肠-肝轴紊乱在脓毒症相关肝损伤中的病理机制与治疗靶点研究进展

罗森　翁鑫鑫　曾艳丽　康谊
郑州大学人民医院河南省人民医院感染性疾病科，河南郑州 450003



专家简介　康谊，医学博士，河南省人民医院感染性疾病科主任，主任医师，硕士研究生导师。现任河南省医学会感染病学分会主任委员，河南省医学会肝病学分会副主任委员，中华医学会感染病学分会委员，中华医学会肝病学分会委员。先后荣获河南省医学科学技术进步奖二等奖，河南省科学技术进步奖三等奖。主持及参与国家级、省部级课题 20 余项，发表 SCI 论文及中华系列期刊等学术论文 60 余篇。

摘要　脓毒症是临床常见急危重症，其诱发的多器官功能障碍是导致重症患者死亡的重要原因。肝脏是脓毒症损伤最常累及的靶器官之一，而肠-肝轴紊乱在脓毒症相关肝损伤的发生发展中发挥关键驱动作用。本文系统阐述肠-肝轴的生理基础、脓毒症相关肝损伤状态下肠-肝轴紊乱的核心病理机制、关键信号通路与分子介质，并总结相关靶向干预策略，旨在为脓毒症相关肝损伤的机制研究与临床防治提供新思路与理论依据。

关键词　脓毒症；脓毒症相关肝损伤；肠-肝轴；炎症；信号通路
中图分类号　R575.3　　**文献标识码**　A　　DOI　10.11768/nkjwzzzz20260302

Gut-liver axis disorder in sepsis-associated liver injury: mechanisms and targets　*LUO Miao, WENG Xin-xin, ZENG Yan-li, KANG Yi. Department of Infectious Diseases, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou University People's Hospital, Henan Zhengzhou 450003, China*
Corresponding author: KANG Yi, E-mail: 13938553839@163.com

Abstract　Sepsis is a common critical illness in clinical practice, and sepsis-induced multiple organ dysfunction is a major cause of death in critically ill patients. The liver is one of the most frequently affected target organs during sepsis. Dysregulation of the gut-liver axis plays a pivotal driving role in the onset and progression of sepsis-associated liver injury (SALI). This article systematically elaborates the physiological basis of the gut-liver axis, the core pathological mechanisms, key signaling pathways and molecular mediators underlying gut-liver axis disturbance in SALI, and summarizes relevant targeted intervention strategies. It aims to provide novel ideas and theoretical evidence for mechanistic research, clinical prevention and treatment of SALI.

Key words　Sepsis; Sepsis-associated liver injury; Gut-liver axis; Inflammation; Signaling pathway

脓毒症是宿主对感染应答失调引发的危及生命的器官功能障碍，病理核心为失控的全身性炎症反应。肝脏作为机体代谢与免疫的核心器官，常在脓毒症早期即发生损伤，即脓毒症相关肝损伤（sepsis-associated liver injury，SALI）。临床数据显示[1,2]，SALI 在脓毒症患者中发生率约为 1/3，合并该并发症者病死率高达 54% ~68%，目前临床仍缺乏特异性治疗手段。近年来，随着肠-器官轴理论逐步完善，肠-肝轴（gut-liver axis）已成为脓毒症器官损伤机制领域的研究热点[3]。肠道与肝脏在解剖、循环、代谢及免疫层面形成紧密的双向调控网络：肠道屏障、菌群及代谢产物构成主要肠源性信号，肝脏则发挥解毒、免疫过滤作用，并通过胆汁酸反向调控肠道稳态[4]。研究表明[5,6]，脓毒症状态下肠道屏障率先受损，肠源性内毒素、细菌碎片及炎症介质大量经门静脉移位入肝，持续激活肝脏炎症通路并诱发肝细胞损伤；而肝功能损伤又会进一步破坏肠道屏障、加重菌群失调，形成级联放大的恶性循环。本文

基金项目：郑州大学研究生课程思政示范课程重点项目（SFKC202506）
通信作者：康谊，E-mail：13938553839@163.com，河南省郑州市金水区纬五路 7 号

围绕肠-肝轴生理稳态、SALI 状态下肠-肝轴紊乱的病理机制、关键信号通路及靶向治疗策略展开综述，阐明二者相互作用机制，为 SALI 的早期干预与精准治疗提供理论参考。

一、肠-肝轴的生理基础与稳态调控机制

（一）肠-肝轴的解剖与物质交换基础

肠道与肝脏通过门静脉系统和胆道系统构成双向物质交换网络。门静脉是肠道物质向肝脏转运的主要通路，肠道吸收的营养物质、菌群代谢产物（如短链脂肪酸）及少量内毒素（lipopolysaccharide，LPS）经门静脉进入肝脏。研究发现[7,8]，肝脏内库普弗细胞（Kupffer cells）与肝细胞可对上述物质进行代谢、解毒与免疫清除，维持循环稳态。胆道系统则是肝脏向肠道传递调控信号的重要途径，肝细胞合成的初级胆汁酸进入肠道后，经肠道菌群转化为次级胆汁酸，约 95% 经回肠重吸收并通过门静脉返回肝脏，完成胆汁酸肠肝循环[9]。该循环不仅参与脂质消化吸收，同时对维持肠道菌群平衡与黏膜屏障完整性具有关键作用。

（二）肠道屏障功能

肠道屏障是阻止肠道细菌、内毒素及有害物质异位入血、维持肠-肝轴稳态的关键结构，主要由机械屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障共同构成。这四层屏障相互协同，限制肠道有害物质向门静脉系统移位。机械屏障由肠道上皮细胞（intestinal epithelial cells，IECs）及紧密连接蛋白（如 claudin、occludin、ZO-1 等）构成，限制有害物质通过细胞间隙进入血液循环。化学屏障主要由杯状细胞分泌的黏液层、肠道消化酶及胆汁酸共同构成，可物理包裹病原体、抑制细菌黏附侵袭，同时具备降解部分毒素的作用。生物屏障以肠道共生菌群为核心，有益菌通过占位效应、营养竞争及代谢抑菌作用，抑制致病菌过度增殖，维持肠道微生态平衡。免疫屏障由肠道相关淋巴组织中的免疫细胞（如巨噬细胞、树突状细胞）持续监测肠道环境，识别并清除病原体，同时分泌型免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A，sIgA）可包裹病原体以阻止其粘附肠上皮。此外，有研究发现[10]，肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）经门静脉入肝后，可抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC），从而调控肝脏炎症因子表达，进一步维持免疫稳态。

（三）肝脏的免疫与解毒功能

肝脏作为肠道源性物质的首要应答器官，依托强大的免疫清除与生物解毒功能维持肠-肝轴免疫稳态。肝脏内大量定居的库普弗细胞是机体固有免疫的核心细胞，可通过模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs），如 Toll 样受体（toll-like receptors，TLRs）、清道夫受体等识别门静脉内少量病原相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）与损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs），及时启动免疫清除应答[7,8]。同时，研究表明[11,12]，肝细胞表达酰基水解酶、碱性磷酸酶等解毒酶，可降解循环内毒素，降低系统性炎症激活风险，避免肝脏及全身炎症异常活化。肝脏亦可通过胆汁酸分泌反向调控肠道屏障与微生态稳态：生理浓度胆汁酸可直接抑制肠道有害菌过度增殖，促进乳酸菌、双歧杆菌等有益菌富集，维持菌群结构平衡；同时胆汁酸可激活肠道法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor，FXR）信号通路，上调紧密连接蛋白表达，加固肠道机械屏障，降低肠道通透性[13,14]。此外，肝脏合成的白蛋白、凝血因子等活性物质可维持肠道黏膜血供与组织完整性，避免肠道黏膜水肿、损伤及出血，从功能层面保障肠道稳态。

（四）菌群-代谢-激素交互调控网络

肠道与肝脏通过微生物代谢产物及肠源性激素信号形成动态交互调控网络，实现代谢与免疫功能的精细平衡。肠道菌群代谢产生的 SCFAs（主要为乙酸、丙酸、丁酸）、胆汁酸衍生物、维生素及色氨酸代谢物等经门静脉进入肝脏，通过多种机制调控肝细胞能量代谢、炎症通路及免疫细胞活化，例如，有实验发现丁酸可通过抑制 HDAC 活性减轻肝脏炎症反应，SCFAs 还可为肝细胞提供能量底物[15,16]。肠道微生物的抗原成分（如 LPS、肽聚糖）亦可经门静脉进入肝脏，激活库普弗细胞和肝星状细胞，影响肝脏的免疫应答与纤维化进程；此外，肝脏亦通过胆汁酸分泌、炎症因子释放及抗体产生，反馈调控肠道菌群的结构与功能，从而形成完整的双向调节环路[17]。除菌群代谢产物外，研究还发现肠道分泌的多种激素也经门静脉进入肝脏，参与代谢调控。其中，回肠上皮细胞在胆汁酸刺激下分泌成纤维细胞生长因子-19，经门静脉作用于肝脏，通过抑制胆固醇 7α-羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，CYP7A1）表达，负反馈调节胆汁酸合成，同时参与糖脂代谢调控；肠道内分泌细胞分泌的胰高血糖素样肽-1 可促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放，并影响肝脏葡萄糖代谢和胰岛素敏感性，在维持全身能量稳态中发挥重要作用[18,19]。由此可见，微生物代谢产物与

肠源性激素共同构成肠-肝轴的信号调控网络，维持肠道与肝脏代谢、免疫、屏障功能的动态平衡。

二、脓毒症状态下肠-肝轴紊乱的核心病理机制

（一）肠道屏障功能破坏

多项研究证实[4,20~22]，脓毒症早期即可因全身炎症激活、组织低灌注缺血缺氧、氧化应激损伤及病原体毒素直接侵袭，造成肠道机械、化学、生物及免疫屏障全面受损，肠道通透性异常升高，形成“肠漏”，为肠源性内毒素、细菌及毒性代谢产物异位入血、进而诱发肝脏损伤提供先决条件。机械屏障损伤是肠漏发生的核心结构基础。研究显示[4]，脓毒症大量释放的肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等促炎因子可直接诱导 IECs 凋亡、坏死，同时显著下调 occludin、claudin-1、ZO-1 等紧密连接蛋白的表达并破坏其正常分布，导致肠上皮细胞间隙增大、黏膜结构完整性受损。与此同时，有研究发现脓毒症休克引发的全身低血压与肠道低灌注造成肠黏膜缺血缺氧、三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）合成障碍，进一步加剧上皮结构破损，大幅提升肠道通透性，为大分子毒素与病原体跨壁移位提供关键通道。化学屏障在脓毒症应激下显著弱化。肠道杯状细胞功能受炎症因子抑制，黏液合成分泌减少、黏液层变薄甚至断裂，无法有效包裹、粘附和清除肠腔病原体与毒性物质。同时，早期肝功能受损导致胆汁合成与分泌量下降，肠腔胆汁酸浓度不足，丧失对肠道有害菌的抑制能力与毒素降解作用，进一步加剧肠道微生态紊乱与黏膜损伤[20]。生物屏障紊乱表现为肠道菌群致病性重塑。研究证实[21]，脓毒症状态下肠道微生态多样性显著下降，厚壁菌门、拟杆菌门等有益菌群丰度降低，而以大肠杆菌、克雷伯杆菌、志贺菌为代表的变形杆菌门、肠杆菌科条件致病菌异常增殖，肠道菌群结构失衡。革兰氏阴性菌大量裂解死亡后释放海量 LPS，显著扩大肠道内毒素池，是肠源性内毒素血症的主要来源。免疫屏障功能抑制进一步放大肠道损伤。有研究指出[22]，脓毒症可抑制肠道黏膜固有层 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞及树突状细胞的免疫监视与清除功能，导致肠道特异性免疫防御能力下降；同时 sIgA 合成与释放减少，无法有效中和、包裹肠道细菌及毒素，肠道局部免疫防御失效，病原体易持续侵袭黏膜组织，进一步加重肠道屏障崩溃。

（二）肠道菌群代谢紊乱与毒性产物蓄积

除结构屏障损伤外，最新研究发现脓毒症介导的肠道菌群失调可通过代谢重编程产生大量毒性产物、减少保护性代谢物质释放，从代谢层面持续放大肠-肝轴紊乱[23]。菌群致病性转变不仅导致 LPS 大量释放，还可促使苯乙酸、硫化氢、P 物质等有害代谢产物过度蓄积。其中，苯乙酸入肝后可抑制肝细胞线粒体 β-氧化进程，加重肝细胞脂肪变性与能量代谢障碍；硫化氢与 P 物质可协同激活肝脏炎症信号通路，促进肝细胞凋亡与局部炎症浸润。与此同时，研究证实肠道有益菌减少导致短链脂肪酸等保护性代谢产物合成不足[20]。生理状态下 SCFAs 可通过抑制肝脏 HDAC、阻断核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）炎症通路、改善肝细胞能量代谢等途径发挥抗炎、抗氧化与肝保护作用；而脓毒症状态下 SCFAs 耗竭，其固有肠肝保护效应缺失，无法拮抗炎症应激损伤，进一步加速 SALI 进展[15,16]。

（三）病原相关分子模式与损伤相关分子模式移位

研究表明[24]，肠道屏障崩溃后，肠腔蓄积的大量 PAMPs 及肠道损伤释放的 DAMPs 经由门静脉系统持续侵入肝脏，是启动肝脏过度炎症反应、诱导肝细胞损伤的关键信号纽带。其中，LPS 作为革兰氏阴性菌外膜核心组分，是 SALI 最主要的致病信号。大量移位入肝的 LPS 可被肝脏库普弗细胞表面 TLR4/CD14/MD2 复合受体精准识别，启动下游级联炎症反应[25,26]。在肠道屏障严重破损时，不仅存在毒素与分子产物移位，活细菌、细菌 DNA、肽聚糖等菌体成分亦可直接侵入门静脉循环，广泛激活肝脏多种模式识别受体，叠加放大肝脏免疫应答。此外，有研究发现脓毒症损伤的肠上皮细胞可大量释放高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box 1，HMGB1）、热休克蛋白、ATP 等 DAMPs，与 PAMPs 形成协同刺激，进一步放大肝脏炎症激活效应，为后续肝脏炎症风暴与器质性损伤奠定病理基础[27]。

（四）肝脏免疫炎症激活

库普弗细胞作为肝脏固有定居巨噬细胞，是识别肠源性 PAMPs/DAMPs、启动肝内炎症应答的首要效应细胞。大量证据表明[24~26]，移位的 LPS 持续激活库普弗细胞TLR4/NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体等核心信号通路，促使细胞大量合成并释放 TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ 等促炎因子，同时生成过量活性氧（reactive oxygen species，ROS）、

一氧化氮(nitric oxide,NO)等炎症介质,形成肝脏局部炎症风暴。这些大量释放的炎症因子与氧化介质可通过旁分泌方式直接攻击肝细胞,诱导肝细胞凋亡、坏死,造成丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、胆红素等肝功能指标异常。同时,过度激活的氧化应激反应打破肝脏氧化-抗氧化平衡,ROS 蓄积损伤肝细胞脂质、蛋白质及基因组 DNA,并持续破坏肝细胞线粒体电子传递链,导致 ATP 合成不足、能量代谢衰竭,形成氧化应激-线粒体损伤-能量衰竭的恶性循环。此外,研究指出炎症激活可诱发肝脏凝血系统紊乱、肝窦微血栓形成、肝窦内皮损伤及中性粒细胞大量浸润,造成肝脏微循环障碍与局部缺血缺氧,进一步加剧肝实质损伤[28,29]。

(五)胆汁酸肠肝循环断裂与代谢紊乱

研究表明[9],胆汁酸代谢紊乱与肠肝循环中断是脓毒症肠-肝轴失衡的重要特征。一方面,肝内炎症应激可显著抑制肝细胞胆汁酸合成关键酶 CYP7A1 的表达,导致初级胆汁酸合成受阻;同时炎症损伤胆管上皮细胞,造成胆汁排泄障碍,胆汁酸在肝内异常蓄积,诱发胆汁淤积性肝损伤,加重肝细胞凋亡与功能衰竭。另一方面,肠道菌群失调导致初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化紊乱,保护性次级胆汁酸生成不足,无法有效激活肠道 FXR 信号通路,致使肠道紧密连接蛋白表达下调、肠道屏障通透性进一步升高,形成胆汁酸代谢紊乱-肠道屏障破坏-肝损伤加重的恶性循环[21]。

(六)肝损伤反向介导肠道恶化

多项研究证实[30],肠道紊乱启动肝损伤后,功能衰竭的肝脏可通过免疫失调、代谢紊乱、胆汁分泌障碍及循环异常等多重途径反向加重肠道损伤,形成不可逆的病理恶性循环。首先,肝脏免疫清除与调节功能衰竭,库普弗细胞清除毒素与病原体能力下降,促炎/抗炎免疫失衡,无法有效阻断肠源性炎症信号扩散,导致炎症反向侵袭肠道,加重肠黏膜炎症与屏障破损。其次,肝功能受损引发胆汁合成、分泌显著减少,肠腔胆汁酸浓度持续降低,对有害菌的抑制作用进一步减弱,肠道菌群失调持续恶化;同时胆汁酸-FXR 肠道保护通路失活,肠道紧密连接修复障碍,肠漏持续加重[20]。此外,严重肝结构破坏可引发肝窦闭塞、门静脉回流受阻,造成门脉高压与肠道黏膜淤血水肿、持续性缺血缺氧,加剧肠上皮细胞凋亡与屏障崩溃[22]。最后,肝脏合成功能下降导致白蛋白、凝血因子等保护性物质生成不足,肠道黏膜修复能力显著降低,叠加全身糖脂代谢紊乱,进一步恶化肠道微生态与屏障功能,最终推动肠-肝轴稳态彻底崩溃,加速脓毒症多器官功能损伤进程[28],见图 1。

三、介导肠-肝轴紊乱与 SALI 的关键信号通路

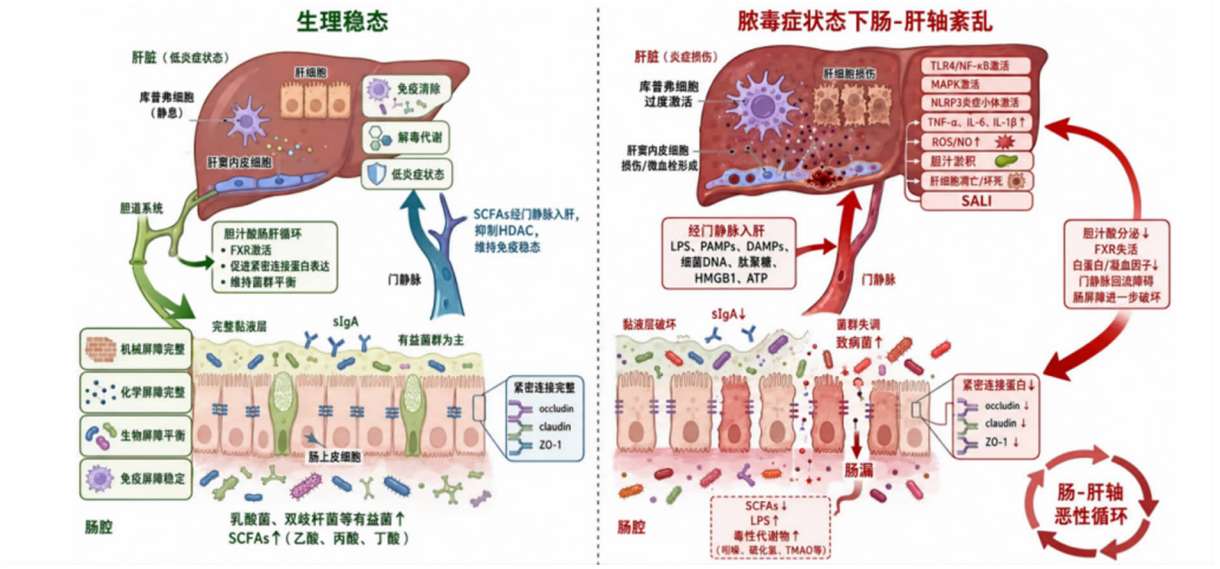


图 1 生理稳态与脓毒症状态下肠-肝轴的调控模式(生理稳态时,肠道机械、化学、生物及免疫屏障完整,有益菌丰度高,产生的 SCFAs 经门静脉入肝,维持肝脏低炎症状态,肝脏分泌胆汁酸入肠,通过 FXR 通路调控肠屏障完整性与菌群平衡,形成良性循环。脓毒症状态下,肠屏障受损,紧密连接蛋白表达下降,发生"肠漏",肠道菌群失调,致病菌及 LPS、PAMPs、DAMPs 等毒性产物经门静脉入肝,过度激活库普弗细胞,触发 TLR4/NF-κB、MAPK、NLRP3 等炎症通路,释放大量促炎因子,诱导 SALI,肝损伤进一步导致胆汁酸分泌障碍、FXR 通路失活,加剧肠屏障破坏,形成肠-肝轴恶性循环,加剧病情进展)

与分子机制

（一）核心炎症信号通路调控机制

1. TLR4-NF-κB 信号通路：大量研究表明[25,26]，TLR4-NF-κB 通路是介导肠源性内毒素诱发肝脏炎症损伤的核心经典通路，也是连接肠道屏障紊乱与肝脏免疫激活的关键分子桥梁。脓毒症肠道屏障破损后，大量移位入肝的 LPS 可与库普弗细胞、肝窦内皮细胞表面的 TLR4/CD14/MD2 复合物特异性结合，进一步激活 MyD88 依赖型与非依赖型信号通路，促使下游 IκB 蛋白磷酸化降解，解除对 NF-κB 的抑制作用，诱导 NF-κB p65 亚基发生核转位。活化的 NF-κB 可靶向结合炎症基因启动子区域，大量诱导 TNF-α、IL-6、IL-1β 等促炎因子，CXCL1、CCL2 等趋化因子及 ICAM-1、VCAM-1 等粘附分子的转录与表达，启动肝脏局部炎症应答。该通路持续活化可介导炎症级联放大，诱发肝内炎症风暴，直接损伤肝细胞，同时进一步破坏肠道屏障功能，持续促进内毒素移位，正向放大肠肝紊乱恶性循环。

2. MAPK 信号通路：MAPK 家族主要包含 p38、JNK、ERK 三大核心亚型，是介导炎症反应、氧化应激与细胞凋亡的重要协同通路。脓毒症时，LPS、蓄积的炎症因子及过量 ROS 均可激活 MAPK 通路各亚型，通过逐级磷酸化反应传递损伤信号[31]。MAPK 通路活化后可与 NF-κB 通路发生交叉串扰，协同增强下游炎症基因表达，进一步放大肝脏炎症反应；同时可靶向调控肝细胞凋亡相关蛋白表达，促进肝细胞凋亡与肝实质损伤。此外，MAPK 通路持续激活可加剧肝脏氧化应激失衡、加重肝窦微循环紊乱，多维度推动 SALI 进展[32]。

3. NLRP3 炎症小体通路：研究表明[24,27]，NLRP3炎症小体是肝脏固有免疫应答的重要复合感受器，可识别脓毒症中大量蓄积的 PAMPs 与 DAMPs 信号。肠道移位的 LPS、细菌碎片及肝损伤释放的 HMGB1、ATP、ROS 等物质可共同激活 NLRP3 炎症小体，促使其组装活化，剪切下游无活性的 IL-1β、IL-18 前体，生成成熟的促炎因子并大量释放。IL-1β 与 IL-18 可进一步放大肝脏局部炎症浸润、诱导肝细胞焦亡与凋亡，加剧肝组织炎性损伤与功能紊乱，是 SALI 炎症放大的重要辅助通路。

（二）氧化应激与保护性信号通路

研究显示[33-36]，脓毒症肠-肝轴紊乱过程中，氧化应激失衡是介导组织损伤的重要病理环节，机体同时存在损伤性氧化通路与代偿性保护通路的双向制衡与动态失衡过程。大量蓄积的 ROS 可过度激活氧化应激相关损伤通路，进一步活化 NF-κB、MAPK 炎症通路，形成氧化应激-炎症激活的恶性循环，加重肝细胞脂质、蛋白质及 DNA 氧化损伤，破坏线粒体结构与能量代谢功能。有研究发现[33,34]，Nrf2 通路是机体核心的抗氧化代偿通路，正常状态下 Nrf2 与 Keap1 结合处于低活性状态；脓毒症氧化应激损伤时，ROS 蓄积可促使 Nrf2 解离并发生核转位，上调 SOD、GSH 等抗氧化酶的表达，清除过量 ROS，发挥抗炎、抗氧化的肝保护效应，属于机体应激后的代偿性保护机制。此外，SIRT1 通路可通过去乙酰化修饰抑制 NF-κB 通路活性，减少促炎因子释放，同时增强机体抗氧化能力、抑制肝细胞凋亡，在维持肠-肝轴稳态、缓解 SALI 中发挥重要保护性作用，其功能抑制是脓毒症损伤加重的重要原因[35,36]。

（三）胆汁酸-FXR 信号调控通路

FXR 是调控胆汁酸代谢、肠道屏障功能及肠肝免疫稳态的核心核受体，也是维系肠-肝轴代谢平衡的关键信号枢纽[13,14]。生理状态下，肝脏合成的胆汁酸可通过激活肠道与肝脏 FXR，负反馈抑制肝细胞胆汁酸合成关键酶 CYP7A1 的表达，维持胆汁酸肠肝循环稳态；同时 FXR 活化可上调肠道紧密连接蛋白表达、抑制肠道炎症、调节肠道菌群结构，稳固肠道屏障功能。脓毒症状态下，肝内炎症应激与肠道菌群紊乱共同导致 FXR 表达与活性显著下调，胆汁酸代谢负反馈机制失衡，初级胆汁酸合成紊乱、排泄受阻，诱发肝内胆汁淤积性损伤；同时肠道 FXR 通路失活，紧密连接蛋白表达下降、肠道通透性升高，肠漏与内毒素移位进一步加剧[13,14]。由此可见，FXR 通路抑制是脓毒症肠肝循环断裂、双向紊乱持续恶化的重要分子机制，靶向激活 FXR 可有效修复胆汁酸代谢紊乱、重塑肠道屏障、抑制肝脏炎症，是调控肠肝轴稳态的关键靶点。

（四）关键分子介质调控网络

肠-肝轴紊乱与 SALI 的病理进程由多类分子介质共同介导，形成完整的病理信号网络，贯穿肠肝双向损伤全程。其中，促炎因子（TNF-α、IL-6、IL-1β、IFN-γ）是炎症风暴的核心效应分子，介导肝细胞损伤与炎症浸润；趋化因子（CXCL1、CXCL2、CCL2）可招募中性粒细胞、单核细胞浸润肝组织，放大局部炎症损伤；粘附分子（ICAM-1、VCAM-1）介导炎症细胞粘附与肝窦微循环障碍，加重肝脏缺血缺氧损伤[20]。此外，LPS、HMGB1 等 PAMPs/DAMPs 为初始损伤信号，启动肠肝炎症级联反应；ROS、NO 介导

氧化应激与内皮损伤，推动肝细胞能量衰竭与凋亡；胆汁酸代谢异常产物介导代谢紊乱与屏障损伤；而 SCFAs 等肠道保护性代谢产物耗竭，导致肠肝固有保护机制缺失[24,27]。这些分子介质相互协同、层层递进，共同构建了脓毒症状态下肠-肝轴稳态失衡、肝损伤持续进展的分子病理体系，见图 2。

四、靶向肠-肝轴在 SALI 中的治疗策略

（一）保护肠道屏障功能

肠道屏障破损与肠漏是脓毒症肠-肝轴紊乱的始发因素，加固肠道屏障、促进肠黏膜修复是从源头阻断肠源性毒素移位、预防 SALI 发生的基础干预策略。营养干预是修复肠上皮结构的重要手段，其中谷氨酰胺作为肠道上皮细胞的特异性能量底物，可有效促进肠上皮细胞增殖修复，上调紧密连接蛋白表达，减少肠上皮凋亡[37,38]；锌离子与维生素 D 可参与肠道屏障结构重塑与免疫调控，显著改善肠道黏膜通透性，提升肠道机械屏障完整性[39,40]。同时，应用蒙脱石散等肠黏膜保护剂可在肠腔表面形成保护性薄膜，物理性阻隔细菌与内毒素粘附侵袭，减少肠道毒素吸收，减轻肠源性负荷[41]。此外，通过靶向抑制肠道局部炎症、降低 TNF-α、IL-6 等促炎因子释放，可缓解炎症介导的肠上皮损伤，避免肠道屏障持续性破坏，从源头切断肠肝紊乱的启动通路。

（二）调节肠道菌群失衡

多项研究表明[15]，肠道菌群致病性重塑及保护性代谢产物耗竭是放大肠-肝损伤的重要中间环节，调控肠道菌群稳态、恢复正常微生态代谢是改善肠-肝轴功能的关键策略。补充乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌，可直接补充肠道有益菌群，抑制肠杆菌科等条件致病菌异常增殖，逆转菌群失调格局；搭配低聚果糖、菊粉等益生元，可为有益菌增殖提供能量底物，持续优化肠道菌群结构，恢复微生态多样性[42]。粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）作为重构肠道微生态的强效干预手段，可通过移植健康人群肠道菌群，彻底纠正脓毒症介导的菌群紊乱，恢复肠道正常代谢功能，减少 LPS 等毒性产物释放，提升 SCFAs 等保护性代谢产物分泌，有效抑制内毒素移位、缓解肝脏持续性炎症刺激，为重症脓毒症肠-肝轴损伤的救治提供新的干预方向[43]。目前，FMT 在复发性艰难梭菌感染中已取得确切疗效，在脓毒症相关菌群失调中的应用正积极探索。

（三）阻断内毒素移位与炎症激活

LPS 介导的肝脏炎症通路过度激活是 SALI 进展的核心驱动机制，阻断内毒素刺激、抑制下游炎症级联反应可有效遏制肝脏炎症损伤。应用多黏菌素 B、内毒素结合蛋白等 LPS 中和剂，可特异性结合并

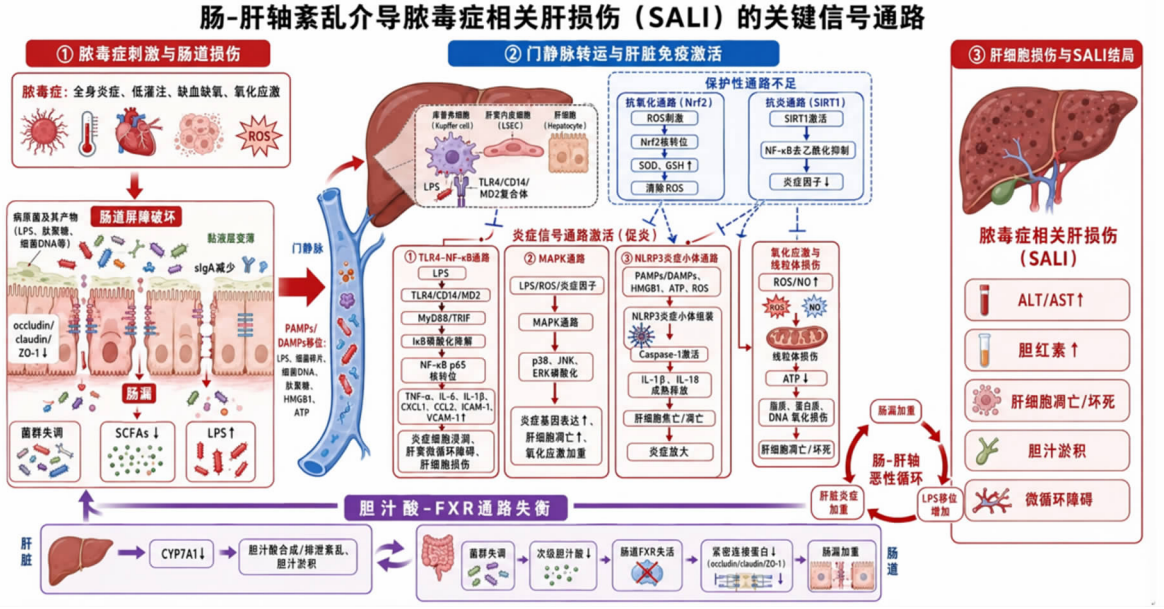


图 2 肠-肝轴紊乱介导脓毒症相关肝损伤（SALI）的关键信号通路（脓毒症时，全身炎症、低灌注等因素破坏肠道屏障，菌群失调、肠漏发生，PAMPs/DAMPs（如 LPS、细菌 DNA）经门静脉入肝。库普弗细胞通过 TLR4/CD14/MD2 受体识别毒性物质，激活 TLR4-NF-κB、MAPK、NLRP3 炎症小体等促炎通路，释放大量促炎因子；同时 Nrf2 抗氧化、SIRT1 抗炎等保护性通路不足，氧化应激加剧，造成肝细胞凋亡/坏死、微循环障碍与胆汁淤积，最终导致 SALI。此外，肝脏 CYP7A1 表达下降引发胆汁酸合成紊乱，肠道 FXR 通路失活，进一步加重肠屏障破坏，形成肠-肝轴恶性循环，推动肝损伤持续进展）

灭活循环内毒素,阻断 LPS 与肝脏库普弗细胞表面 TLR4/CD14/MD2 复合物结合,从源头抑制炎症通路启动[44]。在信号通路层面,靶向抑制 TLR4-NF-κB、MAPK 等核心炎症通路的异常活化,可显著减少下游促炎因子、趋化因子及粘附分子的大量释放,抑制肝脏局部炎症风暴与炎症细胞浸润[26]。同时阻断通路交叉串扰,可有效削弱炎症信号放大效应,减轻肝细胞炎性损伤与凋亡,阻断肠肝恶性环路的持续活化。动物实验显示[45,46],TLR4 信号通路抑制剂如 TAK-242 可阻断 LPS 诱导的炎症因子释放;IκB 激酶抑制剂可抑制 NF-κB 活化,减少促炎因子转录;MAPK 通路抑制剂如 p38 抑制剂、JNK 抑制剂可减轻脓毒症诱导的肝细胞凋亡和炎症反应。这些药物在动物模型中显示出肝保护作用,但临床转化仍需进一步验证。

(四)减轻肝脏炎症与氧化应激

氧化应激失衡是介导肝细胞损伤、加剧肠-肝轴紊乱的重要病理环节,清除氧化损伤介质、激活机体固有保肝通路可有效提升肝细胞抗损伤能力。N-乙酰半胱氨酸、维生素 C 等经典抗氧化剂可直接清除肝内过量 ROS,减轻肝细胞脂质过氧化、蛋白质及 DNA 氧化损伤,改善线粒体能量代谢功能,阻断氧化应激介导的肝细胞凋亡与坏死[24]。此外,靶向调控炎症与抗氧化信号通路可实现精准保肝,通过抑制 NLRP3 炎症小体过度活化,减少 IL-1β、IL-18 等成熟促炎因子释放,缓解肝脏炎性损伤;同时激活 SIRT1、Nrf2 等机体保护性通路,一方面通过 SIRT1 去乙酰化修饰抑制炎症通路活化,另一方面通过 Nrf2 通路上调抗氧化酶表达,增强肝脏抗氧化、抗炎能力,重塑肝脏氧化平衡稳态[35,36]。

(五)调节胆汁酸代谢与肠-肝轴稳态

胆汁酸作为连接肠道与肝脏的关键信号分子,其代谢紊乱既是 SALI 的结果,也是加重因素。FXR 激动剂如奥贝胆酸可抑制 CYP7A1 表达、调节胆汁酸合成,同时增强肠道紧密连接蛋白表达、抑制细菌移位[47]。临床研究显示其对原发性胆汁性胆管炎有效,在 SALI 中的应用值得探索。口服熊去氧胆酸或牛磺熊去氧胆酸具有抗凋亡、利胆和抗炎作用,可改善肝内胆汁淤积,保护肝细胞[48]。此外,在胆汁酸过度蓄积时,考来烯胺等胆汁酸螯合剂可结合肠道胆汁酸,减轻其诱导的肠上皮损伤。

(六)代谢与时间生物学干预

最新研究发现,限时进食(time-restricted feeding,TRF)是近年来新兴的非药物干预策略。研究表明[49],限时进食可富集肠道有益菌(如鼠乳杆菌),驱动肝脏合成 3-羟基丁酸(3-HB),后者通过抑制 HDAC 或作为能量底物,减轻肝细胞凋亡与焦亡,缓解 SALI。该策略为 SALI 的预防和管理提供了安全、低成本的新思路,但最佳禁食时长和启动时机仍需临床研究优化。

五、总结与展望

综上所述,肠-肝轴在 SALI 发病机制中扮演核心枢纽角色。脓毒症可通过破坏肠道屏障、紊乱肠道菌群、诱发内毒素移位及胆汁酸代谢紊乱,激活 TLR4-NF-κB、MAPK、NLRP3 等多条炎症通路,诱发肝脏炎症风暴、氧化应激及肝细胞凋亡,而肝功能损伤又可反向恶化肠道微生态与屏障功能,形成双向恶性循环,持续放大全身器官损伤。目前针对肠-肝轴的保护性干预手段,包括肠道屏障修复、菌群调控、内毒素中和及靶向信号通路干预等,已在基础研究中展现出良好的肝保护效果。但多数靶向药物仍局限于动物实验,临床转化证据不足,干预时机、给药方式及远期安全性仍有待完善。未来需进一步深入探索肠-肝轴双向调控的精准分子机制,开展更多高质量临床研究,推动新型靶向策略应用于脓毒症相关肝损伤的早期精准防治。

参 考 文 献

1 Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global regional and national sepsis incidence and mortality 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet (London, England), 2020, 395 (10219): 200-211.

2 Li C, Ji J, Shi T, et al. Establishment and Validation of a Risk Prediction Model for Sepsis-Associated Liver Injury in ICU Patients: A Retrospective Cohort Study[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18: 1-13.

3 Bauer M. The liver-gut-axis: initiator and responder to sepsis[J]. Curr Opin Crit Care, 2022, 28(2): 216-220.

4 Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718.

5 Moura FA, Siqueira A. Gut-liver axis in sepsis-associated liver injury: Epidemiology challenges and clinical practice[J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(1): 99987.

6 Zhang X, Liu H, Hashimoto K, et al. The gut-liver axis in sepsis: interaction mechanisms and therapeutic potential[J]. Crit Care (London, England), 2022, 26(1): 213.

7 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease[J]. Liver Int, 2006, 26(10): 1175-1186.

8 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.

9 Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling[J]. Compr Physiol, 2013, 3(3): 1191-1212.

10 Han Y, Wang Z, Xie J, et al. Host-gut microbiota interactions in

health and disease:mechanisms and intervention strategies[J]. Front Microbiol,2026,17:1785607.
11 Heyman F, Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2016,13(2):88-110.
12 Kubes P,Jenne C. Immune responses in the liver[J]. Ann Rev Immunol,2018,36:247-277.
13 Cheng Y, Zhang L, Zhang M, et al. Advances in research on the effects of bile acids and their receptors on intestinal function[J]. Front Nutr,2026,13:1821418.
14 Larabi AB,Masson HLP,Bäumler AJ. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function[J]. Gut microbes, 2023, 15(1): 2172671.
15 Shen G,Wu J,Ye BC,et al. Gut Microbiota-Derived Metabolites in the Development of Diseases[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2021,2021:6658674.
16 Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids:Implications in Glucose Homeostasis[J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1105.
17 Geladari EV, Kalergi AC, Evangelopoulos AA, et al. Sepsis and the Liver[J]. Diseases (Basel,Switzerland),2025,13(12):388.
18 Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Bile acids as hormones: The FXR-FGF15/19 pathway[J]. Dig Dis (Basel,Switzerland),2015,33(3): 327-331.
19 Wise JL,Cummings BP. The 7-α-dehydroxylation pathway:An integral component of gut bacterial bile acid metabolism and potential therapeutic target[J]. Front Microbiol,2022,13:1093420.
20 Chancharoenthana W,Kamolratanakul S,Schultz MJ,et al. The leaky gut and the gut microbiome in sepsis - targets in research and treatment[J]. Clin Sci (London,England :1979),2023,137(8):645-662.
21 Zheng L,Jia T,Li Y,et al. The interplay between gastrointestinal dysfunction and gut microbiota dynamics in sepsis[J]. Front Cell Infect Microbiol,2026,16:1761536.
22 Di Sabatino A,Santacroce G,Rossi CM,et al. Role of mucosal immunity and epithelial-vascular barrier in modulating gut homeostasis[J]. Inter Emerg Med,2023,18(6):1635-1646.
23 Beloborodova NV, Olenin AY, Pautova AK. Metabolomic findings in sepsis as a damage of host-microbial metabolism integration[J]. J Crit Care,2018,43:246-255.
24 Yang XR,Wen R,Yang N,et al. Role of oxidative stress in sepsis: Mechanisms pathways and therapeutic strategies[J]. J Pharm Anal, 2026,16(4):101452.
25 Guo Q,Jin Y,Chen X,et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):53.
26 Chen SN,Tan Y,Xiao XC,et al. Deletion of TLR4 attenuates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin,2021,42(10):1610-1619.
27 Wedamulla PG, Straus SK. Tackling sepsis using host defense peptides that reduce proinflammatory cytokine production[J]. ACS Infect Dis,2026,12(3):967-977.
28 Dhainaut JF,Marin N,Mignon A,et al. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes[J]. Crit Care Med,2001,29(7 Suppl):S42-S47.
29 Mcmullan RR,Mcauley DF,O'kane CM,et al. Vascular leak in sepsis:physiological basis and potential therapeutic advances[J]. Crit Care (London,England),2024,28(1):97.
30 Sun J,Zhang J,Wang X,et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury[J]. Crit Care (London,England),2020,24(1):614.
31 Tang L,Zhang W,Liao Y,et al. Decoding sepsis:unraveling key signaling pathways for targeted therapies[J]. Research (Washington, DC),2025,8:0811.
32 Aklilu A,LI MS,Jiang Z,et al. Immunothrombosis in sepsis:Cellular crosstalk molecular triggers and therapeutic opportunities-A review [J]. Int Mol Sci,2025,26(13):6114.
33 Kong X,Thimmulappa R,Craciun F,et al. Enhancing Nrf2 pathway by disruption of Keap1 in myeloid leukocytes protects against sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med,2011,184(8):928-938.
34 Li L,Zhang Q,Zhang X,et al. Protective effects of Nrf2 against sepsis-induced hepatic injury[J]. Life Sci,2021,282:119807.
35 Cui X,Chen Q,Dong Z,et al. Inactivation of Sirt1 in mouse livers protects against endotoxemic liver injury by acetylating and activating NF-κB[J]. Cell Death Dis,2016,7(10):e2403.
36 Bindal A,AşçH,Karabacak P,et al. Gallic acid attenuates LPS-induced hepatic injury via SIRT-1-dependent immunomodulation and anti-apoptotic mechanisms in rats[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2026,1872(4):168194.
37 Hou YC,Tseng SM,Kuo TC,et al. The role of glutamine and leucine supplementation in liver metabolic reprogramming during sepsis[J]. Life Sci,2025,374:123708.
38 周茜. 丙氨酰谷氨酰胺用于脓毒血症营养支持的效果观察[J]. 临床合理用药,2024,17:101-103.
39 Souffriau J,Libert C. Mechanistic insights into the protective impact of zinc on sepsis[J]. Cytokine Gowth Factor Rev,2018,39:92-101.
40 Shang S,Chen D,Wei Y,et al. The role of vitamin D and vitamin D receptor in sepsis[J]. Curr Issues Molecula Biol,2025,47(7):500.
41 Breithück A,Weigel M,Hofrichter J,et al. Smectite as a preventive oral treatment to reduce clinical symptoms of DSS induced colitis in Balb/c mice[J]. Int J Mol Sci,2021,22(16):8699.
42 Kvakova M,Bertkova I,Stofilova J,et al. Co-Encapsulated synbiotics and immobilized probiotics in human health and gut microbiota modulation[J]. Foods (Basel,Switzerland),2021,10(6):1297.
43 Gong S,Yan Z,Liu Z,et al. Intestinal microbiota mediates the susceptibility to polymicrobial sepsis-induced liver injury by granisetron generation in mice[J]. Hepatology (Baltimore, Md),2019,69(4): 1751-1767.
44 Ferrari F,Longhitano Y,Voza A,et al. Clinical applications of polymyxin B hemadsorption in sepsis and septic shock[J]. J Intensive Care Med,2026,41(2):91-96.
45 杨梦,刘紫阳,许哲敏,等. TAK242 阻断 Toll 样受体 4 通路在脓毒症中对肝脏起到保护作用[J]. 中华危重病急救医学,2022,34: 814-818.
46 Pizzino G,Bitto A,Pallio G,et al. Blockade of the JNK signalling as a rational therapeutic approach to modulate the early and late steps of the inflammatory cascade in polymicrobial sepsis[J]. Mediators Inflamm,2015,2015:591572.
47 Wang J,Ma L,An Y,et al. Protective effect of obeticholic acid on sepsis-induced liver dysfunction via regulating bile acid homeostasis [J]. Pharmaceuticals (Basel,Switzerland),2025,18(5):763.
48 Milivojac T,Grabež M,Krivokuć a A,et al. Ursodeoxycholic and chenodeoxycholic bile acids attenuate systemic and liver inflammation induced by lipopolysaccharide in rats[J]. Mol Cell Biochem,2025,480 (1):563-576.
49 Hu JJ,Deng F,Sun QS,et al. Time-restricted feeding protects against septic liver injury by reshaping gut microbiota and metabolite 3-hydroxybutyrate[J]. Gut microbes,2025,17(1):2486515.

(2026-06-03 收稿)