

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260226

雌激素缺乏通过肠道屏障影响自身免疫性肝炎的作用机制

宋明珠¹, 李玲¹, 朱金霞², 张数^{2,3}, 刘光伟²

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科三病区, 郑州 450000

2 上海中医药大学附属龙华医院肝病科, 上海 200032

3 河南中医药大学第一附属医院脑病中心, 郑州 450000

通信作者: 刘光伟, liuguangwei1975@163.com (ORCID: 0000-0002-6641-1625)

摘要: 自身免疫性肝炎(AIH)是一种由免疫介导的慢性肝脏炎性疾病,其发病机制尚未完全阐明,肠道屏障功能障碍被认为是潜在的重要环节。同时,AIH的发病率与严重程度存在性别及年龄差异,提示激素可能参与调控。基于此,本文围绕雌激素、肠道屏障与免疫稳态的关联,系统综述了雌激素缺乏破坏肠道屏障稳态的证据,并进一步归纳了雌激素通过肠道屏障调控AIH发生发展的潜在机制。此外,本文提出雌激素干预的“时间窗”理论可能同样适用于AIH,为AIH的早期预防与个体化治疗提供了新思路。

关键词: 雌激素类; 肠道屏障功能; 肝炎, 自身免疫性

基金项目: 河南省自然科学基金(222300420490); 河南省科技研发计划联合基金(222301420069); 2023年度河南省中医学“双一流”创建科学研究专项课题(HSRP-DFCTCM-2023-7-24); 2023年度河南省卫生健康委国家中医药传承创新中心科研专项(2023ZXZX1129)

Mechanism of action of estrogen deficiency in autoimmune hepatitis via the intestinal barrier

SONG Mingzhu¹, LI Ling¹, ZHU Jinxia², ZHANG Shu^{2,3}, LIU Guangwei²

1. Third Ward of Spleen, Stomach and Hepatobiliary Department, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Department of Liver Diseases, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 3. Encephalopathy Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: LIU Guangwei, liuguangwei1975@163.com (ORCID: 0000-0002-6641-1625)

Abstract: Autoimmune hepatitis (AIH) is an immune-mediated chronic liver inflammatory disease with unknown pathogenesis, and intestinal barrier dysfunction is considered an important factor. Meanwhile, there are sex and age differences in the incidence rate of AIH, suggesting that hormone may be involved in regulation. On this basis, this article focuses on the association between estrogen, intestinal barrier, and immune homeostasis, systematically reviews the evidence that estrogen deficiency disrupts intestinal barrier homeostasis, and further summarizes the potential mechanism of estrogen in regulating the development and progression of AIH via intestinal barrier.

Key words: Estrogens; Intestinal Barrier Function; Hepatitis, Autoimmune

Research funding: Natural Science Foundation of Henan Province(222300420490); Joint Fund Project of Henan Provincial R&D Program(222301420069); Henan TCM Double First-Class Research Grant in 2023(HSRP-DFCTCM-2023-7-24); Henan Health Commission TCM Innovation Center Grant in 2023(2023ZXZX1129)

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种由免疫介导的肝脏炎性疾病,发病较隐匿,以年轻女性

高发,临床表现多样且无特异性^[1]。其典型病理特征为肝脏组织学上存在界面性肝炎、自身抗体阳性,以及血

清氨基转移酶、免疫球蛋白G和/或 γ -球蛋白水平升高^[2]。目前AIH的具体发病机制尚未完全明确,较多的证据表明,遗传易感性以及免疫失衡可能是导致AIH的主要因素^[3]。在临床治疗方面,现代医学主要采用免疫抑制治疗,其中泼尼松(龙)单药或联合硫唑嘌呤为一线治疗方案,通过减少炎症浸润、保护肝细胞和免疫抑制以延缓疾病进展。然而,长期服用容易产生副作用和耐药性,影响治疗安全性^[2]。若不进行药物干预治疗,多数AIH患者会逐渐向肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌进展,预后不佳。

近年来,全球范围内AIH的发病率呈上升趋势,且在老年人群中最为突出^[4]。该病好发于女性,其主要发病高峰为45~70岁,我国的发病峰值年龄为55岁^[2]。相关研究显示,绝经后女性的AIH确诊比例较绝经前显著升高,且随年龄的增长,患病率进行性升高^[5-6]。此外,妊娠期女性AIH患者因体内雌激素水平升高,约80%的患者病情能够得到有效缓解^[7]。而男性患者5年内进展为肝细胞癌的比例明显高于女性(1.2% vs 0.7%),且总体死亡率呈现高于女性的趋势(8.11% vs 6.38%)^[8]。根据上述现象,推测雌激素可能参与了AIH的发生与发展。雌激素是体内一种类固醇激素,主要包括雌酮、17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)和雌三醇。雌激素主要通过与其受体(如ER α 、ER β 及G蛋白偶联雌激素受体)结合,在肝脏疾病中发挥抗炎、免疫调节等作用,然而具体机制尚不明确^[9]。目前已有研究发现雌激素、免疫与肠道之间具有关联性^[10]。据此可合理推测,雌激素缺乏与AIH的发生及发展存在潜在关联。因此,本文旨在系统综述雌激素缺乏通过肠道屏障影响AIH的作用机制。

1 肠道屏障在AIH中的作用机制

肠道屏障是人体肠道中具有双重功能的半透性结构,主要由化学、物理、微生物及免疫屏障四重防护机制构成,四重屏障的动态平衡是维持肠道环境稳态的关键^[11-12]。肠道与肝脏主要通过门静脉循环与胆汁酸(bile acid, BA)肠肝循环构成的肠-肝轴相互作用,对于维持机体代谢稳态、免疫平衡以及解毒功能至关重要^[13]。研究发现,在AIH的发病过程中,活化的巨噬细胞、自然杀伤细胞以及T细胞、B细胞等免疫细胞组成的炎性细胞群可在汇管区聚集,且肠道屏障可能参与了这一病理过程。肠道屏障损伤会导致细菌及其代谢产物通过肠-肝轴向肝脏易位,激活肝脏固有免疫细胞(尤其

是巨噬细胞),促进其活化和募集,异常激活各种炎症因子破坏机体免疫稳态,进而诱发和加重肝脏炎症。且动物实验进一步证实,肠屏障破坏可显著加重刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导的免疫性肝损伤,其机制与激活巨噬细胞等免疫细胞,促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和CC亚组趋化因子配体2等炎症因子的释放有关,进而招募更多外周免疫细胞在汇管区聚集,加剧界面性炎症,导致肝细胞坏死和血清转氨酶水平升高,驱动AIH发生发展^[14-15]。

1.1 化学屏障对AIH的影响 肠道化学屏障主要由肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)分泌的黏液层组成,包括消化酶、溶菌酶和抗菌物质等,是致病因子在肠道遇到的第一道防线,因此其完整性对维持肠道稳态至关重要^[16]。黏液层具有双层结构:外层疏松,是肠道共生菌附着的关键位点;内层致密,受外层阻隔细菌密度低^[17]。其中,杯状细胞分泌的黏蛋白(mucin, MUC)是黏液层的核心成分,主要负责阻止病原体直接接触上皮细胞;同时IEC中的潘氏细胞能够合成多种广谱且杀菌效能强大的抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP),进一步强化黏膜保护屏障^[18]。研究发现,在ConA诱导的AIH小鼠模型中,小鼠上皮绒毛和回肠隐窝中观察到绒毛破裂和剥脱状态,绒毛高度与隐窝深度的比值较正常组降低;同时,AIH组小鼠的杯状细胞数量显著减少,致使肠道黏液层变薄,肠道屏障功能受损。最终实验通过增加黏液层的厚度以增强AIH小鼠的肠道屏障功能,减少血清脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平,缓解AIH小鼠炎症^[19]。

1.2 物理屏障对AIH的影响 肠道物理屏障主要由单层柱状上皮细胞及其细胞间连接系统组成。细胞间连接包括:(1)紧密连接(tight junction, TJ),主要负责调控细胞旁通透性;(2)黏附连接和桥粒提供机械稳定性及细胞间黏附性;(3)缝隙连接则帮助细胞间的信号传递^[20]。TJ是维持物理屏障完整性的关键结构,其核心作用通过限制细胞旁途径的通透性来实现。TJ是由Claudins蛋白(决定细胞旁通透性)、Occludin蛋白(增强连接稳定性、参与信号转导)及ZO蛋白(连接蛋白与细胞骨架、限制上皮过度增殖、平衡屏障修复与稳态)组成的复合体^[21]。研究发现,AIH大鼠体内ZO-1、Occludin和Claudin-1蛋白表达明显减少,肠道屏障通透性增加,LPS水平升高,引发细菌易位至门静脉,通过激活肝巨噬细胞表面的Toll样受体4,启动核因子 κ B等炎症通路,

促进TNF- α 、IL-6等促炎因子释放,加重AIH的进展。此外,该实验通过修复肠道TJ的表达可以有效缓解AIH大鼠的炎症浸润情况^[22]。

1.3 微生物屏障对AIH的影响 人体肠道中有超过100万亿个微生物,肠道微生物群栖息在人类肠道中,动态调节机体免疫、新陈代谢、营养物质的消化与吸收及对病原体的防御等多种生理功能^[23]。研究表明,肠道微生物群及其代谢产物以多种方式影响免疫稳态和炎症反应,从而影响AIH的发展^[11]。Wei等^[24]通过开展大规模病例对照研究发现,未进行系统治疗的AIH患者微生物群组成改变、生物多样性显著降低。此外,AIH模型中的肠道微生物群代谢产物也随之发生变化,例如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)和次级胆汁酸(secondary bile acid, SBA)减少,这些代谢产物丰度的变化是加重肠道屏障破坏、免疫稳态破坏和炎症损伤的重要因素,从而进一步推动AIH的进展^[25]。

1.4 免疫屏障对AIH的影响 肠道免疫屏障包括先天免疫与适应性免疫,先天免疫涵盖MUC、AMP等化学屏障成分;适应性免疫主要由肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)和免疫球蛋白A构成。其中,GALT作为人体规模最大的淋巴组织,富含全身约70%的淋巴细胞,具有精确的抗原识别能力,能够完成抗原捕获、加工和呈递的全过程,并激活T淋巴细胞,建立精准的适应性免疫防御反应^[18]。活化的T淋巴细胞可分化为不同亚群,如辅助性T细胞(helper T cell, Th)1、Th2、Th17和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等,从而参与免疫应答。目前普遍认为,AIH是一种由T淋巴细胞介导的肝细胞损伤、免疫细胞调节失衡及免疫耐受缺失为特征的慢性炎症性肝病,CD4⁺与CD8⁺T淋巴细胞,特别是Th17/Treg的失衡,在AIH的发生发展中发挥关键作用。研究发现,下调IL-6、IL-17A、IL-33等因子的表达,可以促进Treg细胞分化,抑制Th17细胞分化,改善Th17/Treg失衡,从而减轻肝脏炎症,促进AIH的恢复^[10]。

2 雌激素缺乏影响肠道屏障功能

2.1 雌激素缺乏影响黏液层物质表达 雌激素缺乏可通过其受体途径,经多种机制调控化学屏障中黏液层相关物质的表达。动物研究显示,雌激素缺乏导致卵巢切除(ovariectomy, OVX)老年小鼠结肠黏液层厚度显著变薄,MUC2分泌显著下降;同时关键AMP的Reg3 γ 表达水平显著降低,其机制与雌激素缺失引起阿克曼菌丰度降

低、丁酸盐合成下降相关^[26]。丁酸盐合成减少导致其调控IEC上调AMP表达的能力降低;补充E2可通过激活ER β 受体,使黏液层厚度及AMP表达恢复至生理状态。因此,雌激素缺乏严重影响黏液层核心成分的表达,使MUC及AMP表达下降,最终导致化学屏障功能受损。

2.2 雌激素缺乏影响物理屏障通透性及完整性 动态调控TJ是维持物理屏障的关键^[27]。雌激素缺乏可使TJ功能受损,进而破坏屏障通透性及完整性。一项国外研究指出,雌激素不仅通过ER β 受体直接上调TJ的表达,还可以通过非基因组途径激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等信号通路,促进TJ的合成^[28]。国内一项实验进一步证实了上述发现,雌激素缺乏可使TJ表达显著降低50%~60%,且免疫荧光显示蛋白分布断裂、透射电镜下可见TJ结构疏松,同时黏附连接蛋白(E-cadherin和 β -catenin)表达下降40%~45%,提示细胞间黏附功能不同程度受损。在机制方面,可能与雌激素缺乏诱发的氧化应激(表现为活性氧水平升高、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性降低)及促炎因子(TNF- α 、IL-6)释放抑制连接蛋白合成相关,而通过补充E2可部分恢复这些蛋白表达^[29]。

2.3 雌激素缺乏影响肠道微生物群的结构、多样性及其代谢产物 研究表明,雌激素通过与特定的肠道微生物相互作用,参与宿主体内多种代谢调控过程^[30]。Flores等^[31]通过分析25例男性、7例绝经后女性和19例绝经前女性的样本,探究了雌激素及其代谢物与肠道菌群的关联,结果显示在男性及绝经后女性中,尿液雌激素水平与粪便菌群 α 多样性(物种丰富度)显著正相关,但与 β 多样性(群落结构)无显著相关性。Mayneris-Perxachs等^[32]的研究则进一步补充指出,与绝经前女性相比,绝经后女性 β 多样性(群落结构)发生明显改变。

同时,雌激素缺乏间接降低代谢产物SCFA和SBA的水平。雌激素通过调节肠道菌群组成,促进膳食纤维发酵产生SCFA,其缺乏将降低产SCFA菌属Lactobacillaceae的丰度,减少SCFA合成;雌激素可提升雌性小鼠的BA合成速率及池大小,而去势雄鼠接受雌激素替代治疗后,BA合成速率可达到雌性水平;雌激素缺乏通过降低具有7 α -脱羟基酶活性的菌属丰度,减少BA向SBA的转化,导致SBA比例显著下降^[28]。

2.4 雌激素缺乏导致Th17和Treg失衡 Th17和Treg作为T细胞亚群中的主要免疫因子,参与AIH患者的免疫调节。而雌激素缺乏会影响Th17及Treg的表达。一项外国研究发现,在雌激素水平升高的妊娠期或排卵期,

可通过抑制核因子 κ B 信号通路,下调 T 淋巴细胞(尤其是 Th17 亚群)、M1 型巨噬细胞、树突细胞及中性粒细胞的活性,同时增强 Treg 的功能^[33]。Guo 等^[34]通过 OVX 大鼠模型模拟绝经后雌激素缺乏状态,结果显示 OVX 大鼠体内 Th17 比例显著升高, Treg 比例显著降低, Th17/Treg 比值失衡。这表明雌激素缺乏是导致 Th17/Treg 平衡失调的重要因素之一。

3 雌激素缺乏调控肠道屏障介导 AIH 的发生发展

3.1 雌激素缺乏调控化学及物理屏障影响 AIH 化学及物理屏障作为上皮屏障的前期防线,具有抑菌杀菌、防止菌群易位、保持屏障完整性及调控通透性的功能,在 AIH 发生发展过程中发挥重要作用。国内一项针对 AIH 患者及健康人群的研究发现, AIH 患者存在肠道化学及物理屏障的受损(与肠道绒毛受损、TJ 破坏有关);且与健康对照相比, AIH 患者的血浆 LPS 水平显著升高 ($P < 0.05$)^[35]。这一结果提示,二者受损可能引发细菌易位,使过量肠道来源的病原体相关分子模式及其代谢产物进入肝脏引发炎症反应,破坏肝脏免疫稳态,从而影响 AIH 的发生及进展^[36]。如前所述,雌激素缺乏可导致黏液层物质减少和 TJ 表达下调,从而损害化学与物理屏障功能。提示其可能是雌激素缺乏影响 AIH 的潜在原因,然而目前该过程仍缺乏直接证据,尚需更多实验加以验证。

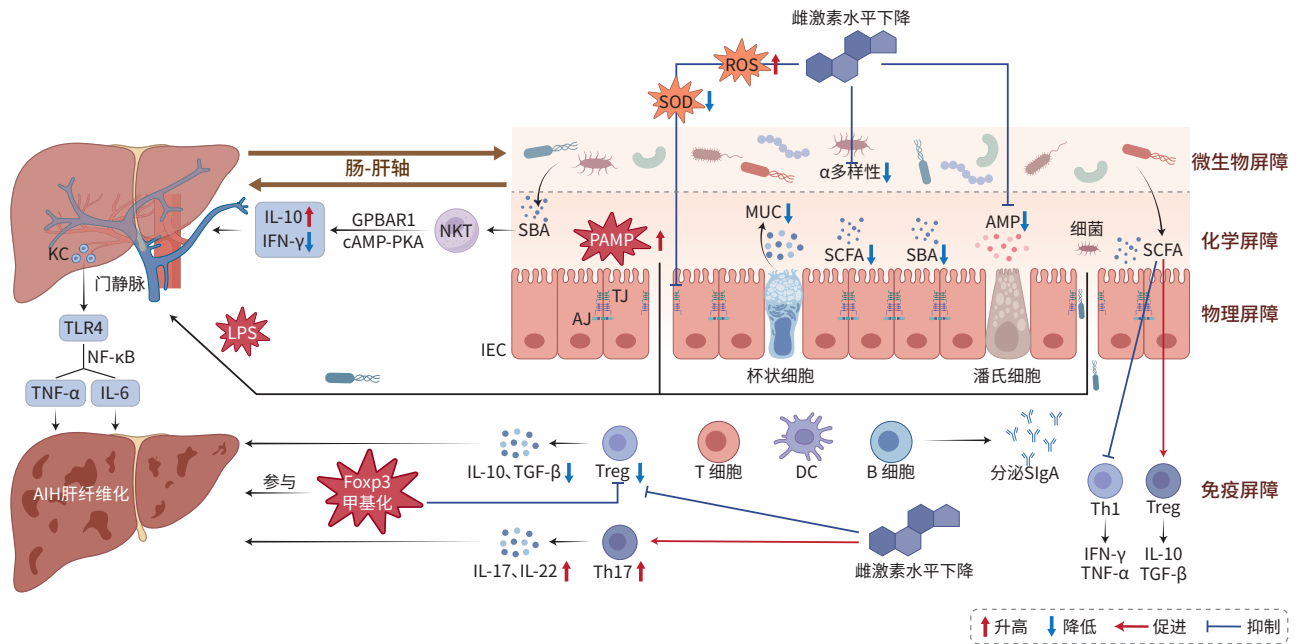
3.2 雌激素缺乏调控微生物屏障影响 AIH 一项探讨 AIH 与肠道菌群关系的研究发现, AIH 与肠道微生物多样性显著降低及菌群组成紊乱密切相关^[37]。在 AIH 小鼠模型中,通过补充一种主要以乳杆菌及双歧杆菌为基础制作的合生元,有效逆转了菌群失衡;同时改善了微生物群炎症调控、免疫应答功能,且其疗效与泼尼松组无统计学差异,这表明稳定平衡的肠道微生物环境对 AIH 至关重要。而在绝经后女性中观察到,雌激素缺乏导致肠道微生物群结构变化、多样性下降,出现微生物群失衡^[38]。这可能是雌激素缺乏调控微生物屏障影响 AIH 的重要机制之一。

此外,雌激素缺乏还通过减少菌群代谢产物(如 SCFA 和 SBA),间接影响 AIH 的病情进展。SCFA 作为主要代谢产物,可以使肠道 pH 值降低,抑制肠道致病菌的生长,从而有助于恢复自身免疫疾病模型改变的肠道微生物群,并通过增加 Treg 和减少 Th1 缓解淋巴细胞介导的系统性自身免疫性疾病的炎症反应^[39]。而 SBA 通过激活肝脏自然杀伤 T 细胞上的 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1,

触发 cAMP-PKA 信号通路,抑制活化 T 细胞核因子核转位,从而减少 γ 干扰素分泌,并诱导白细胞介素-10 产生,双重抑制肝脏自然杀伤 T 细胞活化,最终缓解 ConA 诱导的 AIH 小鼠的病情进展^[40]。这或许是雌激素缺乏参与 AIH 发生发展的另一重要机制。

3.3 雌激素缺乏调控免疫屏障介导 AIH GALT 作为免疫屏障的关键组成部分,通过调控 T 细胞分化成不同的亚群参与 AIH 的发生。研究发现, AIH 患者外周血及肝脏组织中 Th17 浸润显著增加,且其数量与肝脏炎症活动度及肝纤维化分期呈正相关^[41]。同时,叉头框蛋白 P3(forkhead box protein P3, FoxP3)作为 Treg 的标志性转录因子,其基因发生突变会抑制 Treg 活性。已有研究表明, Foxp3 甲基化在 AIH 的发病机制中发挥重要作用^[42]。雌激素缺乏的作用机制复杂。一项动物实验发现,妊娠期小鼠及经 E2 颗粒外源处理的小鼠中 FoxP3 的表达水平显著升高,且 Treg 抑制功能增强,提示 E2 是妊娠期间增加 Treg 功能的主要贡献者;且 AIH 患者妊娠期临床缓解而产后复发,亦与 E2 水平波动密切相关^[43]。另有研究显示,在 AIH 患者中,高浓度 E2 能上调 Treg 及其细胞因子、下调 Th17 及其细胞因子,进而抑制免疫应答并缓解肝脏炎症^[44]。吕廷廷^[45]的研究也验证了雌激素对 AIH 的重要作用,实验发现雌激素类似物己烯雌酚(diethylstilbestrol, DES)对 Con A 诱导的 AIH 小鼠具有保护作用,经过 DES 预处理组的 AIH 小鼠体内 ALT、AST 及 γ 干扰素水平较单纯诱导组明显降低,且肝脏细胞受损情况得到显著改善,表明 DES 具有抑制炎症反应的作用;同时经 DES 预处理可以增加肝脏 Treg 的浸润,从而进一步发挥抗炎作用。然而有研究提出不同观点,认为高浓度的 E2 能够直接诱导免疫细胞激活和炎症细胞浸润,从而加重 ConA 诱导的 AIH^[46]。这种结果的差异可能与雌激素的具体浓度及其对不同 T 细胞亚群的调节作用有关,然而目前尚未有确切证据,未来仍需要更多研究进一步明确浓度依赖效应及具体机制。基于前文所述,雌激素缺乏调控肠道屏障影响 AIH 的潜在作用机制见图 1。

目前,系统验证雌激素治疗 AIH 的研究较为有限,本文主要依据间接证据及动物模型论证雌激素-肠道屏障-AIH 的潜在联系,未来仍需通过建立更完善的动物模型、开展相关队列研究以及实施雌激素干预治疗试验等进一步验证,从而更深入探索雌激素在 AIH 中的确切作用机制。此外,在心血管疾病中提出的雌激素替代疗法(menopausal hormone treatment, MHT)“时间窗”理论表



注:AJ,黏附连接;AMP,抗菌肽;cAMP-PKA,环磷酸腺苷-蛋白激酶A信号通路;DC,树突状细胞;GPBAR1受体,G蛋白偶联胆汁酸受体1;IEC,肠上皮细胞;KC,肝巨噬细胞;LPS,脂多糖;MUC,黏蛋白;PAMP,病原体相关分子模式;ROS,活性氧;SlgA,分泌型免疫球蛋白A;SCFA,短链脂肪酸;SBA,次级胆汁酸;SOD,超氧化物歧化酶;TJ,紧密连接;Treg,调节性T细胞;Th17,辅助性T细胞17;TLR4,Toll样受体4;TNF- α ,肿瘤坏死因子- α ;IL,白细胞介素;AIH,自身免疫性肝炎;Foxp3,叉头框蛋白P3;TGF- β ,转化生长因子- β ;IFN- γ , γ 干扰素。

图1 雌激素缺乏调控肠道屏障影响AIH的作用机制图

Figure 1 Mechanism Underlying Estrogen Deficiency-Induced AIH via Gut Barrier Dysfunction

明,在绝经早期(通常为绝经10年内或年龄 <60 岁)进行干预可最大获益且风险最低,但也需警惕其可能导致静脉血栓形成及潜在促肿瘤风险^[47];同时结合现有临床研究发现,MHT可降低绝经后女性非酒精性脂肪性肝病的发病率^[48]。基于此,本研究团队推测MHT在AIH治疗中可能也存在类似的“时间窗口”,但该假设仍需前瞻性研究及干预试验进一步验证,以明确其临床适用性、安全性及最佳治疗时间窗。

4 小结

雌激素调控肠道屏障对AIH的潜在影响涉及多个方面。雌激素缺乏可能通过其不同受体介导的多条信号通路,损害肠道屏障功能,进而间接参与AIH的发生与发展过程。此外,MHT的“时间窗口”理论可能同样适用于AIH,推测在此阶段对AIH患者予以适量雌激素干预,或可通过免疫调节减轻肝脏炎症,延缓疾病进展。然而,在临床决策时需权衡MHT相关的肝内血栓、肝癌风险,尤其是针对已经出现肝纤维化或肝硬化的患者。根据现有证据,雌激素缓解AIH的确切机制、适用人群及其优势浓度范围尚未完全阐明。目前国内外关于雌激素与AIH的研究较少,尤其是分子机制和靶向治疗方

面尚属空白。未来需结合基础与临床研究,明确雌激素调控AIH的具体作用机制,并探索个体化治疗方案,为AIH患者提供治疗新视角及新思路。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 宋明珠负责构建写作思路、文献资料的整理与分析及撰写全文;李玲、张数与朱金霞则负责优化文章内容及结构;刘光伟对文章的撰写和修改过程进行指导。

参考文献:

- [1] WANG YY, ZHU L, DING XT. Clinical misdiagnosis of autoimmune hepatitis[J]. Clin Misdiagn Misther, 2024, 37(2): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.02.005.
王媛媛,朱丽,丁秀婷.自身免疫性肝炎临床误诊分析[J].临床误诊误治, 2024, 37(2): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.02.005.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 42-49. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.008.
中华医学会肝病学会.自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J].临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.008.
- [3] SUCHER E, SUCHER R, GRADISTANAC T, et al. Autoimmune hepatitis-immunologically triggered liver pathogenesis-diagnostic and therapeutic strategies[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 9437043. DOI: 10.1155/2019/9437043.

- [4] HENEGHAN MA, LOHSE AW. Update in clinical science: Autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(5): 926-937. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.041.
- [5] DONET JA, PERLINI EF, GILINSKY D, et al. FRI-393 impact of gender on clinical presentation, response to treatment, and long-term outcomes in an ethnically diverse population of patients with autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): S439. DOI: 10.1016/S0168-8278(16)00722-4.
- [6] WU HL, SHI HB, LIU YM, et al. Clinical features and prognosis of autoimmune hepatitis patients with different sexes[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(7): 1636-1643. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.031. 伍慧丽, 时红波, 刘燕敬, 等. 性别差异对自身免疫性肝炎患者临床特征及预后的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1636-1643. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.031.
- [7] ZHANG QJ, YAN JY. Pregnancy complicated with autoimmune hepatitis[J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2021, 37(8): 575-578. 张勤建, 颜建英. 妊娠合并自身免疫性肝炎[J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(8): 575-578.
- [8] KIM BH, CHOI HY, KIM M, et al. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182391. DOI: 10.1371/journal.pone.0182391.
- [9] KASARINAITE A, SINTON M, SAUNDERS PTK, et al. The influence of sex hormones in liver function and disease[J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1604. DOI: 10.3390/cells12121604.
- [10] WANG HQ, SUN DS, WANG H, et al. Mechanism of action of sex hormones in regulating T cell-mediated autoimmune hepatitis: A study based on the phenomenon of female bias[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(4): 742-747. DOI: 10.12449/JCH250421. 王海强, 孙大沙, 王喆, 等. 基于女性偏向现象探讨性激素调控T淋巴细胞介导自身免疫性肝炎的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(4): 742-747. DOI: 10.12449/JCH250421.
- [11] SUN C, ZHU DZ, ZHU Q, et al. The significance of gut microbiota in the etiology of autoimmune hepatitis: A narrative review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1337223. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1337223.
- [12] AI J, DUAN XY, CHEN P. Research progress of intestinal flora in the repair of intestinal barrier injury in ulcerative colitis[J]. *J Med Res*, 2025, 54(2): 193-195, 214. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2025.02.031. 艾静, 段晓燕, 陈平. 肠道菌群在溃疡性结肠炎肠道屏障损伤修复中的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2025, 54(2): 193-195, 214. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2025.02.031.
- [13] 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.
- [14] ZHANG HX. The role and mechanism of leaky gut in the pathogenesis of autoimmune hepatitis[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2021. DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2021.000039. 张红霞. 肠黏膜屏障破坏在自身免疫性肝炎发病中的作用和机制[D]. 天津: 天津医科大学, 2021. DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2021.000039.
- [15] PLAZA-DÍAZ J, SOLÍS-URRA P, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ F, et al. The gut barrier, intestinal microbiota, and liver disease: Molecular mechanisms and strategies to manage[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8351. DOI: 10.3390/ijms21218351.
- [16] TAO QQ, OUYANG JX, LI GH, et al. Advances in silymarin modulating intestinal barrier function in poultry[J]. *China Feed*, 2024(14): 1-4. DOI: 10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20241401. 陶清清, 欧阳经鑫, 黎观红, 等. 水飞蓟素调控家禽肠道屏障功能研究进展[J]. *中国饲料*, 2024(14): 1-4. DOI: 10.15906/j.cnki.cn11-2975/s.20241401.
- [17] JOHANSSON MEV, PHILLIPSON M, PETERSSON J, et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(39): 15064-15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105.
- [18] AN J, LIU YQ, WANG YQ, et al. The role of intestinal mucosal barrier in autoimmune disease: A potential target[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 871713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.871713.
- [19] 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/HC9.0000000000000381.
- [20] ZHANG W, CHEN SL, TIAN YK, et al. Progress on effect of probiotics on porcine intestinal barrier function[J]. *Prog Vet Med*, 2025, 46(2): 125-129. DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2025.02.015. 张伟, 陈穗莲, 田永宽, 等. 益生菌对猪肠道屏障功能的影响研究概况[J]. *动物医学进展*, 2025, 46(2): 125-129. DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2025.02.015.
- [21] KUO WT, ODENWALD MA, TURNER JR, et al. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1514(1): 21-33. DOI: 10.1111/nyas.14798.
- [22] WU JL, ZOU JY, HU ED, et al. Sodium butyrate ameliorates S100/FCA-induced autoimmune hepatitis through regulation of intestinal tight junction and toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *Immunol Lett*, 2017, 190: 169-176. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.08.005.
- [23] JANDHYALA SM, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [24] WEI YR, LI YM, YAN L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis[J]. *Gut*, 2020, 69(3): 569-577. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317836.
- [25] 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.
- [26] LEE J, PEESH P, QUAIACOE V, et al. Estradiol mediates colonic epithelial protection in aged mice after stroke and is associated with shifts in the gut microbiome[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2271629. DOI: 10.1080/19490976.2023.2271629.
- [27] LIWINSKI T, HEINEMANN M, SCHRAMM C. The intestinal and biliary microbiome in autoimmune liver disease-current evidence and concepts[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(4): 485-507. DOI: 10.1007/s00281-022-00936-6.
- [28] RIZZETTO L, FAVA F, TUOHY KM, et al. Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex[J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 12-34. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.05.008.
- [29] JIN Y, GAO XY, ZHAO J, et al. Estrogen deficiency aggravates fluoride-induced small intestinal mucosa damage and junctional complexes proteins expression disorder in rats[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 246: 114181. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.114181.
- [30] QI XY, YUN CY, PANG YL, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1894070. DOI: 10.1080/19490976.2021.1894070.
- [31] FLORES R, SHI JX, FUHRMAN B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: A cross-sectional study[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 253. DOI: 10.1186/1479-5876-10-253.
- [32] MAYNERIS-PERXACHS J, ARNORIAGA-RODRÍGUEZ M, LUQUE-CÓRDOBA D, et al. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: Influences of obesity and menopausal status[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 136. DOI: 10.1186/s40168-020-00913-x.
- [33] MOHAMMAD I, STARKAIA I, NAGY T, et al. Estrogen receptor α contributes to T cell-mediated autoimmune inflammation by promoting T cell activation and proliferation[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(526): eaap9415. DOI: 10.1126/scisignal.aap9415.
- [34] GUO MY, LIU HJ, YU YT, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure[J]. *Gut Microbes*, 2023,

- 15(1): 2190304. DOI: 10.1080/19490976.2023.2190304.
- [35] LIN R, ZHOU L, ZHANG J, et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5153-5160.
- [36] PRADERE JP, TROEGER J, DAPITO D, et al. Toll-like receptor 4 and hepatic fibrogenesis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(3): 232-244. DOI: 10.1055/s-0030-1255353.
- [37] 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- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *mSystems*, 2023, 8(2): e01127-22. DOI: 10.1128/msystems.01127-22.
- [38] JIA XY, ZHENG LW, YUAN Q, et al. Intestinal microbiota: The new target for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2017, 23(3): 392-401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.03.023.
- 贾小玥, 郑黎薇, 袁泉, 等. 肠道菌群: 绝经后骨质疏松防治新靶点[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(3): 392-401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.03.023.
- [39] MIZUNO M, NOTO D, KAGA N, et al. The dual role of short fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune disease models[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0173032. DOI: 10.1371/journal.pone.0173032.
- [40] BIAGIOLI M, CARINO A, FIORUCCI C, et al. GPBAR1 functions as gatekeeper 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.
- [41] ZHAO L, TANG YL, YOU ZR, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18909. DOI: 10.1371/journal.pone.0018909.
- [42] WANG LF, ZHU JX, LIU GW. Research progress on the influence of intestinal microorganisms, Th17 cells and Treg cells on autoimmune hepatitis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2024, 34(10): 948-952. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.010.019.
- 王莉芬, 朱金霞, 刘光伟. 肠道微生物、Th17细胞和Treg细胞影响自身免疫性肝炎的研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(10): 948-952. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.010.019.
- [43] POLANCZYK MJ, HOPKE C, HUAN JY, et al. Enhanced FoxP3 expression and Treg cell function in pregnant and estrogen-treated mice[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 170(1-2): 85-92. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.08.023.
- [44] YU YY, SU TT, YANG RM, et al. Exploration of molecular mechanism of Jianpi Yanggan Decoction in treating autoimmune hepatitis based on Th17/Treg axis[J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2024, 40(12): 1330-1334. DOI: 10.13463/j.cnki.cczzy.2024.12.008.
- 于盈盈, 孙婷婷, 杨润萌, 等. 基于Th17/Treg轴探讨健脾养肝汤治疗自身免疫性肝炎的分子机制[J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(12): 1330-1334. DOI: 10.13463/j.cnki.cczzy.2024.12.008.
- [45] LYU TT. Diethylstilbestrol inhibit conA-induced acute autoimmune hepatitis in mouse[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2013. DOI: 10.7666/d.Y2405880.
- 吕廷廷. 己烯雌酚抑制刀豆蛋白A诱导的小鼠急性自身免疫性肝炎[D]. 广州: 南方医科大学, 2013. DOI: 10.7666/d.Y2405880.
- [46] ZHANG YW, WANG L, QIU SL, et al. Effect of high concentration estradiol on acute autoimmune hepatitis induced by ConA[J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2021, 42(2): 185-192. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci).2021.0025.
- 张译文, 汪黎, 邱素芬, 等. 高浓度雌二醇对刀豆蛋白A诱导小鼠急性自身免疫性肝炎的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(2): 185-192. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci).2021.0025.
- [47] ZHANG SQ, YANG CX. Menopause and cardiovascular disease: critical window period for early intervention[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elder*, 2022, 21(5): 393-396. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.05.085.
- 张思旗, 杨春晓. 绝经期与心血管疾病早期干预的时间窗[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(5): 393-396. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.05.085.
- [48] ZHAO CL, ZHAO WX. Influence of estrogen deficiency on metabolic associated fatty liver disease in postmenopausal women[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(7): 1708-1712. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.049.
- 赵晨露, 赵文霞. 雌激素缺乏对绝经后女性非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1708-1712. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.049.

收稿日期: 2025-06-28; 录用日期: 2025-09-29

本文编辑: 林姣

引证本文: SONG MZ, LI L, ZHU JX, et al. Mechanism of action of estrogen deficiency in autoimmune hepatitis via the intestinal barrier[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(2): 438-444.

宋明珠, 李玲, 朱金霞, 等. 雌激素缺乏通过肠道屏障影响自身免疫性肝炎的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(2): 438-444.