

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20241225002

中药调节肠道菌群及其代谢产物干预肝硬化的免疫机制研究进展

高小迪¹, 陆 怡², 徐玉敏³, 祝峻峰¹

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肝病科(上海 200437); 2. 复旦大学附属儿科医院感染科(上海 201102);
3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科(上海 200025)

【摘要】 肝硬化由各种慢性肝病发展而来,其特征是肝纤维化、假小叶形成和慢性炎症。肠道菌群及其代谢产物在肝硬化发生发展及其免疫调控中发挥重要作用。从“肠-肝轴”角度出发,综述中药通过调节肠道菌群及其代谢产物干预肝硬化的免疫机制,其作用主要集中在调控免疫应答、改善肠道免疫屏障、抗炎、抗氧化、调控关键信号通路等方面。

【关键词】 肝硬化; 肠道菌群; 胆汁酸; 短链脂肪酸; 免疫调节; 中药

Research progress on immunomodulatory mechanisms of Chinese materia medica in intervening liver cirrhosis via regulating gut microbiota and its metabolites

GAO Xiaodi¹, LU Yi², XU Yumin³, ZHU Junfeng¹

1. Department of Hepatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 3. Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Abstract: Cirrhosis is a pathological stage that develops from various chronic liver diseases and is characterized by hepatic fibrosis, pseudofollicular formation and chronic inflammation. The gut microbiota and its metabolites play an important role in the development of liver cirrhosis and immune regulation. From the perspective of the "gut-liver axis", we review the immunomodulatory mechanisms of Chinese materia medica in intervening liver cirrhosis via the regulation of gut microbiota and its metabolites. The effects of Chinese materia medica primarily focus on modulating immune responses, improving intestinal immune barriers, anti-inflammation, antioxidation, and regulating key signaling pathways.

Keywords: cirrhosis; gut microbiota; bile acids; short-chain fatty acids; immunomodulation; Chinese materia medica

肝硬化是由各种慢性肝脏疾病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为组织学特征的进行性慢性肝病,是肝脏长期炎症的结果,其病理特征主要表现为门静脉回流受阻、门-体侧支循环形成^[1]。肝硬化在世界范围内都是临床常见疾病,全球每年约有 200 万人死于肝病,其中约 100 万人死于肝硬化,严

重危害人类健康^[2]。《肝硬化诊治指南》^[3]指出,肝硬化的治疗以消除病因、延缓纤维化进程、防治相关并发症为主,药物控制欠佳者可考虑采用人工肝、介入等治疗。代偿期肝硬化患者可无明显症状,一旦进展到失代偿阶段便迅速转化为一种全身性疾病,常伴有多器官及多系统功能障碍,失代偿期肝硬化患者 5 年生存率仅为 45%,预后极差^[2,4]。终末期肝硬化患者多数需要进行肝移植治疗,但存在费用高昂、供体短缺、术中及术后并发症较多等问题,故不能广泛应用于临床^[5]。肝硬化严重影响患者的生活质量,不仅给患者造成巨大的经济压力,还会加重社会医疗负担^[6]。

肠道和肝脏通过胆道、门静脉进行紧密的双向物质交换,这一通道被称为“肠-肝轴”。肠道菌群代谢产

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(82074386);上海市科委上海市科技创新行动计划生物医药科技支撑专项(23S21900100)

〔作者简介〕高小迪,女,硕士研究生,主治医师,主要从事中医药防治肝病临床研究工作

〔通信作者〕祝峻峰,主任医师,教授,博士研究生导师;

E-mail: zhujftongling@163.com

物可经肠黏膜吸收入血,然后汇入门静脉,直接运输至肝脏;肝脏产生的胆盐及抗体等物质也同样可以反馈到肠道,通过影响胆汁酸(BAs)、脂质代谢以及细胞因子水平等途径调节肠道及肝脏功能。^[7]肠道是全身最大的免疫器官,肝脏也包含多种免疫细胞,两者在全身免疫稳态中发挥的重要作用不容忽视。许多肝脏疾病的发生都离不开“肠-肝轴”介导的免疫反应,近年来基于“肠-肝轴”防治肝硬化已成为研究热点^[8-9]。中药在延缓肝硬化进展的治疗中表现出积极作用^[10]。本文从“肠-肝轴”角度出发,综述中药通过调节肠道菌群及其代谢产物干预肝硬化的免疫机制,以期为肝硬化的临床防治提供参考。

1 肠道菌群、“肠-肝轴”及其免疫串扰关系

人体肠道内有大量的微生物群,包括细菌、真菌、古生菌和真核生物等,这些微生物群落的种类与结构相对稳定,统称为肠道菌群^[11]。肠道菌群 99% 由细菌组成,人体肠道内大约有 1 000 种细菌,主要由厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacteria)、变形菌门(Proteobacteria)组成,上述菌群相互制约、相互依存,保持动态平衡,进而维系人体肠道健康状态^[12]。

“肠-肝轴”理论描述了胃肠道与肝脏在解剖、代谢、神经内分泌和免疫串扰中的独特关系^[13-14]。肠道中的营养成分、微生物代谢产物等经门静脉进入肝脏,肝脏中的物质则经胆道系统进入肠道,由此相互影响^[15]。肠道屏障作为人体抵御外界环境的首道防线,是维持肠道共生生物与食源性抗原耐受稳态的关键,肠道免疫功能占全身免疫功能的 70%^[16]。肠道屏障由生物屏障(常驻菌群)、化学屏障(胃酸及消化酶、抗菌肽、BAs)、物理屏障(肠上皮细胞、紧密连接结构、黏液层)和免疫屏障[肠道相关淋巴组织(GALT)、分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)、固有免疫细胞(ILCs)]共同组成^[17]。肝脏接受门静脉和全身血液的双重血液供应,细菌衍生产物通过抗原刺激调节机体炎症和耐受性机制,从而维持肝脏和全身的免疫稳态^[18]。肝脏作为肠道来源产物的过滤器,是预防全身炎症发生的重要器官,肠道屏障功能下降,菌群易位增加,则易导致肝脏慢性炎症,这一过程与肝硬化的发生发展关系密切。

2 肠道菌群及其代谢产物与免疫系统在肝硬化进展中的交互作用

2.1 “肠-肝轴”中的肠道菌群及细胞因子 研究^[19]表明,肝硬化患者肠道生态失调,细菌多样性显著降低,表现为厚壁菌门(Firmicutes)属中乳杆菌属(*Lactobacillus*)等有益菌减少,梭形杆菌属(*Fusobacterium*)、变形杆菌属(*Bacillus Proteus*)、链球菌属(*Streptococcus*)等致病菌

增加。小肠细菌过度生长也常见于肝硬化患者,且普遍存在于晚期肝硬化患者中^[20]。

肠道菌群失调时,包括乳杆菌、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)在内的有益菌数量减少,导致紧密连接蛋白损伤,肠道通透性发生改变,细菌代谢产物被吸收入血液循环,同时导致肠道局部炎症^[21]。作为全身最大的免疫器官,GALT参与肠道屏障功能,其由Peyer氏斑块、固有层内淋巴细胞、肠上皮内淋巴细胞和肠系膜淋巴细胞组成^[22],GALT和SIgA与ILCs共同构成肠道的免疫屏障。正常情况下,肠道巨噬细胞可有效杀死穿透肠壁的细菌,肠道树突状细胞(DCs)转运活性细菌到达肠系膜淋巴细胞,然后进行抗原呈递并发挥适应性免疫,从而维持肠道稳态^[23]。肠道菌群的多样性在肠道免疫系统发育和调节中也发挥着重要作用。研究^[24]发现,无菌小鼠的肠壁更薄,黏液层稀薄、Peyer氏斑块减少,固有层中免疫细胞群减少。研究^[25]表明,梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)可促进调节性T细胞(Treg)增殖,其可以通过分泌白细胞介素(IL)-10和肿瘤坏死因子- β (TNF- β)等抗炎细胞因子维持肠道免疫耐受。然而,当肠道菌群失调时,致病菌代谢产物会激活未成熟DCs,并诱导其释放IL-23,进而驱动3型先天淋巴细胞和辅助性T细胞(Th)17过度产生IL-22^[26]。IL-22虽具有上皮修复作用,但当其水平异常升高时,会通过结合CD4⁺T细胞表面的IL-23受体触发局部炎症^[27]。活化的DCs和巨噬细胞大量释放IL-6、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子,TNF- α 通过激活肌球蛋白轻链激酶破坏肠上皮紧密连接蛋白,IL-1 β 则通过诱发内质网应激抑制黏蛋白分泌,形成“炎症风暴”^[28]。这些细胞因子的释放可以激活与上皮细胞结合的自然杀伤细胞,释放有毒颗粒(如穿孔素和颗粒酶)并诱导上皮细胞凋亡。此外,DCs吞噬抗原后可激活T细胞,诱导细胞毒性T细胞激活、增殖,进而攻击受感染的肠上皮细胞^[29]。与健康个体相比,肝硬化患者肠上皮细胞中紧密连接蛋白、黏附连接蛋白、桥粒凝珠蛋白水平降低,且与肝脏炎症伴硬化程度呈负相关^[30]。

肠道致病菌过度繁殖会产生过量的脂多糖(LPS)、鞭毛蛋白、肽聚糖等内毒素,肝硬化引起的门静脉高压和内皮功能障碍则增加了肠道通透性,在上述因素的共同作用下,内毒素经门静脉循环至肝脏,并激活肝脏中各种炎症细胞因子信号通路,诱导固有免疫反应,激活肝脏内Kupffer细胞,加重肝功能损伤,同时进一步诱导和激活肝星状细胞的基因和表型改变,合成和分泌大量细胞外基质,促进肝硬化进展^[31-32]。肠道衍生的内毒素和氧化应激是失代偿性肝硬化触发门静脉高压症的重要因素^[33]。特定肠道微生物群,如棒状杆菌科(*Corynebacterium*)、劳特罗普氏菌属(*Lautropia*)的过量

繁殖及其产物(尤其是 LPS)的过度积累与失代偿性肝硬化患者的败血症及其相关事件密切相关^[34]。肠道生态失调导致的肠道屏障破坏及菌群易位引起的全身炎症及免疫缺陷,是肝硬化相关免疫功能障碍的关键组成部分,更是慢加急性肝衰竭及全身器官衰竭的重要驱动因素^[35]。Trebecka 等^[36]研究表明,口服益生元、益生菌、利福昔明- α 以及移植粪便微生物群等方式可有效调节肠道微生物稳态、减少细菌移位,避免内毒素血症的发生,进而改善肝硬化患者的一系列临床结果。

2.2 “肠-肝轴”中的短链脂肪酸(SCFAs) 肠道菌群分解肠道中的饮食成分和人体产生的生物分子的过程会产生大量的代谢物^[37],从而调节人体免疫,其中以 SCFAs 最有代表性,包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等^[38]。SCFAs 是细菌和结肠碳水化合物发酵的副产物,主要由厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)细菌产生,其可通过降低肠道 pH、刺激黏蛋白产生、增加肠道蠕动等途径维持肠道细胞的活力和紧密连接结构的完整性,并可多维度调控机体免疫系统^[39]。在局部肠道免疫中,SCFAs 通过抑制组蛋白去乙酰化酶诱导染色质重塑、激活 B 细胞抗体相关基因,促进免疫球蛋白(Ig)A/IgG 的类别转换,增强病原体中和能力;同时通过 G 蛋白偶联受体(GPR)介导的信号通路,抑制核因子- κ B(NF- κ B)炎症通路并激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,驱动 Treg 分化、抑制 Th1/Th17 过度活化,从而维持肠道屏障完整性与免疫耐受;此外,SCFAs 代谢生成的乙酰辅酶 A 经肠上皮吸收后可整合能量代谢与表观遗传调控,通过门静脉循环发挥促进免疫反应和免疫耐受的作用,从而抑制肠道炎症反应。^[40-41]

相关研究^[42-43]表明,SCFAs 与肝硬化及其失代偿事件的发生关系密切,肝硬化患者的粪便样本中丁酸水平降低。拟杆菌门(Bacteroidetes)丰度降低会引起 SCFAs 生产减少,引起肠上皮细胞能量不足,紧密连接蛋白[如闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)]表达下调,肠道通透性增加,经门静脉进入肝脏的 LPS 和病原体相关分子模式(PAMPs)负荷升高;SCFAs 减少还会通过激活 GPR41 增强内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性,进而扩张肝窦血管,升高门静脉阻力,进而加重病情。^[44]

2.3 “肠-肝轴”中的 BA 循环 BA 是发挥肠道免疫作用的重要成分,可以通过激活先天免疫细胞中的细胞内法尼醇 X 受体(FXR)和细胞表面 GPR 传递信号,进而调节肝脏及肠道免疫功能^[45]。BA 还可以通过与非特异性 BA 传感器(如孕烷 X 受体、维生素 D 受体、组成型雄甾烷受体)的相互作用直接塑造黏膜免疫功能^[46],抑制 NF- κ B 依赖性信号通路及核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3(NLRP3)依

赖性炎症小体活性,并通过 Th 细胞和 Treg 细胞直接调节适应性免疫^[47-48]。

初级 BA 在肝脏中由胆固醇氧化合成,与牛磺酸或甘氨酸结合形成胆汁并储存在胆囊中,随后经胆囊收缩释放到十二指肠中,一部分到达末端回肠和结肠^[49]。95% 的 BA 在肠道内通过主动吸收回流至门静脉,重新运输回肝脏,被肝细胞吸收后重新排泄至肠道,此过程被称为 BA 的肠肝循环^[50]。分泌到肠道内的初级 BA 经胆盐水解酶(BSH)催化,转化为疏水性二级 BA,胆盐水解酶则由乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等肠道细菌产生^[51]。反之,BA 也可以通过破坏细胞膜来抑制细菌生长,从而影响胃肠道微生物组成^[52]。

Chen 等^[53]研究发现,BA、微生物群和黏膜免疫系统之间的三维相互作用在调节黏膜免疫稳态中起着至关重要的作用。胆汁淤积或晚期慢性肝病引起的胆汁分泌减少会导致生理性“肠 BA 张力”降低,从而促进细菌过度生长和易位。在肝硬化进程中,肝脏 BA 合成能力下降,胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)表达降低,进而导致肠道菌群功能紊乱,尤其是携带 BSH 的微生物丰度减少,初级 BA 向次级 BA 转化受阻,粪便中初级 BA、次级 BA 比例失衡^[54]。这种代谢失调会削弱次级 BA 对肠道上皮紧密连接蛋白的维持作用,同时促使致病菌增殖和抗炎细胞因子减少,进而加剧肠道屏障通透性增加及菌群易位。FXR 激动剂(如奥贝胆酸)一方面能够激活 FXR 信号以调控 BA 稳态,抑制 CYP7A1 过度下调,恢复肠肝循环效率;另一方面可以上调肠道紧密连接蛋白表达、促进抗菌肽分泌及恢复次级 BA 水平,从而减少细菌易位和肝脏炎症。^[55]研究^[56]发现一位百岁老人具有独特的肠道微生物组,富含多种石胆酸(LCA)亚型,其中 Isoallo-LCA 对艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)等多重耐药革兰氏阳性菌具有显著抑制作用,提示特定 LCA 亚型在维持肠道微生态平衡中的关键作用。

肠道菌群失调亦可重塑 BA 代谢谱,生成高疏水性、毒性 BA,这些 BA 经肠肝循环进入肝脏后,通过激活肝星状细胞的 FXR 信号通路,加剧肝脏炎症与纤维化^[57]。针对这一病理机制,Garrido 等^[58]提出表观遗传干预策略,通过增强 BA 转运蛋白基因的组蛋白乙酰化,促进钠-牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)再表达,从而延缓肝硬化进展。新型非甾体 FXR 激动剂 PX20606 在大鼠模型中展现出多靶点治疗优势,其一方面可以修复肠道屏障、减少菌群易位,另一方面能通过改善肝窦内皮功能障碍、抑制巨噬细胞浸润及胶原沉积、降低门静脉高压等途径,实现肠、肝、血管的协同调控^[59]。

3 基于“肠-肝轴”的中药免疫调节机制

3.1 调节肠道菌群 Dong 等^[60]通过研究黄芪多糖对鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)感染小鼠的肠道炎症及菌群失调的调节作用,发现治疗组小鼠肠道内鼠伤寒沙门氏菌计数明显减少,乳杆菌属(*Lactobacillus*)及双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等有益菌丰度增加,空肠绒毛高度和隐窝深度也有所增加,16S rDNA 结果显示治疗组小鼠空肠组织 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6*、*IL-17* mRNA 表达水平以及环氧化酶-2(COX-2)、一氧化氮合成酶(iNOS)的蛋白表达水平显著降低,过度炎症反应得到缓解。

Hu 等^[61]研究发现,柑橘皮粉中富含酚类化合物,主要由类黄酮和少量酚酸组成,其可以延缓非酒精性脂肪性肝病模型小鼠的疾病进程,抑制炎症相关酶 COX-2 表达,降低小鼠肝脏内 *TNF- α* 、*IL-6* 和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)水平,并抑制血清丙氨酸转氨酶(ALT)活性,从而减少高脂饮食诱导的肝损伤;进一步研究发现,上述作用是通过上调粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、杜氏菌属(*Dubosiella*)、拉克诺螺旋菌属(*Lachnospiraceae_incertae_sedis*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)等有益菌丰度,降低弯曲杆菌门(*Campylobacterota*)、螺杆菌属(*Helicobacter*)等致病菌丰度,改善肠道菌群组成结构、恢复肠道菌群生态平衡来实现的。

Liu 等^[62]使用高通量 16S rRNA 基因扩增子测序检查了铁皮石斛和西洋参混合物对狗肠道微生物群落结构的影响,结果显示 1/3 产生 SCFAs 的菌群属表达增加,包括萨氏菌属(*Sutterella*)、另枝菌属(*Alistipes*)、厌氧菌属(*Anaerovorax*)、嗜比菌属(*Bilophila*)、粪球菌属(*Coprococcus*)、戈登链球菌属(*Gordonibacter*)、颤螺菌属(*Oscillibacter*)等有益菌,而放线菌属(*Actinomyces*)、埃希菌属/志贺菌属(*Escherichia/Shigella*)、梭形杆菌属(*Fusobacterium*)、史雷克氏菌属(*Slackia*)、链球菌属(*Streptococcus*)和独杆菌(*Solobacterium*)6 个与肿瘤发病高关联性致病菌属表达受到抑制,提示铁皮石斛和西洋参混合物改善肠道微生态的强大作用。

Li 等^[63]研究发现,黄芩汤可上调溃疡性结肠炎模型小鼠结肠内拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)等有益菌群的丰度,降低变形菌门(*Proteobacteria*)等致病菌的丰度,进而恢复肠道微生物群多样性,并通过抑制 Ras-磷脂酰肌醇 3 激酶(Ras-PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和 NF- κ B 信号通路改善葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎。

3.2 调节机体免疫 许多中药在体内可以发挥免疫调节作用,或通过刺激免疫细胞活化调节先天免疫或适应性免疫,或作用于相关免疫通路对机体发挥免疫调

节作用。

研究^[64]表明,灵芝多糖可以通过与免疫细胞上的甘露糖受体家族、Toll 样受体家族(TLR)、补体受体 3 等结合,或直接作用于淋巴细胞和中性粒细胞来激活机体免疫反应,进而发挥其免疫调节作用。Guo 等^[65]研究发现,灵芝多糖可降低偶氮甲烷(AOM)/葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导结肠炎及肿瘤模型疾病活动指数评分,缩减肿瘤体积、减少肿瘤个数;其机制可能是抑制相关通路信号转导及巨噬细胞浸润,下调结肠中 *IL-1 β* 、*iNOS* 以及 COX-2 表达,同时抑制 LPS 诱导的炎症细胞因子和促分裂原活化的蛋白质激酶(MAPK)活化,进而调节机体免疫。柴胡皂苷 D 可通过调节细胞毒性化学疗法肝癌模型细胞的免疫通路,上调分化相关转录因子 PU.1 和 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C-EBP β)表达,促进中性粒细胞分化,从而调节免疫功能,有效减少感染发生^[66]。银杏提取物异银杏双黄酮是一种天然双黄酮化合物,是潜在的细胞周期蛋白依赖性激酶 6(CDK6)抑制剂,其在体外可显著抑制肝癌细胞增殖与迁移,并通过上调自噬标志物及自噬小体形成诱导细胞死亡,该过程依赖于自噬关键基因;分子对接与热位移实验证实,该化合物可以直接结合 CDK6 的 N 端结构域并促进其泛素化降解,进而有效抑制 HepG2 异种移植瘤及原发性肝癌动物模型中的肿瘤生长。^[67]

Yao 等^[68]探究了玉屏风颗粒改善肝细胞癌的免疫状态机制,发现其可显著提升原位肝细胞癌模型小鼠肿瘤及癌旁组织中成熟 DCs 比例,降低胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)及其受体(TSLPR),以及共刺激受体配体(OX40L)表达水平,并伴随 Th2 相关细胞因子(如 *IL-4*、*IL-13*)水平下降、Th1 相关细胞因子(如 *IFN- γ*)水平升高。体外实验^[68]进一步证实,玉屏风颗粒不仅可以直接促进 DCs 成熟并刺激其分泌 *IL-12*,还能抑制 TSLP 诱导的 DCs 中 OX40L 表达阳性率,调控 Th1/Th2 细胞因子平衡,进而重塑肿瘤免疫微环境。

4 中药通过调节肠道菌群及其代谢产物延缓肝硬化进展的免疫机制

近些年的研究表明,中药及其有效成分可调节肠道菌群及其代谢产物,并通过多种途径发挥治疗作用,延缓肝硬化进展。

4.1 改善肠道屏障 白藜芦醇能够降低肝硬化模型小鼠肠道中木葡萄球菌属(*Staphylococcus_xylosus*)和伦特葡萄球菌属(*Staphylococcus_lentus*)的丰度,减少菌群易位,并通过上调肝硬化模型小鼠肠上皮细胞中 ZO-1 和 Occludin 的表达保持紧密连接结构的完整性,通过降低内毒素水平减轻肠黏膜损伤程度,进而保持上皮细胞的屏障功能^[69]。银杏内酯 A 可通过下调肝硬化实验小

鼠小肠内肠球菌属 (*Enterococcus*) 和拟杆菌门 (*Bacteroides*) 的 16S rRNA 水平, 提高肠道抗菌肽 3A 的蛋白和 mRNA 表达, 激活孕烷 X 受体, 进而修复肠道上皮屏障, 改善肠道通透性^[70]。

清毒汤可以通过靶向调节肝硬化模型大鼠体内非编码 RNA 分子-34/靶基因/紧密连接信号通路, 增加模型大鼠肠道紧密连接蛋白的表达, 也可以通过调节体内非编码 RNA 分子-122a/紧密连接蛋白/表皮生长因子受体信号通路来降低肠道通透性并减轻内毒素血症, 进而降低肠道通透性, 保护肠道屏障的完整性, 减少肠源性肝损伤^[71]。

4.2 改善炎症损伤 岩黄连中的重要活性成分黄藤素能够有效调节肝硬化模型小鼠的肠道菌群, 经黄藤素干预的小鼠肝脏中 LPS、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平不同程度降低, 提示黄藤素可以通过调节肠道菌群、减轻肠上皮细胞对炎症反应等途径改善肝硬化^[72]。姜黄醇可减少肝硬化大鼠肠道中拟杆菌门 (*Bacteroides*) 的丰度, 增加厚壁菌门 (*Firmicutes*) 和变形菌门 (*Proteobacteria*) 的丰度, 重建肠道菌群平衡, 并通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路降低 IL-6、TNF- α 、IL-8 等细胞因子的表达水平, 改善炎症损伤, 进而发挥保肝作用^[73]。野鸦椿和丹参提取物可以降低厚壁菌门溶血磷脂酰乙醇胺及溶血磷脂酰胆碱水平, 调节厚壁菌门、拟杆菌门比例, 恢复肠道环境平衡, 从而抑制肝脏炎症, 改善早期肝硬化^[74]。Qu 等^[75]采用四氯化碳 (CCl_4) 构建肝硬化小鼠模型, 在此基础上探讨蓝萼甲素改善肝硬化的相关机制, 结果发现蓝萼甲素可增加模型小鼠肠道中拟杆菌门 (*Bacteroides*)/厚壁菌门 (*Firmicutes*) 比值, 降低肝脏组织中 IL-1 β 、TNF- α 水平, 减轻病理性肝损伤和胶原蛋白沉积, 改善肝功能。Wu 等^[76]通过实验发现, 覆盆子可以通过增加 CCl_4 诱导的肝硬化模型大鼠肠道内双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 及苏黎世杆菌属 (*Turicibacter*) 的丰度, 纠正肠道菌群失调, 同时可以有效改善肝脏炎症, 进而改善早期肝硬化。青蒿琥酯可有效改善肝硬化模型大鼠的肠道菌组成, 干预肠道生物群, 改善肠道炎症, 减少细菌移位, 从而延缓肝硬化的进展^[77]。

4.3 调节细菌代谢产物 石斛多糖可通过调节肠道菌群组成促进 SCFAs 释放, 下调结肠内 TNF- α 、TGF- β 1、IL-6、IL-1 β 的表达, 促进 IL-10 的表达, 调节肠道紧密连接蛋白, 进而改善肠道免疫屏障, 减轻肝损伤^[78]。连翘酯苷 A 可以通过改变 BAs 调节因子 FXR, 影响相关转录因子小异二聚体受体 (SHP)、肝受体同源物-1 (LRH-1) 等的表达, 从而间接调节 CYP7A1 的表达, 影响 BAs 的运输、释放和重吸收, 改善 CCl_4 诱导的肝硬化模型大鼠早期肝硬化^[79]。橙皮油素可通过调节 FXR 的靶基因来维持 BAs 稳态, 进而减缓肝硬化进程^[80]。

研究^[81]表明, 茵陈蒿汤能够上调与 BAs 合成、重吸收和排泄相关基因的表达, 同时下调 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、TGF- β 1、磷酸化细胞信号转导分子 (p-Smad3) 等表达, 进而缓解早期肝硬化的发展。大黄汤则可通过抑制大鼠回肠中 FXR/成纤维细胞生长因子受体 (FRFR4) 通路增加 BAs 的浓度, 调节肠道环境, 减轻肝硬化大鼠肝损伤, 同时改善肝硬化并发症肝性脑病^[82]。黄芪汤参与调节 BAs 代谢酶, 从而影响 BAs 的合成与重吸收, 改善早期肝硬化模型大鼠肝组织病理^[83]。三味干姜粉可以上调 BAs 合成相关蛋白质 CYP7A1 水平, 从而降低炎症细胞因子和 LPS 活性, 改善肠道绒毛上皮细胞质中 ZO-1 和 Occludin 表达, 改善肝小叶紊乱结构, 延缓肝硬化进展^[84]。

5 小结

肠道菌群是一个复杂且多变的动态系统, 其与机体免疫系统之间的串扰机制也十分复杂, 受多种因素影响, 至今尚未完全阐明。但越来越多的研究表明, 肠道菌群及其代谢产物在肝硬化发生发展的免疫机制中发挥重要作用。肠道屏障是人体抵御外界病原体的第一道防线, 部分细菌及其代谢产物或其他有害物质逃脱胃肠道屏障后会经门静脉到达肝脏, 进而被清除, 故肝脏为第二道防线。上述两道防线紧密配合、正常运作, 才能保证机体防御系统的健康运行, 减少致病因素。肠道菌群在这一过程中发挥重要作用, 其可以通过改变自身组成及丰度、借助“肠-肝轴”调控 SCFAs 生成及 BAs 代谢、抑制炎症反应等多种途径调节肠道及全身免疫微环境。

肝硬化可以引发肠道稳态失调, 菌群易位又会促进肝硬化进展, 二者互为因果、互相促进。中药具有多成分、多靶点等特点^[85], 在调节全身免疫延缓肝硬化进展方面具有更全面的优势, 加快中药对于肝硬化治疗更加深入、广泛的研究, 对肝硬化的临床治疗具有重大意义。本文综述了中药通过调节肠道菌群及其代谢产物干预肝硬化的免疫机制研究进展。整体来看, 其免疫机制较为复杂, 包括调控免疫应答、改善肠道免疫屏障、抗炎、抗氧化、调控关键信号通路等。其介导的信号通路具有多重性, 且各通路不是独立存在的, 目前研究未能完全阐明具体机制。今后可以从中药特异性调控靶向免疫细胞类型、介导中药免疫治疗效果的直接靶点和途径、不同中药调控不同肠道菌群对免疫调节的作用、免疫调节中药和抗肝纤维化中药的联合作用等方面开展更深入、更系统的研究, 以期中药在肝硬化治疗中的临床应用提供更全面的理论依据。

参考文献:

- [1] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis [J].

- Lancet, 2021, 398(10308): 1359-1376.
- [2] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537.
 - [3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
 - [4] GARCIA-PAGAN J C, FRANCOZ C, MONTAGNESE S, et al. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines [J]. J Hepatol, 2021, 75: S135-S146.
 - [5] DE MARTIN E, BERG T, SAMUEL D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation [J]. J Hepatol, 2024, 81(6): 1040-1086.
 - [6] BOUDREAULT S, CHEN J, WU K Y, et al. Self-management programmes for cirrhosis: A systematic review[J]. J Clin Nurs, 2020, 29(19-20): 3625-3637.
 - [7] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718.
 - [8] FUKUI H. Leaky gut and gut-liver axis in liver cirrhosis: clinical studies update[J]. Gut liver, 2021, 15(5): 666-676.
 - [9] WOODHOUSE C, SINGANAYAGAM A, PATEL V C. Modulating the gut-liver axis and the pivotal role of the faecal microbiome in cirrhosis[J]. Clin Med, 2020, 20(5): 493-500.
 - [10] LI H. Advances in anti hepatic fibrotic therapy with Traditional Chinese Medicine herbal formula[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112442.
 - [11] LI R, MAO Z, YE X, et al. Human gut microbiome and liver diseases: from correlation to causation[J]. Microorganisms, 2021, 9(5): 1017.
 - [12] HRNCIR T, HRNCIROVA L, KVERKA M, et al. Gut microbiota and NAFLD: pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions[J]. Microorganisms, 2021, 9(5): 957.
 - [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.
 - [14] KONING M, HERREMA H, NIEUWDORP M, et al. Targeting nonalcoholic fatty liver disease via gut microbiome-centered therapies [J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2226922.
 - [15] COLLINS S L, STINE J G, BISANZ J E, et al. Bile acids and the gut microbiota: Metabolic interactions and impacts on disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(4): 236-247.
 - [16] KOCOT A M, JAROCKA-CYRTA E, DRABIŃSKA N. Overview of the importance of biotics in gut barrier integrity [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2896.
 - [17] WANG R, TANG R, LI B O, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 4-17.
 - [18] PAIK D, YAO L, ZHANG Y, et al. Human gut bacteria produce Th17-modulating bile acid metabolites [J]. Nature, 2022, 603(7903): 907-912.
 - [19] WU S, CHEN S J, LIN J P, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. Ann Hepatol, 2022, 27(2): 100676.
 - [20] EFREMOVA I, MASLENNIKOV R, POLUEKTOVA E, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(22): 3400.
 - [21] ALLAM-NDIOL B, CASTONGUAY-PARADIS S, VEILLEUX A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6402.
 - [22] FAWKNER-CORBETT D, ANTANAVICIUTE A, PARIKH K, et al. Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution[J]. Cell, 2021, 184(3): 810-826.
 - [23] BOTÍA-SÁNCHEZ M, ALARCÓN-RIQUELME M E, GALICIA G B cells and microbiota in autoimmunity [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4846.
 - [24] UZBAY T. Germ-free animal experiments in the gut microbiota studies [J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 49: 6-10.
 - [25] ATARASHI K, TANOUE T, SHIMA T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species [J]. Science, 2011, 331(6015): 337-341.
 - [26] NEURATH M F. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(8): 559-576.
 - [27] SEWELL G W, KASER A. Interleukin-23 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and implications for therapeutic intervention[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(Supple 2): ii3-ii19.
 - [28] HE W Q, WANG J, SHENG J Y, et al. Contributions of myosin light chain kinase to regulation of epithelial paracellular permeability and mucosal homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 993.
 - [29] ROHR M, NARASIMHULU C A, HAMID S, et al. The dietary peroxidized lipid, 13-HPODE, promotes intestinal inflammation by mediating granzyme B secretion from natural killer cells [J]. Food Funct, 2020, 11(11): 9526-9534.
 - [30] CHO Y E, KIM D K, SEO W, et al. Fructose promotes leaky gut, endotoxemia, and liver fibrosis through ethanol-inducible cytochrome P450-2E1-mediated oxidative and nitrative stress [J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2180-2195.
 - [31] ROSE E C, ODLE J, BLIKSLAGER A T, et al. Probiotics, prebiotics and epithelial tight junctions: a promising approach to modulate intestinal barrier function[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6729.
 - [32] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 397-411.
 - [33] LIU H, ALHASSAN N, YOON K T, et al. Oxidative stress triggers hyperdynamic circulation via central neural activation in portal hypertensive rats[J]. Hepatol Int, 2023, 17(3): 689-697.
 - [34] PHILIPS C A, AHAMED R, ABDULJALEEL J K P, et al. Identification and analysis of gut microbiota and functional metabolism in decompensated cirrhosis with infection [J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(1): 15.
 - [35] MUÑOZ L, CAPARRÓS E, ALBILLOS A, et al. The shaping of gut immunity in cirrhosis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1139554.
 - [36] TREBICKA J, HERNAEZ R, SHAWCROSS D L, et al. Recent advances in the prevention and treatment of decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the role of biomarkers [J]. Gut, 2024, 73(6): 1015-1024.
 - [37] GLOWACKI R W P, MARTENS E C. In sickness and health: effects of gut microbial metabolites on human physiology [J]. PLoS Pathog, 2020, 16(4): e1008370.
 - [38] CAFFARATTI C, PLAZY C, MERY G, et al. What we know so far

- about the metabolite-mediated microbiota-intestinal immunity dialogue and how to hear the sound of this crosstalk[J]. *Metabolites*, 2021, 11(6): 406.
- [39] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) -mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [40] ANTUNES K H, FACHI J L, DE PAULA R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through aGPR43-type 1 interferon response[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3273.
- [41] MANN E R, LAM Y K, UHLIG H H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577-595.
- [42] BAJAJ J S, PEÑA-RODRIGUEZ M, LA REAU A, et al. Longitudinal transkingdom gut microbial approach towards decompensation in outpatients with cirrhosis[J]. *Gut*, 2023, 72(4): 759-771.
- [43] JIN M, KALAINY S, BASKOTA N, et al. Faecal microbiota from patients with cirrhosis has a low capacity to ferment non-digestible carbohydrates into short-chain fatty acids [J]. *Liver Int*, 2019, 39(8): 1437-1447.
- [44] TOSHIDA K, ITOH S, KOSAI-FUJIMOTO Y, et al. Association of gut microbiota with portal vein pressure in patients with liver cirrhosis undergoing living donor liver transplantation[J]. *JGH Open*, 2023, 7(12): 982-989.
- [45] GUAN B, TONG J, HAO H, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2129-2149.
- [46] SUN L, CAI J, GONZALEZ F J. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 335-347.
- [47] FENG S, XIE X, LI J, et al. Bile acids induce liver fibrosis through the NLRP3 inflammasome pathway and the mechanism of FXR inhibition of NLRP3 activation[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(3): 1040-1052.
- [48] HANG S, PAIK D, YAO L, et al. Bile acid metabolites control Th17 and Treg cell differentiation[J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 143-148.
- [49] TIAN Y, GUI W, KOO I, et al. The microbiome modulating activity of bile acids[J]. *Gut microbes*, 2020, 11(4): 979-996.
- [50] CAI J, RIMAL B, JIANG C, et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108238.
- [51] STELLAARD F, LÜTJOHANN D. Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids in healthy humans [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321(1): G55-G66.
- [52] LARABI A B, MASSON H L P, BÄUMLER A J. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2172671.
- [53] CHEN M L, TAKEDA K, SUNDRUD M S. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 851861.
- [54] QURAISHI M N, ACHARJEE A, BEGGS A D, et al. A pilot integrative analysis of colonic gene expression, gut microbiota, and immune infiltration in primary sclerosing cholangitis-inflammatory bowel disease: association of disease with bile acid pathways [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(7): 935-947.
- [55] SORRIBAS M, JAKOB M O, YILMAZ B, et al. FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(6): 1126-1140.
- [56] SATO Y, ATARASHI K, PLICHTA D R, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians [J]. *Nature*, 2021, 599(7885): 458-464.
- [57] SHAH A, MACDONALD G A, MORRISON M, et al. Targeting the gut microbiome as a treatment for primary sclerosing cholangitis: a conceptional framework [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(6): 814-822.
- [58] GARRIDO A, KIM E, TEIJEIRO A, et al. Histone acetylation of bile acid transporter genes plays a critical role in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 850-861.
- [59] SCHWABL P, HAMBRUCH E, SEELAND B A, et al. The FXR agonist PX20606 ameliorates portal hypertension by targeting vascular remodelling and sinusoidal dysfunction[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 724-733.
- [60] DONG N, LI X, XUE C, et al. Astragalus polysaccharides attenuated inflammation and balanced the gut microflora in mice challenged with *Salmonella typhimurium* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105681.
- [61] HU M, ZHANG L, RUAN Z, et al. The regulatory effects of Citrus peel powder on liver metabolites and gut flora in mice with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Foods*, 2021, 10(12): 3022.
- [62] LIU C Z, WEI C, WANG M X, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo and American ginseng mixture: a Chinese herbal formulation for gut microbiota modulation [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(6): 446-459.
- [63] LI M, LUO H, WU X, et al. Anti-inflammatory effects of Huangqin Decoction on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice through regulation of the gut microbiota and suppression of the Ras-PI3K-Akt-HIF-1 α and NF- κ B pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1552.
- [64] REN L, ZHANG J, ZHANG T. Immunomodulatory activities of polysaccharides from *Ganoderma* on immune effector cells [J]. *Food Chem*, 2021, 340: 127933.
- [65] GUO C, GUO D, FANG L, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267: 118231.
- [66] QI X, FAN M, HUANG N, et al. Saikosaponin d contributed to cancer chemotherapy induced neutropenia therapy by promoting neutrophil differentiation via activation CBL-dependent ERK pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105149.
- [67] YAO J, TANG S, SHI C, et al. Isoginkgetin, a potential CDK6 inhibitor, suppresses *SLC2A1/GLUT1* enhancer activity to induce AMPK-ULK1-mediated cytotoxic autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2022, 19(4): 1221-1238.
- [68] YAO F, YUAN Q, SONG X, et al. Yupingfeng Granule improves

- Th2-biased immune state in microenvironment of hepatocellular carcinoma through TSLP-DC-OX40L pathway [J]. Evid Based Complement Altern Med, 2020, 2020: 1263053.
- [69] LI Z, DONG J, WANG M, et al. Resveratrol ameliorates liver fibrosis induced by nonpathogenic *Staphylococcus* in BALB/c mice through inhibiting its growth[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 1-16.
- [70] MOHANDAS S, VAIRAAPPAN B. Ginkgolide-A attenuates bacterial translocation through activating PXR and improving antimicrobial peptide Reg 3A in experimental cirrhosis[J]. Life Sci, 2020, 257: 118111.
- [71] GOU W, ZHANG D, GAO L. Qingdu Decoction can reduce LPS induced ACLF endotoxemia by regulating microRNA-34c/MAZ/TJs and microRNA-122a/Zonulin/EGFR signal pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302: 115922.
- [72] QIN J, LUO Z, WANG Q, et al. Integrating metabonomics and metagenomics sequencing to study the anti-liver fibrosis effects of palmatine in *Corydalis saxicola* Bunting[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 315: 116666.
- [73] ZHENG Y, WANG J, WANG J, et al. Gut microbiota combined with metabolomics reveal the mechanism of curcumin on liver fibrosis in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 152: 113204.
- [74] TAN Y, LI Y, ZHOU F, et al. Administration of a mixture of triterpenoids from yeyachun and phenolic acids from danshen ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by the regulation of intestinal flora [J]. J Pharmacol Sci, 2020, 143(3): 165-175.
- [75] QU R, ZHANG W, MA Z, et al. Glaucoalyxin A attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and improves the associated gut microbiota imbalance [J]. Chem Biol Drug Des, 2023, 102(1): 51-64.
- [76] WU J, ZHANG D, ZHU B, et al. Rubus chingii Hu.unripe fruits extract ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and improves the associated gut microbiota imbalance [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 56.
- [77] CHEN Y X, LAI L N, ZHANG H Y, et al. Effect of artesunate supplementation on bacterial translocation and dysbiosis of gut microbiota in rats with liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(10): 2949.
- [78] XIE H L, FANG J Y, FARAG M A, et al. *Dendrobium officinale* leaf polysaccharides regulation of immune response and gut microbiota composition in cyclophosphamide-treated mice [J]. Food Chem X, 2022, 13: 100235.
- [79] FU K, MA C, WANG C, et al. Forsythiaside A alleviated carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by modulating gut microbiota composition to increase short-chain fatty acids and restoring bile acids metabolism disorder[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113185.
- [80] GAO X, WANG C, NING C, et al. Hepatoprotection of auraptene from peels of citrus fruits against thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice by activating farnesoid X receptor [J]. Food Funct, 2018, 9(5): 2684-2694.
- [81] CAI F F, WU R, SONG Y N, et al. Yinchenhao Decoction alleviates liver fibrosis by regulating bile acid metabolism and TGF- β /Smad/ERK signalling pathway[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15367.
- [82] DU Y, WANG M, XU J, et al. Investigation of therapeutic effects of rhubarb decoction retention enema on minimal hepatic encephalopathy in rats based on 16S rDNA gene sequencing and bile acid metabolomics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 230: 115392.
- [83] SONG Y N, ZHANG G B, LU Y Y, et al. Huangqi Decoction alleviates dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis: an analysis of bile acids metabolic mechanism [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 148-156.
- [84] LI N, WANG B, WU Y, et al. Modification effects of SanWei GanJiang Powder on liver and intestinal damage through reversing bile acid homeostasis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116: 109044.
- [85] 李振, 祝峻峰. 中药治疗代谢相关脂肪性肝病的作用机制研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 8-13.

编辑:严 林

收稿日期:2024-12-25

