DOI: 10.11844/cjcb.2026.11.0009
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(11): 2598–2613 CSTR: 32200.14.cjcb.2026.11.0009

· 综述 ·

肠–肝轴调控肝脏疾病的细胞分子机制及生物标志物研究进展

胡泉东[1,2]* 李美静[3] 周斌[1] 金思豪[1]

([1]绍兴职业技术学院医学院, 绍兴 312000; [2]南昌大学基础医学院, 南昌 330006;
[3]烟台毓璜顶医院肝胆外科, 烟台 264000)

摘要 肠–肝轴是肠道与肝脏通过门静脉、胆道系统形成的双向信号调控网络, 其稳态平衡是维持机体代谢与免疫稳态的关键环节之一。肠–肝轴失衡引发的肠屏障功能破损、肠道菌群结构与代谢重塑、肝肠信号转导异常, 是各类肝脏疾病发生、发展的核心病理基础。该文系统梳理肠–肝轴的生理调控基础, 从细胞分子层面深入阐述肠–肝轴失衡在代谢功能障碍相关脂肪性肝病、酒精相关性肝病、急性肝损伤、病毒性肝炎、肝硬化及肝细胞癌中的作用机制, 全面总结基于肠–肝轴的肝脏疾病特异性生物标志物的研究现状与临床转化潜力, 同时梳理靶向肠–肝轴的疾病干预策略进展, 聚焦细胞生物学层面的肝–肠交互调控靶点, 为肝脏疾病的基础机制研究与精准诊疗提供全新的理论参考与思路。

关键词 肠–肝轴; 肝脏疾病; 细胞分子机制; 生物标志物; 肝–肠交互; 靶向干预

Research Advances in Cellular and Molecular Mechanisms of Liver Diseases Regulated by the Gut-Liver Axis and Related Biomarkers

HU Quandong[1,2]*, LI Meijing[3], ZHOU Bin[1], JIN Sihao[1]

([1]*Medical School of Shaoxing Vocational & Technical College, Shaoxing 312000, China*; [2]*Basic Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China*; [3]*Hepatobiliary Surgery Department of Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China*)

Abstract The gut-liver axis is a bidirectional signaling network formed between the gut and the liver via the portal vein and the biliary system, and its homeostatic balance is one of the key processes maintaining the body's metabolic and immune homeostasis. Disruption of the gut-liver axis—manifesting as impaired intestinal barrier function, remodeling of gut microbiota composition and metabolism, and aberrant gut-liver signaling—constitutes a core pathological basis for the onset and progression of various liver diseases. This review systematically outlines the physiological regulatory foundations of the gut-liver axis, elaborates on the cellular and molecular mechanisms by which gut-liver axis disruption contributes to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, alcohol-associated liver disease, acute liver injury, viral hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, summarizes the current status and clinical translation potential of disease-specific biomarkers derived from the gut-liver axis, and reviews advances in therapeutic strategies targeting the gut-liver axis, with a focus on cellular

收稿日期: 2026-07-13 接受日期: 2026-09-11
浙江省教育厅科研项目(批准号: Y202662311)资助的课题
*通信作者。Tel: 0575-88091058, E-mail: 1640913293@qq.com
Received: July 13, 2026 Accepted: September 11, 2026
This work was supported by the Scientific Research Project of Zhejiang Provincial Department of Education (Grant No.Y202662311)
*Corresponding author. Tel: +86-575-88091058, E-mail: 1640913293@qq.com

targets of gut-liver crosstalk regulation, thereby offering new theoretical insights and research directions for basic mechanistic studies and precision diagnosis and treatment of liver diseases.

Keywords gut-liver axis; liver disease; cellular and molecular mechanisms; biomarkers; gut-liver crosstalk; targeted intervention

肝脏疾病是全球重要的公共卫生问题。肝硬化、病毒性肝炎、肝细胞癌及各类自身免疫性肝病等肝脏疾病, 每年约导致200万人死亡。此类疾病发病基数庞大、隐匿性强、进展周期长, 且早期临床症状不典型, 易被忽视, 多数患者确诊时已进展至肝纤维化、肝硬化甚至肝癌终末期[1]。代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)已成为全球最常见慢性肝病, 累及约1/4人口, 可逐步进展为代谢相关脂肪性肝炎(metabolic-associated steatohepatitis, MASH)、肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)[2]。急性肝损伤、病毒性肝炎同样具有高发病率与不良预后。现有治疗仍存在局限, 急切需要从病理生理网络层面揭示新机制。肠–肝轴是连接肠道微生态、肠屏障功能与肝脏结构功能的双向调控系统[3]。一方面, 肝脏分泌的胆汁酸进入肠道, 对肠道菌群具有调节作用; 另一方面, 肠道菌群及其代谢产物经门静脉进入肝脏, 参与调控肝脏的代谢、炎症与免疫过程。近年来研究证实, 肠–肝轴失衡是肝脏疾病启动与进展的核心环节, 其本质是肠屏障破坏、菌群代谢异常、分子易位与肝脏细胞分子通路持续被激活构成的级联病理网络[4]。本文从细胞分子水平系统梳理肠–肝轴与各类肝脏疾病的关系, 为临床转化提供理论依据。

1 肠–肝轴生理稳态及其失衡的细胞分子病理机制

肠–肝轴并非简单的肠道–肝脏解剖连接, 而是由解剖结构、肠道微生态、肠屏障功能、免疫调控及分子信号通路共同构成的复杂动态调控网络。在生理状态下各组分相互依存、协同调控, 维持机体代谢与免疫稳态; 一旦任一环节发生异常, 将触发级联反应, 诱导肠–肝轴整体失衡, 启动肝脏损伤病理进程。本章从解剖载体、肠道菌群–代谢物、肠道屏障–免疫防御、核心信号通路四个层面, 阐述肠–肝轴正常生理调控基础, 并同步解析各环节紊乱介导肝损伤的分子病理过程。

1.1 解剖学基础: 双向信号转导的结构载体与解剖相关病理改变

肠–肝轴以门静脉系统与胆道系统为核心解剖支撑, 形成“门脉传入、胆道传出”的双向物质与信号交流通路, 是肠肝交互的结构基础。门静脉汇集肠道黏膜毛细血管网血液, 为肝脏提供约75%血供, 在转运营养物质的同时, 持续将肠道来源微生物组分、菌群代谢产物、免疫细胞转运至肝脏, 使肝脏成为肠道微环境的直接感知器官[5]。肝脏合成胆汁酸经胆道排入十二指肠, 参与脂类消化吸收; 约95%胆汁酸经肠道重吸收, 通过肠肝循环返回肝脏, 实现肝肠之间的信号反馈调控[6]。除此之外, 迷走神经、交感神经及肠道激素共同构成神经–体液调节通路, 进一步强化肠–肝的联系[7]。解剖通路本身的结构异常或血流动力学改变, 会放大肠–肝轴失衡效应。例如在肝硬化门静脉高压状态下, 肠道黏膜淤血缺氧, 可加剧肠黏膜损伤, 为肠源性分子易位提供解剖条件; 门静脉通路完整性被破坏后, 大量肠道来源致病信号不受阻隔地被输送至肝脏, 推动炎症、纤维化进展。

1.2 肠道菌群及其代谢产物: 肠–肝轴功能核心与菌群代谢重编程致病效应

肠道菌群是肠–肝轴最核心的功能单元。在生理条件下, 厚壁菌门、拟杆菌门为优势菌群, 二者比例维持在1:1~2:1, 放线菌门、变形菌门占比相对较低; 菌群通过竞争黏附位点、分泌抗菌活性物质, 维持肠道微生态稳定, 并生成多种信号分子介导肠肝信息交流[8]。肠道核心菌群可通过多种代谢产物介导机体生理信号转导, 调控肠道稳态与代谢、炎症反应等多项生理过程。其中, 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群发酵膳食纤维的关键产物, 尤以丁酸的生理功能最为突出。丁酸不仅可作为肠上皮细胞的主要能量底物, 参与肠上皮损伤修复与屏障功能维持, 还可通过激活GPR41、GPR43受体, 介导机体抗炎应答与脂质代谢调控[9]。胆汁酸亦是菌群调控宿主生理的重

要介质，初级胆汁酸可通过靶向激活法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、Takeda G蛋白偶联受体5(Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)等关键受体，反向调控胆汁酸合成代谢、脂质代谢紊乱及肠道炎症应答过程[10]。此外，脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与芳香族氨基酸代谢物在肠道内呈生理性低水平表达，正常状态下可被机体及时清除，以维持肠道微环境稳态，避免这两类物质异常蓄积引发的病理损伤[11]。

当受到饮食、酒精、药物、肝脏病变等因素扰动时，肠道菌群发生结构与代谢重编程，成为肠–肝轴失衡的始动环节：有益菌丰度下降，条件致病菌过度增殖，代谢谱发生病理性偏移。①SCFAs合成不足，肠上皮能量供给匮乏，削弱肠屏障修复能力；②革兰氏阴性菌富集，大量LPS释放，为下游肝脏炎症激活储备致病分子；③胆碱代谢通路亢进，氧化三甲胺(trimethylamine *N*-oxide, TMAO)大量生成，诱发肝细胞氧化应激、内质网应激，促进脂毒性损伤与纤维化[12]；④胆汁酸转化紊乱，毒性次级胆汁酸蓄积，进一步损伤肠上皮细胞。肝脏分泌的胆汁酸调控菌群结构，菌群代谢产物反向作用于肝脏，该双向反馈循环的打破，是肠–肝轴功能紊乱的重要源头。

1.3 肠道屏障与免疫调节：生理防御屏障及屏障破损后的免疫级联损伤

肠道屏障是一个由物理屏障、机械屏障和免疫屏障共同构成的多层防御系统，具体包括黏液层、肠上皮细胞、紧密连接及黏膜免疫细胞四层结构，可阻挡肠腔内细菌、毒素向体内异位扩散[13]。杯状细胞分泌以黏蛋白2(mucin-2, MUC2)为主的黏液蛋白，形成第一道物理防护；闭合蛋白(occludin)、紧密连接蛋白(claudin)及闭锁小带蛋白1/2/3(zonula occludens 1/2/3, ZO-1/2/3)等紧密连接蛋白维持肠上皮细胞间的密闭性；黏膜层巨噬细胞、树突状细胞及T/B细胞则构成免疫防线，既对共生菌发挥免疫耐受，又可清除少量入侵病原体。此外，肠道免疫细胞可经门静脉迁移至肝脏，肝脏免疫细胞亦可通过细胞因子反向调控肠道黏膜免疫，从而形成肠–肝免疫协同网络[14]，见图1。

病理刺激(高脂、酒精、毒素、菌群失调)可诱发肠屏障破坏(肠漏)，这是肠–肝轴失衡的起始事件，其机制涉及MLCK-RhoA/ROCK通路的激活，该通路可诱导紧密连接蛋白磷酸化并促使其内吞降解。MLCK-RhoA/ROCK通路被激活，诱导紧密连接蛋白磷酸化并发生内吞；SCFAs耗竭、毒性胆汁酸累积，进一步抑制紧密连接蛋白转录表达；同时半胱天冬

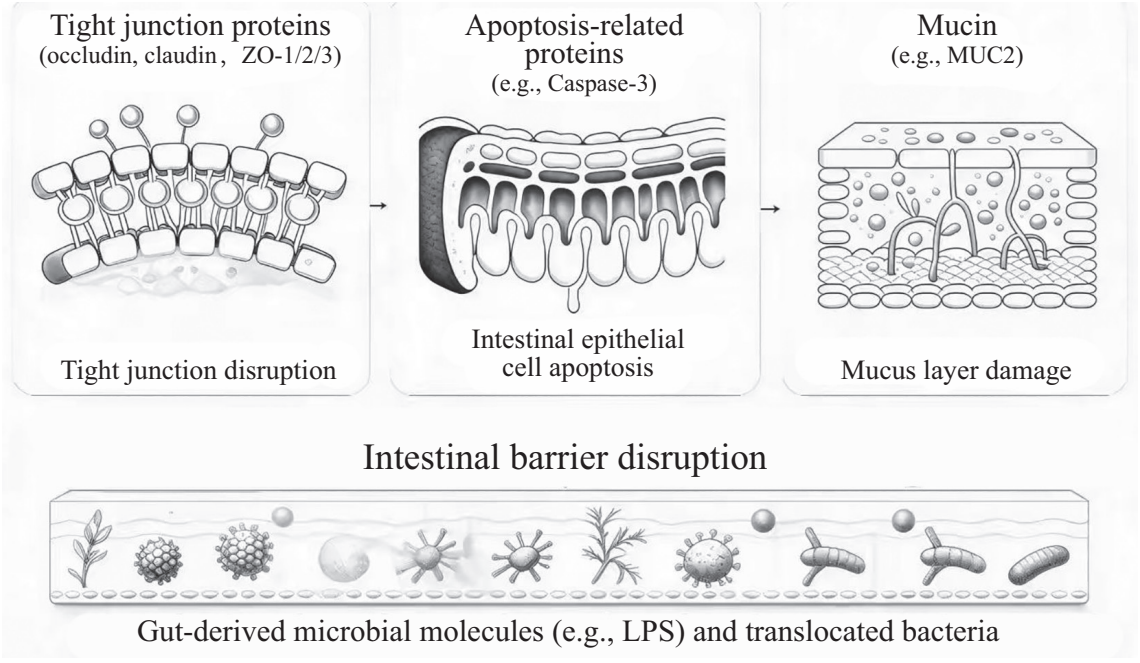


图1 肠屏障破坏的分子基础(该图借助WorkBuddy绘制)

Fig.1 Molecular basis of intestinal barrier disruption (this figure was drawn with the assistance of WorkBuddy)

酶-3/9(Caspase-3/9)介导肠上皮细胞凋亡, 杯状细胞受损造成MUC2分泌量减少, 黏液层断裂变薄[15]。上述分子改变共同提高肠道通透性, LPS、细菌DNA等微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)大量易位进入门静脉。肠源性致病分子抵达肝脏后, 激活库普弗细胞(Kupffer cell, KC)等固有免疫细胞, 并进一步激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC), 打破肝脏免疫稳态, 启动炎症级联反应。活化的KC等固有免疫细胞释放大量促炎因子, 招募循环炎症细胞浸润肝脏, 直接造成肝细胞损伤; 同时, KC等细胞释放的炎症介质可激活肝星状细胞, 启动纤维化程序, 形成"肠屏障损伤–分子易位–肝脏免疫激活–加重肠屏障损伤"的恶性循环[16]。

1.4 肝–肠信号转导通路: 生理调控纽带及其病理异常激活

多条信号通路共同介导生理状态下肠–肝双向对话; 当肠–肝轴失衡时, 通路被异常激活或抑制, 介导肝脏炎症、脂质沉积、细胞程序性死亡以及纤维化。

1.4.1 胆汁酸-FXR-FGF19轴: 胆汁酸代谢失衡与肠肝循环紊乱 胆汁酸-FXR-FGF19轴是调控肝肠胆汁酸代谢与脂代谢的核心分子轴, 其功能紊乱是肠–肝轴失衡的重要特征。肠道菌群通过胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)和7α-脱羟基酶(7α-dehydroxylase)对胆汁酸进行生物转化: BSH将结合型初级胆汁酸去共轭, 释放游离型初级胆汁酸; 梭菌属(*Clostridium*)等菌群继而通过7α-脱羟基酶作用于这些游离型初级胆汁酸, 将其转化为次级胆汁酸, 主要为脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)。FXR的最强内源性激动剂是初级胆汁酸(chenodeoxycholic acid, CDCA), LCA和DCA的激动活性弱于CDCA; 胆酸(cholic acid, CA)对FXR的激动活性则更为有限[18]。

因此, 在正常生理状态下, 肠道内以初级胆汁酸为主的胆汁酸池中, CDCA作为强激动剂激活FXR, 进而诱导肠道(回肠) L细胞分泌FGF19; FGF19经门静脉进入肝脏, 抑制肝脏*CYP7A1*表达, 减少初级胆汁酸合成, 同时促进胆汁酸排泄, 维持胆汁酸代谢稳态[19]。此外, FXR激活还可促进肠上皮紧密连接蛋白表达, 增强肠屏障功能, 形成"胆汁酸–肠-FXR-FGF19-肝"的负反馈调控。当肠–肝轴失衡时, 肠道菌群失调, 拟杆菌等菌群通过分泌胆盐水解酶, 将强激动剂CDCA大量转化为次级胆汁酸, 导致CDCA相对不足, FXR信号被抑制, FXR的激活程度降低; 同时脱羟基生成的次级胆汁酸水平异常增多, 胆汁酸池组成改变(初级/次级胆汁酸比例下降), 导致FGF19分泌量减少, 肝脏*CYP7A1*表达失控, 初级胆汁酸合成过多, 胆汁酸池扩张; 过量的次级胆汁酸无法被有效排泄, 在肠道与肝脏蓄积, 一方面加剧肠屏障损伤(破坏紧密连接、诱导肠上皮凋亡), 另一方面通过激活肝脏FXR、TGR5信号, 调控脂代谢相关基因表达, 促进肝细胞脂质沉积, 同时诱发肝细胞氧化应激与炎症反应, 形成"胆汁酸代谢失衡–肠屏障损伤–肝损伤"的恶性循环[17], 见图2。

1.4.2 LPS-TLR4-MyD88-NF-κB通路: 炎症风暴的核心启动通路 LPS是激活肝脏固有免疫的核心致病分子, 其与库普弗细胞表面的TLR4/MD2复合物结合后, 启动髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)依赖性信号级联反应。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)被激活后招募MyD88适配器分子, MyD88进一步招募白介素-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK)与肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6), IRAK磷酸化被激活后, 通过TRAF6激活IκB激酶复合物(IκB kinase complex, IKK复合物) IKKα、IKKβ、IKKγ, IKKβ磷酸化IκB(NF-κB抑制蛋白), 使IκB泛素化降解, 释放NF-κB p65/p50异二聚体, p65亚基入核后, 上调肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、C-X-C基序趋化因子配体8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)等促炎因子与趋化因子的转录与表达[20]。这些促炎因子一方面招募外周单核巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润肝脏, 放大炎症反应; 另一方面直接损伤肝细胞, 抑制肝细胞代谢功能, 同时激活肝星状细胞, 启动肝纤维化进程, 见图3。此外, TLR4激活还可同步激活p38、JNK、ERK等MAPK通路, MAPK通路与NF-κB通路协同作用, 进一步放大炎症信号, 同时诱导肝细胞凋亡, 加剧肝脏损伤[20]。在酒精性肝病、急性肝损伤中, 该通路

呈过度激活状态, 是肝脏炎症爆发的核心机制。

1.4.3 NLRP3炎症小体与细胞焦亡: 肝细胞坏死的关键分子机制 NOD样受体家族含吡啶结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体是由NLRP3、含CARD的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、Caspase-1组成的多蛋白复合物, 其活化是肠–肝轴失衡介导肝细胞坏死的关键机制, 尤其在急性肝损伤、MASH、酒精性肝炎中发挥核心作用[21]。NLRP3炎症小体的活化需要“双信号”触发, 见图4。第一信号(启动信号), 肠源性LPS通过TLR4-NF-κB通路, 上调肝脏细胞(库普弗细胞、肝细胞)中NLRP3与pro-IL-1β、pro-IL-18的表达, 为炎症小体活化奠定基础; 第二信号(激活信号), 肝细胞损伤产生的线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)、溶酶体破裂释放的组织蛋白酶B、细胞外ATP等, 可触发NLRP3的寡聚化, 与ASC和Caspase-1组装形成功能性炎症

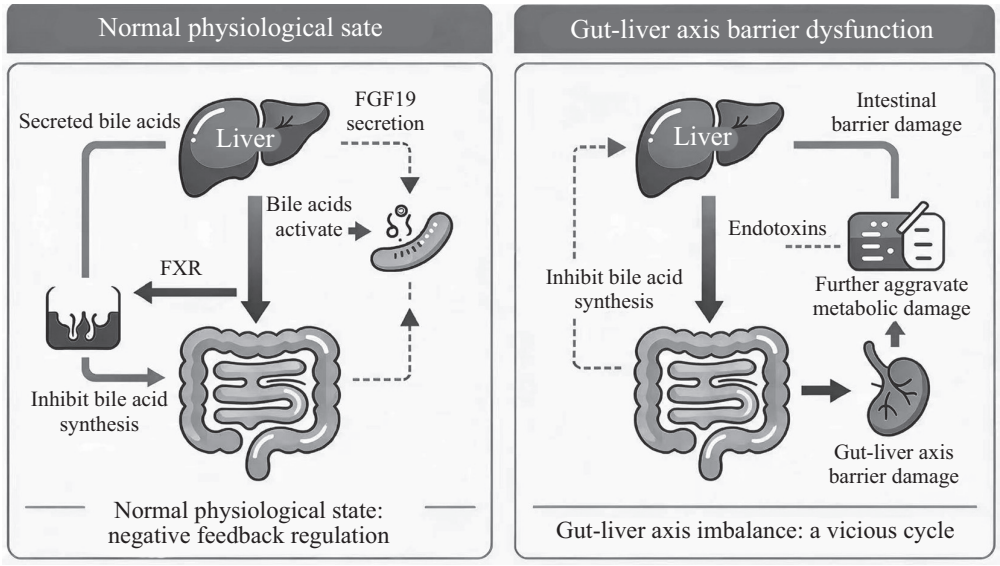


图2 胆汁酸代谢失衡与肠肝循环紊乱(该图借助WorkBuddy绘制)

Fig.2 Imbalance of bile acid metabolism and disturbance of intestinal and hepatic circulation (this figure was drawn with the assistance of WorkBuddy)

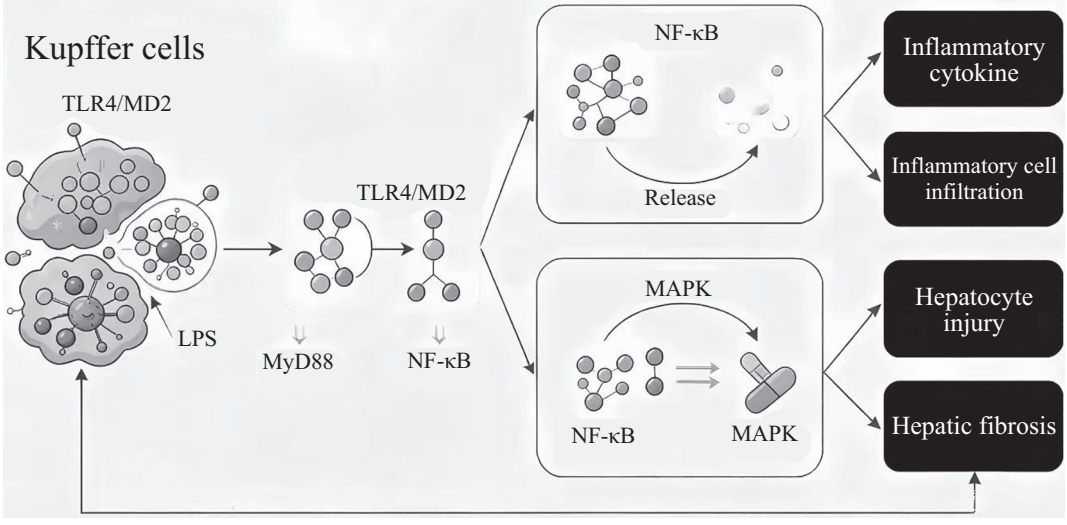


图3 LPS经TLR4-MyD88-NF-κB/MAPK通路诱发肝炎症及纤维化(该图借助WorkBuddy绘制)

Fig.3 LPS induces hepatitis and fibrosis via TLR4-MyD88-NF-κB/MAPK pathway (this figure was drawn with the assistance of WorkBuddy)

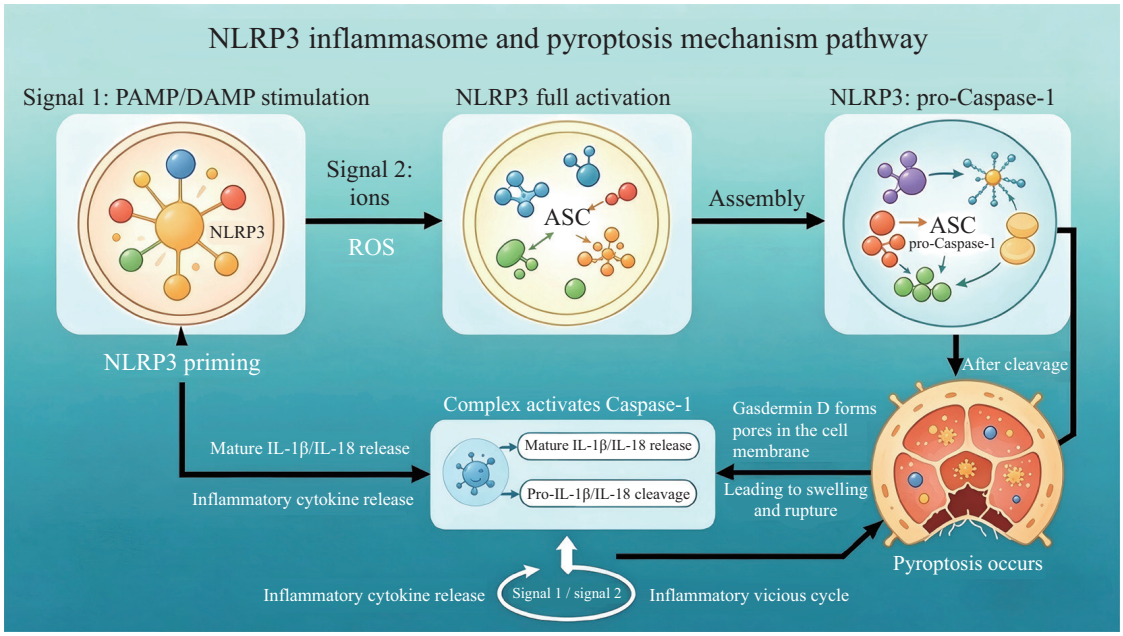


图4 NLRP3炎症小体与细胞焦亡机制通路(该图借助WorkBuddy绘制)

Fig.4 NLRP3 inflammasome and cell pyroptosis mechanism pathway (this figure was drawn with the assistance of WorkBuddy)

小体[21]。活化的Caspase-1具有双重功能: 一方面剪切pro-IL-1β、pro-IL-18, 使其成熟并被释放到细胞外, 进一步放大肝脏炎症反应; 另一方面切割消皮素-D(gasdermin D, GSDMD)蛋白, 产生GSDMD-N端片段, 该片段在细胞膜上形成孔道, 导致细胞肿胀、破裂, 释放细胞内内容物[如损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)], 引发细胞焦亡。细胞焦亡属于程序性细胞坏死, 发生焦亡的细胞可释放大量DAMPs, 进一步激活肝脏固有免疫, 形成“炎症–焦亡–炎症放大”的恶性循环, 是急性肝损伤中肝细胞大量坏死、肝功能急剧恶化的核心分子机制[22]。

1.4.4 *核酸感知通路TLR9/STING: 无菌性炎症与免疫紊乱的驱动通路* 肠源性细菌DNA与肝细胞损伤释放的线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA), 通过激活核酸感知通路(TLR9/STING), 加剧肝脏无菌性炎症与免疫紊乱, 推动肝纤维化与癌变进程, 见图5。肠源性细菌DNA经肠屏障异位后, 进入肝脏并与免疫细胞(库普弗细胞、树突状细胞)表面的TLR9结合, TLR9激活后招募MyD88, 启动IRF7与NF-κB通路, 促进I型干扰素(type I interferon, IFN-I)与炎症因子释放, I型干扰素可抑制肝细胞增殖、诱导肝细胞凋亡, 同时调控免疫细胞分化, 加剧肝脏免疫紊乱[23]。肝细胞损伤后释放的mtDNA, 作为内源性DAMPs, 可被肝脏细胞内的干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)识别, STING被激活后招募TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)、磷酸化干扰素调节因子3(interferon-regulatory factor 3, IRF3), 促进I型干扰素表达, 同时激活NF-κB通路, 诱发肝脏无菌性炎症; 此外, STING激活还可促进肝星状细胞活化, 加速胶原沉积, 推动肝纤维化进展[24-25]。在慢性肝病(如病毒性肝炎、肝硬化)中, TLR9/STING通路持续激活, 是肝脏免疫耐受、炎症慢性化的重要机制。

1.4.5 *SCFAs-GPR43/41-AMPK轴: 抗炎与抗脂质沉积通路失活* SCFAs-GPR43/41-AMPK轴是肠道菌群介导的抗炎、抗脂质沉积通路, 其功能失活是肠–肝轴失衡导致肝脂肪变性与炎症的关键机制。在正常状态下, 肠道有益菌产生的SCFAs(尤其是丁酸), 通过结合肠道与肝脏细胞表面的GPR43/41受体, 激活AMPK信号通路。AMPK信号通路被激活后, 一方面其可磷酸化抑制固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)、碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate-responsive element-binding protein, ChREBP)等脂合成转录因子, 减少肝细胞甘油三酯、胆固醇的合成, 进而减轻脂质在肝细胞内的沉积; 另一方面其可激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related fac-

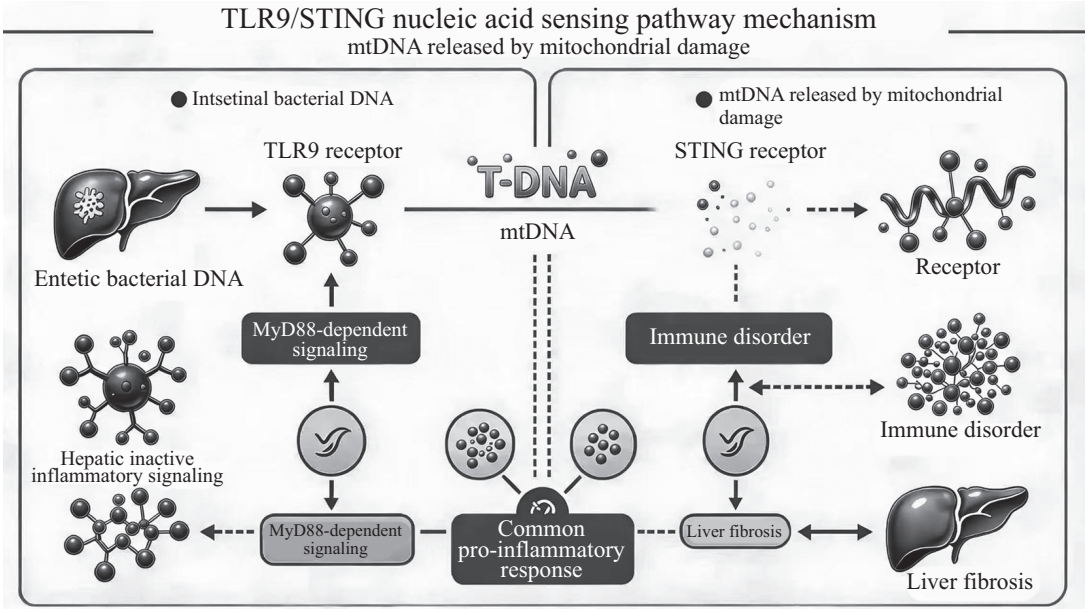


图5 TLR9/STING核酸感知通路机制(该图借助WorkBuddy绘制)

Fig.5 TLR9/STING Nucleic acid-sensing pathway mechanism (this figure was drawn with the assistance of WorkBuddy)

tor 2, Nrf2)抗氧化通路, 抑制ROS生成, 减轻肝细胞氧化应激损伤。此外, SCFAs还可通过GPR43/41抑制NF-κB通路, 下调促炎因子表达, 发挥抗炎作用[26]。肠–肝轴紊乱状态下, 肠道菌群结构失衡, 产短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的有益菌群(*Faecalibacterium*、*Roseburia*)丰度显著下降, 造成SCFAs合成原料匮乏, 进而引起GPR43/41-AMPK信号轴功能失活。AMPK通路被抑制后, 脂质合成相关转录因子异常活化, 促使肝细胞脂质合成亢进、脂质分解受阻, 最终诱发肝细胞脂肪变性; 与此同时, 肝脏抗炎及抗氧化能力下降, 炎症浸润与氧化应激水平显著升高, 推动疾病由单纯性肝脏脂肪变性向MASH阶段进展[27]。

1.4.6 TMAO-ROS-内质网应激轴: 代谢毒性与肝细胞损伤的协同调控 TMAO-ROS-内质网应激信号轴是肠–肝轴紊乱介导肝细胞损伤的重要致病通路, 在代谢相关脂肪性肝病乃至肝硬化的发生发展过程中扮演关键角色。肠道菌群分解膳食来源的胆碱、卵磷脂等物质生成三甲胺(trimethylamine, TMA); TMA经由门静脉被转运至肝脏, 在黄素单加氧酶3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)的催化作用下转化为氧化三甲胺(TMAO)。肝脏内TMAO大量蓄积后可从多方面诱发肝细胞损伤[28], ①促进ROS过量堆积, ROS 直接破坏线粒体结构与肝细胞细胞膜完整性, 造成肝细胞生理功能紊乱; ②激活IRE1α/XBP1s介导的内质网应激通路, 持续过度的内质网应激不仅诱发肝细胞凋亡、阻滞自噬流通畅, 还能够促进促炎因子分泌, 加重肝脏炎症反应与脂毒性损伤; ③招募并激活巨噬细胞, 进一步放大局部炎症级联反应; ④活化肝星状细胞, 促进胶原合成与沉积, 加快肝纤维化进程。临床研究同样证实, 外周血清TMAO含量与肝细胞脂肪变性程度、肝纤维化分期呈显著正相关, 可作为评价肠–肝轴代谢失衡病理损伤的重要生物学标志物[29]。

1.4.7 纤维化与癌变的分子驱动链: 细胞命运异常与微环境重塑肠–肝轴 失衡引发的持续炎症、代谢紊乱, 最终会导致肝细胞命运异常(凋亡、焦亡、异常增殖)与肝脏微环境重塑, 启动纤维化与癌变的分子驱动链, 这是慢性肝病进展至肝硬化、HCC的核心病理过程, 涉及多细胞、多通路的协同调控[30]。HSC的活化是肝纤维化的核心环节: 持续的肠源性炎症信号(TNF-α、IL-6、LPS)与代谢毒性(ROS、次级胆汁酸), 通过激活TGF-β/Smad、PDGFR、PI3K-AKT等通路, 促使静息状态的HSC向肌成纤维细胞转化, 转化后的HSC大量合成I型胶原α1链(collagen type 1 α1, Col1α1)、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、纤连蛋白(fibronectin, FN)等胞外基质蛋白, 同时抑制胞外基

质降解(如基质金属蛋白酶表达量减少), 导致胞外基质大量沉积, 逐步形成肝纤维化[31]。肝细胞命运异常是癌变的始动因素。持续的炎症反应与代谢毒性, 可通过多种途径诱导肝细胞发生恶性转化: 一是JNK/p38 MAPK通路持续活化, 导致肝细胞衰老与异常增殖失衡, 增加基因突变风险; 二是次级胆汁酸、LPS等激活EGFR、PI3K-AKT、Wnt/β-catenin等促增殖通路, 促进肝细胞异常增殖; 三是抑制*TP53*等抑癌基因表达, 诱导肝细胞DNA损伤与突变; 四是诱导肝细胞凋亡抵抗, 使异常增殖的肝细胞得以存活[32]。

免疫抑制微环境的形成是驱动肝细胞癌进展及转移的重要前提。来自肠道的炎症信号可上调HCC细胞中程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达, 诱导肿瘤相关巨噬细胞发生M2型极化, 促进Treg细胞浸润并抑制$CD8^+$ CTL的免疫活性, 由此塑造免疫抑制微环境, 介导肿瘤发生免疫逃逸。与此同时犬尿氨酸等肠道菌群代谢物(kynurenine pathway代谢产物, 含喹啉酸等)通过激活HCC细胞的芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR), 促进肿瘤细胞增殖侵袭以及上皮–间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 加快肝癌转移进程[33]。上述分子事件相互关联, 形成“炎症–纤维化–癌变”的分子驱动链, 是肠–肝轴失衡介导慢性肝病进展的核心机制。

2 肠–肝轴在不同肝脏疾病中的细胞分子作用

2.1 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD/MASH)

肠道菌群代谢重编程所引发的代谢性炎症与肝细胞脂毒性相互协同, 是肠–肝轴调控MASLD发生进展的重要机制, 调控过程存在明显的阶段依赖性。单纯脂肪变性, 长期高脂、高糖饮食重塑肠道菌群构成, 一方面升高厚壁菌门/拟杆菌门值, 减少粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和罗斯氏菌属(*Roseburia*)等丁酸产生菌; 另一方面促进肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)等革兰氏阴性条件致病菌大量富集, 启动肝脏早期病理改变[34]。菌群失调直接抑制肠道上皮细胞FXR-FGF15/19信号轴, 下调紧密连接蛋白ZO-1、occludin、claudin-1的转录与表达, 同时激活 MLCK-RhoA/ROCK通路, 介导紧密连接蛋白磷酸化解离, 引发肠通透性慢性升高, 形成“代谢性肠漏”[35]。肠源性LPS、细菌肽聚糖等PAMPs经门静脉持续侵入肝脏, 与库普弗细胞表面TLR4/MD2复合物结合, 启动MyD88依赖性信号级联。该信号级联一方面可激活NF-κB通路, 促使p65核转位, 上调TNF-α、IL-6、MCP-1等促炎因子与趋化因子分泌, 招募外周单核巨噬细胞, 诱发肝脏低度慢性炎症; 另一方面其可激活MAPK/p38、JNK通路, 磷酸化抑制胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)丝氨酸位点, 阻断胰岛素信号转导, 诱发肝脏胰岛素抵抗, 进而上调SREBP-1c、ChREBP等脂合成转录因子表达, 促进肝细胞甘油三酯与胆固醇沉积[36]。

进入MASH炎症纤维化阶段后, 肠道菌群代谢紊乱进一步加剧: 菌群失调使CDCA等初级胆汁酸经去共轭/脱羟基大量转化为次级胆汁酸(DCA、LCA), FXR有效激动剂CDCA耗竭、次级胆汁酸(总体为弱激动剂)替代性蓄积, 使肠道FXR-FGF15/19信号净活性下降, 进而导致胆汁酸池扩张。TMAO、吲哚丙酸等有害代谢产物蓄积, 激活ROS-IRE1α/XBP1s内质网应激通路, 加重肝细胞脂质过氧化损伤。同时, 肠源性PAMPs与脂质毒性协同激活肝细胞与库普弗细胞NLRP3炎症小体, 介导Caspase-1剪切活化, 促进IL-1β、IL-18成熟和释放, 诱导肝细胞焦亡, 释放损伤相关分子模式(DAMPs), 进一步放大肝脏炎症级联反应。持续的炎症信号通过TGF-β1/Smad2/3、PDGF/PI3K-AKT通路, 促使静息HSC向成纤维细胞转化, 上调Col1α1、α-SMA、纤连蛋白等胞外基质蛋白表达, 启动肝纤维化进程, 为疾病向肝硬化、肝癌进展奠定分子基础[37-38]。

2.2 酒精相关性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)

肠–肝轴失衡是ALD病理进程的核心始动与放大环节, 其细胞分子机制围绕酒精直接损伤肠屏障+菌群重塑介导的双重肝损伤信号展开。长期酒精摄入通过两条途径破坏肠道屏障完整性: 其一, 酒精及其代谢产物乙醛直接结合肠道上皮细胞紧密连接蛋白, 破坏ZO-1、occludin的二聚体结构, 同时上调RhoA/ROCK信号, 促进紧密连接蛋白被内吞降解, 导致肠通透性急性升高; 其二, 酒精重塑肠道菌群结构, 抑制乳酸菌、双歧杆菌等有益菌增殖, 促进变形菌门、肠杆菌科等内毒素产生菌富集, 减少SCFAs合成, 进一步削弱肠屏障修复能力, 形成“酒精性肠

漏”[39]。肠源性LPS经门静脉大量入肝，与库普弗细胞TLR4结合，同步激活两条致病通路：一是经典NF-κB通路，启动促炎因子转录，诱发肝脏中性粒细胞浸润；二是与酒精代谢产生的ROS、乙醛蛋白加合物协同，激活NLRP3炎症小体，介导肝细胞焦亡与炎症爆发[40]。同时，酒精抑制肠道FXR信号，降低FGF15/19分泌水平，解除对肝脏CYP7A1的抑制，导致胆汁酸合成量异常增多，加剧肝细胞胆汁酸毒性损伤。此外，酒精介导的肠道菌群失调还会导致肠道嗜铬细胞5-羟色胺分泌异常，激活内脏神经通路，加重肝脏炎症与疼痛反应。菌群代谢产生的乙醇脱氢酶进一步升高局部乙醇浓度，增加肝脏代谢负担。上述分子信号相互交联，形成“肠漏–内毒素血症–肝脏炎症–肝细胞损伤”的恶性循环，推动ALD从单纯酒精性脂肪肝，进展为酒精性肝炎、肝纤维化乃至肝硬化[41]。

2.3 急性肝损伤(acute liver injury, ALI)

在急性肝损伤(药物性、缺血再灌注性、中毒性)中，肠–肝轴失衡表现为肠屏障快速崩溃与肠源性免疫风暴的急性联动效应，细胞分子调控具有快速性、剧烈性特征。以对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)过量诱发的药物性急性肝损伤为例：过量APAP在肝脏代谢过程中耗竭肝细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)，进而诱发剧烈的氧化应激；与此同时，APAP经门静脉作用于肠道上皮细胞，下调紧密连接相关蛋白表达，造成肠道屏障急性损伤。伴随上述改变，肠道菌群稳态被打破，有益菌群丰度显著降低，条件致病菌异常增殖，促使LPS、细菌DNA等PAMPs发生菌群易位并侵入肝脏[42]。易位进入肝脏的LPS激活TLR4-MyD88信号轴，继而启动下游NF-κB与MAPK通路，不仅促使氧化应激异常和线粒体功能受损，还会抑制自噬流正常运转，最终诱发肝细胞凋亡和坏死。除此之外，菌群稳态失衡能够改变APAP的肝肠代谢过程，加快毒性中间体*N*-乙酰–对–苯醌亚胺(*N*-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI)合成，形成协同损伤效应，加重药物诱导的急性肝损伤。此外，菌群代谢产物SCFAs减少，无法激活GPR43-Nrf2抗氧化通路，削弱肝脏自身抗损伤能力[43]。肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)：肝脏缺血期肠道低氧、缺血，直接激活肠道上皮细胞肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)通路，快速降解紧密连接蛋白，肠屏障完整性瞬时丧失。再灌注期，大量肠源性LPS、细菌DNA侵入肝脏，激活库普弗细胞TLR4-NF-κB通路，释放大量ROS、促炎因子，触发肝脏无菌性炎症。同时，线粒体DNA释放激活STING信号通路，加剧肝细胞凋亡与炎症浸润。SCFAs-GPR43通路可通过抑制NLRP3炎症小体活化、减少促炎因子释放，发挥内源性保护作用，但在严重I/R损伤中该通路快速失活，难以阻断急性损伤进程[44]。

2.4 病毒性肝炎(慢性乙型/丙型肝炎)

肠–肝轴通过调控宿主抗病毒免疫与病毒复制微环境，介导病毒性肝炎慢性化与肝损伤进展，其细胞分子机制聚焦于免疫逃逸与病毒复制的协同调控。在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)状态下，HBV感染会降低肠道菌群多样性，表现为拟杆菌门丰度下降，变形菌门、梭菌属富集，继而造成肠道屏障受损并促使LPS发生易位。易位入肝的LPS激活肝细胞TLR4-MyD88信号通路，进而抑制JAK-STAT干扰素信号轴，降低I型干扰素及干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, *ISGs*)的表达水平，削弱机体抗病毒免疫能力，促进HBV共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)转录与病毒复制。钠–牛磺胆酸共转运多肽(sodium-taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)受体为HBV/HDV进入肝细胞的功能性受体，TNF-α能够上调肝细胞NTCP受体的表达，减轻肝损伤[45-46]。

此外，菌群失调介导肠道黏膜免疫失衡，Th17/Treg比例升高，促炎因子IL-35分泌量增多，Treg细胞免疫抑制功能增强，形成免疫耐受微环境，阻碍HBV特异性CTL细胞活化，导致病毒持续感染与肝脏慢性炎症[47]。在慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)中，HCV感染诱发门静脉高压，造成肠道淤血水肿，肠道黏膜屏障受损，进而促进脂多糖(LPS)及细菌DNA发生易位。易位的细菌DNA激活肝脏免疫细胞的TLR9通路，促使IL-10、TGF-β等抑炎因子大量释放，诱导Treg细胞增殖以及巨噬细胞向M2型极化，抑制HCV特异性T细胞的免疫应答，最终介导病毒实现免疫逃逸。与此同时，TLR9通路活化能够刺激肝星状细胞活化，促进细胞外基质大量沉积，加快肝纤维化进程。即使采用直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)清除体内HCV后，前期形成的肠道菌群紊乱与肠屏障损伤依旧难以被彻底修复，

持续存在的肠源性炎症信号仍可推动肝纤维化继续发展[23]。

2.5 肝硬化

肝硬化阶段肠–肝轴失衡进入不可逆恶性循环, 细胞分子层面表现为肠屏障、肝脏代谢、全身免疫的三重紊乱, 是肝硬化并发症发生的核心分子基础。肝硬化患者门静脉高压持续加重, 导致肠道黏膜淤血、缺氧, 激活MLCK-RhoA/ROCK与NF-κB通路, 全面下调紧密连接蛋白、黏液蛋白(MUC2)表达, 同时破坏肠道血管屏障(gut-vascular barrier, GVB), 引发细菌易位与PAMPs大量入血, 形成顽固性内毒素血症[48]。肠源性LPS、TMAO、胆汁酸等持续激活肝脏TLR4/NLRP3炎症通路, 促使库普弗细胞、肝星状细胞持续活化, TGF-β1/Smad、CTGF/ERK通路被过度激活, 胞外基质大量合成且降解不足, 肝纤维化不可逆进展为肝硬化[49]。同时, 肠–肝轴失衡介导的慢性全身性炎症, 激活交感神经系统与肾素–血管紧张素系统, 诱发水钠潴留、门静脉高压进一步加重, 参与腹水、食管胃底静脉曲张的形成; 肠源性氨、内毒素、吲哚等代谢产物无法被肝脏有效代谢, 透过血脑屏障诱发肝性脑病; 菌群失调与免疫紊乱相互作用, 导致机体免疫麻痹, 显著增加自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征等严重并发症的发生风险。此阶段肠–肝轴失衡已从局部肝肠信号紊乱, 演变为全身多器官功能障碍的核心驱动因素[50]。

2.6 肝细胞癌(HCC)

肠–肝轴通过代谢致癌、炎症促癌、免疫抑癌三重分子网络, 介导HCC的发生、发展与转移, 是肝癌恶性进展的关键远端调控轴。肠道菌群失调介导的代谢紊乱是HCC发生的始动因素。厚壁菌门、拟杆菌门失衡导致次级胆汁酸(DCA、LCA)大量生成, 通过激活肝细胞表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Wnt/β-catenin通路, 促进细胞异常增殖[51-52]; TMAO通过激活NF-κB、PI3K-AKT通路, 抑制*TP53*抑癌基因表达, 诱导肝细胞DNA损伤与突变; 肠源性LPS持续激活TLR4-NF-κB炎症通路, 重塑慢性炎症促癌微环境, 推动肝细胞恶性转化。在HCC进展阶段, 部分肠道共生菌(如*Collinsella mitsuokai*)可通过破损的肠屏障进入循环, 定植于肝癌微环境, 其代谢产物喹啉酸直接结合并激活HCC细胞表面含免疫球蛋白–表皮生长因子同源结构域-2酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like homology domains-2, TIE2), 介导PI3K-AKT-mTOR通路磷酸化活化, 促进HCC细胞增殖、侵袭与EMT。同时, 肠源性炎症信号诱导HCC细胞PD-L1高表达, 促进肿瘤相关巨噬细胞向M2型极化、Treg细胞浸润, 抑制$CD8^+$ CTL细胞活化, 构建免疫抑制性肿瘤微环境, 介导肿瘤免疫逃逸与化疗、免疫治疗耐药。此外, 肠道菌群代谢产物还可通过调控肿瘤血管生成、EMT, 促进HCC肝内转移与远处转移, 成为HCC恶性进展与预后不良的关键分子标志物[53]。

3 基于肠–肝轴的生物标志物

肠–肝轴稳态破坏参与慢性肝病起病、病情进展及远期结局的全过程。在病理过程中, 伴随肠黏膜屏障缺损、肠道菌群重塑与代谢谱紊乱以及免疫通路过度活化, 外周血、粪便、尿液及胆汁中会出现特征性分子改变, 可为无创检测标志物的筛选提供候选样本基质与理论基础。近年来, 以肠屏障功能指标、菌群标志物、菌群代谢物、免疫炎症分子、肝–肠协同调控轴分子为核心的肠–肝轴相关生物标志物体系逐步建立, 在肝病早期预警、无创分期、预后评估及疗效监测中展现出重要临床转化价值。从分子层面深入解析肠–肝轴生物标志物的病理意义, 有助于实现肝脏疾病的精准分层与个体化干预。

3.1 肠屏障功能相关标志物

肠屏障完整性破坏是肠–肝轴失衡的起始环节, 其功能异常可通过循环及粪便中的特异性分子进行定量评估, 这类标志物可直接反映肠漏的发生与严重程度, 是肠–肝轴失衡的早期预警信号。连蛋白(Zonulin)是目前最具代表性的肠通透性功能性标志物, 作为调控肠道上皮紧密连接组装与解离的关键蛋白, 其通过激活蛋白酶依赖性信号通路, 调控occludin、ZO-1的磷酸化过程, 直接决定肠屏障通透性[54]。临床研究证实, MASLD、酒精性肝病、肝硬化及HCC患者血清连蛋白水平显著升高, 且与肝脂肪变性程度、肝组织炎症活动度、肝纤维化分期及门静脉压力呈正相关, 作为肠–肝轴失衡起始环节的核心外周检测指标, 相较于传统通透性检测, 具备无创、可重复、定量精准的优势[55]。此外, 肠上皮细胞特异性损伤标志物可直观反映肠黏膜结构破损程度, 其中肠道型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty-ac-

id-binding protein, I-FABP)仅表达于成熟肠道上皮细胞, 当肠屏障受损、上皮细胞凋亡裂解时, I-FABP快速被释放入血。在急性肝损伤、酒精性肝损伤中, 其血清水平可早于肝功能指标升高, 与肠黏膜坏死程度呈高度正相关[56]; 抗occludin抗体、抗ZO-1抗体等自身抗体, 是肠屏障结构蛋白暴露引发的自身免疫产物, 在慢性肝病肠屏障慢性损伤患者中阳性率显著升高[63]。*D*-乳酸、LPS、可溶性白细胞分化抗原14(soluble cluster of differentiation antigen 14, sCD14)作为肠源性分子渗漏的直接指标, 可反映肠屏障功能损伤程度, 其中sCD14作为LPS的协同受体, 其血清水平无需结合LPS检测, 即可独立评估肠源性内毒素血症负荷, 在肝硬化患者中, sCD14水平与免疫麻痹、自发性腹膜炎发生风险及远期生存率密切相关, 是评估肠–肝轴失衡下游炎症损伤的重要替代指标[57]。

3.2 肠道菌群结构与功能标志物

高通量测序技术(16S rRNA、宏基因组、宏转录组)的应用, 推动了以菌群多样性、物种丰度、功能通路为核心的菌群标志物体系建立, 实现了肠–肝轴失衡的微观生态层面精准表征[52,58]。在菌群多样性层面, α多样性(菌群丰富度、均匀度)降低是各类肝病肠–肝轴失衡的共同特征, MASLD、ALD、病毒性肝炎及HCC患者粪便菌群的Chao1指数、Shannon指数均显著低于健康人群, 且多样性下降程度与肝纤维化分期呈线性相关; β多样性分析可区分肝病患者与健康人群的菌群群落结构差异, 成为肝病辅助诊断的生态学依据[58]。在菌群物种层面, 厚壁菌门丰度降低、变形菌门丰度升高, 厚壁菌门/拟杆菌门值异常升高; 在属种水平上, *Faecalibacterium*、*Roseburia*、*Lachnospiraceae*等产丁酸有益菌显著耗竭, *Enterobacteriaceae*、*Bacteroides fragilis*、*Desulfovibrio*等革兰氏阴性致病菌过度富集, 而*Collinsella mitsuokai*、*Lactobacillus rhamnosus*等特定菌种的丰度变化, 与HCC的发生、侵袭转移及免疫治疗应答高度相关, 具备特异性肿瘤预警与疗效监测价值[59]。从菌群功能层面出发, 依托宏基因组与宏转录组的功能注释结果, 可识别出与肠–肝轴失衡相关的关键功能改变: 胆汁酸去共轭及脱羟基代谢通路激活, 脂多糖合成与转运增强, TMA合成相关菌群基因表达上调, 而SCFAs合成通路功能减弱[60]。相较于单一菌群物种标志物, 菌群功能通路标志物能够规避个体基线菌群组成差异带来的干扰, 稳定性更强, 可以更加精准表征菌群紊乱诱发肠–肝轴失衡的致病活性[61]。

3.3 菌群代谢物标志物

菌群代谢物是连接肠道微生态与肝脏病理表型的关键信使, 也是肠肝信号交流的直接载体。其在外周血、尿液及粪便中的谱式变化可直接反映肠肝–轴功能状态, 具备灵敏度高、靶标明确、可动态监测、易于临床转化等优势, 是目前肠–肝轴生物标志物研究的核心方向。肠道菌群及其代谢物失衡可能先于肿瘤显现, 通过肠–肝轴影响肠屏障、慢性炎症、免疫监视与代谢稳态, 参与促肿瘤微环境形成, 从而为肝硬化人群提供更上游的风险分层线索。

3.3.1 *胆汁酸代谢谱* 胆汁酸是肠–肝轴的核心调控信号分子, 其分子组成、共轭状态、组织分布及循环池大小, 可全面反映FXR-FGF15/19肝肠调控轴功能与菌群代谢活性[62]。健康人体胆汁酸以初级结合型胆汁酸为主, 而当肠–肝轴失衡时, 菌群胆汁酸代谢酶异常活化, 导致初级胆汁酸向疏水毒性次级胆汁酸转化量增多。MASLD与ALD患者外周血与粪便中, 脱氧胆酸(DCA)、石胆酸(LCA)水平显著升高, 初级/次级胆汁酸值降低; 肝硬化患者表现为胆汁酸池扩张, 血浆总胆汁酸、结合型胆汁酸水平异常升高; HCC患者则呈现特异性胆汁酸谱偏移, DCA/LCA值、甘氨结合型胆汁酸比例显著升高, 且与肿瘤分期、微血管侵犯等临床病理特征相关[59,63]。胆汁酸各亚组分及其比值能够鉴别单纯性脂肪肝与代谢相关脂肪性肝炎(MASH), 还可判断显著肝纤维化并预估肝硬化失代偿发生风险, 其诊断效能优于传统血清学肝功能指标。

3.3.2 *短链脂肪酸(SCFAs)* 乙酸、丙酸、丁酸等SCFAs是肠道有益菌发酵膳食纤维的终产物, 不仅是肠上皮细胞的主要能量来源, 更是调控肠屏障、抑制肝脏炎症的关键代谢物。各类肝病患者粪便与外周血中的SCFAs浓度均显著降低, 尤以丁酸水平下降最为明显, 且其降低程度与肠屏障损伤程度、肝脏炎症活动度呈负相关[26,64]。丁酸可通过抑制HDAC、激活AMPK通路发挥抗炎、抗氧化作用, 其水平可直接反映肠黏膜修复能力与肝脏抗炎潜能[64]。发酵食品中的益生菌/活性微生物、代谢产物(如短链脂肪酸)、生物活性物质可重塑肠道菌群组成与功能,

改善肠屏障、调节免疫与代谢, 从而影响肝脏脂质代谢与炎症状态, 动态监测SCFAs水平, 可评估靶向肠–肝轴干预措施的疗效, 是反映肠–肝轴稳态恢复情况的核心代谢标志物[65]。

3.3.3 氧化三甲胺(TMAO)及其前体 TMAO是肠道菌群介导的典型致病性代谢物, 饮食中的胆碱、卵磷脂、肉碱经菌群代谢生成TMA, 经门静脉入肝后在FMO3催化下氧化为TMAO。TMAO上调肌成纤维细胞标志蛋白α-SMA表达, 并促进细胞外基质(ECM)产生, 升高氧化应激水平, 预先抑制内质网应激激酶可阻断TMAO的上述效应[66]。临床队列研究证实, 血清TMAO水平与MASLD肝脂肪变性及炎症分级、肝硬化Child-Pugh分级、HCC肿瘤TNM分期及预后均呈显著正相关, 血清TMAO水平是反映肠源性代谢毒性、评估肠–肝轴失衡致病效应的代表性小分子标志物[67]。

3.3.4 芳香族氨基酸代谢产物 色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸的菌群代谢产物, 包括吲哚丙酸、吲哚硫酸盐、对甲酚硫酸盐、苯乙酰谷氨酰胺等, 在肝硬化、HCC患者中血清水平显著升高[68]。这类代谢物可通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)通路, 诱发全身慢性炎症、破坏血管内皮功能、加重血脑屏障损伤, 参与肝性脑病、肝肾综合征等并发症的发生, 其血清水平可评估肠–肝轴紊乱程度、肝功能失代偿风险及远期预后[48]。

3.4 免疫炎症与肝肠信号轴分子标志物

肠–肝轴失衡可诱发肝脏固有免疫过度活化与肠–肝信号交互紊乱, 上述病理改变可借助循环特异性分子标志物实现定量检测, 进而对肠–肝轴失衡介导的下游病理信号通路开展精准表征。在模式识别受体介导的炎症信号层面, LPS、细菌DNA等病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)可持续激活TLR4/NLRP3信号通路, 促使血清中TNF-α、IL-6、IL-1β、IFN-γ、MCP-1等促炎细胞因子及趋化因子表达上调。该类分子的循环水平与肝组织炎症活动度、肝细胞损伤程度呈高度相关性, 可用于反映肝脏对肠源性炎症的应答强度[69]。NLRP3炎症小体活化产物IL-18、肝细胞焦亡/凋亡标志物HMGB1、CK-18片段, 可区分肝细胞死亡方式, 评估急性肝损伤、重症肝炎的肝细胞坏死程度[70]。在肠–肝协同调控轴相关分子层面: FGF19作为回肠FXR激活诱导产生的肠源细胞因子(enterokine), 其血清水平可直接反映胆汁酸-FXR肝–肠调控轴的功能状态; 而FGF21主要由肝脏及脂肪组织合成, 受PPARα、THR-β信号调控, 二者来源与调控通路存在显著差异。JAK-STAT通路蛋白、p-NF-κB p65等磷酸化信号分子可用于量化肝–肠免疫信号的激活程度。上述分子不仅可作为疾病生物标志物, 还可作为靶向干预的药效学评价指标, 适用于监测益生菌、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、受体激动剂等以肠–肝轴为靶点的治疗方案疗效[70-71]。

3.5 多组学整合标志物与人工智能预测模型

单一生物标志物易受个体饮食、药物、基础疾病等因素影响, 难以全面反映肠–肝轴复杂网络的失衡状态, 基于宏基因组、代谢组、转录组、蛋白质组的多组学整合策略, 结合机器学习算法, 可构建高灵敏度、高特异性的肠–肝轴相关肝病预测模型[72]。通过整合菌群丰度、菌群代谢物、循环炎症因子、肝功能指标等多维度数据, 筛选出的“菌群–代谢物–炎症因子”组合标志物, 在早期MASLD筛查、MASH与单纯脂肪肝鉴别、显著肝纤维化的无创诊断及早期HCC预警中, 其准确度与特异度均显著优于天门冬氨酸氨基转移酶–血小板比值指数(ast-to-platelet ratio index, APRI)、纤维化-4指数(fibrosis-4 index, FIB-4)等传统无创模型。基于机器学习的肠–肝轴标志物预测模型, 可实现肝活检组织学状态的预判, 降低侵入性肝活检需求, 推动肝脏疾病从有创诊断向无创精准诊断转变, 是肠–肝轴标志物临床转化的核心方向。

3.6 临床转化挑战与未来方向

肠–肝轴相关生物标志物具有无创、动态、可量化、机制关联紧密等优势, 在肝病一级预防、早期预警、危险分层、疗效监测及预后判断中展现出广阔的应用前景。然而, 其临床转化仍面临诸多挑战: 一是缺乏统一的样本处理、检测及结果判读标准; 二是不同人群、地域的菌群与代谢物基线差异较大, 标志物阈值难以统一; 三是多数标志物仍处于单中心、小样本验证阶段, 前瞻性队列研究证据不足; 四是部分标志物检测成本较高, 难以普及。未来需开展多中心、大样本、前瞻性临床研究, 建立标准化检测体系, 优化标志物组合模型, 推动肠–肝轴生物标志物从科研探索走向临床常规应用, 实现肝脏疾病的精准化、个体化诊疗。

4 展望

肠–肝轴失衡是多种肝脏疾病发生发展的核心病理基础，其本质是肠屏障损伤、肠道菌群结构与代谢重塑及肝脏免疫代谢通路异常激活构成的病理性分子网络。在代谢相关脂肪性肝病(MASLD)、酒精性肝病、急性肝损伤、病毒性肝炎、肝硬化及肝细胞癌(HCC)等不同疾病进程中，肠–肝轴既存在共性机制，又具有疾病特异性特征，共同驱动疾病的发生与进展；基于肠–肝轴的生物标志物体系，为肝脏疾病的无创诊断与预后评估提供了新方向。

靶向肠–肝轴是当前极具前景的干预策略，已形成多条路径：肠道菌群移植(FMT)通过重建患者肠道微生态稳态、修复肠屏障功能，减少肠源性分子易位，可降低肝硬化患者肝性脑病复发率，改善MASLD患者的肝脂肪变性与胰岛素抵抗，减轻急性肝损伤[73-74]；益生菌、益生元及合生元选择性促进有益菌增殖、抑制致病菌生长，增强肠屏障完整性并抑制TLR4/NLRP3炎症通路过度激活，可辅助降低血清内毒素及炎症因子水平，改善慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗应答，延缓肝纤维化进展[75]；以FXR、TGR5为靶点的受体激动剂可调控胆汁酸代谢、修复肠屏障、减轻肝脏脂质沉积与炎症损伤，FXR激动剂奥贝胆酸已用于原发性胆汁性胆管炎治疗并在MASH治疗中展现疗效，瑞美替罗(resmetirom)作为甲状腺激素受体β激动剂成为首个获美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准的MASH治疗药物[76]。TLR4抑制剂、NLRP3炎症小体抑制剂及ROS清除剂等，作为针对肠源性损伤所致肝脏炎症的关键靶点性干预(如NLRP3受ROS/DAMPs激活、TAK-242抑制TLR4信号)，具有阻断肠源炎症信号的潜在价值。中医药亦可基于“从肠治肝”理论，通过调节肠道菌群、修复肠屏障、降低内毒素血症，多靶点调控肠–肝轴失衡。

尽管肠–肝轴研究正逐步走向临床转化，但其仍面临诸多挑战：基础研究多依赖动物模型，与人类肝病病理机制存在差异；菌群干预疗效存在显著个体差异，精准干预方案尚未建立；靶向肠–肝轴药物的长期安全性、最优剂量及疗程仍需大规模临床验证；相关生物标志物的标准化检测体系尚不完善。未来研究应聚焦多组学技术融合，深入解析肠–肝轴的细胞分子调控网络；借助合成生物学与基因工程技术，开发精准靶向肠–肝轴的新型干预手段；探索肠–肝轴调控与肝病免疫治疗、靶向治疗的协同效应；并通过大规模临床队列研究，推动肠–肝轴标志物与干预策略的临床转化。随着基础研究与临床转化的不断深入，肠–肝轴将在肝脏疾病的精准防治中发挥日益重要的作用。

参考文献 (References)

[1] Battle A, Mudd J, Ahlenstiel G, et al. Liver cirrhosis: evolving definitions, and recent advances in diagnosis, prevention and management [J]. Livers, 2025, 5(3): 28.

[2] Alamgir M, Sohal A, Kowdley K V. Efimosfermin for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH): mechanism of action, clinical development and emerging therapeutic potential [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2026, 20: 560039.

[3] Che H T, Gao Y D, Xu Y H, et al. Organ cross-talk: molecular mechanisms, biological functions, and therapeutic interventions for diseases [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2026, 11(1): 8.

[4] Acierno C, Barletta F, Caturano A, et al. Alcohol consumption and liver metabolism in the era of MASLD: integrating nutritional and pathophysiological insights [J]. Nutrients, 2025, 17(13): 2229.

[5] Li Z R, Samui S, Liu J, et al. Gut microbiome and metabolic health: mechanisms and precision interventions [J]. Gut Microbes, 2026, 18(1): 2644677.

[6] Shen T H, Yu X, Zhou C, et al. Review of the mechanisms of the biliary-enteric axis in the development of cholangiocarcinoma [J]. World Journal of Clinical Oncology, 2025, 16(4): 102374.

[7] Yan L, Li H, Qian Y L, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation: a new strategy for Alzheimer’s disease intervention through the brain-gut-microbiota axis? [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2024, 16: 1334887.

[8] Wei S H, Lu J. Microbial modulation of the gut-liver axis in autoimmune liver diseases [J]. Seminars in Liver Disease, 2025, 45(4): 498-516.

[9] Díaz-Rodríguez Y L, Anaya-Ambriz E J, Méndez-Ríos P C, et al. The impact of gut microbial metabolomics on type 2 diabetes development in people living with HIV [J]. Metabolites, 2025, 15(9): 627.

[10] Zuo S Y, Ma J H, Li X, et al. The dual role of gut microbiota and their metabolites in hepatocellular carcinoma: a context-dependent framework [J]. Microorganisms, 2025, 14(1): 73.

[11] Yang Y, Ren Y Z, Ma T, et al. Research advances in the role of circulating microorganisms in gastrointestinal tumors (review) [J]. Molecular and Clinical Oncology, 2026, 24(6): 40.

[12] Ganapathy T, Yuan J T, Ho M Y M, et al. Adipocyte FMO3-derived TMAO induces WAT dysfunction and metabolic disorders by promoting inflammasome activation in ageing [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 8873.

[13] Kong C, Yang M F, Yue N N, et al. Restore intestinal barrier integrity: an approach for inflammatory bowel disease therapy [J]. Journal of Inflammation Research, 2024, 17: 5389-5413.

[14] Fousekis F S, Mpakogiannis K, Lianos G D, et al. Gut-liver axis,

microbiota, bile acids, and immune response in pathogenesis of primary sclerosing cholangitis: an overview [J]. Journal of Clinical Medicine, 2025, 14(21): 7817.

[15] Li S, Wang C, Zhang L, et al. Tight junction dysfunction and cytoskeletal remodeling in Hirschsprung-associated enterocolitis: a decade of mechanistic insights and therapeutic prospects [J]. Molecular Medicine Reports, 2026, 33(1): 28.

[16] Chen Y N, Fang Y, Lyu Z B, et al. Microbiome modulation of tumorigenesis and immune responses [J]. Journal of Biomedical Science, 2026, 33(1): 4.

[17] Wang X J, Lu G Z, Zhou Y X, et al. GLP-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: mechanistic networks and translational implications: a review [J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2026, 49(9): 2167-2189.

[18] Modica S, Gadeta R M, Moschetta A. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm [J]. Nuclear Receptor Signaling, 2010, 8: e005.

[19] Basaly V, Henry Z R, Taylor R E, et al. Mutation of PXR phosphorylation motif at Ser347 disrupts lipid and bile acid homeostasis in diet-induced metabolic dysfunction-associated steatohepatitis in mice [J]. Drug Metabolism and Disposition, 2026, 54(2): 100222.

[20] Shen H Y, Liangpunsakul S, Iwakiri Y, et al. Immunological mechanisms and emerging therapeutic targets in alcohol-associated liver disease [J]. Cellular & Molecular Immunology, 2025, 22(10): 1190-1204.

[21] Sayaf K, Battistella S, Russo F P. NLRP3 inflammasome in acute and chronic liver diseases [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(8): 4537.

[22] Sun Y W, Zhao B W, Li H F, et al. Overview of ferroptosis and pyroptosis in acute liver failure [J]. World Journal of Gastroenterology, 2024, 30(34): 3856-3868.

[23] Gross J L, Basu R, Bradfield C J, et al. Bactericidal antibiotic treatment induces damaging inflammation via TLR9 sensing of bacterial DNA [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 10359.

[24] 杨勤秦, 刘亚东, 王延峰, 等. 血清 miR-122、STING mRNA 与慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗结局相关性研究[J]. 中国医药生物技术, 2026, 21(1): 19-25.
Yang Q Q, Liu Y D, Wang Y F, et al. Correlation between serum miR-122, STING mRNA and antiviral treatment outcome in patients with chronic hepatitis B [J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2026, 21(1): 19-25.

[25] Sen D, Bisht S, Gupta S. Unravelling inflammation-driven mechanisms in hepatocellular carcinoma: therapeutic targets and potential interventions [J]. Egyptian Liver Journal, 2025, 15(1): 46.

[26] Ahmad S, Ali S, Rehman U A, et al. SCFAs' pleiotropic role in pathogenesis and salutogenesis: mechanisms in exacerbation and regulation of inflammation and fibrosis from gut to host [J]. Journal of Medical Microbiology, 2026, 75(1): 002117.

[27] Zhang C Y, Shi J N, Shi L J. Natural products intervene in non-alcoholic fatty liver disease by regulating the AMPK signaling pathway: preclinical evidence and mechanism [J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1696506.

[28] Gao Q, Li T T, Al-Ansi W, et al. TMAO accumulation induced by hyperglycemia triggers endoplasmic reticulum stress in the mouse liver [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2025, 69(23): e70278.

[29] Kazdal S M, Arpa M, Keklikkıran Ç, et al. The relationship between adherence to the Mediterranean diet, oxidative stress, trimethylamine N-oxide, and inflammatory markers in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. Nutrients, 2026, 18(14): 2231.

[30] Wu X M, Hou L Y, Liu C, et al. Targeting the gut microbiota-bile acid-FXR axis: the therapeutic mechanism of Yudantong decoction in cholestatic liver disease [J]. Current Medical Science, 2026, 46(3): 851-865.

[31] Torre R A, Vallverdú J, Xu Z P, et al. Trajectory analysis of hepatic stellate cell differentiation reveals metabolic regulation of cell commitment and fibrosis [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 1489.

[32] Chen F L, Lyu L, Xing C Y, et al. The pivotal role of TGF-β/Smad pathway in fibrosis pathogenesis and treatment [J]. Frontiers in Oncology, 2025, 15: 1649179.

[33] Basson C, Serem J C, Hlophe Y N, et al. The tryptophan-kynurenine pathway in immunomodulation and cancer metastasis [J]. Cancer Medicine, 2023, 12(18): 18691-18701.

[34] Pillai S S, Ashraf A P. Gut microbiota and metabolic health: from dysbiosis to therapeutics [J]. Diabetes Therapy, 2026, 17(4): 483-497.

[35] Ma L, Yuan C Y, Cao X Y, et al. Sennoside A alleviates HFD-induced MAFLD by protecting intestinal barrier function through TLR4/NF-κB and mitochondrial quality control [J]. Pathology, Research and Practice, 2026, 283: 156482.

[36] Gao H H, Bai H M, Su Y Y, et al. Fecal microbiota transplantation from Helicobacter pylori carriers following bismuth quadruple therapy exacerbates alcohol-related liver disease in mice via LPS-induced activation of hepatic TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling [J]. Journal of Translational Medicine, 2025, 23(1): 627.

[37] Zhou X, Xu H M, Wang H, et al. Roles and mechanisms of Pueraria lobata radix in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2026, 369: 121891.

[38] Coffey J C, Walsh D, Dockery P. The mesenteric model of abdominal anatomy [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2026, 23(9): 669-670.

[39] Wang J P, Wang X Y, Zhuo E, et al. Gut-liver axis in liver disease: from basic science to clinical treatment (review) [J]. Molecular Medicine Reports, 2025, 31(1): 10.

[40] Zheng Y G, Ying H L, Shi J Y, et al. Fucoxanthin protects against acute liver injury by inhibiting NOD-like receptor protein 3 inflammasome-mediated pyroptosis through the mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappa B pathway [J]. Phytotherapy Research, 2026, 40(7): 4471-4484.

[41] Hsu C L, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease [J]. Nature Reviews Microbiology, 2023, 21(11): 709-723.

[42] Lü L X, Ren S Q, Jiang H Y, et al. The oral administration of Lacticaseibacillus casei Shirota alleviates acetaminophen-induced liver injury through accelerated acetaminophen metabolism via the liver-gut axis in mice [J]. mSphere, 2024, 9(1): e00672-23.

[43] Tang M Y, Xie H, Tao J T, et al. Pathophysiological relevance and therapeutic outlook of GPR43 in atherosclerosis [J]. Biochemistry and Cell Biology, 2024, 102(6): 418-429.

[44] Wang Z Y, Fang X Y, Yu Z H, et al. Bacillus velezensis MZ09

alleviates DSS-induced colitis in piglets by remodeling the intestinal microbiota activating the SCFAs-GPR43-STAT3 pathway and suppressing NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. Journal of Animal Science and Biotechnology, 2025, 16(1): 120.

[45] Yan H, Zhong G C, Xu G W, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus [J]. eLife, 2012, 1: e00049.

[46] Yongbo X Z, Li X, Chen H R, et al. Anti-gallstone effects of Jieshiqing capsule and its active component verbascoside and the underlying mechanisms [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2026, 371: 122106.

[47] Gu J, Wang Y, Zhang X C, et al. Expression of IL-35 in the prophase of liver failure and its immune regulatory interaction with glucocorticoids [J]. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets, 2026, 26: e18715303457167.

[48] Chang L Y, Liu Y, Li H P, et al. Gut microbiome and its metabolites in liver cirrhosis: mechanisms and clinical implications [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2025, 15: 1717696.

[49] Pfisterer N, Lie-Ungurean I, Maurer J, et al. The link of portal-hypertensive gastropathy to anaemia, systemic inflammation and disease progression in cirrhosis [J]. Liver International, 2026, 46(6): e70700.

[50] McGettigan B, Hernandez-Tejero M, Malhi H, et al. Immune dysfunction and infection risk in advanced liver disease [J]. Gastroenterology, 2025, 168(6): 1085-1100.

[51] Wang X R, Zhang B, Jiang R Q. Microbiome interplays in the gut-liver axis: implications for liver cancer pathogenesis and therapeutic insights [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2025, 15: 1467197.

[52] Li Q Z, Liu Y F. Analyzing the gut-liver axis: a dual role of the microbiome in the genesis, progression, and treatment of liver cell carcinoma [J]. Frontiers in Microbiology, 2025, 16: 1701101.

[53] Deng Z, Mei S, Ouyang Z G, et al. Dysregulation of gut microbiota stimulates NETs-driven HCC intrahepatic metastasis: therapeutic implications of healthy faecal microbiota transplantation [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2476561

[54] Ciurea N A, Pantea C M, Grama P, et al. Fecal zonulin as a non-invasive marker of intestinal permeability: findings from a prospective cohort study [J]. Medicina, 2025, 61(9): 1527.

[55] Eun S E, Kim J W, Kwon D, et al. Active hexose correlated compound modulates gut microbiota and improves intestinal barrier function in a high-fat diet-induced NAFLD in rats [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2026, 70(1): e70345.

[56] 韩才均, 朴美花, 黄媛, 等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)在慢加急性肝衰竭发生发展中的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1633-1638.
Han C J, Piao M H, Huang Y, et al. Predictive value of serum intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) in the occurrence and development of acute-on-chronic liver failure [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2024, 40(8): 1633-1638.

[57] Gao Z Y, Zhao B Y, Mu G Q, et al. Microbiota-liver axis and host transcriptomic mechanisms underlying the anti-obesity effects of Bifidobacterium animalis DPU-MWFBA in early-life overfeeding [J]. Food Microbiology, 2026, 140: 105216.

[58] 马驰, 杨涓, 郑盛, 等. 基于16S rDNA基因测序技术探索慢性肝病患者的肠道菌群特征[J]. 肝脏, 2025, 30(5): 683-689.
Ma C, Yang J, Zheng S, et al. Exploration of intestinal flora characteristics in patients with chronic liver disease based on 16S rDNA gene sequencing [J]. Liver, 2025, 30(5): 683-689.

[59] Wang Y Y, Xu H G, Zhou X Q, et al. Dysregulated bile acid homeostasis: unveiling its role in metabolic diseases [J]. Medical Review, 2024, 4(4): 262-283.

[60] Buchynskyi M, Kamyshna I, Halabitska I, et al. Unlocking the gut-liver axis: microbial contributions to the pathogenesis of metabolic-associated fatty liver disease [J]. Frontiers in Microbiology, 2025, 16: 1577724.

[61] Chen P Y, Geng Q, Zhu W Y, et al. Gut microbiota-driven pre-metastatic niche formation in colorectal cancer liver metastasis: mechanisms and translational significance [J]. Gut Pathogens, 2026, 18(1): 48.

[62] Mihăilă D, Domnariu H P, Moga D F, et al. Metabolic reprogramming driven by modifiable lifestyle factors in metabolic syndrome and alcohol-related liver disease: a narrative review [J]. Metabolites, 2026, 16(4): 224.

[63] 王璐, 韩易宸, 韩英. 原发性胆汁性胆管炎与胆汁酸代谢[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(11): 875-878.
Wang L, Han Y C, Han Y. Primary biliary cholangitis and bile acid metabolism [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2017, 25(11): 875-878.

[64] Lau H C K, Zhang X, Yu J. Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2025, 22(9): 619-638.

[65] Wesołek-Leszczyńska A, Rosiejska D, Bogdańska K, et al. Fermented foods and the gut-liver axis: modulation of MASLD through gut microbiota [J]. Nutrients, 2026, 18(3): 542.

[66] Sudi S, Suresh S D, Kolli T, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes fibrotic activation of quiescent valvular interstitial cells via endoplasmic reticulum stress [J]. Scientific Reports, 2025, 16(1): 2269.

[67] Duan Y N, Yang M T, Li M M, et al. Microbiome and metabolite signatures for cirrhosis to HCC risk stratification: progress, controversies, and gaps [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2026, 16: 1793213.

[68] Reshetova M, Markin P, Appolonova S, et al. Tryptophan metabolites in the progression of liver diseases [J]. Biomolecules, 2024, 14(11): 1449.

[69] Tornai D, Mitchell M C, McClain C J, et al. Longitudinal assessment of the circulating cytokine profile of severe alcoholassociated hepatitis [J]. Hepatology, 2026, 84(5): 1486-1502.

[70] Yang D, Kim B, Kim J W. Mechanistic insights into hepatic cell type-specific contributions to acetaminophen-induced acute liver injury [J]. World Journal of Gastroenterology, 2025, 31(45): 112720.

[71] Liu X Y, Jing M L, Yang Y Y, et al. FGF family in health and disease [J]. Molecular Biomedicine, 2026, 7(1): 33.

[72] Wang L Y, Wang H T, Wu J, et al. Gut microbiota and metabolomics in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: interaction, mechanism, and therapeutic value [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2025, 15: 1635638.

[73] Bendé-Ubieto R, Cubero F J, Nevzorova Y A. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2331460.

[74] Chen Y C, Du H Y, Zhou W X, et al. Tamoxifen induced hepatotoxicity via gut microbiota-mediated hyodeoxycholic acid depletion and farnesoid X receptor signaling disruption [J]. Gut Microbes, 2026, 18(1): 2610077.

[75] Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. British Journal of Nutrition, 2017, 117(5): 662-668.

[76] Song G Y, Xie Y X, Yi L L, et al. Bile acids affect intestinal barrier function through FXR and TGR5 [J]. Frontiers in Medicine, 2025, 12: 1607899.