

肠道微生物群-肠-肝-脑轴 在肝硬化相关神经精神疾病中的作用

高晓琴, 周丹, 王珊, 张立婷 (兰州大学第一医院 肝病科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 肝硬化是几种神经精神疾病的重要危险因素, 肝硬化患者患肝性脑病、阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病以及焦虑和抑郁等情绪障碍的风险较高。近年来, 研究人员越来越关注肠道和肝脏、中枢神经系统间的交流以及这些器官功能相互影响的方式, 这种双向交流被称为肠-肝-脑轴。肠道微生物群已成为影响肠-肝、肠-脑和脑-肝交流的关键机制。对微生物群-肠-肝-脑轴的研究有利于加深对肝硬化相关神经精神疾病发病机制的认识, 也可为新型治疗方法提供方向。本文总结了肠道微生物失调与肝硬化相关神经精神疾病的联系以及目前临床和临床前研究中以调节肠道微生物群作为治疗方法的证据。

关键词: 肠道微生物群; 肠-肝-脑轴; 肝硬化; 神经精神疾病

Role of microbiota-gut-liver-brain axis on liver cirrhosis-associated neuropsychiatric diseases

Gao Xiaoqin, Zhou Dan, Wang Shan, Zhang Liting (Department of Hepatology, the First Hospital of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730000, China)

Abstract: Liver cirrhosis is a significant risk factor for several neuropsychiatric conditions. Patients with liver cirrhosis are at higher risk of neurodegenerative diseases such as hepatic encephalopathy, Alzheimer's disease and Parkinson's disease, as well as emotional disorders such as anxiety and depression. In recent years, researchers have increasingly focused on the communication between gut, liver and the central nervous system, as well as the way these organs interact with each other. This two-way communication is known as the gut-liver-brain axis. Gut microbiota has become a key mechanism affecting the communication between gut and liver, gut and brain, and brain and liver. The study of the microbiome-gut-liver-brain axis is helpful to deepen the understanding of the pathogenesis of cirrhosis-related neuropsychiatric diseases and provide a direction for new treatment methods. This article summarized the link between intestinal microbiota dysbiosis and neuropsychiatric disorders associated with cirrhosis and evidence for the use of intestinal microbiota regulation as a therapeutic approach in current clinical and preclinical studies.

Keywords: Gut microbiota; The gut-liver-brain axis; Liver cirrhosis; Neuropsychiatric conditions

肝硬化是肝衰竭和肝移植的最常见原因, 也是多种神经精神疾病的重要危险因素, 其中最常见的是肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE)。此外, 肝硬化患者患阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 和帕金森病等神经退行性疾病, 以及焦虑和抑郁等情绪障碍的风险也明显增加。近年来, 肠道与肝脏及中枢神经系统间的交流, 以及这

些器官功能相互影响的方式越来越受到关注, 这种双向交流机制被称为肠-肝-脑轴。肠道微生物群是影响肠-肝、肠-脑和脑-肝交流的关键机制。当发生肝硬化时, 潜在病因、隐性和显性HE的发展以及伴随其他与营养和社会经济问题相关的认知障碍会进一步使已经存在的脑功能障碍复杂化。临床研究和动物模型均表明, 肝硬化状态下存在显著肠道微生物生态失调模式, 这种生态失调会影响认知和情绪相关行为。因此, 深入了解肝硬化过程中肠道微生物群-肠-肝-脑轴的具体变化及其在肝硬化神经精神疾病发展中的作用, 对于肝硬化多维变化的诊断、预后和潜在的个体化治疗方案的选择具有重要意义。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.004

基金项目: 甘肃省教育科技创新项目 (2022B-004); 兰州大学第一医院院内青年基金项目 (ldyyyn2021-88); 兰州大学第一医院院内青年基金项目 (ldyyyn2021-77)

通信作者: 张立婷 Email: lcheneye@163.com

1 肠道微生物群 - 肠 - 肝 - 脑轴

肠-肝-脑轴错综复杂地连接着肠道、肝和中枢神经系统，这一复杂交互作用的关键在于大脑对肠道和肝脏功能的影响，特别是与其调节免疫细胞活动有关^[1]；同时，胃肠道和肝脏对认知功能和整体心理健康有显著影响，主要是通过调节肠道微生物群的组成和先天性免疫反应来实现的^[2]。肠-肝-脑轴失衡或破坏与多种神经系统疾病有关，包括HE、谵妄、孤独症、抑郁症、AD和帕金森病^[3-5]。然而，这种联系的确切机制尚不明确。有学者认为与肠道微生物群在宿主体内进化过程、代谢功能障碍以及肠道菌群失调引发的全身炎症有关。

肠道微生物群是一个高度多样化且动态变化的生态系统，能够为宿主提供营养成分，参与机体代谢与免疫防御。肠道微生物与肠神经系统、自主神经系统以及中枢神经系统的神经内分泌和神经免疫系统共同形成一个复杂网络，称为肠道微生物群-肠-脑轴，其中肠道微生物发挥关键作用。肠道微生物能够合成一系列生物活性肽，包括神经递质、次级胆汁酸转化产物、短链脂肪酸（short chain fatty acid, SCFA）、支链氨基酸及肠道激素等。这些肽类物质具有广泛的生理活性，可参与肠-脑轴的信号传递，其中SCFA作为代表性物质，能够进入循环系统刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴，直接影响黏膜免疫系统，从而间接影响中枢神经系统的信号传导^[6]。近年来，随着肝脏疾病发病率的不断上升，肠道与肝脏间的相互作用逐渐受到关注。在肝硬化病理状态下，肠-肝轴功能失调，肠道通透性增加，肠道细菌及其产物易位到肠外，引发一系列炎症级联反应和免疫损伤，最终导致肝脏代谢紊乱和损伤。例如，肠道菌群失调会干扰法尼醇X受体（farnesoid X receptor, FXR）和膜G蛋白偶联受体1（aka G-protein-coupled receptor 5, TGR5）激活，进而减少次级胆汁酸合成，使胆汁盐潴留、细菌过度生长，最终加重肝脏疾病进展^[7]。此外，肝脏通过胆道系统向肠腔输送胆汁盐和抗菌分子，通过抑制细菌过度生长来维持肠道生态平衡。然而，在肝硬化状态下，肝脏的这种调节功能受损，无法有效抑制细菌过度生长，特别是肠杆菌科、链球菌科、瘤胃球菌科细菌的增加以及粪杆菌、梭状芽孢杆菌、粪球菌和梭状芽孢杆菌的减少^[8]。这种菌群失衡导致肠道屏障受损，使内毒素、促炎细胞因子和微生物产物如氨等有害物质通过肠道屏障进入体循环，进而造成机体进一步损伤。

肝脏和大脑间的通讯是通过神经和循环系统间的信号传导进行的^[9]。在晚期肝病如肝硬化和肝

衰竭等严重疾病状态下，肝-脑轴会受到多种方式的损害，主要机制涉及血脑屏障通透性改变、毒性代谢物积累、免疫反应异常及迷走神经调节功能。

①血脑屏障通透性：肝脏中产生的促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）和白细胞介素-1 β （interleukin-1 beta, IL-1 β ），能够改变血脑屏障的通透性，使氨和乳酸等有害物质无差别进入大脑，从而产生促炎反应。氨被星形胶质细胞吸收并代谢成谷氨酰胺，进而引发星形胶质细胞的异常发育、脑水肿和神经元细胞死亡^[10]。此外，氨和谷氨酸水平升高还可激活微神经胶质细胞，导致TNF- α 、IL-1 β 和白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）等促炎细胞因子释放，进一步加剧脑功能损伤^[11]。肝硬化患者还常出现锰沉积现象，这与脑组织中的多巴胺能神经元死亡密切相关，也是肝硬化相关帕金森病发病率增高的主要原因。②毒性代谢物积累：肝脏是外周 β -淀粉样蛋白代谢的主要场所，在肝病状态下会出现 β -淀粉样蛋白代谢紊乱，引起氧化应激和炎症导致神经疾病，与AD进展有关^[12]。③肝脑轴的免疫：巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞等免疫细胞会释放促炎因子，进一步促进脑内皮细胞释放前列腺素和一氧化氮等第二信使，导致大脑内部变化^[13]。如小胶质细胞激活通常会吸引单核细胞进入大脑，并导致肝硬化小鼠出现神经元兴奋性增加和其他神经系统问题^[14]。④迷走神经调节功能：迷走神经是连接大脑和肠道的重要双向通路^[15]，其与肠神经系统有内在联系，能够影响大脑的行为表现，如焦虑、抑郁、社交行为及认知^[16]。迷走神经的传入纤维来自肠道平滑肌，将信息从肠道传递到中枢神经系统^[17]。此外，迷走神经可将来自中枢神经系统的微生物信息反馈到肠道，释放细菌衍生的代谢物，如SCFA、 γ -氨基丁酸和5-羟色胺等。⑤神经递质：肠道微生物可合成或调节宿主产生神经递质^[18]，包括 γ -氨基丁酸、谷氨酸、乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素。这些神经递质在维持大脑正常功能中发挥关键作用。因此，肠道微生物群-肝-肠-脑轴在部分肝脏疾病中具有重要作用，如HE即被认为是典型的微生物群-肠-肝-脑轴疾病模型。

2 肠道微生物群通过肠 - 肝 - 脑轴影响肝硬化相关神经精神疾病的机制

肠道微生物是肠道环境的关键因素，与多种中枢神经系统疾病存在紧密联系，包括多发性硬化症、帕金森病、孤独症、焦虑症和抑郁症^[19,20]。肝硬化也是几种神经精神疾病的重要危险因素，其中最常见的是HE。值得注意的是，肝硬化患者患

抑郁症、与年龄相关的认知障碍、创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)、AD和帕金森病等神经退行性疾病以及焦虑和抑郁等情绪障碍的风险也显著增加。这些现象并非孤立存在,而是与肠道微生物群的变化紧密相关。特定微生物,如瘤胃球菌科、粪球菌、粪杆菌、普氏菌的减少以及微生物驱动的肠道通透性变化与慢性肝病患者脑功能改变有关^[21]。动物模型和临床研究已证实微生物群-肠-肝-脑轴在肝硬化HE的发病机制中发挥关键作用。这一发现不仅为理解肝硬化相关神经精神疾病的病理生理过程提供了新的视角,也为开发针对这些疾病的新型治疗方法提供了潜在的靶点。

2.1 HE 肠道微生物被认为是引发HE的因素之一。肝硬化患者的肠道内环境中小肠细菌过度生长,使致病性肠道微生物丰度发生变化,产碱菌科和链球菌科的相对丰度较高。这些微生物群可表达一种增加氨的脲酶,与隐性HE有关,也与HE患者结肠黏膜中较低的共生粪杆菌属丰度有关^[22]。一项针对美国和墨西哥肝硬化患者唾液和粪便微生物群组成分析的研究显示,在认知能力受损的患者中,肠道微生物存在显著生态失调^[23]。进一步分析显示特定微生物特征能够有效地将无认知障碍的人群区分开来。例如,粪便中瘤胃球菌和梭状芽孢杆菌含量高可排除认知障碍人群^[24]。因此,对肠道微生物的特定变化进行深入分析可能有助于HE诊断。此外,还有研究指出较高的韦荣球菌属、乳杆菌、肠球菌和较低的另枝菌属与HE复发相关^[25]。

2.2 认知障碍 肝硬化患者认知能力下降与肠道、结肠黏膜和唾液微生物组成改变有关^[26]。认知障碍不仅显著影响患者的日常生活质量,增加健康风险(如交通事故的发生),更是肝硬化患者死亡率上升的重要因素。因此,精准识别并关注肝硬化患者中认知障碍的特定人群尤为重要^[27]。有研究表明,肠道微生物可能影响大脑前额叶皮层支配的认知功能^[28]。特别是特定肠道微生物的增加(如紫单胞菌科),与认知障碍呈正相关。有研究表明,肝硬化患者接受肝移植后肠道微生物多样性增加,同时潜在致病性肠道微生物数量减少,认知能力显著改善^[29]。进一步脑磁共振显示,随着肝硬化的进展,氨弥散增加,患者白质弥散张量成像发生变化,这种变化与星形胶质细胞的谷氨酸/谷氨酰胺增加有关。其中星形胶质细胞的变化与粪杆菌科的增多和共生菌的减少有直接关联,而口腔微生物群(如卟啉单胞菌科)则与白质的变化有一定相关性^[30]。因此,肝硬化患者至少有两组与认知障碍相关的独立微生物群,深入研究肝硬化患者的肠道微生物特征不仅有

助于更深入地理解疾病的发生机制,还可能为疾病的早期诊断和精准治疗提供新的思路和方法。

2.3 抑郁症、焦虑症等情绪障碍 抑郁症是全世界最常见的精神障碍之一,据统计高达30%的肝硬化和慢性肝病患者患有抑郁症^[31],这与肝硬化预后较差相关。微生物-肠-脑轴的紊乱被认为是抑郁症的重要发病机制之一,肠道微生物可影响抑郁症患者的神经生物学特征^[32]。除了大脑内源性合成外,人类肠道微生物中的部分菌种也具备产生神经递质的能力^[33]。尽管肠道产生的神经递质不能直接穿过血脑屏障,但其可在外周通过迷走神经刺激、下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活或全身炎症反应等途径参与肠道微生物介导的神经精神疾病的发生^[34]。 γ -氨基丁酸是中枢神经系统的主要抑制性神经递质,低水平的 γ -氨基丁酸也与抑郁和情绪障碍有关。动物研究表明,肠道微生物可通过迷走神经调节大脑中 γ -氨基丁酸的活性,进一步影响情绪和行为表现^[35]。在肝硬化背景下,肝病相关肠道生态失调现象普遍存在,这种失调不仅加剧了肝脏疾病进程,还可能通过调节周围神经递质产生或全身炎症反应等途径介导抑郁症的发生^[36]。因此,深入探讨肠道微生物与肝硬化相关神经精神疾病间的内在联系对于制定针对性的生物治疗方案具有重要意义。

2.4 AD、帕金森病等神经退行性疾病 HE通常伴有可逆性认知功能障碍,而慢性获得性肝脑变性是肝硬化患者中一种较为罕见的不可逆性神经系统疾病,其特征为帕金森病和认知功能下降。研究表明,晚期肝硬化患者中3.5%~4.2%存在帕金森病^[37],其主要特征是对称性帕金森病、早期步态障碍或跌倒、明显的姿势或动作震颤、轻度认知障碍以及对左旋多巴治疗反应的多样性;其发病机制涉及多个方面,如炎症介质进入大脑、大脑中锰沉积,这些因素共同导致多巴胺能神经元的破坏。此外,调节小胶质细胞的炎症细胞因子释放也参与其中,可诱导小胶质细胞释放过氧化氢和一氧化氮等^[38]。另外,肝硬化患者存在血脑屏障破坏及淀粉样蛋白- β 肽在肝脏清除减少,进一步增加了患者罹患AD和血管性痴呆的风险^[12]。

2.5 PTSD 在大多数肝硬化患者中,认知障碍和肠道微生物改变被认为与隐性或显性HE相关。然而有研究表明,即使在无HE的肝硬化患者中,PTSD也会加剧认知障碍,并导致微生物组成和多样性的显著变化^[39]。这一发现不仅拓宽了对肝硬化患者认知障碍的理解,也揭示了PTSD对肠道微生物群功能的影响及其对肝-脑轴的潜在调控作用。进一步对比分析显示,相较于无PTSD的肝硬化患者,PTSD

肝硬化患者群体的认知障碍更为严重。这种认知障碍的加剧与肠道微生物多样性较低、潜在致病菌相对丰度上升以及有益肠道微生物类群相对丰度降低相关^[40]。值得注意的是, PTSD患者肠道中肠球菌和大肠埃希菌/志贺菌等潜在致病菌的丰度较高, 毛螺杆菌科和瘤胃球菌科呈减少趋势, 而大肠埃希菌/志贺菌与PTSD认知功能下降存在显著关联^[40]。

2.6 睡眠障碍 肝硬化患者中还观察到睡眠障碍现象, 据报道高达47%~69%肝硬化患者均存在不同程度的睡眠障碍^[41], 包括失眠(难以入睡或维持睡眠)、白天过度嗜睡和睡眠-觉醒倒置(昼夜节律紊乱)。值得注意的是, 肝硬化患者的睡眠障碍不仅与HE存在紧密相关, 即便在代偿期肝硬化患者中, 睡眠障碍同样普遍存在。一项对乙型肝炎相关肝硬化患者的研究进一步揭示了睡眠障碍的普遍性。无论患者是否患有HE, 睡眠障碍都普遍存在, 而HE患者睡眠质量进一步恶化; 其中, 粪链球菌和肠杆菌与肝硬化患者睡眠障碍有关, 肝移植后上述细菌均有所减少, 患者的睡眠质量改善^[29]。在伴有睡眠障碍的隐性HE患者中, 肠道微生物群的特点是细菌多样性较低, 唾液链球菌和韦荣球菌的相对丰度是隐性HE患者睡眠障碍的独立预测因子, 且可很好地区分隐性HE是否患有睡眠障碍^[42]。其潜在机制可能与干扰素(interferon, IFN)诱导的血清素代谢变化及睡眠调节细胞因子如IL-6和IL-1的升高有关^[43]。

2.7 阿片类药物的使用 阿片类药物的使用在肝硬化中也较常见, 并与HE和再入院有关^[44]。阿片类药物作用机制复杂, 可通过肠-脑轴这一关键通路直接或间接对大脑功能产生影响。在一项对门诊患者的研究中发现阿片类药物与肠道拟杆菌科和其他共生菌的相对丰度(如罗斯氏菌、毛螺菌科)降低有关, 进而导致患者体内内毒素水平上升^[45]。这一影响在已患HE的患者中表现得尤为突出, 并且被认为与芳香氨基酸代谢的增加和支链氨基酸代谢的降低存在关联。

3 以调节肠道微生物群为目标的治疗方法

动物模型一直是研究肠道生态失调、肝硬化和肝硬化相关神经症状间相互作用的重要临床前模型。在这些研究中, 研究者使用益生菌和粪便微生物群移植(fecal microbiota transfer, FMT)来纠正肝硬化诱发的肠道生态失调, 进而影响肝脏和大脑的相关症状。研究显示, 益生菌治疗可有效降低肝硬化啮齿动物模型的肝脏炎症反应及循环血氨水平, 同时还可缓解与肝硬化相关的神经精神症状, 而FMT可降低动物模型循环血氨, 并缓解肠道菌群

失调^[46]。目前大多数针对肠道微生物群-肠-肝-脑轴的治疗研究主要集中在轻度/隐性或显性HE患者, 治疗手段包括泻药、益生菌、不可吸收双糖、抗生素及FMT和特定微生物补充剂的使用。未来仍需进一步拓展研究范围, 以更全面地探索这些复杂疾病的相互作用机制。

3.1 益生菌(单株、多株、改性) 益生菌是一类对宿主发挥有益作用的、具有足够数量的活微生物。目前研究中最常用的益生菌包括乳杆菌、链球菌和双歧杆菌。这些益生菌已被证实能够显著减少肝脏和大脑相关疾病的发展, 如抑郁症、帕金森病、精神分裂症、癫痫、偏头痛等。多项关于益生菌对隐性HE患者影响的研究表明, 与安慰剂组相比, 益生菌组患者的氨水平和认知功能有显著改善^[47], 此外, 益生菌还显示出明显的预防HE的效果。关于隐性HE患者微生物群和大脑功能的研究表明, 益生菌干预可使肠道微生物发生变化, 潜在致病性微生物显著减少、共生菌增加, 并且在接受多菌株合剂的患者中内毒素水平显著降低, 认知功能改善^[48]。另一项对乙型肝炎肝硬化患者的研究也表明, 使用多种益生菌可改善认知功能并增加共生菌^[49]。在肝硬化HE患者的治疗中, 补充多种益生菌相较于补充单一或者改良菌株患者获益更多。值得一提的是, 一些益生菌还可有效治疗抑郁症^[50]。益生元作为一类不含活微生物的物质, 可促进肠道微生物产物SCFA的产生, 促进肠道双歧杆菌和乳酸杆菌及其他有益菌的生长, 减缓肝脏疾病进展, 抑制焦虑和抑郁相关病原体生长^[51]。合生元作为益生元和益生菌的混合物, 可改善多种肠-肝-脑轴相关疾病。合生元可对健康与疾病状态下相关的认知、情感和神经因素产生复杂影响^[6]。

3.2 粪菌移植 随着对慢性疾病治疗手段的深入探索, 研究人员逐渐认识到相较于单一微生物的补充治疗, 整体微生物群落的移植更为有效。作为治疗肠-肝-脑轴相关疾病的一种新策略, FMT涉及将肠道微生物从健康供体转移到受损受体中。FMT已应用于部分肝硬化和HE患者的治疗中, 结果大多显示其具备良好的可接受性和安全性^[52]。其中, 一项随机对照试验研究选取了毛螺菌科与瘤胃球菌科这两个相对丰度最高的供体微生物群进行研究, 该研究显示FMT具有良好的安全性和耐受性, 同时还在降低HE发作频率、减少全因住院率以及改善患者认知能力方面展现出积极效果^[53]。进一步通过粪便微生物组分析发现, FMT组患者的肠道微生物发生了变化, 而接受标准治疗组的患者则未见明显改变^[54]。这些发现进一步证实了FMT在治疗肠-肝-脑轴相关

疾病中的潜力与价值,为未来的临床研究提供了有力的依据。

3.3 抗生素 不可吸收的抗生素主要滞留在肠道内,通过调节肠道微生物影响肠-肝-脑轴相关疾病的进展。在肝硬化HE患者中,利福昔明已成为主要应用的抗生素。大量研究已证实利福昔明对轻度HE患者的微生物群、代谢组、内毒素血症和认知功能具有全身和局部影响。其机制可能与肠道微生物组成(如荣球菌科、优杆菌科)的总体适度变化相关。此外,利福昔明还能够调节与微生物群相关的代谢功能,进而促进认知功能的改善^[55]。最新研究进一步揭示,利福昔明对肠道黏膜屏障具有潜在的保护作用,并有助于改变唾液微生物群和胆汁酸谱的构成^[56]。

3.4 纳米技术 纳米技术在肠-肝-脑轴相关疾病的诊断和治疗领域中正不断发展和完善。凭借其独特的微观与分子层面操作优势,纳米技术有望为肠-肝-脑轴相关疾病提供一种无创且实时的微生物干预手段。以肠-肝轴芯片为例,其精妙设计融合了肠上皮细胞室和三维均匀大小的肝球体室,二者间由多孔膜分隔,既保证了肝细胞的自由进出,又有效阻止了微生物的侵入^[57]。此外,纳米技术还可将某些微生物成分转化为具有特定功能的纳米形式,如光敏乳酸乳球菌,这种工程微生物显著提升了小肠靶向性,并促进外源性乳酸乳球菌的产生,从而精确调节焦虑、迷走神经传入和认知障碍等复杂生理过程^[58]。此外,纳米级给药系统也在该领域发挥了重要作用。以厚朴酚纳米给药系统为例,其能够有效调节肠道微生物组成,进而减轻神经炎症并减少 β -淀粉样蛋白的沉积^[59]。综上,纳米技术作为一种无创实时的微生物干预手段,在肠-肝-脑轴相关疾病的诊疗领域展现出了广阔的应用前景。

4 小结

肝硬化对大脑的影响是基于潜在病因及并发症多重因素的综合结果。近年来,肠道微生物群-肠-肝-脑轴不仅在肝硬化相关神经精神疾病的诊断中有所应用,在治疗领域也展现出广阔的应用前景。在过去几十年里,研究者们深入分析了肠-肝-脑轴各节点间的信号通路及复杂机制,目前则普遍认为肠道、肝脏和大脑间维持稳定的平衡状态有利于延缓多种疾病的进展^[60]。肠-肝-脑轴紊乱影响疾病的发生和发展,需进行功能评估来明确微生物组疗法的潜在作用机制。针对肠道微生物的治疗,研究聚焦于个性化治疗方法的探索、治疗策略选择以及临床试验设计,为疾病治疗提供更多元化的治疗选择。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- TERATANI T, MIKAMI Y, NAKAMOTO N, et al. The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut[J]. *Nature*,2020,585(7826):591-596.
- GIUFFRÈ M, MORETTI R, CAMPISCIANO G, et al. You talking to me? Says the enteric nervous system (ens) to the microbe. How intestinal microbes interact with the ENS[J]. *J Clin Med*,2020,9(11):3705.
- WANG L, XIE Z, LI G, et al. Two-sample Mendelian randomization analysis investigates causal associations between gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Front Microbiol*,2023,14:1144851.
- KOWALSKI K, MULAK A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*,2019,25(1):48-60.
- GIUFFRÈ M, MORETTI R, TIRIBELLI C. Gut microbes meet machine learning: the next step towards advancing our understanding of the gut microbiome in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(6):5229.
- SARKAR A, LEHTO S M, HARTY S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals[J]. *Trends Neurosci*,2016,39(11):763-781.
- MILOSEVIC I, VUJOVIC A, BARAC A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(2):395.
- BAJAJ J S, GAVIS E A, FAGAN A, et al. A Randomized clinical trial of fecal microbiota transplant for alcohol use disorder[J]. *Hepatology*, 2021,73(5):1688-1700.
- SMITH M L, WADE J B, WOLSTENHOLME J, et al. Gut microbiome-brain-cirrhosis axis[J]. *Hepatology*,2024,80(2):465-485.
- OJA S S, SARANSAARI P, KORPI E R. Neurotoxicity of ammonia[J]. *Neurochem Res*,2017,42(3):713-720.
- LIU L, MIAO M, CHEN Y, et al. Altered function and expression of ABC transporters at the blood-brain barrier and increased brain distribution of phenobarbital in acute liver failure mice[J]. *Front Pharmacol*,2018,9:190.
- CHENG Y, HE C Y, TIAN D Y, et al. Physiological β -amyloid clearance by the liver and its therapeutic potential for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*,2023,145(6):717-731.
- CHEN A Q, FANG Z, CHEN X L, et al. Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*,2019,10(7):487.
- JORDAN S, TUNG N, CASANOVA-ACEBES M, et al. Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool[J]. *Cell*,2019,178(5):1102-1114.
- PRESCOTT S L, LIBERLES S D. Internal senses of the vagus nerve[J]. *Neuron*,2022,110(4):579-599.
- BERTHOUD H R, ALBAUGH V L, NEUHUBER W L. Gut-brain communication and obesity: understanding functions of the vagus nerve[J]. *J Clin Invest*,2021,131(10):e143770.
- XIE Z, ZHANG X, ZHAO M, et al. The gut-to-brain axis for toxin-induced defensive responses[J]. *Cell*,2022,185(23):4298-4316.
- GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, SZMAJDA-KRYGIER D, KOZŁOWSKA E. The Microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(19):11245.
- CRYAN J F, O'RIORDAN K J, SANDHU K, et al. The gut microbiome in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*,2020,19(2): 179-194.
- NIKOLOVA V L, SMITH M R B, HALL L J, et al. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*,2021,78(12):1343-1354.
- ROSE C F, AMODIO P, BAJAJ J S, et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy[J]. *J Hepatol*,2020,73(6):1526-1547.
- BAJAJ J S, HYLEMON P B, RIDLON J M, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2012,303(6):G675-G685.
- BAJAJ J S, TORRE A, ROJAS M L, et al. Cognition and

- hospitalizations are linked with salivary and faecal microbiota in cirrhosis cohorts from the USA and Mexico[J]. *Liver Int*,2020,40(6):1395-1407.
- [24] BAJAJ J S, FAGAN A, WHITE M B, et al. Specific gut and salivary microbiota patterns are linked with different cognitive testing strategies in minimal hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019,114(7):1080-1090.
- [25] BAJAJ J S, TANDON P, O'LEARY J G, et al. Admission serum metabolites and thyroxine predict advanced hepatic encephalopathy in a multicenter inpatient cirrhosis cohort[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2023,21(4):1031-1040.
- [26] ZHANG Z, ZHAI H, GENG J, et al. Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE Via 16S rRNA-based pyrosequencing[J]. *Am J Gastroenterol*,2013,108(10):1601-1611.
- [27] KOCHAR B, UFERE N N, RITCHIE C S, et al. The 5Ms of geriatrics in gastroenterology: the path to creating age-friendly care for older adults with inflammatory bowel diseases and cirrhosis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*,2022,13(1):e00445.
- [28] ORTEGA M A, ALVAREZ-MON M A, GARCÍA-MONTERO C, et al. Gut microbiota metabolites in major depressive disorder-deep insights into their pathophysiological role and potential translational applications[J]. *Metabolites*,2022,12(1):50.
- [29] BAJAJ J S, FAGAN A, SIKAROODI M, et al. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis[J]. *Liver Transpl*,2017,23(7):907-914.
- [30] AHLUWALIA V, BETRAPALLY N S, HYLEMON P B, et al. Impaired gut-liver-brain axis in patients with cirrhosis[J]. *Sci Rep*,2016,6:26800.
- [31] HUANG X, LIU X, YU Y. Depression and chronic liver diseases: are there shared underlying mechanisms?[J]. *Front Mol Neurosci*,2017,10:134.
- [32] BROMET E, ANDRADE L H, HWANG I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode[J]. *BMC Med*,2011,9:90.
- [33] HUANG F, WU X. Brain neurotransmitter modulation by gut microbiota in anxiety and depression[J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9:649103.
- [34] CASPANI G, KENNEDY S, FOSTER J A, et al. Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms[J]. *Microb Cell*,2019,6:454-481.
- [35] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2011,108(38):16050-16055.
- [36] KRONSTEN VT, TRANAH TH, PARIANTE C, et al. Gut-derived systemic inflammation as a driver of depression in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*,2022,76(3):665-680.
- [37] SHIN H W, PARK H K. Recent updates on acquired hepatocerebral degeneration[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*,2017,7:463.
- [38] SERPICO S, PARSIKIA A, GOODARZI A, et al. Suicide amongst transplant recipients: trends and unique risk factors[J]. *Clin Transplant*,2022,36(6):e14669.
- [39] BURROUGHS T K, WADE J B, ELLWOOD M S, et al. Effect of post-traumatic stress disorder on cognitive function and covert hepatic encephalopathy diagnosis in cirrhotic veterans[J]. *Dig Dis Sci*,2018,63(2):481-485.
- [40] BAJAJ J S, SIKAROODI M, FAGAN A, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with altered gut microbiota that modulates cognitive performance in veterans with cirrhosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2019,317(5):G661-G669.
- [41] BIANCHI G, MARCHESINI G, NICOLINO F, et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*,2005,37(8):593-600.
- [42] LUO M, HU F R, XIN R J, et al. Altered gut microbiota is associated with sleep disturbances in patients with minimal hepatic encephalopathy caused by hepatitis B-related liver cirrhosis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2022,16(8):797-807.
- [43] SOCKALINGAM S, ABBEY SE, ALOSAIMI F, et al. A review of sleep disturbance in hepatitis C[J]. *J Clin Gastroenterol*,2010,44(1):38-45.
- [44] MOON A M, JIANG Y, ROGAL S S, et al. Opioid prescriptions are associated with hepatic encephalopathy in a national cohort of patients with compensated cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2020,51(6):652-660.
- [45] ACHARYA C, BETRAPALLY N S, GILLEVET P M, et al. Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2017,45(2):319-331.
- [46] SÁNCHEZ E, NIETO JC, BOULLOSA A, et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis[J]. *Liver Int*,2015,35(3):735-745.
- [47] CAO Q, YU C B, YANG S G, et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2018,17(1):9-16.
- [48] LIU Q, DUAN Z P, HA D K, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*,2004,39(5):1441-1449.
- [49] XIA X, CHEN J, XIA J, et al. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis[J]. *J Int Med Res*,2018,46:3596-3604.
- [50] SONALI S, RAY B, AHMED TOUSIF H, et al. Mechanistic insights into the link between gut dysbiosis and major depression: an extensive review[J]. *Cells*,2022,11(8):1362.
- [51] CERDÓ T, RUÍZ A, SUÁREZ A, et al. Probiotic, prebiotic, and brain development[J]. *Nutrients*,2017,9(11):1247.
- [52] BAJAJ J S, KHORUTS A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2020,72(5):1003-1027.
- [53] BAJAJ J S, KASSAM Z, FAGAN A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial[J]. *Hepatology*,2017,66(6):1727-1738.
- [54] BAJAJ J S, FAGAN A, GAVIS E A, et al. Long-term outcomes of fecal microbiota transplantation in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*,2019,156(6):1921-1923.
- [55] BAJAJ J S, HEUMAN D M, SANYAL A J, et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy[J]. *PLoS One*,2013,8(4):e60042.
- [56] PATEL V C, LEE S, MCPHAIL M J W, et al. Rifaximin- α reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial[J]. *J Hepatol*,2022,76(2):332-342.
- [57] KANG S G, CHOI Y Y, MO S J, et al. Effect of gut microbiome-derived metabolites and extracellular vesicles on hepatocyte functions in a gut-liver axis chip[J]. *Nano Converg*,2023,10(1):5.
- [58] PAN H, SUN T, CUI M, et al. Light-sensitive *Lactococcus lactis* for microbe-gut-brain axis regulating via upconversion optogenetic micro-nano system[J]. *ACS Nano*,2022,16(4):6049-6063.
- [59] QU C, LI QP, SU Z R, et al. Nano-Honokiol ameliorates the cognitive deficits in TgCRND8 mice of Alzheimer's disease via inhibiting neuropathology and modulating gut microbiota[J]. *J Adv Res*,2021,35:231-243.
- [60] YU Z, WANG Y, YU Z, et al. Crosstalk between adipose tissue and the microbiota-gut-brain axis in metabolic diseases[J]. *Int J Biol Sci*,2022,18(4):1706-1723.

收稿日期: 2024-03-16

高晓琴, 周丹, 王珊, 等. 肠道微生物群-肠-肝-脑轴在肝硬化相关神经精神疾病中的作用[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(3): 28-33.