌群多样性显著恢复,表明万古霉素治疗通过促使肠道菌群抑制黏膜炎症,间接导致

细菌多样性的继发性增加。既往研究显示,甲硝唑与熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)联用可降低PSC患者的ALP水平、组织学分期和分级<sup>[26]</sup>。尽管抗生素在PSC的治疗中展现出积极性,但其临床应用仍需考虑副作用等实际问题。对于AIH、PBC而言,抗生素在治疗中展现出一定潜力。一项针对AIH、PBC患者的回顾性研究发现,12例免疫抑制药物反应不佳的患者接受万古霉素治疗后,其中8例进入缓解期,但抗生素具体疗效和安全性仍需更多的临床研究验证,目前尚未完全确定抗生素治疗对于AIH、PBC的积极性<sup>[27]</sup>。总体而言,抗生素不具备物种特异性,AILD与肠道菌群组成的改变密切相关,因此必须仔细考虑抗生物质物的选择、使用持续时间、胆汁通透性和可用性,特别是基于多种菌群及其维持免疫耐受的功能尚未阐明。

**3.2 FMT治疗** FMT是一种将健康个体的粪便悬浮液移植到患者肠道中,以恢复肠道菌群稳态的细菌疗法,已成为近年来的研究热点。在AIH小鼠诱导模型中,FMT被证实可以缓解肝损伤,抑制肝脏炎症反应,增加肠道微生物多样性,改善肠道屏障功能,具体表现为双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的相对数量增加,大肠杆菌等潜在致病菌的相对数量减少<sup>[28]</sup>,但目前仍缺乏足够的临床研究证实。Philips等<sup>[29]</sup>通过分析FMT后PSC患者的粪便,发现菌群多样性有所改善且接近正常菌群组成,即变形菌门相对降低、拟杆菌门和厚壁菌门的丰度增加。另一项在10例ALP水平超过3倍正常值上限的PSC患者进行的单中心研究显示,在FMT后,30%的患者ALP水平降低50%,70%的患者血清肝转氨酶水平降低30%,这一研究结论进一步证实了FMT治疗PSC的可行性<sup>[30]</sup>。针对PBC,部分小鼠数据验证了FMT治疗的可行性<sup>[31]</sup>,部分临床试验发现FMT可恢复PSC患者的肠道微生物群多样性并改善生化指标,但其有效性仍需大型研究队列的进一步验证。

**3.3 益生菌治疗** FMT旨在取代整个微生物生态系统,但也可以通过补充特定的益生菌实现菌群调节。基于益生菌在调节免疫稳态、改善肠道屏障功能以及增加肠道菌群多样性等方面的积极作用,调节肠道菌群生长和改善宿主肠道益生菌微生态也成为另一种研究方向。Zhang等<sup>[32]</sup>研究发现,早期对AIH小鼠肠道补充双歧杆菌可通过调节肠道菌群和恢复肠道平衡,改善S100诱导的小鼠肝脏免疫稳态,并通过调节肝巨噬细胞的受体相互作用蛋白激酶3信号通路和细胞因子谱,抑制Th17的分化,从而减轻肝损伤。Ma等<sup>[33]</sup>研究发现,乳酸菌可增

强泼尼松对外周血单核细胞中血清IL-21水平和TFH比例的抑制作用,从而改善AIH,其作用机制为泼尼松和乳酸菌以MyD88(髓样分化因子88)/NF- $\kappa$ B通路依赖性方式调节AIH小鼠的TFH细胞反应。此外,一种新型合生元制剂通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B和NLRP3/Caspase-1信号通路,减少肝脏炎症和细胞焦亡,从而改善AIH肝功能和肝损伤<sup>[34]</sup>。研究发现,益生菌可降低PSC患者肠壁通透性及增加肠上皮紧密连接蛋白表达,增强肠道菌群的黏附和定植能力,减少TNF- $\alpha$ 的产生,并维持组织稳态<sup>[35]</sup>。Bogatic等<sup>[36]</sup>研究发现,口服由乳球菌、两歧双歧杆菌和乳酸双歧杆菌等组成的益生菌制剂,并未显著改善PSC患者的肝功能和胆汁淤积指数。尽管如此,但益生菌制剂在PSC患者调节肠道菌群和减轻炎症方面仍具有一定的潜力,其长期有效性和安全性需要进一步的大型随机对照试验验证。通过对PBC小鼠施用含8种益生菌的VSL#3发现,乳酸杆菌和双歧杆菌的富集并修复了肠道屏障,改善胆汁酸代谢失衡;同样,对PBC患者施用具有胆汁盐水解酶活性的罗伊乳杆菌,也可实现乳酸杆菌和双歧杆菌的富集,调节胆汁酸代谢,从而改善PBC症状<sup>[37]</sup>。

**3.4 药物治疗** 基于PBC胆汁酸代谢缺陷和异常免疫反应的特性,UDCA也成为治疗PBC不错的选择。一项针对122例PBC患者的回顾性研究发现,服用UDCA后患者胆汁酸分泌增加,肝脏病变减轻,其作用机制可能与法尼醇X受体/小异二聚体伴侣通路下调胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶减轻胆汁淤积相关<sup>[38]</sup>。此外,通过靶向胆汁酸代谢以降低细胞毒性和炎症的药物正成为新的研究方向,包括FXR激动剂、顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂和过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂。其中,FXR激动剂奥贝胆酸已在PBC临床试验中证实可显著改善对UDCA治疗应答不佳或不耐受的PBC患者的胆汁淤积生化指标<sup>[39]</sup>。

中医治疗AILD成为近年来的研究热点。中医学认为,AILD的发病机制为肝肠气机失调及肠闭浊气积聚。中医药通过调节肠道菌群,调畅肠腑气机,恢复大肠通腑泄浊功能,恢复肝的正常功能。研究发现,茵陈蒿汤治疗的AIH小鼠肝脏炎症浸润程度显著低于未治疗组,有效逆转了AIH小鼠肠道菌群的丰度和多样性,并且通过SCFA与G蛋白偶联受体的相互作用降低了Th1/Treg比例<sup>[40]</sup>。周兴华等<sup>[41]</sup>研究发现,茵陈蒿汤能显著降低肝损伤小鼠TLR4信号通路中TNF- $\alpha$ 、MyD88及p-NF- $\kappa$ B等重要细胞因子的表达,从而缓解肝细胞损伤。Yang

等<sup>[42]</sup>研究发现,小檗碱可增加 AIH 小鼠肠道有益细菌、减少有害菌,促进紧密连接蛋白表达来增强回肠屏障功能,阻断 LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路激活,并抑制肝脏炎症因子的产生。片仔癀治疗的 AIH 小鼠有益菌的丰度增加,TLR2 信号被显著激活,Treg 产生 IL-10 能力增强,TLR4/NF- $\kappa$ B 和 CXCL16/CXCR6 信号通路的激活被抑制<sup>[43]</sup>。另一研究发现,基于大黄调节肠道菌群,使排胆汁、排便通畅,恢复大肠传导功能的特性,对于 UDCA 治疗 6 个月后疗效不佳的 PBC 患者,联合使用大黄利胆胶囊继续治疗 6 个月后 UDCA 应答率提高,从而达到治疗 PBC 的目的<sup>[44]</sup>。因此,中西医的联合疗法可为未来治疗 AILD 提供新的治疗手段。

**3.5 噬菌体治疗** 噬菌体作为一种可精确编辑肠道微生物组的新兴策略,为优化肠道微生物组开辟了新途径。基于噬菌体对抗抗生素耐药细菌的有效性,其已在肝细胞癌、脂肪肝等多种肝脏疾病显示出独特优势。在 AILD 方面,噬菌体被证实可裂解致病菌(如粪肠球菌),减少细菌易位,降低肠道源性抗原(如 LPS)进入肝脏的风险,从而减轻肝脏免疫激活。在自身免疫小鼠模型中,噬菌体能够减轻自身免疫反应,减少炎症细胞浸润,并能够诱导单个核细胞产生抗炎细胞因子 IL-10,减少肝细胞凋亡和中性粒细胞浸润,延迟肝坏死<sup>[45]</sup>。此外,噬菌体通过感染和裂解特定肠道菌群,调控次级胆汁酸代谢,减少脱氧胆酸等物质产生,从而控制 TNF- $\alpha$  等导致的肝脏炎症<sup>[46]</sup>。目前,噬菌体在 AIH 中的研究尚处于探索阶段,临床研究尚未开展。但噬菌体通过恢复肠道菌群组成,减轻 TNF- $\alpha$ 、IL-17 等造成的肝脏炎症和损伤已成为具有应用前景的研究方向<sup>[47]</sup>。未来可利用 AIH 小鼠模型实验筛选有效的噬菌体菌株和治疗方案,通过更多基础研究和临床试验来验证其安全性和有效性,为

AIH 的临床治疗提供新选择。

**3.6 性别二态性治疗** 与 PSC 相比,AIH 和 PBC 在女性中更为常见,这可能与性激素和免疫系统差异有关。近年来的科学研究证据表明,肠道菌群与性激素(宿主的内源激素或外源补充激素)存在直接或间接的相互作用,性激素可直接通过特定核类固醇激素受体结合以及膜受体介导的非基因组机制影响肠道菌群,还可间接影响肠道 pH 和蠕动,改变肠道上皮功能和局部免疫反应,影响细菌的生长环境。因此,性激素对于塑造肠道菌群组成具有一定影响,而肠道菌群本身也会影响性激素水平。拟杆菌属等肠道菌群可通过分泌  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶干扰雌激素的循环和作用,而雌激素可下调炎症,增强 Treg 细胞的活性,抑制 Th17 的分化,保护肝细胞免受炎症、氧化应激和凋亡的影响,从而减轻炎症反应<sup>[48]</sup>。既往研究发现,雌激素可增加肠道乳酸菌和双歧杆菌的丰度。Zhang 等<sup>[49]</sup>研究显示,通过使用女性肠道富含的双歧杆菌和乳酸菌益生菌混合物处理 AIH 小鼠,可抑制肠道炎性细胞分化,改善肠道菌群丰度,显著降低肝脏 LPS 易位及炎性细胞因子释放,从而缓解 AIH。性别相关的肠道菌群差异部分取决于胆汁酸,胆汁酸调节障碍可干扰肠道菌群组成;雌激素及其代谢产物可抑制 FXR 及胆汁酸转运蛋白表达,导致胆汁酸在肝细胞中积累,从而加重 PBC 发生风险<sup>[50]</sup>。然而,目前相关研究仍较少,未来需要更多的研究进一步探索其具体机制和临床应用价值。

尽管靶向肠道菌群为 AILD 治疗提供了新思路并展示了其优势,但当前仍面临临床研究数据较少(如 FMT 等试验样本量小)、长期安全性与机制模糊等诸多局限性(表 1)。未来应开展多中心分层队列研究,联合多组学整合分析,最终实现精准治疗。

表 1 靶向肠道菌群策略优缺点及临床研究总结

Table 1 Summary of advantages and disadvantages of targeted gut flora strategies and clinical studies

治疗方式	核心优势	主要局限	样本量(例)	疗效	局限性
抗生素	快速杀菌、控制感染	菌群失调,易产生耐药性	50~100	短期有效,炎症指标显著下降	不具备物种特异性,耐药性高
FMT	快速重建菌群,改善肠道环境	感染风险,操作复杂	<50	肠道菌群多样性增加,症状迅速缓解	缺少大型验证,长期效果需观察
益生菌	安全性高,辅助调节菌群	疗效有限,菌株依赖性高	50~100	轻中症患者改善,免疫指标好转	重症患者疗效差
噬菌体	精准杀菌,耐药性小	研发周期长,技术难度大	未开展	未知	技术要求高,特异性高
中药	多机制调节,副作用小	证据不足,成分复杂	100~150	症状和肝功能指标改善,副作用少	成分复杂,机制复杂
性激素	快速调节免疫反应	内分泌紊乱、血栓风险增加	<50	炎症缓解,免疫调节作用	内分泌相关副作用,范围局限

#### 4 小结与展望

肠道菌群作为重要的代谢和免疫“器官”，与肝脏之间存在密切的双向联系，基因组学和代谢组学技术为阐明肠道菌群与 AILD 的作用机制提供了新的视角。本文系统综述了肠道菌群影响 AILD 发展的多种机制及靶向肠道菌群的研究进展。一方面，肠道菌群通过产生代谢产物以及调节免疫细胞功能等各种途径促进 AILD 的发展，为研究人员进一步阐明 AILD 的发病机制提供了新思路。另一方面，FMT 等靶向肠道菌群策略展现出有前景的治疗效果，为 AILD 的治疗提供了新的举措。

但目前关于 AILD 患者和动物模型肠道菌群的探索仍主要依赖于粪便样本，难以准确反映肠道菌群的真实状态及变化，且目前大多数研究使用 16S rRNA 基因测序结果，并不足以进行功能分析。未来的研究需要通过宏基因组测序明确肠道菌群关键基因的丰度变化，使用 KEGG 通路富集分析等定位致病性代谢通路，利用人源化小鼠模型和类器官实验验证特定菌群与 AILD 的因果关系，并通过大规模人群数据分析进行验证。总体而言，靶向肠道菌群调控为 AILD 的治疗提供了具有应用前景的新策略。

**利益冲突声明：**本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明：**张照杰负责选题、起草及撰写初稿；张婷、李向向、郭会姬、王振、杨妹霞、寇春焕、赵勇负责文献检索，校对文章；于晓辉、张久聪负责指导并审阅文章。

#### 参考文献：

- QIU ZX, HUANG LX, WANG XX, et al. Exploring the pathogenesis of auto-immune liver diseases from the heterogeneity of target cells[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(7): 659-666. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00531.
- ZHAO YJ, XIE L, ZHANG YT, et al. Pyroptosis: A new bridge connecting gut microbiota and liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1908-1915. DOI: 10.12449/JCH240930. 赵奕杰, 谢露, 张亚亭, 等. 细胞焦亡: 连接肠道菌群与肝脏疾病的新桥梁[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1908-1915. DOI: 10.12449/JCH240930.
- LI R, MAO ZS, YE XJ, et al. Human gut microbiome and liver diseases: From correlation to causation[J]. Microorganisms, 2021, 9(5): 1017. DOI: 10.3390/microorganisms9051017.
- CHENG ZL, YANG L, CHU HK. The gut microbiota: A novel player in autoimmune hepatitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 947382. DOI: 10.3389/fcimb.2022.947382.
- BERINGER A, MIOSSIC P. IL-17 and IL-17-producing cells and liver diseases, with focus on autoimmune liver diseases[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(12): 1176-1185. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.06.008.
- YANG Y, CHOI J, CHEN Y, et al. *E. coli* and the etiology of human PBC: Antimitochondrial antibodies and spreading determinants[J]. Hepatology, 2022, 75(2): 266-279. DOI: 10.1002/hep.32172.
- TERJUNG B, SPENGLER U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: A Hint Toward a “leaky gut” [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2009, 36(1): 40-51. DOI: 10.1007/s12016-008-8088-8.
- GOEL R, EAPEN CE. Recognizing dysfunctional innate and adaptive immune responses contributing to liver damage in patients with cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(3): 993-1002. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.10.001.
- LIU H, ZHAO J, ZHANG WJ, et al. Impacts of sodium butyrate on intestinal mucosal barrier and intestinal microbial community in a weaned piglet model[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1041885. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1041885.
- KAYAMA H, OKUMURA R, TAKEDA K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 23-48. DOI: 10.1146/annurev-immunol-070119-115104.
- INAMINE T, SCHNABL B. Immunoglobulin A and liver diseases[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(6): 691-700. DOI: 10.1007/s00535-017-1400-8.
- LAPIDOT Y, AMIR A, BEN-SIMON S, et al. Alterations of the salivary and fecal microbiome in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatol Int, 2021, 15(1): 191-201. DOI: 10.1007/s12072-020-10089-z.
- ÖZDIRIK B, SCHERF M, BRUMERCEK A, et al. Biliary microbial patterns in primary sclerosing cholangitis are linked to poorer transplant-free survival[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(6): e0156. DOI: 10.1097/HCC.000000000000156.
- BABU G, MOHANTY B. Neurotensin modulation of lipopolysaccharide induced inflammation of gut-liver axis: Evaluation using neurotensin receptor agonist and antagonist[J]. Neuropeptides, 2023, 97: 102297. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102297.
- VERMA S, REDDY P, SOWDHAMINI R. Integrated approaches for the recognition of small molecule inhibitors for Toll-like receptor 4[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2023, 21: 3680-3689. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.07.026.
- 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. DOI: 10.1038/s12276-023-01042-9.
- KUMMEN M, THINGHOLM LB, RÜHLEMANN MC, et al. Altered gut microbial metabolism of essential nutrients in primary sclerosing cholangitis [J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1784-1798. e0. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.058.
- KOTLYAROV S. Importance of the gut microbiota in the gut-liver axis in normal and liver disease[J]. World J Hepatol, 2024, 16(6): 878-882. DOI: 10.4254/wjh.v16.i6.878.
- BIAGIOLI M, CARINO A, FIORUCCI C, et al. GPBAR1 functions as gate-keeper for liver NKT cells and provides counterregulatory signals in mouse models of immune-mediated hepatitis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 8(3): 447-473. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.06.003.
- PAIK D, YAO LN, ZHANG YC, et al. Human gut bacteria produce T<sub>H</sub>17-modulating bile acid metabolites[J]. Nature, 2022, 603(7903): 907-912. DOI: 10.1038/s41586-022-04480-z.
- ZHANG L, YANG L, CHU HK. Targeting gut microbiota for the treatment of primary biliary cholangitis: From bench to bedside[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(4): 958-966. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00408.
- LIWINSKI T, ZENOUI R, JOHN C, et al. Alterations of the bile microbiome in primary sclerosing cholangitis[J]. Gut, 2020, 69(4): 665-672. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318416.
- JIANG BR, YUAN GH, WU JL, et al. *Prevotella copri* ameliorates cholestasis and liver fibrosis in primary sclerosing cholangitis by enhancing the FXR signalling pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(3): 166320. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166320.
- RAHIMPUR S, NASIRI-TOOSI M, KHALILI H, et al. A triple blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of oral vancomycin in primary sclerosing cholangitis: A pilot study

- [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2016, 25(4): 457-464. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.254.rah.
- [25] BRITTO SL, HOFFMAN KL, TESSIER ME, et al. Microbiome responses to vancomycin treatment in a child with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis[J]. *ACG Case Rep J*, 2021, 8(5): e00577. DOI: 10.14309/crj.0000000000000577.
- [26] FÄRKKILÄ M, KARVONEN AL, NURMI H, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: A randomized placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6): 1379-1386. DOI: 10.1002/hep.20457.
- [27] di GIORGIO A, TULONE A, NICASTRO E, et al. Use of oral vancomycin in children with autoimmune liver disease: A single centre experience [J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(12): 2113-2127. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.2113.
- [28] LI LP, KANG YB. The gut microbiome and autoimmune hepatitis: Implications for early diagnostic biomarkers and novel therapies[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(24): e2300043. DOI: 10.1002/mnfr.20-2300043.
- [29] PHILIPS CA, AUGUSTINE P, PHADKE N. Healthy donor fecal microbiota transplantation for recurrent bacterial cholangitis in primary sclerosing cholangitis - a single case report[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(4): 438-441. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00033.
- [30] 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. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000115.
- [31] JIA W, LI YT, CHEUNG KCP, et al. Bile acid signaling in the regulation of whole body metabolic and immunological homeostasis[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(5): 865-878. DOI: 10.1007/s11427-023-2353-0.
- [32] ZHANG HX, LIU M, LIU X, et al. *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 mitigates autoimmune hepatitis through regulating intestinal barrier and liver immune cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 569104. DOI: 10.3389/fimmu.2020.569104.
- [33] MA L, ZHANG LW, ZHUANG Y, et al. *Lactobacillus* improves the effects of prednisone on autoimmune hepatitis via gut microbiota-mediated follicular helper T cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 83. DOI: 10.1186/s12964-021-00819-7.
- [34] KANG YB, KUANG XY, YAN H, et al. A novel synbiotic alleviates autoimmune hepatitis by modulating the gut microbiota-liver axis and inhibiting the hepatic TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *mSystems*, 2023, 8(2). DOI: 10.1128/mSystems.01127-22.
- [35] RODRÍGUEZ-PASTÉN A, PÉREZ-HERNÁNDEZ N, AÑORVE-MORGA J, et al. The activity of prebiotics and probiotics in hepatogastrointestinal disorders and diseases associated with metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7229. DOI: 10.3390/ijms23137229.
- [36] BOGATIC D, BRYANT RV, LYNCH KD, et al. Systematic review: Microbial manipulation as therapy for primary sclerosing cholangitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(1): 23-36. DOI: 10.1111/apt.17251.
- [37] LI C, NIU ZH, ZOU MJ, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics regulate the intestinal microbiota differentially and restore the relative abundance of specific gut microorganisms[J]. *J Dairy Sci*, 2020, 103(7): 5816-5829. DOI: 10.3168/jds.2019-18003.
- [38] HUANG GF, YANG JH. Relationship between autoantibodies and biochemical responses to different doses of ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis[J]. *Med J Chin People's Liberat Army*, 2022, 47(2): 143-149. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0143.
- 黄桂芳, 杨晋辉. 自身抗体与熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎生化应答的关系探讨[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(2): 143-149. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0143.
- [39] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline on the management of cholestasis liver diseases (2021) [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(1): 62-69. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.010.
- 中华医学会肝病学会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(1): 62-69. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.010.
- [40] WU JW, LYU SX, GUO D, et al. Protective effects of YCHD on the autoimmune hepatitis mice model induced by Ad-CYP2D6 through modulating the Th1/Treg ratio and intestinal flora[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1488125. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1488125.
- [41] ZHOU XH, GONG DY, ZHONG S. Protective effect of modified Yinchenhao decoction against acute liver injury in rats by inhibiting TLR4 signaling pathway[J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021, 52(9): 1143-1148. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.09.009.
- 周兴华, 龚道银, 钟森. 加味茵陈蒿汤通过抑制TLR4信号通路对大鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(9): 1143-1148. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.09.009.
- [42] YANG H, LIU QQ, LIU HX, et al. Berberine alleviates concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice by modulating the gut microbiota[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(4): e0381. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000381.
- [43] ZENG X, LIU MH, XIONG Y, et al. Pien Tze Huang alleviates Concanavalin A-induced autoimmune hepatitis by regulating intestinal microbiota and memory regulatory T cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(45): 5988-6016. DOI: 10.3748/wjg.v29.i45.5988.
- [44] Expert Committee on Hepatology, Doctor Society of Integrative Medicine, Chinese Medical Doctor Association. Experts consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(9): 1757-1766. DOI: 10.12449/JCH240907.
- 中国医师协会中西医结合医师分会肝病专家委员会. 原发性胆汁性胆管炎中西医结合诊疗专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(9): 1757-1766. DOI: 10.12449/JCH240907.
- [45] GÓRSKI A, JOŃCZYK-MATYSIAK E, ŁUSIAK-SZELACHOWSKA M, et al. Therapeutic potential of phages in autoimmune liver diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 192(1): 1-6. DOI: 10.1111/cei.13092.
- [46] NIE QX, LUO X, WANG K, et al. Gut symbionts alleviate MASH through a secondary bile acid biosynthetic pathway[J]. *Cell*, 2024, 187(11): 2717-2734. e33. DOI: 10.1016/j.cell.2024.03.034.
- [47] FUJIKI J, SCHNABL B. Phage therapy: Targeting intestinal bacterial microbiota for the treatment of liver diseases[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(12): 100909. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100909.
- [48] WU ZH, SUN Y, HUANG WB, et al. Direct and indirect effects of estrogens, androgens and intestinal microbiota on colorectal cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1458033. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1458033.
- [49] ZHANG HX, LIU M, LIU X, et al. *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 mitigates autoimmune hepatitis through regulating intestinal barrier and liver immune cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 569104. DOI: 10.3389/fimmu.2020.569104.
- [50] ZU Y, YANG JY, ZHANG CL, et al. The pathological mechanisms of estrogen-induced cholestasis: Current perspectives[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 761255. DOI: 10.3389/fphar.2021.761255.

收稿日期: 2025-04-24; 录用日期: 2025-05-26

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHANG ZJ, ZHANG T, LI XX, et al. Latest research advances in intestinal flora-based targeted therapy for autoimmune liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2629-2635.

张照杰, 张婷, 李向向, 等. 自身免疫性肝病基于肠道菌群的靶向治疗最新进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2629-2635.