

肠道微生物群与慢性病毒性肝炎的关系

肖岑昕¹, 黄恒青²

(1.福建中医药大学第二临床医学院, 福建 福州 350122;

2.福建中医药大学附属第二人民医院脾胃病科, 福建 福州 350003)

摘要:肠道微生物群参与多种疾病的调控, 肠-肝轴理论提出为肠道微生物群和肝脏疾病的关系提供的新的思路。乙、丙、丁型病毒性肝炎多呈慢性感染, 长期未予控制, 可发展为肝硬化、肝癌等。因此, 研究肠道微生物群与慢性病毒性肝炎之间的关系具有重要意义。目前研究多集中于对乙型、丙型病毒性肝炎, 本文现对慢性乙型、丙型病毒性肝炎与肠道微生物群的关系进行综述, 以期为指导疾病的防治, 改善患者的生存预后提供参考。

关键词:肠道微生物群; 慢性病毒性肝炎; 乙型肝炎; 丙型肝炎

中图分类号: R512.6

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.21.009

文章编号: 1006-1959(2021)21-0039-03

Relationship Between Intestinal Microflora and Chronic Viral Hepatitis

XIAO Cen-xin¹, HUANG Heng-qing²

(1.The Second Clinical Medical College of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China;

2.Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian, China)

Abstract: Intestinal microflora has been proved to be involved in the regulation of many diseases. The gut-liver axis theory provides a new idea for the relationship between gut microbiota and liver diseases. Hepatitis B, C, D are chronic infected, and long-term uncontrolled, which will finally be malignantly transformed into cirrhosis, liver cancer. Therefore, it is of great significance to study the relationship between intestinal microflora and chronic viral hepatitis. At present, most studies focus on viral hepatitis B and C. This paper reviews the relationship between chronic viral hepatitis B and C and intestinal microflora, in order to guide the prevention and treatment of diseases and improve the prognosis of patients.

Key words: Intestinal microflora; Chronic viral hepatitis; Hepatitis B; Hepatitis C

肠道微生物群(intestinal microbiota)在肝脏疾病的发生发展中起着重要作用, 包括非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、肝硬化和肝细胞癌等疾病。现有研究对于嗜肝病毒和人类微生物群间的相互作用及其在发病机制中的动态变化关注较少。肠-肝轴的提出使肠道和肝脏之间在解剖和功能上有了密切联系。乙型、丙型肝炎病毒感染未及时治疗会对肝脏造成持续存在慢性炎症反应, 导致肝脏产生实质性病理改变, 是肝硬化及原发性肝细胞癌发生的重要病因^[1]。因此, 明确肠道微生物群与嗜肝病毒, 尤其是乙型、丙型肝炎病毒感染所导致的慢性肝病的发生发展具有重要意义。本文就肠道微生物群在慢性乙型、丙型肝炎的研究进展作一概述, 旨在为此类疾病的防治提供新思路。

1 肠道菌群

肠道微生物群是由 1000~1500 种细菌组成, 与人体细胞的比例约为 10:1, 其中包含约 3×10^6 个基因, 是人类基因组长度的 150 倍^[2]。生理状态下群落间依靠共生制约关系, 在一定的构成比例下维持平衡; 病理状态下群落因组成或多样性改变、肠道屏障受损等因素出现失衡状态, 微生态系统发生紊乱; 而肠道微生物群在调节免疫系统^[3]、维持肠道健康^[4]和

调控代谢平衡^[5]等方面均起到积极作用。

2 肠-肝轴理论

肠-肝轴是胃肠道和肝脏之间相互作用的结果, 以门静脉为主导的静脉循环系统起到桥梁作用^[6]。当肠道黏膜屏障受损, 通透性增加, 肝脏则自动暴露于众多有毒因素及细菌, 通过肠-肝轴进入肝脏^[7]。生理状态下依靠肠道微生物群之间的稳态、肝脏的正常生理功能及肠道黏膜屏障的保护, 三者共同维持肠-肝轴的平衡, 在接纳有益物质的同时也阻挡了有害物质的侵袭, 但是若一方受到损害, 外来微生物群的侵袭破坏肝脏的生理功能, 肝脏的病理变化也将影响肠道环境和微生物群, 这种破坏势必造成恶性循环。由于肠-肝轴直接影响肝脏疾病的发病机制, 因此又是当前临床研究的焦点。

3 肠道微生物群与慢性病毒性肝病

3.1 慢性乙型肝炎 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) 携带者发展为肝硬化、肝癌的概率较常人增高。全球因感染 HBV 所致肝硬化或肝癌发生而死亡的患者, 分别占 52% 和 38%^[8]。Chou HH 等^[9]发现具备成熟肠道微生物群的成年小鼠在感染 HBV6 周后能自动清除, 而缺乏肠道微生物群的年轻小鼠则仍保持 HBV 阳性, 表明肠道微生物群对 HBV 起着关键的免疫学作用, 提示肠道微生物群在抗 HBV 免疫中的重要性。

HBV 感染与肠道微生物群的紊乱相关, 同时也在不同的进展阶段, 肠道微生物群的表现存在差异。

作者简介: 肖岑昕(1996.3-), 女, 福建福州人, 硕士研究生, 主要从事消化系统疾病的临床研究

通讯作者: 黄恒青(1963.4-), 男, 福建福州人, 本科, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统疾病的临床研究

Yun Y 等^[10]发现在 HBsAg⁺患者中,ALT 正常组的丁酸盐产生菌高于 HBsAg⁻组,而丁酸盐是一种具有抗癌、抗炎作用的重要物质^[11],随着 HBV 感染的进展丁酸盐产生菌进行性下降;在 ALT 正常组与高 ALT 组比较发现,高 ALT 的厚壁菌门巨球型菌属数量增多;ALT 正常/高水平人群和无肝硬化的 HBV 携带者进行比较时,其双歧杆菌/肠杆菌(B/E)比值无差异。然而在乙肝肝硬化患者中,其 B/E 比值显著降低,说明 B/E 的差异仅在肝硬化时受到干扰。研究表明^[12],在 CHB 进展过程中有潜在致病菌增加和有益菌丢失的趋势。Wei X 等^[13]发现乙肝肝硬化患者的粪便微生物群中,拟杆菌门由正常粪便微生物群的 53%降至 4%,而变形菌门由 4%增加至 43%,进一步对粪便微生物群进行主成分分析(PCA)显示,在第一和第二主成分中,大肠埃希氏菌、致病韦洛氏菌、细小韦洛氏菌的含量较正常样品明显增多,类杆菌属的种类较正常样品明显减少。另有研究显示^[14],益生菌具有抗 HBV 和 HCV 感染的抗病毒活性,其抗氧化、抗增殖、抗血管生成和抗转移等多种机理在预防原发性肝细胞癌的发生上有一定抑制作用。

口腔微生物群可能也与 CHB 有密切的联系。Ling Z 等^[15]对 CHB 患者龈上菌斑样本分析发现,其口腔微生物群多样性较健康组降低,且与肠道微生物群变化相似。而在 Zhao Y 等^[16]研究中,与健康对照组相比,CHB 患者的舌苔菌群丰富性和多样性无显著差异,考虑可能是采集样本不同所致,另外在黄苔患者上出现类杆菌减少,变形杆菌增加。目前关于 CHB 患者口腔微生物群的研究较少,口腔菌群的改变是否直接反映了肠道微生物群的状态需要更深入的研究予以明确,通过调节口腔微生物群落的组成是否直接或间接影响 CHB 患者的肠道微生物群也需不断完善。

3.2 慢性丙型肝炎 2015 年全球丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染人数约有 7100 万,其所引起的肝硬化或原发性肝细胞癌的致死数达 39.9 万人次^[17],尽管慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的高流行率严重影响了人类的生存质量,但是对该病的肠道微生物群的分析知之甚少。

Sehgal R 等^[18]指出在多数 CHC 患者中,类杆菌增加,而厚壁菌门减少。Aly AM 等^[19]分析了 6 例 4 期 CHC 患者和 8 例健康人的粪便样本,在门水平上,CHC 患者的类杆菌门丰富度较高,而健康人群中厚壁菌门、变形菌门和放线杆菌的丰度更高;普雷沃氏菌、粪杆菌(CHC 组较高)与瘤胃球菌、梭状芽孢杆菌(健康组较高)丰度在属水平上存在差异;而双歧杆菌仅在健康个体中观察到;因此,类杆菌门丰度的升高很可能是由于普雷沃氏菌属的大量繁殖所

致。关于普雷沃氏菌属高丰度原因,目前存在几种猜想:①与 IgA 相关:HCV 通过侵入肝细胞、胃细胞及 B 淋巴细胞发生感染,从而产生 IgA 抗体^[20],IgA 可能在其中发挥作用;②与炎症因子相关:有研究表明,普雷沃氏菌属丰度与 Th17、IL-17 相关^[21],而这两种因子在 CHC 中也处于较高水平^[22];③与碳水化合物相关:CHC 患者存在一定程度的消化吸收障碍,从而使得肠道处于高碳水化合物浓度,而另有研究表明普雷沃氏菌属的丰度与长期的碳水化合物摄入呈正相关^[23]。对于有益菌数量的减少,Oo KM 等^[24]通过运用益生菌 FK-23 治疗 CHC 患者,在短期(3 个月)及长期(36 个月)疗效中均显著降低了转氨酶血药浓度,且不影响病毒载量。Wu Y 等^[25]研究表明,发酵乳酸杆菌 CQPC07 可减轻慢性炎症引起的肝细胞损伤,进而降低 ALT、AST、ALP 水平。因此,从肠道微生物学方向探索新的治疗思路是一个可以尝试的方向。

CHC 不仅可使肠道微生物群发生重构,同时随着疾病的进展,微生物群的多样性也渐进性降低,且与临床分期严重程度有关。根据 Heidrich B 等^[26]的一项对 95 例 CHC 患者($n=57$ 无肝硬化、 $n=38$ 伴肝硬化)和 50 例无肝病记录的健康对照者的肠道微生物群横断面研究分析,无肝病记录的健康者的肠道微生物群落的多样性最丰富、已确诊肝硬化的 CHC 患者比无肝硬化的 CHC 患者的肠内微生物群落的多样性明显降低,表明即使在没有晚期纤维化或肝硬化的情况下,HCV 感染也与不同的微生物群落模式有关,只是在肝硬化时更为明显。Inoue T 等^[27]对各临床阶段的 CHC 进行分类观察,健康对照组梭状芽孢杆菌纲含量显著,尤其是毛螺菌科和疣微菌科;PNALT 组(血清丙氨酸氨基转移酶持续正常)则出现肠杆菌科和类杆菌属升高;LC+HCC(伴肝硬化+肝癌)组已被亚优势菌群所取代,主要包括链球菌属和乳杆菌属。在 CHC 的发展中,由于毛螺菌科和疣微菌科的减少,导致短链脂肪酸的缺失,肠道屏障功能受损^[28],抑制肠道炎症作用削弱^[29],促使疾病发生恶化。慢性病毒性肝炎的长期损害,导致出现高水平肠道菌群易位(bacterial translocation, BT),其不仅与肝功能衰竭程度呈正相关,而且与高炎症反应及偶尔的高死亡率相关^[30]。具体机制及应用价值,还需要进一步研究。

4 总结

肠道微生物群在慢性病毒性肝炎的发生发展中起着至关重要的作用。随着宏基因组学研究方法的不断进步,越来越多的细菌种类被予以鉴定、各细菌的功能和菌群间的因果关系也被逐渐揭开,慢性病毒性肝炎的微生物群研究有了显著进展。慢性病毒

性肝炎不仅是一个高发病率疾病,同时也是疾病演变转归的重要因素之一。系统监测及延缓进展是关键,还有待通过更深入的代谢学、基因学等研究,更为清晰的认识二者之间的关系,探索最佳的益生菌配方,以期慢性病毒性肝炎的治疗提供更为优越的方式。

参考文献:

- [1]徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化诊治指南[J].实用肝脏病杂志,2019,22(6):770-786.
- [2]Shi N,Li N,Duan X,et al.Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J].Mil Med Res,2017(4):14.
- [3]Sittipo P,Lobionda S,Lee YK,et al.Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases [J].J Microbiol,2018,56(3):154-162.
- [4]Lazar V,Ditu LM,Pircalabioru GG,et al.Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer[J].Front Immunol,2018(9):1830.
- [5]Robertson RC,Manges AR,Finlay BB,et al.The Human Microbiome and Child Growth—First 1000 Days and Beyond[J].Trends Microbiol,2019,27(2):131-147.
- [6]O'Hara SP,Karlsen TH,LaRusso NF.Cholangiocytes and the environment in primary sclerosing cholangitis: where is the link? [J].Gut,2017,66(11):1873-1877.
- [7]Carotti S,Guarino MP,Vespasiani-Gentilucci U,et al.Starring role of toll-like receptor-4 activation in the gut-liver axis[J].World J Gastrointest Pathophysiol,2015,6(4):99-109.
- [8]王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中国病毒病杂志,2020,10(1):1-25.
- [9]Chou HH,Chien WH,Wu LL,et al.Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota [J].Proc Natl Acad Sci USA,2015,112(7):2175-2180.
- [10]Yun Y,Chang Y,Kim HN,et al.Alterations of the Gut Microbiome in Chronic Hepatitis B Virus Infection Associated with Alanine Aminotransferase Level [J].J Clin Med,2019,8(2):173.
- [11]Gasaly N,Hermoso MA,Gotteland M.Butyrate and the Fine-Tuning of Colonic Homeostasis: Implication for Inflammatory Bowel Diseases[J].Int J Mol Sci,2021,22(6):3061.
- [12]Zeng Y,Chen S,Fu Y,et al.Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease covering chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J].J Viral Hepat,2020,27(2):143-155.
- [13]Wei X,Yan X,Zou D,et al.Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach [J].BMC Gastroenterol,2013(13):175.
- [14]Thilakarathna WPDW,Rupasinghe HPV,Ridgway ND.Mechanisms by Which Probiotic Bacteria Attenuate the Risk of Hepatocellular Carcinoma[J].Int J Mol Sci,2021,22(5):2606.
- [15]Ling Z,Liu X,Cheng Y,et al.Decreased Diversity of the Oral Microbiota of Patients with Hepatitis B Virus-Induced Chronic Liver Disease: A Pilot Project[J].Sci Rep,2015(5):17098.
- [16]Zhao Y,Mao YF,Tang YS,et al.Altered oral microbiota in chronic hepatitis B patients with different tongue coatings [J].World J Gastroenterol,2018,24(30):3448-3461.
- [17]WHO.Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [M].Geneva: World Health Organization,2018.
- [18]Sehgal R,Bedi O,Trehanpati N.Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis [J].Front Cell Infect Microbiol,2020(10):341.
- [19]Aly AM,Adel A,El-Gendy AO,et al.Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C [J].Gut Pathog,2016,8(1):42.
- [20]Hetta HF.Gut immune response in the presence of hepatitis C virus infection[J].World Journal of Immunology,2014,4(2):52.
- [21]Maeda Y,Kurakawa T,Umemoto E,et al.Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine [J].Arthritis Rheumatol,2016,68(11):2646-2661.
- [22]Abou El-Khier NT,Elhamady D,Arafa MM,et al.Th17 and IL-17 as Predictors of Hepatic Inflammation in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Treated With Direct Antiviral Therapy[J].Egypt J Immunol,2018,25(2):61-74.
- [23]Loo YT,Howell K,Chan M,et al.Modulation of the human gut microbiota by phenolics and phenolic fiber-rich foods [J].Compr Rev Food Sci Food Saf,2020,19(4):1268-1298.
- [24]Oo KM,Lwin AA,Kyaw YY,et al.Safety and long-term effect of the probiotic FK-23 in patients with hepatitis C virus infection[J].Biosci Microbiota Food Health,2016,35(3):123-128.
- [25]Wu Y,Li X,Tan F,et al.Lactobacillus fermentum CQPC07 attenuates obesity, inflammation and dyslipidemia by modulating the antioxidant capacity and lipid metabolism in high-fat diet induced obese mice[J].J Inflamm(Lond),2021,18(1):5.
- [26]Heidrich B,Vital M,Plumeier I,et al.Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis—compared with healthy controls[J].Liver Int,2018,38(1):50-58.
- [27]Inoue T,Nakayama J,Moriya K,et al.Gut Dysbiosis Associated With Hepatitis C Virus Infection [J].Clin Infect Dis,2018,67(6):869-877.
- [28]Li JM,Yu R,Zhang LP,et al.Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids[J].Microbiome,2019,7(1):98.
- [29]Prince PD,Lanzi CR,Tobli JE,et al.Dietary (-)-epicatechin mitigates oxidative stress, NO metabolism alterations, and inflammation in renal cortex from fructose-fed rats[J].Free Radic Biol Med,2016(90):35-46.
- [30]Alexopoulou A,Agiasotelli D,Vasilieva LE,et al.Bacterial-translocation markers in liver cirrhosis [J].Ann Gastroenterol,2017,30(5):486-497.

收稿日期:2021-04-06;修回日期:2021-04-16

编辑/宋伟